



In silico дослідження S-алкілпохідних 4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу як потенційних біологічно активних сполук

Т. С. Британова 

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Гетероциклічні сполуки посідають провідне місце у створенні нових біологічно активних речовин. Особливий науковий інтерес привертають пірол та 1,2,4-тріазол. Поєднання цих фрагментів у межах однієї молекули є перспективним підходом до розроблення лікарських агентів.

Мета роботи – *in silico* оцінювання токсикологічних, фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик S-алкілпохідних 4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу для визначення їхнього потенціалу як біологічно активних субстанцій.

Матеріали і методи. Досліджуваний ряд S-алкілпохідних 4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазолу формували, враховуючи синтетичну доступність. Токсичність прогнозували за допомогою TEST, а фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості – з використанням SwissADME. Молекулярний докінг виконали для оцінювання взаємодій з активними сайтами ферментів, використовуючи MarvinSketch, HyperChem, AutoDock Tools та AutoDock Vina.

Результати. Прогнозування токсичних властивостей за допомогою програми TEST засвідчило, що LD₅₀ для щурів становить 341,55–528,74 мг/кг із тенденцією до зниження токсичності при подовженні тіоалкільного замісника. Для водних організмів встановлено зворотну залежність: подовження алкільного ланцюга підвищує ліпофільність і токсичність. Молекулярний докінг показав, що сполуки можуть утворювати стабільні комплекси з активними сайтами ЦОГ-2, ланостерол 14 α -деметилази та АЛК-кінази. Найвищу афінність мали сполука 4 (ЦОГ-2), сполука 7 (СYP51) та сполука 11 (АЛК-кіназа). Взаємодії включали гідрофобні, π - π , π -катионні та електростатичні контакти. Фармакокінетичне моделювання (SwissADME) показало хорошу пероральну біодоступність і абсорбцію більшості похідних (2–10), здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр, відсутність інгібування СYP3A4 і відповідність критеріям лікоподібності. Подовження тіоалкільного фрагмента супроводжувало зростання LogP і зниження водорозчинності, що може обмежувати окремі фармакокінетичні параметри. Найбільш збалансовані властивості виявлено у сполук 3–10.

Висновки. S-алкілпохідні 4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу є перспективними кандидатами для наступних доклінічних досліджень як потенційні протизапальні, протигрибкові та протипухлинні агенти.

Ключові слова: пірол, 1,2,4-тріазол, дизайн, токсичність, ADME-аналіз, молекулярне моделювання.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 2(51). С. 119-129

In silico study of S-alkylderivatives of 4-methyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol as potential biologically active compounds

T. S. Brytanova

Heterocyclic compounds play a key role in the development of novel biologically active agents, among which pyrrole and 1,2,4-triazole attract particular attention. The combination of these fragments within a single molecule is considered a promising strategy for the design of new drug candidates.

The aim of this study was the *in silico* evaluation of toxicological, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of S-alkylderivatives of 4-methyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol to assess their potential as bioactive substances.

Materials and methods. The studied series of S-alkylderivatives of 4-methyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole was designed considering synthetic feasibility. Toxicity predictions were performed using TEST, while physicochemical and pharmacokinetic properties were evaluated *via* SwissADME. Molecular docking was conducted to assess ligand interactions with enzyme active sites, using MarvinSketch, HyperChem, AutoDock Tools and AutoDock Vina.

Results. Toxicity prediction using the TEST software indicated that the LD₅₀ values in rats ranged from 341.55 to 528.74 mg/kg, with a trend toward reduced toxicity upon elongation of the thioalkyl substituent. Conversely, for aquatic organisms, an opposite trend was observed: elongation of the alkyl chain increased lipophilicity and toxicity. Molecular docking demonstrated the ability of the compounds to form stable

ARTICLE INFO



UDC 547.792:74/.75:367:615.31.015]-047.37
DOI: [10.14739/2409-2932.2026.2.338123](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2026.2.338123)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(2):119-129

Keywords: pyrrole, 1,2,4-triazole, molecular design, toxicity, ADME analysis, molecular modeling.

Received: 17.02.2026 // Revised: 21.04.2026 // Accepted: 24.04.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

complexes with the active sites of COX-2, lanosterol 14 α -demethylase (CYP51) and ALK kinase. The highest affinities were observed for compound 4 (COX-2), compound 7 (CYP51) and compound 11 (ALK kinase). Interactions included hydrophobic contacts, π - π stacking, π -cation and electrostatic interactions. Pharmacokinetic modeling using SwissADME indicated good oral bioavailability and absorption for most derivatives (2–10), blood-brain barrier permeability, no CYP3A4 inhibition and compliance with drug-likeness criteria. Elongation of the thioalkyl fragment was associated with increased LogP and decreased aqueous solubility, which may limit certain pharmacokinetic parameters. The most balanced profiles were observed for compounds 3–10.

Conclusions. The results indicate that *S*-alkyl derivatives of 4-methyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol are promising candidates for further preclinical studies as potential anti-inflammatory, antifungal and anticancer agents.

Keywords: pyrrole, 1,2,4-triazole, molecular design, toxicity, ADME analysis, molecular modeling.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(2):119-129

Створення біологічно активних сполук із залученням гетероциклічних систем залишається одним із найперспективніших напрямів наукового розвитку сучасної медичної хімії. Використання нітрогеновмісних гетероциклів дає унікальні можливості щодо моделювання необхідних властивостей цільових продуктів хімічного перетворення, зокрема фізіологічних.

Безпосередня наявність атомів Нітрогену в структурі циклу допомагає ефективно впливати на активні центри цільових ензимів, наприклад, завдяки формуванню міжмолекулярних хімічних зв'язків. У значному арсеналі сполук цього типу окремої уваги потребують піроловий та 1,2,4-тріазоловий цикли, залучення яких до конструювання перспективних біоактивних систем свого часу призвело до одержання насправді дієвих лікарських засобів.

Так, піроловмісний амтолметин гуацил характеризується зіставним із сучасними нестероїдними протизапальними лікарськими засобами сприятливим профілем безпеки, зокрема гастропротекторними властивостями [1]. Разом з тим, ядро 1,2,4-тріазолу широко застосовують під час створення сучасних лікарських засобів. Воно є структурним фрагментом протигрибкових препаратів (флуконазол, вориконазол) [2,3], а також низки сполук із доведеною протизапальною, протипухлинною та іншими видами біологічної активності [4,5]. У низці праць доведено відносно невисоку токсичність окремих похідних цієї групи [6].

Отже, зважаючи на актуальність пошуку нових високоефективних засобів для фармакотерапії різних патологічних станів, зокрема пов'язаних із мікозами [2,3], запальними процесами [7] та онкологічними захворюваннями [3,6], спрямування досліджень на виявлення перспективних біологічно активних сполук із відповідним фармакологічним потенціалом є науково доцільним і має важливе практичне значення [8].

Мета роботи

In silico оцінювання токсикологічних, фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик *S*-алкілпохідних 4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу для визначення їхнього потенціалу як біологічно активних субстанцій.

Матеріали і методи дослідження

Відбір структур для *in silico* досліджень здійснили на основі систематичного аналізу наукових публікацій та

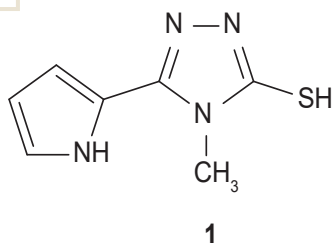
беручи до уваги фундаментальні положення органічної хімії [9]. Такий підхід забезпечив науково обгрунтоване включення до складу молекул відомих фармакофорних фрагментів у ковалентно зв'язаній формі, що створює передумови для підвищення їхнього фармакологічного значення та обгрунтовує доцільність подальших досліджень (рис. 1).

