



Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

КАРПУН ЄВГЕН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК: 547.792.03/.04.057:615.31.015.4

## ДИСЕРТАЦІЯ

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ  
4-АЛКІЛ-5-(((3-*R*-1*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ТІО)МЕТИЛ)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-  
3-ТІОЛІВ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Є. О. Карпун

Науковий керівник Парченко Володимир Володимирович, доктор  
фармацевтичних наук, професор

Запоріжжя – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Карпун Є. О.* Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 4-алкіл-5-(((3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» (226 – Фармація, промислова фармація). – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Дисертаційна робота присвячена пошуку нових біоактивних сполук у ряді похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з потенційною протимікробною, протигрибковою, антигіпоксичною, антиоксидантною активністю, встановленню певних закономірностей «структура-біологічна дія» та подальшим рекомендаціям щодо сполук, які можуть бути кандидатами для створення діючих речовин потенційних препаратів.

Суттєва частина досліджень в області фармацевтики направлена на пошук нових перспективних біологічно активних сполук на основі гетероциклів. 1,2,4-Триазоли та їх похідні являють собою величезний клас гетероциклічних сполук, які мають широкий спектр фармакологічної активності. Добре відомими класичними представниками препаратів цієї системи є: вориконазол – протигрибковий препарат, алпразолам – використовується для лікування тривоги та панічних розладів та рибоцикліб – протипухлинний засіб. Похідні 1,2,4-триазолу продемонстрували потенціал у лікуванні широкого спектра захворювань, включаючи рак, бактеріальні інфекції та неврологічні розлади. Розробка нових похідних з покращеними фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями може привести до появи більш ефективних та безпечніших ліків. Продовження досліджень у

цьому напрямку є дуже важливим і актуальним завданням для науковців з усього світу в галузі фармації та медичної хімії.

Першим етапом у розробці сучасних терапевтичних лікарських препаратів є комп'ютерні методи дослідження, такі як фармакофорне моделювання, віртуальний скринінг та ADME властивості, оскільки вони дозволяють швидко та ефективно оцінювати потенційну активність та токсичність сполук на початковій стадії дослідження, тобто досить чітко встановити теоретичний потенціал певного класу сполук. Віртуальні дослідження дозволяють оцінити можливу активність нових сполук, що базуються на їх хімічній структурі та взаємодії з біологічними молекулами, такими як білки та ферменти. На основі отриманих результатів похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів різних класів мають можливість зв'язуватись з низками мішеневими білками, інгібування яких проявляє протималярійну, антидіабетичну, антиоксидантну, протипухлинну та протизапальну дію. Аналіз ADME прогнозування показало, що всі обрані класи сполук в певному ряді 1,2,4-триазолів відповідали правилу Ліпінського.

У рамках досліджень було синтезовано дві вихідні речовини – 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол та 4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол за допомогою циклізації відповідних тіосемікарбазидів в лужному середовищі. Синтез проводився в декілька етапів. Перший етап включав взаємодію ізоніазиду з амоній тіоціанатом у присутності хлоридної кислоти. Утворений тіосемікарбазид циклізували в лужному середовищі з подальшою нейтралізацією оцтовою кислотою. Наступний етап включав алкілювання утвореного тіолу ізопропіл 2-хлорацетатом та подальший гідразіноліз. До отриманого ацетогідразиду додавали відповідний алкілізотіоціанат. На останньому етапі для утворення 4*H*-1,2,4-триазолу також використовувалась циклізація тіосемікарбазиду і нейтралізація оцтовою кислотою. Була запропонована вірогідна модель мас-спектрометричної фрагментації

4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу в умовах аналізу ГХ-МС.

Наступним кроком був синтез 4-(5-(((4-алкіл-5-(алкілтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів. Алкілування вихідних тіолів здійснювали відповідними галогеналканами в середовищі пропан-2-олу в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду. Як алкілюючі агенти були обрані бромометан, бромостан, 1-бромпропан, 1-бромобутан, 1-бромопентан, 1-бромогексан, 1-бромогептан, 1-бромооктан, 1-бромононан та 1-бромодекан.

В подальшому вивчалась реакція 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з 2-хлорацетатоною кислотою при кип'ятінні в метанолі в лужному середовищі, в результаті було отримано 2-(((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти.

Наступним етапом роботи було отримання ізопропілових естерів відповідних кислот алкілуванням 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів ізопропіловим естером 2-хлорацетатної кислоти у присутності калію гідроксиду.

Солі 2-(((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот отримували взаємодією неорганічних основ (NaOH, KOH) та морфоліну з відповідними кислотами у водному середовищі.

Далі було синтезовано 2-(((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(арил)етан-1-они та 2-(((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-етан-1-они методом алкілування вихідних тіолів відповідними 2-бром-1-арилетанонами та 1-бромпропан-2-оном у середовищі пропан-2-олу в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду.

Для синтезу потенційних сполук-кандидатів, що мають у своєму складі асиметричний атом карбону, було обрано 2-(((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-

1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(арил)етан-1-они, які відновлювали до відповідних спиртів при додаванні подвійної кількості натрію боргідриду. Також були отримані 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-оли шляхом алкілювання вихідних тіолів 2-хлоретанолом у присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду.

Літературні джерела свідчать, що похідні 1,2,4-триазолів, які мають оптичну активність, можуть мати широкий спектр фармакологічної дії. Тому було проведено поляриметричні дослідження синтезованих 1-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-арилетан-1-олів методом вимірювання кута обертання площини поляризації їх розчинів.

N-заміщені ацетаміди 1,2,4-триазолів можуть проявляти антибактеріальну та антиоксидантну активність, тому їх синтез має велике практичне та теоретичне значення. Синтез 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамідів передбачає ацилювання за атомом сульфуру вихідних тіолів 2-хлорацетамідом у лужному середовищі. Другий метод включає амоноліз ізопропілових естерів 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-ацетатної кислоти надлишком первинних, вторинних і циклічних амінів.

Спектральні та фізико-хімічні параметри нових похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів було встановлено за допомогою сучасного комплексу методів аналізу, включаючи <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопію, елементний аналіз, газову мас-спектрометрію.

Біологічні дослідження проводились на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології (в. о. зав. каф. к. мед. н., доцент Количева Н. Л.), навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм (керівник д. фарм. н., доцент Щербина Р. О.) Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, а також на базі кафедри інфекційних хвороб

тварин (в. о. зав. каф. д. вет. н., доцент Зажарський В. В.) Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

За допомогою веб сервісів було проведено прогнозування токсичності синтезованих сполук 1,2,4-триазолів, в результаті якого найбезпечнішою сполукою виявилась 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота. В подальшому було вивчено гостру токсичність кислоти та її органічних і неорганічних солей на гідробіонті *Zebrafish (Danio rerio)*. Найвище значення LC<sub>50</sub> спостерігалось для калій 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату у 0,11 мг, а найбезпечнішою виявилась морфолін-4-іум 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (13081,84 мг).

Результати біологічного скринінгу на протимікробну та протигрибкову активність усіх синтезованих похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з алкільними, ацил-алкільними, ізопропільними, ацил-арильними та амідними залишками вказують на помірне пригнічення росту досліджуваних штамів. Найбільш виражена антимікробна дія у 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину проти *Staphylococcus Aureus* з МІК 15,6 мкг/мл. Даний алкіл був обраний для поглибленого вивчення ефективності впливу на культивування 23 штамів мікроорганізмів.

За результатами *in vivo* досліджень сполука 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он проявляла антигіпоксичний ефект, перевищуючи активність препарату порівняння на 2,4 %.

*In silico* методами було досліджено різні класи похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з метою виявлення найбільш ефективної структури, яка здатна зв'язуватись з відповідними біомішенями, що відповідають за антиоксидантний баланс. Підхід CADD включав в себе молекулярний докінг, молекулярні динамічні

симуляції та ММ-PBSA розрахунок комплексів. Дослідження молекулярного моделювання для системи з найкращим показником докінг оцінки NO-синтази з 1-(4-фторфеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноном продемонструвало утворення стабільного комплексу протягом всього моделювання, що свідчить про перспективність подальшого дослідження антиоксидантної активності *in vivo*. Вивчення інгібуючого потенціалу вільних радикалів DPPH для сполуки 1-(4-фторфеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанону складало 36,93 мкг/мл та перевищувало препарат порівняння.

*Ключові слова:* синтез, фізико-хімічні властивості, біологічна активність, 1,2,4-триазол, молекулярний докінг, антиоксидантна активність, протимікробна активність, молекулярна динаміка, віртуальний скринінг, ADMET, LC<sub>50</sub>, IC<sub>50</sub>.

## ANNOTATION

*Karpun Ye. O.* Synthesis, physical, chemical and biological properties of 4-alkyl-5-(((3-R-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols derivatives. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Degree of PhD in Pharmacy, speciality 15.00.02 «Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy» (226 – Pharmacy, industrial pharmacy). – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

The thesis is devoted to the search for new bioactive compounds in the series of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols derivatives with potential antimicrobial, antifungal, antihypoxic and antioxidant activity, establishing some "structure–activity relationship" patterns, and further recommendations due to the compounds that can be candidates for the creation of potential drugs' active substances.

A significant part of research in the field of pharmaceuticals is directed to the search for new promising biologically active compounds based on heterocycles. 1,2,4-triazoles and their derivatives is a huge class of heterocyclic compounds that have a wide spectrum of pharmacological activity. Well-known classic representatives of this system's drugs are: voriconazole is an antifungal drug, alprazolam is used for the treatment of anxiety and panic disorders, and ribociclib is an antitumor drug. 1,2,4-triazole derivatives have shown a potential in the treatment of a wide range of diseases, including cancer, bacterial infections, and neurological disorders. The development of new derivatives with improved pharmacokinetic and pharmacodynamic properties can lead to the emergence of more effective and safer drugs. Continuation of the research in this direction is a very important and urgent task for scientists from all over the world in the field of Pharmacy and Medicinal Chemistry.

The first stage in the development of modern therapeutic drugs is computer research methods, such as pharmacophore modeling, virtual screening and ADME properties, because they allow you to evaluate the potential activity and toxicity of compounds at the initial stage of research quickly and efficiently, i.e., to establish the theoretical potential of a certain class of compounds clearly. Virtual studies enable us to evaluate the possible activity of new compounds based on their chemical structure and interaction with biological molecules such as proteins and enzymes.

Based on the obtained results, derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols of various classes have the ability to bind to a number of target proteins, the inhibition of which exhibits antimalarial, antidiabetic, antioxidant, antitumor and anti-inflammatory effects. ADME prediction analysis has showed that all selected classes of compounds in a certain series of 1,2,4-triazoles satisfied to the Lipinski rule.

Within the framework of the study, two starting substances 4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol and 4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol were synthesized by cyclization of the corresponding thiosemicarbazides in an



alkaline environment. The synthesis was carried out in several stages. The first step involved the interaction of isoniazid with ammonium thiocyanate in the presence of hydrochloric acid. The formed thiosemicarbazide was cyclized in an alkaline medium followed by neutralization with acetic acid. The next step involved alkylation of the formed thiol with isopropyl 2-chloroacetate and subsequent acylation using hydrazine. The corresponding alkyl isothiocyanate was added to the obtained acetohydrazide. At the last stage, thiosemicarbazide cyclization and neutralization with acetic acid were also used to form 4*H*-1,2,4-triazole. A plausible model of mass spectrometric fragmentation of 4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol under GC-MS analysis conditions was proposed.

The next step was the synthesis of 4-(5-(((4-alkyl-5-(alkylthio)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines. The alkylation of the starting thiols was carried out with the appropriate halogenalkanes in a 2-propanol medium in the presence of an equivalent amount of potassium hydroxide. bromomethane, bromoethane, 1-bromopropane, 1-bromobutane, 1-bromopentane, 1-bromohexane, 1-bromoheptane, 1-bromooctane, 1-bromononane and 1-bromodecane were chosen as alkylating agents.

In further studies, the reaction of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with 2-chloroacetate acid was investigated by boiling in methanol in an alkaline medium, resulting in the formation of 2-(((4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids.

The next stage of the work was isopropyl esters' obtaining of the corresponding acids by 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols alkylation with isopropyl ester of 2-chloroacetic acid in the presence of potassium hydroxide.

The salts of 2-(((4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were obtained by interaction

with inorganic bases (NaOH, KOH) and morpholine with the corresponding acids in an aqueous medium.

Next, the 2-((4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(aryl)ethan-1-ones and 2-((4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-ethan-1-ones were synthesized by the alkylation method of the starting thiols with the corresponding 2-bromo-1-arylethanones and 1-bromopropan-2-one in the medium of propan-2-ols in the presence of an equivalent amount of potassium hydroxide.

For the synthesis of potential candidate compounds containing an asymmetric carbon atom, 2-((4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(aryl)ethan-1-ones were selected, which were reduced to the corresponding alcohols by adding a double amount of sodium borohydride. Additionally, 2-((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethan-1-ols were obtained by alkylation of the starting thiols with 2-chloroethanol in the presence of an equivalent amount of potassium hydroxide.

Literary sources indicate that 1,2,4-triazoles derivatives, which have optical activity, can have a wide range of pharmacological action. Therefore, polarimetric studies were conducted on the synthesized 1-((4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-2-arylethan-1-ols by measuring the rotation's angle of the polarization surface of their solutions.

N-substituted acetamides of 1,2,4-triazoles can exhibit antibacterial and antioxidant activity, so their synthesis is of great practical and theoretical importance. Synthesis of 2-((4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetamides involves acylation at the sulfur atom of the initial thiols with 2-chloroacetamide in an alkaline medium. The second method includes ammonolysis of isopropyl esters 2-((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid with an excess of primary, secondary and cyclic amines.

Spectral and physicochemical parameters of new derivatives 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols was established using modern complex methods of analysis, including <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy, elemental analysis, gas mass spectrometry.

Biological studies were conducted on the basis of Microbiology, Virology and Immunology Department (Head of the Department, candidate of medical sciences, Associate Professor Polishchuk N.M.), the educational and scientific medical laboratory center with vivarium (Head, Doctor of Pharmacy, Associate Professor Shcherbyna R.O.) of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, as well as at the Department of Infectious Animal Diseases (acting Head of the Department, Doctor of Veterinary Medicine, Associate Professor Zazharskii V.V.) of Dnipro State Agrarian and Economic University.

Using web services, the toxicity of the synthesized 1,2,4-triazole compounds was predicted, as a result of which the safest compound was 2-(((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid. Subsequently, the acute acid toxicity and its organic and inorganic salts was studied on the hydrobiont *Zebrafish (Danio rerio)*. The highest LC<sub>50</sub> value was observed for potassium 2-(((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate in 0.11 mg, while the safest was morpholine-4-ium 2-(((4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (13081.84 mg).

The results of the biological screening for antimicrobial and antifungal activity of all synthesized derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with alkyl, acyl-alkyl, isopropyl, acyl-aryl, and amide residues indicate moderate inhibition of the growth of the tested strains. The most pronounced antimicrobial action in 4-(5-(((4-methyl-5-(pentylthio)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridine against *Staphylococcus Aureus* with MIC of 15.6 µg/ml. This alkyl was chosen for further in-depth study of the effectiveness of the influence on the 23 strains of microorganisms cultivation.

According to the results *in vivo* studies, the compound 1-((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)propan-2-one has showed an antihypoxic effect, exceeding the activity of the reference drug in 2.4%.

Different classes 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols derivatives in order to identify the most effective structure that is able to bind to the relevant biotargets responsible for the antioxidant balance *in silico* methods were used. The CADD approach included molecular docking, molecular dynamics simulations, and MM-PBSA calculations of the complexes. Molecular modeling study for the system with the best docking score of NO-synthase with 1-(4-fluorophenyl)-2-(((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanone has demonstrated the formation of a stable complex throughout the simulation, which indicates the prospect of further research of antioxidant activity *in vivo*. The IC<sub>50</sub> value of DPPH scavenging activity of 1-(4-fluorophenyl)-2-(((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanone was 36.93 µg/ml, and exceeded the comparison drug.

*Keywords:* synthesis, physical and chemical properties, biological activity, 1,2,4-triazole, molecular docking, antioxidant activity, antimicrobial activity, molecular dynamics, virtual screening, ADMET, LC<sub>50</sub>, IC<sub>50</sub>.

#### *Список публікацій здобувача*

1. *In silico* дослідження нових похідних біс-3*R*,4*R*'-5-(((1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів / Є. О. Карпун, Ю. В. Карпенко, В. В. Парченко, О. І. Панасенко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 270–275. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних експериментальних досліджень, участь у комп'ютерно обчислювальній експериментальній частині, участь в обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

2. Молекулярний докінг і біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-триазолів in silico методами / Є. О. Карпун, Ю. В. Карпенко, М. В. Парченко, О. А. Бігдан. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 38–45. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних експериментальних досліджень, участь у комп'ютерно обчислювальній експериментальній частині, участь в обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

3. Карпун Є. О., Поліщук Н. М. Протимікробна та протигрибкова активність нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3 (34). С. 354–358. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних та фізико-хімічних експериментальних досліджень, участь в узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

4. Карпун, Є. О., Парченко, В. В. Синтез, фізико-хімічні властивості та антигіпоксична активність деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 6. С. 56–64. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних та біологічних експериментальних досліджень, участь в обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

5. The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones / Y. Karpun, V. Parchenko, T. Fotina, D. Demianenko, A. Fotin, V. Nahornyi, N. Nahorna. *Pharmacia*. 2021. Т. 68, № 4. С. 797–804. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення синтетичних та фізико-хімічних експериментальних досліджень, участь в узагальненні результатів та підготовка тексту статті).

6. Karpun Y., Polishchuk N. Synthesis and antimicrobial activity of s-substituted derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol. *ScienceRise: Pharmaceutical*

*Science*. 2021. № 3 (31). С. 64–69. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних та фізико-хімічних експериментальних досліджень, участь в узагальненні результатів та підготовка тексту статті).

7. Karpun Y. Synthesis and physicochemical properties of novel S-substituted bis-1,2,4-triazoles. *Hacettepe university journal of the faculty of pharmacy*. 2021. Т. 41, № 3. С. 150–161.

8. Вивчення оптичної активності деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів / Є. О. Карпун С. О. Борсук, Л. І. Кучеренко, В. В. Парченко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 2. С. 128–132. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних експериментальних досліджень, участь у фізико-хімічній експериментальній частині, участь в обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

9. An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions / Y. Karpun, S. Fedotov, A. Khilkovets, Y. Karpenko, V. Parchenko, Y. Klochkova, Y. Bila, I. Lukina, N. Nahorna, V. Nahornyi. *Pharmacia*. 2023. Т. 70, № 1. С. 139–153. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення віртуальних експериментальних досліджень, участь в обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

10. Karpun Ye. O. Synthesis of novel S-alkyl derivatives of 4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Slovak international scientific journal*. 2020. Т 43, № 1. С. 6–2.

11. Карпун Є. О., Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні характеристики похідних 4-R-5-(((3-(гетерил-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Сучасний рух науки* : тези доп. VIII міжнар. науково-практ.

інтернет-конф., 3–4 жовт. Дніпро, 2019. С. 41–45. (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).

12. Карпун Є. О., Парченко В. В. Фізико-хімічні властивості 4- $R_2$ -5-(((3- $R_1$ -1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевт. працівника України, 19–20 верес. Х., 2019. С. 24–25. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

13. Карпун Є. О. Дослідження синтезу та фізико-хімічних показників 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів. *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2020)* : зб. тез доп. III Міжнар. (XIII Укр.) наук. конф. студентів, аспірантів і молодих учених, 25–27 берез. Вінниця, 2020. С. 39.

14. Карпун Є. О. Дослідження фізико-хімічних властивостей нових похідних 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., 12–13 берез. 2020 р. Х., 2020. С. 292.

15. Карпун Є. О. Хромато-мас-спектрометричне дослідження деяких нових S-похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., 11–12 берез. Х., 2021. С. 431.

16. Карпун Є. О. Дослідження фізико-хімічних, біологічних властивостей нових s-похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-2-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Current problems of chemistry, materials science and ecology* : I International Scientific Conference, 12–14 трав. Луцьк, 2021. С. 280–283.

17. Карпун Є. О. Синтез, властивості та антибактеріальна активність S-похідних біс-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Запорізький фармацевтичний форум –*

2021 : матеріали Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю, 25–26 листоп. Запоріжжя, 2021. С. 46.

18. Карпун Є. О. Синтез, будова, молекулярний докінг та біологічна активність нових похідних біс-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* : зб. тез доп. всеукр. науково-практ. конф. студентів та молодих вчен., 4 лют. Запоріжжя, 2022. С. 156.



## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	20
ВСТУП .....	22
РОЗДІЛ 1 СИНТЕТИЧНІ СТРАТЕГІЇ ОТРИМАННЯ, ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 5-ГЕТЕРИЛ-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3(2H)-ТІОНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1 Гетероциклізація за участю двох фрагментів, що формують кільце 1,2,4-триазолу .....	31
1.2 Гетероциклізація за участю двох фрагментів з чотирьома та одним атомом, що формують кільце 1,2,4-триазолу .....	46
1.3 Реакції 3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-тіолів, які перебігають за участю тіогрупи.....	52
1.4 Біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу .....	55
РОЗДІЛ 2 CADD ДОСЛІДЖЕННЯ, СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S-ЗАМІЩЕНИХ 4-АЛКІЛ-5-(((3-(ПІРИДИН-4-ІЛ)-1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ТІО)МЕТИЛ)-4 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ.....	58
2.1 Фармакофорна модель, віртуальний скринінг, ADME властивості.....	59
2.2 Синтез та фізико-хімічні характеристики вихідних речовин...	65
2.3 Синтез S-алкіл похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолів.....	72
2.4 Синтез 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4- триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.....	75
2.5 Синтез ізопропілових естерів 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти.....	77
2.6 Опис експериментів .....	79

	18
ВИСНОВКИ.....	88
РОЗДІЛ 3 ПЕРЕТВОРЕННЯ В РЯДІ ПОХІДНИХ 4-АЛКІЛ-5-(((3-(ПІРИДИН-4-ІЛ)-1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ТІО)МЕТИЛ)-4 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ .....	89
3.1 Синтез солей 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.....	89
3.2 Синтез <i>S</i> -похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолів які містять 2-оксопропан-1-ільний та 2-арил-2-оксоетан-1-ільні замісники .....	92
3.3 Синтез 1-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-арилетан-1-олів та 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-олів та їх оптична активність.....	95
3.4 Синтез 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамідів .....	99
3.6 Опис експериментів.....	103
ВИСНОВКИ.....	113
РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК.....	115
4.1 Прогнозування токсичності та дослідження гострої токсичності 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти та її солей на дорослому гідробіонті Zebrafish ( <i>Danio rerio</i> ).....	115
4.2 Протимікробна та протигрибкова активність похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолів.....	121

4.3 Антигіпоксична активність певних S-похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолів .....	129
4.4 Поєднання молекулярного докінгу, молекулярно-динамічного моделювання, ММ-РBSA та ADME-прогнозу для ідентифікації потенційних антиоксидантних агентів на основі похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолів.....	131
4.5 Антиоксидатна активність похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолів.....	147
ВИСНОВКИ.....	150
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	155
ДОДАТКИ.....	172

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт;
АФК	– активні форми кисню;
АФН	– активні форми нітрогену;
ГХ-МС	– газова хроматографія-мас-спектрометрія;
ДМСО	– диметилсульфоксид;
ДМФА	– диметилформамід;
ІЧ	– інфрачервоний;
МД	– молекулярна динаміка;
МІК	– мінімальна інгібуюча концентрація;
МБцК	– мінімальна бактерицидна концентрація;
МФцК	– мінімальна фунгіцидна концентрація;
М.ч.	– масова частка;
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів;
ТМС	– тетраметилсилан;
ТСА	– триптон-соєвий агар;
<sup>1</sup> Н ЯМР	– протонний ядерний магнітний резонанс;
<sup>13</sup> С ЯМР	– вуглецевий ядерний магнітний резонанс;
ADME	– Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion (Всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення);
CADD	– Computer-Aided Drug Design (Комп'ютеризоване проектування лікарських засобів);
DRPH	– 2,2-Дифеніл-1-пікрилгідрозил
EI	– Electron ionization (електронна іонізація);
hERG	– the human Ether-à-go-go-Related Gene;
IC <sub>50</sub>	– концентрація напівмаксимального інгібування
LC <sub>50</sub>	– напівлетальна концентрація;
LD <sub>50</sub>	– напівлетальна доза;
MM-PBSA	– The molecular mechanics/Poisson–Boltzmann surface area

- (Молекулярна механіка/площа поверхні Пуассона-Больцмана);
- NPT – кількість частинок (N), системний тиск (P) і температура (T) постійні;
- NVT – кількість частинок (N), об'єм системи (V) і температура (T) постійні;
- PCA – Principal Component Analysis (Аналіз основних компонентів);
- Rg – radius of gyration (Радіус обертання);
- RMSD – Root-mean-square deviation of atomic positions (середньоквадратичне відхилення позицій атомів);
- RMSF – The root-mean-square fluctuation (Середньоквадратична флуктуація);
- SASA – solvent-accessible surface area (площа поверхні, доступної для розчинника);
- SEA – Similarity ensemble approach (Підхід ансамбля подібності).

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Пошук нових і ефективних ліків – важливий напрямок досліджень сучасної медицини і фармацевтичної галузі. Одним із шляхів досягнення цієї мети є розробка нових хімічних сполук з біоактивними властивостями. Похідні 1,2,4-триазолу стали багатообіцяючим класом похідних для розробки нових ліків завдяки їх потенційному терапевтичному застосуванню.

Розробка нових ліків є складним і трудомістким процесом, який включає кілька етапів тестування, від початкового дизайну сполук до остаточних клінічних випробувань. Щоб упорядкувати цей процес були розроблені обчислювальні методи, такі як молекулярне моделювання, віртуальний скринінг і машинне навчання. Ці методи, які разом називають методами *in silico*, дозволяють дослідникам передбачити біоактивність і фармакологічні властивості великої кількості сполук за відносно короткий період часу. Це дозволяє ідентифікувати перспективні сполуки для подальшого тестування та оптимізації.

Окрім комп'ютеризованих методів у розробці нових ліків використовуються також методи біологічного і фармакологічного скринінгу. Вони включають тестування сполук у лабораторних умовах з використанням культивованих клітин, тканин або органів. Це дозволяє дослідникам оцінювати ефективність і безпеку сполук на клітинному рівні, перш ніж тестувати їх на тваринах або людях. Методи *in vivo* передбачають тестування сполук на живих тваринах, щоб оцінити їх безпеку та ефективність в організмі.

Вивчення похідних 1,2,4-триазолу та їх біоактивності висвітлено в роботах Є. Г. Книша, О. І. Панасенка, В. В. Парченко, Т. Plech, J. G. Haasnoot, Robins Roland K. та ін. Однак в літературі майже відсутня інформація щодо синтетичних досліджень і фармакологічних властивостей похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів, серед яких можна виявити перспективні сполуки, що є важливим етапом для

подальшого пошуку і розробки нових безпечних та ефективних ліків на основі 1,2,4-триазольного фрагменту.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету за темою «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3,4-дизаміщених 3(5)-тіо-1,2,4-триазолу з антиоксидантною, антигіпоксичною, антимікробною, кардіо- та гепатопротекторною дією» (№ держреєстрації 0118U007143) та плану держбюджетної НДР (№ держреєстрації 0120U101649) за темою «Синтез, модифікація та дослідження властивостей похідних 1,2,4-триазолу з метою створення антимікробного лікарського засобу» згідно з пріоритетним напрямком «Конструювання та технології створення нових лікарських засобів на основі спрямованого дизайну біологічно активних речовин та використання наноматеріалів». Дисертантом особисто проведено синтез 4-алкіл-5-(((3-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів, досліджено їх фізико-хімічні та біологічні властивості.

### **Мета і завдання дослідження**

Основною метою роботи є вивчення потенціалу похідних 1,2,4-триазолу як джерела нових препаратів-кандидатів із покращеними профілями безпеки та ефективності. Дослідження спрямоване на синтез і характеристику ряду *S*-заміщених 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з різною хімічною структурою, а також на оцінку їхніх фізико-хімічних властивостей та біологічних функцій.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

– оцінити перспективність і доцільність пошуку активних сполук у ряді похідних 1,2,4-триазолу, передбачити біодоступність і фармакологічні властивості певних *S*-заміщених 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів різних класів за допомогою віртуальних методів;

– розробити препаративні методи синтезу 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів. Вивчити мас-спектрометричну поведінку синтезованих сполук в умовах електронної іонізації ГХ-МС;

– дослідити процес алкілування вихідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів по атому сульфуру з використанням галогеналканів, ізопропілового естеру, 2-бром-1-арилетанонів, 1-бромпропан-2-ону, 2-хлоретанолу, 2-хлорацетаміду та 2-хлорацетатної кислоти з утворенням відповідних класів сполук, синтезувати солі з неорганічними основами та морфоліном. Вивчити реакції амонілізу ізопропілових естерів, відновлення кетонів та встановити величину кута обертання площини поляризації розчинів синтезованих 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(арил)етан-1-олів;

– встановити фізико-хімічні характеристики для синтезованих сполук використовуючи сучасні інструментальні методи аналізу (<sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія), додатково підтвердити індивідуальність отриманих речовин за допомогою хроматографічних методів;

– здійснити прогнозування профілю токсичності синтезованих сполук, вивчити їх гостру токсичність, провести біологічний скринінг на протимікробну, протигрибкову, антигіпоксичну активності, передбачити фармакокінетичні властивості та використати принципи «Ligand/Structure-Based Drug Design» для визначення найкращих показників афінності обраних систем антиоксидантної регуляції і їх подальшу поведінку в *in vitro* дослідженнях.

– зробити висновки щодо залежності біологічної дії від структури синтезованих сполук та рекомендувати найбільш активні сполуки для поглиблених фармакологічних досліджень.

*Об'єкт дослідження:* методи синтезу, комп'ютерне моделювання, аналіз фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-



4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів та продуктів їх хімічної модифікації.

*Предмет дослідження:* похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів та продукти їх хімічної модифікації.

### **Методи дослідження**

Для отримання сполук з потенційною біоактивністю застосовували методи органічного синтезу, а будову отриманих речовин визначали за допомогою сучасних методів аналізу (<sup>1</sup>N ЯМР- спектроскопія, елементний аналіз, ГХ-МС); для відбору речовин, які підлягають дослідженню щодо біологічної активності, було використано фармакофорну гіпотезу, віртуальні скринінгові методи, ADME прогнозування, фармакологічний і біологічний скринінг. Гостру токсичність досліджували *in vivo* на моделі гідробіонта *Zebrafish (Danio rerio)*, протимікробну та протигрибкову дію встановлювали методом серійних розведень, антигіпоксичну активність – на моделях гострої гіпоксії з гіпертонією, антиоксидантну активність – методом молекулярного докінгу, молекулярно-динамічних симуляцій, методом ММ-РBSA, визначенням IC<sub>50</sub>.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше досліджені реакції алкілування 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів за допомогою галогеналканів, ізопропілового естеру, 2-бром-1-арилетанонів, 1-бромпропан-2-ону, 2-хлоретанолу, 2-хлорацетаміду.

Проведено синтез 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот їх натрієвих, калієвих та морфолінієвих солей.

Досліджено реакції відновлення відповідних кетонів до 1-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-арилетан-1-олів та визначено їх кут обертання площини поляризації в 2% розчинах.

Вивчено реакції амонілізу ізопропілових естерів 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти.

Сучасним комплексом інструментальних методів аналізу (<sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія) було підтверджено будову та індивідуальність синтезованих сполук.

У результаті проведеного дослідження було отримано 68 сполук, які були піддані біологічному тестуванню на гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну та антигіпоксичну дії та виявлено найактивніші сполуки. Крім того, було встановлено певні залежності між хімічною структурою та біологічною дією цих речовин.

Для подальших поглиблених фармакологічних досліджень рекомендовано 3 сполуки, які проявляли найвищу активність серед усіх проаналізованих речовин. 4-(5-(((4-Метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин проявляє антимікробну дію і може конкурувати з амікацином, 1-(4-метоксифеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон мав антигіпоксичний ефект, 1-(4-фторфеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон виступав потенційним антиоксидантним агентом. Дані речовини розчиняються у воді та мають дешеву і просту у виконанні методику синтезу. Наведені похідні 1,2,4-триазолу являються перспективними кандидатами для удосконалення, подальшого вивчення і майбутньої розробки нових більш потужних засобів терапевтичного використання.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Під час дослідження похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів були отримані результати, що дозволили зробити висновок стосовно певних залежностей «хімічна структура - біологічна дія», що можуть бути корисні для подальшої модифікації усунення недоліків у цілеспрямованому синтезі.

Отримані результати хімічних моделювань та біологічних досліджень, а також встановлені закономірності «хімічна структура-біологічна дія» були впроваджені в науково-педагогічний процес медичних закладів вищої освіти України: кафедри фізколоїдної хімії, кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, кафедри аналітичної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; кафедри медичної хімії, кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології Національного фармацевтичного університету; кафедри загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького (дод. Б.1-Б.11).

Дослідження були спрямовані на збільшення баз хімічних сполук з 1,2,4-триазоловим ядром, які можуть бути використані для створення нових лікарських засобів з підвищеною ефективністю та низьким ризиком побічних ефектів.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійно завершеною працею, в якій висвітлені методики цілеспрямованого синтезу нових похідних 1,2,4-триазолу та подальший пошук серед них перспективних біологічно активних сполук.

Під час роботи над дисертацією здобувач провів самостійний патентно-інформаційний пошук, проаналізував та систематизував наукові джерела, запланував та виконав експериментальну частину, синтезував нові похідні 1,2,4-триазолу з визначенням їх хімічної структури, інтерпретував отримані результати щодо біологічної активності певних S-заміщених 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів.

Спільно з науковим керівником було поставлено мету та завдання дослідження, проведено узагальнення отриманих результатів та сформульовано основні положення та висновки. Співавторами наукових публікацій є науковий керівник та науковці, які брали участь у синтетичних, фізико-хімічних та фармакологічних дослідженнях. Персональний внесок дисертанта в опублікованих працях зі співавторами вказано у списку фахових публікацій.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена поданням патенту України на винахід № заявки 202103906.

### **Апробація результатів дисертації**

Матеріали дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (19-20.09.2019, Харків), VIII міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Сучасний рух науки» (03-04.10.2019, Дніпро), III міжнародній (XIII Українській) науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2020)» (25-27.03.2020, Вінниця), IV міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (12-13.03.2020, Харків), V міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (11-12.03.2021, Харків), I міжнародній науковій конференції «Current problems of chemistry, materials science and ecology» (12-14.05.2021, Луцьк), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2021» (25-26.11.2021, Запоріжжя), всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (04.02.2022, Запоріжжя).

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, у тому числі 10 наукових статей у фахових виданнях, 1 стаття в журналі категорії «А» та 3 наукові статті в журналах, що входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 1 заявка на патент України на винахід, 8 тез доповідей.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту складає 139 сторінки), складається з анотації, вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел та 4 додатків (11 актів

впровадження). Робота проілюстрована 17 таблицями, 100 рисунками. Список використаних джерел містить 150 найменувань, з них кирилицею – 3 та латиницею – 147.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕТИЧНІ СТРАТЕГІЇ ОТРИМАННЯ, ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА  
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 5-ГЕТЕРИЛ-4R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3(2H)-ТІОНІВ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Серед різноманітних азагетероциклічних систем – 1,2,4-триазили є предметом актуального пошуку серед хіміків-органіків та фармацевтів, оскільки на основі підходу молекулярної гібридизації синтезовано кілька нових гібридів із більш широким спектром [1]. 1,2,4-Триазили є найбільш стійкими сполуками і важко розщеплюються та діють як ізостери аміду, етеру та карбонової кислоти.

1,2,4-Триазили діють як важливі фармакофори, взаємодіючи з біологічними рецепторами з високою спорідненістю завдяки їх дипольному моменту, здатності до утворення водневого зв'язку та розчинності. Ці особливості є невід'ємною частиною різних лікарських засобів, доступних у клінічній терапії, включаючи протигрибкові (флуконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, равуконазол), анксиолітичні, протисудомні та снодійні (естазолам, альпразолам), анксиолітичні та міорелаксанти (релаксант (антиміграмін). ризатриптан), антитромбоцитарні (трапідил), антидепресанти (тразодон), протиракові агенти (анастрозол), інгібітори ароматази (летрозол), противірусні (рибавірин) та протисудомні (лореклезол) [2–4]. Деякі комерційні фунгіциди захисту рослин містять триазольну частину, таку як протиокназол, триадімефон, метконазол, пропіконазол, тебуконазол, епоксиконазол, триадіменол та ципроконазол [5]. Відомо, що 1,2,4-триазили та їх гібридні гетероциклічні похідні мають широкий спектр біоактивності, такі як нейропротекторну [6], антиоксидантну [7], антималярійну [8], антипаразитарну [9], антидіуретичну [10], противірусну [11], протисудомну [12], антагоністи канабіноїдних рецепторів CB1 [13], інгібітори  $\gamma$ -аміномасляної кислоти-A (GABA-A) [14].

Останнім часом у фармацевтичних препаратах похідні 1,2,4-триазолу використовують для лікування місцевих та системних грибкових інфекцій. Вони також часто застосовуються при порушенні імунітету пацієнтів, які страждають на СНІД або піддаються інвазійній операції, протираковій терапії тощо.

Сполуки, які мають триазолові фрагменти, такі як ворозол, анастрозол та летрозол, виявляються дуже ефективними інгібіторами ароматази і застосовуються для профілактики раку молочної залози. Також повідомлялося, що перетворення аміногрупи в 4 положенні в 1,2,4-триазольному кільці в ариліденаміногрупу викликає протипухлинну активність [15].

### 1.1 Гетероциклізація за участю двох фрагментів, що формують кільце 1,2,4-триазолу

Різноманітні двоатомні фрагменти, що містять один атом азоту та один атом вуглецю, були об'єднані з останнім, щоб отримати заміщені 1,2,4-триазоли. З метою розширення толерантності до функціональних груп були знайдені нові умови для конденсації S-метилізотіосечовини **1.1**, отриманої алкілуванням заміщених тіосечовини, з гідразидами **1.2** з отриманням 3,4,5-тризаміщених триазиламінів **1.3** (рис. 1.1) [16].

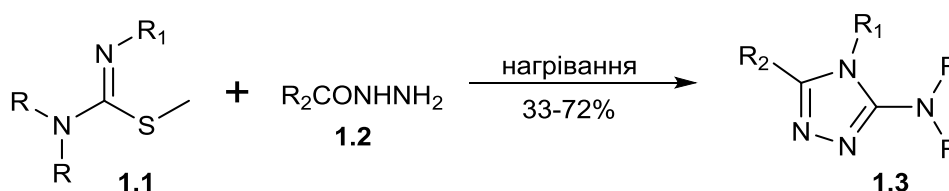


Рисунок 1.1 – Синтез похідних 1,2,4-триазолу методом конденсації S-метилізотіосечовини

Для такої конденсації був застосований паралельний синтез, при цьому два ключові етапи відбувалися *in situ*, включаючи S-алкілування тіосечовини

1,3-пропан-сультоном і подальше замикання кільця, одержуючи велику різноманітність 1,2,4-триазолів з комерційно доступними вихідними матеріалами [17] (рис. 1.1).

Окиснювальне десульфування  $N,N'$ -дизаміщеної тіосечовини **1.4** молекулярним йодом дало проміжні карбодіміди **1.5**, які конденсували *in situ* при кімнатній температурі з формогідразидом з одержанням 3,4-дизаміщених амініотриазолів **1.6**, якщо один із замісників більш нуклеофільний, ніж інший, як у випадку, показаному нижче (рис. 1.2) [18]. Крім того, 2-йодоксибензойну кислоту (ІВХ) можна використовувати як окисник [19].

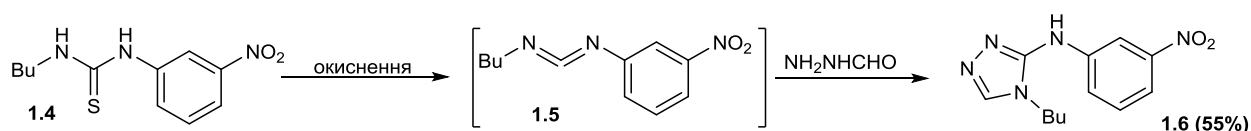


Рисунок 1.2 – Окисне десульфування  $N,N'$ -дизаміщених з отриманням похідних 1,2,4-триазолу

Конденсація гідразидів з ізотіоціанатами є добре відомим методом отримання триазолтіонів **1.8** (рис. 1.3).

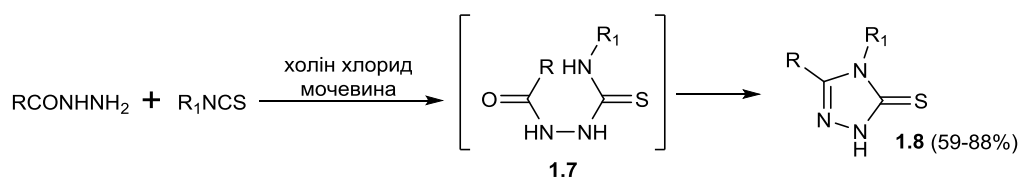


Рисунок 1.3 – Метод отримання триазолтіонів конденсацією гідразидів з ізотіоціанатами

Реакцію можна проводити при  $80^\circ\text{C}$  у глибоких евтектичних розчинниках на основі холінхлориду з додаванням сечовини. Нижчі температури ( $40^\circ\text{C}$ ) дають проміжний продукт з відкритим ланцюгом **1.7**, і розчинник можна використовувати кілька разів, не впливаючи на вихід [20]. Повідомлялося про багато інших прикладів у більш класичних умовах [21–23],



також 5-монозаміщені триазол-3-тіони утворюються, коли замість ізотіоціанату використовується неорганічний тіоціанат [24, 25]. Реакція дає триоціаназол-3-метил [26].

