УДК 547.792”853:615.282.015.11:004.94

Ю.В. Карпенко [а], О.І. Панасенко [а], В.В. Зажарський [б], В.В. Парченко [а], О.В. Підлісний [в], І.В. Ярошенко [г], М.В. Білан [б], П.О. Давиденко [б], О.М. Кулішенко [б], Н.М. Зажарська [б]

СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПОШУК МОЛЕКУЛЯРНИХ ДЕСКРИПТОРІВ ФУНГІЦИДНОЇ ДІЇ НОВИХ ГІБРИДІВ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ(1,3,4-ОКСАДІАЗОЛУ) З ПІРИМІДИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

[а] Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна
[б] Дніпровський державний аграрно-економічний університет, м. Дніпро, Україна
[в] Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна
[г] Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Проведено синтез і пошук молекулярних дескрипторів фунгіцидної дії нових гібридів 1,2,4-триазолу(1,3,4-оксадіазолу) з піримідиновим фрагментом. На початку дослідження з хімічної бази похідних азольних гетероциклів – піримідин, 1,2,4-триазол і 1,3,4-оксадіазолу (усього 1000 сполук) було відібрано 12 сполук з потенційною фунгіцидною активністю за допомогою біоінформаційних засобів, що включали ADME-фільтри, молекулярний докінг. За допомогою реакції [3+2] гетероциклізації відповідних 2-(піримідин-2-ілтіо)ацегогідразидів з фенілізотіоціонатом та вуглець дисульфідом в лужному середовищі було синтезовано систему з ізольованими гетероциклами, що поєднана тіометиленовим зв’язком. Одержані тіони були піддані алкілуванню з атома сірки з утворенням різноманітних S-похідних. Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу, хромато-мас-спектрометрії та ^{1}H ЯМР спектроскопії. Дослідження докінгу здійснювали з використанням рентгенівської кристалічної структури ланостерол 14-α-деметилази з патогенного *Candida albicans*, отриманого з сервера Protein Data Bank. Згідно з правилом п’яти Ліпінського та правилом Егана, чотири сполуки відповідають правилам, не спричиняючи жодного порушення. Дві сполуки з відповідними гетероциклами мали найменшу енергію зв’язування −7,710 і −6,424, що дозволило вважати їх найефективнішими сполуками проти грибкової інфекції з п’ятьма амінокислотами (ARG, HID, THR, LYS, SER), зв’язаними з ним під час процесу стикування. Слід зазначити, що отримані дані окреслюють перспективи використання даних сполук з високою фунгіцидною активністю.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, піримідин, 1,3,4-оксадіазол, молекулярні дескриптори, фунгіцидна дія, дослідження *in silico*.

DOI: 10.32434/0321-4095-2025-161-4-58-69

Вступ

Застосування протигрибкових препаратів у клінічній практиці є важливим і необхідним аспектом сучасної медицини, який забезпечує широкий спектр можливостей для ефективної боротьби з різними грибковими захворюваннями [1]. В сучасній медицині відчувається дефіцит вітчизняних лікарських засобів з поліфармаколо-

© Ю.В. Карпенко, О.І. Панасенко, В.В. Зажарський, В.В. Парченко, О.В. Підлісний, І.В. Ярошенко, М.В. Білан, П.О. Давиденко, О.М. Кулішенко, Н.М. Зажарська, 2025

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Yu.V. Karpenko, O.I. Panasenko, V.V. Zazharsky, V.V. Parchenko, O.V. Pidlisny, I.V. Yaroshenko, M.V. Bilan, P.O. Davydenko O.M. Kulishenko, N.M. Zazharska

гічною активністю для потреб військової медицини. В цьому аспекті особливу увагу привертають активні фармацевтичні інгредієнти з цілеспрямованою антимікробною, противогрибковою, імунномодулюючою, протизапальною активностями. Створення активних фармакологічних інгредієнтів з поліфармакологічною активністю для вирішення нагальних потреб, що викликані військовими діями, дозволить вирішити низку важливих питань, пов'язаних з патологіями сьогодення (грибкові, мікробні інфекції та ін.) і дозволить попередити низку негативних наслідків, з якими пов'язані дані захворювання. Застосування нових біологічно активних молекул як джерела нових лікарських засобів дозволить отримати позитивну динаміку у зниженні показників захворюваності.

Усім критеріям актуальності та практичної значимості відповідають похідні 1,2,4-триазолу та 1,3,4-оксадіазолу як перспективних класів сполук для створення нових потенційних оригінальних вітчизняних високоефективних препаратів медичного спрямування для військових потреб та надання допомоги постраждалим в наслідок бойових дій. Фунгіцидна активність 1,2,4-триазолів добре досліджена і має тенденцію до збільшення кількості активних молекул [2]. Серед похідних 1,2,4-триазолу знайдено сполуки з потужними противогрибковими властивостями, які по праву можуть претендувати бути активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) потенційних ліків [3].

У свою чергу, вплив піримідинового кільця на прояв протигрибкової дії є актуальною темою в дослідженні протигрибкових сполук, зокрема серед азотвмісних гетероциклів. Наявність замісників у певних положеннях або введення додаткових функціональних груп в піримідинове кільце, може підвищувати афінність до специфічних ферментів або білків грибків, порушуючи їх життєві процеси. Такий підхід дозволяє створювати більш ефективні протигрибкові агенти з цільовою дією, знижуючи ймовірність побічних ефектів. Дослідження *in silico* та експериментальні дані [4,5] свідчать про те, що саме електронна структура піримідинового кільця і його здатність до утворення водневих зв'язків та інших міжмолекулярних взаємодій є ключовими факторами його протигрибковій активності.

Об'єднання в одній молекулі двох фармакофорних фрагментів – піримідинового та азольного гетероциклу, пов'язаних тіометиленовим містком, – може привести до одержання сполук, що виявляють цілеспрямований спектр фунгіцидної активності та володіють низькою токсичністю.

Експериментальна частина

Загальні положення

Вихідні реагенти для синтезу були закуплені у Sigma-Aldrich (Merck). Температури плавлення визначали капілярним методом в «Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100» (SRS, США). Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід). ^{1}H ЯМР-спектри записано на приладі «Bruker AC-500» (500 МГц) у ДМСО-d_6, внутрішній стандарт – ТМС. Хромато-мас-спектри знято на високоефективному-рідинному хроматографічному модулі приладу Agilent 1260 Infinity HPLC System та діодно-матричниму детектору з протонною іонізацією.

Фізико-хімічні характеристики 5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-(4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону)1,3,4-оксадіазол-2-тіону та S-похідних

Сполуки **I**, **II**, **III** синтезовано за відомою методикою [6] з константами, що відповідають літературним даним.

*Одержання N-феніл-2-(2-(піримідин-2-ілтіо)ацетил)гідразин-1-карботіоамід **IV** (загальна методика)*

Суміш 0,01 моль 2-(піримідин-2-ілтіо)ацетогідразиду з 0,01 моль фенілізотіоціонату в 30 мл пропан-2олу кип'ятять 2 год, після випаровують розчинник, промивають водою та сушать. Для аналізу його очищали перекристалізацією з ДМФА. Світло-жовтий порошок, розчинний у водних розчинах лугів, ДМФА і 1,4-діоксану.

