

УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

Король Н.І., к.х.н., доц.; Головка-Камошенкова О.М., к.х.н., ст.н.с.;  
Сливка М.В., д.х.н., доц.; Русин І.Ф., к.х.н., ст.викл.; Лендел В.Г., д.х.н., проф.

## ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ S-ІЗОПЕНТЕНІЛ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород,  
вул. Підгірна, 46; e-mail: nataliya.korol@uzhnu.edu.ua

Гетероциклічна система 1,2,4-триазолу є широко відомою завдяки багатьом сферам її застосування, оскільки ядро триазолу входить до складу фармацевтичних препаратів, засобів захисту рослин та фотоемульсій [1-14].

У попередніх роботах нами було доведено цінні властивості як похідних ядра 1,2,4-триазол-3-тіону, так і їх тіоетерів та конденсованих солей [15-17]. Так, високу біологічну активність виявлено для йодо- та халькогеновмісних солей тіазолотриазолію, одержаних методом електрофільної гетероциклізації пропаргілових тіоетерів 1,2,4-триазолу [15,16], а також похідні 5,5'-бутан-біс-1,2,4-триазол-3-тіолів з ароматичними та аліфатичними замісниками у положенні 4 триазольного ядра [17].

Метою даного дослідження є провести зворотній віртуальний скринінг та молекулярний докінг раніше неописаних ізопентенільних тіоетерів 1,2,4-триазолу, а також оцінити можливості їх застосування.

Для дослідження ми синтезували сполуки **1** та **2**, які є також цікавими з огляду на вивчення впливу на біоактивність замісників різної природи у положеннях 4 та 5 триазольного циклу (рис. 1).

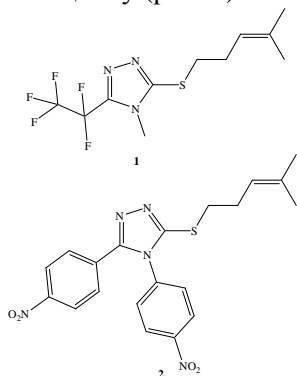


Рис. 1. Структурні формули досліджуваних сполук.

Дані речовини було одержано дією 20% надлишку ізопентеніл броміду на 80%-ий спиртовий розчин триазолу за умов наявності еквімолярної кількості луку та при 2-годинному нагріванні на водяній бані (Схема 1). У випадку одержання сполуки **2**, реакцію алкілювання проводили при кімнатній температурі, методику проведення якої описано в роботі на прикладі пропаргілових тіоетерів [18].

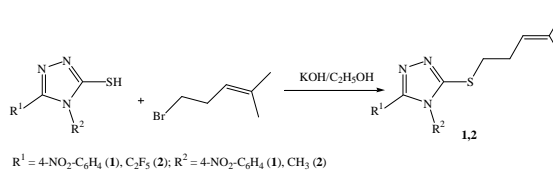


Схема 1. Синтез сполук **1,2**.

Зворотній віртуальний скринінг сполук **1** та **2** виконали користуючись комп'ютерною програмою PASS (Prediction Activity Spectra for Substances) [19], що передбачає понад 1200 видів біологічної активності за структурною формулою хімічної сполуки. Результати прогнозу відображаються як перелік назв потенційних видів активності з розрахованими оцінками ймовірностей наявності ( $P_a$ ) або ж відсутності активності ( $P_i$ ), які можуть бути значеннями в інтервалі від 0 до 1.  $P_a$  і  $P_i$  визначають як рівень притаманності тестованій речовині прогнозованої активності, тобто чим вище значення  $P_a$  і нижча величина  $P_i$ , тим більша ймовірність виявити дану біологічну дію методами *in vitro*.

П'ять найімовірніших прогнозів біологічної активності для речовин **1** та **2** наведено у табл. 1.

