

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 12, № 3(31), вересень – грудень 2019 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. В. В. Гладішев (Запоріжжя)
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)
проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)
проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)
д-р мед. наук Джєннарò Паганò (Неаполь, Італія)
проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)
проф. Клара Шертаєва (Шимкент, Республіка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Memphis, USA)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)



Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований

ДАК України в галузі фармацев-
тичних та медичних наук,
(Наказ Міністерства освіти
і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.)

Журнал включений

до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу,
рецензуються за процедурою
Double-blind.
Електронні копії опублікованих
статей передаються
до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ
протокол № 3 від 22.10.2019 р.
Підписано до друку
25.10.2019 р.

Редакція:

Начальник редакційно-
видавничого відділу
В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка
Ю.В. Полулан

Адреса редакції і видавця:

69035, Україна,
м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://pharmed.zsmu.edu.ua

Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x84/8.
© Папір крейдяний,
безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 10/19.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 12 No. 3 2019

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
http://pharmed.zsmu.edu.ua

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2019



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С.

Синтез, будова та властивості деяких похідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Федотов С. О., Гоцуля А. С.

Синтез і властивості деяких S-похідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону

Мєдвєдєва К. П., Донченко А. О., Васюк С. О.

Застосування похідних хінону для спектrophотометричного визначення лікарських засобів

Сафонов А. А., Захарський В. В.

Дослідження протитуберкульозної активності 5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Бігдан О. А.

Протисудомна активність 2-((5-(3-,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів

Шепета Ю. Л., Лозинський А. В., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б.

Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу

Карпун Є. О., Карпенко Ю. В., Парченко В. В., Панасенко О. І.

In silico дослідження нових похідних біс-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Бородіна Н. В., Ковальов В. М., Кошовий О. М., Гамуля О. В.

Мікроскопічні дослідження пагонів *Salix cinerea* L. флори України

Мозуль В. І., Аксьонова І. І., Панасенко О. І.

Дослідження хімічного складу волошки розлогої

Мига М. М., Кошовий О. М., Ільїна Т. В., Бородіна Н. В., Скибіцька М. І.

Дослідження фенольних сполук листя нефармакопейних видів роду *Salvia* флори України

Івасюк І. М., Марчишин С. М., Будняк Л. І.

Дослідження морфолого-анатомічної будови трави смикавця їстівного (*Cyperus esculentus* L.)

Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладішев В. В.

Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення ноопепту з назальної лікарської форми

Аль Насир Ейяд, Дроздов А. Л., Лисянская А. П., Харapoнова Е. Б.

Изучение влияния основ-носителей на биологическую активность вазопрессина в трансбуккальных лекарственных формах

ORIGINAL RESEARCH

238 Hotsulia A. S.

Synthesis, structure and properties of some 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

245 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione

250 Miedvedieva K. P., Donchenko A. O., Vasiuk S. O.

Application of quinone derivatives for spectrophotometric determination of drugs

256 Safonov A. A., Zazharskyi V. V.

Anti-tuberculosis activity research of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol

260 Bihdan O. A.

Anticonvulsant activity 2-((5-(3-(4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)-1-arylethanone

266 Shepeta Yu. L., Lozynskyi A. V., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.

The study of antiexudative action of S-alkylated 1,3,4-oxadiazole-3-thione derivatives

270 Karpun Ye. O., Karpenko Yu. V., Parchenko V. V., Panasenko O. I.

In silico study of new bis-3R, 4R'-5-(((1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives

276 Borodina N. V., Kovalov V. M., Koshovyi O. M., Hamulia O. V.

Microscopic research of shoots of the *Salix cinerea* L. of Ukrainian flora

285 Mozul V. I., Aksonova I. I., Panasenko O. I.

The study of chemical composition of *Centaurea diffusa* Lam.

291 Myha M. M., Koshovyi O. M., Ilina T. V., Borodina N. V., Skybitska M. I.

Research in phenolic compounds in leaves of non-pharmacopoeial species of the genus *Salvia* from Ukrainian flora

298 Ivasiuk I. M., Marchyshyn S. M., Budniak L. I.

Research morphological and anatomical structure of herb *Cyperus esculentus* (*Cyperus esculentus* L.)

304 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V.

Study of excipients influence on the noopept releasing from the nasal dosage form

309 Al Nasir Eiad, Drozdov O. L., Lysianska H. P., Kharaponova O. B.

Study of influence of base-vehicle on biological activity of vasopressin in the transbuccal dosage forms



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бушусєва І. В., Борисенко Н. М.

Впровадження нових технологій і фінансове забезпечення інноваційної діяльності фармацевтичної галузі сектора ветеринарної медицини на основі розвитку пріоритетних напрямів регіонів України

Жамалі Карім, Ткаченко Н. О., Гладисhev В. В., Рижкова С. Є.

Дослідження вітчизняного ринку засобів на основі міноксидилу та його похідних, що використовуються при алопеції

Гоцуля А. С., Міколасюк О. О., Британова Т. С., Книш Є. Г.

Аналіз ринку дієтичних добавок, що впливають на органи дихання

Кілесєва О. П., Бушусєва І. В.

Аналіз застосування лікарських косметичних засобів в комплексній терапії акне та розацеа в умовах амбулаторного лікування (на прикладі Запорізької області)

Колесник М. Ю., Соколова М. В.

Ефективність терапії валсартаном із гідрохлортиазидом та її вплив на стан міокарда лівого передсердя в жінок із гіпертонічною хворобою у стані постменопаузи

Самура Б. Б., Панасенко М. О.

Стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Ніканоров О. К., Кормільцев В. В., Жарова І. О., Лазарева О. Б., Кравчук Л. Д.

Динаміка показників електроспондилографії осіб із болями у спині під впливом програми фізичної реабілітації. Фізична реабілітація осіб із болями у спині

Дорошенко Е. Ю., Малахова С. М., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Шаповалова І. В., Сазанова І. О., Олійник М. О., Світлична Т. С.

Терапевтичні вправи у процесі фізичної реабілітації спортсменів із травматичними ушкодженнями опорно-рухового апарату (на матеріалі футзалу)

Варакута О. А., Куц О. Г.