*N-феніл-2-(2-(піримідин-2-ілтіо)ацетил)гідразин-1-карботіоамід (**IV**)*

Вихід 85%-вий, світло-жовтий порошок, т.пл. 254^{0}С (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 3,88 (2H, с, SCH_2CO), 7,11 (1H, тр, J=7,0, 1,3 Гц, $H_{феніл}$), 7,20 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 7,31–7,38 (2H, м, $H_{феніл}$), 7,43–7,48 (2H, м, $H_{феніл}$), 8,61 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 9,67 (1H, с, NH), 9,98 (2H, д, J=5,3 Гц, NH– NH). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 320 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: С 48,43; Н 4,17; N 21,84; S 20,38. $C_{13}H_{13}N_5OS_2$. Розраховано, %: С 48,89; Н 4,10; N 21,93; S 20,08.

*Одержання 4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол **V** (загальна методика)*

Суміш 0,01 моль N-феніл-2-(2-(піримідин-2-ілтіо)ацетил)гідразин-1-карботіоамід і 20% розчин 20 мл калій гідроксиду кип'ятять 4 год, після повного охолодження до фільтрату додають 10 мл концентрованої етанової кислоти. Одержаний осад фільтрують, промивають очищеною во-

дою. Для аналізу його очищали перекристалізацією з ДМФА. Світло-жовтий порошок, розчинний у водних розчинах лугів, ДМФА і 1,4-діоксану.

*Одержання 5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіол **VI** (загальна методика)*

Суміш 0,01 моль 2-(піримідин-2-ілтіо)ацетогідразиду, 0,01 моль вуглець дисульфіду і 0,02 моль калій гідроксиду в 50 мл етанолу кип'ятять 8 год, після повного охолодження, фільтрують і до фільтрату додають 5 мл концентрованої етанової кислоти. Одержаний осад фільтрують, промивають очищеною водою. Для аналізу його очищали перекристалізацією з ДМФА. Світло-жовтий порошок, розчинний у водних розчинах лугів, ДМФА і 1,4-діоксану.

*4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол **V***

Вихід 91%-вий, світло-жовтий порошок, т.пл. 212^{0}C (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 4,67 (2H, с, SCH_2CO), 7,20 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 7,37−7,56 (5H, м, $H_{аром}$), 7,96 (1H, с, SH), 8,52 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 302 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 51,36; H 3,67; N 23,29; S 21,19. $C_{13}H_{11}N_5S_2$. Розраховано, %: C 51,81; H 3,68; N 23,24; S 21,28.

*5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіол **VI***

Вихід 63%-вий, світло-жовтий порошок, т.пл. 195^{0}C (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 4,51 (2H, с, SCH_2CO), 4,95 (1H, с, SH), 7,21 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 8,51 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 227 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 37,18; H 2,62; N 24,82; S 28,25. $C_7H_6N_4OS_2$. Розраховано, %: C 37,16; H 2,67; N 24,76; S 28,34.

*Загальна методика отримання 2-((5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-(4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)етанових кислот **Va, Via***

До розчину 0,01 моль тіону **V, VI** і 0,01 моль NaOH в 30 мл метанолу додають 0,01 моль монохлороцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 0,5−2 год., охолоджують, підкислюють розчином етанової кислоти, осад відфільтровують. Для аналізу його очищали перекристалізацією з ДМФА. Помаранчеві порошки, розчинні у водних розчинах лугів, ДМФА.

2-((4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанова кислота **Va**

Вихід 78%-вий, темно помаранчевий порошок, т.пл. 282^{0}C (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 4,04 (2H, с, SCH_2COOH), 4,64 (2H, с, Pyr−SCH_2CO), 7,20 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 7,36−7,54 (5H, м, $H_{аром}$), 8,52 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 360 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 50,31; H 3,58; N 19,51; S 17,81. $C_{15}H_{13}N_5O_2S_2$. Розраховано, %: C 50,13; H 3,65; N 19,49; S 17,84.

*2-((5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)етанова кислота **Via***

Вихід 74%-вий, помаранчевий порошок, т.пл. 276^{0}C (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 3,99 (2H, с, SCH_2COOH), 4,51 (2H, с, Pyr−SCH_2CO), 7,20 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 8,52 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 285 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 38,21; H 2,78; N 19,77; S 22,61. $C_9H_8N_4O_3S_2$. Розраховано, %: C 38,02; H 2,84; N 19,71; S 22,55.

*Загальна методика одержання метилового, ізопропілового, бутилового естеру 2-((5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-(4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетатної кислоти **Vb-d, VIb-d***

До розчину 0,01 моль тіону **V, VI** і 0,01 моль NaOH в 30 мл етанолу додають 0,01 моль відповідного естеру монохлороцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 0,5−2 год, охолоджують, осад відфільтровують, розчинник випаровують, сухий залишок кристалізують з метанолу.

*Метил 2-((4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (**Vb**)*

Вихід 75%-вий, жовтий порошок, т.пл. 174^{0}C (MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 3,72 (3H, с, CH_3), 4,09 (2H, с, SCH_2CO), 4,64 (2H, с, Pyr−SCH_2CO), 7,20 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 7,36−7,54 (5H, м, $H_{аром}$), 8,52 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 374 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 51,56; H 4,11; N 18,73; S 17,19. $C_{16}H_{15}N_5O_2S_2$. Розраховано, %: C 51,46; H 4,05; N 18,75; S 17,17.

*Ізопропіл 2-((4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)-метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (**Vc**)*

Вихід 93%-вий, темно жовтий порошок, т.пл. 186^{0}C (MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1,21 (6H, д, J=5.9 Гц, CH_3), 4,09 (2H, с, SCH_2CO), 4,64 (2H, с, Pyr−SCH_2CO), 4,93−4,95 (1H, м, −CH−), 7,20 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 7,36−7,54 (5H, м, $H_{аром}$), 8,52 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 402 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 53,81; H 4,79; N 17,51; S 15,88. $C_{18}H_{19}N_5O_2S_2$. Розраховано, %: C 53,85; H 4,77; N 17,44; S 15,97.

*Бутил 2-((4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (**Vd**)*

Вихід 89%-вий, коричневий порошок, т.пл. 190^{0}C (MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц):

0,92 (3H, т, J=7.0 Гц, CH_3), 1,34−1,36 (2H, м, CH_2), 1,58−1,60 (2H, м, CH_2), 4,05−4,11 (4H, м, CH_2, SCH_2CO), 4,64 (2H, с, Руг−SCH_2CO), 7,20 (t, J=3.7 Гц, 1H), 7,36−7,54 (5H, м, $H_{аром}$), 8,52 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 416 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 54,89; H 5,13; N 16,81; S 15,53. $C_{19}H_{21}N_5O_2S_2$. Розраховано, %: C 54,92; H 5,09; N 16,85; S 15,43.