Аміди – це фрагменти двох атомів, які можуть бути активовані трифлуорметансульфоновим ангідридом ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) до конденсації з гідразидом. Реакція дає хороші виходи 3,4,5-тризаміщених триазолів, наприклад, сполуки **1.9** (80%), коли реагенти нагрівають під мікрохвильовим опроміненням при  $140^\circ\text{C}$  в присутності 2-флуоропіридину як основи з ослабленою нуклеофільністю (рис. 1.4) [27]. Менш екологічно чистим способом отримання таких триазолів є тіонування аміду за допомогою реактиву Лавессона з наступною конденсацією з гідразидом у присутності одного еквіваленту  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  [28].

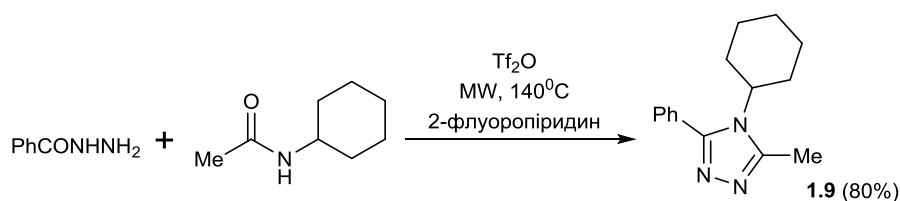


Рисунок 1.4 – Метод отримання 3,4,5-тризаміщених триазолів активацією амідів трифлуорметансульфоновим ангідридом

Ароматичні нітрили можна конденсувати з гідразидами в EtOH під впливом мікрохвильового опромінення (700 Вт) в присутності 30% розчину 4-диметиламінопіридину (DMAP). Таким чином були отримані чудові виходи 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолів [29]. Реакцію між діалкілціанамідами **1.10** та арилгідразидами проводили під каталізом із  $\text{ZnCl}_2$  при  $80^\circ\text{C}$  в EtOH для отримання хороших виходів 5-аміотриазолів **1.11** (рис. 1.5) [30]. Для конденсації гідразидів в діоксані з бензоїлціанамідом, як каталізатор використовували бісацетилацетонат нікелю(II)  $[\text{Ni}(\text{AcAc})_2]$  [31].

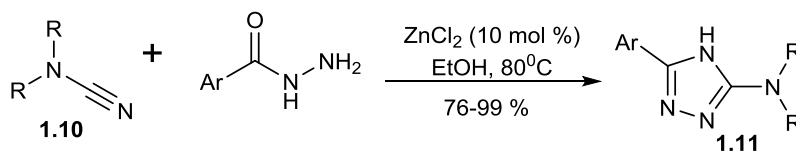


Рисунок 1.5 – Метод отримання похідних реакцією між діалкілціанамідами та арилгідрозидами

Димеризація *N*-арилбензогідрозидів **1.12** під впливом трифлуорметансульфонового ангідриду та піридину як основи проходила при низькій температурі ( $-30^\circ\text{C}$ ) з утворенням 4-аміно-1,2,4-триазолію трифлата **1.13** (рис. 1.6). Однак, коли основою був 2-флуорпіридин, утворювався продукт 1,3,4-оксадіазолін [32].

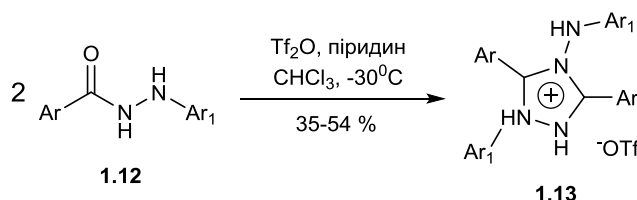


Рисунок 1.6 – Метод отримання похідних реакцією між діалкілціанамідами та арилгідрозидами

Реакція двох молекул *N*-заміщених 2-фенілгідрозинкарботіоамідів **1.14** з тетрахлор-1,4-бензохіноном (хлоранілом) у присутності  $\text{Ph}_3\text{P}$  зазвичай дає фенілазо-1,2,4-триазол **1.15** (рис. 1.7) [33]. Структура була підтверджена рентгеноструктурним аналізом двох аналогів триазолу.

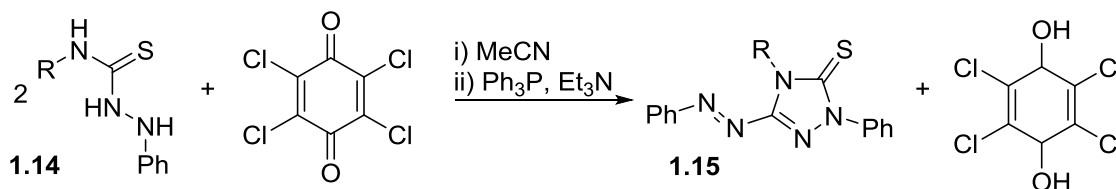


Рисунок 1.7 – Реакція двох молекул *N*-заміщених 2-фенілгідрозинкарботіоамідів з тетрахлор-1,4-бензохіноном

Тіосемикарбазони **1.16**, **1.17** ( $\text{Ar}=4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ) є попередниками іміноізоціаната **1.18**, що утворюється після вивільнення НУ, який піддається циклоприєднанню до іміну з утворенням внутрішньої солі триазолінієвого тіону **1.19**, в деяких випадках отримували ізомер **1.20** (рис. 1.8) [34]. *N*-(Феноксикарбоніл)гідразони **1.17**, отримані з альдегідів, також зазнали аналогічного перетворення, щоб отримати триазолони **1.19**, які можна відновити до триазолідін-3-онів **1.20**.

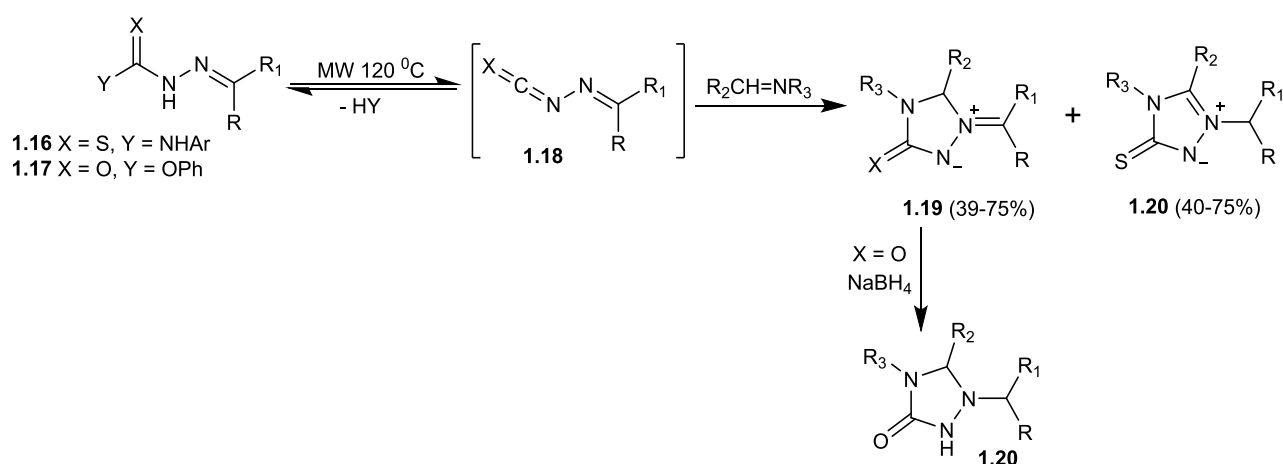


Рисунок 1.8 – Циклоприєднання тіосемикарбазонів до іміну з утворенням внутрішньої солі триазолінієвого тіону

Ефективний синтез уразолів **1.24**, уникаючи використання ізоціанатів, був здійснений за допомогою конденсації без розчинників за допомогою етилкарбазату **1.21** і фенілкарбамату **1.22**, отриманих *in situ* з дифенілкарбонату та аміну, і дозволив отримати уразоли **1.24** з дуже хорошими виходами (рис. 1.9) [35]. За альтернативним шляхом етилфенілгідразин-1,2-дикарбоксилат **1.23**, також отриманий *in situ*, реагував з аміном з отриманням уразолу **1.24** з виходом до 85% [35].

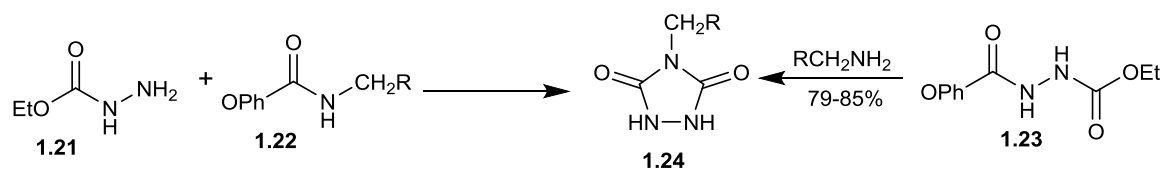


Рисунок 1.9 – Циклоприєднання тіосемикарбазонів до іміну з утворенням внутрішньої солі триазолінієвого тіону

Каталізоване йодом окисне сполучення гідразонів **1.25** з первинними амінами **1.26** в присутності трьох еквівалентів трет-бутилгідропероксиду дало широкий спектр 1,3,5-тризаміщених триазолів **1.27** з виходом 34-92% (рис. 1.10), і можливі як алкільні, так і арильні замісники. Запропонований механізм реакції відбувається шляхом утворення азоімінового проміжного продукту [36].

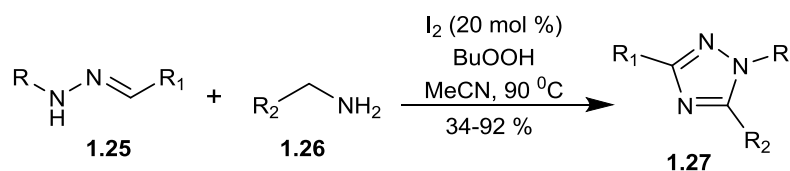


Рисунок 1.10 – Окисне сполучення гідразонів з первинними амінами в присутності трьох еквівалентів трет-бутилгідропероксиду

Бромування  $N,N$ -дизаміщених гідразонів **1.28** NBS та заміщення утвореного *in situ* гідразоноїлброміду тіоціанатом натрію дало внутрішню сіль 5-тіоксо-1,2,4-триазолітїону **1.29** (рис. 1.11) [37]. Спочатку утворюється гідразоноїл тіоціанат, який потім перегрупується в ізотіоціанат перед циклізацією. Такий самий синтез можна також провести за допомогою тіоціанату амонію в присутності персульфату амонію [38].

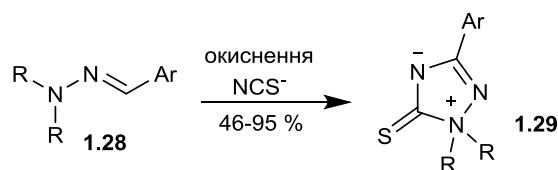


Рисунок 1.11 – Реакція взаємодії гідразоноїлброміду з тіоціанатом натрію і утворення похідних 1,2,4-триазолу

Діарилгідрозони **1.30** реагують у присутності  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  та DABCO при кімнатній температурі з утворенням 1,3,5-триарилтриазолів **1.31** (рис. 1.12) [39]. Вважається, що реакція відбувається шляхом димеризації, з подальшою окисною циклізацією, що каталізується  $\text{Cu}(\text{II})$ . За відсутності DABCO утворюються ізомерні 2,4,5-триарил-1,2,3-триазоли. Два різні гідрозони можна об'єднати, якщо один із гідрозонів має більш багате електронами арильне кільце на вуглеці. У цьому випадку триарилтриазоли, що синтезуються у результаті реакцій між тими ж гідрозонами, утворювалися лише в невеликих кількостях [39].

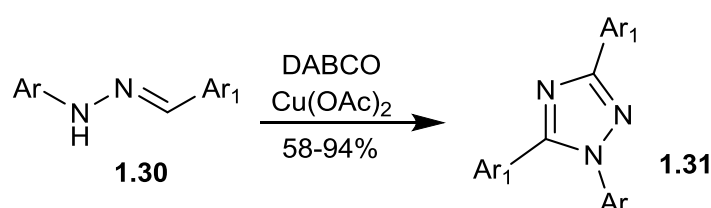


Рисунок 1.12 – Утворення 1,3,5-триарилтриазолів за допомогою конденсації діарилгідрозонів у присутності  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  та DABCO

Повідомлялося про синтез в одну стадію 1,3,5-три-заміщених 1,2,4-триазолів **1.33** з помірним або високим виходом (56-98%) при використанні нітрилів та N-арилгідрозоноілхлориду **1.32** (рис. 1.13) [40].

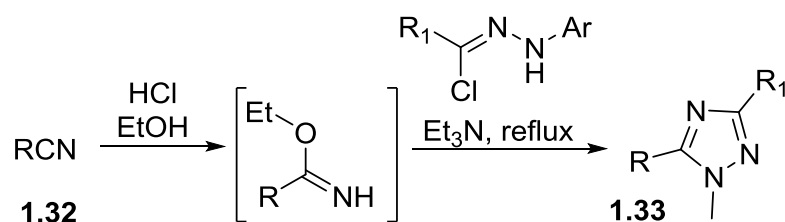


Рисунок 1.13 – Синтез 1,3,5-заміщених триазолів у присутності N-арилгідрозоноілхлориду

Імідат, утворений *in situ* з відповідного нітрилу **1.32** та соляної кислоти в EtOH, зазнає 1,3-диполярного циклоприєднання з нітрилімінами під впливом відповідних гідрозоноілхлоридів, утворюючи 1,2,4-триазоли **1.33**. Реакція

застосовується до аліфатичних і ароматичних, а також до N-феніл-гідразоноїлхлоридів, що мають естерні або ацетилкові функціональні групи [40].

Селективне 1,3-диполярне циклоприєднання аніонів органоціанаміду, що утворюється *in situ* з тозильованого похідного **1.34**, з нітрилімінами, отриманими з гідразоноїлхлоридів, дає 1,2,4-триазол-3-іміни **1.35** (рис. 1.14) [41]. Обробка 1,2,4-триазол-3-імінів **1.35** нітритом і ацетатом натрію в 50% оцтовій кислоті дає відповідні 1,2,4-триазол-5-они **1.36** [41, 42].

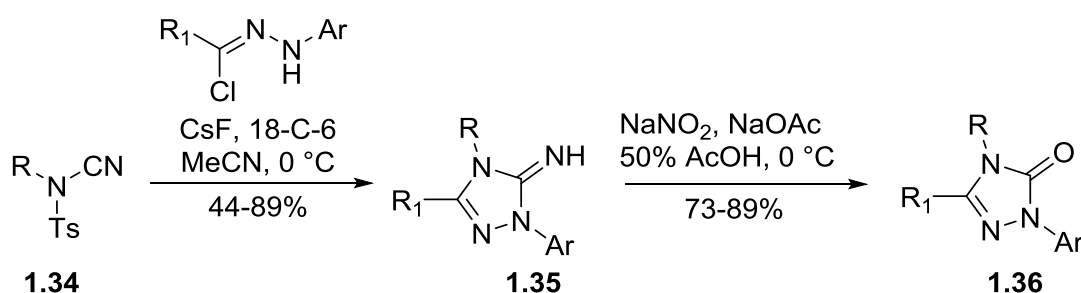


Рисунок 1.14 – Селективне 1,3-диполярне циклоприєднання тозильованого похідного з нітрилімінами

АзOMETинімін **1.38** був утворений з тозилгідразонів **1.37** шляхом регіоселективного 1,3-диполярного циклоприєднання з іміну з PhIO. Це привело до отримання високозаміщених 1,2,4-триазолінів **1.39**, а після опосередкованої NBS ароматизації до 1,2,4-триазолів **1.40** (рис. 1.15) [43].

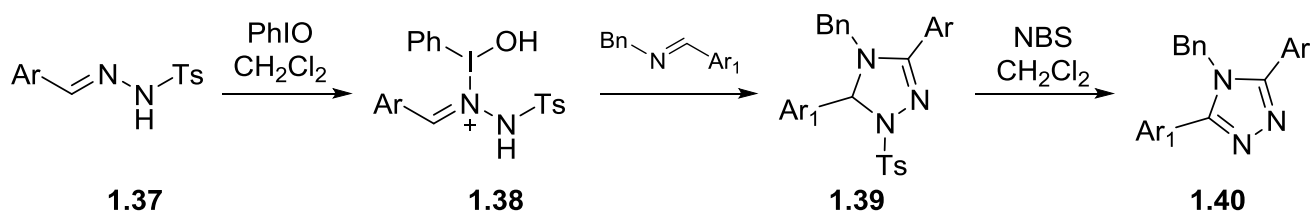


Рисунок 1.15 – Селективне 1,3-диполярне циклоприєднання з утворенням високозаміщених 1,2,4-триазолінів та 1,2,4-триазолів

Формальне 1,3-диполярне циклоприєднання, що каталізується CuBr, яке можна розглядати як [2+2+1], а не як [3+2] підхід, було створено на основі

комбінації діазоацетатів **1.41**, нітрилів та солей арилдіазонію. Утворюється 1,3-дипольний нітрильний ілід **1.42**, який додається до солі діазонію з утворенням 1,3,5-тризаміщеного триазолу **1.43** (рис. 1.16) [44].

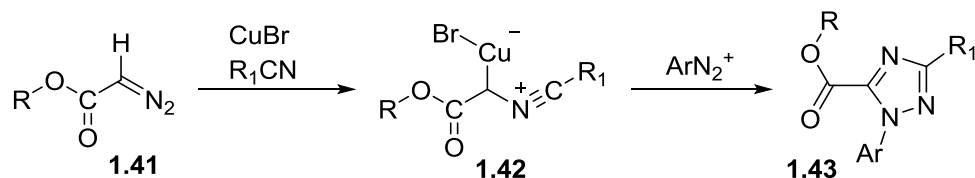


Рисунок 1.16 – Формальне 1,3-дипольне циклоприєднання з отримання похідних 1,2,4-триазолу

Імідоілхлориди **1.44**, утворені *in situ* з амідів і тіонілхлориду, реагують з 5-глюкопіранозилзаміщеними тетразолами **1.45** з утворенням тризаміщених 1,2,4-триазолів **1.46**. Останні можуть бути дебензиловані після каталітичного гідрювання **1.47** (рис. 1.17) [45].

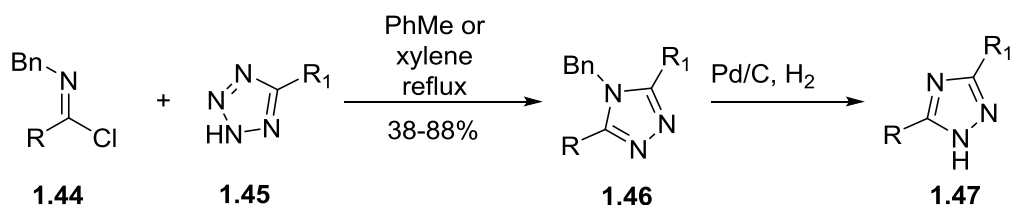


Рисунок 1.17 – Реакція утворення тризаміщених 1,2,4-триазолів з використанням імідоілхлориду та тетразолів

Солі арилдіазонію реагують з алкілідендигідропіридинами **1.49**, отриманими з N-ацильованих 4-(амінометил)піридинів **1.48**, в реакції [3+2] циклоконденсації з утворенням заміщених 1,2,4-триазолієвих солей **1.50** або нейтральних 1,2,4-триазолів **1.51** (R = H) з високим виходом (рис. 1.18) [46]. Реакція пропонує загальний шлях до 3-(пірид-4-іл)-заміщених 1,2,4-триазолів.

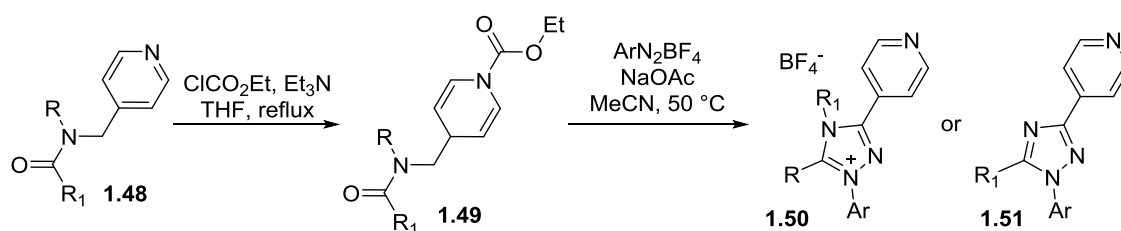


Рисунок 1.18 – Циклоконденсація з утворенням заміщених 1,2,4-триазолієвих солей або нейтральних 1,2,4-триазолів

Регіоселективність циклоприєднання [3+2] ізоціанідів із солями арилдіазонію залежить від металевого каталізатора. Каталіз  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  приводить до 1,3-дизаміщених 1,2,4-триазолів **1.52** з високим виходом, тоді як каталіз  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  у присутності добавки  $\text{LiOAc}$  (2 екв.) продукує 1,5-дизаміщені 1,2,4-триазоли **1.53** (рис. 1.19) [47].

