



# *In silico* оцінювання фармакодинамічної складової взаємодії S-алкілпохідних 5-метил-4-(*p*-толіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з деякими біологічними мішенями

О. І. Панасенко<sup>1</sup><sup>ORCID</sup>, В. М. Одинцова<sup>2</sup><sup>ORCID</sup>, А. С. Гоцуля<sup>3</sup><sup>ORCID</sup>\*E,F

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Похідні 1,2,4-тріазолу відкривають широкі можливості для сучасних і прогресивних науковців для розроблення інноваційних лікарських засобів. Ці сполуки відомі своєю варіативністю та структурною гнучкістю, і це дає змогу науковцям експериментувати та створювати нові молекули з унікальними властивостями. Використання похідних 1,2,4-тріазолу під час створення лікарських засобів ґрунтується на їхній здатності взаємодіяти з біологічними системами та молекулярними мішенями. Ці сполуки можуть бути націлені на регулювання фізіологічних процесів, зменшення проявів патологічних станів або посилення необхідних біологічних реакцій. Спрямована модифікація структури похідних 1,2,4-тріазолу дає змогу створювати біологічно активні сполуки з поліпшеними властивостями.

**Мета роботи** – *in silico* дослідження й оцінювання можливої взаємодії віртуального ряду S-алкілпохідних 5-метил-4-(*p*-толіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з деякими ферментними системами.

**Матеріали та методи.** Використали комп'ютерний метод (молекулярний докінг) прогнозування й оцінювання взаємодії між молекулою-лігандом і цільовою білковою структурою. Підготовку лігандів виконали за допомогою програм MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8 та AutoDockTools-1.5.6. Підготовка ферменту передбачала застосування програмних пакетів Discovery Studio 4.0 та AutoDockTools-1.5.6. Безпосередньо молекулярний докінг здійснили за допомогою програми Vina.

**Результати.** Сконструйовано віртуальний ряд S-алкілпохідних 5-метил-4-(*p*-толіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з потенційною можливістю створення біологічно активної субстанції. За допомогою програмного інструменту Vina визначено природу та кількість амінокислотних залишків активних центрів модельних ферментів, з якими координуються та зв'язуються запропоновані ліганди. У результаті докінгових досліджень визначили прогнозований афінитет до ланостерол-14 $\alpha$ -деметилази. Дещо поступається за якісними та кількісними показниками можливий вплив на рецепторну тирозинкіназу анапластичної лімфоми.

**Висновки.** Використовуючи метод молекулярного докінгу, встановили: S-алкілпохідні 5-метил-4-(*p*-толіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу мають досить значний потенціал до виявлення протигрибкової активності. Це обґрунтовує доцільність наступного синтезу цих сполук і поглибленого дослідження фунгістатичних і фунгіцидних властивостей. Результати докінгу до кінази анапластичної лімфоми свідчать про незначні перспективи у створенні протипухлинних агентів.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, дизайн, молекулярне моделювання.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2023. Т. 16, № 3(43). С. 223-230

## *In silico* evaluation of the pharmacodynamic component of the interaction of S-alkyl derivatives of 5-methyl-4-(*p*-tolyl)-1,2,4-triazole-3-thiol with some biological targets

O. I. Panasenko, V. M. Odyntsova, A. S. Hotsulia

Derivatives of 1,2,4-triazole open wide opportunities for modern and progressive scientists in the development of innovative medicines. These compounds are known for their variability and structural flexibility, which allows scientists to experiment and create new molecules with unique properties. The use of 1,2,4-triazole derivatives in the creation of drugs is based on their ability to interact with biological systems and molecular targets. These compounds can be aimed at regulating physiological processes, reducing manifestations of pathological conditions or enhancing necessary biological reactions. Directed modification of the structure of 1,2,4-triazole derivatives allows to create biologically active compounds with improved properties.

**The aim of the work** was to study *in silico* and to evaluate the possible interaction of a virtual series of S-alkyl derivatives of 5-methyl-4-(*p*-tolyl)-1,2,4-triazole-3-thiol with some enzyme systems.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/287510>

UDC 547.792'367:615.31.015]:004.94  
DOI: 10.14739/2409-2932.2023.3.287510

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 223-230

Key words: 1,2,4-triazole, design, molecular models.

\*E-mail: [andrey.goculya@gmail.com](mailto:andrey.goculya@gmail.com)

Received: 05.09.2023 // Revised: 11.09.2023 // Accepted: 27.09.2023

**Materials and methods.** A computer method (molecular docking) for predicting and evaluating the interaction between a ligand molecule and a target protein structure. Ligand preparation was performed using MarvinSketch 6.3.0, Hyper Chem 8, and AutoDockTools-1.5.6 programs.

Enzyme preparation involved the use of Discovery Studio 4.0 and AutoDockTools-1.5.6 software packages. Direct molecular docking was performed using the Vina program.

**Results.** A virtual series of *S*-alkyl derivatives of 5-methyl-4-(*p*-tolyl)-1,2,4-triazole-3-thiol with the potential possibility of creating a biologically active substance has been constructed. Using the Vina software tool, the nature and number of amino acid residues of the active centers of model enzymes, with which the proposed ligands coordinate and bind, were determined. According to the results of docking studies, the predicted affinity for lanosterol-14 $\alpha$ -demethylase was determined. The effect on the receptor tyrosine kinase of anaplastic lymphoma is somewhat inferior in terms of qualitative and quantitative indicators.

**Conclusions.** Using the method of molecular docking, it was established that *S*-alkyl derivatives of 5-methyl-4-(*p*-tolyl)-1,2,4-triazole-3-thiol have a fairly significant potential for the manifestation of antifungal activity, which justifies the further synthesis of these compounds and more in-depth study of fungistatic and fungicidal properties. Docking results for anaplastic lymphoma kinase show little promise in the development of anticancer agents.

