



Фармакологічний потенціал 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонової кислоти та її естерів

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

Поєднання індольного фрагмента, який має активність завдяки ароматичній структурі, з ядром 1,2,4-тріазолу, що вирізняється хімічною стабільністю та здатністю утворювати водневі зв'язки, створює перспективну основу для розроблення нових терапевтичних засобів із покращеними властивостями. Активне впровадження різних модифікацій індольного та 1,2,4-тріазольного каркасів спрямоване на оптимізацію фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристик лікарських засобів. Завдяки унікальним структурним особливостям і широкому спектру біологічної активності ці сполуки залишаються перспективним напрямом досліджень для створення інноваційних фармацевтичних препаратів.

Мета роботи – попереднє оцінювання потенціалу індоловмісних похідних 1,2,4-тріазолу як основи для розроблення біологічно активної субстанції.

Матеріали і методи. Вибір структур для *in silico* досліджень ґрунтувався на результатах аналізу відомостей наукової літератури та основних положеннях теорії органічної хімії, що дало змогу раціонально інтегрувати відомі фармакофорні фрагменти у конденсованому стані. Для визначення безпеки й потенційного токсичного впливу сполук застосовували *in silico* методи з залученням програмного забезпечення TEST (Toxicity Estimation Software Tool), що створене Агентством з охорони навколишнього середовища США. Для аналізу фізико-хімічних властивостей і фармакокінетичних параметрів сполук використано онлайн-ресурс SwissADME. Метод молекулярного докінгу, що ґрунтується на обчислювальних алгоритмах, використано для прогнозування та дослідження взаємодій, включаючи визначення потенційних сайтів зв'язування, оцінювання енергетичних параметрів і просторової конфігурації молекул. Для створення моделей лігандів застосували програми MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8 і AutoDock Tools-1.5.6. Ензими до аналізу готували за допомогою програмних засобів Discovery Studio 4.0 і AutoDock Tools-1.5.6. Молекулярний докінг виконали, застосувавши програму Vina, що забезпечує моделювання й оцінювання взаємодій між лігандом і тривимірною структурою білка, враховуючи їхню енергетичну та просторову сумісність.

Результати. Найсприятливіший профіль безпеки в *in silico* дослідженнях показала 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота. Її ізопропіловий та *n*-бутиловий естери потребують особливої уваги через високий рівень токсичності та потенційну небезпеку для екосистеми, а також генетичної цілісності організмів. Найширший спектр взаємодій з ланостерол 14 α -деметилазою, пептидною деформілазою, циклооксигеназою-2 та, відповідно, високий потенціал впливу на ці ферменти має бутил-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилат. Етил-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилат характеризувався високою імовірністю впливу на кіназу анапластичної лімфоми. Значний потенціал зв'язування із цією кіназою мала й 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота. Усі досліджені структури мали високий рівень лікоподібності. Здатність долати всі фільтри, що пов'язані з фармакокінетичними параметрами, разом із високою прогнозованою біодоступністю свідчить про їхню придатність для створення пероральної лікарської форми.

Висновки. У результаті досліджень встановлено, що 6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота та її естери мають позитивний фармакологічний потенціал для створення біологічно активної субстанції.

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

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 1(47). С. 17-26

Pharmacological potential of 6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]-pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylic acid and its esters

S. O. Fedotov, A. S. Hotsulia

The combination of the indole fragment, which demonstrates activity due to its aromatic structure, with the 1,2,4-triazole nucleus, which is characterised by chemical stability and the ability to form hydrogen bonds, creates a promising basis for the development of new therapeutic agents with improved properties. The active implementation of various modifications of indole and 1,2,4-triazole frameworks is aimed at

ARTICLE INFO



UDC 547.792/826/.827+547-326]:615.31.015.4
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.1.321425](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.1.321425)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):17-26

Keywords: 1,2,4-triazole, indole, *in silico* study, properties.

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

Received: 27.12.2024 // Revised: 22.01.2025 // Accepted: 28.01.2025

optimizing the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of medicinal products. Due to their unique structural features and a wide range of biological activities, these compounds remain an attractive area of research for the development of innovative pharmaceuticals.

The aim of this work has been to preliminarily evaluate the potential of indole-containing 1,2,4-triazole derivatives as a basis for the development of biologically active substances.

Materials and methods. The selection of structures for *in silico* studies has been based on the results of the scientific literature analysis and the basic principles of organic chemistry, which allowed us to integrate known pharmacophore fragments in the condensed state rationally. To determine the safety and potential toxic effects of the studied compounds, *in silico* methods have been applied using the TEST (Toxicity Estimation Software Tool) software developed by the US Environmental Protection Agency. The online resource SwissADME has been used to analyse the physicochemical properties and pharmacokinetic parameters of the studied compounds. The molecular docking method, based on computational algorithms, has been used to predict and study interactions, including the identification of potential binding sites, estimation of energy parameters and spatial configuration of molecules. MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8, and AutoDock Tools-1.5.6 were used for creating ligand models. The enzymes had been prepared for analysis using Discovery Studio 4.0 and AutoDock Tools-1.5.6. Molecular docking was performed using Vina software, which provides modelling and evaluation of interactions between ligand and three-dimensional protein structure, considering their energy and spatial compatibility.

Results. The most favourable safety profile of *in silico* studies has been shown by 6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylic acid. Instead, its *iso*-propyl and *n*-butyl esters require special attention due to their high level of toxicity and potential danger to the ecosystem and genetic integrity of organisms. Butyl-6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylate demonstrates the widest range of interactions with lanosterol 14 α -demethylase, peptide deformylase, cyclooxygenase-2 and, accordingly, a high potential for influence on these enzymes. On the other hand, ethyl-6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylate is highly likely to affect the anaplastic lymphoma kinase. Similarly, 6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylic acid demonstrates a significant potential for binding to the mentioned kinase. All the structures submitted for the study demonstrate a high level of drug-like properties. Their ability to overcome all the filters associated with pharmacokinetic parameters, together with their high predicted bioavailability, indicates their suitability for oral dosage form development.