Реактивність лімфоїдного компонента пародонта під час використання різних пломбувальних матеріалів на тлі експериментального цукрового діабету

Гюльгез Несліхан Ташкурт Гекім, Аслі Метін Махмутоглу, Сезгін Гюнез, Ахмет Тевфік Сунтер

Оцінювання практики створення родоводу та застосування стандартизованого пацієнта студентами медичного факультету

Аніщенко М. А.

Інформована згода в педіатричній практиці: проблеми українського законодавства та перспективи їх вирішення

З ювілеєм!

ORIGINAL RESEARCH

314 Bushuieva I. V., Borysenko N. M.

The introduction of new technologies and financial support for the innovational pharmaceutical industry in the veterinary medicine sector based on the development of priority areas of the Ukrainian regions

322 Gamali Karim, Tkachenko N. O., Hladyshev V. V., Ryzhkova S. Ye.

Research of domestic market medicinal agents based on Minoxidil and its derivatives that are used in treatments for Alopecia

329 Hotsulia A. S., Mikolasiuk O. O., Brytanova T. S., Knysh Ye. H.

Market analysis of dietary supplements that affect the respiratory function

334 Kiliieva O. P., Bushuieva I. V.

Analysis of the use of cosmetics in the combination therapy of acne and rosacea in the outpatient treatment (the Zaporizhzhia region case)

339 Kolesnyk M. Yu., Sokolova M. V.

The effectiveness of therapy with valsartan and hydrochlorothiazide and its effect on the left atrial myocardium condition in women with arterial hypertension in postmenopause

346 Samura B. B., Panasenko M. O.

Cariohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

352 Nikanorov O. K., Kormiltsev V. V., Zharova I. O., Lazareva O. B., Kravchuk L. D.

Dynamics of the electrospindilography indices of the individuals with back pain under the influencing of the physical rehabilitation program. Physical rehabilitation of the individuals with back pain

357 Doroshenko E. Yu., Malakhova S. M., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Shapovalova I. V., Sazanova I. O., Oliinyk M. O., Svitlychna T. S.

Therapeutic exercises in the process of physical rehabilitation of athletes with traumatic injuries of the musculoskeletal system (based on futsal)

365 Varakuta O. A., Kushch O. H.

Reactivity of the lymphoid component of the periodontium using various filling materials against experimental diabetes mellitus

372 Gulgez Neslihan Taşkurt Hekim, Asli Metin Mahmutoglu, Sezgin Gunes, Ahmet Tevfik Sünter

Assessment of practice of pedigree drawing and application of standardized patient in medical faculty students

379 Anishchenko M. A.

Informed consent in pediatric practice: problems of Ukrainian legislation and prospects for their solution

385 Happy anniversary!



Synthesis, structure and properties of some 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

A. S. Hotsulia*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Pyrrrole, 1,2,4-triazole and indole derivatives belong to the group of aza-heterocyclic compounds, which have been associated with significant advances in the development of new drugs. Combining these heterocycles in one molecule increases the likelihood of detecting among these compounds substances with a certain kind of biological activity.

The aim of the work was to optimize the conditions of synthesis and study the properties of S-alkyl derivatives of 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol containing pyrrole and indolpropane fragments in their structure.

Materials and methods. Pyrrole and indole-3-butyric acid were used as key starting reagents. 4-Phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol was obtained by acylation, hydrazinolysis, nucleophilic addition of phenylisothiocyanate followed by intramolecular heterocyclization. For the synthesis of 5-(3-(indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol, the reaction of the interaction of the potassium salt of indole-3-butyric acid with bromethane was carried out to obtain the appropriate ester. Subsequent stages of chemical conversion included hydrazinolysis reactions, the addition of phenylisothiocyanate, and alkaline cyclization. The structure of the obtained compounds was confirmed by data of elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy and IR-spectrophotometry. The individuality of substances was established by using high performance liquid chromatography with diode-array and mass spectrometric detection.

Results. S-alkyl derivatives of 5-(3-(indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol and 4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol have been synthesized and their structure was established and studied physical properties. The synthesized compounds have been subjected to the *in silico* molecular docking study against the kinases of anaplastic lymphoma by using the 2XP2 ligand, lanosterol 14- α -demethylase by using the 3LD6 ligand, cyclooxygenase-2 by using the ligand which were downloaded from the protein data bank (PDB).

Conclusions. Molecular docking has shown the ability of the synthesized compounds to influence the kinase activity of anaplastic lymphoma, cyclooxygenase-2 and lanosterol-14- α -demethylase.

Синтез, будова та властивості деяких похідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу

A. С. Гоцуля

Похідні піролу, 1,2,4-тріазолу та індолу належать до групи азаетероциклічних сполук, з використанням яких пов'язані значущі успіхи у сфері створення нових лікарських засобів. Поєднання цих гетероциклів в одній молекулі дає змогу підвищити ймовірність виявлення серед відзначених сполук речовин із певним видом біологічної активності.

Мета роботи – оптимізація умов синтезу та дослідження властивостей S-алкілпохідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу, які містять у своїй структурі пірольний та індолпропановий фрагменти.

Матеріали та методи. Як ключові вихідні реагенти використали пірол та індол-3-бутанову кислоту. За допомогою реакцій ацилювання, гідразинолізу, нуклеофільного приєднання фенілізотіоціанату з наступною внутрішньомолекулярною гетероциклізацією одержали 4-феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол. Для синтезу 5-(3-(індол-3-іл)пропіл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу попередньо провели реакцію взаємодії калієвої солі індол-3-бутанової кислоти з брометаном, що дало змогу одержати відповідний естер. Наступні стадії хімічного перетворення включали реакції гідразинолізу, приєднання фенілізотіоціанату та лужної циклізації. Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії та ІЧ-спектроскопії. Індивідуальність речовин встановлена за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з діодно-матричною та мас-спектрометричною детекцією.