**Key words:** 1,2,4-triazole, design, molecular models.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 2023. 16(3), 223-230**

Розвиток хімії гетероциклічних сполук, зокрема похідних 1,2,4-тріазолу, протягом останніх десятиріч став особливо інтенсивним [1–14]. Це пояснюється їхньою високою та специфічною реакційною здатністю, розмаїттям можливостей щодо синтетичних перетворень, а також широким спектром цінних для практики властивостей [1–14].

Внесок цієї гетероциклічної системи у створення ефективних лікарських засобів складно переоцінити [5–10]. Широко відомі такі лікарські препарати, як флуконазол, вориконазол (протигрибкова активність), летрозол, анастразол (протиракова дія), тріазолам, алпразолам (транквілізатори), тіотріазолін (кардіо- та гепатопротекторний ефекти) тощо.

Шляхом введення різних функціональних груп можна доволі легко модифікувати систему 1,2,4-тріазолу. Це дасть змогу розробляти нові похідні з покращеною активністю, селективністю та фармакокінетичними властивостями [11,12,13,14].

Здатність структури 1,2,4-тріазолу до змін та його зв'язок з іншими фрагментами молекули відкриває широкі можливості для розроблення нових та ефективних лікарських засобів.

Взаємодію між біологічно активними речовинами та системами організму можна описати двома аспектами: фармакодинамікою, що вказує на вплив сполуки на біосистему, та фармакокінетикою, яка свідчить про вплив біосистеми на сполуку [15].

Фармакодинамічний компонент взаємодії полягає в тому, що ліганд, який впливає на конкретну мішень, може викликати фармакологічну або токсичну відповідь. З іншого боку, фармакокінетичний компонент описує взаємодію біосистеми з ксенобіотиком, включаючи його поглинання, розподіл, метаболізм і виділення [15].

## Мета роботи

*In silico* дослідження й оцінювання можливої взаємодії віртуального ряду *S*-алкілпохідних 5-метил-4-(*n*-толіл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з деякими ферментними системами.

## Матеріали і методи дослідження

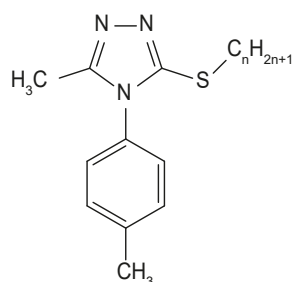
Для докінг-аналізу 3D моделей лігандів і рецепторів використали програмний пакет AutoDockTools [16,17,18]. Дані про структуру модельних ферментів отримали з бази даних Protein Data Bank (PDB) [18].

Раціональний підхід до синтезу біологічно активних сполук передбачає використання комп'ютерних методів і технологій для прогнозування, оптимізації властивостей сполук перед фізичним синтезом і тестуванням у лабораторних умовах. Один із таких методів – молекулярний докінг, що відіграє важливу роль у раціональному проектуванні нових біологічно активних сполук.

Молекулярний докінг – комп'ютерний метод, що моделює та прогнозує взаємодію між молекулою-лігандом (потенційно активною сполукою) та молекулою-мішенню (біомолекулою, наприклад, ферментом або рецептором). Цей метод дає змогу визначити, які молекулярні зміни можуть поліпшити взаємодію між лігандом і мішенню. Це може стати підґрунтям для раціонального проектування нових сполук із вищою активністю та вибірковістю.

Методологія процесу молекулярного докінгу передбачала три послідовних блоки:

- 1) підготовка ліганду:
  - побудова структурних формул сполук (MarvinSketch 6.3.0) і збереження їх у форматі \*.mol;
  - генерація 3D-структури сполук (HyperChem 8) з використанням методу молекулярної механіки MM+, напівемпіричного квантово-механічного методу PM3 та алгоритму Polak-Ribiere; молекули збережені у форматі \*.pdb;
  - конвертування pdb-файлів у формат \*.pdbqt (AutoDockTools-1.5.6).
- 2) підготовка ферментів:
  - видалення молекул води та ліганду з файлу (Discovery Studio 4.0); фермент збережений у форматі \*.pdb;
  - використання AutoDockTools-1.5.6 для конвертування pdb-файлу ферменту в формат \*.pdbqt.
- 3) молекулярний докінг:
  - проведення докінгу («Vina»);
  - візуалізація одержаних даних (Discovery Studio 4.0).



n = 0 (1), 1 (2), 2 (3), 3 (4), 4 (5), 5 (6), 6 (7), 7 (8), 8 (9), 9 (10), 10 (11)

Рис. 1. Загальна структура *in silico* сполук, що досліджували.

