



Дослідження ADME-характеристик тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу

К. К. Ісайчева^{id A,B,C,D}, А. Г. Каплаушенко^{id A,E,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Дослідження присвячено аналізу ADME-властивостей похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів та їх алкілованих аналогів.

Мета роботи – оцінити вплив структурних модифікацій, зокрема алкілювання, подовження ланцюга та введення замісників, на параметри абсорбції, розподілу, метаболізму й елімінації з акцентом на лікопридатність і медичний потенціал.

Матеріали і методи. Для прогнозування ключових фізико-хімічних і фармакокінетичних дескрипторів застосовано комп'ютерні підходи за допомогою SwissADME, зокрема молекулярної маси, TPSA, ліпофільності (LogP), розчинності, кишкової абсорбції, субстратності до Р-глікопротеїну та профілю інгібування цитохромів Р450 (CYP). Для наочності відмінностей між структурними аналогами використано радарні діаграми та порівняльні таблиці.

Результати. Аналіз дав змогу встановити, що більшість похідних зберігають прийнятні діапазони ліпофільності й розчинності, а окремі аналоги мали перспективні профілі щодо збалансованої полярності та молекулярної маси. Деякі сполуки ідентифіковано як потенційні інгібітори ізоферментів CYP3A4 і CYP2C9, що свідчить про можливу фармакологічну активність. Незважаючи на певні обмеження пероральної біодоступності, частина молекул має сприятливі характеристики, що поєднують стабільність і задовільні фармакокінетичні властивості. Такі структурні особливості, як довжина алкільного ланцюга та характер замісників суттєво впливають на розчинність, проникність і показники лікопридатності. Встановлено, що подальша оптимізація полярності та молекулярної маси може покращити кишкову абсорбцію при збереженні цінних фармакологічних властивостей. Антиоксидантний та антигіпоксантичний потенціал молекул, підтверджений структурними особливостями та прогнозованою біоактивністю, дає змогу схарактеризувати їх як перспективні кандидати для біологічного скринінгу.

Висновки. Отримані результати формують обґрунтовану основу для відбору найбільш перспективних похідних на основі 1,2,4-тріазолу для наступних *in vitro* та *in vivo* досліджень. Це сприятиме створенню сполук з оптимізованими ADME-властивостями та потенційною терапевтичною активністю.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, ADME, лікопридатність, інгібування CYP, антиоксидантний потенціал, антигіпоксантична активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2025. Т. 18, № 3(49). С. 297-311

Study of ADME characteristics of thioderivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenol

K. K. Isaicheva, A. H. Kaplaushenko

This study investigates the ADME properties of newly synthesized derivatives of 3,5-bis(5-mercapto-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)phenols and their alkylated analogues.

Aim: to evaluate the effect of structural modifications, such as alkylation, chain elongation, and introduction of substituents, on absorption, distribution, metabolism, and excretion parameters, with an emphasis on drug-likeness and medicinal potential.

Materials and methods. Computational approaches using SwissADME tools were applied to predict key physicochemical and pharmacokinetic descriptors, including molecular weight, TPSA, lipophilicity (LogP), solubility, gastrointestinal absorption, P-glycoprotein substrate recognition, and cytochrome P450 (CYP) inhibition profiles. Radar plots and comparative tables were employed to visualize differences between structural analogues.

Results. The analysis showed that most derivatives maintain acceptable lipophilicity and solubility ranges, while some analogues demonstrated promising profiles in terms of balanced polarity and molecular size. Several compounds were predicted as potential inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 isoenzymes, highlighting their possible pharmacological activity. Despite moderate limitations in oral bioavailability,

ARTICLE INFO



UDC 547.792'569:544.475:615.015.4
DOI: [10.14739/2409-2932.2025.3.339936](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.3.339936)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):297-311

Keywords: 1,2,4-triazole derivatives, ADME, drug-likeness, CYP inhibition, antioxidant potential, antihypoxic activity.

Received: 30.07.2025 // Revised: 17.09.2025 // Accepted: 26.09.2025

© The Author(s) 2025. This is an open access article under the [Creative Commons CC BY 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

certain molecules exhibited favorable characteristics suggesting a good balance between stability and pharmacokinetic behavior. Structural features, such as alkyl chain length and substitution patterns, significantly influenced solubility, permeability, and drug-likeness scores. The data suggest that further optimization of polarity and molecular weight could improve gastrointestinal absorption while retaining beneficial pharmacological interactions. The antioxidant and antihypoxic potential of these molecules is supported by their structural features and predicted bioactivity, positioning them as attractive candidates for future biological screening.

Conclusions. The study provides a computational basis for selecting the most promising triazole-based derivatives for subsequent *in vitro* and *in vivo* testing, facilitating the design of compounds with optimized ADME properties and potential therapeutic application.

Keywords: 1,2,4-triazole derivatives, ADME, drug-likeness, CYP inhibition, antioxidant potential, antihypoxic activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):297-311

Рациональне створення нових біологічно активних речовин на сучасному етапі розвитку фармацевтичної науки ґрунтується на поєднанні класичних методів синтезу з комп'ютерними технологіями прогнозування фармакологічних властивостей. Одним із ключових напрямів є дослідження процесів ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion), що визначають фармакокінетичний профіль майбутніх лікарських засобів і суттєво впливають на їхню ефективність і безпечність [1,2,3]. Поглиблений аналіз ADME-характеристик дає змогу на етапі доклінічних досліджень передбачити потенційні обмеження та ризики застосування нових молекул, що значно скорочує терміни та витрати на фармацевтичну розробку.

Серед різноманіття гетероциклічних сполук особливий науковий і практичний інтерес привертають 1,2,4-тріазоли та їхні похідні [4,5,6]. Цей клас сполук характеризується широким спектром біологічної активності, зокрема протимікробною, протигрибковою, протизапальною, антиоксидантною, протипухлинною. Наявність у структурі кількох реакційноздатних функціональних груп, можливість варіювання замісників у ключових позиціях тріазольного кільця та поєднання з іншими фармакоформними фрагментами створюють значний потенціал для одержання нових лікарських субстанцій із прогнозовано високою фармакологічною активністю.

Особливе місце серед тріазолових похідних посідають тіопохідні 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу. Науковий і практичний інтерес до них обґрунтований поєднанням в одній молекулі кількох фармакоформних фрагментів: тріазольного циклу, тіольної групи та фенольного ядра [6]. Така структура зумовлює багатогранність потенційної біологічної активності та дає підстави очікувати наявності сприятливих фармакокінетичних характеристик. Водночас варіативність замісників у положенні 4 тріазольного кільця дає змогу модифікувати біологічні та токсикологічні властивості молекули.

