

УДК 547.792.1 + 547.792.3 + 547.792.9

Король Н.І., к.х.н., доц.; Фревлик Р.М., бакалавр; Сливка М.В., д.х.н., проф.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ ПРЕПАРАТІВ ШП НА ЇХ АDMET-ПРОФІЛІ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000.

м. Ужгород, вул. Фединця, 53

e-mail: [nataliya.korol@uzhnu.edu.ua](mailto:nataliya.korol@uzhnu.edu.ua)

Інгібітори протонної помпи широко застосовуються для зниження вироблення шлункової кислоти та лікування таких захворювань, як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, гастрит, виразка шлунка та стравохід Барретта. Інгібітори протонної помпи також часто використовують у комбінації з нестероїдними протизапальними препаратами для профілактики ерозій та виразок шлунково-кишкового тракту.

У представленому дослідженні було проведено ADMET-аналіз (поглинання, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність) трьох гібридних халькоген(галогено) вмісних гетероциклічних сполук, основних інгібіторів протонної помпи – омепразолу, пантопразолу та езомепразолу. Аналіз було виконано за допомогою платформи ADMETlab за допомогою якої досліджено фармакокінетичні властивості. Було встановлено, що всі три препарати відповідають критеріям для перорального прийому, мають близьку молекулярну масу і властивості, що забезпечують їх ефективність та безпечність в клінічному використанні. Додатково проаналізовано вплив хімічної структури цих лікарських препаратів на їхні фармакологічні властивості та визначено найкращий препарат з огляду на отримані результати.

**Ключові слова:** інгібітори протонної помпи; ADMET; гібридні азоли; фармакокінетичні властивості; омепразол; пантопразол; езомепразол; сульфур; галоген.

Інгібітори протонної помпи (ШП) широко використовуються для зменшення вироблення шлункової кислоти. Їх зазвичай призначають при таких захворюваннях, як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, стравохід Барретта, гастрит, виразкова хвороба, а також в рамках ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* [1]. Часто ШП комбінують з нестероїдними протизапальними засобами для запобігання ерозіям, виразкам та кровотечам у шлунково-кишковому тракті [2].

Інгібітори протонної помпи є дуже ефективними у лікуванні станів, пов'язаних із надмірним виробленням шлункової кислоти. Вони діють, блокуючи фермент, відповідальний за секрецію кислоти в шлунку, що забезпечує значне полегшення при таких захворюваннях, як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), виразкова хвороба шлунка та гастрит. Зменшення кількості кислоти в шлунку допомагає полегшити симптоми, такі як печія,

зригування та дискомфорт, що робить їх популярним вибором для багатьох пацієнтів, які страждають від хронічних захворювань, пов'язаних із кислотністю [3].

Інгібітори протонної помпи використовуються в клінічній практиці майже 30 років, і за цей час зібрано значну доказову базу, що підтверджує їх ефективність і безпечність [4].

Доступні *in silico* методи дослідження наразі викликають значний інтерес через їхній потенціал прискорити відкриття ліків з точки зору часу, праці та витрат, а також через змогу перевірити та порівняти властивості препаратів першого вибору [5]. В епоху біоінформатики та хемоінформатики, підходи з відкритим доступом до інструментів *in silico* зробили революцію в лікуванні захворювань завдяки прогнозуванню профілів поглинання, розподілу, метаболізму, виведення та токсичності (ADMET) лікарських препаратів [6, 7].

Для препаратів групи ІПП описаними *in silico* дослідження наявні лише для лансопразолу [8]. Препарати першого вибору – омепразол [9], пантопразол [10] та езомепразол [11] є невивченими з точки зору теоретичних аспектів.

З огляду на це, метою даної роботи є провести дослідження ADMET, проаналізувати його результати, порівняти та оцінити три тестовані гетероциклічні за структурою лікарські препарати – омепразол, пантопразол та езомепразол – а також розглянути можливий вплив хімічної структури й природи замісників зазначених халькоген(галогено)вмісних гетероциклічних лікарських засобів на профілі ADMET і виявити найбільш оптимальний препарат серед досліджуваних.