Для оцінювання безпечності та потенційної токсичності досліджених сполук виконали *in silico* аналіз із використанням програмного забезпечення TEST (Toxicity Estimation Software Tool). Це програмне забезпечення здійснює прогнозування потенційної мутагенності хімічних речовин на основі методів кількісного аналізу зв'язку між структурою та біологічною активністю (QSAR), а також аналізу структурних аналогів. Мутагенність визначають за наявністю у структурі молекули фрагментів, що можуть індукувати генетичні мутації. Оцінювання гострої токсичності здійснено шляхом обчислення показника LD₅₀ – дози, що спричиняє загибель 50 % лабораторних щурів при пероральному введенні (у мг/кг і моль/кг). Наступний етап дослідження – оцінювання екотоксичності сполук, зокрема їхнього впливу на водні організми: *Daphnia magna* та *Pimephales promelas*. Для цього використано показник LC₅₀ (летальна концентрація, що спричиняє загибель 50 % тестових організмів за певний період часу), який дає змогу кількісно схарактеризувати токсичність речовин у водному середовищі.

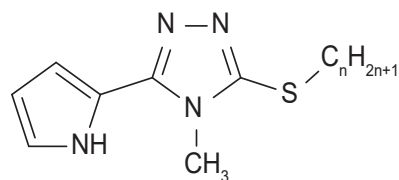
Метод молекулярного докінгу застосовано для прогнозування та дослідження взаємодій із відповідними модельними ферментами, включаючи ідентифікацію потенційних сайтів зв'язування, оцінювання енергії взаємодії та просторової орієнтації молекул в активному центрі. Структури лігандів моделювали з використанням програмного забезпечення MarvinSketch 6.3.0 [10] та HyperChem 8, а також AutoDock Tools 1.5.6 [11]. Підготовку ферментів до докінгового аналізу здійснено за допомогою Discovery Studio 4.0 [12] та AutoDock Tools 1.5.6 [11].

Молекулярний докінг здійснено у програмі Vina, що забезпечує моделювання та оцінювання взаємодій між лігандом і тривимірною структурою білка-мішені. Для аналізу фізико-хімічних характеристик і фармакокінетичних параметрів досліджених сполук використано онлайн-платформу SwissADME.

1



1



2-11: n = 1 (2), n = 2 (3), n = 3 (4), n = 4 (5), n = 5 (6),
n = 6 (7), n = 7 (8), n = 8 (9), n = 9 (10), n = 10 (11)

Рис. 1. Структура сполук, обраних для *in silico* досліджень.

Результати

Прогнозовані значення LD_{50} становлять від 341,55 мг/кг для 4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазолу (1) до 528,74 мг/кг для 3-(децилтіо)-4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазолу (11). Значення $-\log_{10}$ (моль/кг) коливається у діапазоні 2,68–2,82, що свідчить про відносну стабільність молярної токсичності (табл. 1).

Усі досліджені сполуки (1–11) мають позитивний прогноз мутагенності (табл. 1). Імовірність мутагенного впливу прогнозована від 0,64 для 3-(етилтіо)-4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазолу (3) до 0,94 для 3-(октилтіо)-4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазолу (9).

Показники токсичності для *Daphnia magna* (LC_{50} , 48 год) зменшувалися зі збільшенням довжини тіоалкільного замісника: від 4,10 мг/л (2) до 0,67 мг/л (9). Водночас зафіксовано збільшення значень $-\log_{10}$ від 4,68 моль/кг до 5,64 моль/кг, що свідчить про посилення молярної токсичності більш ліпофільних сполук (табл. 1).

Оцінювання ефективності зв'язування з активним сайтом циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) дало змогу одержати значення мінімальної енергії комплексоутворення (E_{\min}) з інтервалом показників для досліджених сполук від -7,2 ккал/моль до -4,8 ккал/моль (табл. 2).

Найвищу афінність до активного центру ЦОГ-2 мав 4-метил-3-(пропілтіо)-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол (4) з $E_{\min} = -7,2$ ккал/моль. Найнижчу спорідненість зафіксовано у 3-(децилтіо)-4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазолу (11) з $E_{\min} = -4,8$ ккал/моль. Референтний інгібітор целекоксиб мав значно нижчу енергію зв'язування (-13,4 ккал/моль), що очікувано вказує на його високу ефективність як ліганду (табл. 2).

Аналіз типів взаємодій показав різноманіття гідрофобних і негідрофобних контактів у всіх досліджених лігандів. Серед гідрофобних домінують π -алкільні, π - σ , алкільні та C-H взаємодії за участю залишків ALAA: 528, LEU A: 353, LEU A: 385, VAL A: 350, VAL A: 524 і MET A: 523. Утворення π -S взаємодій із залишком MET A: 523 додатково сприяє стабільності комплексів (табл. 3).

У більшості похідних (3–11) виявлено амід- π стекинг із GLY A: 527, що свідчить про сприятливу орієнтацію лігандів у межах активного сайту. Щодо сполук 7–10 також зафіксовано π - π стекинг і π -катионні взаємодії з PHE A: 519 і LYS A: 359 і 533. Комплекси сполук 4 і 9 додатково стабілізуються ван дер Ваальсовими силами та π -донорними водневими зв'язками, що свідчить про багатокомпонентну природу їх зв'язування (табл. 3).

Таблиця 1. Кількісні показники *in silico* оцінювання токсичності

Сполука	LD_{50} (щури, <i>per os</i>), мг/кг / $-\log_{10}$ моль/кг	Мутагенність	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
1	341,55 / 2,72	0,90 / +	4,55 / 5,08	3,22 / 86,26
2	404,34 / 2,68	0,91 / +	4,68 / 4,10	3,59 / 49,55
3	416,91 / 2,70	0,64 / +	4,99 / 2,15	3,82 / 31,80
4	350,36 / 2,80	0,93 / +	4,97 / 2,37	4,19 / 14,35
5	358,49 / 2,82	0,86 / +	4,90 / 2,98	4,37 / 10,11
6	403,74 / 2,79	0,85 / +	4,96 / 2,73	4,68 / 5,21
7	437,05 / 2,78	0,85 / +	5,02 / 2,52	2,65 / 5,00
8	464,49 / 2,78	0,84 / +	5,43 / 1,04	1,34 / 5,32
9	489,27 / 2,76	0,94 / +	5,64 / 0,67	5,64 / 0,67
10	517,35 / 2,75	0,93 / +	5,15 / 2,18	5,97 / 0,33
11	528,74 / 2,76	0,92 / +	5,12 / 2,41	6,29 / 0,16

Таблиця 2. Показники E_{\min} з активним центром ЦОГ-2, ккал/моль

№	E_{\min}	№	E_{\min}	№	E_{\min}	№	E_{\min}
1	-6,1	3	-6,7	6	-6,6	9	-6,1
2	-6,2	4	-7,2	7	-6,9	10	-5,0
Целекоксиб	-13,4	5	-6,4	8	-6,8	11	-4,8