Результати. Синтезували S-алкілпохідні 5-(3-(індол-3-іл)пропіл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіолу та 4-феніл-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу, довели їхню будову та дослідили фізичні властивості. Синтезовані сполуки піддані докінговим дослідженням *in silico* для визначення можливого впливу на кіназу анапластичної лімфоми з використанням ліганду 2XP2, ланостерол 14- α -деметилазу з використанням ліганду 3LD6, циклооксигеназу-2 з використанням ліганду 4Z0L, які одержані з Банку даних білків (PDB).

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184166>

UDC: 547.748.3'792'367.057.022.03
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184166

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 238–244

Key words: pyrrole, 1,2,4-triazole, indole, physical-chemical properties, molecular docking.

*E-mail: andrey.goculya@gmail.com

Received: 08.08.2019 // Revised: 25.08.2019 // Accepted: 31.08.2019

Висновки. Молекулярний докінг показав здатність синтезованих сполук впливати на активність кінази анапластичної лімфоми, ланостерол 14- α -деметилази та циклооксигенази-2.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, пірол, індол, фізико-хімічні властивості, молекулярний докінг.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 238–244

Синтез, строение и свойства некоторых производных 5-R-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиола

А. С. Гоцуля

Производные пиррола, 1,2,4-триазола и индола относятся к группе азаетероциклических соединений, с использованием которых связаны значительные успехи в области создания новых лекарственных средств. Сочетание данных гетероциклов в одной молекуле позволяет повысить вероятность установления среди указанных соединений веществ с определенным видом биологической активности.

Цель работы – оптимизация условий синтеза и исследования свойств S-алкилпроизводных 5-R-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиола, содержащих в своей структуре пиррольный и индолпропановый фрагменты.

Материалы и методы. В качестве ключевых исходных реагентов использованы пиррол и индол-3-бутановая кислота. С помощью реакций ацилирования, гидразиолиза, нуклеофильного присоединения фенилизотиоцианата с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией получен 4-фенил-5-(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиол. Для синтеза 5-(3-(индол-3-ил)пропил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиола предварительно проведена реакция взаимодействия калиевой соли индол-3-бутановой кислоты с бромэтаном, что позволило получить соответствующий эфир. Следующие стадии химического превращения включали реакции гидразиолиза, присоединение фенилизотиоцианата и щелочной циклизации. Структура полученных соединений подтверждена данными элементного анализа, ^1H ЯМР-спектроскопии и ИК-спектрофотометрии. Индивидуальность веществ установлена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричной и масс-спектрометрической детекцией.

Результаты. Синтезированы S-алкилпроизводные 5-(3-(индол-3-ил)пропил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиола и 4-фенил-5-(пиррол-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиола, доказано их строение и исследованы физические свойства. Синтезированные соединения подвергнуты докинговым исследованиям *in silico* для определения возможного влияния на киназу анапластической лимфомы с использованием лиганда 2XP2, ланостерол 14- α -деметилазы с использованием лиганда 3LD6, ЦОГ-2 с использованием лиганда 4Z0L, которые получены из Банка данных белков (PDB).

Выводы. Молекулярный докиннг продемонстрировал возможность синтезированных соединений влиять на активность киназы анапластической лимфомы, ланостерол 14- α -деметилазы и циклооксигеназы-2.

Ключевые слова: пиррол, 1,2,4-триазол, индол, физико-химические свойства, молекулярный докиннг.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 238–244

Research in the field of indole compounds has been and remains relevant in the chemistry of heterocycles [1–3]. The reason for this interest is the participation of indole derivatives in the metabolic processes of living systems as biologically active compounds [6]. Derivatives of 1,2,4-triazole and pyrrole, which are structural fragments of a number of known drugs, are of no less interest [4,5]. A variety of chemical modification methods that can be used with respect to these heterocyclic systems, high biological potential with low toxicity give these objects of research all the signs of relevance and practical significance. During the last few years derivatives of indole have attracted much attention because of their special biological activity in medicine and agriculture.

Aim

The aim of our work was to search for promising compounds from the point of biological activity in a series of derivatives that combine heterocyclic fragments of pyrrole, 1,2,4-triazole, and indole.

Materials and methods

The study of physical-chemical properties of the obtained compounds was carried out using methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting points were determined

in open capillary tubes in a “Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100” (SRS, USA). The elemental analysis (C, H, N) were performed using the “Elementar vario EL cube” analyzer (Elementar Analysensysteme, Germany). IR spectra (4000 – 400 cm^{-1}) were taken off the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). ^1H NMR spectra (400 MHz) were recorded at “Varian-Mercury 400” spectrometer with SiMe_4 as internal standard in $\text{DMSO}-d_6$ solution. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the instrument “Agilent 1260 Infinity HPLC” equipped with a mass spectrometer “Agilent 6120” (method of ionization – electrospray (ESI)).

Chemistry

Sodium 4-(indol-3-yl)butanoate. To a mixture of 0.01 mol of 4-(indol-3-yl)butyric acid and 0.01 mol of sodium bicarbonate was added 15 ml of water. This mixture was boiled for 7 hours and evaporated.

Ethyl 4-(indol-3-yl)butanoate. A mixture of 0.01 mol of sodium 4-(indol-3-yl)butanoate was dissolved in 15.0 ml of DMSO at 80 $^\circ\text{C}$ and the equivalent of ethyl bromide was added. It was heated at 80 $^\circ\text{C}$ for 12 hours. Cooled down. The resulting solution was slowly poured into 60 ml of water. Orange oil was immediately formed and crystallized into orange crystals. This compound had a characteristic unpleasant odor. The crystalline precipitate formed was filtered off and dried.

4-(Indol-3-yl)butanhydrazide. To a solution of 0.01 mol of ethyl 4-(indol-3-yl)butanoate in 20 ml of ethanol was added 0.022 mol of hydrazine monohydrate. It was heated to boiling for 6 hours. The resulting solution was slowly poured into 60 ml of water. Yellow crystals were formed immediately. The crystalline precipitate formed was filtered off and dried.

2-(4-(Indol-3-yl)butanoyl)-N-phenylhydrazinocarbothioamide. 4-(Indol-3-yl)-butanhydrazide was dissolved in a minimal amount of propan-2-ol and the equivalent of phenylisothiocyanate was added. It was heated for 6 hours. It was evaporated to form light yellow oil which gradually crystallized.

