

# Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



**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**  
як наукове фахове видання  
України категорії «Б», в якому  
можуть публікуватися результати  
дисертаційних робіт доктора  
філософії, доктора та кандидата наук.  
Галузі знань – біологія (09),  
охорона здоров'я (22).  
Спеціальності: фармація,  
промислова фармація – 226,  
медицина – 222  
(наказ МОН України  
№ 1301 від 15.10.2019 р.);  
біологія – 91 (наказ МОН України  
№ 409 від 17.03.2020 р.);  
фізична терапія, ерготерапія – 227  
(наказ МОН України  
№ 886 від 02.07.2020 р.)

**Журнал включений** до міжнародних  
наукометричних баз даних.  
Статті 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 16.10.2020 р.  
Підписано до друку  
26.10.2020 р.

**Редакція:**  
Начальник редакційно-видавничого  
відділу В.М. Миклашевський  
Редактор О.С. Савеленко  
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан

**Адреса редакції і видавця:**  
69035, Україна, м. Запоріжжя,  
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,  
e-mail: [med.jur@zsmu.zp.ua](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

**Віддруковано**  
у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»  
69068, м. Запоріжжя,  
вул. Кругова, 165/18  
e-mail: [xpresszp@gmail.com](mailto:xpresszp@gmail.com)  
Свідоцтво про держреєстрацію  
АОО №198468 від 01.07.1999 р.  
Формат 60x841/8.  
© Папір крейдяний, безкислотний,  
Умов. друк. арк. 6.  
Тираж 200 прим. Зам. № 10/20.

Том 13, № 3(34), вересень – грудень 2020 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 –**

канд. хім. наук Ю. В. Карпенко

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 Джєннєро Паганє (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. Клєра Шєртаєва (Шимкєнт, Рєспубліка Казахстан)

## Editorial Board

**Editor-in-Chief –** О. І. Panasenko

**Deputy Editor-in-Chief –**

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

**Executive secretary –** Yu. V. Karpenko

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)

## Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 13 No. 3 September – December 2020

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](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Гоцуля А. С., Куліш С. М.**

Синтез і властивості деяких піразолпохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу

**Бушуєв А. С., Галстян А. Г., Котова В. В.**

Рідиннофазне окиснення 2-хлортолуєну озоном до 2-хлорбензойної кислоти – напівпродукту для виробництва натрій диклофенаку

**Гоцуля А. С., Федотов С. О.**

Синтез і властивості 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти та її солей

**Стешенко Я. М., Мазулін О. В.**

Дослідження накопичення нітратів у траві *Thymus pulegioides* L. флори України

**Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Денисенко О. М., Мозуль В. І., Головкін В. В.**

Дослідження хімічного складу айланту найвищого (*Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle)

**Кучеренко Л. І., Бєленічев І. Ф., Чонка О. О., Моряк З. Б., Портна О. О.**

Вивчення протимікробної та фунгіцидної активності тіотриазоліну та декаметоксину як потенційно нової модельної суміші для застосування при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота

**Карпун Є. О., Поліщук Н. М.**

Протимікробна та протигрибкова активність нових 4-(5-((5-(алкілтіо)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

**Сафонов А. А., Невмывака А. В.**

Дослідження протимікробної та протигрибкової активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

**Сафонов А. А.**

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

**Варинський Б. О.**

Визначення термодинамічних параметрів морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та його домішок в умовах оберненофазової хроматографії

**Хромильова О. В., Авраменко М. О., Німенко Г. Р., Гура Е. Ю.**

Щодо стандартизації гліцину та тіотриазоліну в модельній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії

**Мазур І. А., Акопян Р. Р., Черковська Л. Г., Павлюк І. В., Скорина Д. Ю.**

Розробка методики стандартизації очних крапель Ангіолін

## ORIGINAL RESEARCH

**318 Hotsulia A. S., Kulish S. M.**

Synthesis and properties of some pyrazole derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol

**324 Bushuiev A. S., Halstian A. H., Kotova V. V.**

Liquid-phase oxidation of 2-chlorotoluene with ozone to 2-chlorobenzoic acid – an intermediate for diclofenac sodium production

**330 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.**

Synthesis and properties of 2-(4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts

**337 Steshenko Ya. M., Mazulin O. V.**

Study of nitrate accumulation in herbs of *Thymus pulegioides* L. for flora of Ukraine

**341 Panasenko O. I., Aksonova I. I., Denysenko O. M., Mozul V. I., Holovkin V. V.**

Investigation of chemical composition of *Ailanthus Altissima* (Mill.) Swingle

**349 Kucherenko L. I., Bielenichev I. F., Chonka O. O., Moriak Z. B., Portna O. O.**

Study of the antimicrobial and fungicidal activity of thiotriazoline and decamethoxinum as a potentially new model mixture for use of the oral mucosa

**354 Karpun Ye. O., Polishchuk N. M.**

Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-((5-(alkylthio)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines

**359 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.**

A study of antimicrobial and antifungal activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates