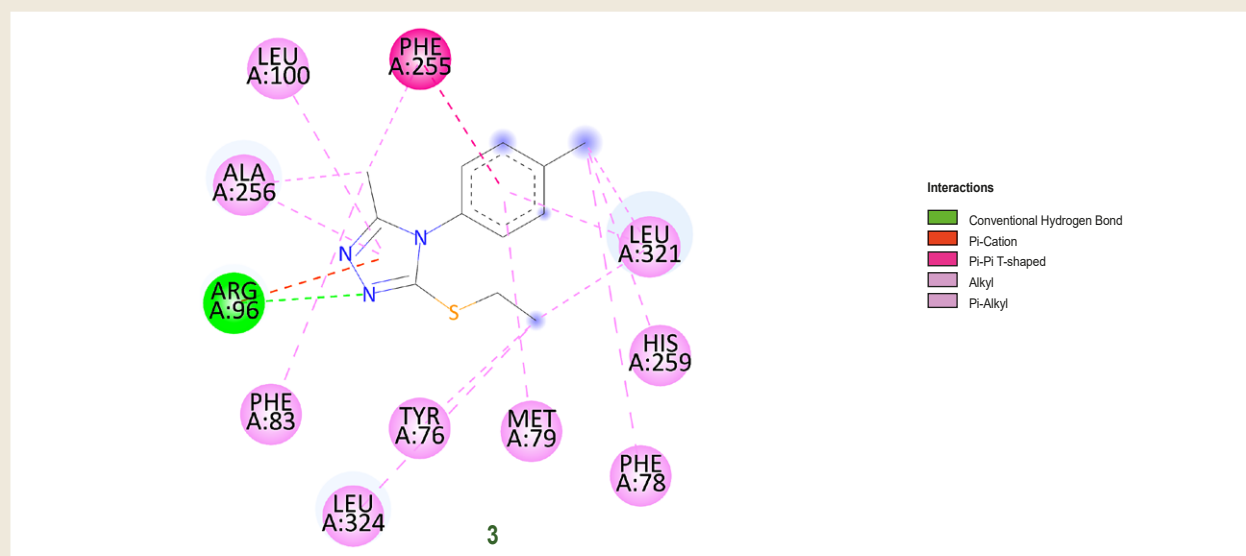


Рис. 2. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (3) в комплексі з ланостерол-14α-деметилазою.

Надзвичайно широкі можливості хімічної трансформації та висока вірогідність виявлення біологічної активності робить похідні 1,2,4-тріазолу досить привабливими для наукової роботи. Ретельний аналіз фахової наукової літератури дав змогу визначитися з цільовою групою речовин для *in silico* досліджень. Вибір зупинився на 4-(4-метилфеніл)-5-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолі та його S-алкілпохідних (рис. 1).

Як модельні ферментні системи обрали ланостерол 14α-деметилазу, з пригніченням активності якої пов'язують фунгіцидні властивості. Також вирішили оцінити можливий вплив синтезованих речовин на кіназу анапластичної лімфоми. Вибір ензимів пов'язаний зі структурою тріазоловмісних лікарських засобів, що характеризуються протигрибковою та протираковою активністю відповідно.

## Результати

У результаті оцінювання докінг-аналізу щодо ланостерол-14α-деметилази 5-метил-3-(етилтіо)-4-(*para*-толіл)-1,2,4-тріазолу (3) визначили взаємодії з амінокислотними залишками:

1) аланін ALA A: 276 (алкільна взаємодія з метильним замісником при тріазоловому фрагменті та  $\pi$ -алкільні взаємодії з названим гетероциклом);

2) аргінін ARG A: 96 (міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок з атомом Нітрогену тріазолового циклу);

3) гістидин HIS A: 259 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з метильною групою *para*-толільного замісника);

4) лейцин LEU A: 100 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з фрагментом тріазолу), LEU A: 321 (алкільна взаємодія з тіостиловим замісником та  $\pi$ -алкільні взаємодії з *para*-толільним замісником), LEU A: 324 (алкільна взаємодія з тіостиловим замісником);

2) метіонін MET A: 79 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з ароматичним кільцем *para*-толільного замісника);

3) фенілаланін PHE A: 83 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з фрагментом тріазолу), PHE A: 255 ( $\pi$ - $\pi$  взаємодії з ароматичним кільцем *para*-толільного замісника та  $\pi$ -алкільні взаємодії з метильною групою тріазолу) (рис. 2).

За даними скринінгу сполук 5 і 6 встановили такі взаємодії з залишками амінокислот: з аргініном ARG A: 96 ( $\pi$ -катіонна взаємодія з тріазоловим фрагментом); з лейцином LEU A: 321 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з 4-метилфенільним

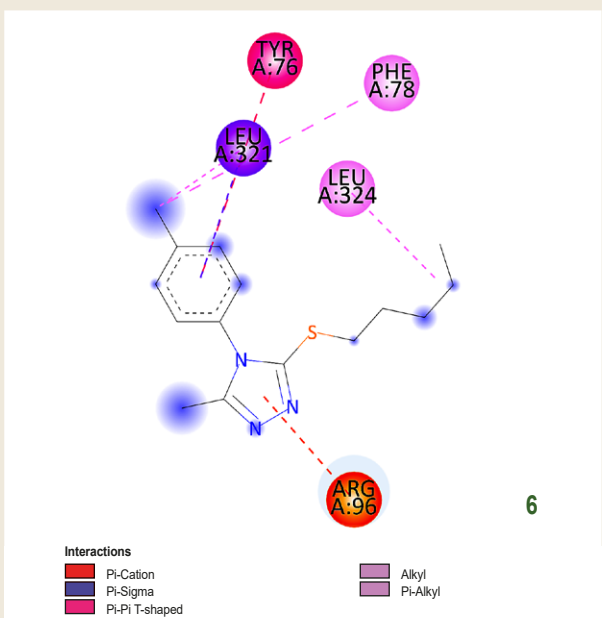
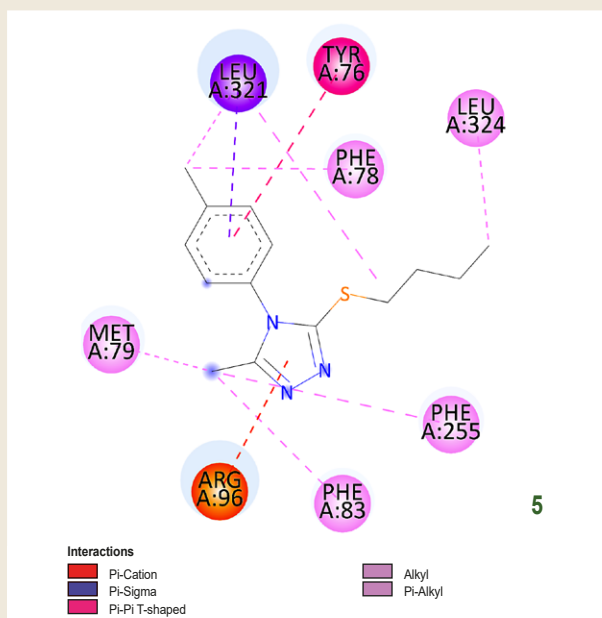


Рис. 3. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (5, 6) в комплексі з ланостерол-14α-деметилазою.