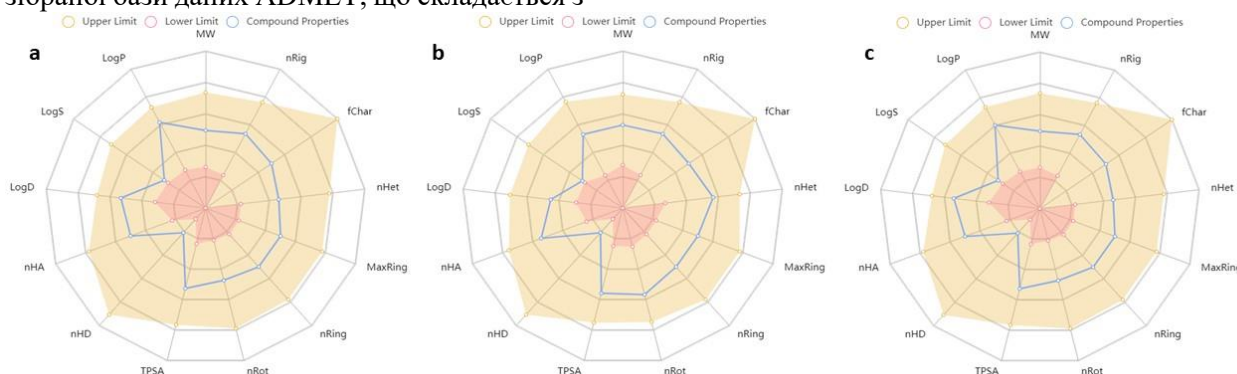
Для ADMET оцінки, а саме для визначення властивостей поглинання, розподілу, метаболізму та виведення (ADME) і різних токсичних ефектів (Т) тестованих лікарських препаратів ми використали веб-платформу під назвою ADMETlab [12]. Даний ресурс розроблений на основі комплексно зібраної бази даних ADMET, що складається з

288 967 записів. Чотири функціональні модулі на платформі дозволяють користувачам зручно виконувати шість типів аналізу подібності ліків (п'ять правил і одна модель прогнозування), прогнозувати 31 кінцеву точку ADMET (базова властивість: 3, поглинання: 6, розподіл: 3, метаболізм: 10, виведення: 2, токсичність: 7) [13].

Формати спрощеної молекулярно-вхідної системи (SMILES) для тестованих лікарських препаратів взято з бази даних PubChem [14].

Отримані результати ADMET дослідження для трьох препаратів ІПП зведені у Таблиці 1, а побудовані радарні діаграми на основі фізико-хімічних параметрів омепразолу, пантопразолу та езомепразолу зображено на Рис. 1.

На радарній діаграмі помаранчева ділянка показує верхні межі відповідних показників, червона ділянка – нижні межі, а синя лінія – результат для тестованої речовини. Як видно з Рис. 1, всі фізико-хімічні характеристики всіх препаратів ІПП знаходяться в межах норми.



**Рис. 1.** Радарна діаграма, одержана на основі фізико-хімічних параметрів омепразолу (а), пантопразолу (b) та езомепразолу (c) за результатами ADMET дослідження.

Фізико-хімічні властивості є критичними параметрами для оцінки поведінки лікарських засобів в організмі, зокрема, їх здатності до абсорбції, розподілу, метаболізму та виділення (ADME) [15]. Так, молекулярна маса є важливим показником, що визначає проникнення препарату через клітинні мембрани. Омепразол і езомепразол мають однакову молекулярну масу (345,11 г/моль), тоді як пантопразол трохи важчий (383,08 г/моль), але загалом, зважаючи на те, що препарати з молекулярною масою нижче

500 г/моль зазвичай мають кращу абсорбцію, робить усі три тестовані препарати придатними за цим критерієм.