5-(3-(Indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol. To 0.01 mol of synthesized 2-(4-(indol-3-yl)butanoyl)-N-phenylhydrazinocarbothioamide was added 0.011 mol of NaOH as a 7% solution, heated to dissolution and 1 hour afterwards. Then 10 ml of water was added and neutralized with ethane acid. A white crystalline precipitate is formed. This compound was crystallized from propan-2-ol.

Alkylderivatives of 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol. To dissolved in 30 ml of propan-1-ol mixture of 0.005 mol of the corresponding thiol and an equivalent amount of sodium hydroxide was added an equivalent amount of halogenalkane (iodomethane, iodoethane, 1-bromopropane, 1-bromobutane, 1-bromopentane, 1-bromohexane, 1-bromoheptane, 1-bromooctane, 1-bromononane, 1-bromodecane). This mixture was heated for 2 hours, cooled, the precipitate was filtered, washed with water and crystallized from methanol.

Molecular docking

Molecular docking was performed to obtain structural information on the interaction of the synthesized compounds and the corresponding biological structure. For this purpose, the X-ray crystal structures of the corresponding biological targets from the protein database (PDB-ID) in complex with the standard ligand were previously downloaded: kinases of anaplastic lymphoma in the complex of crizotinib (2XP2), lanosterol 14- α -demethylase with ketoconazole (3LD6), cyclooxygenase-2 with indomethacin (4Z0L). The ligands (crizotinib, ketoconazole, indomethacin) were previously removed from the primary structures. It was carried out the joining of different ligands to the protein using AUTODOCK. The conformations of the ligand were analyzed in terms of energy, hydrogen bonding and hydrophobic interaction between the ligand and the receptor protein. A detailed analysis of the ligand-receptor interactions was performed and the final coordinates of the ligand and receptor were saved as pdb files. The binding energy (FEB) of all compounds was calculated.

Results and discussion

Optimal conditions were determined and 5-(3-(indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol, 4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol with their new derivatives were synthesized. Acetylation reactions in diethyl ether, nucleophilic substitution, addition in an alcoholic medium, and intermolecular alkaline heterocyclization were used to obtain

the starting thiol. The preparation of the original 4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol and its physical-chemical properties were described in previous work [7]. The alkylation reactions were carried out with the synthesized thiols. The structure of the obtained compounds was confirmed by ^1H NMR spectroscopy, chromatographic mass spectrometry and elemental analysis.

According to the IR spectroscopic data of the compounds 2.7, 2.8 which have triazole-3-thione structure, the observation of C=S stretching bands at 1380–1365 cm^{-1} and the absence of an absorption at about 2595–2550 cm^{-1} region cited for SH group have proved that these compounds were in the thionic form. In the IR-spectrum of synthesized alkyl derivatives observe deformation vibrations of alkyl groups in ranges from 630 to 1400 cm^{-1} and H-C-H fragment in a narrow area of frequency 1475–1370 cm^{-1} . For example, for CH_3 -group δ -vibrations occupied area at 1373–1380 cm^{-1} . Valence vibrations of bonds of C-H alkyl groups form bands in area 3100–2850 cm^{-1} . 840–780 cm^{-1} occupies a band of average intensity with a complex circuit that has several peaks (skeletal vibrations of C-C bonds). The synthesized compounds are also characterized by valence vibrations of the C=C bond of the aromatic rings at 1563–1515 cm^{-1} .

In the ^1H NMR spectra of compounds (2.2, 2.6, 2.8, 2.19-2.28) NH proton of the indole ring was seen as singlet at about 10.88–10.14 ppm. The integral intensity of the multiplet signals of the phenyl substituent protons, which are in the range 7.58–6.96 ppm, corresponds to their number in the proposed structures. The signal due to indol- CH_2 -methylene protons, present in all compounds, appeared at 3.03–2.09 ppm, as triplet or multiplet. Protons of the S-alkyl fragments (2.9–2.28) resonate in a strong field as a triplet or multiplet in area 3.21–0.84 ppm.

In the chromatic mass spectra, individual peaks of quasimolecular ions $[M+1]$ are recorded, which have a high intensity, which confirms the structure and identity of the compounds 2.7, 2.8-2.28.

2-(4-(Indol-3-yl)propyl)-N-phenylhydrazine-1-carbothioamide (2.4). Yield 89%, m. p. 132–133 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR, δ (ppm): 1.09 (t, 3H, CH_3), 1.98 (q, 2H, CH_2), 2.36 (t, 2H, CH_2), 3.12 (m, 2H, CH_2), 3.42 (q, 2H, CH_2), 3.55 (s, 2H, Ar- CH_2), 6.96 (m, 1H, H-5), 7.05 (m, 1H, H-6), 7.21 (d, 1H, CH), 7.32 (d, 1H, H-7), 7.55 (d, 1H, H-4), 7.78 (t, 1H, NH-NH-CS-NH), 9.08 (d, 1H, NH-NH-CS-NH), 9.62 (d, 1H, NH-NH-CS-NH), 10.88 (s, 1H, NH indole). Anal. calcd. (%) for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$: C, 59.18; H, 6.62; N, 18.41. Found: C, 59.04; H, 6.63; N, 18.45.

5-(3-(Indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (2.8). Yield 91%, m. p. 191–192 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR, δ (ppm): 2.11–2.14 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.39 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.94–2.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 6.98 (t, 1H, H-5 indole), 7.06 (t, 1H, CH indole), 7.09 (t, 1H, H-6), 7.24–7.29 (m, 2H, H-7 CH indole), 7.41–7.45 (dd, 2H, C_6H_5), 9.44 (s, 1H, NH-NH-CS-NH), 9.61 (d, 1H, NH-NH-CS-NH), 9.65 (d, 1H, NH-NH-CS-NH), 10.55 (s, 1H, NH indole), 13.45 (s, 1H, SH). Anal. calcd. (%) for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$: C 68.24; H 5.43; N 16.75; 9.59. Found: C 68.08; H 5.42; N 16.71; 9.61.