Метил 2-((5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат ***VIb***

Вихід 63%-вий, світло-жовтий порошок, т.пл. 165^{0}C (MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 3,72 (3H, с, CH_3), 4,03 (2H, с, SCH_2CO), 4,51 (2H, с, Руг−SCH_2CO), 7,21 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 8,51 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 299 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 40,33; H 3,41; N 18,72; S 21,37. $C_{10}H_{10}N_4O_3S_2$. Розраховано, %: C 40,26; H 3,38; N 18,78; S 21,49.

Ізопропіл 2-((5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат ***VIc***

Вихід 83%-вий, жовтий порошок, т.пл. 162^{0}C (MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 1,21 (6H, д, J=5,9 Гц, CH_3), 4,02 (2H, с, SCH_2CO), 4,51 (2H, с, Руг−SCH_2CO), 4,93−4,95 (1H, м, −CH−), 7,21 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 8,51 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 327 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 44,21; H 4,27; N 17,11; S 19,57. $C_{12}H_{14}N_4O_3S_2$. Розраховано, %: C 44,16; H 4,32; N 17,17; S 19,65.

Бутил 2-((5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетат ***VId***

Вихід 77%-вий, порошок тілесного кольору, т.пл. 168^{0}C (MeOH). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 0,92 (3H, т, J=7,0 Гц, CH_3), 1,34−1,36 (2H, м, CH_2), 1,58−1,60 (2H, м, CH_2), 4,03 (2H, с, SCH_2CO), 4.08 (2H, т, J=6.5 Гц, CH_2), 4,51 (2H, с, Руг-SCH_2CO), 7,20 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 8,51 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 341 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 45,81; H 4,79; N 16,41; S 18,82. $C_{13}H_{16}N_4O_3S_2$. Розраховано, %: C 45,87; H 4,74; N 16,46; S 18,84.

Загальна методика отримання 2-((5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-(4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетаміду ***Ve, VIe***

До розчину 0,01 тіону *V*, *VI* і 0,01 моль NaOH в 30 мл етанолу додають 0,01 моль 2-хлороацетаміду. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують, осад відфільтровують, сушать на повітрі.

*2-((4-феніл-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (***Ve***)*

Вихід 81%-вий, білий порошок, т.пл. >300^{0}C (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 4,03 (2H, с, SCH_2CO), 4,64 (2H, с, Руг−SCH_2CO), 7,05 (2H, с, NH_2), 7,20 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 7,36−7,54 (5H, м, $H_{аром}$), 8,52 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 359 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 50,35; H 3,87; N 23,41; S 17,82. $C_{15}H_{14}N_6OS_2$. Розраховано, %: C 50,26; H 3,94; N 23,45; S 17,89.

2-((5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетамід ***VIe***

Вихід 88%-вий, білий порошок, т.пл. >300^{0}C (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (J, Гц): 4,01 (2H, с, SCH_2CO), 4,51 (2H, с, Руг−SCH_2CO), 7,01 (2H, с, NH_2), 7,20 (1H, т, J=3,7 Гц, $H_{аром}$), 8,52 (2H, д, J=3,7 Гц, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 284 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 38,15; H 3,20; N 24,72; S 24,72. $C_9H_9N_5O_2S_2$. Розраховано, %: C 38,15; H 3,20; N 24,72; S 24,72.

Комп'ютерні методи дослідження фунгіцидної активності та пошук молкулярних дескрипторів

На початку дослідження з хімічною бази похідних азольних гетероциклів − піримідин, 1,2,4-триазол і 1,3,4-оксадіазолу (1000 сполук) − було відібрано 12 сполук з потенційною фунгіцидною активністю за допомогою біоінформаційних засобів, що включало ADME-фільтри, молекулярний докінг (рис. 1).

Теоретичний розрахунок параметрів ADME

Дослідження ADME було здійснено за допомогою безкоштовного сервісу SwissADME [7], який використовується для оцінювання фармакокінетики, біодоступності та взаємодії малих молекул з ферментами у медичній хімії. У цьому інструменті враховуються шість фізико-хімічних властивостей: ліпофільність, розмір, полярність, розчинність, гнучкість і насиченість. Кожна з цих властивостей має визначений фізико-хімічний діапазон, який відображений на візуалізації як рожева зона. Для того, щоб вважати молекулу подібною до лікарських речовин, її радіолокаційна ділянка повинна знаходитися повністю всередині цієї зони.

Молекулярний докінг

Оптимізовані сполуки були піддані інструментальному програмному забезпеченню Autodock [8] з метою перетворення в .pdbqt перед розрахунком докінгу за допомогою програмного забезпечення Autodock vina [9]. Дослідження докінгу здійснювали з використанням рентгенівської кристалічної структури ланостерол 14-α-деметилази з патогенного *Candida albicans* (PDB ID: 5V5Z) [10], отриманого з сервера Protein Data Bank (https://www.rcsb.org/structure/5v5z). Активні центри в оброблених рецепторах були

визначені за допомогою програмного забезпечення Autodock перед докінгом. Прогнозована сітка для ферменту була встановлена таким чином: центр (X=−43, Y=−17 і Z=23 Å), розмір сітки (30×30×30 Å), а інтервал, встановлений рівним 0,10 Å. Підготовлені ліганди та рецептори докували за допомогою Autodock Vina, щоб розрахувати афінність зв'язування та спостерігати типи незв'язувальних взаємодій між досліджуваними комплексами.

Результати досліджень

Хімічні перетворення

Один з добре відомих способів синтезу 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-тіонів полягає в циклізації гідразидів карбонових кислот під дією вуглець дисульфіду [11]. За допомогою реакції [3+2] гетероциклізації [12] відповідних 2-(піримідин-2-ілтіо)ацегогідразидів **III** з фенілізотіоціонатом в лужному середовищі та під дією вуглець дисульфіду з калій гідроксидом в середовищі етанолу було синтезовано гібридну систему з ізольованими гетероциклами, що поєднана тіометиленовим зв'язком. Одержані тіони (**V**, **VI**) були піддані алкілуванню по атому сірки з одержанням різноманітних S-похідних.

Відомо, що наявність алкільних замісників при атомі сірки в 1,2,4-триазол-3-тіонах (1,3,4-оксадіазол-2-тіонах) підвищує їх біологічну активність [13]. З цієї причини було доцільним одержати S-похідні.

Кислоти (**Va**, **VIa**) були одержані шляхом взаємодії попередньо синтезованих калієвих солей сполук (**V**, **VI**) з монохлорооцтовою кислотою в середовищі полярного розчинника − етанолу. Спектри ЯМР ^{1}H сполук **V** та **VI** характеризуються синглетним сигналом протонів −S−CH_2CO-групи при 4,67 та 4,51 м.ч., а у випадку сполук **Va**, **VIa** сигнал −S−CH_2CO-групи, що з'єднана з піримідиновим остовом, трохи зміщується в слабке поле при 4,64 та 4,51 м.ч. та з'являється сигнали синглетів залишків етанової кислоти при 4,04 та 3,99 м.ч. у більш слабкому полі. Очевидно, що піримідиновий остов проявляє донорний ефект. Наявність даних піків підтверджує проходження реакції алкілування саме по атому сірки.