**Таблиця 1.** Результати зворотнього віртуального скринінгу

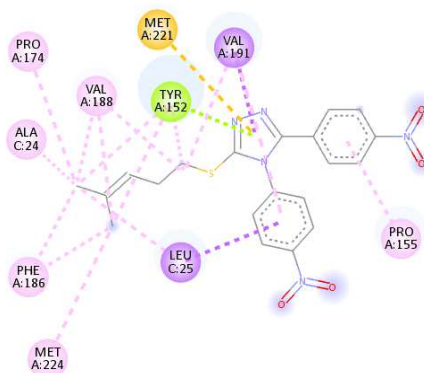
Сполука 1			Сполука 2		
Вид активності	Pa	Pi	Вид активності	Pa	Pi
Протитуберкульозна	0,627	0,005	Противірусна (Риновірус)	0,505	0,023
Мукопротекторна	0,564	0,113	Інгібітор протеїн кінази (СК2)	0,454	0,002
Протимікробна	0,535	0,015	Інгібітор транскрипційного фактору	0,456	0,017
Противірусна (Риновірус)	0,521	0,018	Гіполіпідемічна дія	0,418	0,053
GST P субстрат	0,506	0,014	Антагоніст Соматстатину 2	0,345	0,005

Оскільки значення Pa та Pi для досліджуваних сполук є приблизно однаковими щодо противірусної дії на риновірус, ми вирішили вивчити можливі механізми взаємодії речовин **1** та **2** в активному сайті капсидного протеїну VP1 риновірусу 14. Для цього було оптимізувано кристалічну структуру людського риновірусу 14 [20-22] (PDBID: 4PDW) та сполук **1** та **2** у програмах BIOVIADiscoveryStudio 2021 [23] та HyperChem7 [24] відповідно та виконали молекулярний докінг у програмі AutoDockVina 1.5.6 [25]. З метою валідації проведеної процедури, стандартний ліганд, який був присутній у кристалічній структурі 4PDW піддали молекулярному докінгу із параметрами, застосованими для сполук **1** та **2**. При цьому, поза використаного авторами ліганду [21] після повторного докінгу дещо не збігається із його стандартною позою, оскільки нами було змінено параметри області сайту. Отримане значення афінності стандартного ліганду становить -8.9 ккал/моль.

Згідно з одержаними результатами, афінність сполуки **1** до риновірусу становить -6.9 ккал/моль, а сполуки **2** – -8.6 ккал/моль.

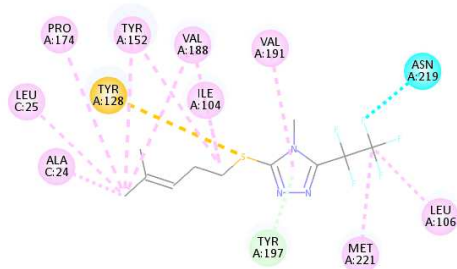
Спорідненість сполуки **1** до активного сайту капсидного протеїну VP1 риновірусу 14 обумовлена наступними взаємодіями (рис. 2): триазольне ядро утворює зв'язок між  $\pi$ -системою та електронною парою TYR152, через  $\pi$ -сірка взаємодію з MET221 та через  $\pi$ -сігма з VAL191. Ще одна  $\pi$ -сігма взаємодія помічена між *n*-нітрофенільним замісником в положенні 4 триазольного циклу та LEU25. Решта знайдених взаємодій є гідрофобного характеру: між ізопентенільним замісником та VAL188, PRO174, PHE186, ALA24, MET224, а також між PRO155 та *n*-

нітрофенільним замісником в положенні 5 триазольного циклу.



**Рис. 2.** Мережа взаємодій між активним сайтом капсидного протеїну VP1 риновірусу 14 та сполукою **1**.

Сполука **2** взаємодіє з риновірусом здебільшого за допомогою гідрофобних взаємодій, які спостерігаються між: термінальним атомом Карбону в ізопентенільному заміснику з ALA24, LEU25, PRO174, TYR152, VAL188, карбоном групи -CF<sub>3</sub> та LEU106, MET221, триазольним ядром та VAL191, ще три алкілікі взаємодії помічені між тіометиленовим карбоном та TYR152, VAL188 та ILE104;  $\pi$ -сірка взаємодія між атомом сульфуру та бензольним ядром TYR128; галоген-акцептор взаємодія – між аміногрупою ASN219 та атомом флюору групи -CF<sub>3</sub>; а також водневий зв'язок між гідроксильною групою TYR197 та ядром 1,2,4-триазолу (рис. 3).