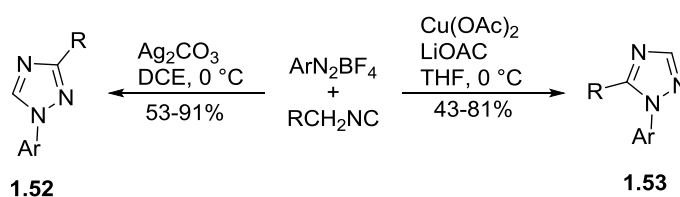


Рисунок 1.19 – Циклоприєднання [3+2] ізоціанідів із солями арилдіазонію з отриманням похідних 1,2,4-триазолів

Іміди можуть бути конденсовані з арилгідразинами **1.55** у присутності алюміній оксиду з утворенням 1,3,5-тризаміщених триазолів. Несиметричні іміди **1.54** з однією алкільною та однією арильною групами циклізуються регіоселективно, утворюючи 3-алкіл-1,5-діарилтриазол **1.56** (рис. 1.20) [48].

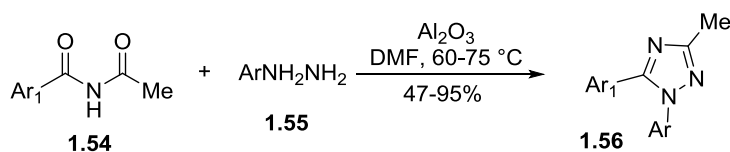


Рисунок 1.20 – Конденсація імідів з арилгідразинами у присутності алюміній оксиду



Аналогічно, *N,N*-ді(трифторацетил)аніліни реагують з гідрaziном, утворюючи 4-арил-3,5-ді(трифторметил)-1,2,4-триазоли. *N*-Ациламідини також конденсують з арилгідразинами, щоб отримати 1,3,5-тризаміщені триазоли [49].

Гідразини реагують регіоселективно з глюкопіранозилзаміщеними *N*-ацилтіоамідами **1.57** в піридині при кімнатній температурі з утворенням 3-глікозил-1,5-дизаміщених і 5-глікозил-1,3-дизаміщених 1,2,4-триазолів **1.58**, **1.59** відповідно (рис. 1.22) [50].

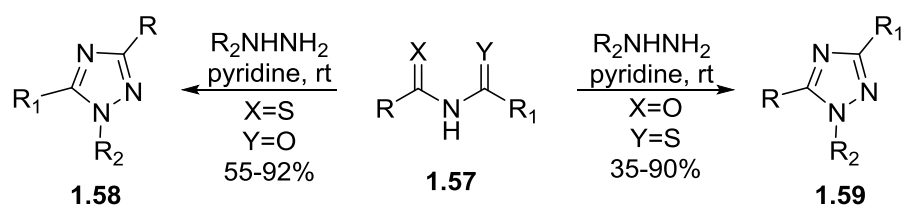


Рисунок 1.22 – Регіоселективна реакція гідразинів з глюкопіранозилзаміщеними *N*-ацилтіоамідами

Бензаміди реагують з трихлорацетальдегідом (хлорал) з утворенням аддуктів **1.60**, які можна хлорувати до реакційноздатних *N*-поліхлоралкіл імідоїлхлоридів **1.61**. Останні конденсуються з гідрaziном з утворенням монозаміщених 1,2,4-триазолів **1.62** з виходами 75-95 % (рис. 1.23) [51].

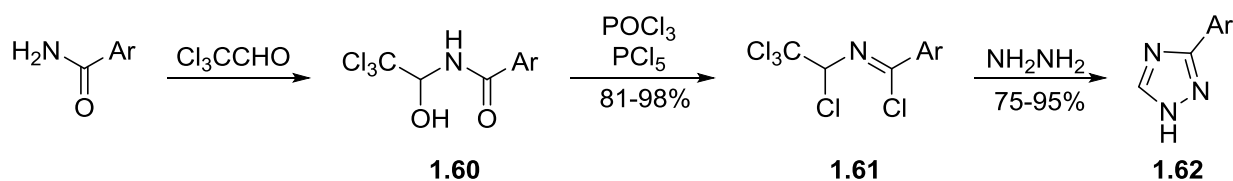


Рисунок 1.23 – Реакція реакційноздатних *N*-поліхлоралкіл імідоїлхлоридів з гідрaziном з утворенням монозаміщених 1,2,4-триазолів

Імідати *N*-акрилоїлу **1.63** також можна регіоселективно конденсувати з гідразинами ( $R^1=H$ , арил, алкіл) з утворенням 5-вінілтриазолів **1.64** (рис. 1.24) [52].

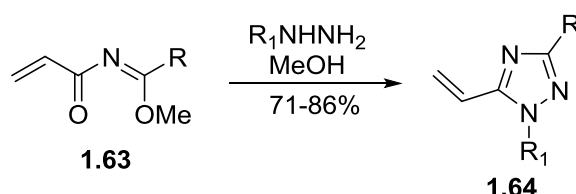


Рисунок 1.24 – Регіоселективна конденсація N-акрилоїлу  
з гідразинами з утворенням 5-вінілтриазолів

N-ціаноімідати **1.65** конденсуються з гідразинами в MeOH при кипінні з одержанням 3-аміно-1,2,4-триазолів **1.66** (рис. 1.25) [53]. Ціаноімідати **1.65** можна зручно отримувати з альдегідів, ціанаміду та NBS у присутності трет-бутоксиду натрію. Більшість триазолів **1.66** було отримано таким чином. Реакція з ціаноімідатами була проведена у присутності фосфорилгідрозиду для отримання 1-фосфонілованих-5-аміно-1,2,4-триазолів [54]. Аналогічно, конденсація N-ціаноізо(тіо)сечовини з гідразинами дає 3,5-діамінотриазоли [55].

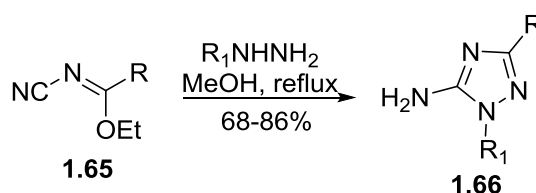


Рисунок 1.25 – Конденсація N-ціаноімідатів з гідразинами в MeOH  
при нагріванні з одержанням 3-аміно-1,2,4-триазолів

Захищені оксаміди **1.67** були перетворені диметилформамід діетилацеталем в амідин **1.68**. Останній може бути конденсований з ароматичними або аліфатичними гідразинами до похідних карбонових кислот 1,2,4-триазолу **1.69**. Обробка триазолу надлишком аміаку в MeOH при 70°C продукувала 5-карбоксамід **1.70** у вигляді кристалічної твердої речовини (рис. 1.26) [56].

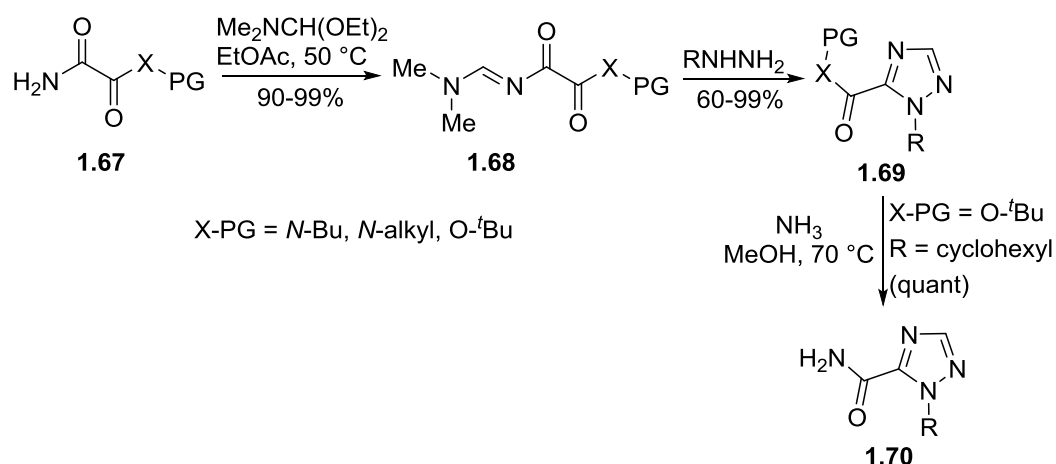


Рисунок 1.26 – Конденсація амідину з ароматичними або аліфатичними гідразинами з утворенням карбонових кислот 1,2,4-триазолу

АзOMETиніліди були отримані з гліцинат-імінів **1.71** і об'єднані в реакції 1,3-диполярного циклоприєднання з азодикарбоновими естерами **1.72** з утворенням, після дегідрування *in situ*, триазолінів **1.73** (рис. 1.27) [57]. Подібне циклоприєднання азOMETинілідів до трет-бутиларилазокарбоксилатів з подальшим дегідруванням MnO<sub>2</sub> та обробкою CF<sub>3</sub>COOH для відщеплення Boc групи дало суміші регіоізомерних триазол 3- і 5-карбоксилатів [58].

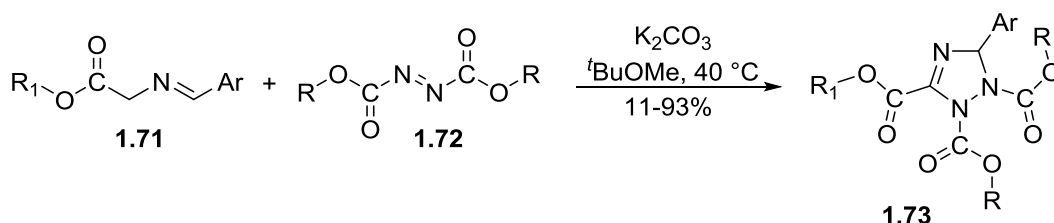


Рисунок 1.27 – Реакції 1,3-диполярного циклоприєднання з азодикарбоновими ефірами з утворенням триазолінів

Ізоціанові ефіри та аміді **1.74**, які каталізовані основою, піддаються циклоприєднанню з азодиестерами **1.75**, щоб отримати триазоліни **1.76** з виходомами до 99% (рис. 1.28). Можна використовувати органічні основи, такі як Et<sub>3</sub>N і 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU), але реакція також перебігає у присутності Ph<sub>3</sub>P. Використання каталізатора фазового переносу на основі цинхоніну призвело до невеликих виходів триазоліну. У пізніших публікаціях

реакцію було суттєво покращено до 94% за допомогою комплексу Fe(II) з лігандом на основі хірального проліну [59] або з використанням скварамідного каталізатора, отриманого з хинного дерева (до 97%) [60].

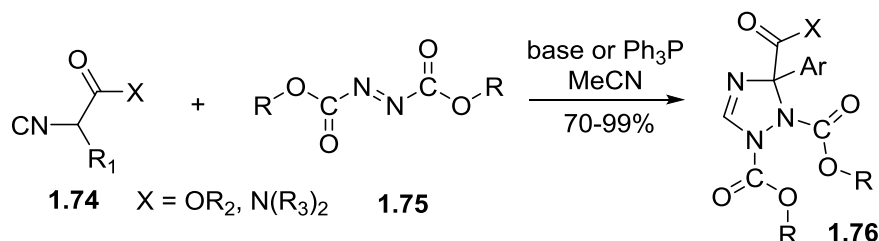


Рисунок 1.28 – Циклоприєднання ізоціанових етерів та амідів із отриманням триазолінів

(3-Ізотіоціанато)оксиндоли **1.77** реагували в асиметричному [3+2] циклоприєднанні з азодикарбоксилатами **1.75** в присутності хірального бісцинхонового органокаталізатора гідрохінідин 1,4-фталазиділового дієтеру (рис. 1.29) [61]. М'які умови реакції дали діізопропіл 1-бензил-2-оксо-5-тіоксоспіро[індолін-3,3-[1,2,4]триазолідин]-1,2-дикарбоксилат **1.78** з чудовим виходом і високою енантіоселективністю (до 98%).

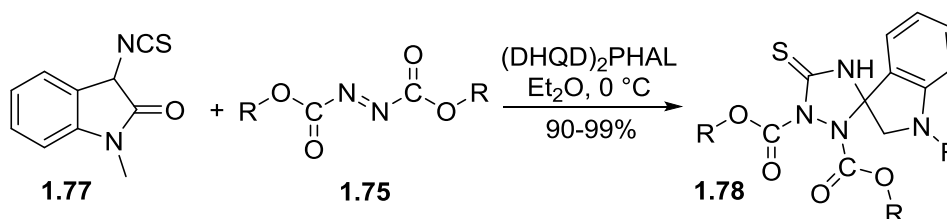


Рисунок 1.29 – Взаємодія (3-ізотіоціанато)оксиндолів з азодикарбоксилатами в асиметричному [3+2] циклоприєднанні в присутності хірального бісцинхонового органокаталізатора

Каскадна реакція діалкилазодикарбоксилату **1.75** з 2-азидоакрилатами **1.79**, що каталізується Ph<sub>3</sub>P, призвела до утворення триазоліну **1.80** з виходами до 85% (рис. 1.30) [62]. Запропоновано механізм через діазетидиновий

проміжний продукт і подальше перегрупування, але більш імовірно, що утворюється проміжний продукт азирину.

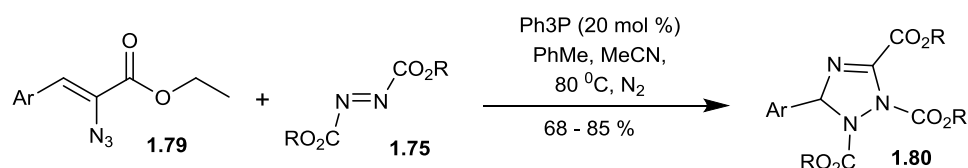


Рисунок 1.30 – Каскадна реакція діалкилазодикарбоксилату з 2-азидоакрилатами при каталізі Ph<sub>3</sub>P

Пізніше повідомлялося, що фоторозщеплення азиринів **1.82** у присутності азодикарбоксилатів **1.75** та каталітичної кількості перхлорату 9-мезитил-10-метилакридинію давало триазоліни **1.81**. Коли реакцію проводили у присутності повітря, утворювався триазол-1-карбоксилат **1.82** (рис. 1.31) [63].

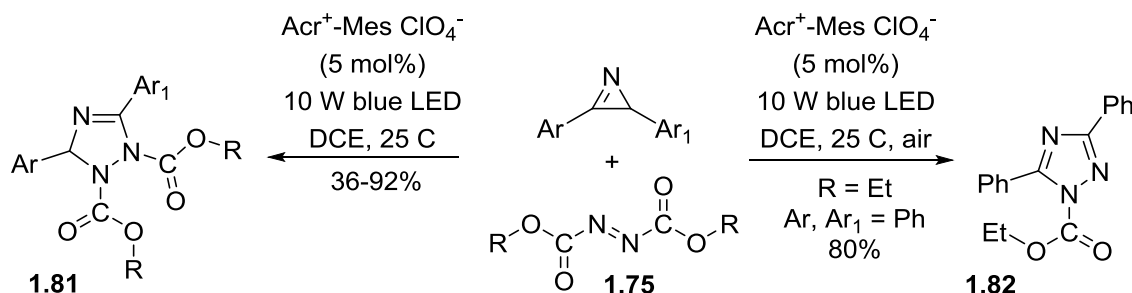


Рисунок 1.31 – Фоторозщеплення азиринів у присутності азодикарбоксилатів з отриманням триазолінів

З'явилася низка повідомлень про синтез триазолу без гідразину або без використання будь-якої іншої сполуки, що містить зв'язок N-N. Такі методи зазвичай включають реакцію циклізації приєднання-окиснення, що починається з амідинів і нітрилів у присутності мідного каталізатора на повітрі. Так, під час Cu-опосередкованої реакції нітрилів з N-незаміщеними або N-ариламідинами **1.83** утворюються 3,5-дизаміщені або 1,3,5-тризаміщені 1,2,4-триазоли **1.84** відповідно (рис. 1.32). Описані різні Cu-каталізатори, ліганди та розчинники, а температури реакцій коливаються в межах 110-130 °C. [64]. Також успішно

проводили синтез з гетерогенним каталізатором на основі MCM229 та  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-TiO}_2$ . Такий варіант реакції призвів до помірних виходів тих самих продуктів, замість нітрилів при окисній конденсації з амідинами використовувалися імідати. У цьому випадку стехіометричним окисником був молекулярний йод. Окисна конденсація двох молекул амідину в присутності мідного каталізатора або  $\text{I}_2$  також призводить до 3,5-дизаміщених триазолів **1.84** ( $\text{R}=\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2=\text{H}$ ) [65].

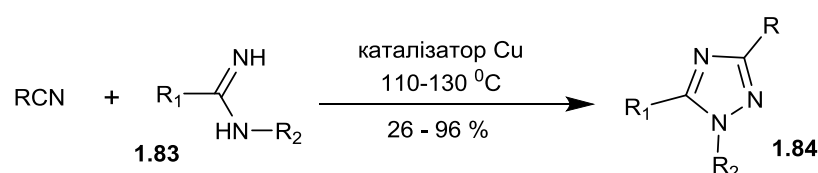


Рисунок 1.32 – Cu-опосередкована реакція нітрилів з N-незаміщеними або N-ариламідинами

Амідини при нагріванні при  $110^\circ\text{C}$  з  $\text{CuCl}_2$  в ДМФА дають 1,3-дизаміщені триазоли **1.85**. При подальшому нагріванні у  $130^\circ\text{C}$  утворюється 5-хлор-похідне **1.86** (рис. 1.33) [66].

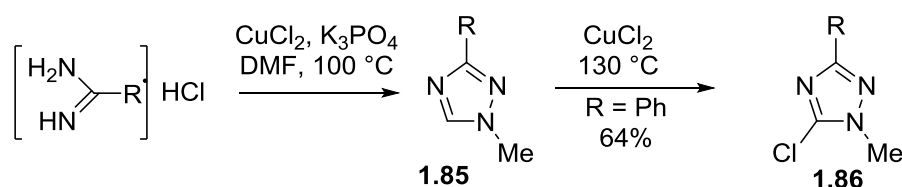


Рисунок 1.33 – Синтез 1,3-дизаміщених триазолів та подальшого хлорпохідного

1.2 Гетероциклізація за участю двох фрагментів з чотирьома та одним атомом, що формують кільце 1,2,4-триазолу

Амідазони та аміногуанідини **1.87** представляють собою чотириатомні фрагменти, які є відправною точкою для синтезу триазолу шляхом конденсації з одноатомним електрофілом. Так, нагрівання бікарбонівих кислот **1.88** та аміногуанідину **1.87** ( $\text{R}=\text{NH}_2$ ) при мікрохвильовому опроміненні при  $220^\circ\text{C}$  протягом 15 хв з подальшим додаванням гідроксиду натрію та нагріванням при

200°C протягом 5 хв давало до 88% бістриазоламінів **1.89** (рис. 1.34). Інші приклади синтезу триазолу при більш низьких температурах з N<sub>1</sub>- або N<sub>3</sub>-заміщеними амідразонами були отримані з використанням ангідридів або шляхом активації карбонових кислот ангідридом пропанфосфонової кислоти (ТЗР) або N,N'-діізопропілкарбодімідом (DIC). Похідне 3-трифторметил-5-амінотриазолу можна отримати без активації, нагріванням трифтороцтової кислоти та аміногуанідину в толуолі. Проміжні N-малоніл-N'-аміногуанідини утворюються в результаті конденсації аміногуанідину з маленовою кислотою і можуть бути циклізовані з основою для отримання 3-аміно-1,2,4-триазол-5-оцтової кислоти. Конденсація N-монозаміщених амідразонів з ортоформіатами або ортоєфірами є добре відомим методом отримання ди- або тризаміщених 1,2,4-триазолів відповідно [67].

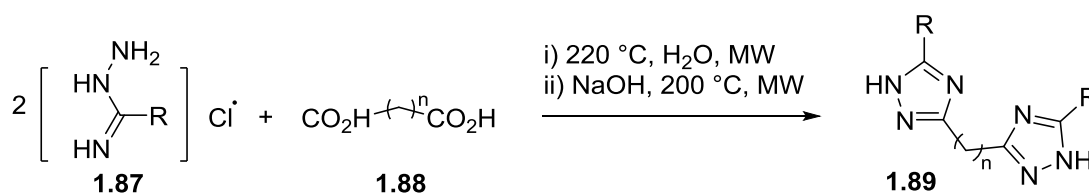


Рисунок 1.34 – Мікрохвильове опромінення бікарбонових кислот та аміногуанідину з отриманням бістриазоламінів

Карбонілятивна гетероциклізація арилодидами та амідразонами **1.90** становить новий трикомпонентний шлях до 1,3,5-тризаміщених 1,2,4-триазолів **1.91**. Реакція відбувається під атмосферним тиском CO, каталізом Pd і в присутності ліганду ксанфосу (рис. 1.35). Аналогічно, 3,4,5-тризаміщені триазоли **1.93** синтезуються з гарним виходом від різно заміщених амідразонів **1.92** за допомогою опосередкованого карбонілування арилодидів з використанням Mo(CO)<sub>6</sub> (рис. 1.35) [68].