Метилові, ізопропілові, бутилові естери (**Vb-d**, **VIb-d**) були одержані шляхом алкілування відповідними естерами монохлороцтової кислоти, а аміди (**Ve**, **VIe**) за допомогою 2-хлороацетаміду (схема 1). Для всіх S-похідних 5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-(4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-тіонів)1,3,4-оксадіазол-2-тіонів характерний зсув сигналу метиленового зв'язку в спектрах ЯМР ^{1}H в більш слабке поле, за рахунок збільшення акцепторного впливу.

Теоретичний розрахунок параметрів ADME

Висока біологічна активність і низькі токсикологічні ефекти недостатні для того, щоб сполука стала кандидатом на активний фармацевтичний інгредієнт. Хороший фармакокінетичний профіль також дуже важливий для нових препаратів-кандидатів, які слід оцінювати в процесі розроблення лікарських засобів. Крім того, *in silico* передбачення ADME можна використовувати для ідентифікації окремих молекул або хімічних біб-

Рис. 1. Структурна схема дослідження нових гібридів п'ятичленних азогетроциклів з піримідиновим остовом

ліотек шляхом оцінювання їх придатності як потенційних молекул. Було застосовано правило п'яти Ліпінського [14] і правила Егана [15], які оцінюють властивості ADME нових препаратів-кандидатів і є важливими для оптимізації біологічно активної сполуки. Молекулярна маса (MW), топологічна полярна площа поверхні (TPSA), кількість донорів водню (DHB), кількість акцепторів водню (AHB), коефіцієнт розподілу октанол/вода (logP), розчинність у воді (logS), шлунково-кишкова абсорбція (Gi) представлені в табл. 1 разом із порушення правил Егана (VE) і Ліпінського (VRF). Згідно з правилом п'яти Ліпінського та правилом Егана, сполуки **V**, **V, Vc**, **VIc** відповідають правилу, не спричиняючи жодного порушення. Таким чином, можна припустити, що найбільш активні протикандидозні сполуки **Vc**, **VIc** можуть мати хороший фармакокінетичний профіль за рахунок високої шлунково-кишкової абсорбції, що підвищує їхню фармакологічну важливість.

Молекулярний докінг

У нашому досліджені ми приділили увагу розумінню способу зв'язування сполук з ланостерол-14-α-деметилазою. Відомі противогрибкові препарати взаємодіють з ферментом 14-α-деметилазою, який відповідає за перетворення ланостеролу на ергостерол, що є важливим компонентом клітинної мембрани. Пригнічення синтезу ергостеролу підвищує проникність клітин.

Результати докінгу, наведені в табл. 2, показують, що сполуки **V**, **Va-e** з енергіями зв'язування −7,195...−7,710 ккал/моль зв'язуються з п'ятьма амінокислотами (LYS, GLU, LYS, THR, ARG) і більш ефективно, ніж сполуки **VI**, **VIa-e,** з показниками зв'язування

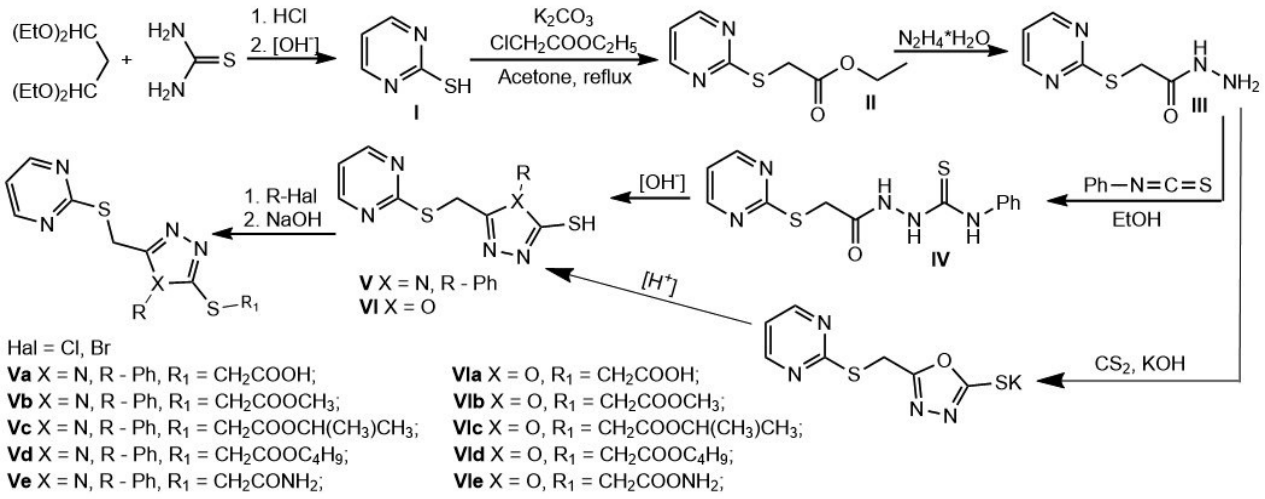


Схема 1

Таблиця 1

Розраховані параметри ADME сполук

Сполука	MW	TPSA	DHB	AHB	log*P*	log*S*	Gi	VE	VRF
V	301,39	120,59	0	4	2,49	–4,94	low	0	0
Va	359,43	144,39	1	6	2,37	–4,68	low	1	0
Vb	373,45	133,39	0	6	2,46	–5,38	high	1	0
Vc	401,51	133,39	0	6	3,24	–5,79	high	0	0
Vd	415,53	133,39	0	6	3,63	–6,56	low	1	0
Ve	358,44	150,18	1	5	1,78	–4,90	low	1	0
VI	226,28	128,80	0	5	1,29	–3,27	low	0	0
VIa	284,31	152,60	1	7	1,18	–3,04	low	1	0
VIb	298,34	141,60	0	7	1,27	–3,74	high	1	0
VIc	326,39	141,60	0	7	2,04	–4,16	high	0	0
VId	340,42	141,60	0	7	2,44	–4,93	low	1	0
Vie	283,33	158,39	1	6	0,58	–3,26	low	1	0

−5,276...−6,424 ккал/моль зв'язується з трьома амінокислотами (SER, HID, THR). Сполуки **Vc** та **VIc** з відповідними гетероциклами мали найменшу енергію зв'язування −7,710 і −6,424, що дозволяє вважати їх найефективнішими сполуками проти грибкової інфекції з п'ятьма амінокислотами (ARG, HID, THR, LYS, SER), зв'язаними з ним під час процесу стикування.

Встановлено, що атоми алкільного замісника в 4-ому положенні 1,2,4-триазольного ядра сполуки **Vc** беруть участь у взаємодії за допомогою гідрофобних взаємодій з амінокислотними залишками LEU139, TYR132, ILE131, LEU300, ILE304, LEU276, LEU150, LEU204, ALA146, PHE475, ILE471, CYS470. Ароматичні замісники та 1,2,4-триазол в основному зв'язувались гідрофобними взаємодіями, а залишки етанової кислоти полярними зв'язками (рис. 2).