Таблиця 3. Природа взаємодій досліджених сполук з активним центром ЦОГ-2

№	Тип взаємодії
1	ALA A: 528 (π -алкіл), LEU A: 385 (π -алкіл), VAL A: 350 (π -алкіл), VAL A: 524 (π -алкіл), MET A: 523 (π -S)
2	ALA A: 528 (π -алкіл, C-H взаємодія), LEU A: 385 (π -алкіл), TYR A: 356 (алкіл, S-X взаємодія, X = O, H, π -ароматична система), VAL A: 350 (π -алкіл), VAL A: 524 (алкіл, π -алкіл)
3	ALA A: 528 (π - σ), GLY A: 527 (амід- π стекинґ), LEU A: 360 (алкіл), LEU A: 385 (π -алкіл), LEU A: 532 (алкіл), MET A: 523 (π -S), VAL A: 117 (алкіл), VAL A: 350 (алкіл, π -алкіл), VAL A: 524 (π -алкіл)
4	ALA A: 528 (алкіл, π - σ), GLY A: 527 (амід- π стекинґ), LEU A: 353 (ван дер Ваальсові сили), LEU A: 360 (алкіл), LEU A: 385 (π -алкіл), LEU A: 532 (алкіл), MET A: 114 (алкіл), MET A: 523 (π -S), PHE A: 519 (амід- π стекинґ), PHE A: 382 (ван дер Ваальсові сили), SER A: 354 (ван дер Ваальсові сили), SER A: 531 (ван дер Ваальсові сили), TYR A: 356 (ван дер Ваальсові сили), TYR A: 386 (ван дер Ваальсові сили), VAL A: 117 (алкіл), VAL A: 350 (алкіл, π -алкіл), VAL A: 524 (π -алкіл)
5	ALA A: 528 (алкіл, π - σ), GLY A: 527 (амід- π стекинґ), LEU A: 93 (алкіл), LEU A: 353 (π - σ), LEU A: 532 (алкіл, π -алкіл), SER A: 531 (ван дер Ваальсові сили), TYR A: 386 (алкіл), VAL A: 117 (алкіл), VAL A: 350 (алкіл, π - σ)
6	ALA A: 528 (алкіл, π -алкіл), GLY A: 527 (амід- π стекинґ), LEU A: 353 (π -алкіл), LEU A: 532 (алкіл, π -алкіл), MET A: 523 (π -S, ван дер Ваальсові сили), TYR A: 356 (алкіл), VAL A: 89 (алкіл), VAL A: 117 (алкіл), VAL A: 350 (алкіл, π -алкіл)
7	ALA A: 528 (алкіл, π - σ), GLY A: 527 (амід- π стекинґ), LEU A: 93 (алкіл), LEU A: 353 (π -алкіл), LEU A: 532 (алкіл, π -алкіл), MET A: 523 (π -S, C-H взаємодія), PHE A: 519 (π - π -стекинґ), TYR A: 356 (алкіл), VAL A: 89 (алкіл), VAL A: 117 (алкіл), VAL A: 350 (алкіл)
8	ALA A: 528 (алкіл, π -алкіл), GLY A: 527 (амід- π стекинґ), LEU A: 93 (алкіл), LEU A: 353 (π -алкіл), LEU A: 385 (π -алкіл), LEU A: 532 (алкіл), MET A: 523 (π -S, C-H взаємодія), PHE A: 519 (π - π стекинґ), TYR A: 356 (алкіл), VAL A: 89 (алкіл), VAL A: 117 (алкіл), VAL A: 350 (алкіл, π -алкіл)
9	ASP A: 348 (π -донорний H-зв'язок), ASN A: 582 (міжмолекулярний H-зв'язок, C-H взаємодія), GLN A: 351 (π -донорний H-зв'язок), HIS A: 95 (π -алкіл), HIS A: 352 (π - π T-стекинґ, π -донорний H-зв'язок), LYS A: 97 (π -катіонна взаємодія), LYS A: 359 (π -катіонна взаємодія)
10	ALA A: 528 (алкіл, π - σ), GLY A: 527 (амід- π стекинґ), LEU A: 93 (алкіл), LEU A: 353 (π -алкіл), LEU A: 385 (π -алкіл), LEU A: 532 (алкіл), LYS A: 533 (π -катіонна взаємодія), MET A: 523 (π -S, C-H взаємодія), PHE A: 519 (π - π стекинґ), TYR A: 356 (алкіл), VAL A: 89 (алкіл), VAL A: 117 (алкіл), VAL A: 350 (алкіл, π - σ)
11	ALA A: 528 (алкіл), GLY A: 527 (амід- π стекинґ), LEU A: 353 (π -алкіл), LEU A: 385 (π -алкіл), LEU A: 532 (алкіл), MET A: 523 (π -S, C-H взаємодія), PHE A: 519 (π - π стекинґ), TYR A: 356 (алкіл), VAL A: 89 (алкіл), VAL A: 117 (алкіл), VAL A: 350 (алкіл, π -алкіл)

Наступний етап дослідження – молекулярний докінґ змодельованих сполук (1–11) з активним сайтом ланостерол 14 α -деметилази. Як референтну сполуку використано флуконазол.

Значення E_{\min} для досліджених сполук становили від -5,7 ккал/моль до -7,6 ккал/моль, а флуконазол очікувано мав менший показник – -10,9 ккал/моль (табл. 4).

З-поміж досліджених похідних найвища афінність зафіксована у 3-(гексилтіо)-4-метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазолу (7), який мав E_{\min} на рівні -7,6 ккал/моль. Ця речовина формує π -катіонну взаємодію з LYS A: 405, водневі зв'язки з SER A: 261 та THR A: 260, а також численні гідрофобні контакти (табл. 5).

Сполуки 5, 6, 8–10 також утворюють розгалужену систему стабілізуювальних взаємодій, включно з π -катіонними та π - π стекинґами за участю PHE A: 387 і PHE A: 399, що свідчить про участь ароматичних фрагментів у зв'язуванні. Сполука 4 характеризується менш поширеним типом контакту: амід- π стекинґ із залишками PHE A: 519 (табл. 5).

Комплексоутворення за участю досліджених лігандів стабілізується переважно гідрофобними взаємодіями (π -алкільні, π - σ , алкільні, C-H) із залученням залишків ALA A: 400, CYS A: 394, ILE A: 404, LEU A: 315 і 321, PRO A: 320, THR A: 260 і 264 і TYR A: 356. Крім того, виявлено електростатичні взаємодії (π -катіонні) з ARG A: 393, LYS A: 312 і 405 і π -S взаємодії із сульфуровмісними залишками (табл. 5). Найменшу спорідненість зафіксовано для сполуки 11 (E_{\min} = -6,4 ккал/моль), що може бути пов'язано з меншою кількістю стабілізуювальних взаємодій або неефективним просторовим розташуванням у межах активного центру (табл. 5).

Враховуючи еталонне значення E_{\min} для референтного інгібітора тирозинкінази рецепторів анапластичної лімфоми кінази (АЛК) – кризотинібу (E_{\min} = -9,4 ккал/моль), результати молекулярного докінґу свідчать про помірний рівень спорідненості більшості досліджених сполук до активного сайту цього ензиму.

Значення E_{\min} досліджених молекул перевищували показник кризотинібу більше ніж на 2 ккал/моль,

Таблиця 4. Показники E_{\min} з активним центром ланостерол 14 α -деметилази, ккал/моль

№	E_{\min}	№	E_{\min}	№	E_{\min}	№	E_{\min}
1	-5,7	3	-6,1	6	-6,8	9	-6,9
2	-6,2	4	-6,7	7	-7,6	10	-7,1
Флуконазол	-10,9	5	-7,3	8	-7,1	11	-6,4

Таблиця 5. Природа прогнозованих взаємодій досліджених сполук з активним центром ланостерол 14 α -деметилази