**365 Safonov A. A.**

A study of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives

**371 Varynskyi B. O.**

Determination of thermodynamic parameters of morpholinium 2-(5-(pyridinyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate and its impurities in conditions of reverse phase chromatography

**378 Khromylova O. V., Avramenko M. O., Nimenko H. R., Hura E. Yu.**

Regarding the standardization of glycine and thiotriazoline in the model mixture by high-performance liquid chromatography

**383 Mazur I. A., Akopian R. R., Cherkovska L. H., Pavliuk I. V., Skoryna D. Yu.**

Development of standardization methods of Angiolin eye drops



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Британова Т. С., Самко А. В.,  
Книш Є. Г.**

Національний ринок діагностичних тестів і тест-систем

**Ткаченко Н. О., Рижов О. А.,  
Громовик Б. П.**

Теорія систем як інструмент пошуку нових наукових напрямів і проблемних аспектів фармації в контексті соціальної відповідальності

**Будняк Л. І., Дарзулі Н. П.**

Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для антибіотикотерапії хронічного обструктивного захворювання легень фармацевтичного ринку України та Франції

**Пухальська І. О., Адаба Мухамед, Гудзенко О. П.,  
Дроздов О. Л.**

Моніторинг асортиментної структури та динаміки цінкових показників гепатопротекторів на сучасному фармацевтичному ринку України

**Бесчасний С. П., Гасюк О. М.**

Донор монооксиду вуглецю (CORM-2) впливає на рівень імуноглобулінів сироватки крові та стан кісткового мозку в умовах імунної відповіді в мишей

**Вітомський В. В., Аль-Хавамдех Х. М.**

Вплив обструктивних порушень функції зовнішнього дихання на якість життя кардіохірургічних пацієнтів перед операцією та фізичною терапією

**Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М.,  
Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Глухих В. І.,  
Польський С. Г., Сазанова І. О., Сиром'ятников М. М.**

Оцінювання ефективності комплексної програми фізичної терапії в пацієнтів після хірургічного лікування розриву ахіллового сухожилля

## ОГЛЯДИ

**Самура Б. Б., Панасенко М. О., Доценко С. Я.**

Множинна мієлома та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури)

## ORIGINAL RESEARCH

**388 Brytanova T. S., Samko A. V.,  
Knysh Ye. H.**

National market of diagnostic tests and test systems

**394 Tkachenko N. O., Ryzhov O. A.,  
Hromovik B. P.**

System theory as a tool for searching for new scientific directions and problematic aspects of pharmacy in the context of social responsibility

**401 Budniak L. I., Darzuli N. P.**

Comparative analysis of medications for antibiotic therapy of chronic obstructive pulmonary disease in the pharmaceutical market of Ukraine and France

**407 Pukhalska I. O., Adaba Mukhamed, Hudzenko O. P.,  
Drozdv O. L.**

Monitoring of the assortment structure and price dynamics of hepatoprotectors in the modern Ukrainian pharmaceutical market

**415 Beschasnyi S. P., Hasiuk O. M.**

The donor of carbon monoxide (CORM-2) affects the level of serum immunoglobulins and the state of the bone marrow during the immune response in mice

**421 Vitomskyi V. V., Al-Hawamdeh K. M.**

Influence of obstructive disorders of external respiration function on the life quality of cardiac surgery patients before surgery and physical therapy

**427 Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M.,  
Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Hlukhykh V. I.,  
Polyskyi S. H., Sazanova I. O., Syromiatnykov M. M.**

Evaluation of the effectiveness of a physical therapy complex program in patients after surgical treatment of ruptured Achilles tendon

## REVIEW

**437 Samura B. B., Panasenko M. O., Dotsenko S. Ya.**

Multiple myeloma and cardiovascular risk (a literature review)

## Міжнародна індексація журналу / Indexing

**Ulrich's Periodicals Directory (США)**

**Worldcat (США):** [http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first\\_page](http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page)

**Index Copernicus:** <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++,p5664,3.html>

**BASE (Bielefeld Academic Search Engine):** <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=url%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcresen&newsearch=1>

**Google Scholar (Академія):** <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRcgAAAAJ&hl=ru>

**ROAD (Франція):** [http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ\\_5](http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5)



**Publons:** <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>

**East View:** <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>

**eLibrary(РІНЦ):** <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



# Synthesis and properties of 2-(4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts

A. S. Hotsulia <sup>\*A,C,F</sup>, S. O. Fedotov <sup>B,C,D,E</sup>

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

Analysis of the literature over the past decade has shown that the chemistry of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole attracts considerable interest from scientists around the world because of the many valuable properties of compounds of this class. Bibliosemantic analysis shows that the nuclei of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole are fragments of a number of known drugs and biologically active compounds. That is why the synthesis and study of physical-chemical, biological properties of salts and acids containing these heterocyclic fragments are quite relevant both from a theoretical and practical point of view.

**The aim** of the work was to targeted synthesis of 2-((4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts, as well as the establishment of physical-chemical properties of the synthesized compounds. Estimation of the biological potential of the obtained compounds by molecular modeling method.