Крім того, враховуючи 3D структури стикування (рис. 3), 1,2,4-триазол забезпечує зв'язування з активним центром шляхом утворення водневих зв'язків. Атоми азоту 1,2,4-триазолу (у першому та другому положенні) встановлюють два різні водневі зв'язки з двома сусідніми атомами азоту в гліциновому фрагменті GLY472, GLY303. Крім того, фенільне кільце тирозину залишку на кінці структури взаємодіє з піримідиновим кільцем шляхом π−π взаємодії.

Таблиця 2

Розрахункова оцінка, амінокислотні залишки і типи взаємодій без зв'язування 5V5Z

Сполука	Енергія зв'язування з 5V5Z (ккал/моль)	Амінокислотні залишки та незв'язувальні взаємодії
V	–7,490	Гідрофобні: LEU87, LEU88, PRO330, PHE233, TYR118, LEU376, ILE379, PHE380, MET508, TYR505, TYR64, ALA61; полярні: HID377, SER378, SER507; іонізовані: позитивно – LYS90
Va	–7,272	Гідрофобні: LEU150, ALA476, PHE475, ILE471, CYS470, LEU204, ILE304, ILE131, LEU300, LEU139; полярні: GLN479, SER312, THR311, GLN309; іонізовані: позитивно – LYS143; негативно – GLU 473
Vb	–7,467	Гідрофобні: PHE58, LEU88, TYR118, TYR505, TYR64, PRO230, LEU87, ALA61, PHE380, ILE379, PHE233, MYT508; полярні: SER378, HID377, SER507, SER506; іонізовані: позитивно – LYS90
Vc	–7,710	Гідрофобні: LEU139, TYR132, ILE131, LEU300, ILE304, LEU276, LEU150, LEU204, ALA146, PHE475, ILE471, CYS470; полярні: HID468, THR311; іонізовані: позитивно – ARG467, ARG469, LYS143
Vd	–7,600	Гідрофобні: LEU276, LEU150, LEU204, ALA146, CYS470, ILE471, PHE475, ALA476, PHE126, ILE304, ILE131, TYR132, LEU300, TYR118, MET508, LEU121, PHE228; полярні: THR311, THR122; іонізовані: позитивно – LYS143.
Ve	–7,195	Гідрофобні: LEU150, ALA476, PHE475, ILE471, CYS470, LEU204, ILE304, ILE131, LEU300, LEU139; полярні: GLN479, SER312, THR311, GLN309; іонізовані: позитивно – LYS143; негативно – GLU 473
VI	–5,276	Гідрофобні: TYR64, PHE233, PRO230, LEU87, TYR505, MET508, LEU376, PHE380, TYR118; полярні: SER507, HID377, SER378
VIa	–5,888	Гідрофобні: TYR64, PHE233, PRO230, LEU87, TYR505, MET508, LEU376, PHE380, TYR118, VAL509, TYR132, LEU121; полярні: SER378, SER506, SER507, HID377, THR122
VIb	–5,784	Гідрофобні: ALA61, TYR64, PHE233, PRO230, LEU87, TYR505, MET508, LEU376, PHE380, TYR118, VAL234; полярні: SER378, SER507, HID377
VIc	–6,424	Гідрофобні: ALA61, TYR64, PHE233, PRO230, LEU87, LEU88, TYR505, MET508, LEU121, LEU376, ILE379, PHE380, TYR118, TYR132; полярні: SER378, SER507, HID377, THR122
VId	–6,354	Гідрофобні: TYR64, PHE233, PRO230, ILE231, LEU87, LEU88, TYR505, MET508, LEU121, LEU376, PHE380, TYR118, TYR132; полярні: SER378, SER506, SER507, HID377, THR122
VIe	–6,057	Гідрофобні: TYR64, PHE233, PRO230, ILE231, LEU87, LEU88, TYR505, MET508, LEU376, PRO375, ILE379, PHE380; полярні: SER378, SER506, SER507, HID377