№	Тип взаємодії
1	ALA A: 104 (π -алкіл), ALA A: 256 (π -алкіл, π - σ), ARG A: 393 (π -катион), GLY A: 396 (π - σ), CYS A: 394 (H-зв'язок), HIS A: 101 (C-H зв'язок), LEU A: 100 (π -алкіл), LEU A: 105 (π -алкіл, π - σ), LEU A: 152 (π -алкіл)
2	ALA A: 400 (π -алкіл, π - σ), ARG A: 393 (π -S), CYS A: 394 (алкіл), ILE A: 404 (π -алкіл), LEU A: 311 (π -алкіл), LEU A: 315 (π -алкіл), LEU A: 321 (алкіл), LYS A: 312 (π -катион), PHE A: 387 (π -катион), PRO A: 320 (π -алкіл), THR A: 260 (π -донор H-зв'язок)
3	ALA A: 104 (π -алкіл), ALA A: 256 (π -алкіл), ALA A: 400 (алкіл), ARG A: 393 (π -катион), CYS A: 394 (π -алкіл), GLY A: 396 (π - σ , C-H зв'язок), LEU A: 105 (π - σ), LEU A: 152 (π -алкіл), PHE A: 387 (π -катион), PHE A: 399 (π - π T-стекинг)
4	ALA A: 400 (π -алкіл, π - σ), ARG A: 393 (π -катион), LEU A: 353 (ван дер Ваальсові сили), CYS A: 394 (алкіл, π -алкіл), ILE A: 404 (π -алкіл), LEU A: 315 (π -алкіл), LEU A: 321 (алкіл), LYS A: 312 (π -катион), PHE A: 387 (π -S, π - π T-стекинг), PHE A: 519 (амід- π стекинг), PRO A: 320 (π -алкіл), THR A: 264 (H-зв'язок)
5	ALA A: 400 (алкіл, π - σ), ARG A: 393 (π -катион), CYS A: 394 (π -алкіл, C-H зв'язок), LEU A: 315 (π -алкіл), LEU A: 321 (алкіл), LEU A: 324 (алкіл), LYS A: 312 (π -катион), PRO A: 320 (π -алкіл), PRO A: 386 (π -донор H-зв'язок), THR A: 260 (π - σ , H-зв'язок)
6	ALA A: 400 (алкіл, π - σ), ARG A: 393 (π -катион), CYS A: 394 (алкіл), ILE A: 404 (π -алкіл), LEU A: 315 (π -алкіл), LEU A: 321 (алкіл), LEU A: 324 (алкіл), LYS A: 312 (π -катион), PHE A: 387 (π -S, π - π T-стекинг), PRO A: 320 (π -алкіл), THR A: 264 (π -донор H-зв'язок)
7	ALA A: 256 (π -алкіл), ALA A: 400 (алкіл, π - σ), CYS A: 394 (алкіл), LEU A: 105 (π -алкіл), LEU A: 152 (π -алкіл), LEU A: 321 (алкіл), LEU A: 324 (алкіл), LYS A: 405 (π -катион), PHE A: 387 (π -алкіл), PRO A: 349 (алкіл), SER A: 261 (H-зв'язок), THR A: 260 (H-зв'язок)
8	ALA A: 400 (алкіл, π - σ), ARG A: 393 (π -катион), CYS A: 394 (алкіл), ILE A: 404 (π -алкіл), LEU A: 311 (π -алкіл), LEU A: 315 (π -алкіл), LEU A: 321 (алкіл), LEU A: 324 (алкіл), LYS A: 312 (π -катион), PHE A: 387 (π -S, π - π T-стекинг), PRO A: 320 (π -алкіл), THR A: 264 (π -донор H-зв'язок), TYR A: 356 (алкіл)
9	ALA A: 400 (алкіл, π - σ), ARG A: 393 (π -катион), CYS A: 394 (алкіл), ILE A: 404 (π -алкіл), LEU A: 315 (π -алкіл), LEU A: 321 (алкіл), LEU A: 324 (алкіл), LYS A: 312 (π -катион), PHE A: 387 (π -S, π - π T-стекинг), PRO A: 320 (π -алкіл), THR A: 264 (π -донор H-зв'язок), TYR A: 356 (алкіл)
10	ALA A: 400 (алкіл, π - σ), ARG A: 393 (π -катион), CYS A: 394 (алкіл, π -алкіл), HIS A: 259 (алкіл), ILE A: 404 (π -алкіл), LEU A: 315 (π -алкіл), LEU A: 321 (алкіл), LYS A: 315 (π -катионна взаємодія), MET A: 79 (алкіл), PHE A: 78 (π -алкіл), PHE A: 255 (π -алкіл), PHE A: 387 (π -S, π - π T-стекинг), PRO A: 320 (π -алкіл), THR A: 264 (π -донор H-зв'язок), TYR A: 76 (алкіл)
11	ARG A: 96 (алкіл), ARG A: 194 (π -катион), HIS A: 259 (C-H зв'язок), HIS A: 392 (алкіл), LEU A: 321 (π -алкіл), VAL A: 395 (алкіл)

що підтверджує менш вірогідну афінність до мішені (табл. 6).

Найвищу спорідненість до активного сайту АЛК мали сполуки 7, 9 та 11 (табл. 7). Так, сполука 11 утворює π -катионні взаємодії з залишками ARG A: 1120 та ARG A: 1264, π -аніонні контакти з GLU A: 1132, а також численні гідрофобні взаємодії (алкільні, π -алкільні, C-H), що забезпечує стабільне зв'язування з білком ($E_{\min} = -7,3$ ккал/моль).

Сполука 9 переважно формує гідрофобні взаємодії із залишками LEU, MET і LYS. При цьому прогнозується, що залишок MET A: 1199 активно братиме участь у формуванні C-H зв'язку (табл. 7). Значення E_{\min} для цієї сполуки предиктивно становить -6,9 ккал/моль. Сполука 7 має взаємодії π -алкільного та алкільного типу з LEU та LYS, проте не утворює водневих або електростатичних зв'язків, характерних для кризотинібу, значення E_{\min} – на рівні -6,8 ккал/моль.

Для порівняння, кризотиніб формує стабільний комплекс завдяки поєднанню електростатичних, водневих

і гідрофобних взаємодій, що зумовлює його високу афінність до АЛК.

Одержані фармакокінетичні параметри дали підстави зробити висновок, що з подовженням тіоалкільного замісника у структурах відбувається посилення ліпофільності (LogP), що супроводжується збільшенням кількості обертових зв'язків (КОЗ). Значення топологічної площі полярної поверхні (ТППП) для більшості сполук становить менше ніж 90 \AA^2 (крім сполуки 11), що відповідає прийнятному пороговому значенню для передбачуваної вираженої пероральної біодоступності.

Кількість важких атомів (КВА) послідовно збільшується від 12 у сполуки 2 до 22 у сполуки 11, що повністю корелює з подовженням алкільного ланцюга (табл. 8). При цьому кількість ароматичних важких атомів (КАВА) залишається сталою (10) у всіх сполуках, оскільки ароматична система не зазнає структурних змін. Аналогічну сталість визначено для параметрів, що характеризують гідрогенозв'язувальний потенціал: кількість акцепторів водневого зв'язку (КАВЗ) у всіх сполуках становить 2,

Таблиця 6. Показники E_{\min} з активним центром кінази анапластичної лімфоми, ккал/моль

№	E_{\min}	№	E_{\min}	№	E_{\min}	№	E_{\min}
1	-5,2	3	-6,0	6	-5,3	9	-7,2
2	-4,7	4	-5,4	7	-6,8	10	-5,3
Кризотиніб	-9,4	5	-6,2	8	-5,6	11	-7,3

Таблиця 7. Природа взаємодій досліджених сполук з активним центром із кінази анапластичної лімфоми

