УДК 615.31:547.831›792.074.099.057]:004.942 DOI: 10.32352/0367-3057.2.26.02

Д. В. ДОВБНЯ (https://orcid.org/0000-0001-6170-144X), д-р філософії (фармація),
А. Г. КАПЛАУШЕНКО (https://orcid.org/0000-0003-3704-5539), д-р фарм. наук, проф.,
В. О. САЛІОНОВ (https://orcid.org/0000-0003-4914-0509), канд. фарм. наук, доцент,
Д. Л. УСЕНКО (https://orcid.org/0000-0001-7593-5482)
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

КОМПЛЕКСНИЙ *IN SILICO* ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ДИЗАЙНУ НОВИХ 5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ПОХІДНИХ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРІДІЄНТІВ

Ключові слова: 1,2,4-триазол, хінолін, ADME, *in silico*, гостра токсичність, фармакокінетика, активні фармацевтичні інгредієнти

АНОТАЦІЯ

Оцінювання фармакокінетичних параметрів ADME (абсорбція, розподіл, метаболізм, екскреція) є ключовим етапом сучасного розроблення лікарських засобів, оскільки дає змогу на ранніх стадіях відбору сполук прогнозувати їх біодоступність, ефективність і безпеку. Хінолінові та 1,2,4-триазольні системи привертають значну увагу у фармацевтичній галузі завдяки широкому спектру біологічної активності, однак їхні фармакокінетичні та токсикологічні характеристики залишаються недостатньо вивченими.

Мета дослідження – зробити *in silico* аналіз фармакокінетичних показників і прогноз гострої токсичності 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну), а також здійснити синтез вихідних сполук для обґрунтування доцільності подальшого створення їх похідних як перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів.

Прогнозування ADME-параметрів здійснювали шляхом використання онлайн-сервісу SwissADME з оцінкою фізико-хімічних властивостей, лікоподібності, біодоступності та потенційних обмежень структури. Прогноз гострої токсичності виконували за допомогою програмного забезпечення TEST (версія 5.1.2.0) для моделі «Орально, щури LD_{50}» методом «Середнє значення». Синтез 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну) здійснювали постадійно з хінолін-2-карбонової кислоти. Будову одержаних сполук підтверджували методом рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням (HPLC-MS).

За результатами *in silico* аналізу всі досліджувані сполуки загалом відповідають основним критеріям лікоподібності та характеризуються сприятливими прогнозованими показниками шлунково-кишкової абсорбції і біодоступності. Прогноз гострої токсичності показав, що 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-амін належить до практично нетоксичних речовин, тоді як тіольні похідні виявляють помірну токсичність. Синтез цільових сполук здійснено з високими виходами, а їхню будову підтверджено хромато-мас-спектрометрично.

Поєднання *in silico* аналізу фармакокінетики та прогнозу гострої токсичності з експериментальним синтезом дало змогу обґрунтувати доцільність використання 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну) як вихідних структур для подальшого створення їх похідних – перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів.

© Колектив авторів, 2026

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2026, Т. 81, № 2, дата друку і розміщення онлайн 28.04.2026
Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY

D. V. DOVBNIA (https://orcid.org/0000-0001-6170-144X),
A. H. KAPLAUSHENKO (https://orcid.org/0000-0003-3704-5539),
V. O. SALIONOV (https://orcid.org/0000-0003-4914-0509),
D. L. USENKO (https://orcid.org/0000-0001-7593-5482)
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

INTEGRATED *IN SILICO* AND EXPERIMENTAL APPROACH TO THE DESIGN OF NEW 5-(QUINOLIN-2-YL)-4*H*-1,2,4-TRIAZOLE-3-DERIVATIVES AS POTENTIAL ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

Key words: 1,2,4-triazole, quinoline, ADME, *in silico*, acute toxicity, pharmacokinetics, active pharmaceutical ingredients

ABSTRACT

The evaluation of pharmacokinetic ADME parameters (absorption, distribution, metabolism, excretion) is a crucial stage in modern drug discovery, as it allows predicting bioavailability, efficacy, and safety at the early stages of compound screening. Quinoline and 1,2,4-triazole systems attract significant attention in the pharmaceutical field due to a wide spectrum of biological activity; however, their pharmacokinetic and toxicological characteristics remain insufficiently studied.

Aim – to conduct an *in silico* analysis of pharmacokinetic parameters and acute toxicity prediction for 5-(quinolin-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols (amine), as well as to perform the synthesis of the starting compounds to substantiate the feasibility of further developing their derivatives as promising active pharmaceutical ingredients.

Prediction of ADME parameters was carried out using the SwissADME online service, assessing physicochemical properties, druglikeness, bioavailability, and potential structural limitations. Acute toxicity prediction was performed using the T.E.S.T. software (version 5.1.2.0) for the «Oral rat LD_{50}» model using the Consensus method. The synthesis of 5-(quinolin-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols (amine) was carried out stepwise from quinoline-2-carboxylic acid. The structure of the obtained compounds was confirmed by liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS).

According to the *in silico* analysis results, all investigated compounds generally meet the basic criteria of druglikeness and are characterized by favorable predicted indicators of gastrointestinal absorption and bioavailability. Acute toxicity prediction showed that 5-(quinolin-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-amine belongs to practically non-toxic substances, while thiol derivatives exhibit moderate toxicity. The synthesis of the target compounds was achieved with high yields, and their structure was confirmed by HPLC-MS analysis.