Conclusions. According to the results of the study, it has been found that 6,11-dihydro[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,4-*b*]-5-carboxylic acid and its esters demonstrate positive pharmacological potential for the creation of a biologically active substance.

Keywords: 1,2,4-triazole, indole, *in silico* study, properties.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(1):17-26

Молекулярна гібридизація є важливою стратегією сучасного дизайну біологічно активних сполук [1]. Цей підхід передбачає об'єднання різних фармакофорних субодиниць, що зумовлюють біологічну активність, у межах однієї молекули [2]. Молекулярна гібридизація сприяє підвищенню афінності та селективності до біологічних мішеней, а також дає змогу зменшити токсичність і мінімізувати ризик виникнення побічних ефектів цільового продукту хімічного синтезу [3]. Об'єднання двох або більше активних фрагментів сприяє створенню молекул, що можуть одночасно взаємодіяти з кількома молекулярними мішенями, а це є ключовим чинником під час лікування пацієнтів з тяжкими захворюваннями [4]. Синергія між 1,2,4-тріазоловим та іншими фармакофорними фрагментами поєднує їхні унікальні біологічні властивості, формуючи сполуки з широким спектром дії [5,6,7,8,9,10]. Такий підхід є особливо важливим у терапії мультифакторних патологій, що зумовлюють необхідність комплексного поліфармакологічного впливу.

Мета роботи

Попереднє оцінювання потенціалу індоловмісних похідних 1,2,4-тріазолу для розроблення біологічно активної субстанції.

Матеріали і методи дослідження

Віртуальний ряд сполук для *in silico* досліджень сформував, беручи до уваги результати аналізу відомостей наукових публікацій та основні принципи теорії орга-

нічної хімії. Це дало змогу обґрунтовано інтегрувати відомі фармакофорні фрагменти в цільові конденсовані системи (рис. 1).

Для оцінювання безпеки та потенційної токсичності сполук застосували *in silico* аналіз із залученням програмного забезпечення TEST (Toxicity Estimation Software Tool) [11]. Ця програма прогнозує потенційну мутагенність хімічних сполук, використовуючи методи кількісного аналізу зв'язку між структурою та активністю (QSAR), аналізує структурні аналоги. TEST визначає мутагенність речовин (мутаген / не мутаген) на основі ідентифікації структурних фрагментів, що можуть спричинити генетичні мутації. Результати прогнозування гострої токсичності сформовано як значення LD₅₀ (доза, що спричиняє загибель 50 % щурів у разі перорального введення), наведено в мг/кг і моль/кг.

Наступний етап – оцінювання впливу досліджених речовин на водні екосистеми та їхню безпечність для живих організмів, зокрема для *Daphnia magna* та *Pimephales promelas*. Для цього використали показник LC₅₀ (концентрація, що викликає загибель 50 % тестових організмів протягом певного часу), кількісно оцінили токсичність речовин.

Метод молекулярного докінгу застосували для прогнозування й аналізу взаємодій із відповідними ензимами, включаючи визначення можливих місць зв'язування, оцінювання енергії взаємодії та просторового розташування молекул. Моделі лігандів створювали за допомогою програм MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8 і AutoDock Tools-1.5.6. Для підготовки ензимів до аналізу використали програмні

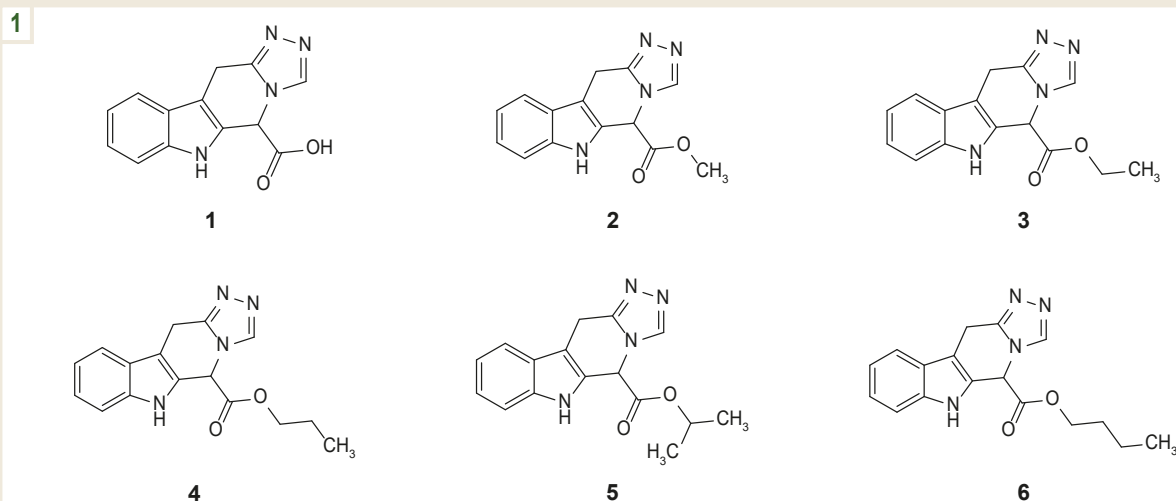


Рис. 1. Структура обраних для *in silico* досліджень сполук.

засоби Discovery Studio 4.0 та AutoDock Tools-1.5.6. Молекулярний докінг здійснили за допомогою програми Vina, що дає змогу моделювати й оцінювати взаємодії між лігандом і тривимірною структурою цільового білка [12,13,14].