№	Тип взаємодії
1	ALAA: 1148 (π-алкіл), ARG A: 1120 (π-катион), LEU A: 1122 (π-σ), LEU A: 1148 (π-алкіл), LEU A: 1256 (π-алкіл), MET A: 1199 (H-зв'язок), VAL A: 1130 (π-алкіл)
2	ALAA: 1148 (π-алкіл), ILE A: 1171 (алкіл), LEU A: 1122 (π-алкіл), LEU A: 1196 (алкіл, π-алкіл), LEU A: 1256 (π-алкіл), LYS A: 1150 (алкіл), LYS A: 1267 (π-катион), VAL A: 1130 (π-σ)
3	ALAA: 1148 (π-алкіл), ALAA: 1200 (C-H-зв'язок, алкіл), ARG A: 1120 (π-катион), LEU A: 1122 (π-алкіл), LEU A: 1148 (π-алкіл), LEU A: 1196 (алкіл), LEU A: 1256 (π-алкіл), LYS A: 1150 (алкіл), MET A: 1199 (H-зв'язок), VAL A: 1130 (алкіл, π-алкіл)
4	ALAA: 1148 (π-алкіл), LEU A: 1122 (π-σ, π-алкіл), LEU A: 1198 (π-алкіл), LEU A: 1256 (π-σ, алкіл), MET A: 1199 (π-алкіл, H-зв'язок), VAL A: 1130 (π-алкіл)
5	ALAA: 1148 (π-алкіл), ALAA: 1200 (C-H-зв'язок), LEU A: 1122 (π-σ, π-алкіл), LEU A: 1198 (π-алкіл), LEU A: 1256 (π-σ, алкіл), MET A: 1199 (π-алкіл, H-зв'язок), VAL A: 1130 (алкіл, π-алкіл)
6	ALAA: 1148 (π-алкіл), ARG A: 1253 (π-катион), GLY A: 1269 (C-H-зв'язок), LEU A: 1148 (алкіл), LEU A: 1196 (π-алкіл), LEU A: 1196 (алкіл), LEU A: 1256 (π-σ), LYS A: 1150 (π-алкіл), VAL A: 1130 (π-алкіл)
7	ILE A: 1171 (алкіл), LEU A: 1122 (π-σ, π-алкіл), LEU A: 1196 (алкіл), LEU A: 1198 (π-алкіл), LEU A: 1256 (алкіл, π-алкіл), LYS A: 1150 (π-алкіл)
8	ALAA: 1148 (π-алкіл), ALAA: 1200 (алкіл), LEU A: 1122 (алкіл, π-алкіл), LEU A: 1196 (π-алкіл), LEU A: 1198 (алкіл), LEU A: 1256 (алкіл, π-алкіл, π-σ), LYS A: 1150 (π-алкіл), LYS A: 1267 (π-катион) MET A: 1199 (π-алкіл, H-зв'язок), VAL A: 1130 (π-алкіл)
9	ALAA: 1200 (алкіл), ILE A: 1171 (алкіл), LEU A: 1122 (π-алкіл), LEU A: 1196 (алкіл), LEU A: 1198 (алкіл), LEU A: 1256 (алкіл, π-алкіл), LYS A: 1150 (алкіл), MET A: 1199 (C-H взаємодія)
10	ALAA: 1148 (алкіл), ARG A: 1253 (π-катион), ASP A: 1203 (π-аніон), LEU A: 1122 (алкіл), LEU A: 1196 (алкіл), LEU A: 1198 (π-алкіл), LEU A: 1256 (алкіл, π-алкіл), LYS A: 1150 (алкіл), MET A: 1199 (алкіл), VAL A: 1130 (алкіл)
11	ALAA: 1200 (π-алкіл), ARG A: 1120 (π-катион), ARG A: 1264 (π-катион), GLU A: 1132 (π-аніон), ILE A: 1171 (алкіл), LEU A: 1122 (алкіл, π-алкіл), LEU A: 1196 (алкіл), LEU A: 1256 (алкіл), LYS A: 1150 (алкіл), MET A: 1199 (C-H взаємодія), VAL A: 1130 (алкіл)

а кількість донорів (КДВЗ) – 1, що відповідає наявності атомів Нітрогену 1,2,4-тріазольного циклу та NH-групи піролу. Водночас молекулярна рефракція (MP) має чітку тенденцію до зростання зі збільшенням довжини тіоалкільного замісника – від 48,32 у сполуки **1** до 96,05 у сполуки **11** (табл. 8). Пояснюємо це внеском додаткових атомів Карбону та Гідрогену у збільшення поляризованості молекули та її об'єму.

Аналіз вмісту sp^3 -гібризованих атомів Карбону (C_{sp^3}) показав: сполукам, що характеризуються збільшенням цього показника, властивий вищий ступінь тривимірності (табл. 8). Сполуки **2–5** мають оптимальний баланс між такими показниками, як молекулярна маса, ТППП, КОЗ, частка C_{sp^3} і синтетична доступність.

Сполука **1** має найменшу молекулярну масу (M) і найбільше значення ТППП серед усіх досліджених зразків. Сполуки **9–11**, що містять подовжені алкільні ланцюги, вирізняються підвищеною ліпофільністю та потенційно зниженою водорозчинністю.

4-Метил-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол (**1**) та його S-метилпохідне (**2**) мали найвищі предиктивні значення водорозчинності, що перевищують 1×10^{-2} моль/л (табл. 9). Згідно з класифікацією моделей ESOL та Alі,

обидві ці сполуки попередньо можуть бути класифіковані як добре розчинні (ДР).

Подовження тіоалкільного ланцюга (**3–11**) супроводжується поступовим зниженням показників водорозчинності за всіма трьома моделями. Починаючи з 4-метил-3-(пентилтіо)-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазолу (**6**), більшість структур визначено як помірно розчинні (ПР), а сполука **11** – як малорозчинна (МР).

Модель ESOL показала найменш консервативні оцінки, відносячи до класу ПР лише сполуки **9–11**, решту класифіковано як розчинні (P). У моделі Alі зниження розчинності відбувалося швидше: вже від сполуки **6** досліджені структури визначено як ПР. Найсуворішу оцінку мала модель SILICOS-IT, що для більшості похідних передбачила статус ПР, а для сполуки **11** – МР (табл. 9).

Наступним етапом досліджень предиктивно визначено, що ліпофільність збільшується в напрямі від сполуки **1** до сполуки **11**. Консенсусні значення $\log P_{ov}$ утворюють інтервал показників у межах від 0,88 (**1**) до 4,44 (**11**), що свідчить про суттєвий діапазон гідрофобності в ряду досліджених молекул (табл. 10).

Найменше значення ліпофільності ($\log P$) зафіксовано для сполуки **1**, що є найбільш гідрофільною, а сполука **11**

Таблиця 8. Фізико-хімічні властивості досліджених сполук

№	M, г/моль	КВА	КАВА	Фракція Csp ³	КОЗ	КАВЗ	КДВЗ	MP	ТПП, Å ²
1	180,23	12	10	0,14	1	2	1	48,32	85,30
2	194,26	13	10	0,25	2	2	1	52,79	71,80
3	208,28	14	10	0,33	3	2	1	57,60	71,80
4	222,31	15	10	0,40	4	2	1	62,41	71,80
5	236,34	16	10	0,45	5	2	1	67,21	71,80
6	250,36	17	10	0,50	6	2	1	72,02	71,80
7	264,39	18	10	0,54	7	2	1	76,83	71,80
8	278,42	19	10	0,57	8	2	1	81,63	71,80
9	292,44	20	10	0,60	9	2	1	86,44	71,80
10	306,47	21	10	0,62	10	2	1	91,25	71,80
11	320,50	22	10	0,60	11	2	1	96,05	71,80

