

СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА, СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С 1,3,4-ТИАДИАЗОЛЬНЫМИ И 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ**Е.А. Петухова, Ю.В. Суворова, Е.А. Данилова**

Екатерина Александровна Петухова (ORCID 0000-0002-0776-4041), Юлия Валентиновна Суворова (ORCID 0000-0002-2994-8044)*, Елена Адольфовна Данилова (ORCID 0000-0001-6765-6707)

Кафедра технологии тонкого органического синтеза, Ивановский государственный химико-технологический университет, Шереметевский пр., 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: ek.petukhova@mail.ru, yuliya_butina@mail.ru*, danilova@isuct.ru

*В данной обзорной статье рассмотрены современные методы синтеза, особенности молекулярной структуры и спектральные характеристики биологически активных соединений, содержащих 1,3,4-тиадиазольные и 1,2,4-триазольные фрагменты. Эти гетероциклические системы представляют значительный интерес в медицинской и фармацевтической химии благодаря широкому спектру их биологической активности, включая антимикробные, противовоспалительные, противоопухолевые и антиоксидантные свойства. Вследствие этого их можно рассматривать как фармакофоры. Современные синтетические подходы, такие как циклоконденсация, реакции нуклеофильного замещения и каталитические превращения, позволяют эффективно получать разнообразные производные 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола с заданными фармакофорными группами. В данном обзоре подробно рассмотрен материал по способам синтеза, химической модификации, изучению структуры моно- и двухъядерных гетероциклов на основе 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола с целью получения биологически активных соединений. Исследования молекулярной структуры с использованием рентгеноструктурного анализа (РСА), ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии играют важную роль в идентификации и изучении электронных, конформационных особенностей этих соединений, и подтверждают ключевую роль гетероциклических фрагментов в формировании биологической активности. Перспективы дальнейших исследований связаны с разработкой новых высокоэффективных производных на основе 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола, углубленным изучением их механизмов действия, а также созданием гибридных молекул с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Комплексный подход, сочетающий синтетическую химию, спектроскопические методы и компьютерное моделирование, открывает новые возможности для создания перспективных двойных лекарств на основе этих гетероциклических систем. Рассмотрены способы прогноза фармакокинетических свойств и лекарствовоподобия *in silico* с применением различных программ, находящихся в открытом доступе.*

Ключевые слова: 1,3,4-тиадиазол, 1,2,4-триазол, лекарствовоподобие, фармакологический прогноз

Для цитирования:

Петухова Е.А., Суворова Ю.В., Данилова Е.А. Синтез, молекулярная структура, свойства биологически активных соединений с 1,3,4-тиадиазольными и 1,2,4-триазольными фрагментами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2025. Т. 68. Вып. 10. С. 6–18. DOI: 10.6060/ivkkt.20256810.7256.

For citation:

Petukhova E.A., Suvorova Yu.V., Danilova E.A. Synthesis, molecular structure, properties of biologically active compounds with 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole fragments. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2025. V. 68. N 10. P. 6–18. DOI: 10.6060/ivkkt.20256810.7256.

SYNTHESIS, MOLECULAR STRUCTURE, PROPERTIES OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS WITH 1,3,4-THIADIAZOLE AND 1,2,4-TRIAZOLE FRAGMENTS

E.A. Petukhova, Yu.V. Suvorova, E.A. Danilova

Ekaterina A. Petukhova (ORCID 0000-0002-0776-4041), Yuliya V. Suvorova (ORCID 0000-0002-2994-8044)*, Elena A. Danilova (ORCID 0000-0001-6765-6707)

Department of Fine Organic Synthesis Technology, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetevsky ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia

E-mail: ek.petukhova@mail.ru, yuliya_butina@mail.ru*, danilova@isuct.ru

This review article discusses modern methods of synthesis, features of the molecular structure and spectral characteristics of biologically active compounds containing 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole fragments. These heterocyclic systems are of considerable interest in medicinal and pharmaceutical chemistry due to a wide range of their biological activity, including antimicrobial, anti-inflammatory, antitumor and antioxidant properties. As a result, they can be considered as pharmacophores. Modern synthetic approaches such as cyclocondensation, nucleophilic substitution reactions and catalytic transformations allow to efficiently obtain various derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole with specified pharmacophoric groups. This review provides a detailed discussion of the synthesis methods, chemical modification, and structural studies of mono- and binuclear heterocycles based on 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole in order to obtain biologically active compounds. Studies of the molecular structure using X-ray diffraction analysis (XRD), NMR and IR spectroscopy, mass spectrometry play an important role in identifying and studying the electronic and conformational features of these compounds, and confirm the key role of heterocyclic fragments in the formation of biological activity. Prospects for further research are related to the development of new highly effective derivatives based on 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole, in-depth study of their action mechanisms, and the creation of hybrid molecules with improved pharmacokinetic properties. An integrated approach combining synthetic chemistry, spectroscopic methods and computer modeling opens up new possibilities for the creation of promising twin-drugs based on these heterocyclic systems. Methods for predicting pharmacokinetic properties and drug-likeness in silico using various open-source programs are considered.

Keywords: 1,3,4-thiadiazole, 1,2,4-triazole, drug-like, pharmacological prediction

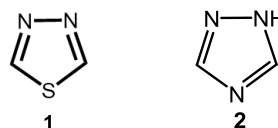
ВВЕДЕНИЕ

Известно, что свойства соединений определяются их химической структурой. Анализируя структуры действующих веществ (активных фармацевтических субстанций), входящих в состав лекарственных препаратов, можно увидеть, что фармакофорными группировками, т.е. фрагментами, несущими определенную физиологическую активность веществ, зачастую являются гетероциклические фрагменты, в том числе азолы. Азолы – пятичленные гетероароматические соединения, имеющие в цикле не менее двух гетероатомов, из которых, по крайней мере, один – атом азота. Кроме того, к азолам относят би- и полициклические соединения, включающие азольный цикл [1].

Гетероциклические соединения играют ключевую роль в современной фармакологии, и их разработка продолжает оставаться важным направлением

в создании новых лекарственных средств. Преимущество гетероциклических соединений объясняется тем, что они имеют высокую химическую стабильность, обладают широким спектром биологической активности и способны взаимодействовать с биомолекулами.

Примером этому служат 1,3,4-тиадазол (1) и 1,2,4-триазол (2), которые входят в структуру лекарственных препаратов, имеющих широкий спектр применения [2-9], а также используются в таких областях химии, как фармацевтическая, органическая, медицинская, агрохимия и в химической промышленности.



Однако приведенные азолы не реакционно-способны в большинстве органических реакций,

поэтому для синтеза чаще используются соединения с различными заместителями или химическую модификацию проводят на этапе формирования гетероцикла.

В предыдущем обзоре [10] мы подробно останавливались на синтезе и свойствах диаминоазолов, но время идет вперед, и у авторов накопился новый материал, который посвящен синтезу, свойствам и структуре соединений, включающих в себя 1,3,4-гиадиазольный или 1,2,4-триазольный фрагменты, который также будет приведен в этом обзоре.

1. Соединения с 1,2,4-триазольными фрагментами

Широкое распространение и применение имеют лекарственные средства, включающие в свой состав фрагмент 1,2,4-триазола. К ним относятся антидепрессивные (нефазодон), противорвотные (апрепитант), противогрибковые (итраконазол) препараты [11]. Во всех перечисленных препаратах

триазольный фрагмент функционализирован кетогруппой по пятому положению и различными заместителями по атому азота в первом положении. Поэтому авторами [12] был разработан эффективный способ получения 1-алкил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-онов, состоящий из трех селективных стадий (схема 1). В качестве исходного субстрата был выбран 3-нитро-1*H*-1,2,4-триазол, алкилированием которого в щелочной [13] или кислой [14] средах были получены 1-алкил-5-нитро-1,2,4-триазолы (R = Me (**3**), Et (**4**), *i*-Pr (**5**), *s*-Bu (**6**)). Последние далее были использованы для реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы *O*-нуклеофилами (стадия 1), омыления соответствующих 1-алкил-5-алкокси-1,2,4-триазолов (**7-10**) смесью бромистоводородной и уксусной кислот (стадия 2), нитрования 1-алкил-1,2,4-триазол-5-онов (**11-14**) с селективным синтезом 1-алкил-3-нитро-1,2,4-триазол-5-онов (**15-18**) (стадия 3) [12].