Для дослідження фізико-хімічних властивостей і фармакокінетичних параметрів сполук використали онлайн-ресурс SwissADME.

Результати

Токсикологічні характеристики. Предиктивне оцінювання показників гострої токсичності для *Daphnia magna* (48 год) показало: сполуки **5** і **6** можуть мати більшу імовірність наявності екотоксичних властивостей. Сполука **1** є предиктивно найменш токсичною. Відповідно до результатів аналізу токсичності для *Pimephales promelas* (96 год), сполуки **5** і **6** предиктивно показали найвищу токсичність (табл. 1). Сполуку **1** предиктивно можна вважати найбезпечнішою в аспекті екотоксичності. Одержані дані свідчать, що сполуки з низькими значеннями LC_{50} (наприклад, 0,32 мг/л для сполуки **6**) становлять ризик для водних організмів навіть у невеликих концентраціях (табл. 1).

Сполуки **2, 3, 4** і **5** мають позитивний прогноз мутагенності, що свідчить про ризик їхньої генетичної активності. Особливо висока імовірність зафіксована у сполуки **2** (0,71). Сполуки **1** і **6** мають негативний прогноз мутагенності, що свідчить про їхню потенційну безпеку в аспекті генетичних ризиків. Значення імовірності у межах 0,5–0,7 свідчать про доцільність додаткових експериментальних тестів для підтвердження мутагенного впливу.

Найбільш токсична сполука – **5** ($LD_{50} = 299,71$ мг/кг). Найменш токсична сполука – **1** ($LD_{50} = 990,02$ мг/кг). Сполуки **4–6** за результатами прогнозу оцінено як помірно токсичні (3 клас), **1–3** – малотоксичні (4 клас токсичності).

Молекулярний докінг. Перший етап докінгових досліджень пов'язаний із визначенням мінімальної енергії комплексоутворення та природи взаємодій сформованих

структур лігандів з активним центром ланостерол 14 α -деметилази (табл. 2).

За результатами докінгових досліджень встановлено, що 6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота (**1**) утворює водневий зв'язок із залишком треоніну (THR A: 260), π -алкільні взаємодії з аланіном (ALA A: 256), π - σ взаємодії з лейцином (LEU A: 321) і π - π Т-стекингові взаємодії з тирозином (TYR A: 76). Одержані значення мінімальної енергії комплексоутворення вказують на помірну здатність 6,11-дигідро-[1,2,4]-тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонової кислоти зв'язуватися з ланостерол 14 α -деметилазою, і ключову роль у цьому процесі відіграють водневі зв'язки та π -алкільні взаємодії. Перетворення карбоксильної групи на естерну в низці випадків характеризується посиленням впливу на цей ензим, що супроводжується розширенням спектра та різноманітності хімічних зв'язків (табл. 3). Особливий інтерес викликають естери з парною кількістю атомів Карбону у спиртовому фрагменті.

Серед таких сполук вирізняють бутил-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло-[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилат (**6**), що характеризується енергією комплексоутворення -7,9 ккал/моль і має найширший спектр взаємодій: водневі зв'язки з треоніном (THR A: 260) і аланіном (ALA A: 256), π - σ взаємодії з гліцином (GLY A: 396) і валіном (VAL A: 395), алкільні та π -алкільні взаємодії з фенілаланіном (PHE A: 387), лейцином (LEU A: 100, 152, 315) і цистеїном (CYS A: 394), а також π - π Т-стекингові взаємодії з фенілаланіном (PHE A: 399). Завдяки такій розмаїтості зв'язків сполука **6** характеризується високою стабільністю в комплексі з ланостерол 14 α -деметилазою.

Мінімальна енергія зв'язування досліджених сполук з активним центром пептидної деформілази варіює в інтервалі значень від -6,7 до -8,7 ккал/моль. При цьому бутил-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилат (**6**) має найнижчу енергію

Таблиця 1. *In silico* оцінювання токсичності досліджених 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	3,62 / 61,32	4,56 / 7,02	0,25 / –	990,02 / 2,41
2	4,30 / 13,53	5,38 / 1,12	0,71 / +	777,85 / 2,54
3	4,62 / 6,81	5,54 / 0,81	0,54 / +	624,06 / 2,66
4	4,67 / 6,32	5,78 / 0,49	0,51 / +	407,59 / 2,86
5	4,70 / 5,89	5,68 / 0,62	0,52 / +	299,71 / 3,00
6	4,74 / 5,59	5,99 / 0,32	0,49 / –	417,58 / 2,87

Таблиця 2. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із ланостерол 14α-деметилазою

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

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

Таблиця 3. Природа та типи взаємодій із ланостерол 14α-деметилазою

№	Природа амінокислотних залишків
1	THR A: 260 (Н-зв'язок), ALA A: 256 (π-алкіл), LEU A: 321 (π-σ), TYR A: 76 (π-π Т-подібний зв'язок)
2	CYS A: 394, GLN A: 72 (С-Н зв'язок, π-донорний Н-зв'язок), LEU A: 321 (π-σ), LEU A: 324 (π-алкіл)
3	ALA A: 256, CYS A: 394 (Н-зв'язок), ARG A: 96, LEU A: 100, LEU A: 321 (алкіл, π-алкіл), GLY A: 396, VAL A: 395 (π-σ), PHE A: 399 (π-π Т-подібний)
4	ALA A: 256, THR A: 260 (Н-зв'язок), ALA A: 400, CYS A: 394, LEU A: 100, LEU A: 105, LEU A: 152 (алкіл, π-алкіл), VAL A: 395, PHE A: 399 (π-π Т-подібний), GLY A: 396 (π-σ)
5	TYR A: 76 (π-π Т-подібний), LEU A: 321 (π-σ), ALA A: 256, CYS A: 394, MET A: 79, PHE A: 83 (алкіл, π-алкіл), ARG A: 96 (Н-зв'язок)
6	ALA A: 256, THR A: 260 (Н-зв'язок), GLY A: 396 (π-σ), PRO A: 320, PHE A: 387, CYS A: 394, LEU A: 105, LEU A: 152, LEU A: 315, LEU A: 100, VAL A: 395 (алкіл, π-алкіл), PHE A: 399 (π-π Т-подібний)