Густина впливає на розподіл препаратів у рідинах організму, де пантопразол (1,127 г/см<sup>3</sup>) має дещо вищу густину, ніж омепразол і езомепразол (1,026 г/см<sup>3</sup>). Вища гнучкість молекули пантопразолу (0,412) може позитивно впливати на його здатність до зв'язування з ферментами та білками. Натомість омепразол і езомепразол мають однакові показники гнучкості (0,294).

Площа поверхні, що обумовлює полярність молекули (TPSA), є важливим фактором для проникнення через мембрани клітин. Омепразол і езомепразол мають однаковий показник TPSA (77,1 Å<sup>2</sup>), тоді як пантопразол демонструє трохи вищий показник (86,33 Å<sup>2</sup>), що потенційно може знизити його проникність через мембрани.

Омепразол і езомепразол мають однакові показники ефективності (QED = 0,769), що свідчить про їхній вищий потенціал як лікарських засобів порівняно з пантопразолом (0,675).

Всі три препарати відповідають правилам Ліпінські, Pfizer, GSK та Золотого трикутника, що підтверджує їхню придатність для перорального прийому.

Проникність через клітини Caco-2, що відображає абсорбцію в шлунково-кишковому тракті, є середньою для всіх препаратів, із незначною перевагою пантопразолу (-4,633) у порівнянні з омепразолом (-4,648) та езомепразолом (-4,654).

Взаємодія з транспортером P-глікопротеїну (Pgp) також є важливим фактором, що впливає на абсорбцію: Омепразол і езомепразол є слабкими Pgp-інгібіторами (0,002 і 0,001 відповідно) і субстратами для Pgp, тоді як пантопразол має меншу ймовірність взаємодії з Pgp, що може знизити ризик лікарських взаємодій.

Показник зв'язування з білками плазми крові (PPB) є високим для всіх трьох препаратів (понад 98%), що впливає на їхню біодоступність і тривалість дії. Омепразол (98,53%) та езомепразол (98,57%) мають трохи вищий рівень зв'язування порівняно з пантопразолом (98,13%). Об'єм розподілу є найвищим для езомепразолу (0,342 л/кг), що вказує на його ширший розподіл у тканинах порівняно з омепразолом (0,302 л/кг) та пантопразолом (0,25 л/кг).

Препарати мають обмежене проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, з дещо вищим показником у езомепразолу (0,019), що робить його потенційно більш активним щодо центральної нервової системи.

Метаболізм усіх трьох препаратів здійснюється системою цитохрому P450,

зокрема ферментами CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 та CYP3A4. Омепразол і езомепразол проявляють схожі профілі метаболізму, тоді як пантопразол має меншу ймовірність взаємодії з CYP2C19 та CYP2C9, що знижує ймовірність лікарських взаємодій. Омепразол і езомепразол також мають вищу активність як інгібітори і субстрати для ферментів CYP2C19 і CYP3A4, що робить їх більш чутливими до лікарських взаємодій із препаратами, які метаболізуються цими ферментами.

Щодо показників виділення, то омепразол (4,196) і езомепразол (4,491) мають вищий кліренс порівняно з пантопразолом (3,413), що вказує на швидшу елімінацію з організму. Час напіввиведення є майже однаковим для всіх препаратів, що свідчить про схожий період їхньої дії.

Ймовірність блокування hERG-каналів є нижчою для омепразолу (0,014) та езомепразолу (0,017) порівняно з пантопразолом (0,056), що знижує ризик кардіотоксичності.

Аналіз генотоксичності (AMES) вказує на трохи вищий ризик у омепразолу (0,42) порівняно з пантопразолом (0,287) і езомепразолом (0,375). У пантопразолу також виявлено трохи вищий ризик сенсibiliзації шкіри та канцерогенності порівняно з омепразолом і езомепразолом. Таким чином, ADMET-аналіз підтверджує, що омепразол, езомепразол та пантопразол є ефективними лікарськими засобами з певними відмінностями у фізико-хімічних характеристиках, метаболізмі та профілях токсичності, що дозволяє краще оцінити їхню безпеку та ефективність.