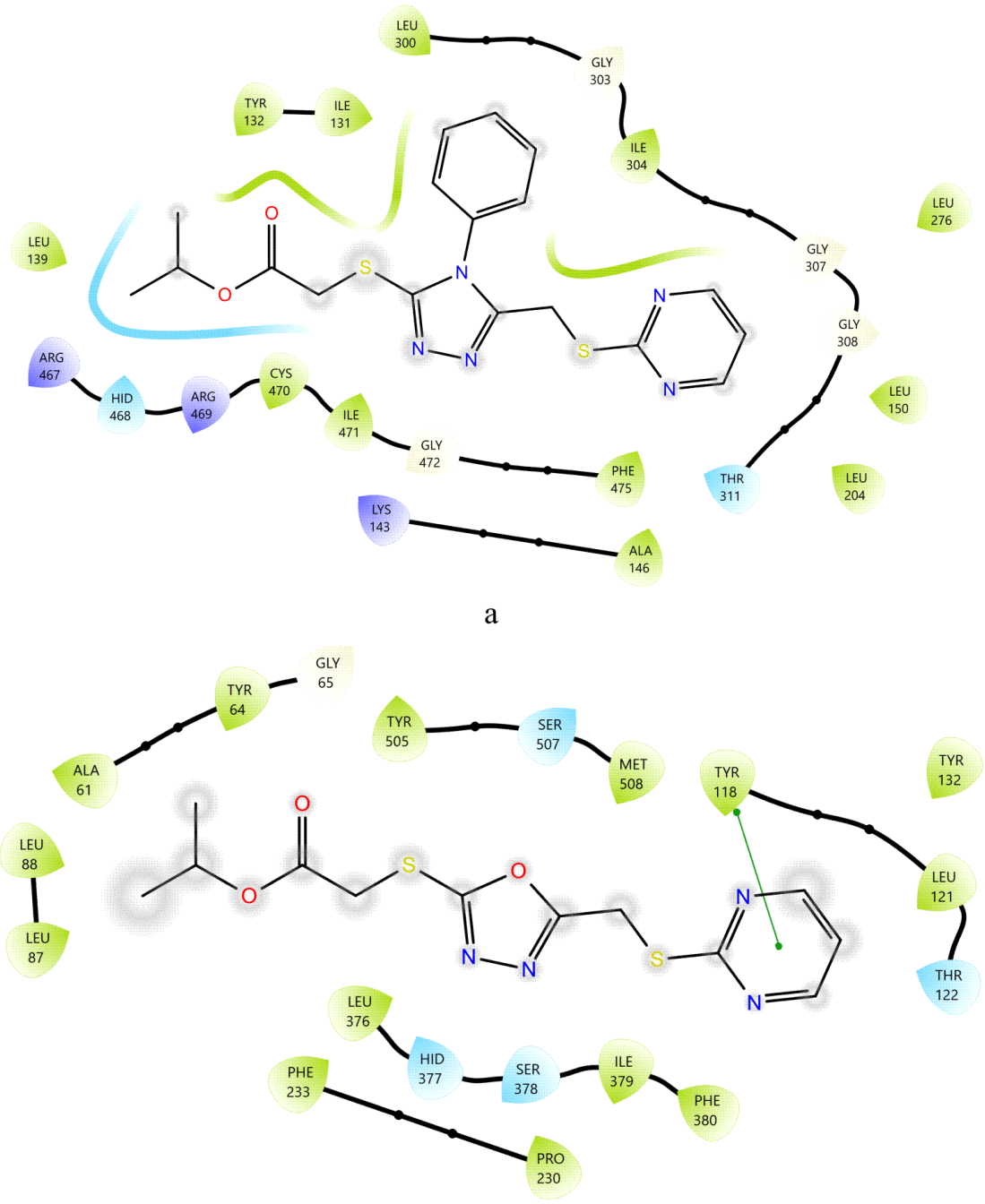
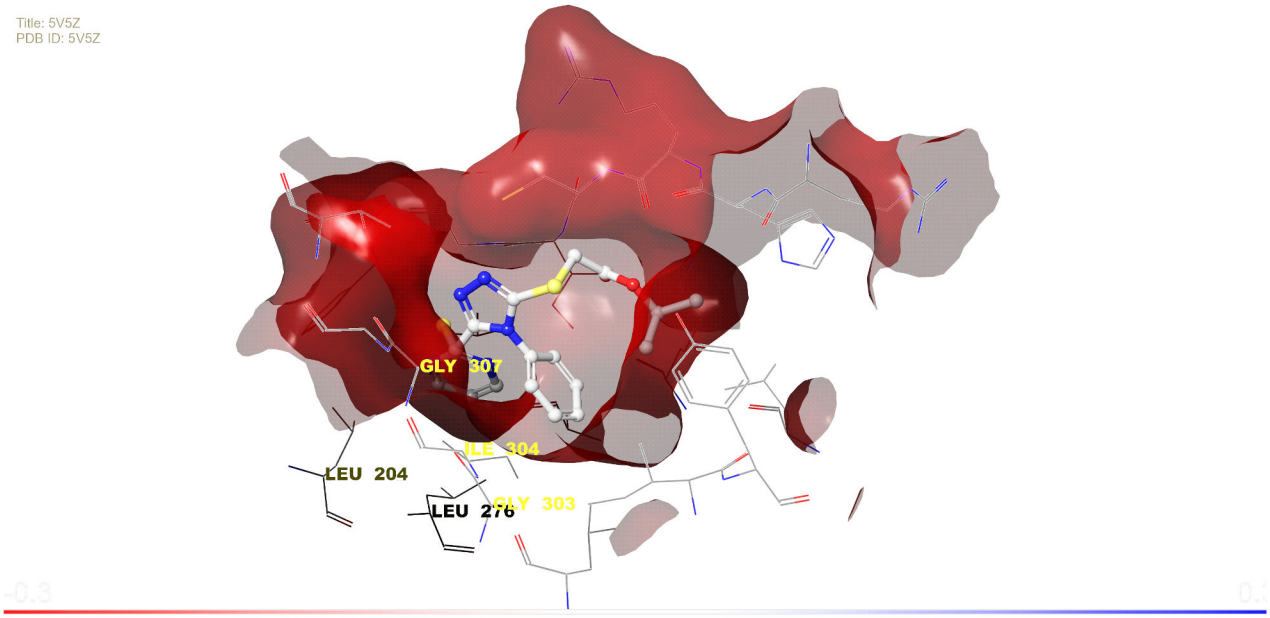
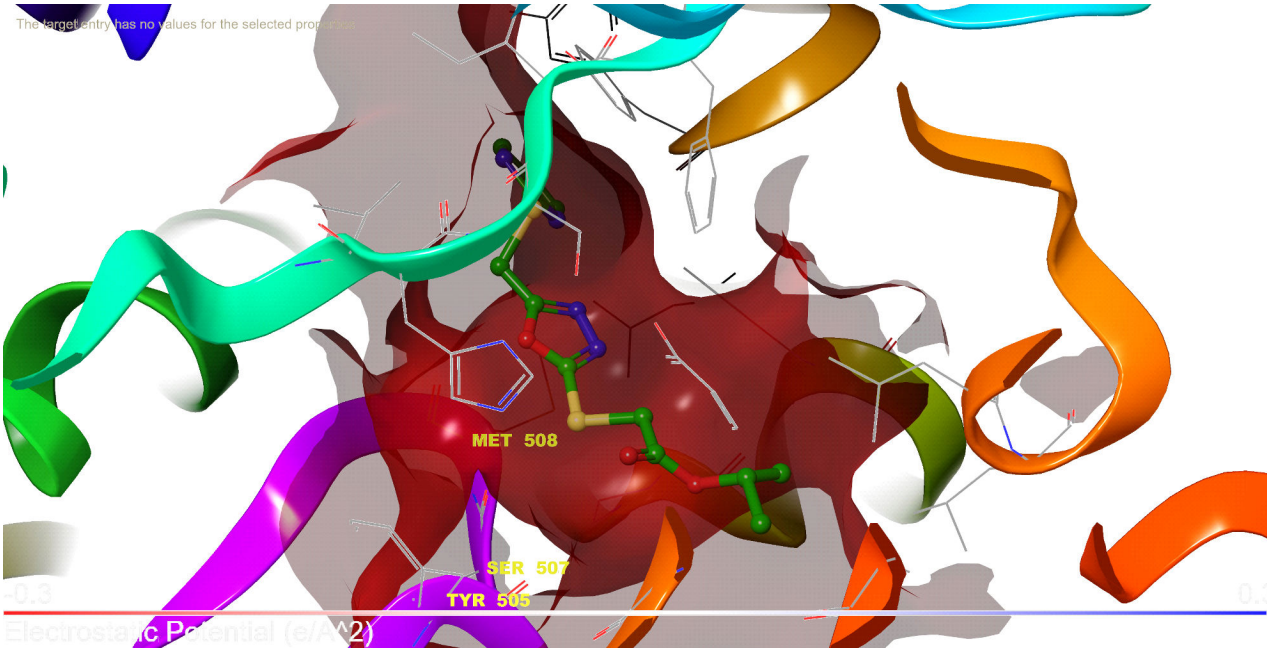


Рис. 2. Мережа взаємодії між ферментом ланостерол 14-α-деметилази з патогенного *Candida albicans* (PDB ID: 5V5Z) та сполуками **Vc** (а) та **VIc** (б): – іонізований негативно; – іонізований позитивно; – гліциновий; – гідрофобні; – металічний; – полярний; – неспецифічні взаємодії; – вода; – сайт гідратації (зміщений); – відстань; – водневий зв'язок; – координаційний зв'язок; – сольовий місток; – вплив розчинника

На рис. 4 для сполук Vc та VIc показана поверхня, нарисована навколо активного центру з чергуванням гідрофобних та полярних взаємодій. Як видно, структура найбільш активного інгібітору у своїй найбільш вірогідній докованій конформації є комплементарною акцепторної/донорної ділянки полярного зв'язку активного сайту, таким чином, що основним структурним елементом є естерний залишок карбоксильної кислоти та феніл в 4 положенні



а



б

Рис. 3. Мережа 3D взаємодії між ферментом ланостерол 14-α-деметилази з патогенного *Candida albicans* (PDB ID: 5V5Z) та сполуками **Vc** (а) і **VIc** (б)

1,2,4-триазолу. Таким чином, можна припустити, що полярний залишок ізопропільного фрагменту етанової кислоти є дуже важливим з точки зору зв'язування з активним центром ферменту та антикандидозної активності. У результаті вважається, що ця додаткова взаємодія може пояснити більшу здатність до зв'язування та сильнішу активність сполук Vc та VIc, ніж інші сполуки.