Таблиця 4. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із пептидною деформілазою

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

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

комплексоутворення (-7,7 ккал/моль); це свідчить про його найстабільніше зв'язування з пептидною деформілазою. Для порівняння, контрольний препарат актіонін має енергію зв'язування -6,7 ккал/моль – це середнє значення серед усіх досліджених сполук (табл. 4). Характер взаємодій з амінокислотними залишками підтверджує можливість специфічного зв'язування лігандів в активному центрі ферменту.

Перспективність сполуки 6 підтверджена різноманітним хімічним контактом, включаючи водневі зв'язки з гліци-

ном (GLY B: 89), π-σ взаємодію з ізолейцином (ILE B: 44), С-Н зв'язок із глутаміновою кислотою (GLU B: 42), π-катіонну взаємодію з аргініном (ARG B: 97), а також алкільні взаємодії з проліном (PRO B: 94) і лейцином (LEU B: 91) (табл. 5).

Такий спектр зв'язків підтверджує потенціал сполуки 6 щодо формування стабільного комплексу з пептидною деформілазою.

Енергія зв'язування лігандів з активним центром ЦОГ-2 коливається в межах від -8,2 до -8,7 ккал/моль, що вказує

Таблиця 5. Природа та типи взаємодій із пептидною деформілазою

№	Природа амінокислотних залишків
1	ILE B: 93 (Н-зв'язок), GLY B: 89 (С-Н-зв'язок), ARG B: 97 (π-катион), ILE B: 44 (π-алкіл)
2	GLU B: 95 (С-Н зв'язок, π-донорний Н-зв'язок), PRO B: 94 (π-алкіл), GLU B: 41 (С-Н-зв'язок, π-донорний Н-зв'язок, π-аніонний)
3	GLU B: 41 (Н-зв'язок, π-катионна та π-аніонна взаємодія), LEU B: 91 (π-алкіл), CYS B: 90 (Н-зв'язок), ARG B: 97 (π-катионна та π-аніонна взаємодія)
4	GLY B: 43 (С-Н-зв'язок), LEU B: 91 (алкіл, π-алкіл, π-σ), ILE B: 44 (алкіл, π-алкіл)
5	GLU B: 41 (Н-зв'язок, π-катионна та π-аніонна взаємодія), ARG B: 97 (π-катионна та π-аніонна взаємодія), CYS B: 90 (Н-зв'язок), LEU B: 91 (π-алкільна взаємодія)
6	GLY B: 89 (Н-зв'язок), ILE B: 44 (π-σ), GLU B: 42 (С-Н-зв'язок, π-донорний Н-зв'язок), ARG B: 97 (Н-зв'язок, π-катион), PRO B: 94 (алкіл, π-алкіл), LEU B: 91 (алкіл, π-алкіл)

Таблиця 6. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із ЦОГ-2

N	E _{min}	N	E _{min}	N	E _{min}
1	-8,2	3	-8,4	5	-8,6
2	-8,3	4	-8,2	6	-8,7
Целекоксиб	-13,4				

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

Таблиця 7. Природа та типи взаємодій з ЦОГ-2

№	Природа амінокислотних залишків
1	TYR A: 356 (Н-зв'язок), ALA A: 528 (π-σ), LEU A: 360, LEU A: 532, VAL A: 350 (π-алкіл), GLY A: 527 (амід-π-стекинг)
2	LEU A: 353 (С-Н-зв'язок), TYR A: 356 (Н-зв'язок), LEU A: 360, LEU A: 532, VAL A: 350 (алкіл, π-алкіл), ALA A: 528 (π-σ), GLY A: 527 (амід-π-стекинг)
3	ALA A: 528, LEU A: 353, LEU A: 360, VAL A: 117 (алкіл, π-алкіл), TYR A: 356 (С-Н-зв'язок), SER A: 354, VAL A: 524 (π-σ),
4	GLY A: 527 (С-Н-зв'язок), VAL A: 524 (π-σ), ALA A: 528, LEU A: 353, LEU A: 532, TYR A: 386, TRP A: 388, VAL A: 350 (алкіл, π-алкіл)
5	ALA A: 528 (π-σ), GLY A: 527 (амід-π-стекинг), LEU A: 353, LEU A: 532, PHE A: 519, VAL A: 350, VAL A: 524 (алкіл, π-алкіл)
6	TYR A: 356 (Н-зв'язок), ALA A: 517, HIS A: 90, LEU A: 360, LEU A: 532, PHE A: 519, VAL A: 350, VAL A: 524 (алкіл, π-алкіл), LEU A: 353 (С-Н-зв'язок), ALA A: 528 (π-σ), GLY A: 527 (амід-π-стекинг)

на потенційну можливість наявності протизапальної активності (табл. 6).

Серед досліджених структур особливий інтерес викликає сполука 6. Вона, хоч й поступається референс-ліганду целекоксиду за енергією зв'язування, але демонструє значущий спектр взаємодій з активним сайтом ЦОГ-2. Так, π-контакти відіграють найважливішу роль, підкреслюючи можливу специфічність сполуки до активного центру модельного ензиму. Ці взаємодії включають π-σ контакти з аланіном (ALA A: 528), валіном (VAL A: 524), амід-π стекингіві контакти з гліцином (GLY A: 527), що додатково посилюються π-алкільними взаємодіями з аланіном (ALA A: 517), валіном (VAL A: 350, VAL A: 524), лейцином (LEU A: 360, LEU A: 532), фенілаланіном (PHE A: 519), гістидином (HIS A: 90) (табл. 7).