3-(Methylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.9). Yield: 71 %; m. p.: 168-171 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.87 (dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 1H, CH pyrrol), 7.56 – 7.51 (m, 3H, C₆H₅), 7.45 (d, 2H, C₆H₅), 7.41 – 7.35 (m, 2H, C₆H₅), 7.20 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 1H, CH pyrrol), 6.94 (d, 1H, CH pyrrol), 2.75 (s, 3H, CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₃H₁₂N₄S: C, 60.92; H, 4.72; N, 21.86; S, 12.51. Found: C, 61.07; H, 4.71; N, 21.92; S, 12.48.

3-(Ethylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.10). Yield: 74 %; m. p.: 189-191 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.92 (dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 1H, CH pyrrol), 7.56 – 7.46 (m, 3H, C₆H₅), 7.40 (d, 2H, C₆H₅), 7.20 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 1H, CH pyrrol), 6.94 (d, 1H, CH pyrrol), 3.20 (q, $J = 5.1$ Hz, 2H, CH₂), 1.41 (t, $J = 5.1$ Hz, 3H, CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₄H₁₄N₄S: C, 62.20; H, 5.22; N, 20.72; S, 11.86. Found: C, 62.05; H, 5.21; N, 20.77; S, 11.89.

4-Phenyl-3-(propylthio)-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.11). Yield: 83 %; m. p.: 177-179 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.92 (dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 1H, CH pyrrol), 7.54 – 7.49 (m, 3H, C₆H₅), 7.41 (d, 2H, C₆H₅), 7.24 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 1H, CH pyrrol), 6.93 (d, 1H, CH pyrrol), 3.07 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.73-1.70 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.04 (t, $J = 5.3$ Hz, 3H, S-(CH₂)₂-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₅H₁₆N₄S: C, 63.35; H, 5.67; N, 19.70; S, 11.27. Found: C, 63.19; H, 5.68; N, 19.65; S, 11.30.

3-(Butylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.12). Yield: 76 %; m. p.: 193-195 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.92 (dd, $J = 6.6, 1.7$ Hz, 1H, CH pyrrol), 7.55 – 7.44 (m, 5H, C₆H₅), 7.25 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 1H, CH pyrrol), 6.93 (d, 1H, CH pyrrol), 3.15 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.71-1.68 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.43-1.39 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-CH₃), 0.95 (t, $J = 5.3$ Hz, 3H, S-(CH₂)₃-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₆H₁₈N₄S: C, 64.40; H, 6.08; N, 18.78; S, 10.74. Found: C, 64.56; H, 6.09; N, 18.73; S, 10.71.

3-(Pentylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.13). Yield: 71 %; m. p.: 217-219 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.98 (dd, $J = 6.7, 1.7$ Hz, 1H, CH pyrrol), 7.57 – 7.53 (m, 3H, C₆H₅), 7.47 (d, 2H, C₆H₅), 7.25 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 1H, CH pyrrol), 6.91 (d, 1H, CH pyrrol), 3.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.71-1.68 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.42 – 1.37 (m, 4H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH₃), 0.90 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, S-(CH₂)₄-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₇H₂₀N₄S: C, 65.35; H, 6.45; N, 17.93; S, 10.26. Found: C, 65.17; H, 6.46; N, 17.88; S, 10.29.

3-(Hexylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.14). Yield: 75 %; m. p.: 265-268 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.95 (dd, $J = 6.6, 1.7$ Hz, 1H, CH pyrrol), 7.58 – 7.53 (m, 3H, C₆H₅), 7.46 (d, 2H, C₆H₅), 7.26 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 1H, CH pyrrol), 6.93 (d, 1H, CH pyrrol), 3.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.70-1.67 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.35 – 1.28 (m, 6H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃), 0.93 – 0.87 (m, 3H, S-(CH₂)₅-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₈H₂₂N₄S: C, 66.22; H, 6.79; N, 17.16; S, 9.82. Found: C, 66.07; H, 6.78; N, 17.20; S, 9.84.

3-(Heptylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.15). Yield: 71 %; m. p.: 170-172 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 7.99 (dd, $J = 6.7, 1.7$ Hz, 1H, CH pyrrol), 7.57 – 7.53 (m, 3H, C₆H₅), 7.49 (d, 2H, C₆H₅), 7.25 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 1H, CH

pyrrol), 6.94 (d, 1H, CH pyrrol), 3.18 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.73-1.69 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.37 – 1.29 (m, 8H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₄-CH₃), 0.94 – 0.89 (m, 3H, S-(CH₂)₆-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₁₉H₂₄N₄S: C, 67.02; H, 7.11; N, 16.46; S, 9.42. Found: C, 67.19; H, 7.12; N, 16.42; S, 9.39.

3-(Octylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.16). Yield: 71 %; m. p.: 143-145 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 8.02 (dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 1H, CH pyrrol), 7.58 – 7.53 (m, 3H, C₆H₅), 7.43 (d, 2H, C₆H₅), 7.24 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 1H, CH pyrrol), 6.88 (d, 1H, CH pyrrol), 3.16 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.74-1.69 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.32 – 1.24 (m, 10H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₅-CH₃), 0.94 – 0.89 (m, 3H, S-(CH₂)₇-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₂₀H₂₆N₄S: C, 67.76; H, 7.39; N, 15.80; S, 9.04. Found: C, 67.61; H, 7.40; N, 15.76; S, 9.06.

3-(Nonylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.17). Yield: 71 %; m. p.: 138-140 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 8.00 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 3H, C₆H₅), 7.44 (d, 2H, C₆H₅), 7.25 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 1H, CH pyrrol), 6.87 (d, 1H, CH pyrrol), 3.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.72-1.68 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.31 – 1.22 (m, 12H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₆-CH₃), 0.92 – 0.85 (m, 3H, S-(CH₂)₈-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₂₁H₂₈N₄S: C, 68.44; H, 7.66; N, 15.20; S, 8.70. Found: C, 68.61; H, 7.65; N, 15.24; S, 8.68.