**Рис. 3.** Мережа взаємодій активним сайтом капсидного протеїну VP1 риновірусу 14 та сполукою 2.

Варто зазначити, що значення афінності та характер взаємодії із активним сайтом риновірусу для сполуки 2 є підставою для подальших модифікацій та її глибшого вивчення. Ймовірно, що «розвантаженість» даної речовини у положенні 4 системи 1,2,4-триазолу і спричинила встановлення більшої кількості гідрофобних взаємодій у ізопентенільному заміснику та біля атома сульфуру.

Синтезовані нами сполуки 1, 2 є гетеріалкенільними тіоетерами, які можуть бути використані в якості вихідних об'єктів для дослідження електрофільної внутрішньо молекулярної гетероциклізації – потужного методу функціоналізації синтезованих нами зразків, які є потенційно активними проти риновірусу.

### Висновки

Таким чином, нами синтезовано ізопентенільні тіоетери 1,2,4-триазолу, спрогнозовано їхню біологічну активність, виявлено спільну противірусну активність, проаналізовано взаємодії в активному сайті капсидного протеїну VP1 риновірусу 14 та показано, що флюоромісний тіоетер володіє кращими показниками щодо дії на кристалічну структуру вірусу.

### Експериментальна частина

Спектри ЯМР виміряно на спектрометрі Mercury-400 з робочою частотою 400

МГц для  $^1\text{H}$ . Точки топлення вимірювали на приладі Stuart Melting Point 30.

### Загальна методика синтезу сполук 1,2

До 0.5 моль 1,2,4-триазол-3-тіону, розчиненого у 80%-ому розчині етилового спирту (20 мл) із 0.5 моль лугу, додають 0.6 моль ізопентеніл броміду у 5 мл етилового спирту. Реакційну суміш кип'ятять на водяній бані протягом 2 годин. У випадку із флюоромісними триазолами реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі. Осад відфільтровують, промивають великою кількістю гарячої води, висушують.

### 3-[(4-метилпент-3-ен-1-іл)сульфаніл]-4,5-біс(4-нітрофеніл)-4H-1,2,4-триазол 1.

Жовтий кристалічний осад. Вихід 94%,  $T_{\text{пл}}$  115-117°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.40 (д,  $J=12$  Гц, 2H), 8.20 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 7.78 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 7.62 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 5.09 (т,  $J=12$  Гц, 1H), 3.18 (т,  $J=12$  Гц, 2H), 2.39 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 1.62 (с, 3H), 1.55 (с, 3H). Вирахувано, % для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}$ : C, 56.46; H, 4.50; N, 16.46; O, 15.04; S, 7.54. Знайдено, %: C, 56.47; H, 4.44; N, 16.42; S, 7.49.

### 4-метил-3-[(4-метилпент-3-ен-1-іл)сульфаніл]-5-(пентафлюороетил)-4H-1,2,4-триазол 2.

Білий кристалічний осад. Вихід 92%,  $T_{\text{пл}}$  118-119°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  5.14 (т,  $J=8$  Гц, 1H), 3.52 (с, 3H), 3.14 (т,  $J=16$  Гц, 2H), 2.36 (д,  $J=8$  Гц, 2H), 1.65 (с, 3H), 1.57 (с, 3H). Вирахувано, % для  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}$ : C, 41.90; H, 4.48; F, 30.13; N, 13.33; S, 10.17. Знайдено, %: C, 41.68; H, 4.53; N, 13.27; S, 10.06.