Референтний інгібітор кінази анапластичної лімфоми кризотиніб (мінімальна енергія зв'язування становить -9,4 ккал/моль) має найвищу афінність до ензиму. Найнижчу енергію зв'язування серед досліджених сполук

зафіксували в речовини 3 (-7,8 ккал/моль). Ці дані кардинально відрізняються від попередніх результатів з іншими ферментами (табл. 8). Крім того, подовження спиртового залишку естерної групи не має прямого зв'язку з можливістю впливу на активність цього ензиму. Усі досліджені сполуки характеризувалися здатністю зв'язуватися з ключовими амінокислотними залишками активного центру кінази.

Основні типи взаємодій – водневі зв'язки з залишками аргініну (ARG A: 1253), алкільні та π-алкільні контакти, переважно з аланіном (ALA A: 1148), лейцином (LEU A: 1256, LEU A: 1122). Ці взаємодії додатково посилюються π-σ контактами з залишками лейцину (LEU A: 1256) і валіну (VAL A: 1130), а також катион-π взаємодією з лізином (LYS A: 1150) (табл. 9).

ADME-аналіз. Використавши радар біодоступності, виявлено надмірну ліпофільність сполуки 1, що може призводити до проблем із токсичністю або накопиченням у тканинах. Подібний профіль також мала сполука 2. На-

Таблиця 8. Енергія міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук із кіназою анапластичної лімфоми

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

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

Таблиця 9. Природа та типи взаємодій із кіназою анапластичної лімфоми

№	Природа амінокислотних залишків
1	ARG A: 1253 (Н-зв'язок), ALAA: 1148, LEU A: 1122, VAL A: 1130 (π-алкіл), LEU A: 1256 (π-σ), LYS A: 1150 (π-катион)
2	ARG A: 1253 (С-Н-зв'язок), ALAA: 1148, LEU A: 1122, VAL A: 1130 (π-алкіл), LEU A: 1256 (π-σ), LYS A: 1150 (π-катион)
3	ARG A: 1253 (С-Н-зв'язок), LYS A: 1150 (π-катион), LEU A: 1256 (π-σ), ALAA: 1148, LEU A: 1122, VAL A: 1130 (π-алкіл)
4	ALAA: 1148, LEU A: 1122, LEU A: 1256 (алкіл, π-алкіл), VAL A: 1130 (π-σ), LYS A: 1150 (π-катион)
5	ALAA: 1148, LEU A: 1122, LEU A: 1256, LYS A: 1150 (π-алкіл), VAL A: 1130 (π-σ)
6	ALAA: 1148, LEU A: 1122, LEU A: 1256 (алкіл, π-алкіл), VAL A: 1130 (π-σ)

томість подовження спиртового залишку естерної групи призводить до формування сприятливішого характеру фармакологічних властивостей, що показали радарі біодоступності сполук 3–6.

Молекулярна вага (М) досліджених сполук (254–310 г/моль) відповідає межах, що узгоджуються з правилом Ліпінського (≤ 500 г/моль), яке є важливим критерієм для оцінювання drug-likeness (табл. 10). Кількість важких атомів (КВА) у досліджених сполуках створює інтервал значень 19–23, що відповідає критеріям лікоподібності. Сполуки з такою кількістю важких атомів зазвичай характеризуються високою біодоступністю й ефективною абсорбцією. У всіх сполуках кількість ароматичних важких атомів (КАВА) становить 14, що свідчить про істотну наявність ароматичних структур у структурі. Ароматичні кільця зазвичай підвищують ліпофільність і забезпечують стабільність молекули завдяки делокалізації електронів (табл. 10).

Фракція Csp³ – важливий показник у фармакології, оскільки впливає на такі параметри, як ліпофільність, розчинність, метаболічна стабільність і біодоступність молекул. Значення 0,27 (3), 0,31 (4, 5) та 0,35 (6) вважають сприятливими, оскільки вони забезпечують оптимальний баланс між ліпофільністю та розчинністю. Значення 0,15 (1) низьке, може вказувати на підвищену ліпофільність і потенційно знижену розчинність (табл. 10).

Кількість обертових зв'язків (КОЗ) – ключовий показник, що характеризує гнучкість молекули. Відповідно до правила Вебера, сполуки з гарною пероральною біодоступністю зазвичай мають не більше ніж 10 обертових зв'язків (табл. 10). Оптимальними вважають молекули з менше ніж 6 обертовими зв'язками, оскільки надмірна гнучкість негативно впливає на проникність через клітинні мембрани.

За правилом Ліпінського, для забезпечення оптимальної пероральної біодоступності кількість акцепторів

водневого зв'язку (КАВЗ) не має перевищувати 10. Значення КАВЗ, що дорівнює 4, є ідеальним для багатьох фармацевтично перспективних молекул. Воно забезпечує достатню водорозчинність для ефективного транспортування в організмі, не обмежуючи здатність молекули проникати через ліпофільні мембрани. Цей чинник є важливим для її фармакокінетичних характеристик.

Низька кількість донорів водневих зв'язків (КДВЗ), наприклад 1–2, зумовлює підвищену ліпофільність і здатність молекули проникати через клітинні мембрани. Це важливо для ліків, що застосовують перорально.