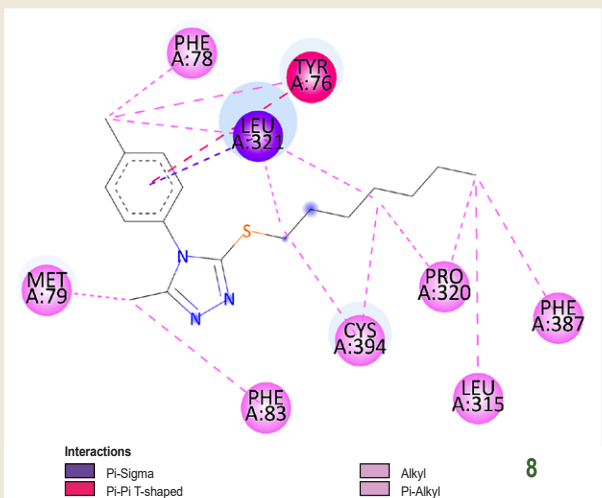
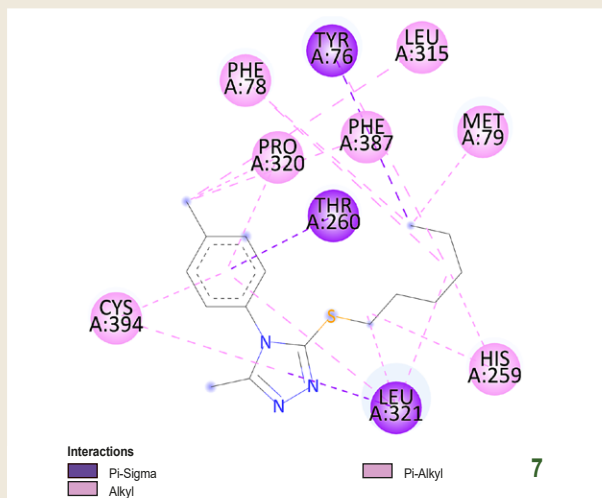


Рис. 4. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (7, 8) в комплексі з ланостерол-14α-деметилазою.

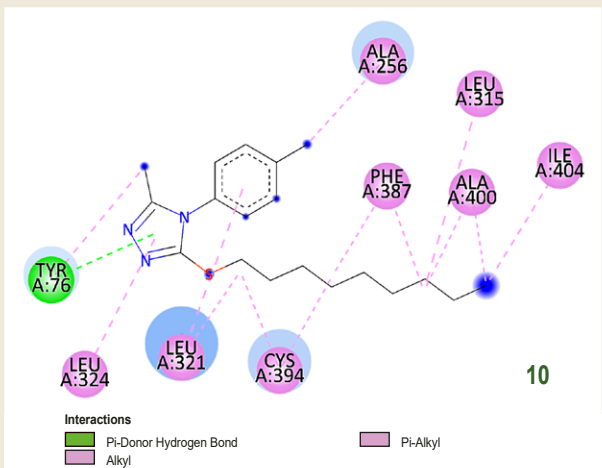
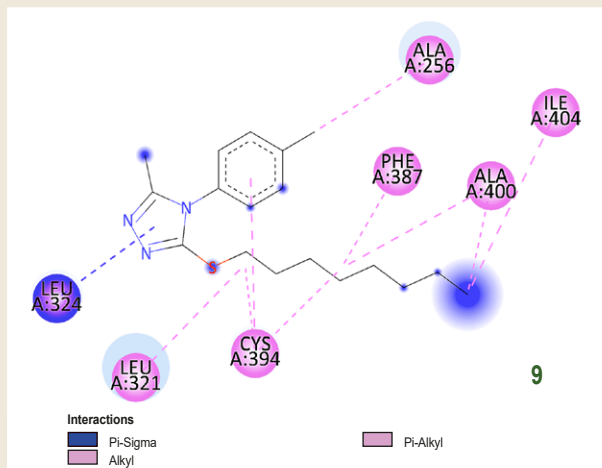


Рис. 5. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (9, 10) в комплексі з ланостерол-14α-деметилазою.

Таблиця 1. Значення енергії міжмолекулярних взаємодій досліджуваних сполук з ланостерол-14 $\alpha$ -деметилазою (3LD6)

n	$E_{min}$	n	$E_{min}$	n	$E_{min}$	n	$E_{min}$
1	-5,7	3	-8,3	6	-9,3	9	-9,8
2	-7,5	4	-8,4	7	-9,5	10	-10,1
Кетоконазол	-10,1	5	-8,8	8	-9,9	11	-9,1