Важливим завданням сучасної фармацевтичної науки є оцінювання ADME-профілю нових сполук уже на етапі синтезу [1,2,3]. Це дає змогу передбачити біодоступність, швидкість метаболізму, можливі лікарські взаємодії та профіль безпечності. Використання *in silico* методів (комп'ютерного моделювання) забезпечує можливість швидкого та відносно економного оцінювання перспективності великої кількості нових молекул, не здійснюючи трудомісткі експериментальні дослідження на тваринах. Так, сучасні програмні комплекси та бази даних дають

змогу прогнозувати такі ключові параметри, як ліпофільність (logP), ступінь зв'язування з білками плазми, проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, шляхи біотрансформації з залученням системи цитохрому P450, потенційні шляхи виведення.

Отже, дослідження ADME-характеристик тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу є актуальним завданням [3,4,5], що відповідає сучасним тенденціям у сфері створення нових лікарських засобів. Вважають, що отримані результати дадуть змогу не лише оцінити перспективність цих сполук як потенційних лікарських субстанцій, але й розширять уявлення про закономірності впливу структурних модифікацій тріазольного ядра на фармакокінетичні властивості.

Мета роботи

Оцінити вплив структурних модифікацій, зокрема алкілювання, подовження ланцюга та введення замісників, на параметри абсорбції, розподілу, метаболізму й елімінації з акцентом на лікопридатність і медичний потенціал.

Матеріали і методи дослідження

Для оцінювання ADME-характеристик тіопохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолу застосовували комплекс сучасних *in silico* методів, що ґрунтуються на комп'ютерному прогнозуванні фармакокінетичних і токсикологічних параметрів.

Фармакокінетичні характеристики (ADME-профілю) сполук оцінювали, застосовуючи онлайн-ресурс [SwissADME](#) (Swiss Institute of Bioinformatics, Lausanne, Switzerland). Цей сервіс дає змогу здійснювати комп'ютерне прогнозування параметрів абсорбції, розподілу, метаболізму та елімінації, а також оцінювати лікопридатність і потенційну біодоступність сполук на основі молекулярних дескрипторів.

У межах ADME-дослідження, що здійснили, ключовими показниками були молекулярна маса, площа полярної поверхні (TPSA), консенсусне значення коефіцієнта ліпофільності (LogP), прогнозована розчинність, показник шлунково-кишкової абсорбції, належність до субстратів транспортера P-gp і потенційне інгібування ізоферментів цитохрому P450 [4].

Так, молекулярна маса характеризує розмір і складність молекули, що визначає її здатність проникати крізь біологічні мембрани та впливає на пероральну біодоступність. TPSA – інтегральний показник поляр-

ності, що дає змогу оцінити баланс між гідрофільними та ліпофільними властивостями сполук. Високі значення TPSA зазвичай асоціюються зі зниженою мембранною проникністю. Консенсусне значення LogP використовують як узагальнену характеристику ліпофільності, що визначає схильність молекули розчинятися у водному чи жировому середовищі та прямо корелює з її фармакокінетичним профілем. Прогнозована розчинність у воді – визначальний фактор, що зумовлює ефективність абсорбції препарату після перорального введення. Такий параметр, як шлунково-кишкова абсорбція дає змогу оцінити імовірність ефективного всмоктування у шлунково-кишковому тракті, а належність до субстратів P-gr свідчить про можливий вплив ефлюкс-транспортних систем на концентрацію препарату в організмі. Аналіз інгібування ферментів системи CYP450 є критичним для прогнозування метаболічних взаємодій, оскільки визначає потенційну схильність сполук до лікарських взаємодій і впливає на безпеку, ефективність фармако-терапевтичного застосування у майбутньому.

Результати

У результаті *in silico* аналізу ADME-параметрів одержано комплексну характеристику низки похідних 1,2,4-тріазолу. Встановлено, що досліджені молекули відрізняються за молекулярною масою, полярністю та ступенем ліпофільності, що суттєво впливає на їхню передбачувану біодоступність і фармакокінетичний профіль. Значення TPSA для більшості сполук перевищує порогові показники, що може обмежувати пасивну дифузію через клітинні мембрани, однак водночас сприяє потенційній взаємодії з полярними ділянками біомішеней. Консенсусні значення LogP свідчать про збалансований рівень ліпофільності у частини похідних, що відкриває перспективи для досягнення оптимального співвідношення між розчинністю та проникністю.

Результати оцінювання водорозчинності дали змогу розрізнити сполуки із низькою та помірною розчинністю, що доцільно враховувати під час визначення оптимальних лікарських форм і допоміжних речовин. Прогноз шлунково-кишкової абсорбції показав обмежену абсорбцію у більшості випадків, проте це не виключає можливості використання альтернативних шляхів введення чи створення спеціалізованих систем доставки. Аналіз взаємодії з транспортером P-gr і ферментами системи CYP450 дав підстави констатувати, що значна частина сполук не є субстратами ефлюкс-механізмів, а також демонструє вибіркового профіль інгібування, що може бути корисним при мінімізації ризику лікарських взаємодій.

Отримані дані свідчать про наявність у ряду похідних сприятливих фармакокінетичних характеристик, які разом із високим синтетичним потенціалом і прогнозованою біологічною активністю створюють передумови для експериментальних досліджень, включаючи оцінювання антиоксидантних та антигіпоксантичних властивостей.

Далі наведено характеристику сполук за класами, за даними ADME-аналізу.

3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)феноли

ІКС-6 має найнижчу молекулярну масу та найкращу розчинність у межах цього класу. LogP – в оптимальному діапазоні, внаслідок цього утримується баланс гідрофільності та ліпофільності. Не інгібує CYP, а отже визначено низький ризик лікарських взаємодій. Загалом цю сполуку оцінено як найбільш збалансовану (табл. 1).

ІКС-7 дещо важча за ІКС-6, має гіршу розчинність, але її LogP відповідає прийнятному діапазону. Ця сполука інгібує CYP. Загалом ІКС-7 можна визначити як перспективного кандидата, але вона поступається ІКС-6 (табл. 1).