### Список використаних джерел

1. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Khanpour M., Ebrahimi S. Synthesis of some novel Schiff bases containing 1,2,4-triazole ring. *Eur. J. Chem.* 2010, 1(1), 33–36. Doi: 10.5155/eurjchem.1.1.33-36.5.
2. Küçükgülzel S.G., Çıkla-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur J Med Chem.* 2015, 97, 830–870. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033.
3. US8481252B2. Silver halide photographic photosensitive material and production method thereof. Yoshioka H., Sakai H., Shibayama, S. Application US12/626,696 from 29.11.2009.
4. Sjostedt G., Gringas L. 3-Amino-1H-1,2,4-Triazole. *Organic Syntheses.* 1946, 26, 11. Doi: 10.15227/orgsyn.026.0011.
5. Tsukuda T., Shiratori Y., Watanabe M., Otsuka H., Hattori K., Shirai M., Shimma, N. Modeling,

- synthesis and biological activity of novel antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 1998, 8(14), 1819–1824. Doi: 10.1016/s0960-894x(98)00316-3.
6. Hirai K., Sugimoto H., Ishiba T., Fujishita T., Tsukinoki Y., Hirose K. Synthesis and biological activity of (3,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzophenone derivatives. *J. Org. Chem.* 1982, 19(6), 1363–1369. Doi: 10.1002/jhet.5570190621.
7. Witkowski J., Robins R., Sidwell R., Simon, L. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J. Med. Chem.* 1972, 15(11), 1150–1154. Doi: 10.1021/jm00281a014.
8. Bhatnagar A., Häusler A., Schieweck K., Lang M., Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990, 37(6), 1021–1027. Doi: 10.1016/0960-0760(90)90460-3.
9. Plourde P., Dyroff M., Dukes, M. Arimidex: A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res.* 1994, 30(1), 103–111. Doi: 10.1007/BF00682745.
10. Plech T., Wujec M., Kosikowska U., Malm A., Rajtar B., Polz-Dacewicz M. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *Eur J Med Chem.* 2013, 60, 128–134. Doi: 10.1016/j.ejmech.2012.11.040.
11. Küçükgülzel İ., Tatar E., Küçükgülzel Ş., Rollas S., De Clercq E. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43(2), 381–392. Doi: 10.1016/j.ejmech.2007.04.010.
12. Küçükgülzel İ., Küçükgülzel S., Rollas S., Kiraz M. Some 3-Thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(13), 1703–1707. Doi: 10.1016/s0960-894x(01)00283-9.
13. Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 854–868. Doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.060.
14. Korol N., Slivka M. Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview). *Chem Heterocycl Comp.* 2017, 53(8), 852–854. Doi: 10.1007/s10593-017-2136-3.
15. Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. Regio and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.* 2017, 23(2), 109–113. Doi: 10.1515/hc-2016-0233.
16. Патент на винахід № 122991. Застосування йодовмісних солей 1,2,4-триазолію як бактерицидів та фунгіцидів. Король Н.І., Пантьо В.В., Сливка М.В., Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Лендел В.Г. Опубліковано бюлетень № 4 від 27.01.2021 р.
17. Korol N., Holovko-Kamoshenkova O., Slivka M., Pallah O., Boyko N., Lendel V. Synthesis and bioactivity of 5,5'-butane-bis-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2020, 1(43), 32–39. Doi: 10.24144/2414-0260.2020.1.32-39.
18. Holovko-Kamoshenkova O., Korol N., Slivka M., Lendel V. Peculiarities of interaction between 5-trifluoromethylcontaining 1,2,4-triazol-3-thione derivatives and propargyl bromide. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2020, 2(44), 77–83. Doi: 10.24144/2414-0260.2020.2.
19. Department for Bioinformatics, Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), PASS online 2.0, URL: <http://way2drug.com/passonline/index.php>.
20. Da Costa L., Scheers E., Coluccia A., Rosetti A., Roche M., Neyts J., Terme T., Cirilli R., Mirabelli C., Silvestri R., Vanelle P. Heterocyclic pharmacology of new rhinovirus antiviral agents: A combined computational and experimental study. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 140, 528–541. Doi: 10.1016/j.ejmech.2017.09.036.
21. Lacroix C., Querol-Audí J., Roche M., Franco D., Froeyen M., Guerra P., Terme T., Vanelle P., Verdager N., Neyts J., Leysen P. A novel benzonitrile analogue inhibits rhinovirus replication. *J Antimicrob Chemother.* 2014, 69(10), 2723–32. Doi: 10.1093/jac/dku200.
22. Dong Y., Liu Y., Jiang W., Smith T.J., Xu Z., Rossmann M.G. Antibody-induced genome release of a rhinovirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017, 114(30), 8017–8022. Doi: 10.1073/pnas.1707369114.
23. Dassault Systèmes, BIOVIA Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298, URL: <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>.
24. Hypercube, Inc., HyperChem 7.0, URL: <http://www.hypercubeusa.com/>.
25. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J Comput Chem.* 2010, 31, 455–461. Doi: 10.1002/jcc.21334.