$E_{min}$ : мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

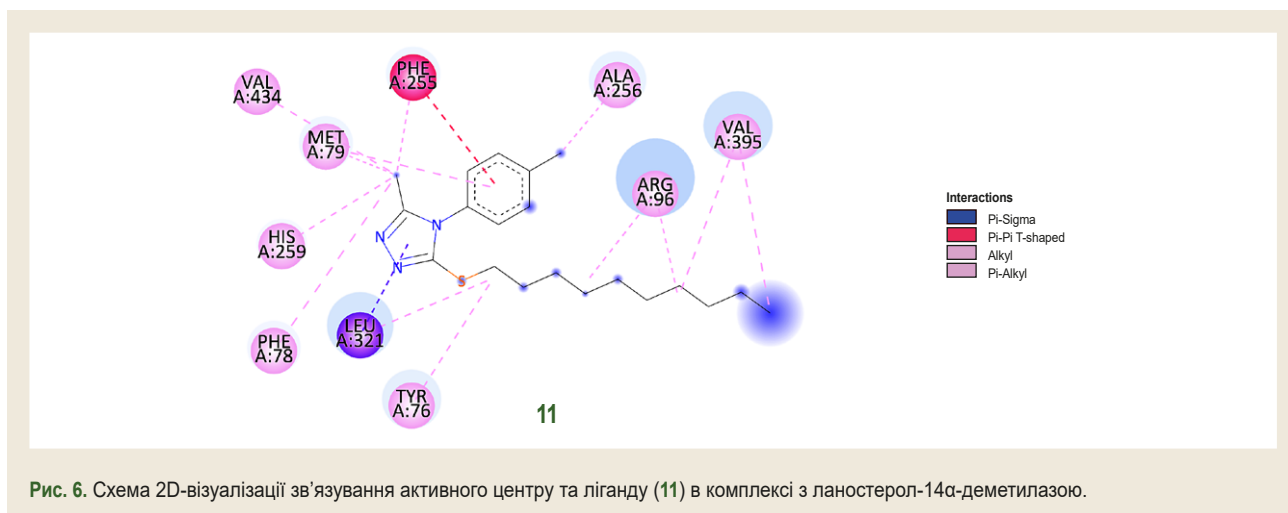


Рис. 6. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (11) в комплексі з ланостерол-14 $\alpha$ -деметилазою.

фрагментом та алкільна взаємодія з тіоетиліновим замісником), LEU A: 324 (алкільна взаємодія з тіоетиліновим замісником); з метіоніном MET A: 79 (алкільна взаємодія з метильним замісником триазолового циклу); з фенілаланіном PHE A: 78 ( $\pi$ -алкільна взаємодія з алкільним замісником фенільного фрагмента), PHE A: 83 та PHE A: 255 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з метильним замісником триазолового фрагмента); з тирозином TYR A: 76 ( $\pi$ - $\pi$  T-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента) (рис. 3).

Результати прескрінінгу сполук 7 і 8 показали взаємодії таких амінокислот: цистеїну CYS A: 394 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з алкільним фрагментом та ароматичним кільцем 4-метилтолільного та триазолового замісників), гістидину HIS A: 259 (алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом); метіоніну MET A: 79 (алкільна взаємодія з метильним замісником триазолового циклу та тіоалкільним фрагментом); лейцину LEU A: 315 (алкільна взаємодія з тіоалкановим замісником і метильною групою при *para*-толільному заміснику), LEU A: 321 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з ароматичним кільцем 4-метилтолільного та триазолового замісників); фенілаланіну PHE A: 78 та PHE A: 387 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом і метильним замісником *para*-толільного фрагмента), проліну PRO A: 320 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з *para*-толільним замісником та алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом), треоніну THR A: 260 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з *para*-толільним замісником); тирозину TYR A: 76 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з тіоалкановим фрагментом та  $\pi$ - $\pi$  T-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента) (рис. 4).

Докінгові дослідження сполук 5-метил-3-(*n*-октилтіо)-4-(*para*-толіль)-1,2,4-триазолу (9) та 5-метил-3-(*n*-но-

нілтіо)-4-(*para*-толіль)-1,2,4-триазолу (10) дали змогу встановити, що ці сполуки утворювали взаємодію з такими залишками амінокислот: аланіну ALA A: 256 та ALA A: 400 (алкільні взаємодії з тіоалкільним замісником і метильною групою при фенільному фрагменті); цистеїну CYS A: 394 (алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом); ізолейцину ILE A: 404 (алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом); фенілаланіну PHE A: 387 ( $\pi$ -алкільна взаємодія з тіоалкановим замісником); тирозину TYR A: 76 (міжмолекулярний водневий хімічний зв'язок атомів Гідрогену метильного замісника при 1,2,4-триазоловому синтоні з тирозином) (рис. 5).

Сполука 11, за даними аналізу, утворювала міжмолекулярні зв'язки з такими амінокислотами: аланіном ALA A: 256 (алкільні взаємодії з метильною групою фенільного замісника); аргініном ARG A: 96 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з тіоалкановим замісником); гістидином HIS A: 259 (алкільні взаємодії з метильною групою 1,2,4-триазолу); лейцином LEU A: 321 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з ароматичним кільцем триазолового синтону); метіоніном MET A: 79 (алкільна взаємодія з метильним замісником триазолового циклу та  $\pi$ -алкільні взаємодії з *para*-толільним фрагментом); фенілаланіном PHE A: 84 ( $\pi$ -алкільна взаємодія з метильною групою триазолового циклу), PHE A: 255 ( $\pi$ - $\pi$  T-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента та  $\pi$ -алкільна взаємодія з метильною групою триазолового циклу); тирозином TYR A: 76 (алкільні взаємодії з дециловим фрагментом); валіном VAL A: 395 (алкільні взаємодії з дециловим фрагментом), VAL A: 434 (алкільні взаємодії з метильним замісником триазолового циклу) (рис. 6).