ІКС-8 характеризується найбільшою молекулярною масою і найвищим LogP, як наслідок – погіршеною розчинністю та проникністю. Є інгібітором CYP2C9, і тому можливі лікарські взаємодії. Підсумували, що ІКС-8 має гірший профіль і потребує оптимізації (наприклад, зниження ліпофільності) (табл. 1).

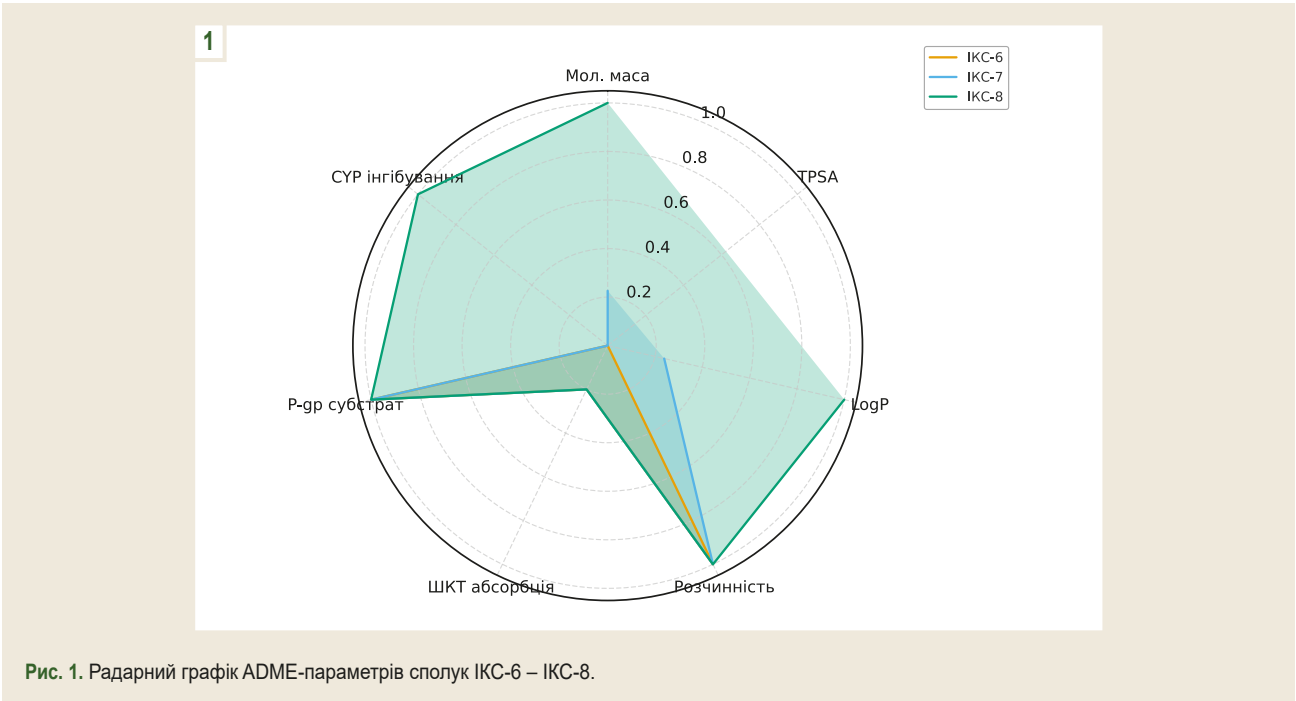
Як найперспективнішу для наступних досліджень визначено сполуку ІКС-6, що має кращу розчинність, нижчу молекулярну масу та сприятливий профіль взаємодії з CYP. ІКС-7 може бути альтернативним кандидатом, а ІКС-8 може потребувати модифікації. Ці дані наведено на радарному графіку ADME-параметрів сполук ІКС-6 – ІКС-8 (рис. 1).

2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенилен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-діл))біс(сульфанділ))діацето(пропан)нітрили

ІКС-9, незважаючи на високу молекулярну масу (522,6 г/моль) та значний TPSA, характеризується хорошою ліпофільністю (LogP 3,75), що може забезпечувати активність у клітинних мембранах. Її здатність інгібувати кілька CYP-ізоферментів свідчить про наявність сильної фармакофорної взаємодії з ферментними системами; це можна використати під час створення селективних інгібіторів. Крім того, структура зберігає відповідність критеріям лікоподібності, а отже можлива її подальша оптимізація під конкретну мішень (табл. 2).

ІКС-10 – молекула, що має ще вищу ліпофільність (LogP 4,31), і тому є перспективною для вивчення як потенційний кандидат із високою мембранною проникністю, коли потрібне активне зв'язування з ліпідними структурами чи гідрофобними ділянками білків. Значна молекулярна маса (550,7 г/моль) дає змогу модифікувати молекулу для покращення розчинності без втрати активності. Високу активність щодо CYP можна використати як вихідну точку для створення інгібіторів метаболічних ферментів (табл. 2).

ІКС-25 є найбільш збалансованою молекулою серед досліджених, має оптимальну масу (398,5 г/моль) і низький LogP (1,48), що забезпечує хорошу розчинність і відповідність параметрам лікоподібності. Навіть за низького рівня шлунково-кишкової абсорбції молекула може бути перспективною для парентеральних лікарських форм. Профіль ІКС-25 із мінімальними CYP-взаємодіями робить її найбільш придатною для продовження розробки як «чистого» ліганда для таргетних досліджень (табл. 2).



Таблиця 1. ADME-характеристики 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	Р-гр субстрат	СYP інгібування
IKC-6		320,39	159,25	1,23	Розчинний	Низька	Так	Немає
IKC-7		348,45	159,25	1,82	Розчинний	Низька	Так	Немає
IKC-8		444,53	159,25	3,70	Розчинний	Низька	Так	Інгібітор CYP2C9

IKC-26 (426,5 г/моль, LogP 1,87) характеризується помірною масою, має сприятливий баланс розчинності та ліпофільності, що робить її перспективною для подальшої оптимізації. Вона має потенціал як база для lead compound, оскільки зберігає хороший профіль без критичних порушень правил лікоподібності. Її СYP-інгібування може бути спрямоване на створення вибірових інгібіторів (табл. 2).

IKC-27 має перспективне поєднання більшої ліпофільності (LogP 2,07) і достатньої розчинності, що сприяє таргетуванню мембранних білків. Хоча вона інгібує

кілька СYP, це відкриває перспективи для створення похідних із вибірковою активністю проти конкретних ізоформ. Збалансована структура робить цю сполуку перспективною для модифікацій у напрямі підвищення абсорбції (табл. 2).