Молекулярна рефракція (МР) залежить від розміру, складу та поляризованості молекули. Для типових фармацевтичних молекул значення МР зазвичай становлять 40–130. Сполуки з МР 76,34 і більше можуть бути значно ліпофільними, і це зумовлює доцільність додаткового контролю за їхньою розчинністю у воді та метаболічною стабільністю. Значення МР у діапазоні 67–76 забезпечують оптимальний баланс між розчинністю та біодоступністю.

Для забезпечення сприятливої пероральної біодоступності топологічна площа полярної поверхні (ТППП) має бути ≤ 140 Å². Якщо ТППП не перевищує 90 Å², можливе ефективне проникнення через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Значення ТППП, встановлене для досліджених сполук, відповідають інтервалу 72,80–83,80 Å², є оптимальними для фармакологічного використання (табл. 10).

Згідно з моделлю ESOL, усі досліджені сполуки класифіковано як розчинні, а значення Log S змінюються в діапазоні від -2,53 до -3,52. Це свідчить про поступове зниження розчинності в ряду сполук 1–6. Розчинність за цією моделлю варіює від 0,7470 мг/мл (1) до 0,0945 мг/мл (6). Модель Ali також підтвердила розчинність усіх сполук, але значення Log S (Ali) змінюються від -2,36 до -3,77, підтверджуючи тенденцію до зниження. Разом із

Таблиця 10. Фізико-хімічні властивості досліджених сполук

Показник	1	2	3	4	5	6
M, г/моль	254,24	268,27	282,30	296,32	296,32	310,35
KBA	19	20	21	22	22	23
КАВА	14	14	14	14	14	14
Фракція Csp ³	0,15	0,21	0,27	0,31	0,31	0,35
КОЗ	1	2	3	4	3	5
КАВЗ	4	4	4	4	4	4
КДВЗ	2	1	1	1	1	1
MP	67,22	71,54	76,34	81,15	81,15	85,96
ТППП, А ²	83,80	72,80	72,80	72,80	72,80	72,80

Таблиця 11. Розчинність досліджених сполук у воді

Показник	1	2	3	4	5	6
Log S: ESOL	-2,53	-2,73	-2,96	-3,29	-3,30	-3,52
Розчинність						
мг/мл	$7,47 \times 10^{-1}$	$4,96 \times 10^{-1}$	$3,07 \times 10^{-1}$	$1,52 \times 10^{-1}$	$1,49 \times 10^{-1}$	$9,45 \times 10^{-2}$
моль/л	$2,94 \times 10^{-3}$	$1,85 \times 10^{-3}$	$1,09 \times 10^{-3}$	$5,14 \times 10^{-4}$	$5,03 \times 10^{-4}$	$3,05 \times 10^{-4}$
Клас	P	P	P	P	P	P
Log S: Ali	-2,36	-2,47	-2,85	-3,39	-3,30	-3,77
Розчинність						
мг/мл	1,11	$9,08 \times 10^{-1}$	$3,95 \times 10^{-1}$	$1,20 \times 10^{-1}$	$1,48 \times 10^{-1}$	$5,30 \times 10^{-2}$
моль/л	$4,37 \times 10^{-3}$	$3,38 \times 10^{-3}$	$1,40 \times 10^{-3}$	$4,04 \times 10^{-4}$	$5,00 \times 10^{-4}$	$1,71 \times 10^{-4}$
Клас	P	P	P	P	P	P
Log S: SILICOS-IT	-3,14	-3,84	-4,24	-4,64	-4,26	-5,04
Розчинність						
мг/мл	$1,85 \times 10^{-1}$	$3,89 \times 10^{-2}$	$1,63 \times 10^{-2}$	$6,82 \times 10^{-3}$	$1,61 \times 10^{-2}$	$2,86 \times 10^{-3}$
моль/л	$7,26 \times 10^{-4}$	$1,45 \times 10^{-4}$	$5,77 \times 10^{-5}$	$2,30 \times 10^{-5}$	$5,45 \times 10^{-5}$	$9,20 \times 10^{-6}$
Клас	P	P	ПР	ПР	ПР	ПР

P: розчинний; ПР: помірно розчинний.

тим, розчинність за моделлю Ali є дещо вищою: для сполуки 1 вона становить 1,11 мг/мл, а для сполуки 6 – 0,053 мг/мл. У моделі SILICOS-IT розчинність змінюється значно сильніше, і сполуки 3–6 класифіковано як помірно розчинні. Значення Log S у цій моделі відповідають діапазону від -3,14 до -5,04, а розчинність суттєво нижча – від 0,185 мг/мл (1) до 0,00286 мг/мл (6) (табл. 11). Виявлене зниження розчинності може бути пов'язане з високою ліпофільністю або специфічними структурними особливостями досліджених сполук.

Значення Log Po/v (показник розподілу між *n*-октанолом і водою) поступово зростає в ряду сполук від 1 до 6 у всіх моделях; це вказує на збільшення ліпофільності (табл. 12). Модель iLOGP показала найнижчі значення Log Po/v серед усіх, варіюючи в межах від 0,76 до 2,04. Це підтвердило її більш консервативний підхід. Результати

моделей XLOGP3 і WLOGP є близькими, але дещо вищими, з діапазонами від 1,01 до 2,59 для XLOGP3 та від 1,34 до 2,60 для WLOGP. Значення, одержані за допомогою MLOGP, також нижчі, ніж у XLOGP3 і WLOGP, але мали схожу тенденцію – від 0,49 до 1,50. Найвищі показники ліпофільності дає модель SILICOS-IT із діапазоном від 1,10 до 2,71; це свідчить про її схильність до більш ліпофільно орієнтованого підходу. Інтегрований показник консенсусного значення Log Po/v становить від 0,94 (1) до 2,29 (6) (табл. 12).