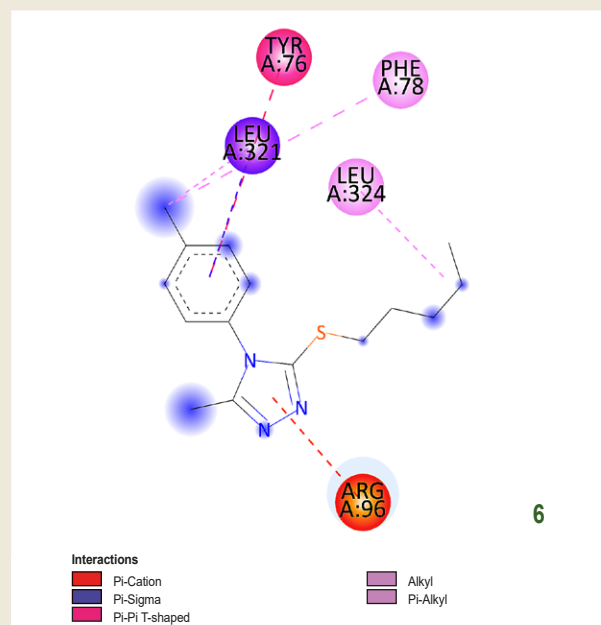
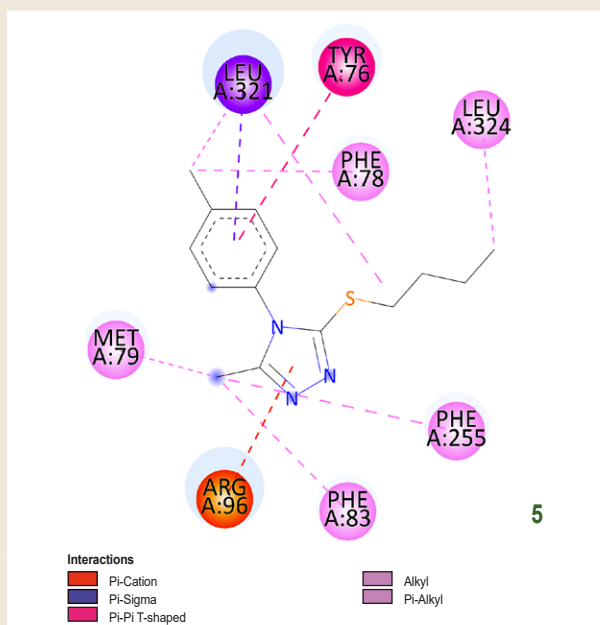


Рис. 7. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (5, 6) в комплексі з кіназою анапластичної лімфоми.

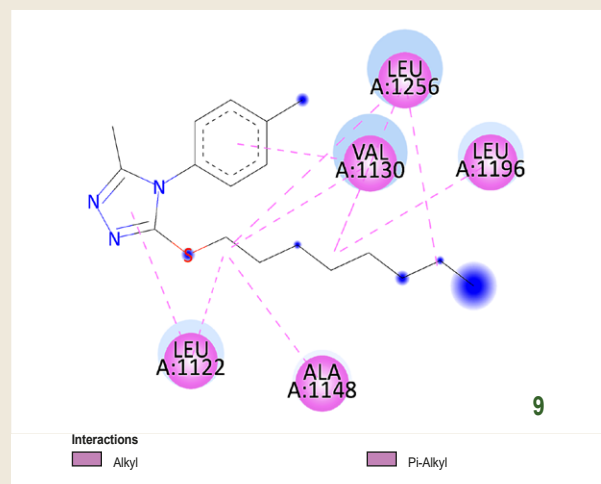
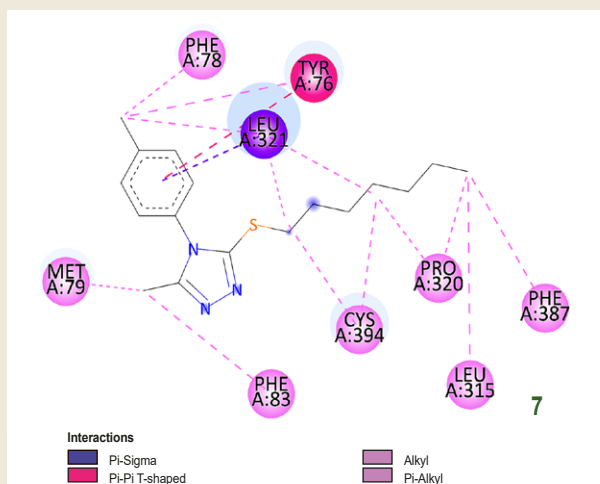


Рис. 8. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (7, 9) в комплексі з кіназою анапластичної лімфоми.

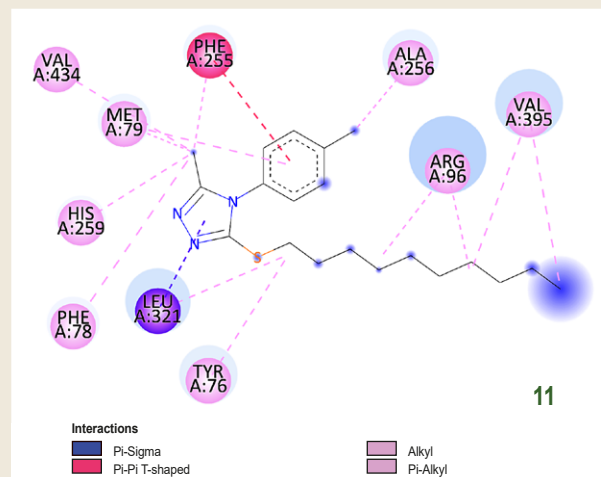
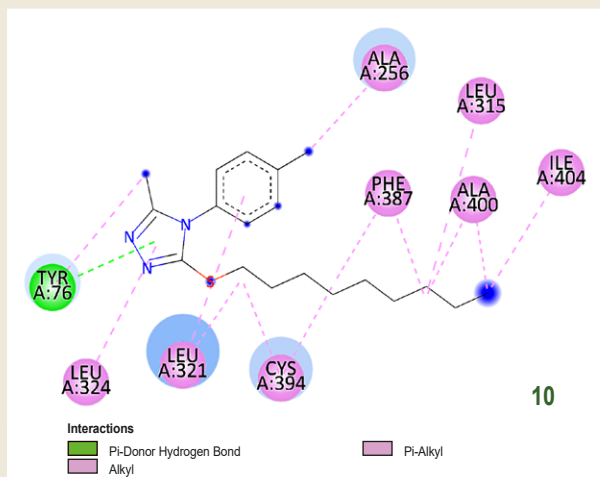


Рис. 9. Схема 2D-візуалізації зв'язування активного центру та ліганду (10, 11) в комплексі з кіназою анапластичної лімфоми.