На основі результатів, представлених у Таблиці 1, ми також провели проаналізували хімічні структури омепразолу, пантопразолу та езомепразолу з метою вивчення можливого впливу їхніх структурних фрагментів на результати ADMET профілів, і як наслідок – на конкретні властивості, оскільки функціональні групи та їхня просторова організація безпосередньо впливають на розподіл, метаболізм, екскрецію та токсичність препаратів.

Таблиця 1. Результати ADMET дослідження для препаратів ІІІ

Препарат	Омепразол	Пантопразол	Езомепразол
Параметр			
<b>Фізико-хімічні властивості</b>			
Відносна молекулярна маса	345.11	383.08	345.11
Об'єм, мл	336.334	339.963	336.334
Густина, г/мл	1.026	1.127	1.026
Гнучкість	0.294	0.412	0.294
TPSA, Å <sup>2</sup>	77.1	86.33	77.1
<b>Медико-хімічні властивості</b>			
QED	0.769	0.675	0.769
Lipinski Rule	+	+	+
Pfizer Rule	+	+	+
GSK Rule	+	+	+
Золотий трикутник	+	+	+
<b>Поглинання</b>			
Проникність Caco-2	-4.648	-4.633	-4.654
Pgp-інгібітор	0.002	0.001	0.001
Pgp-субстрат	0.016	0.001	0.021
<b>Розподіл</b>			
PPV	98.53%	98.13%	98.57%
VD	0.302	0.25	0.342
BBB проникнення	0.017	0.013	0.019
<b>Метаболізм</b>			
CYP1A2 інгібітор	0.927	0.98	0.939
CYP1A2 субстрат	0.965	0.975	0.963
CYP2C19 інгібітор	0.853	0.793	0.869
CYP2C19 субстрат	0.809	0.5	0.795
CYP2C9 інгібітор	0.417	0.24	0.464
CYP2C9 субстрат	0.821	0.522	0.815
CYP2D6 інгібітор	0.67	0.397	0.625
CYP2D6 субстрат	0.855	0.352	0.842
CYP3A4 інгібітор	0.92	0.848	0.917
CYP3A4 субстрат	0.916	0.847	0.909
<b>Виділення</b>			
CL (кліренс)	4.196	3.413	4.491
T <sub>1/2</sub> (період напіввиведення)	0.886	0.901	0.881
<b>Токсичність</b>			
hERG блокатори	0.014	0.056	0.017
AMES токсичність	0.42	0.287	0.375
Сенсибілізація шкіри	0.084	0.111	0.05
Канцерогенність	0.967	0.965	0.97

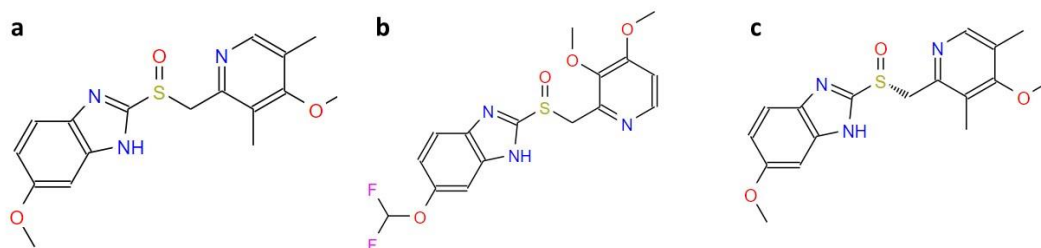


Рис. 2. Структурні формули омепразолу (а), пантопразолу (b) та езомепразолу (с).