3-(Decylthio)-4-phenyl-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole (2.18). Yield: 71 %; m. p.: 168-171 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 8.02 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 1H, CH pyrrol), 7.61 – 7.54 (m, 3H, C₆H₅), 7.40 (d, 2H, C₆H₅), 7.24 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 1H, CH pyrrol), 6.85 (d, 1H, CH pyrrol), 3.15 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, S-CH₂-(CH₂)₈-CH₃), 1.74 – 1.72 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.29 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.27 – 1.21 (m, 12H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₆-CH₃), 0.93 – 0.85 (m, 3H, S-(CH₂)₉-CH₃). Anal. calcd. (%) for C₂₂H₃₀N₄S: C, 69.07; H, 7.90; N, 14.65; S, 8.38. Found: C, 68.93; H, 7.92; N, 14.68; S, 8.36.

3-(3-(5-(Methylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.19). Yield: 82 %; m. p.: 226-228 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 10.16 (s, 1H, NH indole), 7.45-7.38 (dd, 2H, C₆H₅), 7.37 (d, 1H, H-7 CH indole), 7.18 (d, 1H, H-2 indole), 7.13 (t, 1H, H-6 indole), 7.01 (t, 1H, H-5 indole), 2.97 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.75 (s, 3H, CH₃), 2.34 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.09 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂). Anal. calcd. for C₂₀H₂₀N₄S: C, 68.94; H, 5.79; N, 16.08; S, 9.20. Found: C, 68.77; H, 5.80; N, 16.04; S, 9.22.

3-(3-(5-(Ethylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.20). Yield: 76 %; m. p.: 231-233 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 10.17 (s, 1H, NH indole), 7.57-7.51 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48-7.45 (t, 1H, C₆H₅), 7.38-7.33 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅); 7.17 (d, 1H, C²H indole), 7.13 (t, 1H, C⁶H indole); 7.04 (t, 1H, C⁵H indole); 3.21-3.19 (m, 2H, S-CH₂-CH₃), 3.01 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.89 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.41 (t, 3H, S-CH₂-CH₃). Anal. calcd. for C₂₁H₂₂N₄S: C, 69.58; H, 6.12; N, 15.46; S, 8.84. Found: C, 69.73; H, 6.11; N, 15.49; S, 8.82.

3-(3-(4-Phenyl-5-(propylthio)-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.21). Yield: 69 %; m. p.: 202-204 °C; ¹H NMR, δ (ppm): 10.15 (s, 1H, NH indole), 7.59-7.52 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48 (t, 1H, C₆H₅), 7.37-7.32 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅);

7.20 (d, 1H, C²H indole), 7.14 (t, 1H, C⁶H indole), 7.06 (t, 1H, C⁵H indole), 3.17 (t, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 3.03 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.87 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.29-2.25 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.76-1.73 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.07 (t, 3H, S-(CH₂)₂-CH₃). Anal. calcd. for C₂₂H₂₄N₄S C, 70.18; H, 6.43; N, 14.88; S, 8.51. Found: C, 70.02; H, 6.42; N, 14.85; S, 8.53.

3-(3-(5-(Butylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.22). Yield: 75 %, m. p.: 286-288 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.19 (s, 1H, NH indole), 7.55-7.49 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48 (t, 1H, C₆H₅), 7.36-7.31 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅), 7.19 (d, 1H, C²H indole), 7.12 (t, 1H, C⁶H indole), 7.05 (t, 1H, C⁵H indole), 3.19 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 3.01 (2H, t, CH₂-CH₂-CH₂), 2.88 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.70-1.67 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.39-1.36 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-CH₃), 1.06 (t, 3H, S-(CH₂)₃-CH₃). Anal. calcd. for C₂₃H₂₆N₄S C, 70.73; H, 6.71; N, 14.35; S, 8.21. Found: C, 70.55; H, 6.69; N, 14.39; S, 8.23.

3-(3-(5-(Pentylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.23). Yield: 78 %, m. p.: 217-219 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.18 (s, 1H, NH indole), 7.55-7.49 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.46 (t, 1H, C₆H₅), 7.34-7.29 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅), 7.19 (d, 1H, C²H indole), 7.13 (t, 1H, C⁶H indole), 7.06 (t, 1H, C⁵H indole); 3.13 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 3.02 (2H, t, CH₂-CH₂-CH₂), 2.89 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.69-1.66 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.41-1.36 (m, 4H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH₃), 0.92 (t, 3H, S-(CH₂)₄-CH₃). Anal. calcd. for C₂₄H₂₈N₄S C, 71.25; H, 6.98; N, 13.85; S, 7.92. Found: C, 71.42; H, 7.00; N, 13.82; S, 7.90.

3-(3-(5-(Hexylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.24). Yield: 81 %, m. p.: 265-268 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.19 (s, 1H, NH indole); 7.51-7.57 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.45 (t, 1H, C₆H₅), 7.34-7.29 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅); 7.18 (d, 1H, C²H indole), 7.13 (t, 1H, C⁶H indole); 7.08 (t, 1H, C⁵H indole); 3.22 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.88 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.76-1.73 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.40-1.36 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.33-1.27 (m, 4H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₂-CH₃), 0.94 (t, 3H, S-(CH₂)₅-CH₃). Anal. calcd. for C₂₅H₃₀N₄S C, 71.73; H, 7.22; N, 13.38; S, 7.66. Found: 71.57; H, 7.20; N, 13.41; S, 7.68.

3-(3-(5-(Heptylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.25). Yield: 64 %, m. p.: 197-199 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.18 (s, 1H, NH indole); 7.57-7.52 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48 (t, 1H, C₆H₅), 7.37-7.35 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅); 7.18 (d, 1H, C²H indole), 7.12 (t, 1H, C⁶H indole), 7.06 (t, 1H, C⁵H indole); 3.17-3.14 (m, 2H, S-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 3.00 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.89 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.20-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.76-1.72 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.48-1.45 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.41-1.39 (m, 6H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₃-CH₃), 0.91 (t, 3H, S-(CH₂)₆-CH₃). Anal. calcd. for C₂₆H₃₂N₄S C, 72.18; H, 7.46; N, 12.95; S, 7.41. Found: C, 72.36; H, 7.48; N, 12.92; S, 7.39.