Таблиця 9. ADME-аналіз: розчинність у воді досліджених сполук

№	Log S: ESOL	Розчинність, - мг/мл; - моль/л	Клас	Log S: Ali	Розчинність, - мг/мл; - моль/л	Клас	Log S: SILICOS-IT	Розчинність, - мг/мл; - моль/л	Клас
1	-1,76	-3,13; 1,74 × 10 ⁻²	ДР	-1,76	-3,15; 1,75 × 10 ⁻²	ДР	-2,26	9,86 × 10 ⁻¹ ; 5,47 × 10 ⁻³	Р
2	-1,96	-2,13; 1,10 × 10 ⁻²	ДР	-1,85	-2,76; 1,42 × 10 ⁻²	ДР	-2,65	4,31 × 10 ⁻¹ ; 2,22 × 10 ⁻³	Р
3	-2,17	-1,42; 6,80 × 10 ⁻³	Р	-2,22	-1,25; 6,01 × 10 ⁻³	Р	-3,06	1,81 × 10 ⁻¹ ; 8,69 × 10 ⁻⁴	Р
4	-2,49	7,24 × 10 ⁻¹ ; 3,26 × 10 ⁻³	Р	-2,77	3,76 × 10 ⁻¹ ; 1,69 × 10 ⁻³	Р	-3,47	7,59 × 10 ⁻² ; 3,41 × 10 ⁻⁴	Р
5	-2,70	4,67 × 10 ⁻¹ ; 1,98 × 10 ⁻³	Р	-3,14	1,69 × 10 ⁻¹ ; 7,17 × 10 ⁻⁴	Р	-3,87	3,18 × 10 ⁻² ; 1,35 × 10 ⁻⁴	Р
6	-3,04	2,29 × 10 ⁻¹ ; 9,16 × 10 ⁻⁴	Р	-3,71	4,94 × 10 ⁻² ; 1,97 × 10 ⁻⁴	Р	-4,27	1,33 × 10 ⁻² ; 5,32 × 10 ⁻⁵	ПР
7	-3,38	1,11 × 10 ⁻¹ ; 4,22 × 10 ⁻⁴	Р	-4,27	1,43 × 10 ⁻² ; 5,43 × 10 ⁻⁵	ПР	-4,68	5,57 × 10 ⁻³ ; 2,11 × 10 ⁻⁵	ПР
8	-3,71	5,37 × 10 ⁻² ; 1,93 × 10 ⁻⁴	Р	-4,83	4,16 × 10 ⁻³ ; 1,49 × 10 ⁻⁵	ПР	-5,08	2,33 × 10 ⁻³ ; 8,38 × 10 ⁻⁶	ПР
9	-4,06	2,57 × 10 ⁻² ; 8,79 × 10 ⁻⁵	ПР	-5,39	1,20 × 10 ⁻³ ; 4,11 × 10 ⁻⁶	ПР	-5,48	9,77 × 10 ⁻⁴ ; 3,34 × 10 ⁻⁶	ПР
10	-4,41	1,20 × 10 ⁻² ; 3,93 × 10 ⁻⁵	ПР	-5,96	3,38 × 10 ⁻⁴ ; 1,10 × 10 ⁻⁶	ПР	-5,87	4,10 × 10 ⁻⁴ ; 1,34 × 10 ⁻⁶	ПР
11	-4,75	5,68 × 10 ⁻³ ; 1,77 × 10 ⁻⁵	ПР	-6,52	9,74 × 10 ⁻⁵ ; 3,04 × 10 ⁻⁷	MP	-6,27	1,71 × 10 ⁻⁴ ; 5,35 × 10 ⁻⁷	MP

характеризується найвищим рівнем гідрофобності серед усіх досліджених структур. Сполуки **8–11** мають консенсусні значення Log P_{ов}, що перевищують 3,0, а сполуки **3–7** мають значення в межах 1,5–3,0, що визначено як оптимальні для багатьох перорально активних лікарських засобів (табл. 10).

Усі досліджені сполуки мають високу вірогідність шлунково-кишкової (ШК) адсорбції, що є сприятливою властивістю для забезпечення ефективного перорального засвоєння (табл. 11). Аналіз здатності до проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ)

показав, що лише сполуки **1** та **11** не мають такої властивості, а сполуки **2–10** мають потенціал для досягнення терапевтичних концентрацій у центральній нервовій системі (табл. 11). Жодна з досліджених молекул не мала перспективи щодо субстратної активності до білка Р-гр. Це свідчить про низьку ймовірність ефлюксового транспорту та потенційно підвищену клітинну акумуляцію (табл. 11).

In silico дослідження, яке пов'язане з визначенням ймовірності інгібування ферментів системи CYP450, виявило структурно залежну динаміку. Зокрема, активність щодо

Таблиця 10. ADME-аналіз: ліпофільність досліджених сполук

№	Log Po/в (iLogP)	Log Po/в (XLogP3)	Log Po/в (WLogP)	Log Po/в (MLogP)	Log Po/в (SILICOS-IT)	Консенсус Log Po/в
1	1,09	0,40	1,10	0,47	1,34	0,88
2	1,68	0,76	1,53	0,80	1,57	1,27
3	1,75	1,12	1,92	1,12	1,88	1,56
4	2,12	1,65	2,31	1,42	2,21	1,94
5	2,37	2,01	2,70	1,72	2,56	2,27
6	2,50	2,55	3,09	2,00	2,92	2,61
7	2,79	3,09	3,48	2,27	3,29	2,98
8	2,87	3,63	3,87	2,53	3,67	3,31
9	3,37	4,17	4,26	2,79	4,05	3,73
10	3,47	4,72	4,65	3,04	4,44	4,06
11	3,76	5,26	5,04	3,28	4,84	4,44

Таблиця 11. Фармакокінетика досліджених речовин

№	ШК адсорбція	Подолання ГЕБ	P-гр субстрат	CYP1A2 інгібітор	CYP2C19 інгібітор	CYP2C9 інгібітор	CYP2D6 інгібітор	CYP3A4 інгібітор	Log Kp, см/с
1	Висока	–	–	–	–	–	–	–	-7,12
2	Висока	+	–	+	–	–	–	–	-6,95
3	Висока	+	–	+	–	–	–	–	-6,78
4	Висока	+	–	+	+	–	–	–	-6,48
5	Висока	+	–	+	+	–	–	–	-6,31
6	Висока	+	–	+	+	–	–	–	-6,02
7	Висока	+	–	+	+	–	–	–	-5,72
8	Висока	+	–	+	+	+	+	–	-5,42
9	Висока	+	–	+	+	+	–	+	-5,12
10	Висока	+	–	+	+	+	–	+	-4,82
11	Висока	–	–	+	+	+	–	+	-4,52

ізоферменту CYP1A2 виявляється, починаючи зі сполуки **2**, і зростає зі збільшенням гідрофобності молекул, досягаючи максимуму для сполуки **11**. Ізофермент CYP2C19 інгібується сполуками **4–11**, що свідчить про наявність певного структурного порогу, необхідного для взаємодії (табл. 11). Інгібування CYP2C9 зафіксовано лише для найбільш ліпофільних сполук (**8–11**), а активність щодо CYP2D6 обмежена трьома останніми структурами в ряду (**9–11**). Водночас жодна з досліджених сполук не мала потенціалу щодо інгібувального впливу на CYP3A4 – ключового ферменту метаболізму багатьох лікарських засобів, що можна визначити як позитивну характеристику, зважаючи на мінімізацію ризику міжлікарських взаємодій (табл. 11).

Значення Log Kp, що корелюють зі шкірною проникністю, показали поступове зростання відповідно до подовження тіоалкільних ланцюгів у структурі молекул. Це свідчить про підвищення гідрофобності й потенціалу для трансдермального проникнення (табл. 11).

Аналіз лікоподібності показав повну відповідність сполук **1–10** вимогам правил правил Ліпінського, Гозе, Вебера, Ігана, Мугге. Беручи до уваги індекс біодоступності, наявність структурних сигналів PAINS і попереджень Бренка, це свідчить про хорошу прогнозовану лікоподібність і можливу фармакологічну активність. Сполука **11** мала два порушення: відхилення від правила Вебера (кількість обертових зв'язків >10) та перевищення граничного значення XLogP3 >5; на підставі цих даних дійшли висновку про підвищену ліпофільність (табл. 12).