IKC-28 завдяки відносно високій масі (454,6 г/моль) та LogP 2,48 може виявитися перспективною для дослідження як похідна з потенційно сильною зв'язувальною здатністю до гідрофобних ділянок біомішеней. Наявність СYP-взаємодій може стати базою для створення сполук із регуляторною дією на метаболізм. Збалансована

2

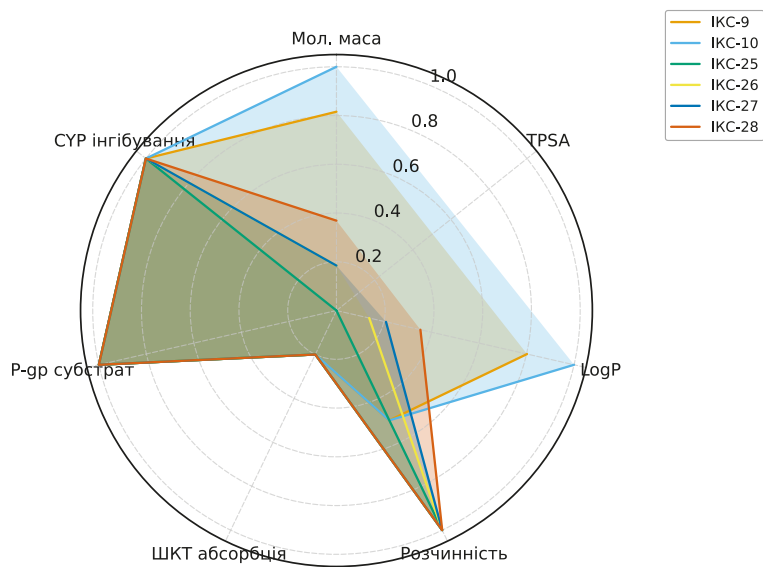
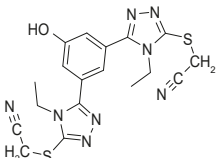
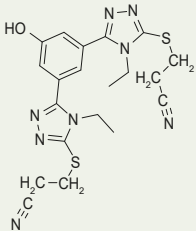


Рис. 2. Радарний графік ADME-параметрів сполук ІКС-9, ІКС-10, ІКС-25 – ІКС-28.

Таблиця 2. ADME-характеристики 2,2'-((5-гідрокси-1,3-фенилен)біс(4-*R-4H*-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл)діацето(пропан)

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	Р-гр субстрат	СYP інгібування
ІКС-9		522,6	179,83	3,75	Помірно розчинний	Низька	Так	СYP1A2, 2C19, 2C9, 3A4
ІКС-10		550,66	179,83	4,31	Помірно розчинний	Низька	Так	СYP1A2, 2C19, 2C9, 3A4
ІКС-25		398,47	179,83	1,48	Розчинний	Низька	Так	СYP2C9, 3A4
ІКС-26		426,52	179,83	1,87	Розчинний	Низька	Так	СYP2C9, 3A4

Продовження табл. 2.

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
ІКС-27		426,52	179,83	2,07	Розчинний	Низька	Так	CYP2C19, 2C9, 3A4
ІКС-28		454,57	179,83	2,48	Розчинний	Низька	Так	CYP2C19, 2C9, 3A4

розчинність дає змогу використовувати її як основу для розробки модифікованих аналогів із кращою біодоступністю (табл. 2).

На підставі наведених даних дійшли таких висновків: ІКС-25 і ІКС-26 є оптимальними відправними точками для lead-оптимізації завдяки збалансованим властивостям; ІКС-27 і ІКС-28 – перспективні кандидати для дослідження мембранних мішеней і створення похідних із кращою абсорбцією; ІКС-9 і ІКС-10 – каркас для розроблення інгібіторів CYP та інших ферментних систем, можуть стати базою для створення високоактивних, хоча й специфічних, сполук (рис. 2).

2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))діацетатні кислоти та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))біс(метилен))добензойні кислоти

ІКС-11 має високу молекулярну масу (560,6 г/моль) і великий TPSA (206,85 Å²), помірно ліпофільний LogP (3,24). Незважаючи на низьку GI-абсорбцію, відсутність P-гр субстратності робить її перспективною для парентеральних або таргетних форм доставки; інгібування CYP1A2 і CYP3A4 можна використати як основу для розроблення подвійних інгібіторів або дуальних модулів фармакодинаміки (табл. 3).

ІКС-12 дуже велика і ліпофільна (М 712,8 г/моль, LogP 5,69), не розчинна і має низьку абсорбцію, але це робить її кандидатом для досліджень як інгібітора або високо-специфічного ліганда при парентеральному застосуванні. Структура може бути платформою для проектування менш ліпофільних похідних зі збереженням зв'язувальної здатності (табл. 3).

ІКС-17 більш компактна і добре розчинна (М 436,47, LogP 0,75), з низьким ризиком CYP-взаємодій і наявністю P-гр субстратності. Її оцінено як кращу вихідну сполуку для наступної lead-оптимізації, що сприятиме поліпшенню пероральної біодоступності, або створення водорозчинних параформ.

ІКС-18 має помірну ліпофільність і М (588,66; LogP 3,47), інгібує CYP1A2 і CYP3A4. Молекула може бути використана як каркас для розроблення інгібіторів цих ізоформ або як основа для похідних, орієнтованих на мембранні мішені, зі зниженням надалі TPSA для кращої проникності (табл. 3).

ІКС-19 має помірну масу та характеризується хорошою розчинністю (М 464,52; LogP 1,46), але інгібування – лише CYP3A4. Це робить її перспективною як «чистішу» сполуку для продовження оптимізації з можливістю зменшення P-гр впливу та підвищення пероральної абсорбції (табл. 3).

ІКС-20 – велика і ліпофільна (М 616,71; LogP 4,15) молекула з низькою розчинністю та інгібуванням CYP1A2 і CYP3A4; може бути використана як структурна платформа для створення сильних лігандів для непероральних застосувань або для таргетних інгібіторів за умови модифікації для покращення розчинності (табл. 3).