The combination of *in silico* pharmacokinetic analysis and acute toxicity prediction with experimental synthesis allowed substantiating the feasibility of using 5-(quinolin-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols (amine) as starting structures for the further development of their derivatives as promising active pharmaceutical ingredients.

Вступ

Розроблення нових лікарських засобів (ЛЗ) є складним багатоступеневим процесом, у якому оцінювання фармакокінетичних властивостей потенційних біологічно активних сполук відіграє ключову роль. Одним із найважливіших етапів цього процесу є аналіз таких параметрів як абсорбція, розподіл, метаболізм і виведення (absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME)), які визначають біодоступність, ефективність і безпеку майбутніх ЛЗ [1–3]. За даними літератури [4, 5], значна частина кандидатів у ЛЗ відсіюється на пізніх стадіях розроблення саме через несприятливі фармакокінетичні характеристики. У зв'язку з цим, урахування ADME-профілю ще на початковому етапі є необхідною передумовою успішного створення нових фармацевтичних препаратів.

Оцінювання фармакокінетичних параметрів можна здійснювати за допомогою експериментальних (*in vitro* та *in vivo*) і розрахункових (*in silico*) методів [6]. *In vitro*

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2026, Т. 81, № 2, дата друку і розміщення онлайн 28.04.2026
Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY

дослідження дають змогу вивчати проникність сполук крізь біологічні мембрани, їх метаболічну стабільність та потенційні взаємодії з ферментними системами [7]. *In vivo* моделі забезпечують комплексну оцінку поведінки сполуки в організмі, однак потребують значних фінансових і часових ресурсів [8, 9]. Натомість *in silico* підходи, зокрема прогнозування ADME-параметрів і гострої токсичності на основі структурних характеристик молекул, дають змогу швидко ідентифікувати перспективні сполуки ще до проведення лабораторного синтезу та біологічних випробувань [10–12]. Такий підхід сприяє раціоналізації процесу розроблення ЛЗ, зменшенню витрат ресурсів і підвищенню ймовірності одержання активних фармацевтичних інгредієнтів.

Сучасна концепція створення ЛЗ передбачає інтеграцію *in silico* прогнозування з експериментальними методами органічного синтезу [13, 14]. Аналіз фармакокінетичних властивостей і гострої токсичності на ранніх етапах дає змогу обґрунтовано підходити до вибору вихідних сполук для подальшої хімічної модифікації та пошуку активних фармацевтичних інгредієнтів. Таким чином, ADME-аналіз і прогноз токсичності є важливими інструментами раціонального дизайну нових фармацевтичних субстанцій.

Серед різноманітних гетероциклічних систем особливу увагу в медичній хімії привертають похідні 1,2,4-триазолу, які характеризуються структурною різноманітністю та виявляють протимікробну, протигрибкову, протизапальну та антиоксидантну активність [15–17]. Включення 1,2,4-триазольного фрагмента до складу молекули часто супроводжується поліпшенням фармакокінетичних властивостей, зокрема розчинності, метаболічної стабільності та біодоступності [18, 19]. Поєднання 1,2,4-триазольного циклу з хіноліновим фрагментом є перспективним напрямом створення нових фармакологічно активних сполук, оскільки такі структури здатні до ефективних міжмолекулярних взаємодій із біологічними мішенями [17].

Мета роботи – здійснити *in silico* аналіз фармакокінетичних показників і прогноз гострої токсичності, а також синтез вихідних 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів(аміну) із метою обґрунтування доцільності їх подальшої хімічної модифікації та створення похідних, які можна розглядати як перспективні активні фармацевтичні інгредієнти.

Матеріали та методи дослідження

Об’єктами дослідження були хінолін-2-карбонова кислота (сполука 1) та синтезовані на її основі 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-амін (сполука 2), 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (сполука 3), 4-метил-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (сполука 4) і 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (сполука 5), які розглядали як вихідні структури для обґрунтування доцільності подальшого синтезу їх похідних як перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів.

Прогнозування фармакокінетичних параметрів досліджуваних сполук здійснювали з використанням онлайн-сервісу SwissADME [20]. Для кожної сполуки визначали фізико-хімічні характеристики, показники розчинності, прогнозовану шлунково-кишкову абсорбцію, проникність через гематоенцефалічний бар’єр, спорідненість до

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2026, Т. 81, № 2, дата друку і розміщення онлайн 28.04.2026
Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY

P-gp, потенційну інгібуючу активність щодо ізоферментів цитохрому P450, а також відповідність критеріям лікоподібності (правила Ліпінського, Гозе, Вебера, Егана та Мюгге). Одержані дані використовували для попереднього обґрунтування доцільності синтезу та подальшої хімічної модифікації досліджуваних сполук.

Прогноз гострої токсичності виконували з використанням програмного забезпечення TEST (Toxicity Estimation Software Tool) версії 5.1.2.0 [21]. Оцінювання робили для моделі «Орально, щури LD_{50}» зі застосуванням методу «Середнє значення». Одержані значення LD_{50} використовували для порівняльної оцінки токсикологічної безпеки досліджуваних структур.

Синтез досліджуваних сполук – 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну) – здійснювали відповідно до загальної схеми, наведеної на рис. 1. Усі реагенти та розчинники використовували без додаткового очищення.