Для всіх сполук індекс біодоступності прогнозований на рівні 0,55, що є прийнятним значенням для потенційного перорального застосування. Структурний аналіз PAINS виявив лише одну сполуку (**1**) з фрагментом, що може призводити до хибнопозитивних результатів – наявність тіольної групи. Попередження Бренка виявлено також лише для сполуки **1**, а інші сполуки не містили структур, що зазвичай асоціюються з потенційною

Таблиця 12. Лікоподібність досліджених сполук

№	Фільтр					Біодоступність	PAINS	Попередження Бренка
	Ліпінського	Гоце	Вебера	Ігана	Мугге			
1	+	+	+	+	MW>200	0,55	0	1 (тіол)
2	+	+	+	+	MW >200	0,55	0	0
3	+	+	+	+	+	0,55	0	0
4	+	+	+	+	+	0,55	0	0
5	+	+	+	+	+	0,55	0	0
6	+	+	+	+	+	0,55	0	0
7	+	+	+	+	+	0,55	0	0
8	+	+	+	+	+	0,55	0	0
9	+	+	+	+	+	0,55	0	0
10	+	+	+	+	+	0,55	0	0
11	+	+	Rotors >10	+	XLogP3 >5	0,55	0	0

токсичністю або несприятливими фармакологічними властивостями (табл. 12).

Сполуки 3–10 мають найсприятливіший лікоподібний профіль: вони відповідають усім фільтрам і не мають структурних застережень. Сполука 1, хоча й загалом відповідає більшості правил, характеризується наявністю тіольної групи та дещо зниженою молекулярною масою. Сполука 11 має найменшу відповідність критеріям лікоподібності через надмірну ліпофільність і велику кількість обертових зв'язків.

Обговорення

Результати досліджень свідчать, що збільшення довжини тіоалкільного замісника у положенні 3 1,2,4-тріазольного циклу супроводжуватиметься зниженням токсичності для ссавців, що, зокрема, індукується підвищенням значень LD₅₀. Ймовірно, такий ефект може бути зумовлений зменшенням абсорбції або зниженням біодоступності сполук при введенні *per os*.

Водночас імовірно є протилежна тенденція для водних організмів: зі збільшенням довжини тіоалкільного ланцюга токсичність для *Daphnia magna* підвищується. Це, ймовірно, пов'язано з вищою ліпофільністю сполук, що сприяє ефективнішому проникненню через біологічні мембрани та накопиченню в організмі.

Результати *in silico* аналізу свідчать, що всі досліджені похідні 1,2,4-тріазолу мали позитивний прогноз мутагенності з імовірністю у межах від 0,64 до 0,94, що свідчить про потенційний ризик генотоксичного впливу. Встановлено, що характер і довжина тіоалкільного замісника в положенні 3 1,2,4-тріазольного кільця впливають на ймовірність виникнення мутагенних властивостей. Сполуки з коротколанцюговими тіоалкільними замісниками (метил-, етил-, пропіл-, бутіл-) характеризувалися відносно нижчими значеннями (0,64–0,93), і найнижчий показник зафіксовано для етилтіопохідного (сполука 3, 0,64). Це можна пояснити оптимальним співвідношенням

електронних і стеричних ефектів. Для сполук із середньоланцюговими замісниками (пентил-, гексил-, гептил-) зафіксовано стабільно високі значення мутагенності (0,84–0,85), а похідні з довголанцюговими тіоалкільними замісниками (октил-, ноніл-, декіл-) характеризувалися максимальними показниками (0,92–0,94). Така тенденція може бути зумовлена збільшенням гідрофобності молекул, підвищенням їхньої мембранотропності та здатністю взаємодіяти з нуклеофільними центрами біомакромолекул. Загалом виявлено кореляцію між подовженням тіоалкільного ланцюга та підвищенням імовірності мутагенності, однак винятком є сполука 3, для якої зафіксовано мінімальне значення, що може свідчити про існування певного структурного оптимуму, за якого ризик мутагенної дії знижується.

Результати молекулярного докінгу показали потенційну біологічну активність досліджених сполук щодо ферменту ЦОГ-2. Хоча жодна з них не досягла рівня зв'язування референтного інгібітора (целекоксибу), окремі молекули (4, 7 та 8) характеризувалися відносно високою спорідненістю до активного сайту ферменту. Це дає підстави визначити їх як перспективні кандидати для подальшої оптимізації.

Наявність характерних взаємодій, як-от амід-π стекінг із GLY A: 527, π-π стекінг із PHE A: 519 і π-катіонні контакти із залишками LYS, свідчать про здатність лігандів займати сприятливу орієнтацію в активному центрі ЦОГ-2. Подібність типів взаємодій до тих, що характерні для селективних інгібіторів, зокрема целекоксибу, підкреслює перспективність і значущість структурного ядра 1,2,4-тріазолу в дизайні нових інгібіторів ЦОГ-2.

Виявлений зв'язок між структурними особливостями похідних і їхньою здатністю до комплексоутворення з ферментом також може бути використаний для наступного спрямованого модифікування для покращення афінності та селективності.

Результати молекулярного докінгу підтвердили потенційну інгібувальну активність досліджених похідних

1,2,4-тріазолу щодо ланостерол 14 α -деметилази. Незважаючи на те, що жодна з досліджених сполук не досягла афінності рівня флуконазолу (-10,9 ккал/моль), окремі молекули (сполуки **5**, **7**, **8** і **10**) показали відносно високу спорідненість до активного центру модельного ензиму. Комплексоутворення у *in silico* моделі здійснюється шляхом багатокомпонентної взаємодії, зокрема гідрофобних, π - π стекингових, π -катионних і водневих зв'язків. Значну роль відіграє наявність у структурі ароматичних і тіоалкільних фрагментів, що сприяють ефективному розміщенню лігандів у межах гідрофобного домену білка. Особливої уваги заслуговує сполука **7**, що не лише утворює широкий спектр стабілізуювальних контактів з ланостерол 14 α -деметилазою, але й має найнижчу енергію зв'язування серед досліджених похідних. Наявність водневих зв'язків і π -катионної взаємодії з ключовими залишками свідчить про сприятливу просторову орієнтацію й потенційну селективність. Сполуки **5**, **8** і **10** також утворюють сприятливі взаємодії, що може бути основою для наступної структурної оптимізації для покращення інгібувальної здатності. Нижча спорідненість сполуки **11**, імовірно, пов'язана з несприятливими конформаційними характеристиками або нестачею критичних взаємодій.

Загалом результати докінгу підтвердили доцільність вивчення структур **5**, **7**, **8** і **10** як потенційних протигрибкових агентів, орієнтованих на інгібування ланостерол 14 α -деметилази.

Згідно з результатами молекулярного докінгу, досліджені похідні 1,2,4-тріазолу, незважаючи на здатність утворювати різноманітні типи контактів з амінокислотами активного сайту АЛК, поступаються кризотинібу за енергією комплексоутворення. Ключовим чинником є не лише наявність певних взаємодій (π -катионних, π -аніонних, гідрофобних), але і їхня кількість, просторове розташування та енергетичний внесок.

Найперспективнішою є сполука **11**, що формує найбільшу кількість стабілізуювальних взаємодій, однак не досягає рівня афінності кризотинібу. Сполуки **7** та **9** також характеризуються значною спорідненістю, переважно внаслідок гідрофобних контактів, однак нестача електростатичних або водневих взаємодій обмежує стабільність їхніх комплексів.

Отже, хоча жодна з нових сполук не показала енергії зв'язування, що перевищує або дорівнює E_{\min} кризотинібу, сполуки **7**, **9** і **11** становлять інтерес для наступної структурної оптимізації. Так, доцільно передбачити введення функціональних груп, здатних утворювати водневі зв'язки з каталітичними амінокислотними залишками активного сайту АЛК, що може підвищити афінність і селективність потенційних інгібіторів.

Зростання ліпофільності внаслідок подовження тіоалкільного фрагмента є позитивним чинником для проникнення крізь клітинні мембрани, проте супроводжується збільшенням кількості обертових зв'язків, що може негативно впливати на проникність через ГЕБ і знижувати загальну біодоступність. $TPSA < 90 \text{ \AA}^2$ для більшості сполук свідчить про їхню потенційну здатність

до ефективного всмоктування через кишковий епітелій після перорального введення. Винятком є сполука **11**, для якої підвищене значення $TPSA$ може обмежувати її фармакокінетичні переваги.