Оскільки хімічні структури усіх досліджуваних лікарських препаратів є схожими, то пантопразол та езомепразол можна вважати функціональними похідними омепразолу, які мають родоначальну базову структуру азолу (Рис. 2). Наявність у лікарських засобах бензімідазольного фрагменту сприяє проникненню через біологічні мембрани завдяки гідрофобному характеру, що підвищує біодоступність препарату [16], а сульфоксидна група впливає на метаболізм у печінці, необхідний для активації ППП [17]. Метоксигрупи підвищують ліпофільність, що полегшує проникнення клітинними мембранами, але може знижувати розчинність у воді [18].

Пантопразол характеризується наявністю галогену в дифлуорометокси ( $-\text{OCHF}_2$ ) групі, яка має високий вплив на стабільність молекули та її резистентність до метаболізму. Атоми Флуору стабілізують молекулу, підвищуючи її період напіввиведення і знижуючи схильність до швидкого розщеплення [19]. Дане твердження корелюється результатами виділення, які для пантопразолу є найвищими.

Езомепразол є структурно схожим з омепразолом, але містить S-енантіомерну форму азольного фрагменту, що підвищує його активність, оскільки дана стереоізомерна форма підвищує спорідненість до протонної помпи [20], завдяки чому ефективність препарату є вищою, ніж у омепразолу, що також збігається з результатами ADMET профілю, зважаючи на РРВ та VB характеристики.

Аналіз цих структурних елементів дозволяє зрозуміти, як конкретні фрагменти впливають на ключові показники ADMET, що підтверджує ефективність використання цих препаратів у якості інгібіторів протонної помпи. На основі аналізу хімічних структур можна стверджувати, що **езомепразол** є найбільш оптимальним препаратом серед трьох розглянутих, завдяки наявності хірального центру, що підвищує його ефективність та дозволяє зменшити потенційну токсичність. Пантопразол також показує хорошу метаболічну стабільність і безпеку через флуоровані групи, що робить його другим за вибором. Омепразол, хоч і є ефективним, має менш виражену метаболічну

стабільність і може потребувати більш ретельного дозування.

### Висновки

Дослідження ADMET трьох інгібіторів протонної помпи (ППП) – азоловмісних лікарських препаратів (омепразол, пантопразол та езомепразол) – дозволило виявити ключові особливості їхньої поведінки в організмі, а також порівняти їх фізико-хімічні властивості, що є визначальними для абсорбції, розподілу, метаболізму, виділення та токсичності препаратів.

З точки зору хімічної структури досліджуваних гібридних азолів виявлено, що наявність дифлуорометокси групи пантопразолу та S-енантіомерної форми езомепразолу позитивно впливає на властивості препаратів.

Отже, результати дослідження підтверджують, що омепразол, пантопразол та езомепразол є ефективними та безпечними препаратами для лікування кислотозалежних захворювань. Водночас різні фізико-хімічні показники вказують на певні особливості у їхній фармакокінетиці, що може бути корисним для прийняття обґрунтованих рішень у клінічній практиці.

*Дослідження проводились за грантової підтримки НФДУ (проект № 216/0176).*

### Список використаних джерел

1. Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008, 10, 528–534. Doi: 10.1007/s11894–008–0098–4.
2. Jung D.H., Huh C.W., Lee S.K., Park J.C., Shin S.K., Lee Y.C. A Systematic review and meta-analysis of randomized control trials: Combination treatment with proton pump inhibitor plus prokinetic for gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2021, 27, 165–175. Doi: 10.5056/jnm20161.
3. Ward R.M., Kearns G.L. Proton pump inhibitors in pediatrics. Mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Pediatr. Drugs* 2023, 15, 119–131. Doi: 10.1007/s40272–013–0012–x.
4. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P., Furnari M., Bodini G., De Maria C., Pellegata G., Coppo C., Savarino E. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018, 11, 1123–1134. Doi: 10.1080/17512433.2018.1531703.