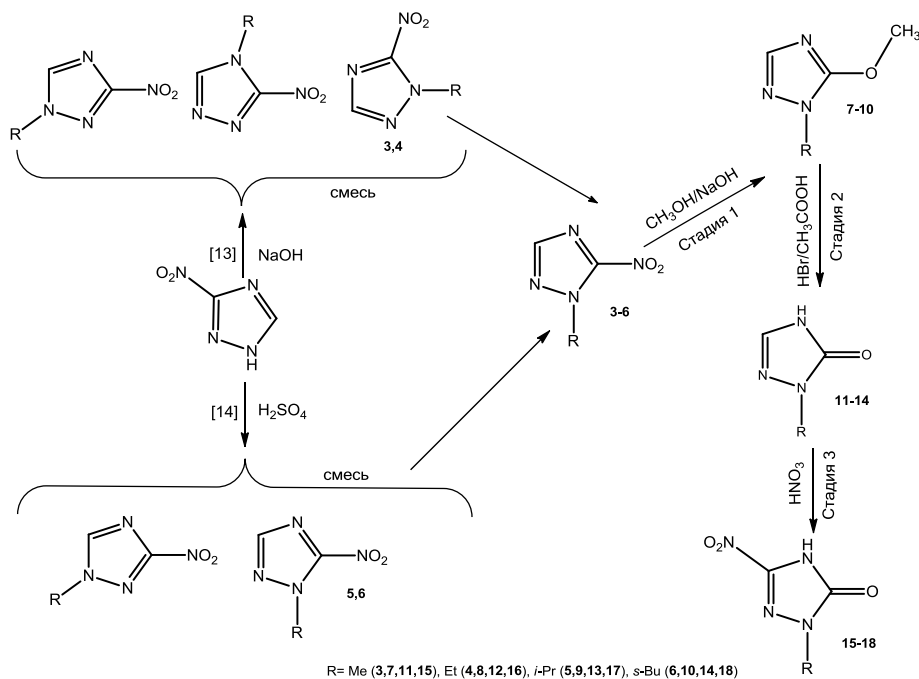


Схема 1 [12-14]
Scheme 1 [12-14]

Авторами [15] была предложена система растворителей (водный раствор *N*-оксида-*N*-метилморфолина в щелочной среде), которая позволяет с высокой селективностью при алкилировании аллилбромидом, 3-бромпроп-1-ином и 1,2-дибромэтаном 3-нитро-1,2,4-триазола получить 1-алкилзамещенные производные (**19a-c**) (схема 2), структура которых установлена РСА.

N-алкилпроизводные *C*-аминотриазолов часто используются в качестве исходных субстратов для синтеза биологически активных соединений.

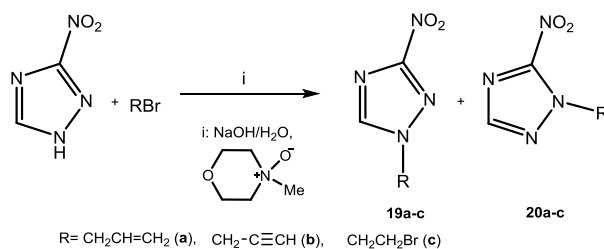


Схема 2 [15]
Scheme 2 [15]

Для их получения используют реакцию *N*-алкилирования *S*-амино-1,2,4-триазола. Долгое время считалось, что при алкилировании аминотриазолов алкилгалогенидами в отсутствие оснований во взаимодействии участвуют только эндоциклические атомы азота (даже если субстрат уже имеет заместитель при циклическом атоме азота, алкилирование протекает по-другому эндоциклическому атому азота, не затрагивая аминогруппу) [16-18].

Однако квантово-химические расчеты [18] показали, что существенное влияние на локальную нуклеофильность 1-замещенных *S*-амино-1,2,4-триазолов оказывает положение заместителя. Так, расчетная нуклеофильность аминогруппы близка к нуклеофильности эндоциклических атомов N2 и

N4 в 1-замещенных 3-амино-1,2,4-триазолах, в отличие от изомерных 5-аминотриазолов [18].

Авторами [19] в подтверждение квантово-химических расчетов был разработан новый селективный метод синтеза 1,4-дизамещенных 3,5-диамино-1,2,4-триазолов. В качестве субстрата был выбран 1-фенил-3,5-диамино-1,2,4-триазол (**21**), как соединение, сочетающее фрагменты 3-амино- и 5-амино-1,2,4-триазола. Было установлено, что при алкилировании **21** затрагиваются три реакционных центра – атомы N2 и N4, а также аминогруппа в 3 положении (схема 3). Однако установлено, что при использовании более электрофильного алкилирующего агента селективность реакции повышается в сторону образования 1,4-дизамещенного продукта **22**.

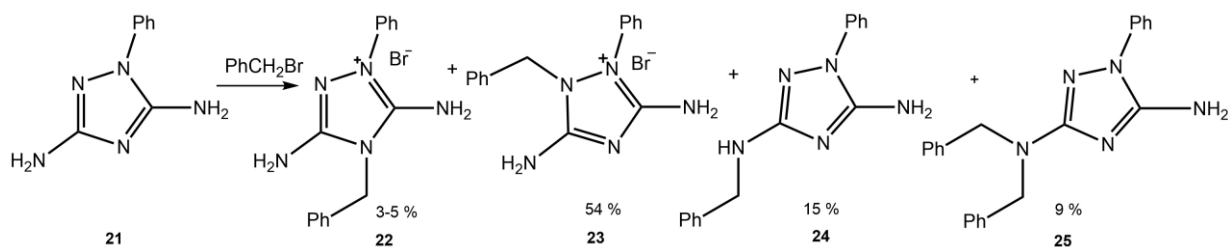


Схема 3 [19]
Scheme 3 [19]

Авторами [20-22] были синтезированы 1*N*-алкилзамещенные производные 3,5-диамино-1*H*-1,2,4-триазола (**26**) (гуаназола), а именно метил- (**27a**), пропил- (**27b**), пентил- (**27c**), децил- (**27d**), додецилгуаназолы (**27e**), (схема 4).

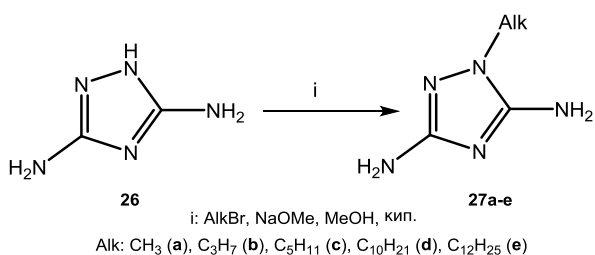


Схема 4 [20-22]
Scheme 4 [20-22]

В работе [23] был предложен эффективный, менее трудоемкий и более технологически удобный способ выделения *N*-алкилгуаназолов (**27a-e**), рассмотрены их жидкокристаллические свойства.

Авторами [24] изучено моно-алкилирование 3-амино-1,2,4-триазола дихлорэтаном и подобраны условия межфазного катализа для синтеза 1*N*-(2-хлорэтил)-3-амино-1,2,4-триазола (**28**), структура которого доказана методом РСА (рис. 1).

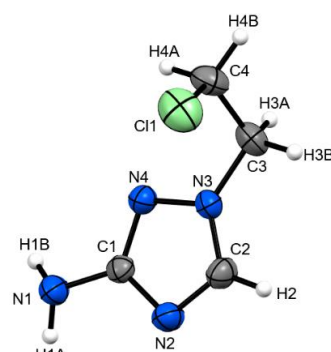


Рис. 1. Структура 1*N*-(2-хлорэтил)-3-амино-1,2,4-триазола **28** [24]

Fig. 1. Structure of 1*N*-(2-chloroethyl)-3-amino-1,2,4-triazole **28** [24]

Таким образом, модификация 1,2,4-триазольного фрагмента может осуществляться как по атомам азота цикла, так и по заместителям в 3- и 5-положениях молекулы. Это расширяет библиотеку органических гетероциклических азолов, что способствует поиску новых перспективных соединений с заданной биологической активностью.

2. Соединения с 1,3,4-тиадиазольными фрагментами

Еще одним распространенным фармакофором является 1,3,4-тиадиазольный фрагмент, который входит в структуру многих лекарств, являю-

шихся диуретиками (диакарб, метазоламид), проявляющих антибактериальное (этазол), противопаразитарное (мегасол) действия, препаратов для лечения неврологических заболеваний (тизанидин) [2-7, 25, 26]. Химическая модификация 1,3,4-тиадиазольного цикла, как показывает практика, не снижает его фармакологической активности, но изменяет направленность действия, расширяя области применения соединений на основе вышеназванного гетероцикла [10, 27].

В начале XX тысячелетия синтез 2,5-дизамещенных 1,3,4-тиадиазолов (**29**) осуществляли: 1) путем ацилирования гидразинов карбоновыми кислотами с последующей обработкой полученных диацилгидразинов пентасульфидом фосфора для внутримолекулярной конденсации; 2) взаимодействием гидразидов тиокарбоновых кислот с имидами эфиров карбоновых кислот (схема 5) [28].