Таблиця 2. Енергетичні значення міжмолекулярних взаємодій досліджених сполук з анапластичної лімфоми кіназою (2XP2)

n	$E_{min}$	n	$E_{min}$	n	$E_{min}$	n	$E_{min}$
1	-5,4	3	-8,2	6	-8,7	9	-9,1
2	-7,2	4	-7,5	7	-8,9	10	-8,6
Кризотиніб	-9,4	5	-8,5	8	-9,2	11	-8,5

$E_{min}$ : мінімальна енергія комплексоутворення, ккал/моль.

Обчислені результати визначення енергії міжмолекулярних взаємодій синтезованих сполук з ланостерол-14 $\alpha$ -деметилазою дають підстави зробити висновок про перспективність наступних досліджень із використанням відповідних штамів патогенних грибів (табл. 1).

**Рецепторна кіназа анапластичної лімфоми.** У цьому процесі беруть участь різні залишки амінокислот: аланіну ALA A: 1148 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з ароматичним кільцем), лізину LYS A: 1150 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з тріазоловим циклом), лейцину LEU A: 1122 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з метильною групою *para*-толільного замісника), LEU A: 1256 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з ароматичним кільцем замісника), валіну VAL A: 1130 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з ароматикою *para*-толільного фрагмента), кислоти аспарагінової ASP A: 1203 (водневий зв'язок з атомом Сульфуру).

Аналіз докінгу сполук **3** і **4** показав взаємодію цих структур із залишками таких амінокислот, як аланін ALA A: 1148 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з 1,2,4-тріазольним фрагментом), лейцин LEU A: 1122 та LEU A: 1198 (алкільна взаємодія з метильною групою *para*-толільного замісника), LEU A: 1256 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з етильним замісником), лізин LYS A: 1150 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з тріазоловим фрагментом), LEU A: 1256 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з *para*-толільним замісником).

Результати докінгу щодо сполук **5** і **6** виявили взаємодію фрагментів досліджених сполук із залишками амінокислот: аргініну ARG A: 96 ( $\pi$ -катіонна взаємодія з тріазоловим фрагментом); лейцином LEU A: 321 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з *para*-толільним замісником та алкільні взаємодії з бутильним фрагментом), LEU A: 324 (алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом); фенілаланіном PHE A: 78 (алкільна взаємодія з метильною групою фенільного замісника), PHE A: 83 та PHE A: 255 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з метильною групою тріазолового циклу); тирозином TYR A: 76 ( $\pi$ - $\pi$  Т-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента) (рис. 7).

Синтезовані сполуки **7** і **9** під час моделювання докінгу взаємодіяли з залишками амінокислот з утворенням відповідних зв'язків: аланіну ALA A: 1148 (алкільні взаємодії з тіоалкановим замісником); цистеїну CYS A: 394 (алкільні взаємодії з тіоалкановим фрагментом); лейцину LEU A: 315, LEU A: 1122, LEU A: 1130, LEU A: 1148, LEU A: 1256 (алкільна взаємодія з тіоалкановим фрагментом), LEU A: 321 ( $\pi$ - $\sigma$  взаємодія з *para*-толільним замісником); метіоніну MET A: 79 (алкільна взаємодія з метильним замісником тріазолового циклу); фенілаланіну PHE A: 78 (алкільна взаємодія з метильною групою фенільного замісника), PHE A: 83 та PHE A:

255 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з метильною групою тріазолового циклу), PHE A: 387 (алкільна взаємодія з тіоалкановим замісником); проліном PRO A: 320 (алкільна взаємодія з тіоалкановим фрагментом); тирозином TYR A: 76 ( $\pi$ - $\pi$  Т-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента); валіном VAL A: 1130 (алкільні взаємодії з октильним фрагментом) (рис. 8).

Виконавши аналіз результатів докінгу сполук **10** і **11**, можна окреслити імовірну взаємодію з такими амінокислотами: аланіном ALA A: 256 (алкільна взаємодія з метильним замісником фенільного фрагмента); аргініном ARG A: 96 (алкільна взаємодія з децильним фрагментом); цистеїном CYS A: 394 (алкільні взаємодії з нонільним фрагментом); гістидином HIS A: 259 (алкільні взаємодії з метильною групою 1,2,4-тріазолу); ізолейцином ILE A: 404 (алкільні взаємодії з нонільним фрагментом); лейцином LEU A: 315 (алкільні взаємодії з нонільним фрагментом), LEU A: 321 (алкільні взаємодії з нонільним фрагментом і  $\pi$ -алкільні взаємодії з *para*-толільним замісником), LEU A: 324 ( $\pi$ -алкільні взаємодії з тріазоловим фрагментом); фенілаланіном PHE A: 78 (алкільна взаємодія з метильною групою тріазолового циклу), PHE A: 255 ( $\pi$ - $\pi$  Т-стекінг з ароматичною системою фенільного фрагмента й алкільна взаємодія з метильним замісником тріазолового синтону) та PHE A: 387 (алкільна взаємодія з тіоалкановим замісником). Додатково сполука **10** формує водневий зв'язок за участю тирозину TYR A: 76 та метильної групи 1,2,4-тріазолового гетероциклу (рис. 9). Разом із тим, під час докінгу сполуки **11** до активного центру кінази анапластичної лімфоми залишок TYR A: 76 бере участь в алкільній взаємодії з децильною групою.