**Materials and methods.** 4-Phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol, which was synthesized by the classical method described in earlier works, was used as a key intermediate. The reaction of the corresponding thiol with sodium monochloroacetate in aqueous medium and subsequent acidification with ethanoic acid gave the target acid.

Inorganic salts of 2-((4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)-methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid was synthesized by the reaction of the acid with sodium hydroxide, potassium hydroxide, magnesium oxide, calcium carbonate or zinc sulfate in an aqueous medium. For analysis, the salts obtained were purified by crystallization from methanol. Organic salts of 2-((4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)-methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid was obtained by the interaction of the corresponding acid with organic bases (ammonia, diethylamine, diethylmonoethanolamine, morpholine, piperidine) in propan-2-ol followed by evaporation of the solvent. For analysis, the synthesized substances were purified by crystallization from a mixture of water – propan-2-ol (1:1).

**Results.** During the work, the method of obtaining 2-((4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acids was optimized. The role of the reaction medium at this stage was played by water. The conditions of the synthesis of organic and inorganic salts of the specified acid, their structure, and physical-chemical properties were established. The biological potential was preliminarily assessed with molecular docking.

**Conclusions.** As a result of synthetic studies, 11 new, previously undescribed compounds were obtained. The structure, composition and individuality of the synthesized substances was confirmed by a set of the latest physical-chemical methods of analysis.

**Key words:** thiadiazole, 1,2,4-triazole, physical-chemical properties, molecular docking.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 330–336**

## Синтез і властивості 2-((4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти та її солей

А. С. Гоцуля, С. О. Федотов

Аналіз фахової літератури за останнє десятиліття показав, що хімія 1,2,4-тріазолу та 1,3,4-тіадіазолу привертає увагу науковців світу через безліч цінних властивостей сполук цього класу. Бібліосемантичний аналіз свідчить, що ядра 1,2,4-тріазолу та 1,3,4-тіадіазолу є фрагментами низки відомих лікарських препаратів і біологічно активних сполук. Саме тому синтез і дослідження фізико-хімічних, біологічних властивостей солей і кислот, що містять названі гетероциклічні фрагменти, є доволі актуальними і з теоретичного, і практичного погляду.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216175>

UDC 547.792'292'271.057.03/04-047.37  
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216175](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216175)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 330–336**

**Key words:** thiadiazole, 1,2,4-triazole, physical-chemical properties, molecular docking.

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

Received: 04.09.2020 // Revised: 17.09.2020 // Accepted: 22.09.2020

**Мета роботи** – цілеспрямований синтез 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти та її солей, а також встановлення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук; оцінювання біологічного потенціалу сполук, що одержали, методом молекулярного моделювання.

**Матеріали та методи.** Як ключову проміжну сполуку використали 4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іол, який синтезували, використовуючи класичну методику. У результаті взаємодії названого тіола з натрій монохлорацетатом у водному середовищі з наступним підкисленням кислотою етановою одержали цільову кислоту. Неорганічні солі 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти синтезували взаємодією цієї кислоти з натрій гідроксидом, калій гідроксидом, магній оксидом, кальцій карбонатом або цинк сульфатом у водному середовищі. Для аналізу одержані солі очистили кристалізацією з метанолу. Органічні солі 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти отримали взаємодією відповідної кислоти з органічними основами (амоніак, діетиламін, діетилмоноетаноламін, морфолін, піперидин) у середовищі пропан-2-олу з випарюванням розчинника. Для аналізу синтезовані речовини очистили кристалізацією з суміші вода – пропан-2-ол (1:1).

**Результати.** Протягом роботи оптимізували спосіб одержання 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти. Роль реакційного середовища на цьому етапі виконала вода. Встановили оптимальні умови синтезу органічних і неорганічних солей названої кислоти, їхню структуру та фізико-хімічні властивості. За допомогою методу молекулярного докінгу здійснили попереднє оцінювання біологічного потенціалу сполук, які синтезували.

**Висновки.** У результаті синтетичних досліджень одержали 11 нових, неописаних раніше сполук. Будову, склад та індивідуальність цих речовин підтвердили комплексом новітніх фізико-хімічних методів аналізу.

**Ключові слова:** тіадіазол, 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості, молекулярний докінг.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 330–336**

### Синтез и свойства 2-((4-фенил-5-(((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановой кислоты и ее солей

А. С. Гоцуля, С. О. Федотов

Анализ научной литературы за последнее десятилетие показал, что химия 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола вызывает большой интерес учёных всего мира благодаря множеству ценных свойств соединений данного класса. Библиосемантический анализ свидетельствует, что ядра 1,2,4-триазола и 1,3,4-тиадиазола – фрагменты ряда известных лекарственных препаратов и биологически активных соединений. Именно поэтому синтез и исследование физико-химических, биологических свойств солей и кислот, содержащих указанные гетероциклические фрагменты, актуальны и с теоретической, и с практической точки зрения.

**Цель работы** – целенаправленный синтез 2-((4-фенил-5-(((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановой кислоты и ее солей, а также установление физико-химических свойств синтезированных соединений; оценка биологического потенциала полученных соединений методом молекулярного моделирования.