5. Shaker B., Ahmad S., Lee J., Jung C., Na D. *In silico* methods and tools for drug discovery. *Comput. Biol. Med.* 2021, 137, 104851. Doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104851.
6. Kar S., Leszczynski J. Open access *in silico* tools to predict the ADMET profiling of drug candidates. *Expert Opin Drug Discov.* 2020, 15, 1473–1487. Doi: 10.1080/17460441.2020.1798926.
7. Ferreira L.L.G., Andricopulo A.D. ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug. Discov. Today* 2019, 24, 1157–1165. Doi: 10.1016/j.drudis.2019.03.015.
8. Agrawal M.M., Kumar A., Gupta A. Conformational stability, spectroscopic signatures and biological interactions of proton pump inhibitor drug lansoprazole based on structural motifs. *RSC Adv.* 2017, 7, 41573–41584. Doi: 10.1039/C7RA00130D.
9. Massoomi F., Savage J., Destache C.J. Omeprazole: A comprehensive review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 1993, 13, 46–59. Doi: 10.1002/j.1875–9114.1993.tb02689.x.
10. Poole P. Pantoprazole. *Am. J. Health–Syst. Pharm.* 2001, 58, 999–1008. Doi: 10.1093/ajhp/58.11.999.
11. Johnson T.J., Hedge D.D. Esomeprazole: A clinical review. *Am. J. Health–Syst. Pharm.* 2002, 59, 1333–1339. Doi: 10.1093/ajhp/59.14.1333.
12. <https://admetmesh.scbdd.com/>.
13. Xiong G., Wu Z., Yi J., Fu L., Yang Z., Hsieh C., Yin M., Zeng X., Wu C., Lu A., Chen X., Hou T., Cao D. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucl Acids Res* 2021, 49, W5–W14. Doi: 10.1093/nar/gkab255.
14. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
15. Meanwell N.A. Improving drug candidates by design: A focus on physicochemical properties as a means of improving compound disposition and safety. *Chem. Res. Toxicol.* 2011, 24, 1420–1456. Doi: 10.1021/tx200211v.
16. Shah K., Chhabra S., Shrivastava S.K. Benzimidazole: a promising pharmacophore. *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 5077–5104. Doi: 10.1007/s00044–013–0476–9.
17. Mustafa M., Inum J.Y. The importance of sulfur-containing motifs in drug design and discovery. *Expert Opin. Drug. Discov.* 2022, 17, 501–512. Doi: 10.1080/17460441.2022.2044783.
18. Chiodi D., Ishihara Y. The role of the methoxy group in approved drugs. *Eur. J. Med. Chem.* 2024, 273, 116364. Doi: 10.1016/j.ejmech.2024.116364.
19. Bassetto M., Ferla S., Pertusati F. Polyfluorinated groups in medicinal chemistry. *Future Med. Chem.* 2015, 7, 527–546. Doi: 10.4155/fmc.15.5.
20. Hutt A.J., Tan S.C. Drug chirality and its clinical significance. *Drugs* 1996, 52, 1–12. Doi: 10.2165/00003495–199600525–00003.

Стаття надійшла до редакції: 30.10.2024

## INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF THE CHEMICAL STRUCTURE OF PPI DRUGS ON THEIR ADMET PROFILE

Korol N., Frevlyk R., Slivka M.

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

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used to reduce stomach acid production and treat conditions such as gastroesophageal reflux disease, gastritis, peptic ulcers, and Barrett's esophagus. Proton pump inhibitors are also often used in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of erosions and ulcers of the gastrointestinal tract.

In the present study, an ADMET analysis (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) of three major Proton pump inhibitors, omeprazole, pantoprazole and esomeprazole, was performed. The analysis was performed using the ADMETlab platform, with the help of which pharmacokinetic properties were investigated. It was established that all three drugs meet the criteria for oral administration, have similar molecular weight and properties that ensure their effectiveness and safety in clinical use. The influence of the chemical structure of these drugs on their pharmacological properties was additionally analyzed and the best drug was determined based on the results obtained.