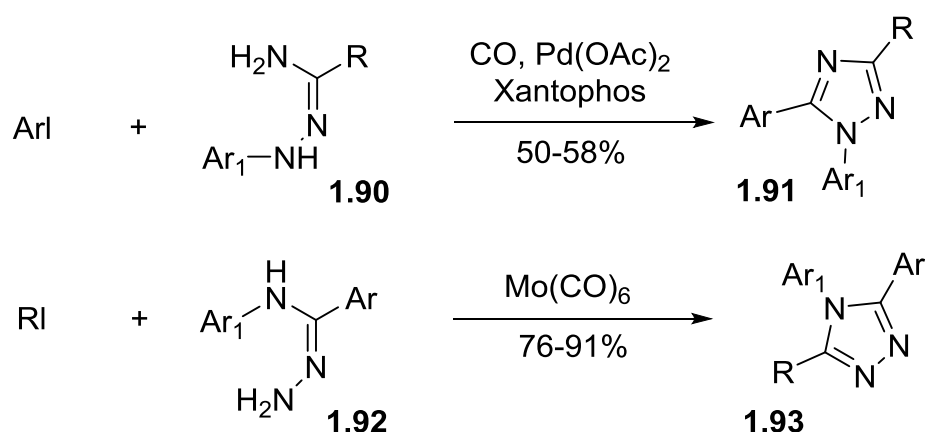


Рисунок 1.35 – Новий трикомпонентний шлях гетероциклізації арилідидів та амідразонів з отриманням 1,2,4-триазолів

3,4,5-Тризаміщені 1,2,4-триазоли **1.93** синтезуються з чудовим виходом, при взаємодії альдегідів, амідразонів і церій амоній нітрату (CAN), використовуючи поліетиленгліколь (PEG) як реакційне середовище, яке можна відновлювати (рис. 1.36) [69].

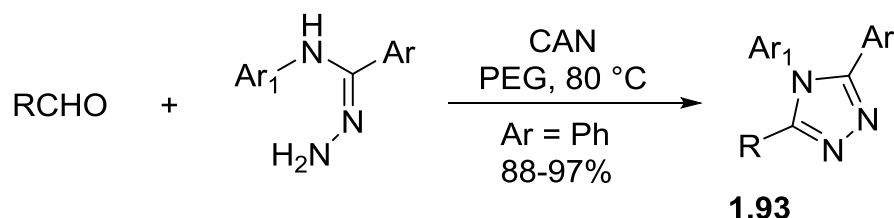


Рисунок 1.36 – Нові 3,4,5-тризаміщені 1,2,4-триазоли, отримані взаємодією альдегідів з амідразонами

N-тозиламідразони **1.94**, отримані з глюкози, реагують з хлоридами кислот у присутності піридинової основи з утворенням N-тозилтриазолів **1.95** (рис. 1.37). Детозилування відбувається плавно за допомогою фториду тетрабутиламонію (TBAF), утворюючи двозаміщені глікозилтриазоли **1.96**. З хлоридами ароматичних кислот детозильовані продукти **1.96** утворювалися в умовах ацилювання [70].



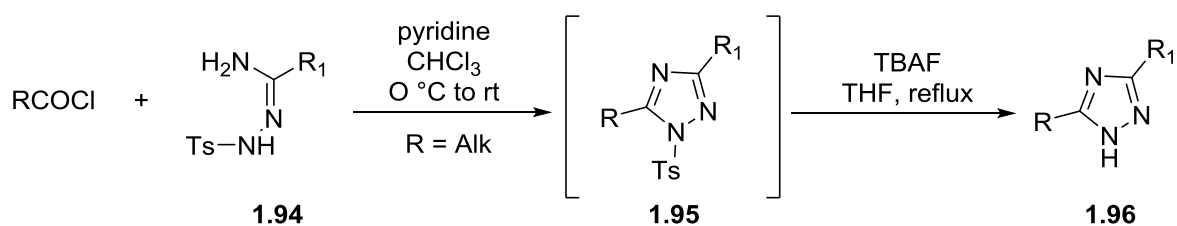


Рисунок 1.37 – Плавне детозилування за допомогою тетрабутиламонію фториду (TBAF) з утворенням двозаміщених глікозилтриазолів

Соли  $N,N',N''$ -трис(бензиламіно)гуанідинію **1.97** реагують з хлорангідридами в присутності основи з утворенням мезоіонних 4-аміно-1,2,4-триазолій-3-гідразинідів **1.98** (рис. 1.38). Останні можуть бути каталітично гідрогенізовані з утворенням 3,4-діамінотриазолів **1.99** [71].

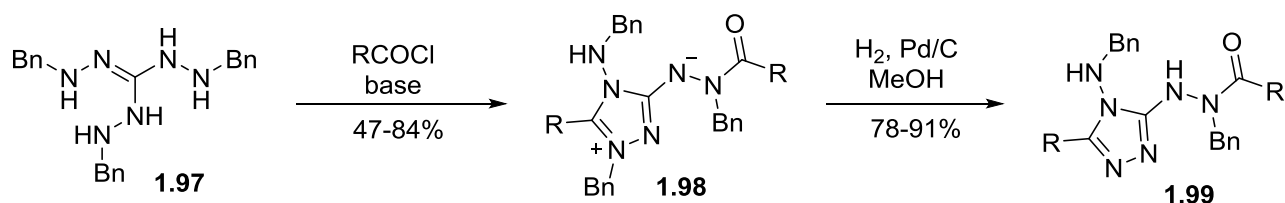


Рисунок 1.38 – Утворення 3,4-діамінотриазолів

Ізотіоціанати конденсуються з амідразонами, використовуючи еквімолярну кількість  $\text{I}_2$ , утворюючи 3-аміно-1,2,4-триазоли **1.99** (рис. 1.39) [72]. Реакцію можна проводити у воді в м'яких умовах з чудовими виходами.

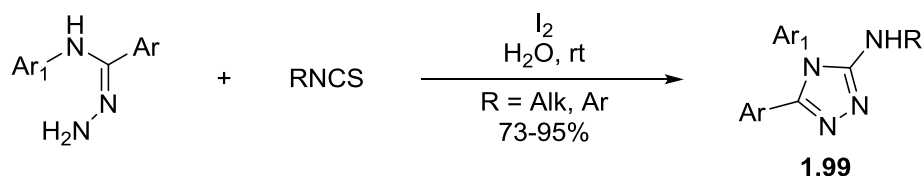


Рисунок 1.39 – Конденсація ізотіоціанатів з амідразонами

Ароматичні альдегіди та тіосемікарбазиди були конденсовані з утворенням триазолідинтіонів **1.100** (рис. 1.40) [73]. Цю реакцію також успішно проводили в середовищі PEG. Аналогічно, семікарбазиди конденсували з

ароматичними альдегідами під час гетерогенного каталізу наноцелюлози/гідроксиапатиту з отриманням 5-заміщених триазолідин-3-онів з високими виходами (90-96%).

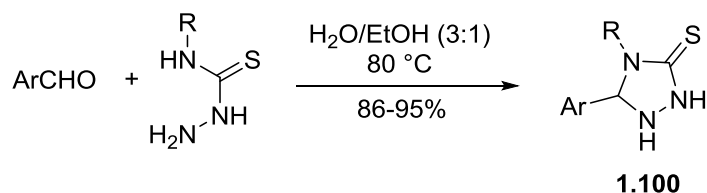


Рисунок 1.40 – Конденсація ароматичних альдегідів та тіосемикарбазидів

Сірковуглець реагує з гідразидами з утворенням дитіокарбаматів **1.101**, які можуть конденсуватися з гідразинном з утворенням N-амінозаміщених триазол-3-тіонів **1.102** (рис. 1.41) [74, 75].

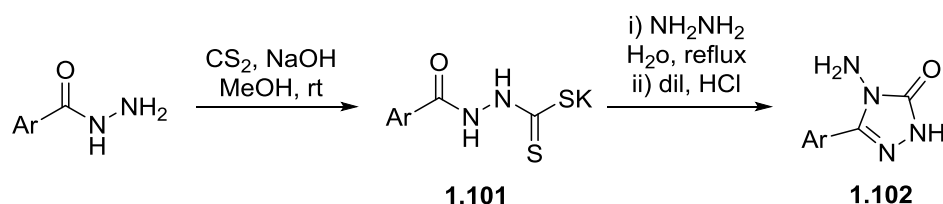


Рисунок 1.41 – Утворення дитіокарбаматів та подальша їх конденсація

Діацилгідразини **1.103** реагують з пентахлоридом фосфору з утворенням проміжних дихлоразинів **1.104**, які далі реагують з анілінами з утворенням 3,4,5-триарил-1,2,4-триазолів **1.105** (Ar, Ar<sup>1</sup>=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) (рис. 1.42) [76]. Останні служать будівельними блоками в хімії матеріалів.

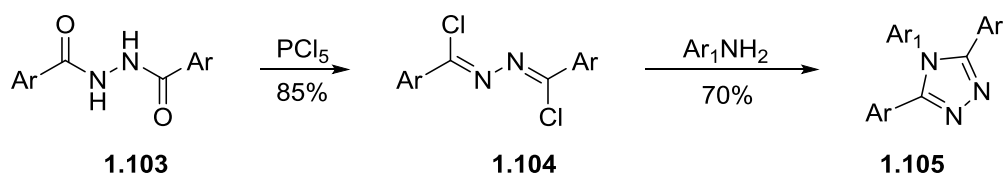


Рисунок 1.42 – Синтез 3,4,5-триарил-1,2,4-триазолів

Циклоконденсація ацилгідразидів **1.106** з арилфосфаанілідами в 1,2-дихлорбензолі (ODCB), нагрівання зі зворотним холодильником, дала

фенілселанілетизаміщені 1,2,4-триазоли **1.107** з чудовими виходами (рис. 1.43). Отримані триазоли можуть бути перетворені на вінілзаміщені 1,2,4-триазоли **1.108** після обробки перекисом водню. Твердофазний синтез також проводили за допомогою ацилгідрозидів, отриманих із селенопропіонової кислоти на полімерній основі [77].

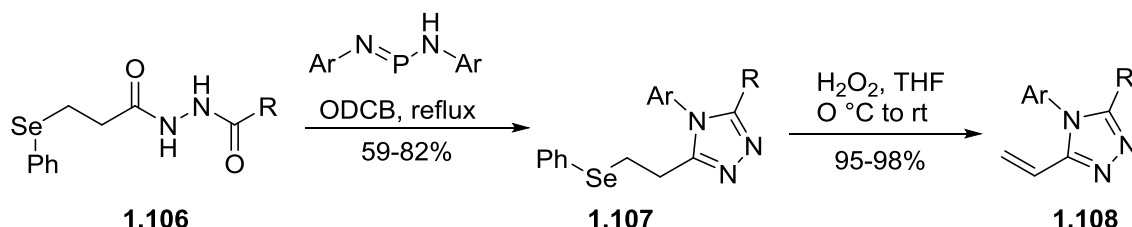


Рисунок 1.43 – Циклоконденсація ацилгідрозидів з утворенням фенілселанілетизаміщених 1,2,4-триазолів

Тіосемикарбазони **1.109**, отримані з ароматичних альдегідів, зазнали окисної гетероциклізації з утворенням 4,5-діарил-1,2,4-триазол-3-тіонів **1.110** у присутності  $\text{CuBr}_2$  як каталізатора. При тривалому нагріванні 5-незаміщені 3,4-діарилтриазоли **1.111** можна отримати за допомогою  $\text{Cu}$ -опосередкованої десульфурізації (рис. 1.44) [78].

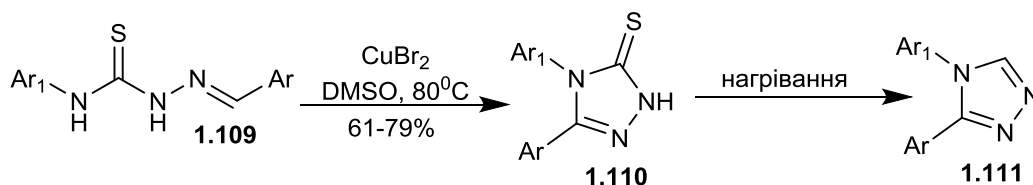


Рисунок 1.44 – Окисна гетероциклізація з утворенням 4,5-діарил-1,2,4-триазол-3-тіонів

Гідразоноїлброміди **1.113** були отримані з  $N$ -глікозилметиліденамідазонів **1.112** за допомогою  $\text{NBS}$ . При циклізації в оцтовій кислоті в присутності  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , одержували 5-арил-3- $C$ -глікозил-1,2,4-триазоли **1.114** (рис. 1.45). Цей метод був поширений на несиметричні 3,5-діарил-1,2,4-триазоли, починаючи з  $N$ -ариліденамідазонів [79].

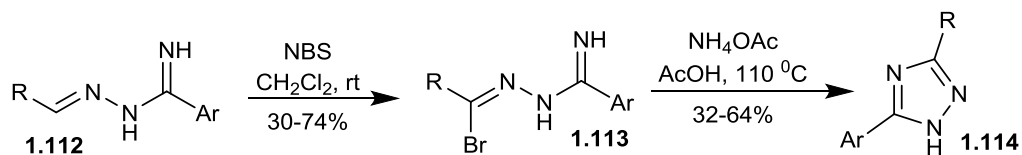


Рисунок 1.44 – Синтез гідразоноїлбромідів

1-Ацил-4-арилсемікарбазид **1.115**, отриманий з арил ізоціанатів і гідразиду, може бути циклізований до 4,5-дизаміщеного триазол-3-ону **1.116** після активації триметилсилілтрифлатом (TMSOTf) у присутності Et<sub>3</sub>N (рис. 1.46) [80].

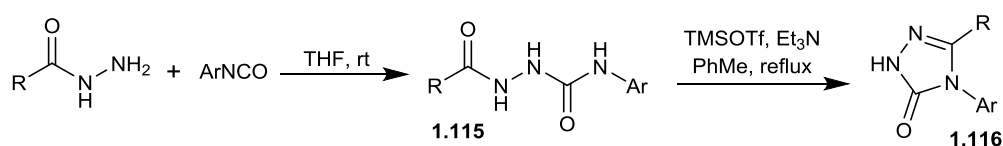


Рисунок 1.44 – Циклізація 1-ацил-4-арилсемікарбазидів до 4,5-дизаміщеного триазол-3-ону

1.3 Реакції 5-(3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіолів, які перебігають за участю тіогрупи

Різні похідні ізонікотинової кислоти, такі як ізонікотинілгідразиди (рис 1.45) [32], похідні ізонікотинаміду [33], 1,2,4-триазоли з гідразиду ізонікотинової кислоти **1.117** [81], нове похідне налідиксової кислоти 1,2,4-триазол [35], 5-меркапто -1,2,4-триазол, нові 4*H*-1,2,4-триазол-3-ілциклоалканоли [36], нові імідазол і 1,2,4-триазол заміщені фторбензимідазоли [37], а також дифеніламін, що містить 1,2,4-триазоли [82], мають різноманітну дію, включаючи антимікробну та протитуберкульозну.

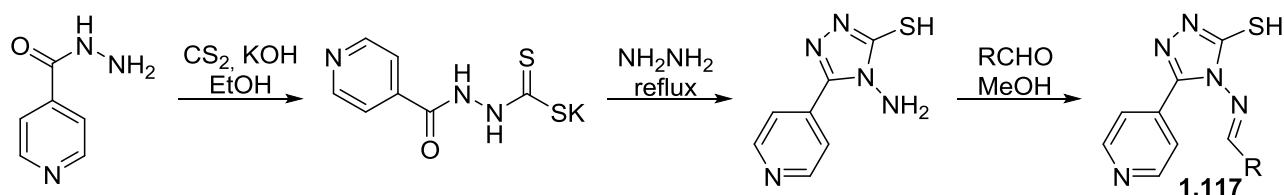


Рисунок 1.45 – Синтез ізонікотинілгідразидів

Індійські вчені Singh R. та інші [82] демонстрували реакцію, коли ізоніазид спочатку прореагував з гідроксидом калію в абсолютному етанолі простим перемішуванням суміші при кімнатній температурі. Потім до вищевказаної суміші додавали сірковуглець, етанол і перемішували ще 15-16 год при кімнатній температурі щоб отримати дитіокарбазінат калію **1.118**. Після цього суміш дитіокарбазинату калію, гідразингідрату та дистильованої води кип'ятили із зворотним холодильником протягом приблизно 4 год, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли холодною дистильованою водою та підкислювали розведеною оцтовою кислотою. Після фільтрації, промивання холодною водою, сушіння та перекристалізації отримували білі кристали 4-аміно-5-піридин-4-іл-1,2,4-триазол-3-тіолу **1.119**. Суміш сполуки **1.119** та еквімолярної кількості відповідного альдегіду в метанолі потім кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-4 год у присутності концентрованої соляної кислоти та витримували протягом ночі для отримання відповідних продуктів **1.120** (рис 1.46).

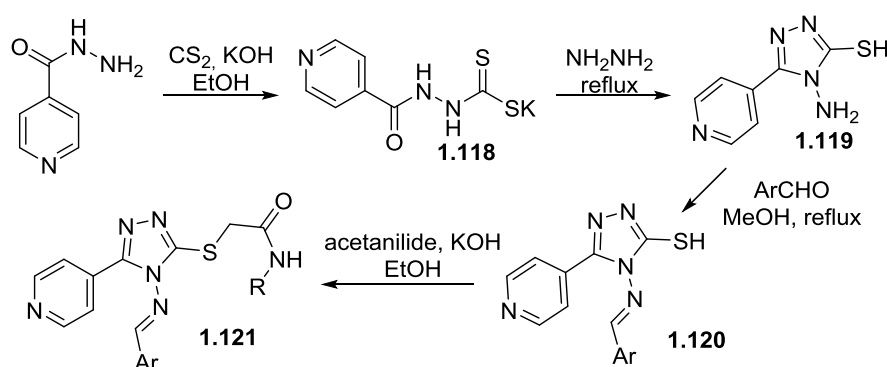


Рисунок 1.46 – Синтез 4-аміно-5-піридин-4-іл-1,2,4-триазол-3-тіолу

Синтез проміжної та цільової сполук індійські вчені [81] проводили відповідно до етапів, зображених на схемі синтезу (рис. 1.46). Дитіокарбазінат калію отримано в результаті реакції гідразидів ізонікотинової кислоти із сірковуглецем в основному середовищі ( $\text{KOH}$ ) і перетворено на 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол обробкою гідразингідратом. Синтез інших сполук проводили реакцією із сімома різними бензальдегідами з

утворенням 4-[(заміщеного феніл)-метилен]-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-триазолу-3-тіолу. Кінцеві сполуки були синтезовані взаємодією чотирьох різних ацетанілідамів, що привело до утворення 4-[(заміщеного феніл)-метилен]-аміно-3-(*N*-заміщеного карбоксамідометилтіо)-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-триазолу **1.121**.

Турецькими вченими [83] синтезовано ряд похідних сполук 1,2,4-триазолу (рис. 1.47), заміщених групами фенолу та піридину, з високим виходом і перевірені за декількома параметрами антиоксидантної активності, такими як DPPH, ABTS, хелатування металів, відновна здатність і загальна антиоксидантна активність. Сполуки показали кращу, ніж очікувалося, антиоксидантну активність між досліджуваними параметрами біологічної активності. Серед них сполука G(2-(5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)фенол) мала високий загальний потенціал антиоксидантної активності зі значенням  $232,12 \pm 6,89$  ммоль/мл. Також показали досить хорошу активність поглинання катіонних радикалів ABTS і радикалів DPPH зі значеннями  $IC_{50} = 4,59 \pm 4,19$  і  $IC_{50} = 7,12 \pm 2,32$  мкг/мл відповідно. Крім того, антиоксидантний потенціал гетероциклічних сполук, похідних 1,2,4-триазолу з різними функціональними групами, порівнювали з різними проведеними тестами, і було показано, що вони підвищують активність груп донорів електронів. Таким чином, це дослідження демонструє, що фенол і піридин-заміщені 1,2,4-триазолові сполуки були б кращою перспективою для розробки антиоксидантного агента.

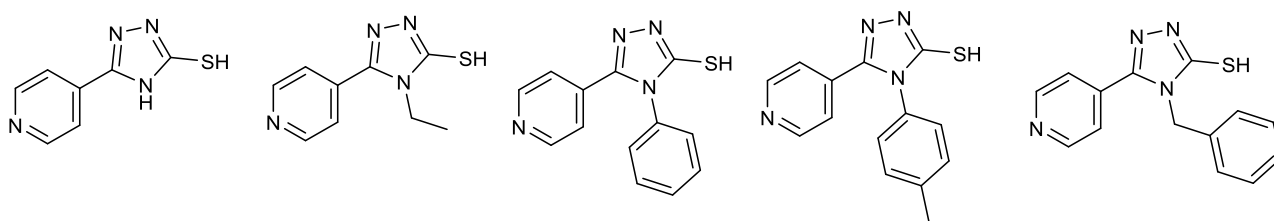


Рисунок 1.47 – Похідні 1,2,4-триазолу з антиоксидантними властивостями

Гіпотеза полягає об'єднанні піридинового компонента і базової структури Шиффа з виникаючим протитуберкульозним 1,2,4-триазоловим каркасом у цих

цільових сполуках. Тіольна група (-SH) була введена в цільові сполуки з думкою, що вона може сприяти зв'язуванню з катіонною функціональною групою або іоном металу в активному центрі мішені.

#### 1.4 Біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

1,2,4-Триазол є одним із найбільш значущих каркасів, які можуть задовольнити потреби фармацевтичної хімії та пропонують різноманітні біологічні дії: наприклад, антигіпертензивну [23], протизапальну [24], протипухлинну [25], антибіотик [26], проти ВІЛ [27], антиоксидант [28], протилейшманіальний [84] і протисудомний засіб [85]. Ця гетероциклічна структура є основним компонентом різноманітних препаратів, доступних у клінічній терапії, таких як рибавірин (противірусні засоби прямої дії), летрозол (інгібітори ароматази), ітраконазол, флуконазол (фунгіциди) і алпразолам (заспокійливий засіб), тощо, представлені на рис. 1.48, які часто використовуються у фармацевтичній галузі [86].