3-(3-(5-(Octylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.26). Yield: 76 %, m. p.: 241-243 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.17 (s, 1H, NH indole), 7.59-7.54 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48 (t, 1H, C₆H₅), 7.39-7.35 (m, 3H, C⁷H indole,

C₆H₅), 7.21 (d, 1H, C²H indole), 7.14 (t, 1H, C⁶H indole); 7.07 (t, 1H, C⁵H indole); 3.22 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.87 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.17 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.68-1.71 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.28-1.45 (m, 10H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₅-CH₃), 0.84-0.88 (t, 3H, S-(CH₂)₇-CH₃). Anal. calcd. for C₂₇H₃₄N₄S C, 72.61; H, 7.67; N, 12.54; S, 7.18. Found: C, 72.44; H, 7.65; N, 12.57; S, 7.20.

3-(3-(5-(Nonylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.27). Yield: 77 %, m. p.: 229-231 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.13 (s, 1H, NH indole), 7.56-7.52 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.45 (t, 1H, C₆H₅), 7.32-7.29 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅); 7.18 (d, 1H, C²H indole), 7.12 (t, 1H, C⁶H indole); 7.07 (t, 1H, C⁵H indole); 3.19-3.16 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 2.99 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.88 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.19-2.16 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.70-1.66 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.48-1.42 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.38-1.25 (m, 10H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₅-CH₃), 0.88 (t, 3H, S-(CH₂)₈-CH₃). Anal. calcd. for C₂₈H₃₆N₄S C, 73.00; H, 7.88; N, 12.16; S, 6.96. Found: C, 72.83; H, 7.86; N, 12.19; S, 6.98.

3-(3-(5-(Decylthio)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)propyl)indole (2.28). Yield: 68 %, m. p. 214-216 °C ; ¹H NMR, δ (ppm): 10.16 (s, 1H, NH indole), 7.56-7.51 (m, 3H, C⁴H indole, C₆H₅), 7.48 (t, 1H, C₆H₅), 7.38-7.34 (m, 3H, C⁷H indole, C₆H₅); 7.17 (d, 1H, C²H indole), 7.11-7.09 (t, 1H, C⁶H indole); 7.07-7.04 (t, 1H, C⁵H indole); 3.16-3.12 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 3.01 (2H, t, CH₂-CH₂-CH₂), 2.89-2.87 (t, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 2.15-2.12 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.67-1.63 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.48-1.44 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.39-1.31 (m, 12H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₆-CH₃), 0.92 (t, 3H, S-(CH₂)₉-CH₃). Anal. calcd. for C₂₉H₃₈N₄S C, 73.37; H, 8.07; N, 11.80; S, 6.75. Found: C, 73.52; H, 8.09; N, 11.77; S, 6.73.

Molecular modeling was performed to evaluate in advance the prospects of further biological testing *in vitro* for the presence of antagonistic activity. A series of test compounds showed binding levels, at the average and below average, according to scoring functions. Docking experiments of synthesized compounds (2.8, 2.19–2.28) with the 2XP2 (ALK tyrosine kinase receptor) receptor revealed that compounds 2.8, 2.19 and 2.20 are the most active with a calculated binding energy of 7.6 kcal/mol (Table 1).

Table 1. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with anaplastic lymphoma kinase (2XP2)

N	*E _{min} , kcal/mol	N	*E _{min} , kcal/mol
2.8	-7,6	2.24	-7,2
2.19	-7,6	2.25	-7,3
2.20	-7,6	2.26	-7,1
2.21	-7,4	2.27	-7,1
2.22	-7,4	2.28	-7,2
2.23	-7,3	Crizotinib	-9,4

*E_{min}: the minimum energy of complex formation, kcal/mol.