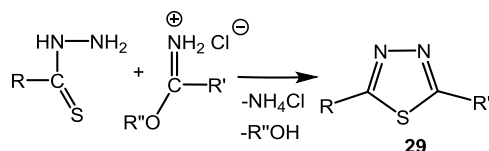


Схема 5 [28]
Scheme 5 [28]

Несмотря на то, что начало исследованию способов синтеза производных 1,3,4-тиадиазола было положено уже более ста лет назад, изучение именно этого гетероцикла, его структуры, химической модификации, физико-химических и биологических свойств до сих пор продолжается.

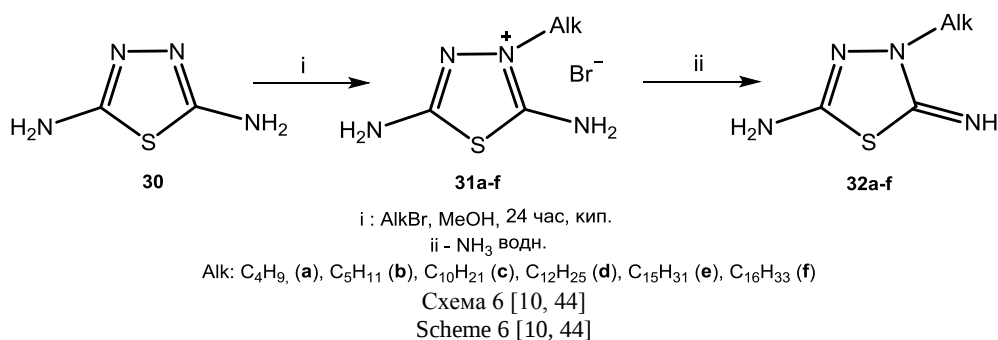
Как было сказано выше незамещенный **1** не проявляет реакционной способности и поэтому не

представляет интереса. Химическая модификация для расширения спектра свойств 1,3,4-тиадиазольного цикла может быть проведена введением заместителей или к атому азота, или к атомам углерода.

Одними из наиболее распространенных и изученных являются производные 2-амино- и 3,5-диамино-1,3,4-тиадиазола. Известно, что алкилирование аминокетолов протекает по циклическому атому азота вследствие распределения электронной плотности и сосредоточения на нем отрицательного заряда, причем реакция электрофильного замещения облегчается при наличии аминогруппы, обладающей электронодонорными свойствами [29]. Поэтому для замещения атома водорода концевой аминогруппы в 2-амино-1,3,4-тиадиазоле обычно используют реакции конденсации с уже замещенным тиосемикарбазидом, с последующей циклизацией последнего до 1,3,4-тиадиазольного кольца [2-7, 30-33]. Важно отметить, что такая модификация 2-амино-1,3,4-тиадиазола приводит к проявлению соединениями антибактериальных, противогрибковых, противотуберкулезных и даже противоопухолевых свойств (см. Приложение, табл. П1 <https://ctj-isuct.ru/article/view/6496/3923>).

Гораздо меньшее количество работ посвящено введению заместителей к циклическому атому азота [10, 42-44].

Авторами [10, 44] выполнено прямое алкилирование в третье положение 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола (**30**) и, соответственно, получены *N*-бутил- (**32a**), *N*-пентил- (**32b**), *N*-децил- (**32c**), *N*-додецил- (**32d**), *N*-пентадецил- (**32e**) и *N*-гексадецил- (**32f**) замещенные 1,3,4-тиадиазолины (схема 6):



Установлено, что полученные *N*-алкилированные 1,3,4-тиадиазолины также проявляют антибактериальную активность по отношению к грамположительному штамму бактерий *Staphylococcus alb*.

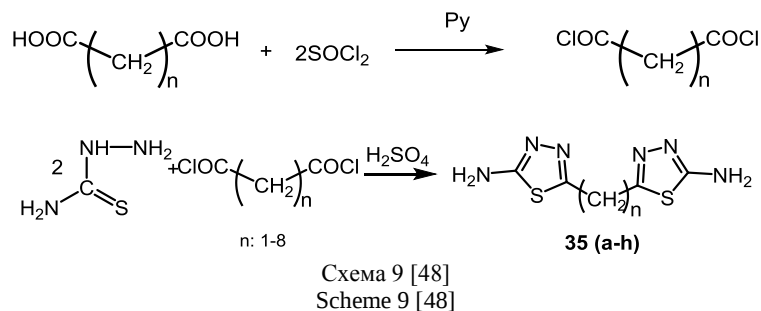
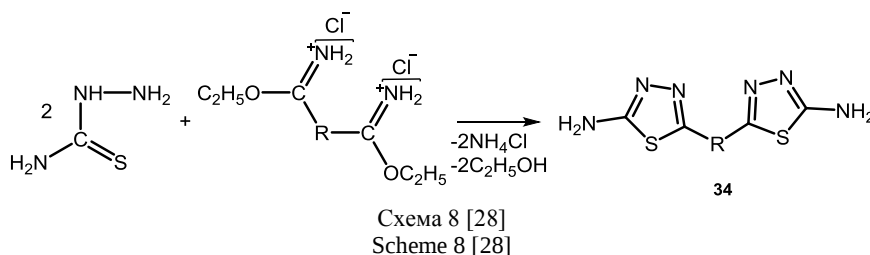
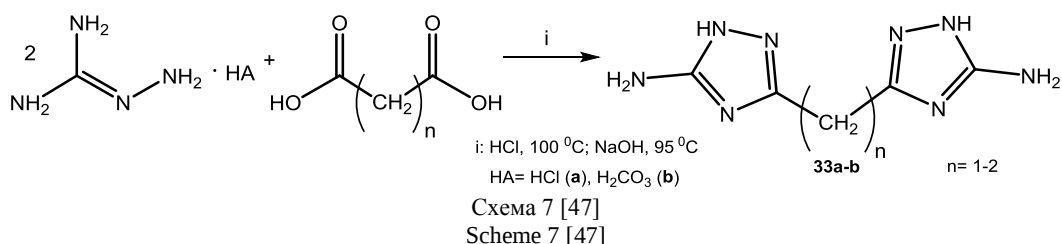
Вероятно, комбинация двух фармакофорных групп, связанных полиметиленовым спейсером, может быть представлена как идентичное

двойное лекарство и рассмотрена как перспективная основа для новых лекарственных средств. В связи с этим значительное внимание исследователей уделяется синтезу двухъядерных гетероциклических соединений на основе 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола.

3. Бисаминоазолы

Из литературы [45, 46] известны способы получения бис(5-амино-1,2,4-триазол-3-ил)метана (**33a**) и бис(5-амино-1,2,4-триазол-3-ил)этана (**33b**) методом межфазного катализа. Автором [47] был усовершенствован селективный способ получения **33a,b** и разработана методика их количественного определения методом ВЭЖХ.

Сущность метода заключается во взаимодействии малоновой или янтарной кислот с гидрохлоридом или гидрокарбонатом аминокванидина в кислой среде (схема 7).



С целью повышения выхода целевого продукта были предложены альтернативные методы синтеза бисамино-1,3,4-тиадиазолалканов (**35a-h**):

1) непосредственное взаимодействие дикарбоновой кислоты с тиосемикарбазидом в среде серной кислоты, минуя промежуточную стадию образования неустойчивых дихлорангидридов карбоновых кислот;

2) замена серной кислоты на более активные водоотнимающие агенты: хлорокись фосфора или пятихлористый фосфор.

Ранее нами было отмечено [49], что опи-

Синтезу аналогичных соединений на основе 1,3,4-тиадиазола посвящены работы [2, 28, 48]. Еще в середине XX века была предложена методика синтеза двухъядерных 1,3,4-тиадиазоламинов взаимодействием тиосемикарбазида с бифункциональными имидами эфиров карбоновых кислот (схема 8) [28].

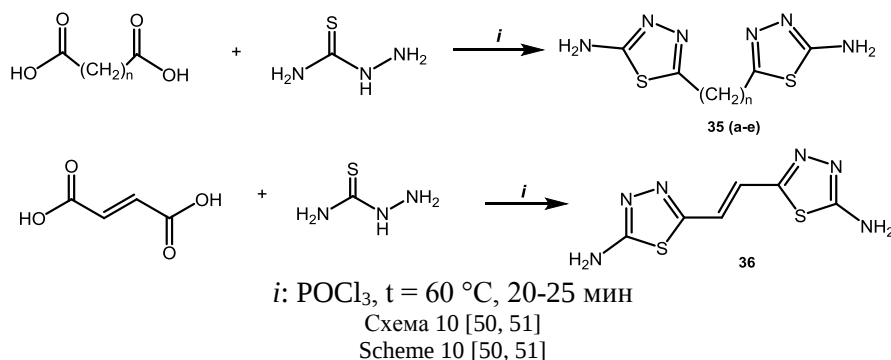
Позже авторы [48] осуществляли воздействие тионилхлорида на дикарбоновые кислоты, переводя их в соответствующие дихлорангидриды, которые, не выделяя из реакционной массы, подвергали взаимодействию с тиосемикарбазидом в среде серной кислоты (схема 9).