**Материалы и методы.** В качестве ключевого промежуточного соединения использован 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиол, который синтезирован с использованием классической методики. В результате взаимодействия соответствующего тиола с натрий монохлорацетатом в водной среде и с последующим подкислением кислотой этановой получена целевая кислота.

Неорганические соли 2-((4-фенил-5-(((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановой кислоты синтезированы взаимодействием указанной кислоты с натрий гидроксидом, калий гидроксидом, магний оксидом, кальций карбонатом или цинк сульфатом в водной среде. Для анализа полученные соли очищены кристаллизацией из метанола. Органические соли 2-((4-фенил-5-(((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановой кислоты получены взаимодействием соответствующей кислоты с органическими основаниями (аммиак, диетиламин, диетилмоноэтанолламин, морфолин, пиперидин) в среде пропан-2-ола с последующим выпариванием растворителя. Для анализа синтезированные вещества очищены кристаллизацией из смеси вода – пропан-2-ол (1:1).

**Результаты.** В ходе работы оптимизирован способ получения 2-((4-фенил-5-(((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тио)метил)-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановой кислоты. Роль реакционной среды на этом этапе выполнила вода. Установлены оптимальные условия синтеза органических и неорганических солей указанной кислоты, их структура и физико-химические свойства. С помощью метода молекулярного докинга осуществлена предварительная оценка биологического потенциала синтезированных веществ.

**Выводы.** В результате синтетических исследований получены 11 новых, неописанных ранее соединений. Строение, состав и индивидуальность синтезированных соединений подтверждены комплексом новейших физико-химических методов анализа.

**Ключевые слова:** тиадиазол, 1,2,4-триазол, физико-химические свойства, молекулярный докинг.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 330–336**

An analysis of the literature sources over the last decade has shown that the chemistry of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole attracts significant interest from scientists around the world because of the many valuable properties of compounds of this class [1,2]. Bibliosemantic analysis shows that the nuclei of 1,2,4-triazole and

1,3,4-thiadiazole are fragments of a number of known drugs and biologically active compounds [3,4]. That is why the synthesis and study of physical-chemical, biological properties of salts and acids containing these heterocyclic fragments are quite relevant both from a theoretical and practical point of view [5,6].

## Aim

The aim of this study is the directed synthesis of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts, as well as the establishment of physical-chemical properties of the synthesized compounds. Estimation of biological potential of the obtained compounds by molecular modeling method.

## Materials and methods

4-Phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol, which was synthesized by the classical method described in earlier works, was used as a key intermediate [7]. The reaction of the corresponding thiole with sodium monochloroacetate in aqueous medium and subsequent acidification with ethanoic acid gave the target acid. Inorganic salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid was synthesized by the interaction of this acid with sodium hydroxide, potassium hydroxide, magnesium oxide, calcium carbonate or zinc sulfate in an aqueous medium. For analysis, the salts obtained were purified by crystallization from methanol. Organic salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid is obtained by reacting the corresponding acid with organic bases (ammonia, diethylamine, diethylmonoethanolamine, morpholine, piperidine) in propan-2-ol followed by evaporation of the solvent. For analysis, the synthesized substances were purified by crystallization from a mixture of water – propan-2-ol (1 : 1).

The study of physical-chemical properties of the obtained compounds was carried out by methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting points were determined by the open capillary method on an OptiMelt MPA 100 with a platinum RTD sensor. The elemental analysis was performed by the “Elementar vario EL cube” analyzer (Elementar

Analysensysteme, Germany). IR spectra ( $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ ) were taken off the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany).  $^1\text{H}$  NMR spectra (400 MHz) were recorded at “Varian-MR 400” spectrometer with  $\text{SiMe}_4$  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)).

**2-((4-Phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid (2)** (Fig. 1). It was heated 0.005 mol of 4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol, 0.01 mol of NaOH, 50  $\text{H}_2\text{O}$  and 0.005 mol of monochloroacetic acid in a round bottomed flask. The reaction mixture was boiled for 1 hour and cooled up to room temperature. The solution was neutralized with acetic acid. The obtained compound was filtered off, washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and recrystallized from propan-1-ol. Yield–79 %. M. p.: 104–106 °C.

**2-((4-Phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid with organic bases.** A mixture of 0.01 mol of the starting carboxylic acid, 15–20 ml of water and 0.012 mol of the corresponding organic base (diethylamine, diethylmonoethanolamine, morpholine, piperidine) was heated for 1 hour in a water bath, filtered, the solvent was evaporated to a total volume. The residue was added to acetone or propan-1-ol. The precipitated white crystalline substances were recrystallized from ethanol. The product was soluble in water, sparingly soluble in organic solvents.