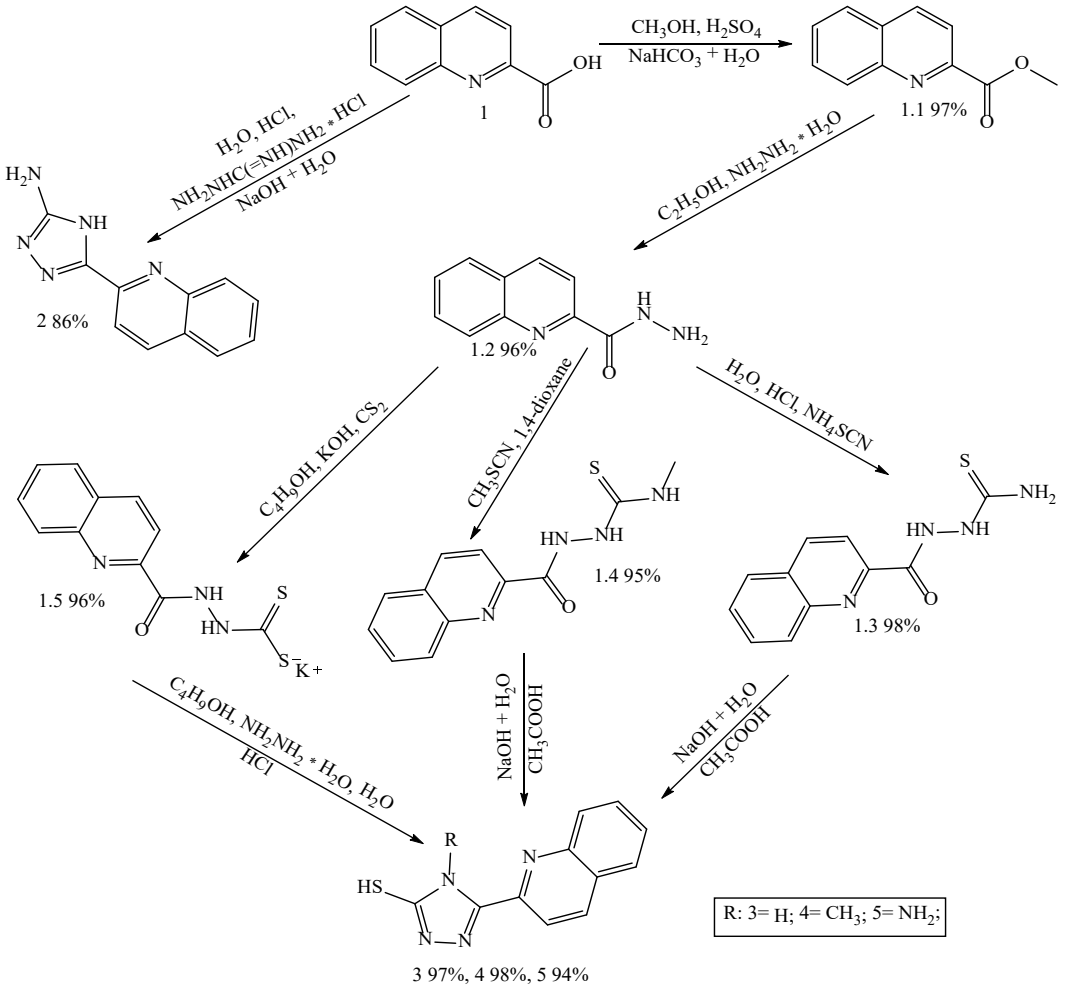


Рис. 1. **Схема синтезу 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну)** (сполуки 2–5)

5-(Хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-амін (сполука 2) одержано розчиненням хінальдинової кислоти (сполука 1) у воді з додаванням хлоридної кислоти, додавши після цього аміногуанідин гідрохлорид у подвійному молярному надлишку. Суміш

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2026, Т. 81, № 2, дата друку і розміщення онлайн 28.04.2026
Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY

кип'ятили 2 год, додавали водний розчин натрій гідроксиду та повторно кип'ятили 2 год. Після нейтралізації ацетатною кислотою осад відфільтровували.

Метиловий естер хінальдинової кислоти (сполука 1.1) синтезовано за стандартною реакцією естерифікації [9], одержавши білу кристалічну речовину.

Хінолін-2-карбогідразид (сполука 1.2) одержано в результаті взаємодії метилового естеру (сполука 1.1) та гідразин гідрату в етанолі за кип'ятіння впродовж 6 год та подальшого випаровування розчинника, утворилася біла кристалічна речовина.

2-(Хінолін-2-карбоніл)гідразин-1-карботіоамід (сполука 1.3) синтезовано реакцією гідразиду (сполука 1.2) у кислоті хлоридній із водним розчином амоній тіоціанатом за кип'ятіння 4 год.

5-(Хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (сполука 3) одержано кип'ятінням сполуки (сполука 1.3) із водним розчином натрій гідроксиду впродовж 4 год. Після охолодження суміш нейтралізували концентрованою ацетатною кислотою, утворений осад тіолу відфільтровували.

Синтез 4-метил-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (сполука 4) реалізовано взаємодією хінолін-2-карбогідразиду (сполука 1.2) із метилізотіоціанатом у середовищі 1,4-діоксану з утворенням інтермедіату (сполука 1.4). Подальшу циклізацію здійснювали кип'ятінням із водним розчином натрій гідроксиду впродовж 3 год, після чого реакційну суміш нейтралізували ацетатною кислотою.