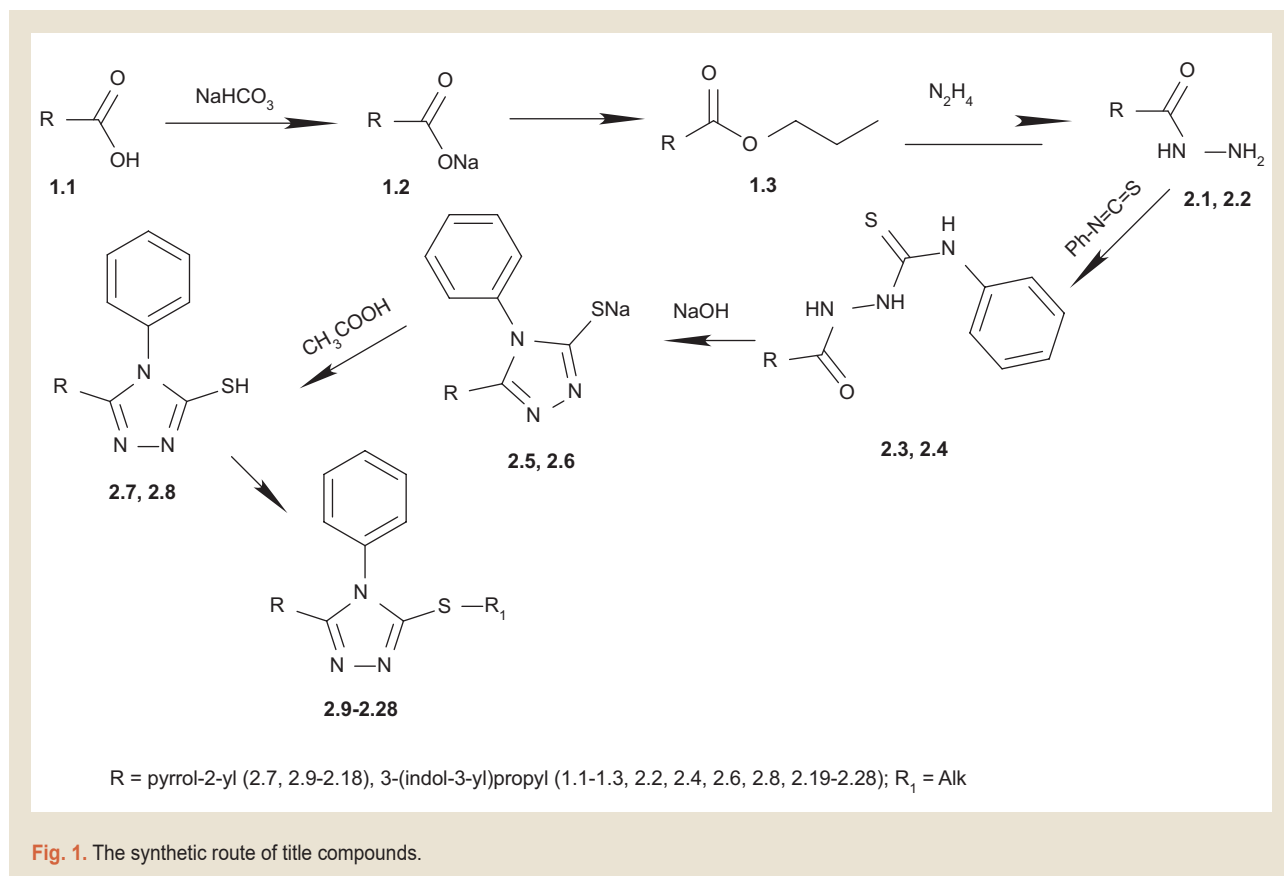


Table 2. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with COX-2 (4Z0L)

N	E_{\min}^a kcal/mol	N	E_{\min}^a kcal/mol
3.6	-8,9	3.22	-9,8
3.17	-9,4	3.23	-9,6
3.18	-9,5	3.24	-9,7
3.19	-9,7	3.25	-9,9
3.20	-8,5	3.26	-9,8
3.21	-9,8	nido-dicarbaborate indomethacin	-19,9

* E_{\min}^a : the minimum energy of complex formation, kcal/mol.

Table 3. Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with lanosterol-14 α -demethylase (3LD6)

N	E_{\min}^a kcal/mol	N	E_{\min}^a kcal/mol
3.6	-8,7	3.22	-8,5
3.17	-8,5	3.23	-8,5
3.18	-8,5	3.24	-8,5
3.19	-8,5	3.25	-7,7
3.20	-7,9	3.26	-8,8
3.21	-8,5	Ketoconazole	-10,1

* E_{\min}^a : the minimum energy of complex formation, kcal/mol.

In order to investigate the probability of detection of molecules with anti-inflammatory activity, the interaction parameters with the active center of cyclooxygenase-2 (COX-2) were studied (Table 2).

According to the forecast, the strongest complex with COX-2 forms compounds 3.21, 3.22, 3.25 and 3.26. Tyr 385 and Ser 530 have been shown to be the most significant amino acid residues of the ligand binding site. Most ligands interact with the following amino acid fragments of the active center of COX-2: Arg 120, His 90, Glu 524, Phe 518, Pro 528, Ser 353, Tyr 355, Tyr 385 and Val 349.

Docking of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives and reference compound (ketoconazole) against the generated homology model for lanosterol-14 α -demethylase was carried out (Table 3).

The molecular docking experiment was established that the synthesized compounds 3.6, 3.17–3.26 exhibit free energy of binding values from -7.7 to -8.8 kcal/mol. Molecular docking analysis also has shown that the complexes of the synthesized compounds interact with the 3LD6 protein with the best rates of change in Gibbs free energy in the Trp 213 region.

Conclusions

1. A universal method for the preparation of alkylderivatives of 5-(3-(indol-3-yl)propyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-(pyrrol-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol was developed.

2. The structure and individuality of the synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR, IR and LC-MS spectra, elemental analysis.

3. Molecular docking has shown the ability of the synthesized compounds to influence the kinase activity of anaplastic lymphoma, COX-2 and lanosterol-14- α -demethylase.

Prospects for further research. According to the research results it is planned to expand the line of this class of compounds to identify promising biologically active compounds among them.

Funding

The research is carried out within the RDW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physicochemical and biological properties of 3,4-disubstituted 3(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio and hepatoprotective action" State registration number 0118U007143 (2018–2022).

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about author:

Hotsulia A. S., PhD, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про автора:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Boraie, A. T. A., El Ashry, E. S. H., & Duerkop, A. (2016). Regioselectivity of the alkylation of S-substituted 1,2,4-triazoles with dihaloalkanes. *Chemistry Central Journal*, 10(1). doi: 10.1186/s13065-016-0165-0
- [2] El-Sherief, H. A. M., Youssif, B. G. M., Abbas Bukhari, S. N., Abdelazeem, A. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2018). Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 774-789. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.024
- [3] Kaur, R., Dwivedi, A. R., Kumar, B., & Kumar, V. (2016). Recent Developments on 1,2,4-Triazole Nucleus in Anticancer Compounds: A Review. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16, 465-489.
- [4] Lin, K., Chile, L.-E., Zhen, S. C., Boyd, P. D. W., Ware, D. C., & Brothers, P. J. (2014). Pyrrole pincers containing imidazole, pyrazole and 1,2,4-triazole groups. *Inorganica Chimica Acta*, 422, 95-101. doi: 10.1016/j.ica.2014.07.022
- [5] Roman, G., Bostănar, A.-C., Năstăsă, V., & Mareş, M. (2019). Design, synthesis, and evaluation of the antimycobacterial activity of 3-mercapto-1,2,4-triazole-pyrrole hybrids. *Turkish journal of chemistry*, 43(2), 531–546. doi: 10.3906/kim-1811-4
- [6] Shirinzadeh, H., Ince, E., Westwell, A., Gurer-Orhan, H., & Suzen, S. (2016). Novel indole-based melatonin analogues substituted with triazole, thiadiazole and carbothioamides: studies on their antioxidant, chemopreventive and cytotoxic activities. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(6), 1312-1321. doi: 10.3109/14756366.2015.1132209
- [7] Hotsulia, A. S., Verba, D. P., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2017). Syntez ta doslidzhennia vlastyvoستي pokhidnykh 4-fenil-5-(1H-pirol-2-il)-4H-1,2,4-tryazol-3-tioliv [Synthesis and study of the properties of derivatives 4-phenyl-5-(1H-pyrrol-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Pharmaceutical journal*, 1, 59-66. [in Ukrainian].