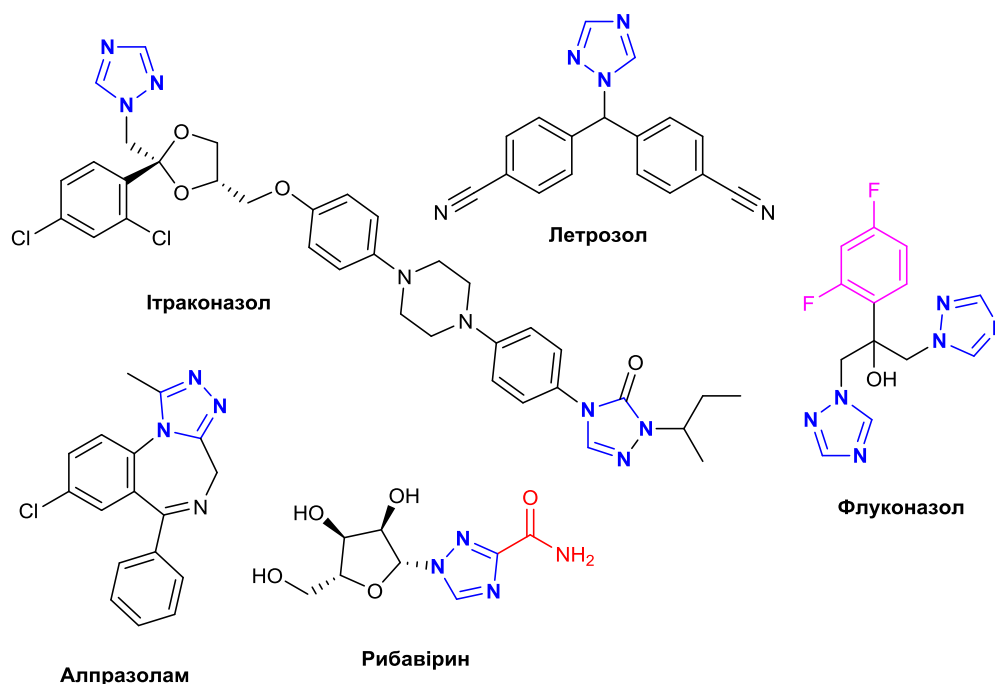


Рисунок 1.48 – Лікарські препарати похідні 1,2,4-триазолу, що використовуються у фармацевтичній галузі

Похідне триазолу введено відповідно до концепції біоізостеризму, в якому відбувається кисневий обмін ядер оксадіазолу з атомом азоту та генерує аналог триазолу [21]. Цьому широкому діапазону біологічних і фармацевтичних властивостей сприяло синтетичне різноманіття триазолу, яке забезпечує структурну різноманітність, і це було досліджено низкою синтетичних дослідників [32]. З іншого боку, серед інших гетероциклічних структур, що містять азот, похідні триазолу були представлені як найбільш перспективний варіант щодо протитуберкульозних властивостей [33]. Застосування препаратів на основі триазолу є основним методом лікування грибкових захворювань як у людини, так і в сільському господарстві [34]. Протигрибкові препарати на основі триазолу представлені як протигрибкові препарати третього покоління, які мають широкий спектр протигрибкових властивостей при лікуванні різноманітних патогенних грибів [5]. Крім того, триазолові протигрибкові препарати є першим вибором для лікування інфекцій, спричинених *Aspergillus Fumigatus* [35].

Ципрофлоксацин бере участь у реакції Манніха з утворенням нового класу 1,2,4-триазолових основ Шифа. Нові продукти були досліджені *in vitro* на предмет їхніх антимікробних властивостей для усунення *B. subtilis*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* у концентрації 10 мкг/мл. Майже всі синтезовані продукти продемонстрували *in vitro* грампозитивні та грамнегативні властивості, загалом аналогічні ципрофлоксацину або навіть кращі [41].

Широкий спектр біологічних і терапевтичних властивостей 1,2,4-триазолів протягом десятиліть спонукав наукову спільноту до розробки синтетичних методів отримання. Амідини, імідати, амідразони, арилдіазонії та гідразони є одними з найбільш актуальних попередників триазолу. Широкий спектр прекурсорів, а також численні методи доступу до цих прекурсорів забезпечують можливості побудови триазольного кільця «на вимогу». Простота конструкції та міцність цього гетероциклу, а також можливості високоселективного встановлення на останніх стадіях «цінних» замісників на цій гетероциклічній платформі, безсумнівно, є перевагами для збільшення



молекулярного різноманіття та масштабованих біологічних властивостей із застосуванням у медицині. Таким чином, літературні дані свідчать, що 3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів та їх конденсовані ди-1,2,4-триазили похідні являються перспективним класом гетероциклічних сполук для пошуку нових високоактивних в біологічному плані речовин, які можуть бути основою для створення оригінальних лікарських засобів.

В той же час недостатньо вивчені 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли та їх взаємодія з галогеналканами, кислотами, реакції амінометилування та інші. Недостатньо вивчена біологічна активність похідних 5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів, практично відсутні певні висновки відносно залежності фармакологічної активності цих сполук від їх будови.

Похідні 5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів мало вивчені в хімічному і біологічному плані, особливо в плані пошуку сполук антиоксидатної дії і тому перспективні для направленого пошуку біологічно активних сполук означеної дії і створенню на їх основі високоефективних лікарських засобів.

## РОЗДІЛ 2

CADD ДОСЛІДЖЕННЯ, СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ  
ВЛАСТИВОСТІ S-ЗАМІЩЕНИХ 4-АЛКІЛ-5-(((3-(ПІРИДИН-4-ІЛ)-1H-1,2,4-  
ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ТІО)МЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

На сьогодні 1,2,4-триазол належить до однієї з найперспективніших гетероциклічних систем. Похідні 1,2,4-триазолу мають мінімальний поріг токсичності та широкий спектр біологічної дії. З огляду на можливість модифікації та зручності введення різних замісників дуже перспективними являються S-заміщенні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів, що мають два фрагменти 1,2,4-триазолу поєднанні тіометиленовим зв'язком у своїй структурі. З огляду на ці факти комп'ютерний аналіз і подальший синтез деяких перспективних біс-1,2,4-триазолів та їх похідних може привести до відкриття сполук, які мають різнобічні біологічні властивості.

## 2.1 Фармакофорна модель, віртуальний скринінг, ADME властивості

Розробка ліків *in silico* складається з теоретичних і обчислювальних підходів, які можуть бути використані для виявлення нових хітів проти обраних біологічно активних макромолекул. На сьогодні підхід комп'ютеризованого проектування лікарських засобів (CADD), що включає моделювання фармакофорів віртуальний скринінг, молекулярний докінг і молекулярно динамічні симуляції, широко використовуються для відкриття, розробки та аналізу ліків і подібних до них біологічно активних сполук.

Фармакофорне моделювання найчастіше застосовується для віртуального скринінгу, щоб ідентифікувати сполуки, що викликають бажаний біологічний ефект. Для ситуації яка включає відсутність інформації про біологічну мішень та про структуру активного ліганду, експериментальний скринінг є єдиним варіантом.

На основі можливих похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів була розроблена і перевірена тривимірна модель фармакофора за допомогою програмного забезпечення Phase [87] у програмі Schrödinger Drug Discovery Suite. Тренувальний набір, що складався з 52 похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів різних класів, використовувався для створення кількох фармакофорних гіпотез (рис. 2.1).

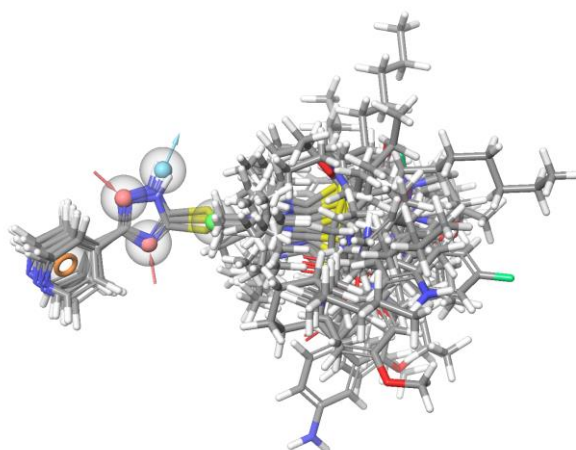


Рисунок 2.1 – Конформаційна генерація *S*-заміщених похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів

Програмне забезпечення Phase використовує загальний алгоритм сприйняття фармакофора для створення гіпотез на основі конформаційного вирівнювання характеристик фармакофора (акцептор, донор, гідрофобне, негативне іонне, позитивне іонне, ароматичне кільце) з використанням навчального набору відомих активних речовин. Конформаційна генерація, іонізація та таутомерна вибірка були виконані під час генерації моделі, зменшуючи потребу в ручному вирівнюванні сполук. Функція підрахунку балів PhaseHypoScore використовувалася для ранжування гіпотез, створених за допомогою внутрішнього методу перевірки. Всього було сформовано 14 фармакофорних гіпотез з якої гіпотеза AADHRR (AA – два акцептора водневого зв'язку, D – один донор водневого зв'язку, H – гідрофобний зв'язок, RR – два ароматичних кільця) мала найбільше значення (1,384) PhaseHypoScore

і використовувалась для подальшого віртуального скринінгу подібних біологічно активних сполук з схожою фармакофорною моделлю в різних електронних бібліотеках (рис. 2.2).

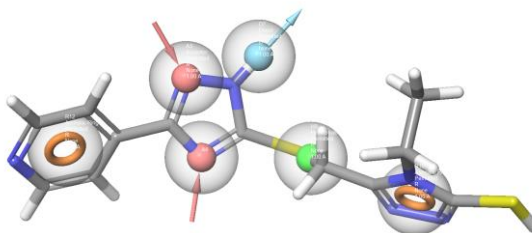


Рисунок 2.2 – 3D модель фармакофорної гіпотези AADHRR

Фармакофорна гіпотеза, яка накладена на ліганд порівняння 4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, складається з двох ознак ароматичного кільця, двох ознак акцептора водневих зв'язків 1,2,4-триазового ядра, однієї ознаки донора водневого зв'язку та гідрофобною областю тіометиленового лінкеру (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Координати шістьох ознак фармакофорної гіпотези AADHRR

Ознака	Координати (А)		
	X	Y	Z
Акцептор водневого зв'язку	1.39020	-1.20770	-0.14870
Донор водневого зв'язку	2.52710	0.05420	1.32430
Гідрофобна область	0.89630	0.21800	2.63010
Ароматичне кільце	-1.39620	-0.64850	0.70210
Ароматичне кільце	-4.32780	0.15080	0.28260
Акцептор водневого зв'язку	4.88220	-0.72450	-1.50870

Віртуальний скринінг є розповсюдженим методом ідентифікації нових сполук лідерів з різних баз даних. Підхід на основі ліганда, який використовується для пошуку перспективних кандидатів за допомогою структурної модифікації та оцінки властивості.

Наступним кроком був віртуальний скринінг біологічно активних сполук на основі запиту схожих фармакофорних властивостей серед молекулярних баз даних за допомогою веб-сервіса Pharmit [88]. У цих бібліотеках всі сполуки присутні у своїх низькоенергетичних біорелевантних конформаціях. Було сформовано фармакофорний запит з урахуванням координат гіпотези AADHRR.

Пошук «фармакофор-форма» здійснює запит спираючись на координати центрів фармакофорів і підбирає структури молекул які б відповідали заданому просторовому положенню. Зону фармакофорної толерантності обмежили в радіусі 1 Å. Результати сортуються відповідно до збільшення середньоквадратичного відхилення атомів у дистанції (RMSD) щодо положення фармакофорів. Всього було знайдено біля 7843 хітів в межах від 0,484 до 0,900 RMSD, які склались з вже відомих сполук та їх конформерів. Найвлучніші хіти мали значення RMSD до 0,500 Å (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Сполуки зі схожим просторовим розміщенням фармакофорних властивостей

Id хіта	Назва молекули	RMSD Å	Бібліотека
1	2	3	4
LN01975991	2-{{(3,4-диметилфеніл)сульфоніл]аміно}-1-метил-4-оксо-N-(1-фенілетил)-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід	0,484	LabNetwork
CHEMBL3237426	4-{{[2-(3-Бензил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-1-бензотіофен-3-іл]окси} піперидин	0,489	CHEMBL30
CSC027040982	2-(4-(((3-(2-фторфеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)тіазол-2-іл)-N-(o-толіл)ацетамід	0,492	ChemSpace

Кінець таблиці 2.2

1	2	3	4
CSC027304370	2-(((3-(5-хлор-2-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-5-етил-1,3,4-оксадіазол	0,493	ChemSpace
MCULE-7158089297	(1R,2R,4S)-2-[[[6-(4-метилпіразол-1-іл)піридин-2-іл]аміно]метил]-4-(4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)циклопентан-1-ол	0,496	MCULE
ZINC100361615	3-(4-гідрокси-1-метил-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-іл)-5-метил-2,3,3а,5-тетрагідро-4H-піразоло[4,3-с]хінолін-4-он	0,498	ZINC

Представленні сполуки мали подібні фармакофорні ознаки, а такі сполуки як CSC027040982 та CSC027304370 мали схожі структурні ознаки з 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолами як 1H-1,2,4-триазольний цикл, тіометиленовий лінкер, ароматичні гетероцикли (рис. 2.3). З шести відфільтрованих сполук лише CHEMBL3237426 мала попередній аналіз біоактивності. 4-{[2-(3-Benzyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1-benzothiophen-3-yl]oxy}piperidine інгібував N-мірістоїлтрансферазу для організму *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, та *Homo sapiens* при значенні спорідненості  $K_i$  у 6.57, 7.15 та 6.05 відповідно [89]. Цей фермент, який ацилює N-кінцевий гліцин субстратних білків, є перспективною мішенню для розробки протималарійних ліків. Специфічність зв'язування було обумовлено наявністю п'ятичленного гетероциклу 1,2,4-триазолу та гідрофобних областей.

Отримані результати фармакофорного аналізу вказують на доцільність подальшого розширеного скринінгу похідних біс-1,2,4-триазолів на основі створеної гіпотези.

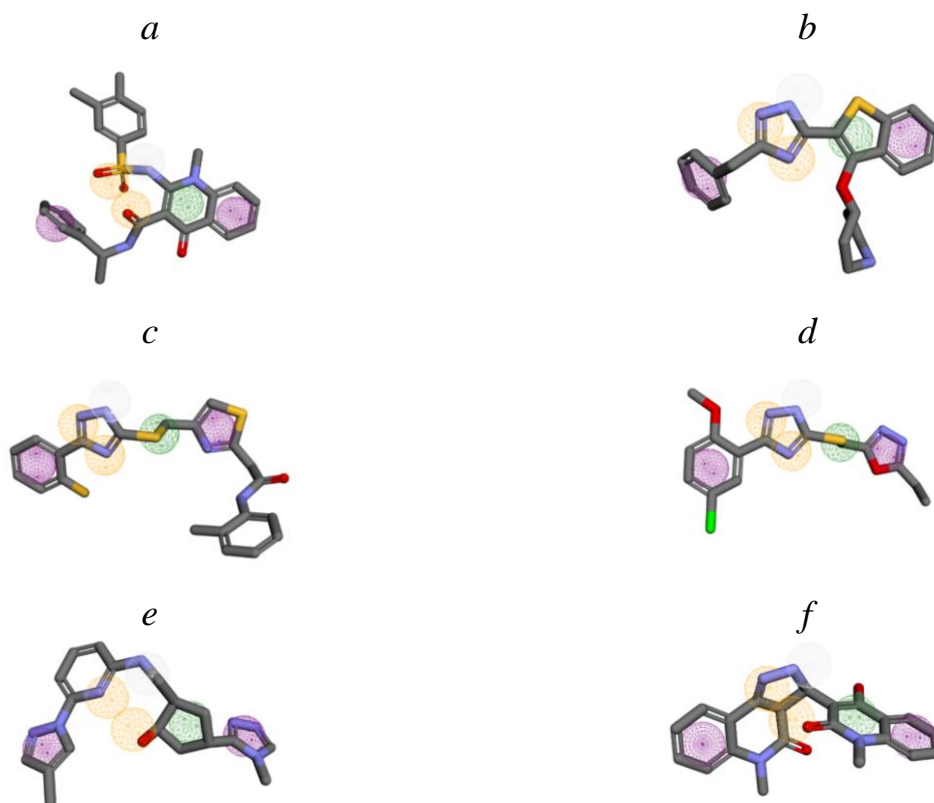


Рисунок 2.3 – Накладання гіпотези AADHRR на сполуки: (A) LN01975991; (B) CHEMBL3237426; (C) CSC027040982; (D) CSC027304370; (E) MCULE-7158089297; (F) ZINC100361615

Наступний скринінговий метод, який застосовувався, був підходом ансамблю подібності (SEA) онлайн сервісу SEA Search Server [90] для отримання потенційних цілей. Запит було сформовано на основі 60 похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів. Результат ранжирувався за очікуваним значенням (P-value) щодо кожного ліганду. P-value позначає кількість очікуваних попадань подібної якості (оцінка), які можуть бути знайдені випадково. Чим менше очікуване значення, тим кращий збіг. Найменший показник P-value мали наступні ферменти:

– GRK-кіназа, інгібування якої посилює секрецію інсуліну (P-значення  $8,55 \times 10^{-97}$ );

– метало- $\beta$ -лактамаза типу 2, що надає стійкість до різних бета-лактамних антибіотиків, а її інгібування зменшує цю резистентність для Ентеробактерій (P-значення  $1,68 \times 10^{-84}$ );

– супероксиддисмутаза, яка відноситься до антиоксидантних ферментів (P-значення  $1,90 \times 10^{-73}$ );

– аксин-2 відповідає за регуляцію бета-катеніну, дисбаланс якого є результатом низки злякисних новоутворень (P-значення  $5,98 \times 10^{-48}$ );

– лужна фосфатаза, надлишок якої є причиною багатьох запальних хвороб (P-значення  $2,69 \times 10^{-46}$ ).

ADME (всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення) властивості потенційних сполук були прогнозовані за допомогою сервера SwissADME [91]. Для визначення схожості сполук на ліки було використано кілька правил, найпопулярнішим є правило «п'яти Ліпінського». Фармакокінетичні властивості включали мол. масу, топологічну площу полярної поверхні, кількість донорів та акцепторів Н-зв'язку, прогнозовану розчинність у воді, значення перманентного гематоенцефалічного бар'єру, прогнозований метаболізм та детоксикація ксенобіотичних сполук завдяки інгібуванню цитохромів P450. Результати цього дослідження показали, що всі сполуки відповідали правилу Ліпінського.

Отже, завдяки методам комп'ютеризованого проектування лікарських засобів (CADD), таких як фармакофорне моделювання, віртуальний скринінг, передбачення фармакокінетичних властивостей, було проаналізовано понад 60 можливих S-заміщених похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів різних класів. Отримані результати свідчать про те, що досліджувані сполуки можуть бути потенційними хітами для низки біомішеней. Спираючись на данні комп'ютерного прогнозування, можна сказати, що майбутні похідні 1,2,4-триазолу-3-тіолу узгоджуються з критеріями біодоступності для препаратів-кандидатів і потенційно можуть проявляти протималарійну, антидіабетичну, антиоксидантну, протипухлинну та протизапальну дію.



## 2.2 Синтез та фізико-хімічні характеристики вихідних речовин

З метою пошуку біологічно активних сполук було синтезовано ряд 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів. Вихідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли було синтезовано відповідно до описаного методу, а саме циклізації тіосемікарбазиду в лужному середовищі [92].

Перший етап синтезу вихідних сполук здійснювався шляхом взаємодії ізоніазиду з амоній тіоціанатом, де як каталізатор використовувалась хлоридна кислота в подвійній молярній кількості (рис. 2.4).

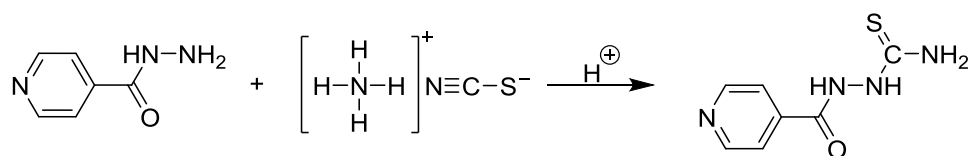


Рисунок 2.4 – Схема синтезу 2-ізонікотиноїлгідразин-1-карботіоаміду

Наступний етап супроводжується внутрішньо молекулярною циклізацією 2-ізонікотиноїлгідразин-1-карботіоаміду в присутності надлишкової кількості лугу з подальшою нейтралізацією оцтовою кислотою (рис. 2.5).

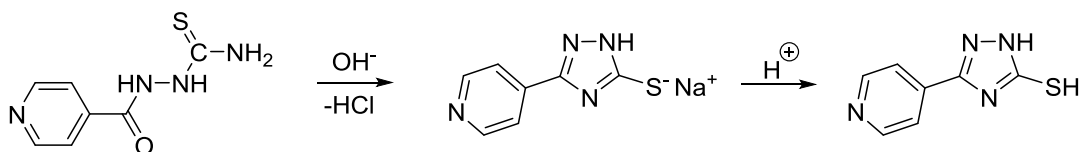


Рисунок 2.5 – Схема синтезу 3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу

Утворений 3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіол алкілували ізопропіл 2-хлорацетатом з додаванням еквівалентної кількості лугу (рис. 2.6).