4-Аміно-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (сполука 5) синтезовано послідовними реакціями: хінолін-2-карбогідразид (сполука 1.2) обробляли розчином калій гідроксиду в бутанолі, після чого за температури 10 °C додавали CS_2. Суміш перемішували 14 год, осад відфільтровували та промивали діетиловим ефіром. Одержаний інтермедіат піддавали циклізації з гідразин гідратом у бутанолі за кип'ятіння впродовж 2 год. Після нейтралізації соляною кислотою одержували цільову сполуку.

Ідентифікацію синтезованих сполук здійснювали методом рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням із використанням приладу HPLC-MS компанії Agilent Technologies (США). До складу системи входили хроматограф Agilent 1260 Infinity HPLC System (Degasser, Binary Pump, Autosampler, Thermostat Column Compartment, DAD) та мас-спектрометр Agilent 6120 з одиночним квадрупольним аналізатором та іонним джерелом електроспрею (ESI). Оброблення даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення OpenLAB CDS.

Результати дослідження та обговорення

In silico аналіз фармакокінетичних властивостей

Результати прогнозування фармакокінетичних (ADME) параметрів хінолін-2-карбонової кислоти (сполука 1) та синтезованих 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну) (сполуки 2–5) свідчать про загалом сприятливий профіль досліджуваних структур (табл. 1). Усі сполуки відповідають основним критеріям «drug-likeness» за правилами Ліпінського, Гозе, Вебера та Егана, не виявляючи критичних структурних порушень, що обмежували б їх подальший фармацевтичний розвиток.

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2026, Т. 81, № 2, дата друку і розміщення онлайн 28.04.2026
Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY

Таблиця 1

Результати ADME-прогнозування досліджуваних сполук

Сполука	Мол. маса	К-ть акцепторів Н-зв'язку	К-ть донорів Н-зв'язку	Площа полярної поверхні	Log P	Log S	P-gp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
1	173,17	3	1	50,19	1,57	-3,07	–	+	–	–	–	–
2	211,22	3	2	80,48	1,25	-2,46	+	+	–	–	–	–
3	228,27	3	1	93,26	2,12	-3,09	–	+	–	–	–	+
4	242,30	3	0	82,40	2,02	-3,11	–	+	–	–	–	+
5	243,29	3	1	108,42	1,52	-2,96	–	+	–	–	–	–

Для вихідної хінолін-2-карбонової кислоти (сполука 1) характерна висока шлунково-кишкова абсорбція, помірна ліпофільність (Consensus LogP = 1,57) та добрі показники водної розчинності. Водночас прогнозована здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр і низька молекулярна маса обмежують її безпосереднє використання як самостійного активного фармацевтичного інгредієнта, що обґрунтовує доцільність структурної модифікації.

Введення 1,2,4-триазольного фрагмента призводить до суттєвих змін фармакокінетичних характеристик. Для 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-аміну (сполука 2) відзначено високу шлунково-кишкову абсорбцію, покращену водну розчинність порівняно з тіольними аналогами та відсутність проникності через гематоенцефалічний бар'єр, що є позитивним фактором з точки зору системної безпеки. Разом із цим сполука 2 є субстратом P-gp, що може впливати на її біодоступність і має бути враховано за подальшої оптимізації структури.

5-(Хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (сполука 3) та його 4-метильний похідний (сполука 4) характеризуються помірною ліпофільністю (Consensus LogP 2,12 та 2,02 відповідно), високою прогнозованою абсорбцією та відсутністю проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Наявність тіольного фрагмента зумовлює появу сигналу Brenk alert, що є типовим для сполук із реакційноздатними SH-групами, однак не виключає їх подальшого фармацевтичного застосування, а лише вимагає контрольованої хімічної модифікації.

Для 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (сполука 5) встановлено збільшення топологічної полярної поверхні (TPSA = 108,42 Å^2), що може знижувати мембранну проникність, проте не впливає на прогнозовану високу шлунково-кишкову абсорбцію. Загалом, усі досліджувані сполуки демонструють прийнятні значення біодоступності (Bioavailability Score = 0,55), що свідчить про перспективність подальшого синтезу їх похідних.

Прогноз гострої токсичності

Результати прогнозування гострої токсичності (модель «Орально, щури LD_{50}») дали змогу диференціювати досліджувані сполуки за рівнем потенційної небезпе-

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2026, Т. 81, № 2, дата друку і розміщення онлайн 28.04.2026
Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY

ки (табл. 2). Хінолін-2-карбонова кислота (сполука 1) та 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-амін (сполука 2) належать до класу практично нетоксичних речовин із показниками LD_{50} 1 256,70 мг/кг та 1 966,61 мг/кг відповідно.

На відміну від цього, тіольні похідні – сполуки 3 і 4 – демонструють помірну токсичність (LD_{50} 156,40 мг/кг та 161,09 мг/кг відповідно), що, ймовірно, пов'язано з наявністю тіокарбонільного фрагмента та підвищеною реакційною здатністю SH-групи. 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (сполука 5) займає проміжне положення з LD_{50} 746,47 мг/кг і характеризується нижчим рівнем токсичності порівняно з іншими тіолами.

Таблиця 2

Результати прогнозування гострої токсичності досліджуваних сполук

Сполука	Емпірична формула	LD_{50} (орально), мг/кг	Клас токсичності
1	$C_{10}H_7NO_2$	1 256,70	4
2	$C_{11}H_9N_5$	1 966,61	4
3	$C_{11}H_8N_4S$	156,40	3
4	$C_{12}H_{10}N_4S$	161,09	3
5	$C_{11}H_9N_5S$	746,47	4

Таким чином, результати токсикологічного прогнозування вказують на доцільність використання сполуки 2 як найбезпечнішої вихідної структури, тоді як тіольні похідні можуть розглядатися як перспективні фармакофори за умови подальшої структурної оптимізації.