Підвищення частки C_{sp} у структурі корелює з більшою тривимірністю молекул, що важливо в аспекті зменшення подібності до планарних структур, часто асоційованих із несприятливим токсикологічним профілем або зниженою селективністю. Цей фактор може відігравати важливу роль у подальшій оптимізації просторової структури лігандів.

Висока ліпофільність і подовжені алкільні ланцюги в сполуках **9–11** можуть знижувати їхню водорозчинність, що необхідно враховувати під час планування *in vitro* та *in vivo* експериментів. Натомість сполуки **2–5** характеризуються сприятливим балансом ключових параметрів, що робить їх перспективними для нових досліджень. Сполука **1**, зважаючи на її високу полярність і низьку молекулярну масу, може бути придатною для створення водорозчинних лікарських форм. Втім, її знижена ліпофільність може обмежувати проникність через біомембрани.

Одержані розрахункові результати очікувано підтверджують, що водорозчинність досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу прямо залежить від довжини тіоалкільного ланцюга. Сполуки **1–3** мають найкращі характеристики щодо розчинності, і це є позитивним чинником для їхньої потенційної біодоступності в разі перорального введення. Сполуки з довгими алкільними ланцюгами (**6–11**) можуть мати обмеження у фармацевтичному використанні через недостатню розчинність. У таких випадках доцільним може бути використання стратегій з підвищення розчинності: створення сольових форм, застосування супутніх допоміжних речовин або нанонесучих систем.

Результати дослідження показали чітку залежність ліпофільності досліджених сполук від їхньої хімічної структури, зокрема від наявності та довжини алкільних ланцюгів. Поступове зростання $\log P_{ov}$ у дослідженому ряду сполук (**1–11**) вказує на вірогідне збільшення гідрофобного характеру молекул. Ліпофільність ($\log P$) є критично важливим параметром, що визначає низку фармакокінетичних властивостей, зокрема абсорбцію, розподіл, проникнення через ГЕБ та зв'язування з білками плазми крові. Надмірна ліпофільність може спричиняти погіршення розчинності, збільшення тривалості затримки в організмі або токсичність через накопичення у жировій тканині.

Сполуки з $\log P_{ov} > 3$ (**8–11**) характеризуються високою мембранною проникністю, однак потребують продовження вивчення щодо ризику біоаккумуляції та токсичної дії. З іншого боку, сполуки **3–7**, що мали значення $\log P_{ov}$ у межах 1,5–3,0, можна вважати більш збалансованими за критеріями розчинність / проникність. Це робить їх перспективними кандидатами для наступної оптимізації як біоактивних сполук.

Визначено загалом сприятливі фармакокінетичні властивості досліджених сполук. Прогноз високого рівня

ШК адсорбції дає підстави очікувати хорошу біодоступність у разі перорального прийому. Здатність сполук **2–10** проникати через ГЕБ відкриває можливості для їх застосування при патологіях центральної нервової системи. Сполуки **I** і **II** потенційно менш нейротропні, що може бути корисним, коли необхідно обмежити вплив на центральну нервову систему. Відсутність субстратної активності щодо P-gp є позитивною властивістю, оскільки знижує ризик ефлюксного виведення з клітин і пов'язаної з цим втрати ефективності.

Можливість інгібування ізоформ CYP450 мала чітку залежність від структурної складності та гідрофобності молекул. Більш ліпофільні молекули (**8–11**) показали здатність до інгібування кількох ізоферментів, зокрема CYP2C19, CYP2C9 та CYP2D6. Це може бути важливим для потенційних лікарських взаємодій. Разом із тим, імовірна відсутність інгібування CYP3A4 у всіх сполук є позитивним фактором, оскільки цей фермент бере участь у метаболізмі понад 50 % лікарських засобів.

Зростання Log K_p у ряду сполук також є структурно обґрунтованим: із подовженням гідрофобного фрагмента збільшується ймовірність проникнення через шкіру, що може бути релевантним для альтернативних (трансдермальних) шляхів введення, хоча й потребує детального оцінювання токсикокінетики.

Загалом попередні результати свідчать про перспективність частини досліджених сполук (особливо **3–7**) в аспекті балансу адсорбції, проникності та профілю метаболізму, а для сполук **9–11** доцільно передбачити додаткову перевірку ризиків, пов'язаних із пригніченням CYP450.

Висновки

1. Варіація тіоалкільного ланцюга S-алкілпохідних 5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу є ключовим фактором, що комплексно визначає їхню токсичність, фармакокінетичні властивості та біологічну активність: подовження знижує токсичність для ссавців, але підвищує ризики для водного середовища та не усуває загрозу мутагенності.

2. Досліджені сполуки характеризуються перспективним впливом щодо ЦОГ-2, ланостерол 14 α -деметилази та АЛК. Хоча жодна зі структур не досягла рівня афінності референтних інгібіторів, окремі молекули (**4**, **5**, **7**, **8**, **10** та **11**) мали значну спорідненість до активних центрів ферментів.

3. Фармакологічний профіль досліджених похідних 1,2,4-тріазолу загалом характеризується сприятливо, зокрема передбачається висока абсорбція у разі перорального введення та збалансоване співвідношення ліпофільності й проникності для сполук **3–7**.

4. Виявлені закономірності підтверджують потенціал 5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу як базової структурної платформи для розроблення нових інноваційних біоактивних сполук із протизапальною, протигрибковою та протипухлинною активністю.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про автора:

Британова Т. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-1805-4552

Information about the author:

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



Тетяна Британова (Tetiana Brytanova)
goculyats@ukr.net

References

- Garg A, Shoeb A, Moodahadu LS, Sharma A, Gandhi A, Akku S. Amlolmetin: A reappraisal of NSAID with gastroprotection. *Arthritis*. 2016;2016:7103705. doi: 10.1155/2016/7103705
- Kazeminejad Z, Marzi M, Shiroudi A, Kouhpayeh SA, Farjam M, Zarenezhad E. Novel 1,2,4-triazoles as antifungal agents. *Biomed Res Int*. 2022;2022:4584846. doi: 10.1155/2022/4584846
- Sousa JL, Albuquerque HM, Silva AM. 6-[(2S,3R)-3-(2,4-Difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]-5-fluoropyrimidine-4-carbaldehyde. *Molbank*. 2023;2023(1):1603. doi: 10.3390/M1603
- Ameziane El Hassani I, Rouzi K, Ameziane El Hassani A, Karrouchi K, Ansar M. Recent developments towards the synthesis of triazole derivatives: A review. *Organics*. 2024;5(4):450-71. doi: 10.3390/org5040024
- Shcherbina R, Kalchenko V, Kulish S, Salionov V, Morozova L, Nedorezaniuk N, et al. Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Ceska Slov Farm*. 2023;72(4):190-200.
- Dovbnia DV, Kaplaushenko AH, Frolova YS. A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Ceska Slov Farm*. 2023;72(3):113-24.
- Safonov AA. Method of synthesis novel N'-substituted-2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2020;44(2):242-52. doi: 10.33483/jfpau.580011
- Karpenko Y, Hunchak Y, Gutyj B, Hunchak A, Parchenko M, Parchenko V. Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazine 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022;2(36):18-25. doi: 10.15587/2519-4852.2022.255848
- Chekman IS, Nebesna Tlu, Symonov PV. *In silico*: novyi napriam v rozrobttsi farmakolohichnykh ta farmatsevtichnykh vlastyvostei likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of drugs]. *Klinichna farmatsiia*. 2012;16(2):4-14. Ukrainian. Available from: <https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/04/04-14.pdf>
- ChemAxon. MarvinSketch, Version 6.3.0. [Software]. 2015. Available from: <http://www.chemaxon.com>
- Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). Protein Data Bank (PDB) [Database]. Available from: <http://www.pdb.org>
- Biovia. Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287 [Software]. 2019. Available from: <http://www.3dsbiovia.com>