**Sodium, potassium salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid** (Fig. 2). A mixture of 0.01 mol of the starting carboxylic acid and 0.01 mol of sodium or potassium hydroxide in 30 ml of water was heated in a water bath for 10–15 minutes, filtered and evaporated to its

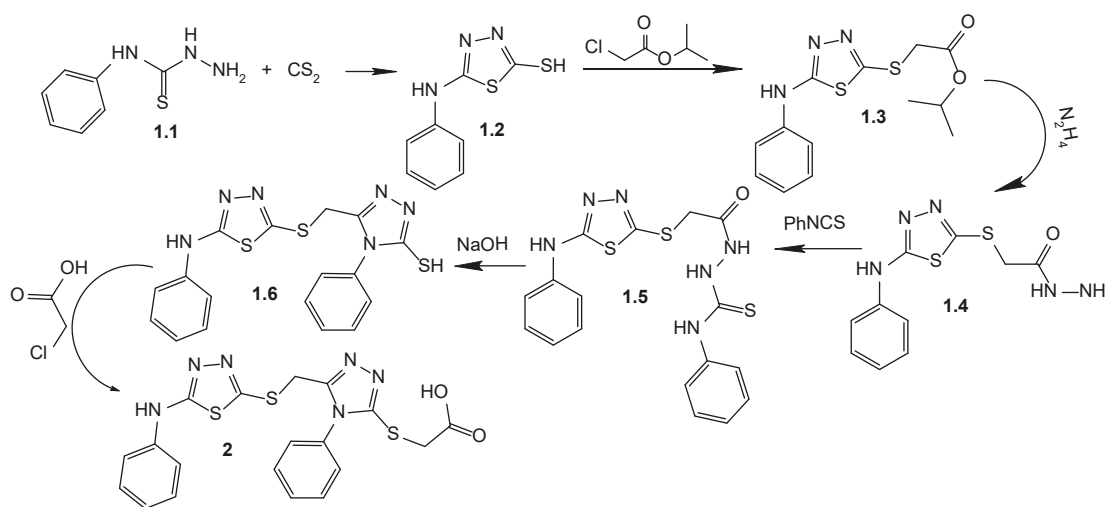


Fig. 1. Synthesis scheme of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid.

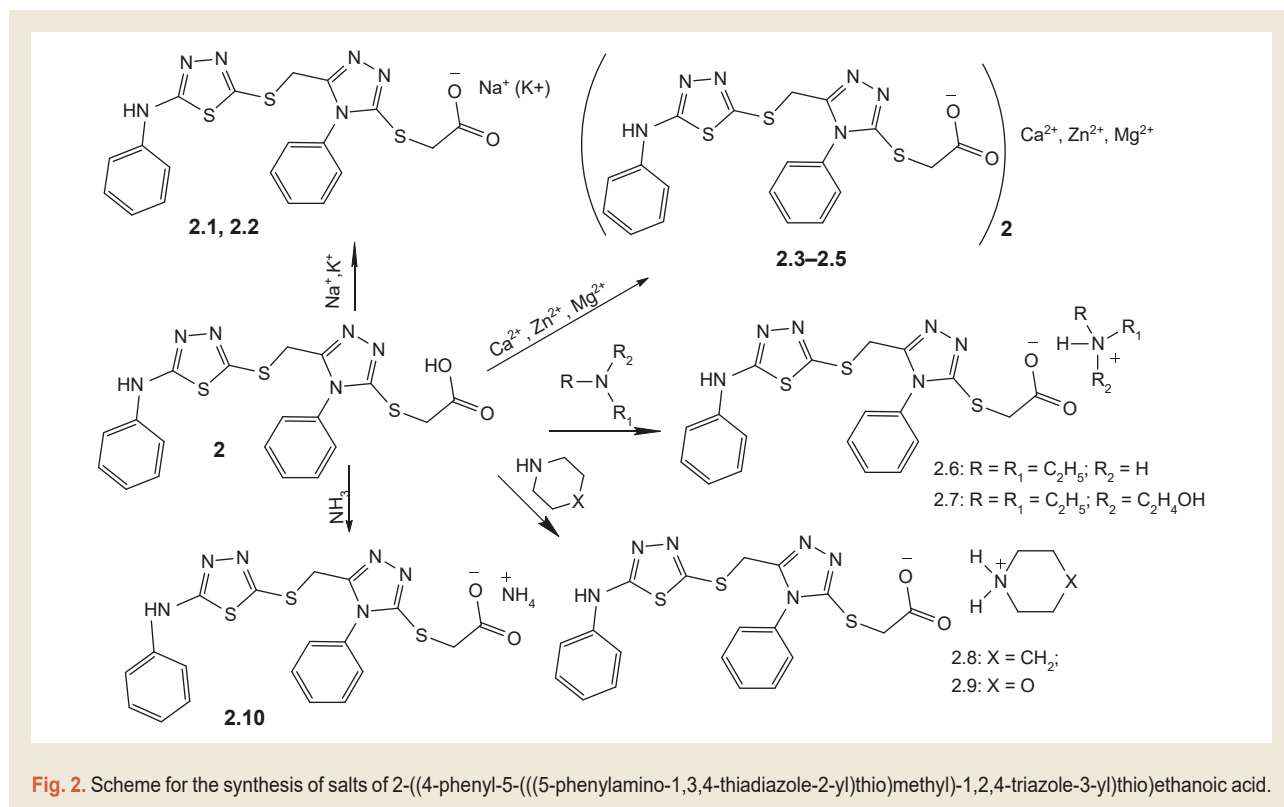


Fig. 2. Scheme for the synthesis of salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid.

original volume and precipitated by the addition of acetone. It was obtained white crystalline substances, sparingly soluble in organic solvents. The compound was recrystallized from ethanol for analysis.