Синтез та підтвердження будови сполук

Синтез 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну) здійснювали за постадійною схемою (рис. 1). Вибір хінолін-2-карбонової кислоти як вихідної сполуки зумовлений її високою реакційною здатністю та можливістю поетапної трансформації карбоксильної групи у 1,2,4-триазольний цикл через стадії формування естеру та гідразиду.

Високі виходи цільових продуктів (94–98%) свідчать про оптимальність обраних температурних режимів та тривалості реакцій. Зокрема, використання надлишку гідразингідрату на стадії гідразинолізу дало змогу мінімізувати утворення побічних продуктів, а циклізація у лужному середовищі сприяла кількісному формуванню 1,2,4-триазол-3-тіольної системи.

Будову синтезованих сполук підтверджено методом хромато-мас-спектрометрії (HPLC-MS) (рис. 2). Аналіз мас-спектрів продемонстрував наявність інтенсивних піків молекулярних іонів $[M+H]^+$, що чітко відповідають розрахованим значенням молекулярних мас. Характерною особливістю спектрів є специфічна фрагментація, притаманна сполукам, що містять хінолінове та 1,2,4-триазольне ядра. Це додатково підтверджує успішне завершення гетероциклізації та стабільність сформованої системи в умовах іонізації.

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2026, Т. 81, № 2, дата друку і розміщення онлайн 28.04.2026
Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY

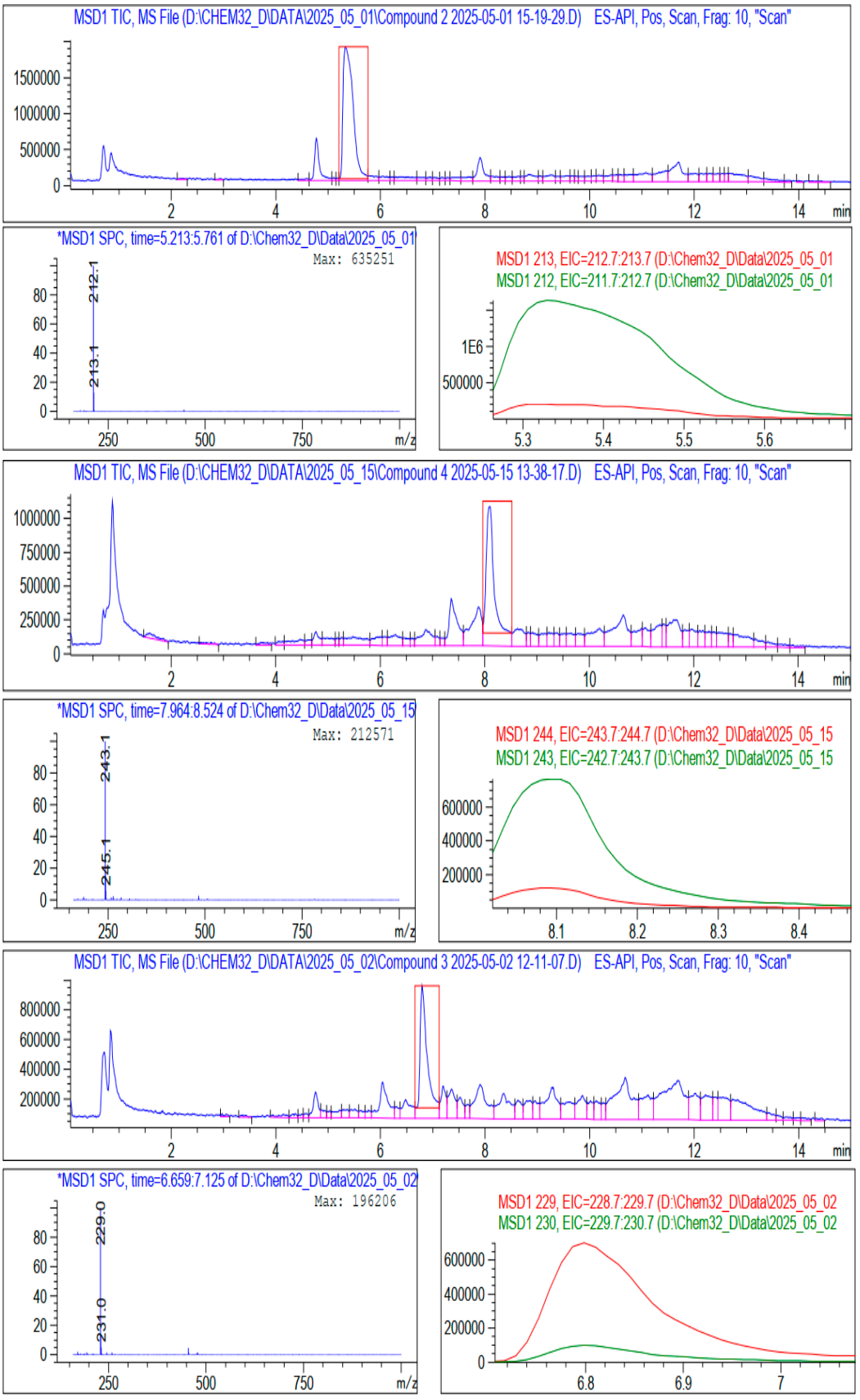
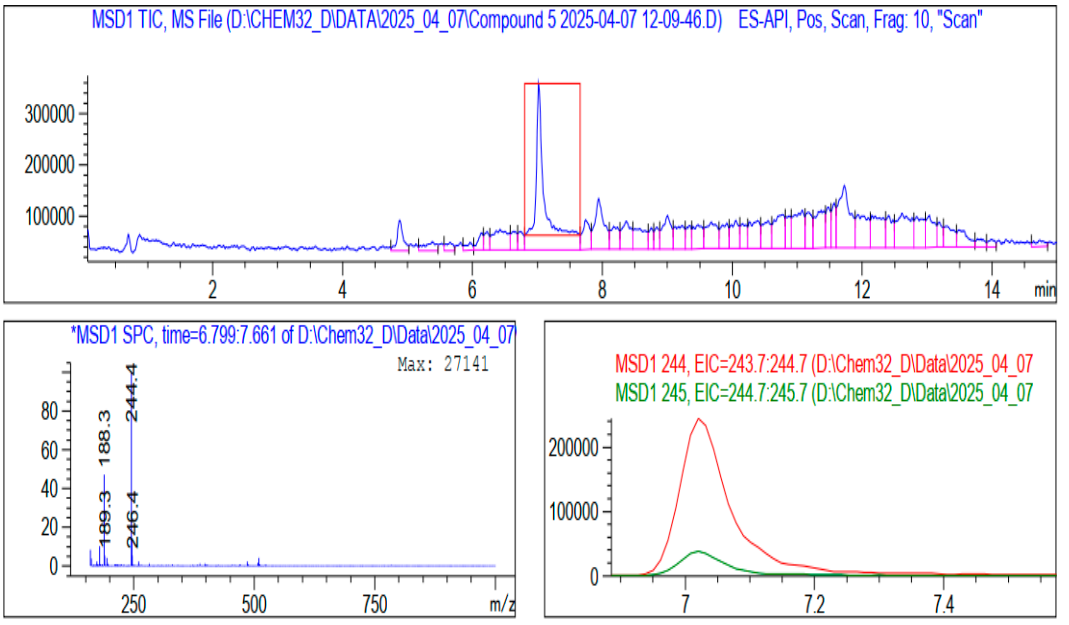