6,11-Дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота та її естери характеризуються високою адсорбцією через шлунково-кишковий тракт. Це є позитивним чинником в аспекті перорального введення (табл. 13). Сполуки 1 і 2 не можуть подолати ГЕБ, і це може обмежувати їхній вплив на центральну нервову

Таблиця 12. Ліпофільність досліджених сполук

Показник	1	2	3	4	5	6
Log Po/в (iLOGP)	0,76	1,26	1,70	1,98	1,98	2,04
Log Po/в (XLOGP3)	1,01	1,34	1,71	2,23	2,14	2,59
Log Po/в (WLOGP)	1,34	1,43	1,82	2,21	2,20	2,60
Log Po/в (MLOGP)	0,49	0,75	1,01	1,26	1,26	1,50
Log Po/в (SILICOS-IT)	1,10	1,60	1,96	2,33	2,16	2,71
Консенсус Log Po/в	0,94	1,27	1,64	2,00	1,95	2,29

Таблиця 13. Фармакокінетика досліджених речовин

Показник	1	2	3	4	5	6
Шлунково-кишкова адсорбція	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Подолання ГЕБ	–	–	+	+	+	+
P-гр субстрат	–	–	+	+	+	+
CYP1A2 інгібітор	–	–	–	–	–	–
CYP2C19 інгібітор	–	+	+	+	+	+
CYP2C9 інгібітор	–	–	–	–	–	+
CYP2D6 інгібітор	–	–	–	–	–	+
CYP3A4 інгібітор	–	–	–	–	–	+
Log Kp, см/с	-7,13	-6,99	-6,81	-6,52	-6,59	-6,35

Таблиця 14. Лікоподібність

Показник	1	2	3	4	5	6
Фільтр Ліпінського	+	+	+	+	+	+
Фільтр Гозе	+	+	+	+	+	+
Фільтр Вебера	+	+	+	+	+	+
Фільтр Ігана	+	+	+	+	+	+
Фільтр Мугге	+	+	+	+	+	+
Біодоступність	0,56	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55

систему (ЦНС). Сполуки 3–6 можуть подолати ГЕБ, а отже потенційно можуть впливати на ЦНС, але це може й підвищувати ризик побічних ефектів у ЦНС (табл. 13).

Сполуки 1 і 2 не взаємодіють із Р-глікопротеїном (P-гр), і це полегшує їх транспортування через клітинні мембрани. Сполуки 3–6 є субстратами P-гр, що може зменшувати їх накопичення в тканинах через активне виведення. Усі сполуки не інгібують CYP1A2; це знижує імовірність взаємодії з ліками, які метаболізуються цим ферментом. Сполуки 2–6 інгібують CYP2C19, що може впливати на метаболізм лікарських засобів, залежних від цього ферменту. Сполука 6 також інгібує CYP2C9, CYP2D6 і CYP3A4, що значно підвищує ризик лікарських взаємодій. Значення Log Kp варіюють від -7,13 см/с (1) до -6,35 см/с (6); на підставі цих даних зробили висновок про дуже низьку імовірність проникнення цих сполук через шкіру.

Для всіх сполук зафіксовано високоімовірну пероральну адсорбцію, і це додатково робить їх практично перспективними. Сполуки 3–6, імовірно, можуть подолати ГЕБ і є субстратами P-гр, це підтверджує їхній потенціал як біологічно активних сполук із можливим впливом на ЦНС. Інгібування ферментів CYP450 сполуками 2–6 може спричинити небажані лікарські взаємодії. Окрему увагу привертає сполука 6, що інгібує кілька ключових ферментів. Крім того, низька здатність до проникнення через шкіру обмежує можливість використання цих сполук трансдермально (табл. 13).

PAINS (Pan-Assay Interference Compounds): одне попередження для всіх сполук, що пов'язане з індолімовим фрагментом. Це свідчить про потенційний ризик неспецифічної активності в біологічних дослідженнях. Жодна з досліджених сполук не порушувала критеріїв фільтра

Бренка, що є свідченням хімічної прийнятності для розроблення лікарських засобів. Досліджена кислота та її естери відповідають критеріям лікоподібності, а отже має властивості, що роблять їх перспективними для оптимізації на шляху до створення лікарських засобів. Крім того, ці речовини мають прийнятний рівень синтетичної доступності.

Досліджені структури успішно пройшли усі ключові фільтри лікоподібності:

- 1) фільтр Ліпінського (відповідають «правилу п'яти», що свідчить про їхній фармакологічний потенціал);
- 2) фільтр Гозе (підтверджує потенціал сполук для використання у фармацевтичних цілях);
- 3) фільтр Вебера (сполуки мають допустимі молекулярні розміри й полярну поверхню);
- 4) фільтр Ігана (підтверджує сприятливу біодоступність і розчинність);
- 5) фільтр Мугге (виключає можливі структурні обмеження для біологічно активних речовин) (табл. 14).

Показники біодоступності всіх сполук становлять 0,55–0,56, а отже вони мають позитивний прогноз щодо реалізації цієї властивості в разі перорального застосування (табл. 14).

Обговорення

У дослідженнях *in silico* модельний гідробіонт *Daphnia magna* показав високу чутливість до сполук, що вивчали, особливо до тих, які мають низьке значення LC_{50} . Це свідчить про високий ризик для зоопланктону, який є основною ланкою харчового ланцюга у водних екосистемах. У предиктивних дослідженнях із використанням моделі *Pimephales promelas* також прогнозовано високу чутливість до 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонової кислоти та її естерів. Загалом одержані результати підкреслюють високу імовірність наявності екоотоксичних властивостей у сполук цього ряду. Цим зумовлена доцільність ретельного контролю на всіх етапах їхнього «життєвого» циклу: від виробництва та використання до утилізації.