**Magnesium, calcium and zinc salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid** (Fig. 2). A mixture of 0.02 mol of the starting carboxylic acid, 25 ml of water and 0.01 mol of magnesium oxide or calcium carbonate or zinc sulphate, respectively, was heated to dissolve the precipitate, filtered and the filtrate was evaporated. The compounds were recrystallized from water. The resulting product was a white solid, sparingly soluble in water, sparingly soluble in organic solvents.

**Ammonium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.** A solution of 0.01 mol of the original carboxylic acid in 30 ml of 25 % ammonia solution was evaporated. The product was recrystallized from 1,4-dioxane : water (3:1). The target compound was a white solid, slightly soluble in water, sparingly soluble in ethanol.

## Results

The structure and individuality of the synthesized compounds were confirmed by a package of modern physical-chemical methods of analysis.

For example, in the IR spectra of all synthesized compounds there were absorption bands  $\text{C}=\text{N}$  groups at  $1607\text{--}1582\text{ cm}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{S}$  groups – at  $702\text{--}685\text{ cm}^{-1}$ , as well as symmetric and asymmetric absorption bands characteristic

of carboxylic acid salts containing  $\text{COO}$  groups in the range of  $1371\text{--}1342\text{ cm}^{-1}$  and  $1597\text{--}1525\text{ cm}^{-1}$ , respectively. The IR spectra of salts also were contained absorption bands at  $1508\text{--}1473\text{ cm}^{-1}$ , which indicates the presence of aromatic substituent's in their structure. For salts of organic bases there are wide absorption bands of primary and secondary amines in the range  $3053\text{--}2907\text{ cm}^{-1}$  or  $2712\text{--}2258\text{ cm}^{-1}$  and deformation oscillations in the range  $1610\text{--}1563\text{ cm}^{-1}$ .

The IR spectrum of the ammonium salt were contained the absorption band of the valence vibrations of the ammonium group at  $3435\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR spectra of salts were confirmed by signals of the corresponding protonated amines. For example, in the spectrum of the diethylammonium salt, multiplets were observed in the intervals  $3.12\text{--}3.01$  and  $1.40\text{--}1.33$  ppm, respectively. In the spectrum of the diethylmonoethanolammonium salt there were two triplets at  $4.03$  ppm and  $3.46$  ppm, a singlet at  $7.08$  ppm, and an OH group signal in the form of a triplet at  $4.16$  ppm. The spectrum of the morpholine salt had a characteristic set of signals of the protonated cation of morpholine in the form of two multiplets at  $3.96\text{--}3.83$ ,  $3.38\text{--}3.30$  ppm and a singlet at  $7.11$  ppm. The piperidinium salt was characterized by proton signals of organic bases in the form of multiplets  $3.15\text{--}3.11$  ppm,  $1.93\text{--}1.76$  ppm,  $1.55\text{--}1.42$  ppm and  $1.50$  ppm and singlet  $7.04$  ppm.

**2-((4-Phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid.** White crystalline substance in 77 % yield; m. p.:  $204\text{--}206\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10.51 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.64–7.50 (m, 4H,  $\text{NH-C}_6\text{H}_5$  H-3,5,  $\text{C}_6\text{H}_5$  H-2,6), 7.46 (d, 2H,  $\text{NH-C}_6\text{H}_5$  H-2,6), 7.37–7.26 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$  H-3,5),  $\text{NH-C}_6\text{H}_5$  H-4), 7.00

(t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 4.36 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO).

*Sodium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.* White crystalline substance in 83 % yield; m. p.: 228–230 °C. Analytical calculated (%) for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>2</sub>S<sub>3</sub>: C, 47.69; H, 3.16; N, 17.56; S, 20.10. Found: C, 47.80; H, 3.14; N, 17.52; S, 20.17.

*Potassium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.* White crystalline substance in 79 % yield; m. p.: 247–249 °C. Analytical calculated (%) for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>KN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>: C, 46.13; H, 3.06; N, 16.99; S, 19.45. Found: C, 46.06; H, 3.07; N, 16.94; S, 19.48.

*Magnesium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.* White crystalline substance in 74 % yield; m. p.: 194–196 °C.

*Calcium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.* White crystalline substance in 69 % yield; m. p.: 222–224 °C.

*Zinc 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.* White crystalline substance in 81 % yield; m. p.: 213–215 °C.

*Diethylammonium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)-methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.* White crystalline substance in 78 % yield; m. p.: 179–181 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.48 (s, 1H, NH), 9.24–9.19 (m, 3H, <sup>+</sup>NH<sub>2</sub>-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>), 7.62–7.51 (m, 4H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-3,5, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-2,6), 7.44 (d, 2H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-2,6), 7.35–7.25 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-3,5), NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 7.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 4.36 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO) 3.12–3.01 (m, 4H, <sup>+</sup>NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40–1.33 (m, 6H, <sup>+</sup>NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Analytical calculated (%) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>: C, 52.15; H, 5.14; N, 18.51; S, 18.16. Found: C, 52.08; H, 5.16; N, 18.47; S, 18.19.