Рис. 2. **ВЕРХ-МС спектри досліджуваних 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну)**

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2026, Т. 81, № 2, дата друку і розміщення онлайн 28.04.2026
Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY



Продовження рис. 2. **ВЕРХ-МС спектри досліджуваних 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну)**

Сукупність одержаних фармакокінетичних, токсикологічних та експериментальних даних обґрунтовує доцільність подальшого синтезу та дослідження похідних 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну) як перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів.

Висновки

1. Здійснений *in silico* аналіз фармакокінетичних показників хінолін-2-карбонової кислоти та синтезованих 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну) свідчить, що всі досліджувані сполуки загалом відповідають основним критеріям лікоподібності та характеризуються сприятливими прогнозованими показниками шлунково-кишкової абсорбції та біодоступності.

2. Встановлено, що введення 1,2,4-триазольного фрагмента до структури хінолінового ядра є ефективним структурним прийомом для модифікації фармакокінетичних властивостей, зокрема ліпофільності, полярності та прогнозованої метаболічної поведінки сполук.

3. Результати прогнозування гострої токсичності (модель «Орально, щури LD_{50}») дали можливість диференціювати досліджувані структури за рівнем потенційної небезпеки та виявити 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-амін як найбезпечнішу вихідну сполуку для подальших хімічних перетворень.

4. Синтез цільових 5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (аміну) реалізовано за ефективною постадійною схемою з високими виходами, що свідчить про доцільність та практичну придатність обраного синтетичного підходу.

5. Будову синтезованих сполук достовірно підтверджено методом хромато-масспектрометрії, що забезпечує надійну експериментальну валідацію одержаних структур та коректність інтерпретації *in silico* результатів.

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2026, Т. 81, № 2, дата друку і розміщення онлайн 28.04.2026
Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY

Список використаної літератури

1. Ekins S., Lane T. R., Urbina F., Puhl A. C. *In silico* ADME/tox comes of age: twenty years later. *Xenobiotica.* 2024. Vol. 54 (7). P. 352–358. https://doi.org/10.1080/00498254.2023.2245049

2. Maver T., Vihar B., Maver U. A narrative review of ADME testing platforms. *Acta Med. Biotech.* 2024. Vol. 17 (2). P. 9–17. https://doi.org/10.18690/actabiomed.275

3. Lohit N., Singh A. K., Kumar A., Singh H., Yadav J. P., Singh K. Description and *in silico* ADME studies of US-FDA approved drugs or drugs under clinical trial which violate the Lipinski's Rule of 5. Lett. *Drug Des. Discov.* 2024. Vol. 21 (8). P. 1334–1358. https://doi.org/10.2174/1570180820666230224112505

4. Johnson D. B., Singh G., Sharma D., Natarajan V., Lakshmi K. N. V. C., Dhakar R. C. Exploring computational advancements in ADME: essential insights for drug disposition. *Chin. J. Appl. Physiol.* 2024. Vol. 40. P. e20240033. https://doi.org/10.62958/j.cjap.2024.033

5. Tiwari S., Nagarajan K., Gupta A. Swiss ADME: an *in silico* ADME examination tool. *Computational biology in drug discovery.* Editors Alam S., Gupta A. Boca Raton (FL): CRC Press. 2024. P. 415–424.