саные выше методики являются невоспроизводимыми. Кроме того, полученные авторами [48] соединения охарактеризованы только методом ИК спектроскопии, который без использования других физико-химических методов анализа не может дать достоверные данные о строении молекул.

Нам удалось синтезировать ряд бисамино-1,3,4-тиадиазолалканов с метиленовым (**35a**), этиленовым (**35b**), пропиленовым (**35c**), бутиленовым (**35d**), пентилениновым (**35e**) спейсерами и бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этен (**36**) взаимодействием хорошо растертых эквимолекулярных ко-

личеств тиосемикарбазида и соответствующей дикарбоновой кислоты в среде хлорокиси фосфора, при этом температуру реакционной массы подни-

мали ступенчато до 60 °С в течение 30 мин и выдерживали при этой температуре 20-25 мин (схема 10). Целевой продукт выделяли выливанием реакционной массы на лед [50, 51].



Важно отметить, что нам удалось вырастить монокристаллы полученных соединений в виде гидрхлоридов (**37a-d**, **38**) и установить их структуру методом РСА (см. Приложение, рис. П1 <https://ctj-isuct.ru/article/view/6496/3923>) [52].

Биологические свойства этих соединений будут рассмотрены в следующей главе.

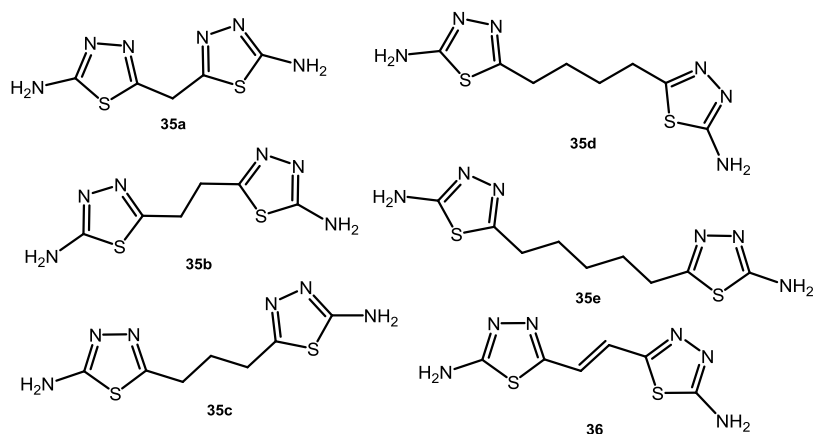
4. Оценка фармакокинетических свойств и лекарствовоподобия бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)алканов *in silico*

С конца XX столетия уделяется все большее внимание разработке, созданию и применению компьютерных программ для поиска биологически и фармакологически активных молекул. Вместе с тем развивается хемоинформатика, являющаяся мультидисциплинарным направлением и сочетающая химию, информатику, физику, биологию и математическую статистику и позволяющая разрабатывать новые подходы для прогнозирования химических и биологических свойств соединений и материалов, осуществлять поиск новых лекарств, анализировать спектральную информацию и пред-

сказывать ход химических реакций для планирования синтеза [53-56].

В процессе разработки новых лекарственных препаратов всегда встает вопрос о их фармакокинетическом поведении и токсичности. Поэтому важно заранее, на стадии *in silico*, оценить такие процессы как абсорбция, распределение, метаболизм, выведение и токсичность химических веществ, чтобы предотвратить нежелательные эффекты в организме больного. Для этого существуют различные онлайн-ресурсы, предоставляющие свободный и доступный веб-интерфейс для систематической оценки фармакокинетических свойств химических соединений ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion-toxicity) и оценки их физико-химических параметров. Одну из таких онлайн-платформ ADMETlab 3.0 [57] мы использовали в работе.

В качестве объектов исследований были выбраны ранее синтезированные нами соединения: бис(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метан (**35a**), -этан (**35b**), -пропан (**35c**), -бутан (**35d**), -пентан (**35e**) и -этен (**36**) [52]:



Учитывая, что подобные соединения обладают различной биологической активностью, с использованием онлайн-сервиса PASS [58] была проведена ее оценка, которая выявила широкий спектр биологического действия синтезированных соединений.

Оценка противомикробных свойств *in vitro* показала, что соединение **35a** активно в отношении $\Gamma(+)$ штамма (*Staphylococcus aureus*) и соответствует активности 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола по отношению к штамму *Staphylococcus Alb.* [59].

Соединение **36** активно в отношении *Citrobacter amalonaticus*, способного вызывать бактериемию, менингит, сепсис, перитонит, инфекции мочевыводящих, желчевыводящих и дыхательных путей и послеоперационные инфекции [60].

1,3,4-Тиадиазолы – это гетероциклические соединения, которые широко используются в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов благодаря их высокой биологической активности. Они эффективны в качестве агрохимикатов против широкого спектра грибковых заболеваний растений [61-63]. Вследствие чего была изучена противогрибковая активность на трех видах грибов: *Fusarium oxysporum* (широко распространенный гриб-фитопатоген [64]), *Alternaria alternata* (грибок, вызывающий пятнистость листьев и многих частей растений, гниль и инфекции верхних дыхательных путей и астму у людей с ослабленным иммунитетом [65]), *Bipolaris sorokiniana* (возбудитель широкого спектра болезней злаков, может инфицировать и вызывать заболевания на корнях, листьях и стеблях [66]).

Оценка противогрибковых свойств показала, что соединение **35a** проявило фунгицидную активность, в отношении культуры фитопатогенного гриба *Alternarium alternate* (200 мкг/мл), превышающую таковую для препаратов сравнения фитолавин (63 мкг/мл), превикур (31 мкг/мл) в 3 и 6 раз, соответственно.

Таким образом проведенные исследования выявили перспективность дальнейшего изучения в предложенном ряду соединений.

Прогноз фармакокинетических свойств по данным ADMETlab 3.0 [57] представлен в приложении (табл. П2 <https://ctj-isuct.ru/article/view/6496/3923>). Согласно скринингу, значение прогнозируемой кишечной проницаемости (PAPP) для соединений **35a-e**, **36** составляет от -5,012 до -5,024 и выше оптимального (PAPP > -5,15), т.е. **35a-e**, **36** потенциально могут обладать хорошей кишечной проницаемостью.

Программа позволила оценить синтезированные соединения с позиции субстрата гликопротеина-Р (Pgp-субстрат). Гликопротеин-Р влияет на

всасывание, распределение и выведение лекарственных средств, что важно учитывать при разработке препаратов и их дозировок. Его считают белком-переносчиком лекарств, который экспрессируется в клетках различных тканей, включая кишечник, печень, почки и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Вероятность проявления свойств субстрата гликопротеина анализируемых соединений составила не более 30%, т.е. являясь субстратом, соединения **35a-e**, **36** будут легко выводиться из организма без накопления и, вероятно, могут повысить эффективность лекарственного лечения бактериальных инфекций [67].

Оказалось, что соединения показали низкую желудочно-кишечную всасываемость (НІА), вероятность которой составляет от 0 до 30%. Это может быть полезно для лекарств, которые должны действовать локально в кишечнике или обладать пролонгированным действием.

Таким образом, по результатам прогноза все синтезированные соединения имеют умеренную биодоступность (F30% от 30 до 70%), для них будут характерны предсказуемость действия, снижение риска побочных эффектов, удобство применения, но в экстренных случаях такая биодоступность не покажет желаемого эффекта.