Резюмуючи, розрізняємо дві групи досліджених молекул. Так, ІКС-17 і ІКС-19 визначено як найбільш перспективні для подальшої оптимізації, оскільки вони мають відносно невелику молекулярну масу, хорошу розчинність і обмежений спектр взаємодій з CYP-ферментами, що підвищує їхній потенціал як стартових точок для lead-оптимізації (рис. 3). Водночас ІКС-11, ІКС-18 і ІКС-20 мали значний інгібувальний потенціал щодо CYP1A2 і CYP3A4, що може бути корисним під час створення багатофункціональних молекул або у випадках, де необхідна комбінована дія (рис. 3). ІКС-12, незважаючи на високі показники ліпофільності та низьку розчинність, має перспективу як структурна платформа для розробки специфічних інгібіторів або парентеральних форм (рис. 3).

Загалом набір сполук характеризувався балансом між «чистішими» молекулами з потенціалом для перорального застосування (ІКС-17, ІКС-19) та складнішими структурами з багатофільною дією, орієнтованими на нішеві або таргетні напрями фармакології (ІКС-11, ІКС-12, ІКС-18, ІКС-20).

3

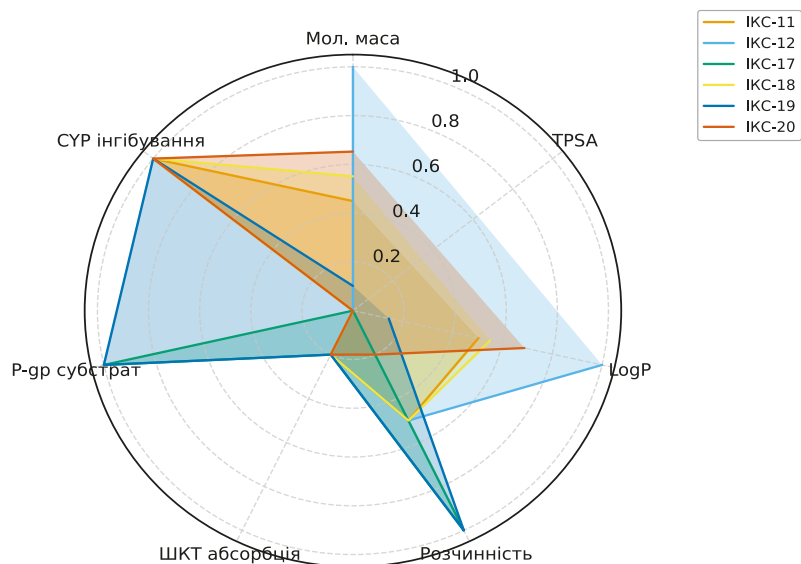
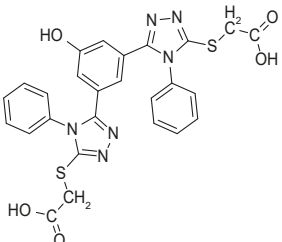
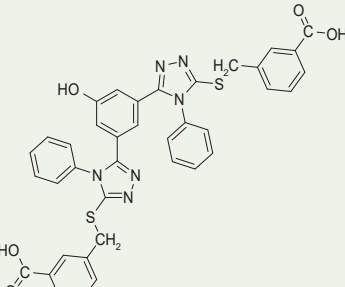
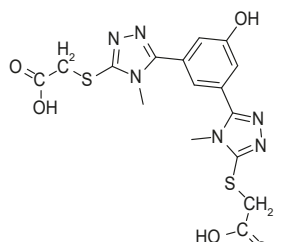
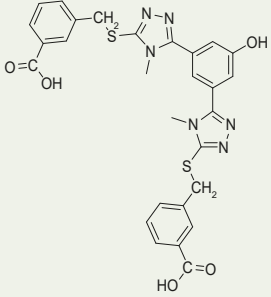
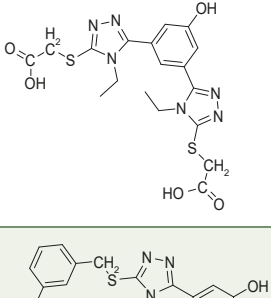
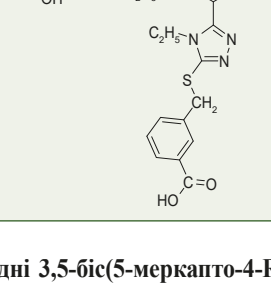


Рис. 3. Радарний графік ADME-параметрів сполук IKC-11, IKC-12, IKC-17 – IKC-20.

Таблиця 3. ADME-характеристики 2,2'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))діацетатних кислот та 3,3'-(((5-гідрокси-1,3-фенілен)біс(4-R-4H-1,2,4-тріазол-5,3-дііл))біс(сульфандііл))біс(метилен))дифензойних кислот, що отримані за розрахунками на платформі SwissADME

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-gp субстрат	CYP інгібування
IKC-11		560,6	206,85	3,24	Помірно розчинний	Низька	Ні	CYP1A2, CYP3A4
IKC-12		712,8	206,85	5,69	Помірно розчинний	Низька	Ні	Не виявлено
IKC-17		436,47	206,85	0,75	Розчинний	Низька	Так	Не виявлено

Продовження табл. 3.

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
ІКС-18		588,66	206,85	3,47	Помірно розчинний	Низька	Ні	CYP1A2, CYP3A4
ІКС-19		464,52	206,85	1,46	Розчинний	Низька	Так	CYP3A4
ІКС-20		616,71	206,85	4,15	Мало-розчинний	Низька	Ні	CYP1A2, CYP3A4

Алкілпохідні 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів

ІКС-21 та ІКС-22 мають велику молекулярну масу і високу ліпофільність (LogP понад 4). Це означає, що вони добре взаємодіють із гідрофобними ділянками білків-мішеней, що може забезпечити високу біологічну активність. Недолік – низька розчинність і погане всмоктування у шлунково-кишковому тракті. Проте ці сполуки перспективні для створення ін'єкційних або ліпідних лікарських форм (табл. 4).

ІКС-23 та ІКС-24 – ще більш ліпофільні та масивні молекули, і тому «важкі» для перорального застосування, але водночас потенційно дуже сильні зв'язувачі в глибоких гідрофобних кишнях мішеней. Такі сполуки можна визначити як прототиби для парентеральних лікарських форм або для цільової доставки (табл. 4).

ІКС-29 та ІКС-30 – більш збалансовані молекули з помірною ліпофільністю (LogP ~3) і відносно кращою розчинністю. Це робить їх більш придатними для наступної оптимізації під пероральні препарати. Вже на цьому етапі їх можна визначити як непогані «ліди» для розробки (табл. 4).