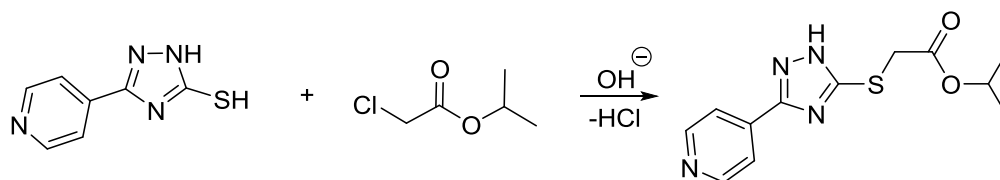


Рисунок 2.6 – Схема синтезу ізопропілового естеру  
2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти

Для отримання наступного інтермедіату ацетогідрозиду використовувалась реакція ацилювання гідрозину ізопропіл 2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатом (рис. 2.7).

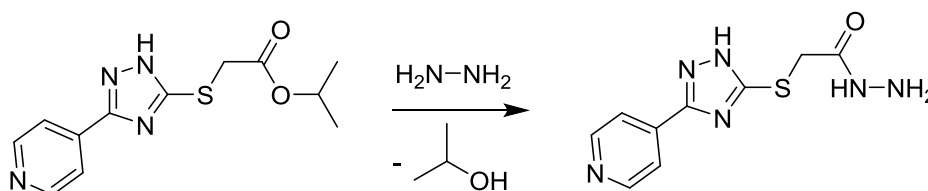


Рисунок 2.7 – Схема синтезу  
2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду

Потім до гідрозиду додавали відповідний алкілізотіоціанат для синтезу *N*-алкіл-2-(2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетил)гідрозин-1-карботіоамід. Реакція екзотермічна (рис. 2.8).

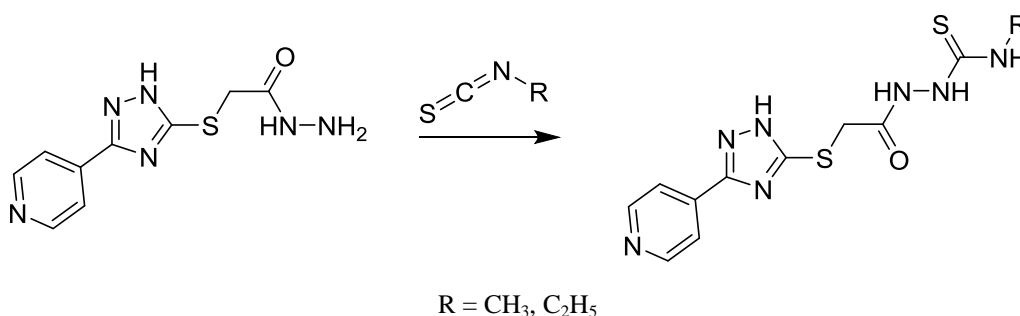


Рисунок 2.8 – Схема синтезу *N*-алкіл-2-(2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетил)гідрозин-1-карботіоаміду

Отриманий тіосемікарбазид циклізували в 30% водному розчині NaOH і нейтралізували додаванням ацетатної кислоти (рис. 2.9).

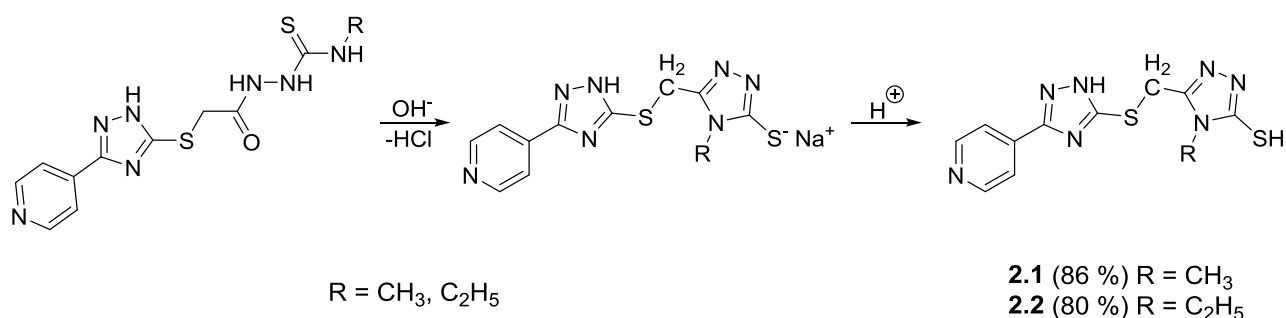


Рисунок 2.9 – Схема синтезу 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Вихідні сполуки **2.1**, **2.2** є білими кристалічними речовинами, нерозчинними у воді, спиртах, діетиловому етері, ацетоні та розчинні в ДМФА, ДМСО. Для аналітичних цілей сполуку очищали перекристалізацією з суміші ДМФА-метанол (1:1).

Для підтвердження структури синтезованих вихідних речовин були застосовані елементний аналіз, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопія, ГХ-МС аналіз.

<sup>1</sup>H ЯМР-спектр 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.1**) характеризується сигналами метиленового лінкєру у вигляді синглету при 4,00 – 4,20 м. ч., 3H сигналом синглету метилового залишку в четвертому положенні другого 1,2,4-триазолового циклу в діапазоні від 2,46 – 2,50 м.ч. та спін-спіноюю взаємодією атомів карбона (C-7, C-8, C-10, C-11) піридинового кільця дублетами при 7,86 та 8,66 м.ч. (рис. 2.10). Сигнали NH-протонів триазольного фрагмента та аміногруп не виявлені в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР, ймовірно, через швидкий дейтерообмін.

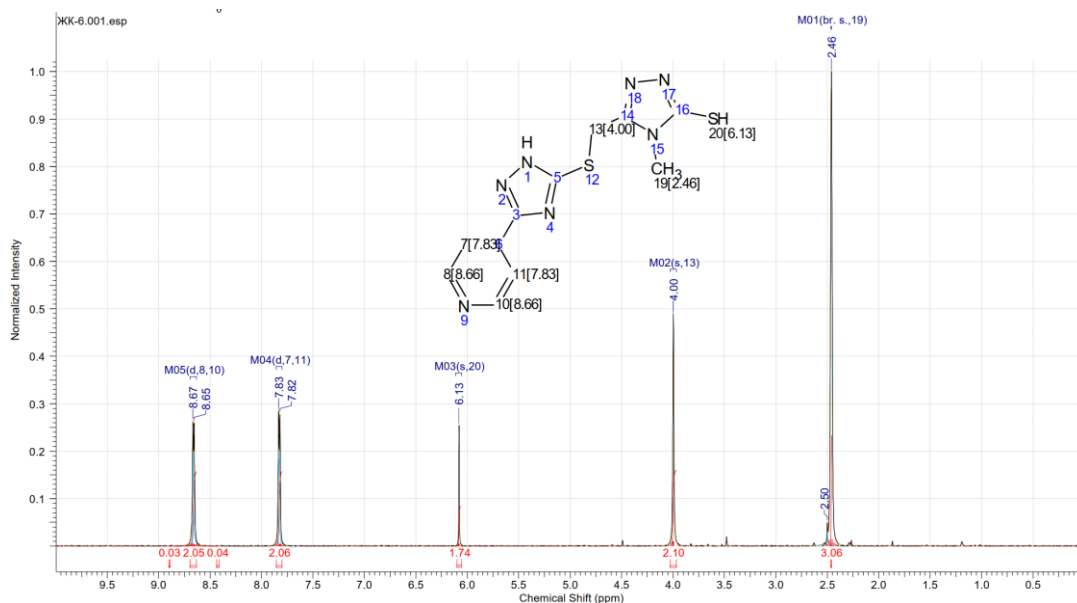


Рисунок 2.10 –  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Для  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектру сполуки **2.1** були притаманні інтенсивні сигнали атомів карбону 1,2,4-триазоловго циклу [170,17 м.ч. (C-16), 150,42 м.ч. (C-14), 167,04 м.ч. (C-9), 151,61 м.ч. (C-17) ], піридинового циклу [150,28 м.ч. (C-3, C-5), 119,85 м.ч. (C-2, C-6)], і метиленовим групам [33,92 м.ч. (C-13), 37,08 м.ч. (C-19)] (рис. 2.11).

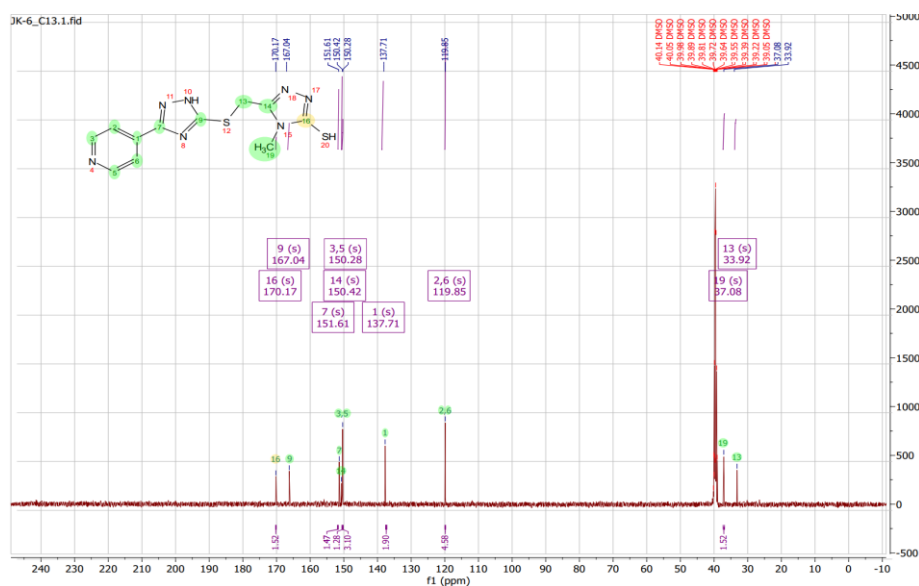


Рисунок 2.11 –  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектр 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Газова хромато-мас-спектрометрія була використана для аналізу мас-спектрометричної поведінки досліджуваних сполук (**2.1**, **2.2**) в умовах жорсткої іонізації методом інертного електронного удару. Енергія у 70 електронвольт, яка діє на молекули під час попадання у аналізатор мас-детектора, продукує велику кількість фрагментарних піків. Було запропоновано вигорідну модель поступової фрагментації на прикладі 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу. Під дією бомбардування електронами з енергією 70 еВ молекула починає втрачати свої структурні зв'язки одна за одною. Зазвичай такий розпад відбувається вибірково, захоплює широке коло зв'язків. На рис. 2.12 показані можливі шляхи формування фрагментів з найбільшою інтенсивністю піків у мас-спектрі.

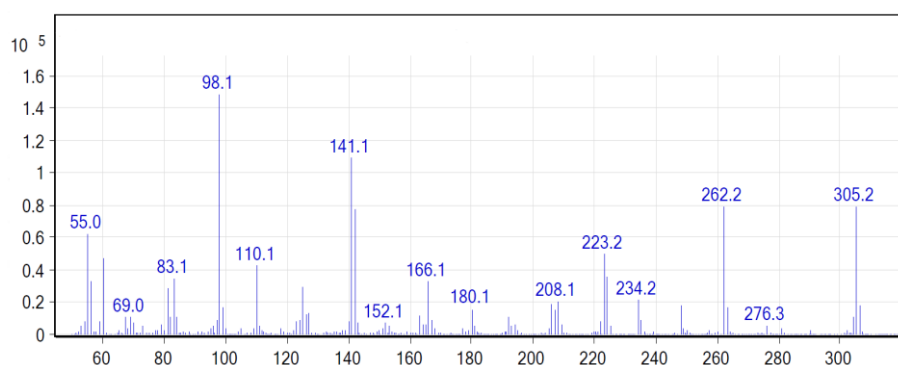


Рисунок 2.12 – Мас-спектрометричні параметри 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4- триазол-3-тіолу

Ідентифікація сполуки почалась з пошуку молекулярного піку з співвідношенням маси до заряду у 305,2 ( $m/z$ ), що відповідає молекулярній масі. Часто надлишкова енергія молекулярного іона занадто велика, і це призводить до зникнення його піку у мас-спектрі, але у даному випадку стабільність радикал-катиона була досить висока. Вихідний біс-1,2,4-триазол піддався гетеролітичному розчепленню зі сторони C-N та C=N зв'язків у другому атомі Нітрогену другого 1,2,4-триазолового циклу. Також перший поріг іонізації призвів до дисоціації групи -SH з утворенням N,N-диметил-2-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетимідаміду ( $m/z=262.10$ ). Далі

найбільш вірогідним є відрив обох метиленових радикалів, які були зв'язані з Нітрогеном і формування 2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетимідаміду ( $m/z=234,07$ ). Наступною функціональною групою, яка піддавалася дисоціативній іонізації, була утворена раніше  $-NH_2$  група та Нітроген у піридиновому циклі ( $m/z=208,08$ ). Поява фрагмента  $[C_8H_8N_4S]^+$  з  $m/z=192$  можлива тільки при насичені  $-CH_2$ -зв'язку, переміщенні протонів з частини вуглеводневого зв'язку, скороченні структурного скелету молекули завдяки відриву насичених  $=CH_2$ , ненасичених  $-CH_3$  радикалів ( $192,05 - 180,05 - 166,03 m/z$ ) (рис. 2.13).

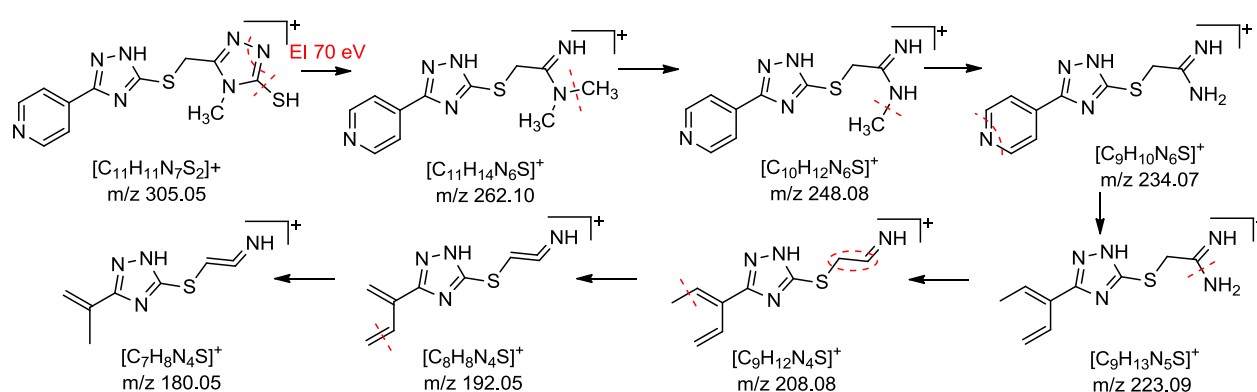


Рисунок 2.13 – Модель мас-спектрометричної фрагментації 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу 1/2

На рис. 2.14 відображено подальший розпад іонізованої молекули біс-1,2,4-триазол-3-тіола до кінцевого фрагментарного іона, який відповідав структурі п'ятичленному гетероатому – 1,2,4-триазолу з співвідношенням маси до заряду у 69 одиниць 1,2,4-триазола. Наступним шляхом було відщеплення іміногрупи ( $=NH$ ) з утворенням іона  $[C_6H_7N_3S]^+$ . Фрагментарний іон з  $m/z$  141,04, 127,02, 83,05 продукуються за рахунок дисоціації алкільного ланцюга з обох боків 1,2,4-триазолового кільця у 3 і 5 положенні та відщеплення меркаптогрупи. Також запропоновано осколкові та фрагментарні іони з гетероциклу піридину та 1,2,4-триазолу, які відображались на мас-спектрі. Усі структури підпорядковуються Азотному правилу, окрім 3,4-диметил-1*H*-1,2,4-триазол-4-іум ( $m/z = 98$ ), який відмічається найінтенсивнішим піком на мас-

спектрі. Деякі фрагменти мають подвійні піки з різницею у  $m/z \pm 1$  або 2, завдяки перегрупуванню, насиченню зв'язків і також  $H^+$ -міграції. Оскільки при описі процесів фрагментації, не можна використовувати звичні уявлення про структуру іонів і механізм їх формування, так як іони в мас-спектрометрі при жорсткій іонізації і великій температурі існують в різних важко передбачуваних коливально- і електронно-збуджених станах і цілком вірогідно можна встановити тільки елементний склад фрагментів.

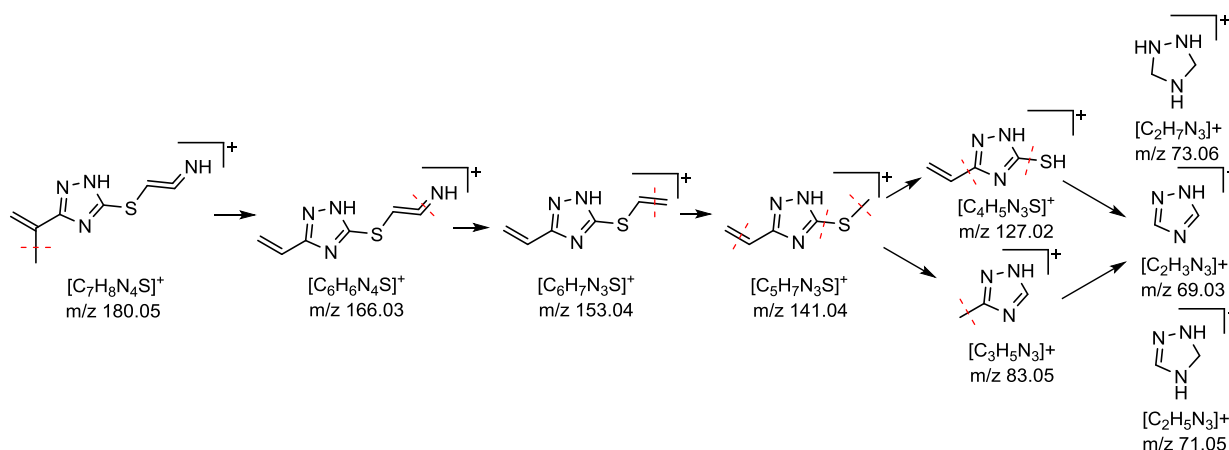


Рисунок 2.14 – Модель мас-спектрометричної фрагментації 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу 2/2

Вихідна сполука 4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол не переходила у газовий стан при гарячій інжекції у 320°C, тому аналізувалась безпосередньо мас-спектрометром через метод прямого вводу. Отриманий хроматографічний пік на рис. 2.15 доводить відсутність домішок.

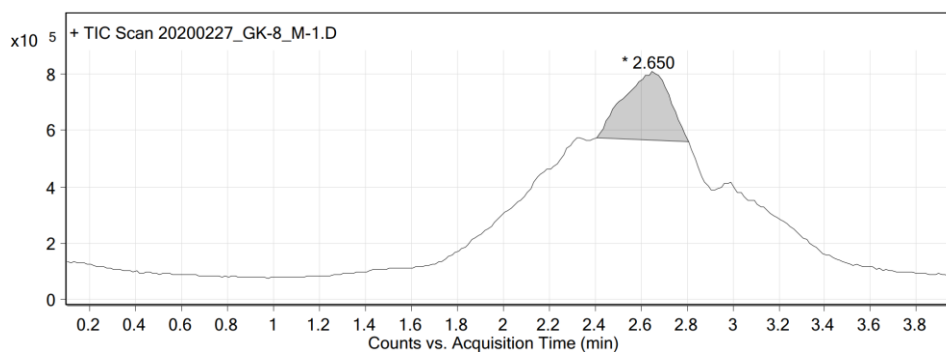


Рисунок 2.15 – Хроматограма прямого вводу сполуки 4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Мас-спектр для вихідного тіолу **2.2** характеризувався присутністю досить малого молекулярного піку у 319  $m/z$  (рис. 2.16).

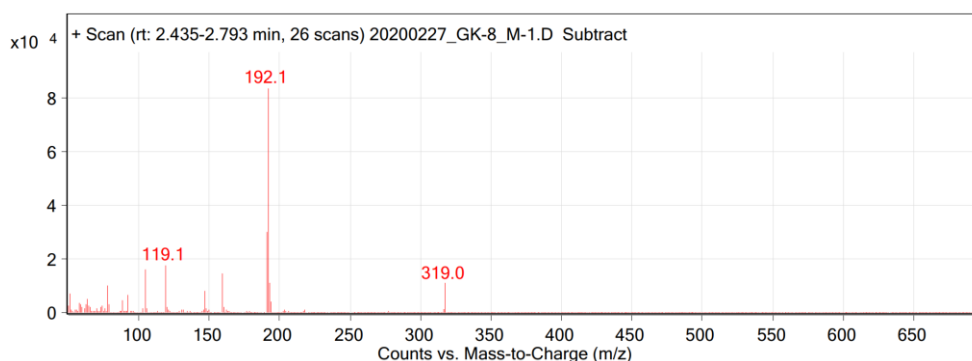


Рисунок 2.16 – Мас-спектр 4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

2.3 Синтез *S*-алкіл похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів

Синтез 4-(5-(((4-алкіл-5-(алкілтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів здійснювали алкілюванням 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів по атому Сульфуру відповідними галогеналканами в середовищі пропан-2-олу в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду. Як алкілюючі агенти були обрані 1-бромометан, 1-бромоетан, 1-бромопропан, 1-бромобутан, 1-бромопентан, 1-бромогексан, 1-бромогептан, 1-бромooктан, 1-бромононан та 1-бромодекан (рис. 2.17).