## PREDICTING OF THE BIOLOGICAL ACTION OF S-ISOPENTENYL DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOL-3-THIONE

Korol N., Holovko-Kamoshenkova O., Slivka M., Rusyn I., Lendel V.

Uzhhorod National University, Pidhirna St., 46, 88000 Uzhhorod, Ukraine  
e-mail: nataliya.korol@uzhnu.edu.ua

The 1,2,4-triazole heterocyclic system is widely known for its many applications, as the triazole core is part of pharmaceuticals, plant protection products and photoemulsions.

In previous studies, we have proved the valuable properties of derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione nuclei, as well as their thioethers and condensed salts. The aim of this study is to conduct virtual screening and molecular docking of previously undescribed isopentenyl thioethers of 1,2,4-triazole, as well as to assess the ways of their further functionalization and feasibility.

In the current study, we investigated synthesis of isopentenyl thioethers of 1,2,4-triazole, predicted their biological activity, determined the joint antiviral activity, analyzed the interactions in the active site of human rhinovirus B14 and showed that the fluorine-containing thioether has the best structure in terms of virus activity.

**Keywords:** 1,2,4-triazole-3-thione; antiviral activity; molecular docking; rhinovirus B14.

### Referenses

1. Mobinikhaledi A., Foroughifar N., Khanpour M., Ebrahimi S. Synthesis of some novel Schiff bases containing 1,2,4-triazole ring. *Eur. J. Chem.* 2010, 1(1), 33–36. Doi: 10.5155/eurjchem.1.1.33-36.5.
2. Küçükgülzel S.G., Çıkla-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur J Med Chem.* 2015, 97, 830–870. Doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033.
3. US8481252B2. Silver halide photographic photosensitive material and production method thereof. Yoshioka H., Sakai H., Shibayama, S. Application US12/626,696 from 29.11.2009.
4. Sjøstedt G., Gringas L. 3-Amino-1H-1,2,4-Triazole. *Organic Syntheses.* 1946, 26, 11. Doi: 10.15227/orgsyn.026.0011.
5. Tsukuda T., Shiratori Y., Watanabe M., Otsuka H., Hattori K., Shirai M., Shimma, N. Modeling, synthesis and biological activity of novel antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 1998, 8(14), 1819–1824. Doi: 10.1016/s0960-894x(98)00316-3.
6. Hirai K., Sugimoto H., Ishiba T., Fujishita T., Tsukinoki Y., Hirose K. Synthesis and biological activity of (3,5-disubstituted-1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzophenone derivatives. *J. Org. Chem.* 1982, 19(6), 1363–1369. Doi: 10.1002/jhet.5570190621.
7. Witkowski J., Robins R., Sidwell R., Simon, L. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J. Med. Chem.* 1972, 15(11), 1150–1154. Doi: 10.1021/jm00281a014.
8. Bhatnagar A., Häusler A., Schieweck K., Lang M., Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990, 37(6), 1021–1027. Doi: 10.1016/0960-0760(90)90460-3.
9. Plourde P., Dyroff M., Dukes, M. Arimidex: A potent and selective fourth-generation aromatase inhibitor. *Breast Cancer Res.* 1994, 30(1), 103–111. Doi: 10.1007/BF00682745.
10. Plech T., Wujec M., Kosikowska U., Malm A., Rajtar B., Polz-Dacewicz M. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *Eur J Med Chem.* 2013, 60, 128–134. Doi: 10.1016/j.ejmech.2012.11.040.
11. Küçükgülzel İ., Tatar E., Küçükgülzel Ş., Rollas S., De Clercq E. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43(2), 381–392. Doi: 10.1016/j.ejmech.2007.04.010.
12. Küçükgülzel I., Küçükgülzel S., Rollas S., Kiraz M. Some 3-Thioxo/alkylthio-1,2,4-triazoles with a substituted thiourea moiety as possible antimycobacterials. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11(13), 1703–1707. Doi: 10.1016/s0960-894x(01)00283-9.
13. Khan I., Ibrar A., Abbas N. Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 63, 854–868. Doi: 10.1016/j.ejmech.2013.01.060.