При аналізі залежності «структура–фунгіцидна активність» дозволило встановити фактори, що представлені на рис. 4.

Висновки

За допомогою реакції [3+2] гетероциклізації відповідних 2-(піримідин-2-ілтіо)ацегогідразидів з фенілізотіоціонатом та вуглець дисульфідом в лужному середовищі було синтезовано систему з ізольованими гетероциклами, що поєднана тіометиленовим зв'язком. Отримані тіони були піддані алкілуванню по атому сірки з одержанням різноманітних S-похідних.

Досліджено, що сполуки **V, V, Vc, VIc** відповідають правилу п'яти Ліпінського та правилу Егана. Найбільш активні протикандидозні сполуки **Vc**, **VIc** можуть мати хороший фармакокінетичний профіль за рахунок високої шлунково-кишкової абсорбції, що підвищує їхню фармакологічну важливість.

З результатів молекулярного докінгу встановлено, що сполуки **Vc** та **VIc** з відповідними гетероциклами мали найменшу енергію зв'язування −7,710 і −6,424, що дозволяє вважати їх найефективнішими сполуками проти грибкової інфекції з п'ятьма амінокислотами (ARG, HID, THR, LYS, SER), зв'язаними з ним під час процесу стикування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Synthesis*, antifungal activity, 3D-QSAR, and molecular docking study of novel menthol-derived 1,2,4-triazole-thioether compounds / Huang M., Duan W.-G., Lin G.-S., Li B.-Y. // Molecules. − 2021. − Vol.26. − Art. No. 6948.

2. *Synthesis* and properties of 2-(5-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetamides / Hotsulia A.S., Al Khalaf N.A., Fedotov S.O., Solomennyi A.M., Pidlisnyi O.V. // Ukr. J. Mil. Med. − 2024. − Vol.5. No. 2. − P.110-119.

3. *A biochemistry-oriented* drug design: synthesis, anticancer activity, enzymes inhibition, molecular docking studies of novel 1,2,4-triazole derivatives / Yuriy K., Kusdemir G., Volodymyr P., Tuzun B., Taslimi P., Karatas O.F., Sayin K. // J. Biomol. Struct. Dyn. − 2023. − Vol.42. − No. 3. − P.1220-1236.

4. *Synthesis* and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl) thiopyrimidines / Karpenko Y.V., Panasenko O.I., Kulish S.M., Domnich A.V. // Curr. Issues Pharm. Med. Sci. Pract. − 2023. − Vol.16. − P.158-164.

5. *Comparison* of the antifungal activity of the pyrimidine analogs flucytosine and carmofur against human-pathogenic dematiaceous fungi / Coelho R.A., Almeida-Silva F., Figueiredo-Carvalho M.H.G., Brito de Souza Rabello V., Rodrigues de Souza G., da Silva Lourenco M.C., et al. // Med. Mycol. − 2024. − Vol.62. − No. 4. − Art. No. myae0291-16.

6. *Synthesis* and antimicrobial activity of new pyrimidine-hydrazones / Kaplancikli Z.A., Yurttas L., Turan-Zitouni G., Ozdemir A., Goger G., Demirci F., et al. // Lett. Drug Des. Discov. − 2014. − Vol.11. − P.76-81.

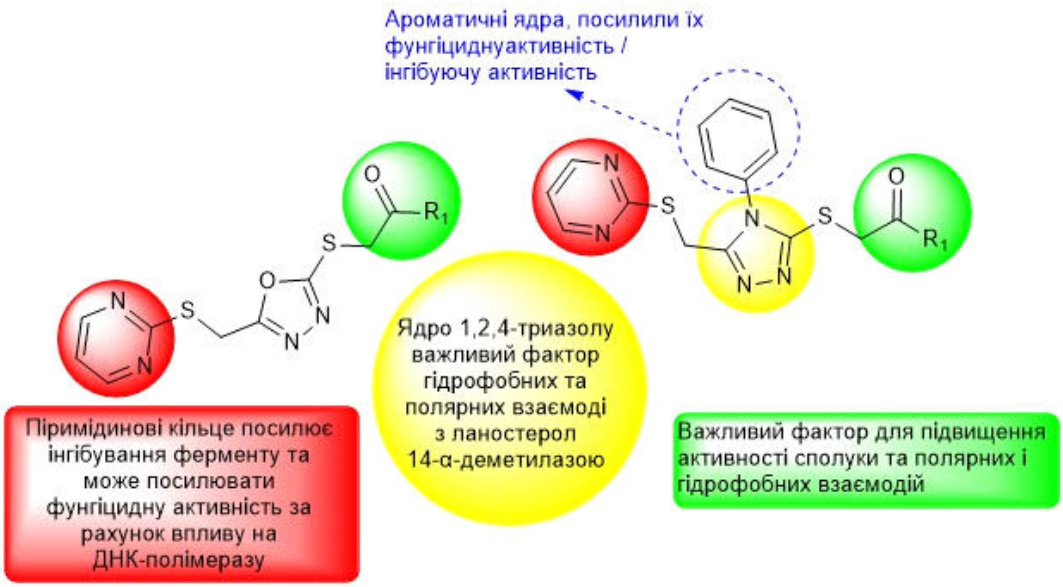


Рис. 4. Аналіз залежності «структура–фунгіцидна активність»

7. *Daina A., Michielin O., Zoete V.* SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // Sci. Rep. – 2017. – Vol.7. – Art. No. 42717.

8. *AutoDock* Vina 1.2.0: new docking methods, expanded force field, and Python bindings / Eberhardt J., Santos-Martins D., Tillack A.F., Forli S. // J. Chem. Inform. Model. – 2021. – Vol.61. – P.3891-3898.

9. *Trott O., Olson A.J.* AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // J. Comput. Chem. – 2010. – Vol.31. – P.455-461.

10. *Crystal* structures of full-length lanosterol 14α-demethylases of prominent fungal pathogens Candida albicans and Candida glabrata provide tools for antifungal discovery / Keniya M.V., Sabherwal M., Wilson R.K., Woods M.A., Sagatova A.A., Tyndall J.D.A., Monk B.C. // Antimicrob. Agents Chemother. – 2018. – Vol.62. – Art. No. e01134-18.

11. *Synthesis* and study of the «acute toxicity vs. structure» dependence of new hybrid 1,3,4-oxadiazole-2-thione with acridine-9(10H)-one / Karpenko Y.V., Omelyanchik L.O., Samura T.A., Omelyanchik V.N. // Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii. – 2018. – No. 4. – P.5-13.