6. Mishra S. S., Kumar N., Pandiya H., Singh H. P., Sharma C. S. *In silico* pharmacokinetic, bioactivity and toxicity study of some selected antianginal agents. *Int. J. Appl. Pharm. Biol. Res.* 2017. Vol. 2 (4). P. 57–60. https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2018.100411

7. Oderinlo O., Jordaan A., Seldon R., Isaacs M., Hoppe H., Warner D. Hydrazone-tethered 5-(pyridin-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol hybrids: synthesis, characterisation, *in silico* ADME studies, and *in vitro* antimycobacterial evaluation and cytotoxicity. *Chem. Med. Chem.* 2023. Vol. 18 (6). P. 143–172. https://doi.org/10.1002/cmdc.202200572

8. Dovbnia D., Kaplaushenko A., Frolova Yu. A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Čes. slov. Farm*. 2023. Vol. 72 (3). P. 113–124. https://doi.org/10.5817/CSF2023-3-113

9. Dovbnia D., Kaplaushenko A., Frolova Yu., Pruglo E. Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia.* 2022. Vol. 69 (1). P. 135–142. https://doi.org/10.3897/pharmacia.69. e74107

10. Paggi J. M., Pandit A., Dror R. O. The art and science of molecular docking. *Annu. Rev. Biochem.* 2024. Vol. 93. P. 261–284. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030222-120000

11. De P., Kar S., Ambure P., Roy K. Prediction reliability of QSAR models: an overview of various validation tools. *Arch. Toxicol.* 2022. Vol. 96 (5). P. 1279–1295. https://doi.org/10.1007/s00204-022-03252-y

12. Mohamed M. S., Ibrahim N. A., Gouda A. M., Badr M., El-Sherief H. A. M. Design, synthesis and molecular docking of 1,2,4-triazole schiff base hybrids as tubulin, EGFR inhibitors and apoptosis-inducers. *J. Mol. Struct*. 2023. Vol. 1286. P. 135621. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135621

13. Shcherbyna R., Kalchenko V., Kulish S., Salionov V., Morozova L., Nedorezaniuk N. Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol. *Čes. slov. Farm*. 2023. Vol. 72 (4). P. 190–200. https://doi.org/10.36290/csf.2023.004

14. Gotsulia A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol. *J. Fac. Pharm. Ankara.* 2020. Vol. 44 (2). P. 211–219. https://doi.org/10.33483/jfpau.616116

15. Трофімова Т. С., Гоцуля А. С. Алкілпохідні 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)-5-метилксантину: синтез і властивості. *Фармац. журн*. 2023. Т. 78. № 5. С. 45–52. https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.05

16. Mahmoud E., Abdelhamid D., Youssif B. G. M., Gomaa H. A. M., Hayallah A. M., Hayallah M. A. Design, synthesis, and antiproliferative activity of new indole/1,2,4-triazole/chalcone hybrids as EGFR and/or c-MET inhibitors. *Arch. Pharm.* 2024. Vol. 357. P. e2300562. https://doi.org/10.1002/ardp.202300562

17. Pachuta-Stec A. Antioxidant activity of 1,2,4-triazole and its derivatives: a mini-review. *Mini Rev. Med. Chem.* 2022. Vol. 22 (7). P. 1081–1094. https://doi.org/10.2174/1389557521666210401091802

18. 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*. 2023. Vol. 47. P. 32–32. https://doi.org/10.33483/jfpau.1280492

19. Бакумовська Х. Д., Гоцуля А. С. Синтез та властивості 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілінів. *Фармац. журн*. 2023. Т. 78. № 1. С. 58–65. https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.23.06

20. Swissadme. URL: http://www.swissadme.ch/index.php

21. US EPA. User's Guide for T.E.S.T. (version 5.1.2.0). Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, 2023.

References

1. Ekins, S., Lane, T. R., Urbina, F., & Puhl, A. C. (2024). *In silico* ADME/tox comes of age: twenty years later. *Xenobiotica*, 54 (7), 352–358. https://doi.org/10.1080/00498254.2023.2245049

2. Maver, T., Vihar, B., & Maver, U. (2024). A narrative review of ADME testing platforms. *Acta Med. Biotech.*, 17 (2), 9–17. https://doi.org/10.18690/actabiomed.275

3. Lohit, N., Singh, A. K., Kumar, A., Singh, H., Yadav, J. P., Singh, K., & Kumar, P. (2024). Description and *in silico* ADME studies of US-FDA approved drugs or drugs under clinical trial which violate the Lipinski's Rule of 5. *Lett. Drug Des. Discov.*, 21 (8), 1334–1358. https://doi.org/10.2174/1570180820666230224112505

4. Johnson, D. B., Singh, G., Sharma, D., Natarajan, V., Lakshmi, K. N. V. C., Dhakar, R. C., Shahi, S. R., Velayutham, S., & Tiwari, R. (2024). Exploring computational advancements in ADME: essential insights for drug disposition. *Chin. J. Appl. Physiol.*, 40, e20240033. https://doi.org/10.62958/j.cjap.2024.033

Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY

5. Tiwari, S., Nagarajan, K., & Gupta, A. (2024). Swiss ADME: an *in silico* ADME examination tool. *Computational biology in drug discovery*. Alam, S. & Gupta, A. (Eds.). Boca Raton (FL): CRC Press, 415–424.