Распределение **35a-e**, **36** оценивали по связыванию с белками плазмы (РРВ, %). Отмечено, что с увеличением длины алкильного спейсера (относительно четного или нечетного числа -CH₂-групп) в молекуле может увеличиваться степень связывания с белками плазмы крови, что свидетельствует о высокой интенсивности действия лекарственного вещества. Вторым показателем оценки является объем распределения (VDss), который отвечает на вопрос: насколько хорошо вещество проникает в ткани или остается в плазме крови [68]. Если значение меньше 1 л/кг, это означает, что вещество распределяется преимущественно в плазме крови и межклеточной жидкости, если больше – вещество хорошо проникает в ткани и может накапливаться в них. Как видно из табл. П2 (приложение <https://ctj-isuct.ru/article/view/6496/3923>), значения VDss лежат в пределах от 0,827 до 2,352 л/кг – это указывает на то, что вещество может как оставаться в крови, так и распределяться в тканях, в зависимости от конкретного значения.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ, BBB) – это физиологический барьер, который защищает мозг от вредных веществ и патогенов, находящихся в крови. Однако некоторые вещества могут преодолевать ГЭБ. Для лекарственных препаратов преодоление ГЭБ является важной задачей, осо-

бенно при лечении заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), таких как нейродегенеративные болезни, опухоли мозга или инфекции. Исследуемые соединения **35a-e** способны проникать через ГЭБ с вероятностью 70-90%. Соединение **36** имеет вероятность проникновения через ГЭБ – 30-50%. Высокая степень проникновения через ГЭБ приводит к патологическим воздействиям на ЦНС, но в случае терапии нарушений мозгового кровообращения, напротив, является желательным, для проявления психотропного или церебропротекторного действия.

Метаболизм определяли по возможности взаимодействия с пятью цитохромами – CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, являющимися изоферментами системы цитохромов P450, которые участвуют в метаболизме лекарств в организме человека. Было показано, что все изучаемые соединения могут проявить себя или как субстраты, или как ингибиторы цитохрома P450, т.е. будут подвергаться метаболическому воздействию.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) для **35a-e**, **36** является коротким и составляет около 1 ч, а клиренс (CL_{plasma}) – медленным (не более 2 мл/мин/кг), что может пагубно влиять на работу почек.

Критерии лекарствовоподобия (правила пяти) – это набор эмпирических правил, используемых в фармакологии и химии для оценки вероятности того, что химическое соединение будет обладать свойствами лекарственного средства [69-73]. Эти правила были предложены Кристофером Липински в 1997 г. и помогают предсказать, будет ли соединение хорошо всасываться и распределяться в организме. Основные критерии оценки:

1. Молекулярная масса (Molecular Weight): должна быть не более 500 г/моль.
2. Липофильность (LogP): коэффициент распределения октанол/вода (LogP) должен быть не более 5. LogP характеризует гидрофобность соединения.
3. Доноры водородных связей (Hydro-gen Bond Donors, HBD): количество доноров водородных связей (например, групп -ОН или -NH₂) должно быть не более 5.
4. Акцепторы водородных связей (Hydrogen Bond Acceptors, HBA): количество акцепторов водородных связей (например, атомов кислорода или азота) должно быть не более 10.
5. Полярная поверхность (Polar Surface Area, PSA): полярная поверхность молекулы должна быть не более 140 Å².

Эти критерии помогают оценить, будет ли соединение обладать хорошей биодоступностью и

способностью проникать через клеточные мембраны. Однако важно отметить, что эти правила не являются абсолютными и могут иметь исключения, особенно для лекарств с нестандартными механизмами действия или для биологических препаратов.

Физико-химические свойства и оценка лекарствовоподобия соединений **35a-e**, **36** оценивались с помощью онлайн-ресурса SwissADME [74], результаты представлены в приложении (табл. ПЗ <https://ctj-isuct.ru/article/view/6496/3923>).

Как видно из результатов, показанных в табл. ПЗ (приложение), молекулярная масса **35a-e** и **36** не превышает 500 г/моль. Количество донорных групп не более 5, а акцепторных – не более 10. Исходя из результатов расчета молекулярных дескрипторов, все соединения удовлетворяют требованиям пяти правил и характеризуются умеренной степенью лекарствовоподобия.

Липофильность (или гидрофобность) – это важный показатель при оценке сходства лекарственных средств, поскольку она влияет на их способность проникать через клеточные мембраны и распределяться в организме [75]. Клеточные мембраны состоят из билипидного слоя, который является гидрофобным, поэтому липофильные вещества легче проникают через них, что влияет на фармакокинетику и фармакодинамику препарата.

Липофильность представлена коэффициентами распределения в системе октанол-вода (iLOGP / XLOGP3/ WLOGP / MLOGP / SILICOS-IT). По данным табл. П4 (приложение <https://ctj-isuct.ru/article/view/6496/3923>) коэффициент распределения октанол-вода (logP) не превышает 5. Вещества с $\log P \leq 5$ часто имеют хорошую биодоступность, так как они достаточно гидрофильны, чтобы растворяться в воде (что важно для транспорта в организме), и достаточно липофильны, чтобы проникать через липидные мембраны. Отрицательное значение $\log P_{o/w}$ (MLOGP) означает, что соединение более гидрофильное и предпочитает водную фазу.

Модель Boiled-Egg (Приложение, рис. П2 <https://ctj-isuct.ru/article/view/6496/3923>) показывает, что соединения **35a-e**, **36** находятся за пределами желтой и белой областей, что говорит об их низкой всасываемости в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и плохом прохождении через ГЭБ. Вероятно, это можно объяснить высокой полярной поверхностью молекул (TPSA = 160 Å²). Для проникновения молекул через ГЭБ обычно требуется уровень TPSA менее 90 Å². Таким образом, соединения **35a-e**, **36**, согласно прогнозу всасывания, могут быть позиционированы для парентерального введения, минуя ЖКТ, в виде их солей.

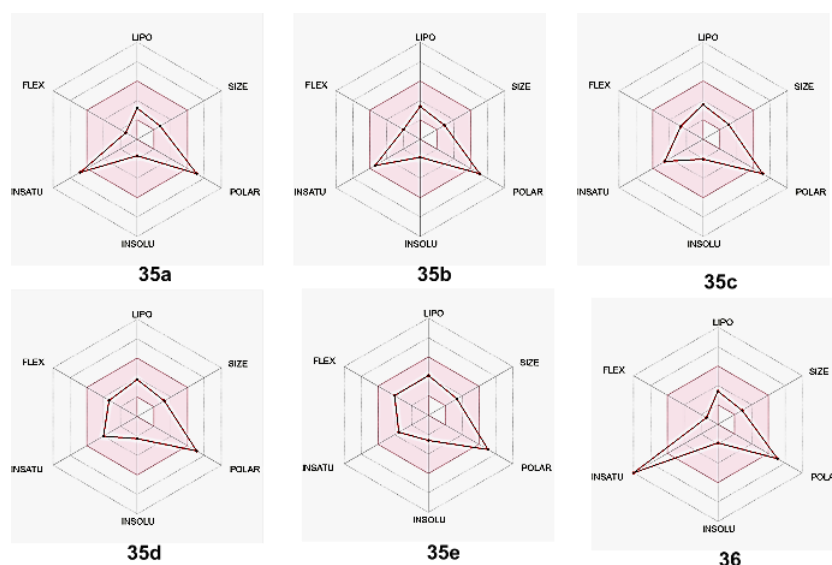


Рис. 2. Радары биодоступности соединений **35a-e**, **36**: LIPO – липофильность, SIZE – размер, POLAR – полярность, INSOLU – растворимость, INSATU – насыщенность, FLEX – гибкость
 Fig. 2. Bioavailability radars of compounds **35a-e**, **36**: LIPO – lipophilicity, SIZE – size, POLAR – polarity, INSOLU – solubility, INSATU – saturation, FLEX – flexibility

Учитывая липофильность, размер, полярность, растворимость, эластичность и насыщенность молекул для всех синтезированных соединений были построены диаграммы биодоступности (рис. 2). Из полученных данных можно сделать вывод о том, что все синтезированные бисаминотиадиазолы удовлетворяют критериям лекарст्वоподобия.

С помощью веб-сервиса pkCSM [76] провели прогноз токсичности соединений **35a-e**, **36**, полученные результаты представлены в табл. П5 (приложение <https://ctj-isuct.ru/article/view/6496/3923>).

В результате проведенного прогноза токсичности, все синтезированные соединения не обладают токсичностью по Эймсу [77], что указывает на отсутствие мутагенных свойств. Для всех бисаминотиадиазолов **35a-e**, **36** максимально переносимая доза для человека находится в пределах 0,816-0,927 мг/кг/сут. Ни одно из соединений не показало положительного результата ингибирования калиевых каналов hEGR I, II [78], поэтому соединения **35a-e**, **36** потенциально способны проводить электрический ток через клеточную мембрану, не подавляя и не нарушая нормальный ритм сердца [79].

Вероятность иммунных реакций, приводящих к сенсибилизации кожи, не обнаружена. Однако для них характерна гепатотоксичность, что свидетельствует о повреждающем воздействии на печень данных соединений в терапевтических дозах или при передозировке [80-82].

Синтезированные соединения **35a-e**, **36**, согласно прогнозу, продемонстрировали низкую

острую токсичность при пероральном приеме у крыс со значениями летальной дозы LD₅₀ от 1,948 до 2,046 моль/кг. Хроническая токсичность для крыс при приеме внутрь (LOAEL – наименьшая доза, оказывающая явное нежелательное действие) составляет 1,098-1,136 мг/кг/сут.