ІКС-31 та ІКС-32 мають високу масу й ліпофільність, що забезпечує хорошу афінність до білкових мішеней. ІКС-32

є субстратом Р-гр, тобто може активніше виводитися клітинними помпами, що знижує проникнення у мозок; це є позитивною характеристикою для периферичних мішеней.

ІКС-41 та ІКС-42 є найбільш перспективними, з огляду на критерії лікоподібності. Вони добре розчинні, мають середню молекулярну масу та найвищий прогнозований рівень біодоступності (0,55). Це робить їх перспективними для створення пероральних форм (табл. 4).

ІКС-43 та ІКС-44 – середньоліпофільні сполуки з активністю проти кількох СYP-ізоформ, що свідчить про їхній потенційний вплив на метаболізм. Це можна використати для регуляції фармакокінетики (табл. 4).

ІКС-45 – ІКС-48 характеризуються високою полярною поверхнею (TPSA ~198 Å²) і кількома донорами водневих зв'язків. Це сприяє селективності до ферментів і рецепторів, хоча й обмежує проникність. Завдяки цьому сполуки можуть бути цінними для цільових ферментних мішеней (табл. 4).

ІКС-49 та ІКС-53, ІКС-55 – найбільш «дружні до ліків» молекули, оскільки характеризуються нижчою молекулярною масою, хорошою розчинністю, LogP становить майже 2,0–2,5, біодоступність – 0,55. Це найсильніші кандидати для подальшого розвитку, особливо для оральних лікарських форм (табл. 4).

4

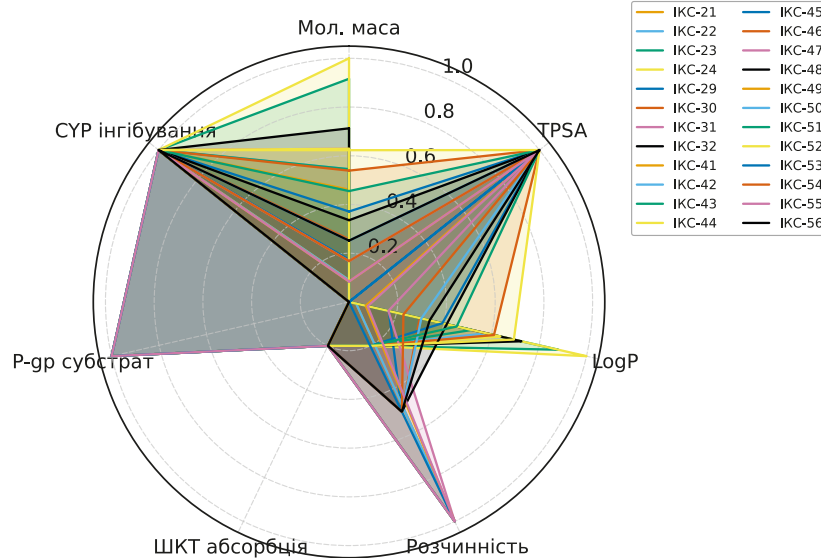
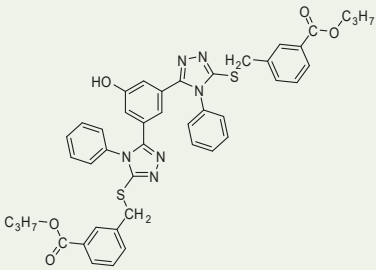
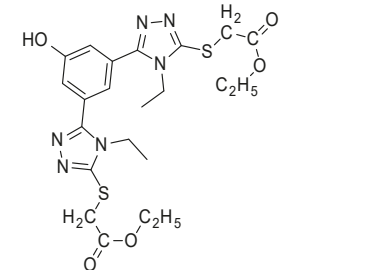
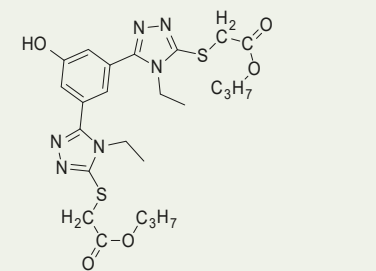
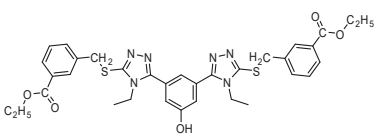
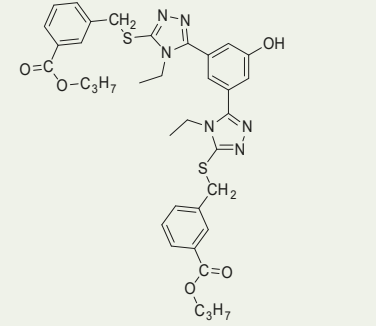
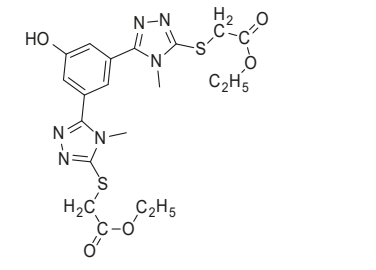


Рис. 4. Радарний графік ADME-параметрів сполук IKC-21 – IKC-24, IKC-29 – IKC-32, IKC-41 – IKC-56.

Таблиця 4. ADME-характеристики алкілпохідних 3,5-біс(5-меркапто-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
IKC-21		616,71	184,85	4,65	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C9, 3A4
IKC-22		644,76	184,85	5,39	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C9, 3A4
IKC-23		768,9	184,85	7,2	Мало-розчинний	Низька	Ні	3A4

Продовження табл. 4.

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
IKC-24		796,96	184,85	7,91	Мало-розчинний	Низька	Ні	3A4
IKC-29		520,62	184,85	2,93	Помірно розчинний	Низька	Ні	2C9, 3A4
IKC-30		548,68	184,85	3,71	Помірно розчинний	Низька		2C9, 3A4
IKC-31		672,82	184,85	5,63	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C9, 3A4
IKC-32		700,87	184,85	6,27	Мало-розчинний		Так	1A2, 3A4
IKC-41		492,57	184,85	2,11	Розчинний	Низька	Так	3A4

Продовження табл. 4.