12. *Synthesis* and properties of S-alkyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(pyrrole-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives / Gotsulya A., Fedotov S., Zinych O., Trofimova T., Brytanova T. // J. Fac. Pharm. Ankara Univ. – 2023. – Vol.47. – P.1020-1032.

13. *Gotsulya A., Brytanova T.* Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole // J. Fac. Pharm. Ankara Univ. – 2022. – Vol.46. – P.308-321.

14. *Eyes* on Lipinski's rule of five: a new «rule of thumb» for physicochemical design space of ophthalmic drugs / Karami T.K., Hailu S., Feng S., Graham R., Gukasyan H.J. // J. Ocul. Pharmacol. Ther. – 2022. – Vol.38. – P.43-55.

15. *Kralj S., Jukic M., Bren U.* Molecular filters in medicinal chemistry // Encyclopedia. – 2023. – Vol.3. – P.501-511.

Надійшла до редакції 06.03.2025

SYNTHESIS, CHEMICAL PROPERTIES AND SEARCH FOR MOLECULAR DESCRIPTORS OF THE FUNGICIDAL ACTIVITY OF NEW HYBRIDS OF 1,2,4-TRIAZOLE(1,3,4-OXADIAZOLE) BEARING A PYRIMIDINE FRAGMENT

Yu.V. Karpenko [a, *], O.I. Panasenko [a], V.V. Zazharsky [b], V.V. Parchenko [a], O.V. Pidlisny [c], I.V. Yaroshenko [d], M.V. Bilan [b], P.O. Davydenko [b], O.M. Kulishenko [b], N.M. Zazharska [b]

[a] Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

[b] Dnipro State Agrarian and Economic University, Dnipro, Ukraine

[c] National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Kyiv, Ukraine

[d] Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

[*] e-mail: karpenko.y.v@gmail.com

This paper reports the synthesis and identification of molecular descriptors of the fungicidal action of novel hybrid compounds combining 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole with a pyrimidine fragment. Initially, 12 compounds with predicted fungicidal potential were selected from a virtual library of 1,000 azole-containing heterocycles – pyrimidine, 1,2,4-triazole, and 1,3,4-oxadiazole – using bioinformatic tools, including ADME filtering and molecular docking. The target compounds were synthesized via the [3+2] heterocyclization reaction, involving 2-(pyrimidin-2-ylthio)acetohydrazides with phenylisothiocyanate and carbon disulfide in an alkaline medium, resulting in a thiomethylene-linked heterocyclic system. The synthesized thiones were subsequently alkylated at the sulfur atom to yield a series of S-derivatives. The structures of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, chromatography-mass spectrometry, and ^{1}H NMR spectroscopy. Docking simulations were performed using the X-ray crystallographic structure of lanosterol 14-α-demethylase from Candida albicans, retrieved from the Protein Data Bank. Lipinski's Rule of Five and Egan's rule were applied, showing that four compounds fully conformed to these guidelines. Among them, two compounds exhibited the lowest binding energies (−7.710 and −6.424 kcal/mol), indicating strong potential as antifungal agents. These compounds interacted with five key amino acids (ARG, HID, THR, LYS, and SER) during docking, indicating potential efficacy against fungal infections. The findings suggest promising applications for these compounds, given their strong fungicidal properties.

Keywords: 1,2,4-triazole; pyrimidine; 1,3,4-oxadiazole; molecular descriptors; fungicidal activity; *in silico* study.

REFERENCES

1. Huang M, Duan WG, Lin GS, Li BY. Synthesis, antifungal activity, 3D-QSAR, and molecular docking study of novel menthol-derived 1,2,4-triazole-thioether compounds. *Molecules*. 2021; 26: 6948. doi: 10.3390/molecules26226948.

2. Hotsulia AS, Al Khalaf NA, Fedotov SO, Solomennyi AM, Pidlisnyi OV. Synthesis and properties of 2-(5-methyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetamides. *Ukr J Mil Med*. 2024; 5(2): 110-119. doi: 10.46847/ujmm.2024.2(5)-110.

3. Yuriy K, Kusdemir G, Volodymyr P, Tuzun B, Taslimi P, Karatas OF, et al. A biochemistry-oriented drug design: synthesis, anticancer activity, enzymes inhibition, molecular docking studies of novel 1,2,4-triazole derivatives. *J Biomol Struct Dyn*. 2023; 42(3): 1220-1236. doi: 10.1080/07391102.2023.2253906.

4. Karpenko YV, Panasenko OI, Kulish SM, Domnich AV. Synthesis and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl) thiopyrimidines. *Curr Issues Pharm Med Sci Pract.* 2023; 16(2): 158-164. doi: 10.14739/2409-2932.2023.2.274586.

5. Coelho RA, Almeida-Silva F, Figueiredo-Carvalho MHG, Brito de Souza Rabello V, Rodrigues de Souza G, da Silva Lourenco MC, et al. Comparison of the antifungal activity of the pyrimidine analogs flucytosine and carmofur against human-pathogenic dematiaceous fungi. *Med Mycol.* 2024; 62(4): myae029. doi: 10.1093/mmy/myae029.

6. Kaplancikli ZA, Yurttas L, Turan-Zitouni G, Ozdemir A, Goger G, Demirci F, et al. Synthesis and antimicrobial activity of new pyrimidine-hydrazones. *Lett Drug Des Discov.* 2014; 11: 76-81. doi: 10.2174/15701808113109990037.

7. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017; 7: 42717. doi: 10.1038/srep42717.

8. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: new docking methods, expanded force field, and Python bindings. *J Chem Inf Model.* 2021; 61: 3891-3898. doi: 10.1021/acs.jcim.1c00203.

9. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.* 2010; 31: 455-461. doi: 10.1002/jcc.21334.

10. Keniya MV, Sabherwal M, Wilson RK, Woods MA, Sagatova AA, Tyndall JDA, et al. Crystal structures of full-length lanosterol 14α-demethylases of prominent fungal pathogens Candida albicans and Candida glabrata provide tools for antifungal discovery. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62: e01134-18. doi: 10.1128/aac.01134-18.

11. Karpenko YV, Omelyanchik LO, Samura TA, Omelyanchik VN. Synthesis and study of the «acute toxicity vs. structure» dependence of new hybrid 1,3,4-oxadiazole-2-thione with acridine-9(10H)-one. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii.* 2018; (4): 5-13.

12. Gotsulya A, Fedotov S, Zinych 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. *J Fac Pharm Ankara Univ.* 2023; 47(3): 1020-1032. doi: 10.33483/jfpau.1280492.

13. Gotsulya A, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *J Fac Pharm Ankara Univ.* 2022; 46(2): 308-321. doi: 10.33483/jfpau.971602.

14. Karami TK, Hailu S, Feng S, Graham R, Gukasyan HJ. Eyes on Lipinski's rule of five: a new «rule of thumb» for physicochemical design space of ophthalmic drugs. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2022; 38(1): 43-55. doi: 10.1089/jop.2021.0069.

15. Kralj S, Jukic M, Bren U. Molecular filters in medicinal chemistry. *Encyclopedia.* 2023; 3: 501-511. doi: 10.3390/encyclopedia3020035.