14. Korol N., Slivka M. Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview). *Chem Heterocycl Comp.* 2017, 53(8), 852–854. Doi: 10.1007/s10593-017-2136-3.
15. Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V. Regio and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl. Commun.* 2017, 23(2), 109–113. Doi: 10.1515/hc-2016-0233.
16. *Patent na vynakhid № 122991. Zastosuvannya yodovmisnykh solei 1,2,4-tryazoliu yak bakteryttydiv ta funhitytdiv.* Korol N.I., Panto V.V., Slyvka M.V., Kryvoviaz A.O., Koval H.M., Lendiel V.H. Opublikovano biuleten № 4 vid 27.01.2021 r. (in Ukr.).
17. Korol N., Holovko-Kamoshenkova O., Slivka M., Pallah O., Boyko N., Lendel V. Synthesis and bioactivity of 5,5'-butane-bis-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2020, 1(43), 32–39. Doi: 10.24144/2414-0260.2020.1.32-39.
18. Holovko-Kamoshenkova O., Korol N., Slivka M., Lendel V. Peculiarities of interaction between 5-trifluoromethylcontaining 1,2,4-triazol-3-thione derivatives and propargyl bromide. *Sci. Bull. Uzhh. Univ. Ser. Chem.* 2020, 2(44), 77–83. Doi: 10.24144/2414-0260.2020.2.
19. Department for Bioinformatics, Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), PASS online 2.0, URL: <http://way2drug.com/passonline/index.php>.
20. Da Costa L., Scheers E., Coluccia A., Rosetti A., Roche M., Neyts J., Terme T., Cirilli R., Mirabelli C., Silvestri R., Vanelle P. Heterocyclic pharmacology of new rhinovirus antiviral agents: A combined computational and experimental study. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 140, 528–541. Doi: 10.1016/j.ejmech.2017.09.036.
21. Lacroix C., Querol-Audí J., Roche M., Franco D., Froeyen M., Guerra P., Terme T., Vanelle P., Verdaguer N., Neyts J., Leyssen P. A novel benzonitrile analogue inhibits rhinovirus replication. *J Antimicrob Chemother.* 2014, 69(10), 2723–32. Doi: 10.1093/jac/dku200.
22. Dong Y., Liu Y., Jiang W., Smith T.J., Xu Z., Rossmann M.G. Antibody-induced genome release of a rhinovirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2017, 114(30), 8017–8022. Doi: 10.1073/pnas.1707369114.
23. Dassault Systèmes, BIOVIA Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298, URL: <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>.
24. Hypercube, Inc., HyperChem 7.0, URL: <http://www.hypercubeusa.com/>.
25. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J Comput Chem.* 2010, 31, 455–461. Doi: 10.1002/jcc.21334