*Piperidin-1-ium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)-methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.* White crystalline substance in 80 % yield; m. p.: 197–199 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.48 (s, 1H, NH), 7.61–7.50 (m, 4H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-3,5, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-2,6), 7.41 (d, 2H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-2,6), 7.33–7.26 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-3,5), NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 7.04 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) 7.05 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 4.35 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO) 3.15–3.11 (m, 4H, piperidine H-2,6), 1.93–1.76 (m, 4H, piperidine H-3,5), 1.55–1.42 (m, 1H, piperidine H-4). Analytical calculated (%) for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>3</sub>: C, 53.21; H, 5.02; N, 18.10; S, 17.76. Found: C, 53.27; H, 5.00; N, 18.15; S, 17.76.

*Morpholinium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)-methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.* White crystalline substance in 84 % yield; m. p.: 189–191 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.45 (s, 1H, NH), 7.59–7.48 (m, 4H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-3,5, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-2,6), 7.38 (d, 2H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-2,6), 7.31–7.24 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-3,5), NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 7.11 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) 7.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 4.33 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO) 3.96–3.83 (m, 4H, morpholine H-3,5), 3.38–3.30 (m, 4H, morpholine H-2,6). Analytical calculated (%) for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>: C, 50.81;

H, 4.63; N, 18.03; S, 17.69. Found: C, 50.74; H, 4.62; N, 18.08; S, 17.72.

*N,N-Diethyl-2-hydroxyethanaminium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.* White crystalline substance in 76 % yield; m. p.: 201–203 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.41 (s, 1H, NH), 7.56–7.47 (m, 4H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-3,5, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-2,6), 7.35 (d, 2H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-2,6), 7.30–7.25 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-3,5), NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 7.08 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) 6.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 4.39 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO) 4.16 (t,  $J = 6.8$ , Hz, 1H, OH), 4.03 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, OH-CH<sub>2</sub>), 3.46 (t, 5.3 Hz, 2H, OH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.30–3.24 (m, 4H, <sup>+</sup>NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.35–1.28 (m, 6H, <sup>+</sup>NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Analytical calculated (%) for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>: C, 52.33; H, 5.45; N, 17.09; S, 16.77. Found: C, 52.28; H, 5.44; N, 17.13; S, 16.81.

*Ammonium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate.* White crystalline substance in 79 % yield; m. p.: 193–195 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.38 (s, 1H, NH), 7.54–7.45 (m, 4H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-3,5, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-2,6), 7.37 (d, 2H, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-2,6), 7.31–7.24 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-3,5, NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 7.09 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) 6.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> H-4), 5.45 (s, 4H, <sup>+</sup>NH<sub>4</sub>) 4.37 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>COO). Analytical calculated (%) for C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>S<sub>3</sub>: C, 40.98; H, 3.13; N, 26.06; S, 29.83. Found: C, 41.04; H, 3.12; N, 26.10; S, 29.80.

Today, the search for new effective drugs that would have anti-inflammatory and antimicrobial action remains an urgent problem. The fact remains that for many years the standard drugs Diclofenac sodium and Ketoconazole are used to treat inflammatory processes and fungal lesions [8–10].

Despite the pronounced anti-inflammatory and broad spectrum of antifungal action, these drugs are quite toxic to humans. In view of this, it is of some interest to obtain new substances with a similar mechanism of action, but with less toxicity.

Therefore, in the next stage of our work, we predicted the probability of anti-inflammatory activity among the synthesized substances using the *in silico* (molecular docking) method [11,12].

Molecular docking was performed using Autodock 4.2.6. Macromolecules from Protein Data Bank (PDB) were used as biological targets, namely COX-1 enzyme in complex with diclofenac and lanosterol-14 $\alpha$ -demethylase in complex with ketoconazole (Tables 1, 2). All programs used in the screening process are publicly available [13,14].

## Discussions

As a result of the molecular docking for the synthesized salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid established a promising level of anti-inflammatory effect. It should be noted that the conversion of the starting acid into a salt as a result of interaction with organic or inorganic bases leads to an increase in the likelihood of anti-inflammatory activity.



**Table 1.** Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with COX-1 (4Z0L)

N	$E_{min}$ , kJ × mol <sup>-1</sup>	N	$E_{min}$ , kJ × mol <sup>-1</sup>	N	$E_{min}$ , kJ × mol <sup>-1</sup>
2	-33.47	2.4	-29.29	2.8	-32.66
2.1	-37.66	2.5	-25.10	2.9	-35.17
2.2	-25.1	2.6	-29.29	2.10	-33.91
2.3	-37.66	2.7	-29.29	Diclofenac	-35.17

\* $E_{min}$ : the minimum energy of complex formation, kJ × mol<sup>-1</sup>.