Информация об экологической токсичности необходима для оценки опасности и риска химических веществ для морских и пресноводных организмов, обитающих в воде [83-85]. Для этого была оценена токсичность в отношении наиболее распространенных в биологических и медицинских исследованиях модельных организмов *T.pyriformis* и *Minnow*, которая показала, что соединения **35a-e**, **36** не токсичны.

В результате проведенного прогноза было установлено, что выбранные для исследования соединения являются лекарст्वоподобными и потенциально нетоксичными, что оправдывает их синтез и требует дальнейшего изучения их свойств *in vivo*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной обзорной статье рассмотрены современные методы синтеза, структурные особенности и спектральные характеристики биологически активных соединений на основе 1,3,4-тиадиазольных и 1,2,4-триазольных фрагментов. Установлено, что эти гетероциклические системы играют ключевую роль в разработке новых лекарственных средств благодаря их уникальным химическим свойствам и широкому спектру фармакологической активности, включая антимикробное,

противовоспалительное, противоопухолевое и антиоксидантное действие.

Дальнейшие исследования в этой области могут быть направлены на оптимизацию методов синтеза, углубленное изучение зависимостей «структура-свойство», а также разработку новых высокоэффективных препаратов на основе данных гетероциклов. Перспективным представляется также комбинирование 1,3,4-тиадиазольных и 1,2,4-триазольных фрагментов с другими фармакофорными группами для создания соединений с улучшенными биологическими свойствами и сниженной токсичностью.

Таким образом, изучение и модификация 1,3,4-тиадиазолов и 1,2,4-триазолов остаются актуальными направлениями в медицинской и фармацевтической химии, открывающими новые возможности для разработки инновационных лекарственных средств.

Проведенный анализ демонстрирует, что 1,3,4-тиадиазолы являются перспективными фармакофорными фрагментами, способными обеспечивать высокую биодоступность и селективность действия. Их широкий спектр фармакологической активности, включающий антимикробные, противовоспалительные, противоопухолевые и антиоксидантные свойства, делает их ценными структурными единицами в разработке новых лекарственных препаратов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, тема № FZZW-2023-0009.

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FZZW-2023-0009).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence of a conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Кнунянц И.Л. Химическая Энциклопедия. М.: Сов. энцикл. 1990. 3400 с. Knunyanst I.L. Chemical Encyclopedia. M.: Sov. Entsikl. 1990. 3400 p. (in Russian).
2. Serban G., Stanasel O., Serban E., Bota S. // *Drug Des. Devel. Ther.* 2018. V. 12. P. 1545-1566. DOI: 10.2147/DDDT.S155958.

3. Sahu S., Sahu T., Kalyani G., Gidwani B. // *J. Pharmacopunct.* 2021. V. 24. N 1. P. 32-40. DOI: 10.3831/KPI.2021.24.1.32.
4. Muğlu H., Akın M., Çavuş M.S., Yakan H., Şaki N., Güzel E. // *Comput. Biol. Chem.* 2022. V. 96. P. 107618. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2021.107618.
5. Wu S., Shi J., Chen J., Hu D., Zang L., Song B. // *J. Agric. Food. Chem.* 2021. V. 69. N 16. P. 4645-4654. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c01204.
6. Sayiner H.S., Yilmazer M.I., Abdelsalam A.T., Ganim M.A., Baloglu C., Altunoglu Y.C., Gur M., Saracoglu M., Attia M.S., Mahmoud S.A., Mohamed E.H., Boukherroub R., Al-Shaalan N.H., Alharthi S., Kandemirli F., Amin M.A. // *RSC Adv.* 2022. V. 12. P. 29627-29639. DOI: 10.1039/d2ra02435g.
7. Kamel M.G., Sroor F.M., Othman A.M., Hassaneen H.M., Abdallah T.A., Saleh F.M., Teleb M.A.M. // *Monatsh. Chem.* 2022. V. 153. P. 929-937. DOI: 10.1007/s00706-022-02967-z.
8. Юнникова Л.П., Акентьева Т.А., Суворова Ю.В., Данилова Е.А., Исляйкин М.К. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 7. С. 35-44. Yunnikova L.P., Akent'eva T.A., Suvorova Yu.V., Danilova E.A., Islyaikin M.K. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 7. P. 35-44 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226507.6562.
9. Данилова Е.А., Галанин Н.Е., Исляйкин М.К., Майзлиш В.Е., Березина Г.Р., Румянцева Т.А., Суворова Ю.В., Знойко С.А., Кустова Т.В. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2023. Т. 66. Вып. 7. С. 111-119. Danilova E.A., Galanin N.E., Islyaikin M.K., Maizlish V.E., Berezina G.R., Rumyantseva T.A., Suvorova Yu.V., Znoiko S.A., Kustova T.V. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2023. V. 66. N 7. P. 111-119 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20236607.6826j.
10. Данилова Е.А., Меленчук Т.В., Трухина О.Н., Исляйкин М.К. // *Макрогетероциклы.* 2010. Т. 3. Вып. 1. С. 68-81. Danilova E.A., Melenchuk T.V., Trukhina O.N., Islyaikin M.K. // *Macroheterocycles.* 2010. V. 3. N 1. P. 68-81 (in Russian). DOI: 10.6060/mhc2010.1.68.
11. Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С., Третьяков А.В. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 7. С. 17-27. Amelin V.G., Shogah Z.A.C., Bolshakov D.S., Tretyakov A.V. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 7. P. 17-27 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226507.6568.
12. Крупнова И.А., Суханов Г.Т. // *Химия в интер. устойч. развития.* 2019. Т. 27. N 4. С. 443-448. Krupnova I.A., Sukhanov G.T. // *Khim. Interesakh Ustoyich. Razv.* 2019. V. 27. N 4. P. 443-448 (in Russian). DOI: 10.15372/KhUR2019157.
13. Суханов Г.Т., Лукин А.Ю. // *Хим. гетероцикл. соед.* 2005. Вып. 7. С. 1020-1025. DOI: 10.1007/8243. Sukhanov G.T., Lukin A.Yu. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2005. V. 41. P. 861-865. DOI: 10.1007/s10593-005-0239-8.
14. Суханова А.Г., Сакович Г.В., Суханов Г.Т. // *Химия гетероцикл. соед.* 2008. Вып. 11. С. 1680-1687. DOI: 10.1007/7281. Sukhanova A.G., Sakovich G.V., Sukhanov G.T. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2008. V. 44. N 11. P. 1368-1373. DOI: 10.1007/s10593-009-0194-x.
15. Закарян Г.Б., Айоцян С.С., Айвазян А.Г., Тамазян Р.А., Паносян Г.А., Данагулян Г.Г., Аттарян О.С. // *Химия гетероцикл. соед.* 2016. Т. 52. Вып. 4. С. 253-256. DOI: 10.1007/3098. Zakaryan G.B., Hayotsyan S.S., Ayvazyan A.G., Tamazyan R.A., Panosyan G.A., Danagulyan G.G., Attaryan O.S. // *Khim. Heterocycl. Soed.* 2016.