6. Mishra, S. S., Kumar, N., Pandiya, H., Singh, H. P., & Sharma, C. S. (2017). *In silico* pharmacokinetic, bioactivity and toxicity study of some selected antianginal agents. *Int. J. Appl. Pharm. Biol. Res.*, 2 (4), 57–60. https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2018.100411

7. Oderinlo, O. O., Jordaan, A., Seldon, R., Isaacs, M., Hoppe, H. C., Warner, D. F., Tukulula, M., & Khanye, S. D. (2023). Hydrazone-tethered 5-(pyridin-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol hybrids: synthesis, characterisation, *in silico* ADME studies, and *in vitro* antimycobacterial evaluation and cytotoxicity. *Chem. Med. Chem.*, 18 (6), 143–172. https://doi.org/10.1002/cmdc.202200572

8. Dovbnia, D., Kaplaushenko, A., & Frolova, Yu. (2023). A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Čes. slov. Farm.*, 72 (3), 113–124. https://doi.org/10.5817/CSF2023-3-113

9. Dovbnia, D., Kaplaushenko, A., Frolova, Yu., & Pruglo, E. (2022). Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*, 69 (1), 135–142. https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e74107

10. Paggi, J. M., Pandit, A., & Dror, R. O. (2024). The art and science of molecular docking. *Annu. Rev. Biochem.*, 93, 261–284. https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030222-120000

11. De, P., Kar, S., Ambure, P., & Roy, K. (2022). Prediction reliability of QSAR models: an overview of various validation tools. *Arch. Toxicol*., 96 (5), 1279–1295. https://doi.org/10.1007/s00204-022-03252-y

12. Mohamed, M. S., Ibrahim, N. A., Gouda, A. M., Badr, M., & El-Sherief, H. A. M. (2023). Design, synthesis and molecular docking of 1,2,4-triazole schiff base hybrids as tubulin, EGFR inhibitors and apoptosis-inducers. *J. Mol. Struct.*, 1286, 135621. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135621

13. Shcherbyna, R., Kalchenko, V., Kulish, S., Salionov, V., Morozova, L., Nedorezaniuk, N., & Mazur, O. (2023). Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol. *Čes. slov. Farm.*, 72 (4), 190–200. https://doi.org/10.36290/csf.2023.004

14. Gotsulia, A. (2020). Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 44(2), 211-219. https://doi.org/10.33483/jfpau.616116

15. Trofimova, T. S., & Hotsulia, A. S. (2023). Alkilpokhidni 7-((3-merkapto-4-metyl-1,2,4-tryazol-5-il)-metyl)-5-metylksantynu: syntez i vlastyvosti [Alkyl derivatives of 7-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)-methyl)-5-methylxanthine: synthesis and properties]. *Farmats. zhurn*., 78 (5), 45–52. https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.05 [in Ukrainian].

16. Mahmoud, E., Abdelhamid, D., Youssif, B. G. M., Gomaa, H. A. M., Hayallah, A. M., & Hayallah, M. A. (2024). Design, synthesis, and antiproliferative activity of new indole/1,2,4-triazole/chalcone hybrids as EGFR and/or c-MET inhibitors. *Arch. Pharm.*, 357, e2300562. https://doi.org/10.1002/ardp.202300562

17. Pachuta-Stec, A. (2022). Antioxidant activity of 1,2,4-triazole and its derivatives: a mini-review. *Mini Rev. Med. Chem.*, 22 (7), 1081–1094. https://doi.org/10.2174/1389557521666210401091802

18. Gotsulia, A., Fedotov, S., Zinych, O., Trofimova, T., & Brytanova, T. (2023). Synthesis and properties of S-alkyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(pyrrole-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 47 (3), 1020–1032. https://doi.org/10.33483/jfpau.1280492

19. Bakumovska, Kh. D., & Hotsulia, A. S. (2023). Syntez ta vlastyvosti 7-((6-aryl-[1,2,4]tryazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazol-3-il)metyl)teofiliniv [Synthesis and properties of 7-((6-aryl-\[1,2,4]triazolo\[3,4-b]\[1,3,4]thiadiazol-3-yl)methyl)theophyllines]. *Farmats. zhurn*., 78 (1), 58–65. https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.23.06 [in Ukrainian].

20. Swissadme. (n.d.). URL: http://www.swissadme.ch/index.php

21. US EPA. (2023). User's Guide for T.E.S.T. (version 5.1.2.0). Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency.

Конфлікт інтересів відсутній.

Внесок авторів:

Довбня Д. В. – ідея, дизайн, набір інформації, інтерпретація даних, участь у написанні статті;

Каплаушенко А. Г. – участь у написанні статті, статистична оброблення даних;

Саліонов В. О. – написання тексту анотації, висновків, резюме, редагування статті;

Усенко Д. Л. – ВЕРХ-МС аналіз, інтерпретація даних.

Надійшла до редакції 9 лютого 2026 р.
Прийнято до друку 16 березня 2026 р.
Опубліковано 28 квітня 2026 р.

Електронна адреса для листування з авторами: dima.dovbnya@ukr.net
(Довбня Д. В.)

ISSN 0367-3057, Фармацевтичний журнал, 2026, Т. 81, № 2, дата друку і розміщення онлайн 28.04.2026
Ліцензія відкритого доступу – Creative Commons Attribution License International CC-BY