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
IKC-42		492,57	184,85	2,11	Розчинний	Низька	Так	3A4
IKC-43		644,76	184,85	5,02	Мало-розчинний	Низька	Так	1A2, 2C9, 3A4
IKC-44		672,82	184,85	5,74	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C9, 3A4
IKC-45		586,69	198,41	4,28	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C19, 3A4
IKC-46		642,79	198,41	5,58	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 3A4
IKC-47		518,66	198,41	2,92	Розчинний	Низька	Так	3A4

Продовження табл. 4.

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
IKC-48		574,76	198,41	4,39	Помірно розчинний	Низька	Ні	3A4
IKC-49		490,6	198,41	2,35	Розчинний	Низька	Так	3A4
IKC-50		546,71	198,41	3,75	Помірно розчинний	Низька	Так	3A4
IKC-51		614,74	198,41	4,64	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 2C19, 3A4
IKC-52		670,85	198,41	6,08	Мало-розчинний	Низька	Ні	1A2, 3A4
IKC-53		462,55	198,41	1,93	Розчинний	Низька	Так	3A4

Продовження табл. 4.

Сполука	Структура	Мол. маса, г/моль	TPSA, Å ²	LogP, консенсус	Розчинність	Шлунково-кишкова абсорбція	P-гр субстрат	CYP інгібування
ІКС-54		518,66	198,41	3,3	Помірно розчинний	Низька	Ні	3A4
ІКС-55		490,6	198,41	2,4	Розчинний	Низька	Так	3A4
ІКС-56		546,71	198,41	3,96	Помірно розчинний	Низька	Ні	2D6, 3A4

ІКС-50, ІКС-51, ІКС-52, ІКС-54, ІКС-56 – група, що характеризується балансом між ліпофільністю та розчинністю (табл. 4). Вони менше відповідають параметрам лікоподібності, але можуть стати стабільними «лідами» для SAR-досліджень із можливістю оптимізації під конкретні мішені. Найбільш перспективними для перорального застосування є ІКС-41, ІКС-42, ІКС-49, ІКС-53 та ІКС-55, адже вони мають кращу розчинність і найвищу прогнозовану біодоступність.

Зазначимо, що ІКС-21, ІКС-22, ІКС-23 та 24 перспективні для парентеральних форм або цільової доставки завдяки сильній ліпофільності й очікувано високій афінності до білків-мішеней (рис. 4). ІКС-29, ІКС-30, ІКС-47, ІКС-48 та ІКС-50 – ІКС-54 можна визначити як робочі «ліди» для подальшої оптимізації, оскільки вони характеризуються балансом параметрів (рис. 4). Частина молекул, як-от ІКС-32, може бути корисною для периферичних мішеней завдяки активному виведенню Р-гр, що обмежує проникнення у центральну нервову систему.

Отже, серія містить кілька дуже перспективних кандидатів для наступного розвитку, і головний акцент доцільно робити на сполуках, придатних для орального застосування (ІКС-41, ІКС-42, ІКС-49, ІКС-53, ІКС-55), залишаючи найбільш ліпофільні як резерв для парентеральних форм або для формування стійких гідрофобних взаємодій між фрагментами молекули та біологічними мішенями, що сприяє підвищенню ліпофільності й потенційному посиленню мембранопрохідності сполук.

Обговорення

Аналіз серії похідних 1,2,4-тріазолу (ІКС-21 – ІКС-56) свідчить про наявність у них перспективних властивостей, що дають підстави визначити їх як потенційні

біологічно активні сполуки з багатовекторною фармакологічною дією. Згідно з отриманими даними щодо фізико-хімічних і фармакокінетичних характеристик, більшість молекул характеризуються високою молекулярною масою, великою площиною полярної поверхні (TPSA) та вираженою ліпофільністю, що певною мірою обмежує їхню передбачувану пероральну біодоступність [4]. Водночас саме ці параметри можуть забезпечувати селективні взаємодії з мембранними структурами та ферментативними системами, що розширює спектр можливих біологічних ефектів.

Особливої уваги заслуговує здатність сполук інгібувати ключові ізоформи цитохрому Р450, зокрема CYP1A2, CYP2C9 і CYP3A4, що свідчить про їхній потенціал у регуляції метаболізму ксенобіотиків. Враховуючи те, що порушення активності цих ферментів тісно пов'язане з розвитком запальних та інфекційних процесів, вивчені молекули можуть відігравати роль як модулятори метаболічних реакцій. Частина сполук характеризувалася помірною розчинністю і помірними значеннями консенсусного LogP, що створює баланс між водорозчинністю та проникністю, а отже зберігає перспективу для фармацевтичної оптимізації. Серед усієї серії найбільш перспективними щодо поєднання молекулярної маси, TPSA та ліпофільності є ІКС-29, ІКС-30, ІКС-41, ІКС-49 та ІКС-53, які характеризуються кращою розчинністю та оптимальними показниками біодоступності.

Важливим напрямом для дослідження є можливий антиоксидантний потенціал цих похідних. Структурні особливості сполук, зокрема наявність гідроксильних замісників, ароматичних ядер і гетероциклічних фрагментів, створюють умови для ефективного перехоплення вільних радикалів і гальмування процесів пероксидного

окиснення ліпідів. Цей механізм особливо цінний у контексті профілактики та терапії захворювань, пов'язаних з оксидативним стресом, зокрема серцево-судинної та нейродегенеративної патології. Крім того, високе значення TPSA у поєднанні з достатньою ліпофільністю окремих представників серії може забезпечувати їхню дію і у водному, і в ліпідному середовищі, що посилює універсальність антиоксидантного ефекту.

Ще один перспективний напрям – вивчення антигіпоксантами активності похідних. Відомо, що похідні тріазолу можуть стабілізувати клітинні мембрани, впливати на метаболізм енергетичних субстратів і підвищувати стійкість клітин до умов дефіциту кисню. Отримані результати, зокрема значення LogP і прогнозовані фармакокінетичні параметри, дають підстави припустити, що частина сполук може оптимально розподілятися у тканинах, схильних до гіпоксичного ушкодження, та чинити цитопротекторний ефект. Найбільший інтерес у цьому контексті викликають сполуки з меншою молекулярною масою та помірною розчинністю (ІКС-41, ІКС-49, ІКС-53), які завдяки кращій фармакокінетичній доступності можуть бути ефективними у складі антигіпоксантами засобів [5,6,7].