- V. 52. N 4. P. 253-256 (in Russian). DOI: 10.1007/s10593-016-1870-2.
16. Garratt P.J. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. II. 1996. P. 127-163. DOI: 10.1016/b978-008096518-5.00080-0.
17. Anders E., Wermann K., Wiedel B. Van den Eynde J.-J. // *Liebigs Ann.* 1997. V. 4. P. 745-752. DOI: 10.1002/jlac.199719970417.
18. Curtis A.D.M., Jennings N. Katritzky A.R., Ramsden C.A., Scriven E.F.V., Taylor R.J.K. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. III. 2008. V. 5. P. 159-209. DOI: 10.1016/B978-008044992-0.00502-2.
19. Мажарова А.Г., Абагян Р.С., Таранушич В.А., Чернышев В.М. // *Изв. вузов. Сев.-Кавказ. рег. Техн. науки.* 2013. Вып. 5. С. 74-78. Mazharova A.G., Abagyan R.S., Taranushich V.A., Chernyshev V.M. // *Izv. Vuzov. Sev.-Kavkaz. Reg. Tekhn. Nauki.* 2013. V. 5. P. 74-78 (in Russian).
20. Torre G., Torres T. // *J. Org. Chem.* 1996. V. 61. P. 6446-6449. DOI: 10.1021/jo960704k.
21. Ягодарова Л.Д., Данилова Е.А., Смирнов Р.П. // *ЖОХ.* 2003. Т. 73. Вып. 2. С. 331-335. Yagodarova L.D., Danilova E.A., Smirnov R.P. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2003. V. 73. N 2. P. 308-311. DOI: 10.1023/A:1024716810867.
22. Fuentes J.J., Lenoir J.A. // *Can. J. Chem.* 1976. V. 54. P. 3620-3625. DOI: 10.1139/v76-520.
23. Данилова Е.А., Иволин А.А., Воронцова А.А., Исляйкин М.К., Ананьева Г.А., Жарникова Н.В., Быкова В.В., Усольцева Н.В. // *Жидк. крист. и их практич. исп.* 2011. Вып. 3. С. 5-14. Danilova E.A., Ivolin A.A., Vorontsova A.A., Islyaikin M.K., Ananyeva G.A., Zharnikova N.V., Bykova V.V., Usoltseva N.V. // *Zhid. Krist. Prakt. Ispol'z. [Liq. Cryst. and their Applic.].* 2011. V. 3. P. 5-14 (in Russian).
24. Petukhova E.A., Dmitriev M.V., Danilova E.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2024. V. 94. N 11. P. 2841-2846. DOI: 10.1134/S1070363224110045.
25. Комарова Д.С., Демкин К.М., Мочалова М.С., Ловская Д.Д. // *Рос. хим. ж.* 2023. Т. 67. Вып. 2. С. 59-66. Komarova D.S., Demkin K.M., Mochalova M.S., Lovskaya D.D. // *Ros. Khim. Zhurn.* 2023. V. 67. N 2. P. 59-66 (in Russian). DOI: 10.6060/RCh.2023672.7.
26. Алексахина Е.Л., Иванова А.С., Пахрова О.А., Томилова И.К., Усольцев С.Д., Марфин Ю.С. // *Рос. хим. ж.* 2023. Т. 67. Вып. 3. С. 90-97. Aleksakhina E.L., Ivanova A.S., Pakhrova O.A., Tomilova I.K., Usoltsev S.D., Marfin Yu.S. // *Ros. Khim. Zhurn.* 2023. V. 67. N 3. P. 90-97 (in Russian). DOI: 10.6060/RCh.2023673.13.
27. Jain A.K., Sharma S., Vaidya A., Ravichandran V., Agrawal R.K. // *Chem. Biol. Drug Des.* 2013. V. 81. N 5. P. 557-576. DOI: 10.1111/cbdd.12125.
28. Weidinger H., Kranz J. // *J. Chem. Ber.* 1963. V. 96. P. 1059-1063. DOI: 10.1002/cber.19630960421.
29. Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. М.: Высш. шк. 1978. 559 с. Ivanskiy V.I. Chemistry of Heterocyclic Compounds. M.: Vyssh. Shk. 1978. 559 p. (in Russian).
30. Janowska S., Khylyuk D., Andrzejczuk S., Wujec M. // *Molecules.* 2022. V. 27. N 10. P. 3161. DOI: 10.3390/molecules27103161.
31. Mohamed A.E., Elgammal W.E., Dawaba A.M. // *Appl. Biol. Chem.* 2022. V. 65. N 54. P. 1-18. DOI: 10.1186/s13765-022-00725-7.
32. Alam F. // *J. Appl. Pharm. Res.* 2018. V. 6. N 4. P. 10-19. DOI: 10.18231/2348-0335.2018.0012.
33. Mohanty P., Behera S., Behura R., Shubhadarshinee L., Mohapatra P., Barick A.K., Jali B.R. // *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2022. V. 12. N 2. P. 2171-2195. DOI: 10.33263/BRIAC122.21712195.
34. Hussain S., Sharma J., Amir M. // *Eur. J. Chem.* 2008. V. 5. N 4. P. 963-968. DOI: 10.1155/2008/924734.
35. Kadi A.A., Al-Abdullah E.S., Shehata I.A., Habib E.E., Ibrahim T.M., El-Emam A.A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. V. 45. N 11. P. 5006-5011. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.007.
36. Matysiak J., Malinski Z. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2007. V. 33. N 6. P. 594-601. DOI: 10.1134/s1068162007060106.
37. Barboiu M., Cimpoesu M., Guran C., Supuran C.T. // *Met. Based Drugs.* 1996. V. 3. N 5. P. 227-232. DOI: 10.1155/MBD.1996.227.
38. Zamani K., Faghihi K., Mehranjani M.S. // *Pol. J. Pharmacol.* 2003. V. 55. N 6. P. 1111-1117.
39. Patil R.L., Mandhare N.P., Bondge P.S., Munde B.S., Mane A.R. // *Indian J. Heterocycl. Chem.* 2003. V. 12. P. 245-248. DOI: 10.1191/0961203303lu366xx.
40. Oruc E.E., Rollas S., Kandemirli F., Shvets N., Dimoglo A. // *J. Med. Chem.* 2004. V. 47. N 27. P. 6760-6767. DOI: 10.1021/jm0495632.
41. Janowska S., Khylyuk D., Bielawska A., Szymanowska A., Gornowicz A., Bielawski K., Noworól J., Mandziuk S., Wujec M. // *Molecules.* 2022. V. 27. P. 1814. DOI: 10.3390/molecules27061814.
42. Меленчук Т.В., Данилова Е.А., Исляйкин М.К. // *ЖОХ.* 2010. Т. 80. Вып. 7. С. 1203-1206. Melenchuk T.V., Danilova E.A., Islyaikin M.K. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2010. V. 80. P. 1369-1372. DOI: 10.1134/S1070363210070261.
43. Danilova E.A., Melenchuk T.V., Melekhonova E.E., Tyutina M.A., Islyaikin M.K. // *Macroheterocycles.* 2009. V. 2. N 3. P. 246-250. DOI: 10.6060/mhc2009.3-4.246.
44. Меленчук Т.В., Данилова Е.А., Стряпан М.Г., Исляйкин М.К. // *ЖОХ.* 2008. Т. 78. Вып. 3. С. 495-499. Melenchuk T.V., Danilova E.A., Stryapan M.G., Islyaikin M.K. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2008. V. 78. P. 480-484. DOI: 10.1134/S1070363208030237.
45. Juliá S., Sala P., Del Mazo J., Sancho M., Ochoa C., Elguero J., Vertut M.-C. // *J. Heterocycl. Chem.* 1982. V. 19. N 5. P. 1141-1145. DOI: 10.1002/jhet.5570190531.
46. Torres J., Lavandera J.L., Cabildo P., Claramunt R.M., Elguero J. // *J. Heterocycl. Chem.* 1988. V. 25. N 3. P. 771-782. DOI: 10.1002/jhet.5570250313.
47. Чернышева А.В., Чернышев В.М., Короленко П.В., Таранушич В.А. // *ЖПХ.* 2008. Т. 81. Вып. 10. С. 1690-1695. Chernysheva A.V., Chernyshev V.M., Korolenko P.V., Taranushich V.A. // *Russ. J. Appl. Chem.* 2008. V. 81. N 10. P. 1813-1817. DOI: 10.1134/S1070427208100200.
48. Ashutosh B., Ankur J., Kumar N.R., Sonia G., Niharika S., Vivek D., Pramod S. // *J. Pharm. Sci. Drug Res.* 2009. V. 1. N 3. P. 207-210. DOI: 10.25004/IJPSDR.2009.010315.
49. Суворова Ю.В., Петухова Е.А., Данилова Е.А., Тюрин Д.В. // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2020. Т. 20. Вып. 4. С. 41-48. Suvorova Yu.V., Petukhova E.A., Danilova E.A., Tyurin D.V. // *Liq. Cryst. Appl.* 2020. V. 20. N 4. P. 27-34. DOI: 10.18083/LCAppl.2020.4.27.
50. Суворова Ю.В., Петухова Е.А., Данилова Е.А., Тюрин Д.В. // *Жидк. крист. и их практич. использ.* 2022. Т. 22. Вып. 1. С. 6-15. Suvorova Yu.V., Petukhova E.A., Danilova E.A., Tyurin D.V. // *Liq. Cryst. Appl.* 2022. V. 22. N 1. P. 6-15 (in Russian). DOI: 10.18083/LCAppl.2022.1.6.
51. Суворова Ю.В., Петухова Е.А., Дмитриев М.В., Данилова Е.А., Александрыйский В.В. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 12. С. 8-16. Suvorova Yu.V., Petukhova E.A., Dmitriev M.V., Danilova E.A., Aleksandriiskii V.V. // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.].* 2021. V. 64. N 12. P. 8-16. DOI: 10.6060/ivkkt.20216412.6506.