У результаті докінгових досліджень встановили, що ключову роль у комплексоутворенні між дослідженими похідними 6,11-дигідро-[1,2,4]-тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонової кислоти та ланостерол 14 α -деметилазою відіграють водневі зв'язки, π -алкільні та π - π взаємодії. Модифікація карбоксильної групи на естерну суттєво впливає на характеристики зв'язування, сприяючи зниженню енергії комплексоутворення, а також розширенню спектра і різноманітності хімічних взаємодій. Унікальний характер взаємодій бутіл-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло-[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилату з амінокислотними залишками пептидної деформілази, включаючи водневі, π - σ , C-H, π -катіонні та алкільні зв'язки, забезпечує формування стабільного комплексу з цим ферментом. Таке різноманіття зв'язків підтверджує високий потенціал сполуки як антимікробного агента. Істотний потенціал щодо впливу цього естеру зафіксовано також до ЦОГ-2. Втім, мінімальна енергія взаємодії

з активним сайтом цього ферменту істотно поступається референс-ліганду целококсибу. Це можна компенсувати шляхом спрямованої структурної модифікації.

Серед досліджених сполук найбільшу кількість взаємодій із кіназою анапластичної лімфоми має етил-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло-[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбоксилат, який має здатність до активного формування збалансованих водневих і алкільних контактів, що забезпечує високу стабільність зв'язування. Крім того, варто вирізнити 6,11-дигідро-[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонову кислоту, оскільки її стабільність комплексу додатково посилюється водневими зв'язками.

Результати SwissADME дають змогу попередньо спрогнозувати, що розчинність сполук поступово буде зменшуватись від 1 до 6 відповідно до всіх моделей. Це є підтвердженням структурних змін, що впливають на їхню гідрофільність. Відмінності моделей (ESOL, Ali, SILICOS-IT) за оцінками підкреслюють важливість застосування різних методів для комплексного аналізу розчинності. Модель SILICOS-IT забезпечує більш консервативні прогнози. Хоча більшість сполук залишаються в категорії «розчинні», згідно з SILICOS-IT, сполуки 3–6 переходять до класу «помірно розчинних»; це може вказувати на зниження їхньої фармакокінетичної доступності.

Визначили, що ліпофільність сполук зростає в ряду 1–6, що свідчить про гідрофобність, яка посилюється, та потенціал до більшої проникності крізь мембрану. Висока ліпофільність (зокрема, для сполук 5 і 6) може спричинити накопичення в жирових тканинах, а також впливати на метаболізм і екскрецію. Оптимальний рівень ліпофільності важливий для ефективності ліків, оскільки надмірна ліпофільність може призводити до поганій водорозчинності, низької біодоступності та токсичності. Одержане попередження PAINS для сполук не є критичним, але потребує додаткової перевірки результатів для уникнення хибнопозитивних сигналів у скринінгових дослідженнях. Усі сполуки мають високий рівень лікоподібності та перспективні для подальшого дослідження. Здатність проходити всі фільтри лікоподібності та висока прогнозована біодоступність підтверджують їхню придатність для перорального застосування.

Висновки

1. Показано, що 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота та її естери є перспективним джерелом для одержання біологічно активної субстанції.

2. Предиктивно визначено, що в дослідженому ряду сполук найбільш перспективним виявився бутіл-6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо-[3,4-*b*]-5-карбоксилат, що має високий потенціал протигрибкової, антимікробної та протизапальної активності.

3. Встановлено, що 6,11-дигідро[1,2,4]тріазоло[4',3':1,6]піридо[3,4-*b*]-5-карбонова кислота та її етиловий естер є досить перспективним джерелом для створення біоактивної субстанції з протираковими властивостями.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Information about authors:

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

ORCID ID: [0000-0002-0421-5303](https://orcid.org/0000-0002-0421-5303)

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

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

Відомості про авторів:

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

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

References

1. Rohilla S, Goyal G, Berwal P, Mathur N. A review on indole-triazole molecular hybrids as a leading edge in drug discovery: current landscape and future perspectives. *Current topics in medicinal chemistry*. 2024;24(18):1557-88. doi: [10.2174/0115680266307132240509065351](https://doi.org/10.2174/0115680266307132240509065351)
2. 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)
3. Yele V, Pindiprolu S, Sana S, Ramamurty D, Madasi J, 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)
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. Shcherbina R, Panasenko O, Polonets O, Nedorezaniuk N, Duchenko M. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R1-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2021;45(3):504-14. doi: [10.33483/jfpau.939418](https://doi.org/10.33483/jfpau.939418)
6. Samelyuk YG, Kaplaushenko AG. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C5atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of chemical and pharmaceutical research*. 2014;6(5):1117-21.
7. Safonov AA. Method of synthesis novel N'-substituted-2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 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: [10.52794/hujpharm.1011368](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368)
9. Karpenko Y, Hunchak Y, Gutyj B, Hunchak A, Parchenko M, Parchenko V. Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022;(2):18-25. doi: [10.15587/2519-4852.2022.255848](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848)
10. Demchenko S, Lesyk R, Yadlovskiy O, Holota S, Yarmoluk S, Tsyhankov S, Demchenko A. Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. *Scientia Pharmaceutica*. 2023;91(2):26. doi: [10.3390/scipharm91020026](https://doi.org/10.3390/scipharm91020026)
11. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). 2020. Available from: <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>
12. Bionvia. Discovery Studio Visualizer, v 19.1.0.18287 [Software]. 2019. Available from: <http://www.3dsbionvia.com>
13. ChemAxon. MarvinSketch, Version 6.3.0. [Software]. 2015. Available from: <http://www.chemaxon.com>
14. Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). Protein Data Bank (PDB) [Database]. Available from: <http://www.pdb.org>