**Table 2.** Energy values of the intermolecular interactions of the studied compounds with lanosterol-14 $\alpha$ -demethylase (3LD6)

N	$E_{min}$ , kJ × mol <sup>-1</sup>	N	$E_{min}$ , kJ × mol <sup>-1</sup>	N	$E_{min}$ , kJ × mol <sup>-1</sup>
2	-41.03	2.4	-36.84	2.8	-40.61
2.1	-47.31	2.5	-39.77	2.9	-43.12
2.2	-45.22	2.6	-43.96	2.10	-43.96
2.3	-41.87	2.7	-37.68	Ketoconazole	-42.29

\* $E_{min}$ : the minimum energy of complex formation, kJ × mol<sup>-1</sup>.

Regarding the results of the study of the affinity of the synthesized compounds to the active site of lanosterol-14 $\alpha$ -demethylase, it should be noted that there is an increase in the energy of interaction with the enzyme as a result of the transition from acid to its salts.

Analysis of the results showed that the most promising compound for more in-depth study is sodium 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. This compound demonstrated the value of the energy of intermolecular interaction with the target enzymes, which to some extent exceeds the values for the reference compounds.

## Conclusions

1. It was synthesized a number of salts of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid.

2. The optimal conditions for the synthesis of the target reaction products were established.

3. The structure and individuality were confirmed by means of spectral and chromatographic methods of the analysis.

4. The results of the molecular docking revealed promising compounds in a number of derivatives of 2-((4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid for more in-depth study.

## Funding

The research is carried out within the RDW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physical-chemical 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).

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

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Information about authors:

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

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

Fedotov S. O., Senior Laboratory Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-0421-5303](https://orcid.org/0000-0002-0421-5303)

## Відомості про авторів:

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

Федотов С. О., старший лаборант каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Сведения об авторах:

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

Федотов С. О., старший лаборант каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## References

- [1] Hotsulia, A. S., & Fedotov, S. O. (2019). Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 245-249. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184170>
- [2] Hotsulia, A. S., & Fedotov, S. O. (2020). Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(2), 182-186. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207062>
- [3] Xie, W., Zhang, J., Ma, X., Yang, W., Zhou, Y., Tang, X., Zou, Y., Li, H., He, J., Xie, S., Zhao, Y., & Liu, F. (2015). Synthesis and biological evaluation of kojic acid derivatives containing 1,2,4-triazole as potent tyrosinase inhibitors. *Chemical Biology and Drug Design*, 86(5), 1087-1092. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12577>
- [4] Gotsulya, A. S. (2017). Synthesis, structure and properties of N-R-amides and hydrazides of 2-[4-R-5-(theophylline-7'-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acid. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10(3), 254-258. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.112748>

- [5] Gotsulya, A. S. (2016). Synthesis and investigation of the physical-chemical properties of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid salts. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 4-7. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.3.77832>
- [6] Saidov, N. B., Kadamov, I. M., Georgiyants, V. A., & Taran, A. V. (2014). Planning, Synthesis, and Pharmacological Activity of Alkyl Derivatives of 3-Mercapto-4-Phenyl-5-Arylaminoethyl-1,2,4-Triazole-(4H). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47(11), 581-585. <https://doi.org/10.1007/s11094-014-1011-0>
- [7] Singh, R., Kashaw, S., Mishra, V., Mishra, M., Rajoriya, V., & Kashaw, V. (2018). Design and synthesis of new bioactive 1,2,4-triazoles, potential antitubercular and antimicrobial agents. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 80(1), 36-45. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000328>
- [8] Zhang, J., Wang, X., Yang, J., Guo, L., Wang, X., Song, B., Dong, W., & Wang, W. (2020). Novel diosgenin derivatives containing 1,3,4-oxadiazole/thiadiazole moieties as potential antitumor agents: Design, synthesis and cytotoxic evaluation. *European journal of medicinal chemistry*, 186, 111897. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111897>
- [9] Madhu Sekhar, M., Nagarjuna, U., Padmavathi, V., Padmaja, A., Reddy, N. V., & Vijaya, T. (2018). Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidinyl 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 145, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.067>
- [10] Keserü, G. M., & Makara, G. M. (2009). The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates. *Nature reviews. Drug discovery*, 8(3), 203-212. <https://doi.org/10.1038/nrd2796>
- [11] Landry, Y., & Gies, J. P. (2008). Drugs and their molecular targets: an updated overview. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 22(1), 1-18. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00548.x>
- [12] Biovia. (2019). *Discovery Studio Visualizer*, v 19.1.0.18287 [Software]. <http://www.3dsbiovia.com/>
- [13] Sharma, V., Bhatia, P., Alam, O., Javed Naim, M., Nawaz, F., Ahmad Sheikh, A., & Jha, M. (2019). Recent advancement in the discovery and development of COX-2 inhibitors: Insight into biological activities and SAR studies (2008-2019). *Bioorganic chemistry*, 89, 103007. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103007>
- [14] Jacob, P. J., Manju, S. L., Ethiraj, K. R., & Elias, G. (2018). Safer anti-inflammatory therapy through dual COX-2/5-LOX inhibitors: A structure-based approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 121, 356-381. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.003>