52. **Suvorova Y.V., Petukhova E.A., Dmitriev M.V., Danilova E.A.** // *Russ. J. Gen. Chem.* 2024. V. 94. N 2. P. 297-304. DOI: 10.1134/S1070363224020051.
53. **Brown F.K.** // *J. Med. Chem.* 1998. V. 33. P. 375. DOI: 10.1016/S0065-7743(08)61100-8.
54. **Brown F.K.** // *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2005. V. 8. N 3. P. 298-302.
55. **Gasteiger J., Engel T.** *Chemoinformatics: A Textbook.* John Wiley & Sons. 2003. DOI: 10.1002/3527601643.
56. **Gasteiger J.** *Handbook of Chemoinformatics: From Data to Knowledge in 4 Vol.* Wiley-VCH. 2008. DOI: 10.1002/9783527618279.ch7c.
57. **Fu L., Shi S., Yi J., Wang N., He Yu., Wu Zh., Peng J., Deng Y., Wang W., Wu Ch., Lyu A., Zeng X., Zhao W., Hou T., Cao D.** // *Nucleic Acids Res.* 2024. V. 52. W422-W43. DOI: 10.1093/nar/gkac236.
58. **Filimonov D.A., Druzhilovskiy D.S., Lagunin A., Glorizova T., Rudik A.V., Dmitriev A.V., Pogodin P.V., Poroikov V.** // *Biomed. Chem. Res. Meth.* 2018. V. 1. P. 1-21 (in Russian). DOI: 10.18097/BMCRM00004.
59. **Данилова Е.А., Исляйкин М.К.** // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 1994. Т. 37. Вып. 2. С. 77-81. **Danilova E.A., Islyaykin M.K.** // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 1994. V. 37. N 2. P. 77-81 (in Russian).
60. **Пульчеровская Л.П., Васильев Д.А., Золотухин С.Н.** // *Вестн. Ульянов. гос. сельскохозяй. академ.* 2017. Т. 39. Вып. 3. С. 83-87. **Pulcherovskaya L.P., Vasilyev D.A., Zolotukhin S.N.** // *Vestn. Ul'yan. Gos. Sel'skhoz. Akadem.* 2017. V. 39. N 3. P. 83-87 (in Russian). DOI: 10.18286/1816-4501-2017-3-83-87.
61. **He L.E., Wu Y.Y., Zhang H.Y., Liu M.Y., Shi D.Q.** // *J. Heterocycl. Chem.* 2015. V. 52. N 5. P. 1308-1313. DOI: 10.1002/jhet.2160.
62. **Dai H., Li G., Chen J., Shi Y., Ge S., Fan C., He H.** // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2016. V. 26. N 15. P. 3818-3821. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.04.094.
63. **Zong G., Yan X., Bi J., Jiang R., Qin Y., Yuan H.** // *PLoS ONE*. 2017. V. 12. N 7. DOI: 10.1371/journal.pone.0181646.
64. **Maymon M., Sela N., Shpatz U., Galpaz N., Freeman S.** // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. P. 1590. DOI: 10.1038/s41598-020-58378-9.
65. **Пересыпкин В.Ф.** *Сельскохозяйственная фитопатология.* М.: Агропромиздат. 1989. 480 с. **Peresyppkin V.F.** *Agricultural phytopathology.* M.: Agropromizdat. 1989. P. 480. (in Russian).
66. **Христова Д., Кандова Я., Николов Г., Петрунов Б.** // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2020. Т. 97. Вып. 2. С. 119-124. **Hristova D., Kandova Ya., Nikolov G., Petrunov B.** // *J. Microbiol., Epidemiol. Immunobiol.* 2020. V. 97. Iss. 2. P. 119-124 (in Russian). DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-2-119-124.
67. **Abdallah H.M., Al-Abd A.M., El-Dine R.S., El-Halawany A.M.** // *J. Adv. Res.* 2015. V. 6. N 1. P. 45-62. DOI: 10.1016/j.jare.2014.11.008.
68. **Herbst Z.M., Shibata S., Fan E., Gelb M.H.** // *ACS Med. Chem. Lett.* 2017. V. 9. N 3. P. 279-282. DOI: 10.1021/acsmchemlett.7b00316.
69. **Ghose A.K., Viswanadhan V.N., Wendoloski J.J.** // *J. Comb. Chem.* 1999. V. 1. N 1. P. 55-68. DOI: 10.1021/cc9800071.
70. **Egan W.J., Merz Jr K.M., Baldwin J.J.** // *J. Med. Chem.* 2000. V. 43. N 21. P. 3867-3877. DOI: 10.1021/jm000292e.
71. **Muegge I., Heald S.L., Brittelli D.** // *J. Med. Chem.* 2001. V. 44. N 12. P. 1841-1846. DOI: 10.1021/jm015507e.
72. **Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J.** // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001. V. 46. N 1-3. P. 3-26. DOI: 10.1016/S0169-409X(96)00423-1.
73. **Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H.-Y., Smith B.R., Ward K.W., Kopple K.D.** // *J. Med. Chem.* 2002. V. 45. N 12. P. 2615-2623. DOI: 10.1021/jm020017n.
74. **Daina A., Michielin O., Zoete V.** // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. P. 42717. DOI: 10.1038/srep42717.
75. **Скотников А.С., Мельник М.В., Зинина Е.А., Сиверцева И.В.** // *Росс. кардиолог. журн.* 2024. Т. 29. Вып. 3. С. 25-32. **Skotnikov A.S., Mel'nik M.V., Zinina E.A., Siverceva I.V.** // *Ross. Kardiolog. Zhurn.* 2024. V. 29. N 3. P. 25-32 (in Russian). DOI: 10.15829/1560-4071-2024-5829.
76. **Azzam Kh.** // *Complex Use Min. Resour.* 2023. V. 325. P. 14-21. DOI: 10.31643/2023/6445.13.
77. **Mortelmans K., Zeiger E.** // *Mutat. Res.* 2000. V. 20. N 455(1-2). P. 29-60. DOI: 10.1016/S0027-5107(00)00064-6.
78. **Шабалина Ю.В.** // *Мед. Вестн. Башкортост.* 2023. Т. 18. С. 41-46. **Shabalina Yu.V.** // *Med. Vestn. Bashkortost.* 2023. V. 18. P. 41-46 (in Russian).
79. **Острикова О.И., Ваизова О.Е., Алиев О.И., Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В.** // *Сибир. Журн. клин. и эксперимент. мед.* 2020. Вып. 35. С. 79-86. **Ostriкова O.I., Vaizova O.E., Aliev O.I., Buravlev E.V., Chukicheva I.Yu., Kutchin A.V.** // *Sibirsk. Zhurn. Klinich. Eksp. Med.* 2020. Iss. 35. P. 79-86 (in Russian). DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-4-79-86.
80. **Aubrecht J., Shelli J.S., Amacher D.E.** // *Genome Med.* 2013. V. 5. P. 1-3. DOI: 10.1186/gm489.
81. **Алексахина Е.Л., Пахрова О.А., Томилова И.К., Меркушев Д.А., Молчанов Е.Е., Усольцев С.Д., Водянова О.С., Марфин Ю.С.** // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2021. Т. 64. Вып. 3. С. 13-23. **Aleksakhina E.L., Pakhrova O.A., Tomilova I.K., Merkushev D.A., Molchanov E.E., Usoltsev S.D., Vodyanova O.S., Marfin Yu.S.** // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2021. V. 64. N 3. P. 13-23 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20216403.6355.
82. **Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н.** // *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2024. Т. 67. Вып. 3. С. 103-110. **Brel A.K., Lisina S.V., Budaeva Yu.N.** // *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2024. V. 67. N 3. P. 103-110. DOI: 10.6060/ivkkt.20246703.6915.
83. **Zhao Y.H., Zhang X.J., Wen Y., Sun F.T., Guo Z., Qin W.C., Abraham M.H.** // *Chemosphere.* 2010. V. 79. N 1. P. 72-77. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2009.12.055.
84. **Куленцан А.Л., Марчук Н.А.** // *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва).* 2022. Т. LXVI. № 2. С. 71-77. **Kuletsan A.L., Marchuk N.A.** // *Ros. Khim. Zhurn.* 2022. V. 66. N 2. P. 71-77 (in Russian). DOI: 10.6060/rcj.2022662.11.
85. **Тивас Н.С., Четвертнева И.А., Колчина Г.Ю., Адигезалова В.А., Мовсумзаде Э.М., Логинова М.Е.** // *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва).* 2024. Т. LXVIII. № 2. С. 21-30. **Tivas N.S., Chetvertneva I.A., Kolchina G.Yu., Adigozalova V.A., Movsumzade E.M., Loginova M.E.** // *Ros. Khim. Zhurn.* 2024. V. 68. N 2. P. 21-30 (in Russian). DOI: 10.6060/rcj.2024682.3.

Поступила в редакцию (Received) 10.02.2025

Принята к опубликованию (Accepted) 13.03.2025