Розрахунки показали, що більшість синтезованих сполук мають спорідненість до кінази анапластичної лімфоми (табл. 2). Речовини **8** і **9** найміцніше зв'язуються на ділянці-мішені 3LD6 (рецепторна кіназа анапластичної лімфоми). Для цих сполук встановлено  $E_{min}$ : -9,2 ккал/моль і -9,1 ккал/моль відповідно (табл. 2).

## Висновки

1. Досліджена *in silico* віртуальна група сполук показала достатній рівень взаємодій із ключовим ензимом, що пов'язаний зі противогрибковою активністю.

2. Результати, одержані під час докінгових досліджень синтезованих речовин до активного центру кінази анапластичної лімфоми, показали обмежену кількість і бідну природу взаємодій. Тому значення мінімальної енергії комплексоутворення вважаємо перспективнішими.

3. Результати дослідження свідчать про перспективність досліджень сполук цієї групи для виявлення речовин із протигрибковою активністю.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

#### Відомості про авторів:

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6102-3455](https://orcid.org/0000-0002-6102-3455)

Одинцова В. М., д-р фарм. наук, професор каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7883-8917](https://orcid.org/0000-0002-7883-8917)

Гоцуля А. С., д-р фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9696-221X](https://orcid.org/0000-0001-9696-221X)

#### Information about authors:

Panasenko O. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Odyntsova V. M., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

#### References

- Shcherbyna, R., Panasenko, O., Polonets, O., Nedorezaniuk, N., & Duchenko, M. (2021). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R<sub>2</sub>-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 45(3), 504-514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
- Frolova, Y., Kaplaushenko, A., & Nagornaya, N. (2020). Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(1), 70-88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
- Samelyuk, Y. G., & Kaplaushenko, A. G. (2014). Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C<sup>5</sup>atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of chemical and pharmaceutical research*, 6(5), 1117-1121. Retrieved from <https://www.jocpr.com/articles/synthesis-of-3alkylthiosulfo124triazoles-containing-methoxyphenyl-substituents-at-c5-atoms-their-antipyretic-activity-pr.pdf>
- Gotsulya, A., Zaika, Y., & Brytanova, T. (2022). Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 46(2), 308-321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>
- Ismail, M. I., Mohamady, S., Samir, N., & Abouzid, K. A. M. (2020). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 7H-[1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine Inhibitors as Antitumor Agents. *ACS omega*, 5(32), 20170-20186. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01829>
- Boraei, A. T. A., Ghabbour, H. A., Gomaa, M. S., El Ashry, E. S. H., & Barakat, A. (2019). Synthesis and Anti-Proliferative Assessment of Triazolo-Thiadiazepine and Triazolo-Thiadiazine Scaffolds. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(24), 4471. <https://doi.org/10.3390/molecules24244471>
- Sonawane, R. K., & Mohite, S. K. (2021). Heterocyclic Bridgehead Nitrogen Atom System: Review on [1,2,4] Triazolo[3,4-b] [1,3,4] thiadiazole and Its Pharmacological Screening. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 217-220. <https://doi.org/10.52711/0974-4150.2021.00038>
- Charitos, G., Trafalis, D. T., Dalezis, P., Potamitis, C., Sarli, V., Zoumpoulakis, P., & Camoutsis, C. (2019). Synthesis and anticancer activity of novel 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(8), 4784-4794. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.09.015>
- Šermukšnytė, A., Kantminienė, K., Jonuškienė, I., Tumosienė, I., & Petrikaitė, V. (2022). The Effect of 1,2,4-Triazole-3-thiol Derivatives Bearing Hydrazone Moiety on Cancer Cell Migration and Growth of Melanoma, Breast, and Pancreatic Cancer Spheroids. *Pharmaceuticals*, 15(8), 1026. <https://doi.org/10.3390/ph15081026>
- Grytsai, O., Valiashko, O., Penco-Campillo, M., Dufies, M., Hagege, A., Demange, L., Martial, S., Pagès, G., Ronco, C., & Benhida, R. (2020). Synthesis and biological evaluation of 3-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer compounds. *Bioorganic chemistry*, 104, 104271. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104271>
- Safonov, A. A. (2020). Method of synthesis novel N'-Substituted-2-((5-(Thiophen-2-Ylmethyl)-4H-1,2,4-Triazol-3-YL)Thio)acetohydrazides. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(2), 242-252. <https://doi.org/10.33483/jfpau.580011>
- Karpenko, Y., Hunchak, Y., Gutyj, B., Hunchak, A., Parchenko, M., & Parchenko, V. (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2(36), 18-25. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848>
- Gotsulya, A. (2020). Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-Methyl-1H-Pyrazol-3-YL)-4-Phenyl-4H-1,2,4-Triazole-3-Thiol. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(2), 211-219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>
- Fedotov, S. O., & Hotsulia, A. S. (2021). Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 14(3), 268-274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>
- Chekman, I. S., Nebesna, T. Yu., & Symonov, P. V. (2012). *In silico*: novyi napriam v rozrobsi farmakolohichnykh ta farmatsevychnykh vlastyvostei likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicines]. *Klinichna farmatsia*, 16(2), 4-14. [in Ukrainian].
- Biovia. (2019). *Discovery Studio Visualizer*, v 19.1.0.18287 [Software]. Retrieved from <http://www.3dsbiovia.com>
- ChemAxon. (2015). *MarvinSketch*, Version 6.3.0. [Software]. Retrieved from <http://www.chemaxon.com>
- Worldwide Protein Data Bank. (n.d.). *Protein Data Bank (PDB)* [Database]. Retrieved from <http://www.pdb.org>