**Keywords:** proton pump inhibitors; ADMET; pharmacokinetic properties; omeprazole; pantoprazole; esomeprazole.

## References

1. Shin J.M., Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008, 10, 528–534. Doi: 10.1007/s11894-008-0098-4.
2. Jung D.H., Huh C.W., Lee S.K., Park J.C., Shin S.K., Lee Y.C. A Systematic review and meta-analysis of randomized control trials: Combination treatment with proton pump inhibitor plus prokinetic for gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2021, 27, 165–175. Doi: 10.5056/jnm20161..
3. Ward R.M., Kearns G.L. Proton pump inhibitors in pediatrics. Mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Pediatr. Drugs* 2023, 15, 119–131. Doi: 10.1007/s40272-013-0012-x.
4. Savarino V., Marabotto E., Zentilin P., Furnari M., Bodini G., De Maria C., Pellegata G., Coppo C., Savarino E. Proton pump inhibitors: use and misuse in the clinical setting. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2018, 11, 1123–1134. Doi: 10.1080/17512433.2018.1531703.
5. Shaker B., Ahmad S., Lee J., Jung C., Na D. *In silico* methods and tools for drug discovery. *Comput. Biol. Med.* 2021, 137, 104851. Doi: 10.1016/j.compbio.2021.104851.
6. Kar S., Leszczynski J. Open access *in silico* tools to predict the ADMET profiling of drug candidates. *Expert Opin Drug Discov.* 2020, 15, 1473–1487. Doi: 10.1080/17460441.2020.1798926.
7. Ferreira L.L.G., Andricopulo A.D. ADMET modeling approaches in drug discovery. *Drug. Discov. Today* 2019, 24, 1157–1165. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.03.015.
8. Agrawal M.M., Kumar A., Gupta A. Conformational stability, spectroscopic signatures and biological interactions of proton pump inhibitor drug lansoprazole based on structural motifs. *RSC Adv.* 2017, 7, 41573–41584. Doi: 10.1039/C7RA00130D.
9. Massoomi F., Savage J., Destache C.J. Omeprazole: A comprehensive review. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 1993, 13, 46–59. Doi: 10.1002/j.1875-9114.1993.tb02689.x.
10. Poole P. Pantoprazole. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2001, 58, 999–1008. Doi: 10.1093/ajhp/58.11.999.
11. Johnson T.J., Hedge D.D. Esomeprazole: A clinical review. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2002, 59, 1333–1339. Doi: 10.1093/ajhp/59.14.1333.
12. <https://admetmesh.scbdd.com/>.
13. Xiong G., Wu Z., Yi J., Fu L., Yang Z., Hsieh C., Yin M., Zeng X., Wu C., Lu A., Chen X., Hou T., Cao D. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucl Acids Res* 2021, 49, W5–W14. Doi: 10.1093/nar/gkab255.
14. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
15. Meanwell N.A. Improving drug candidates by design: A focus on physicochemical properties as a means of improving compound disposition and safety. *Chem. Res. Toxicol.* 2011, 24, 1420–1456. DOI: 10.1021/tx200211v.
16. Shah, K., Chhabra S., Shrivastava S.K. Benzimidazole: a promising pharmacophore. *Med. Chem. Res.* 2013, 22, 5077–5104. Doi: 10.1007/s00044-013-0476-9.
17. Mustafa M., Inum J.Y. The importance of sulfur-containing motifs in drug design and discovery. *Expert Opin. Drug. Discov.* 2022, 17, 501–512. Doi: 10.1080/17460441.2022.2044783.
18. Chiodi D., Ishihara Y. The role of the methoxy group in approved drugs. *Eur. J. Med. Chem.* 2024, 273, 116364. Doi: 10.1016/j.ejmech.2024.116364.
19. Bassetto M., Ferla S., Pertusati F. Polyfluorinated groups in medicinal chemistry. *Future Med. Chem.* 2015, 7, 527–546. Doi: 10.4155/fmc.15.5.
20. Hutt A.J., Tan S.C. Drug chirality and its clinical significance. *Drugs* 1996, 52, 1–12. Doi: 10.2165/00003495-199600525-00003.