Отже, узагальнений аналіз засвідчує, що серія ІКС-21 – ІКС-56, незважаючи на певні обмеження, зберігає значний потенціал для оптимізації. Їхня багатофакторна дія – поєднання можливих протимікробних, антиоксидантних та антигіпоксантами ефектів [8,9,10] – відкриває перспективи для створення інноваційних лікарських засобів із комбінованим механізмом дії. Наступні дослідження мають бути спрямовані на вивчення їхньої біологічної активності *in vitro* та *in vivo*, а також на структурну оптимізацію для підвищення розчинності та біодоступності без втрати ключових фармакофорних властивостей.

Висновки

1. Фізико-хімічні параметри більшості сполук свідчать про високу молекулярну масу, значну площу полярної поверхні (TPSA) та виражену ліпофільність. Це обмежує передбачувану пероральну біодоступність, проте створює умови для специфічних міжмолекулярних взаємодій і мембранотропної дії.

2. Розчинність варіює від помірної до низької, але в серії вирізняли сполуки з кращими показниками: ІКС-29, ІКС-30, ІКС-41, ІКС-49, ІКС-53, – що підвищило їхню фармацевтичну перспективність і спростило наступну оптимізацію.

3. Фармакокінетичний профіль характеризується низьким рівнем передбачуваного шлунково-кишкового всмоктування та відсутністю проникності через гемато-енцефалічний бар'єр, однак для ряду сполук визначено активність як субстратів або інгібіторів Р-гр та ферментів CYP. Це може відігравати важливу роль у регуляції біотрансформації лікарських засобів.

4. Аналіз лікоподібності дав змогу встановити порушення правил Ліпінські, Вебера та Мюгге, що зумовлені

насамперед надлишковою масою, високою TPSA та кількістю обортових зв'язків. Незважаючи на це, показники синтетичної доступності залишаються на прийнятному рівні, що дає змогу структурно оптимізувати ці сполуки.

5. Перспектива застосування як антиоксидантів пов'язана з наявністю ароматичних і гетероциклічних фрагментів і функціональних груп, здатних до перехоплення вільних радикалів. Це дає змогу визначити цю серію як потенційно ефективні засоби проти оксидативного стресу, що має значення в кардіології та неврології.

6. Антигіпоксантами потенціал підтримують структурні особливості молекул, що можуть стабілізувати мембрани та покращувати використання енергетичних субстратів у клітинах. Найбільш перспективними є сполуки з нижчою молекулярною масою та кращою розчинністю, які мають вищі шанси на реальну фармакологічну активність у протигіпоксантами напрямках.

Перспективи подальших досліджень. Результати обрахунків та аналізу створюють наукове підґрунтя для наступних біологічних досліджень похідних 3,5-біс(5-меркапто-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенолів, які заплановано виконувати з дотриманням принципів гуманного підходу та сучасних етичних вимог до роботи з лабораторними тваринами.

Подяка

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість здійснювати дослідження та публікувати їхні результати.

Під час оформлення рукопису перед поданням до редакції наукового видання використано платну версію ChatGPT Plus (модель GPT-5, OpenAI, 2025). Модель штучного інтелекту застосовували для перевірки та виправлення орфографічних помилок у тексті, корегування перекладу анотації англійською мовою та перевірки оформлення списку літератури.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів:

відсутній.

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

Відомості про авторів:

Ісачева К. К., аспірант каф. фізикоїдної та аналітичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0009-0009-4684-4720

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізикоїдної та аналітичної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. ORCID ID: 0000-0003-3704-5539

Information about the authors:

Isaicheva K. K., Postgraduate student of the Department of Physical, Colloid and Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kaplaushenko A. H., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical, Colloid and Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.



Андрій Каплаушенко (Andrii Kaplaushenko)
kaplaushenko@ukr.net

References

1. Gridan IM, Ciorsac AA, Isvoran A. Prediction of ADME-Tox properties and toxicological endpoints of triazole fungicides used for cereals protection. *ADMET DMPK*. 2019;7(3):161-73. doi: [10.5599/admet.668](https://doi.org/10.5599/admet.668)
2. Şahin İ, Çeşme M, Yüce N, Tümer F. Discovery of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: in silico ADME profiling, molecular docking and biological evaluation studies. *J Biomol Struct Dyn*. 2023;41(5):1988-2001. doi: [10.1080/07391102.2022.2025905](https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2025905)
3. Çakmak Ü, Öz Tuncay F. Antityrosinase activities and in silico ADME properties of fluorine-containing 1,2,4-triazole-5-on derivatives. *Hacet J Biol Chem*. 2022;50(4):319-24. doi: [10.15671/hjbc.1053348](https://doi.org/10.15671/hjbc.1053348)
4. Martynushyn VP, Hunchak VM, Gutj BV, Rudenko OP. [Prediction of biological activity of 4-(3,4-dimethoxybenzylidene)amino-5-(2-fluorophenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary Sciences*. 2024;26(116):255-9. Ukrainian. doi: [10.32718/nvlvet11637](https://doi.org/10.32718/nvlvet11637)
5. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4h1,2,4-triazole-3-thiol. *Ank Univ Eczaci Fak Derg*. 2020;44(2):211-9. doi: [10.33483/jfpau.616116](https://doi.org/10.33483/jfpau.616116)
6. Sameliuk Y, Isaycheva K, Kaplaushenko A. Synthesis, determination of physico-chemical parameters, structure confirmation, and antioxidant activity of compounds based on 3,5-bis(5-mercapto-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)phenol. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024;5:63-70. doi: [10.15587/2519-4852.2024.313832](https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313832)
7. Isaycheva KK, Kaplaushenko AG, Sameliuk YG, Shmatenko OP, Solomenniy AM. Antioxidant agents in wartime: prospects for the development of new biologically active compounds based on 1,2,4-triazole derivatives. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2025;6(2):125-33. doi: [10.46847/ujmm.2025.2\(6\)-125](https://doi.org/10.46847/ujmm.2025.2(6)-125)
8. Kalchenko VV, Shcherbyna RO, Panasenko OI, Salionov VO, Morozova LP. Evaluation of the antioxidant potential of some 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *The Odessa Medical Journal*. 2024;(5):89-94. doi: [10.32782/2226-2008-2024-5-15](https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-15)
9. Safonov A, Demianenko D, Vashchuk Y, Lytkin D, Polonets O, Kosareva A, et al. Study of the stress-protective effect of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *Hacet Univ J Fac Pharm*. 2024;44(2):143-52. doi: [10.52794/hujpharm.1374871](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1374871)
10. Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2022;46(2):308-21. doi: [10.33483/jfpau.971602](https://doi.org/10.33483/jfpau.971602)