Синтезовані сполуки є кристалічними речовинами **2.3-2.22**, *S*-алкіл похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з метильним радикалом у четвертому положенні другого 1,2,4-триазолового циклу (**2.3-2.12**) були переважно світло-жовтого кольору, світло червоний колір був притаманний 4-(5-(((4-етил-5-(алкілтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинам. Отримані речовини розчинні у воді, малорозчинні у спиртах та ацетоні, погано розчинні у малополярних



розчинниках. Для аналізу сполук перекристалізують із суміші метанол-вода (1:1).

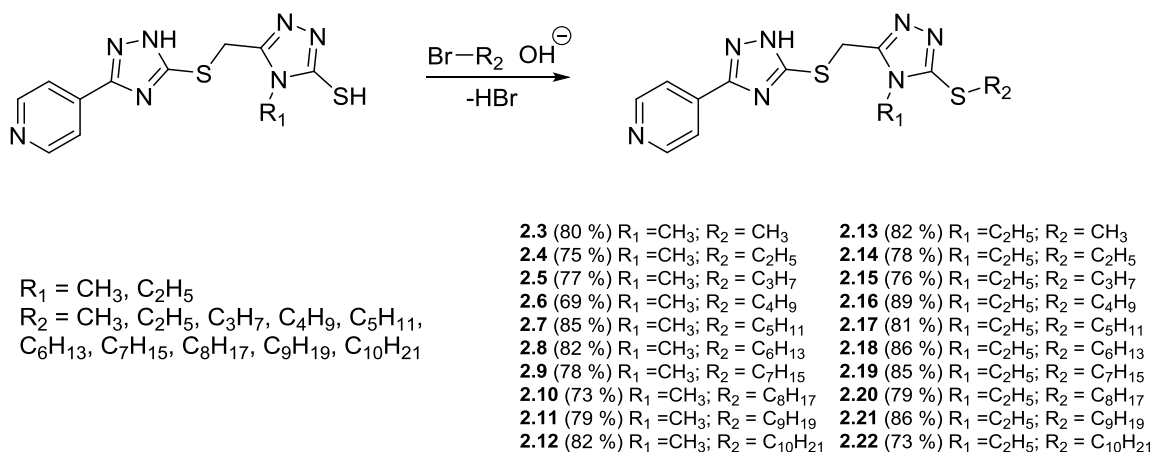


Рисунок 2.17 – Схема синтезу S-алкіл заміщених 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

Будову синтезованих сполук **2.3-2.22** підтверджено використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом ГХ-МС.

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполук **2.3-2.12** наявні дублети ароматичних протонів при 7,82-8,79 м. ч., синглет протонів тіометиленового зв'язку в межах 3,70-4,53 м. ч. Особливо слід відзначити константу спін-спінової взаємодії для атомів вуглецю – C10-C11 в піридиновому кільці, вона значно знижена, що свідчить про акцепторний ефект 1,2,4-триазольного кільця. Характерним для сполук **2.3-2.12** є наявність синглету протонів метилового радикалу другого 1,2,4-триазольного кільця при 3,62-3,76 м. ч., а сполуки **2.3-2.12** з етиловим радикалом мали сигнали протонів знаходились при 0,98-1,33 м. ч. для  $-\text{CH}_3$  групи у вигляді мультиплету, і для метиленового лінкеру  $-\text{CH}_2-$  у вигляді триплету у межах 4,30-4,50 м. ч. Сигнали метильних груп алкільних замісників для сполук **2.3-2.12** реструвались при 0,67-0,86 м.ч. мультиплетами. Сигнали протонів метиленових груп у сполуках **2.13-2.22** характеризуються мультиплетом при 1,16-1,95 м.ч. Також для них **2.13-2.22** S- $\text{CH}_2$  групи

відповідають сигналам протонів при 3,75 – 4,40 м. ч. у вигляді мультиплету (рис. 2.18).

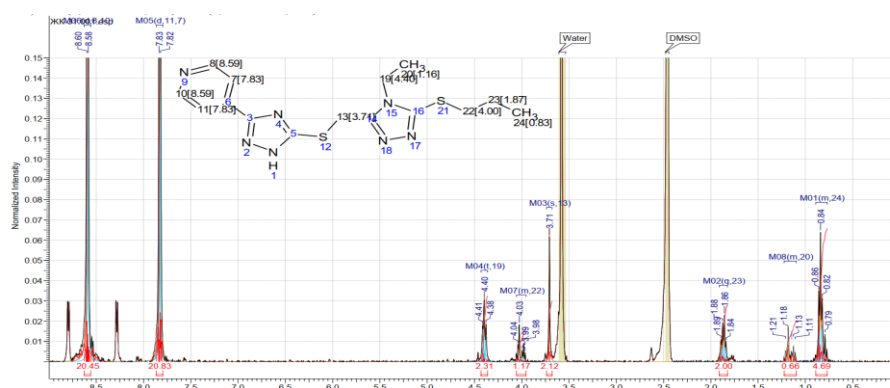


Рисунок 2.18 – Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра 4-(5-(((4-етил-5-(пропілтію)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тію)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Хромато-мас-спектрометричний метод аналізу підтвердив індивідуальність синтезованих S-алкіл заміщених 1,2,4-триазолів. Подовження алкільного ланцюга призводить до зниження полярності молекул, але, незважаючи на це, часи утримування сполук більшої молекулярної маси зростають. Можна сказати, що основним ефектом який викликає збільшення часу утримування це зростання молекулярної маси, незважаючи на незначне зниження полярності. Мас-спектр сполуки **2.8** показує молекулярний пік у 389, і подальші фрагментарні піки зменшуються на 14 m/z в наслідок дисоціативної іонізації ненасичених  $-\text{CH}_3$  радикалів алкільного ланцюга (рис. 2.19).

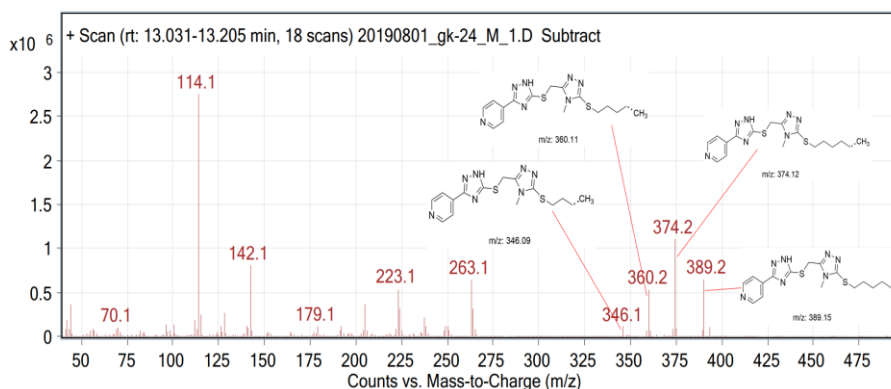


Рисунок 2.19 – Фрагментація 4-(5-(((4-етил-5-(гексилтію)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тію)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину

2.4 Синтез 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4- триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

2-((4-Алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (**2.23-2.24**) синтезовані взаємодією відповідного 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.1-2.2**) з 2-хлорацетатоною кислотою при кип'ятінні у метанолі в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду (рис. 2.20).

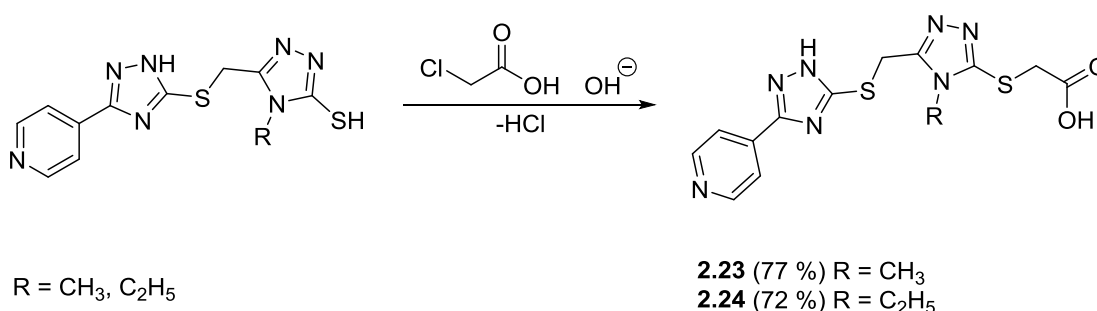


Рисунок 2.20 – Схема синтезу 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Отримують кристалічні сполуки **2.23-2.24**, які мають світло-жовте (**2.23**) та світло-помаранчеве забарвлення (**2.24**). Сполуки добре розчиняються у воді та полярних органічних розчинниках.

Хромато-мас-спектрометричні показники узгоджуються з будовою синтезованих 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот. Мас-спектр 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота має молекулярний пік у 377.2 *m/z* (рис. 2.21), також при фрагментації спостерігається відщеплення ацетатної групи (318,2 *m/z*).

ІЧ-спектр синтезованих карбонових кислот характеризується наявністю широкої смуги поглинання в області 3400-2775 *cm*<sup>-1</sup> та 1600-1560 *cm*<sup>-1</sup> для карбоксильної групи та зв'язків C=N або C=C в межах 1633-1600 *cm*<sup>-1</sup>.

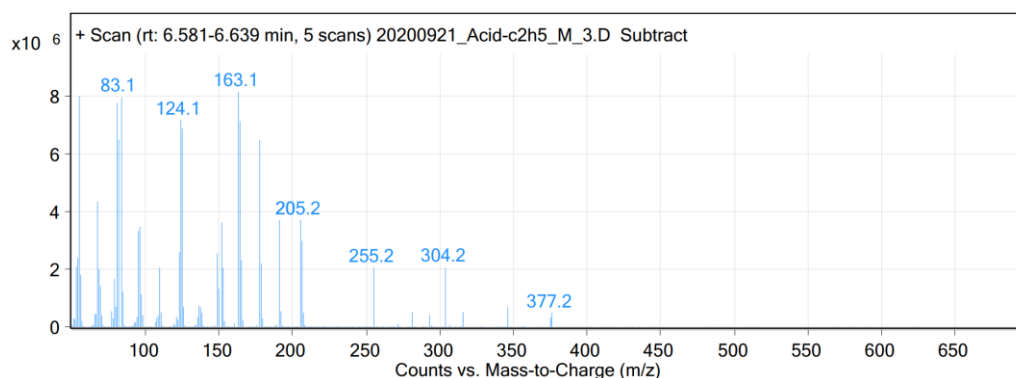


Рисунок 2.21 – Мас-спектр 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4- триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі кислот **2.23-2.24** сигнали атомів Гідрогену в повній мірі узгоджуються з будовою синтезованих речовин. Ароматична система піридину характеризується одним подвійним дублетом в більш слабкому полі в інтервалі 7,82-8,24 м.ч. та двухпротоним сигналом подвійного дублета в більш сильному полі в інтервалі 8,48-8,61 м.ч. Протон карбонільної групи реєструється при 9,10 м.ч. у вигляді синглету (рис. 2.22).

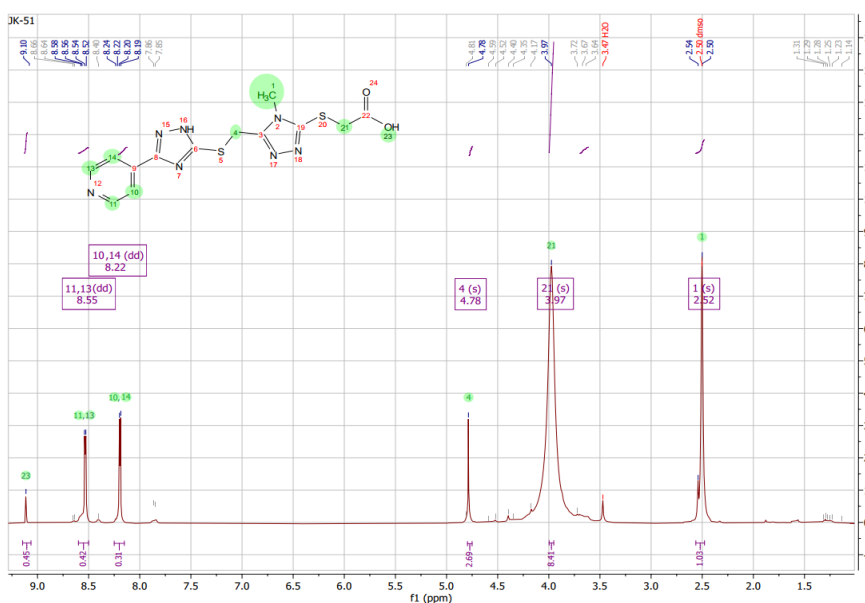


Рисунок 2.22 –  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4- триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти

## 2.5 Синтез ізопропілових естерів 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти

Синтез ізопропілових естерів 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот здійснювали алкілуванням 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів ізопропіловим естером 2-хлорацетатної кислоти у присутності калію гідроксиду (рис. 2.23).

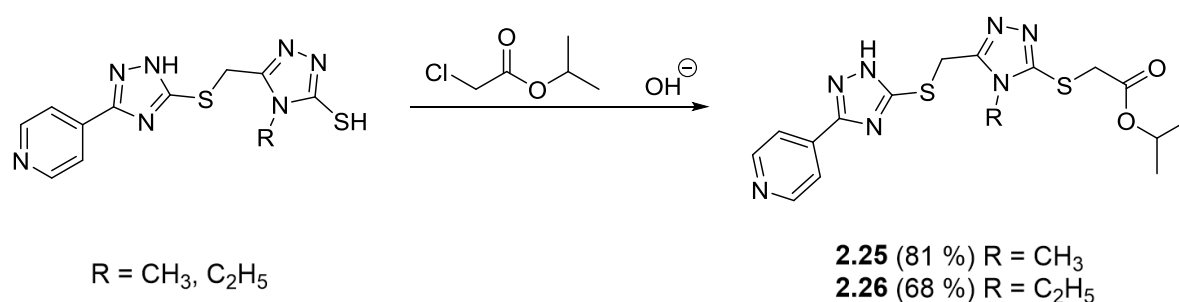


Рисунок 2.23 – Схема синтезу ізопропіл 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатів

Отримані естери **2.25-2.26** мали жовте забарвлення, були гігроскопічні, розчинялись в воді, спиртах, ДМФА та ДМСО. Для аналізу сполуки **2.25-2.26** перекристалізовані з пропан-2-олу.

Хромато-мас-спектрометричні показники повністю узгоджувались з молекулярними масами аналізованих ізопропілових естерів похідних 1,2,4-триазол-3-тіолів. Мас-спектр ізопропіл 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату характеризувався відношенням заряду до маси у 419 *m/z* (рис. 2.24).

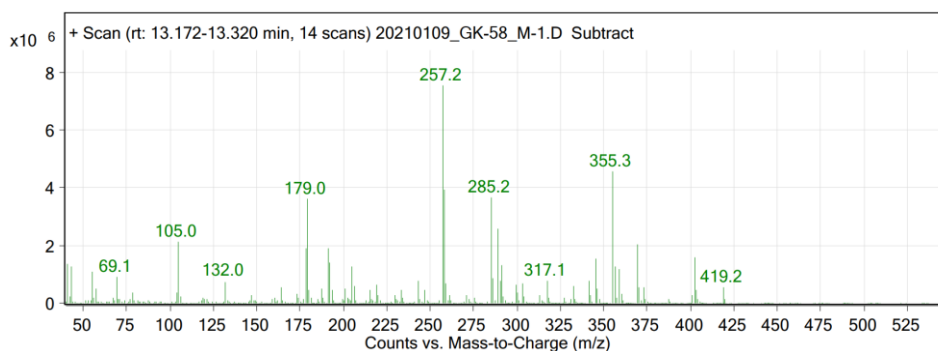


Рисунок 2.24 – Мас-спектрометричні характеристики ізопропілового естеру 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти

$^1\text{H}$  ЯМР-спектр сполуки ізопропілового естеру 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (**2.25**) характеризується наявністю синглету наявністю дублету сигналів протонів в положеннях 11, 13 та 10, 14 піридинового циклу при 7,77 та 8,40 відповідно. Також присутній дублет і мультиплет протонів ізопропілового залишку при 1,52 м.ч. та 4,36-4,42 м. ч. відповідно. Окрім того у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр сполуки **2.26** спостерігається семипротоний дублет метилових радикалів у положеннях 25 та 26 в межі 0,90-0,92 м. ч (рис. 2.25).

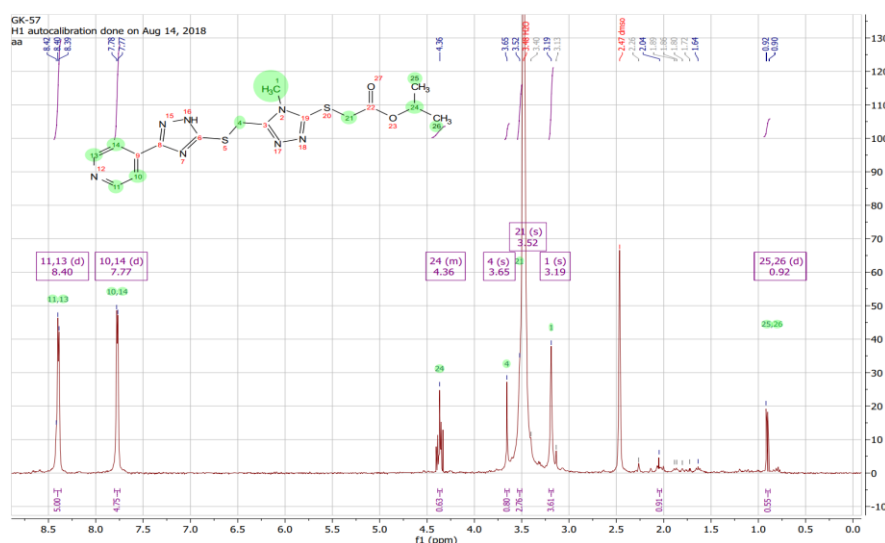


Рисунок 2.25 – Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра ізопропіл 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату

## 2.6 Опис експериментів

Хімічні назви сполук вказані згідно з номенклатурою IUPAC (1979 рік) та рекомендаціями IUPAC (2014 рік).

Дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих речовин було проведено відповідно до методів, описаних у Державній Фармакопеї України.

Температуру плавлення синтезованих речовин визначали з використанням апарату OptiMelt MPA100 (виробництво США), який має платиновий терморезистивний датчик та дозволяє вимірювати температуру до 400°C з точністю до 0,1°C за допомогою відкритого капілярного методу.

Для проведення елементного аналізу синтезованих сполук використовували багатоцільовий аналізатор елементів Elementar Vario L cube (CHNS) (виробництво Німеччина). Як стандарт використовували 4-амінобензолсульфонамід.

$^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  ЯМР аналіз сполук було проведено за допомогою спектрометра Mercury 400 (400, 100 МГц) (виробництво США) з використанням ДМСО- $d_6$  як розчинника та тетраметилсилану (ТМС) як внутрішнього стандарту. Спектри розшифровувались за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8.

Хромато-мас-спектрометричні дослідження проводили на системі газового хроматографа Agilent 7890В з мас-спектрометричним детектором Agilent 5977В (виробництво США). Для розподілу сполук використовували колонка DB-5ms розмірами 30 м x 250 мкм x 0,25 мкм. Об'єм інжекції становив 0,5 мкл. Тип іонізації: електронний удар (EI) з енергією 70 eV. Діапазон сканованої маси до заряду становив 50-700 m/z.

*4-Алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіоли (2.1, 2.2)*

До розчину 0,01 моль ізоніазиду (**2.a**) в 20 мл очищеної води додавали 0,02 моль амонійтіоціанату, як каталізатор використовували подвійний надлишок хлороводневої кислоти. Розчин нагрівали протягом 6 год. Отриманий 2-ізонікотиноїлгідразин-1-карботіоамід (**2.b**) кип'ятили в 30% водному розчині

натрію гідроксиду протягом 4 год. В подальшому додавали 10 мл води очищеної та нейтралізували розчином ацетатної кислоти до рН=7 Після охолодження розчину випадв осад, який відфільтровували. 0,01 Моль утвореного 3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіол (**2.c**) розчиняли у 30 мл метанолу з додаванням 0,01 моль ізопропіл 2-хлорацетату та 0,01 моль натрію гідроксиду. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 8 год, охолоджували та фільтрували. Ізопропіл 2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат (**2.d**) жовтого кольору згодом висушували. 0,1 моль Естера (**2.d**) розчиняли в 50 мл та додавали 0,03 моль гідразин гідразингідрату, кип'ятили на водяному огрівнику протягом 4 год. Отриманий розчин фільтрували, фільтрат випаровували. До розчину 0,01 моль отриманого 2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідразиду (**2.e**) в 50 мл метанолу додавали 0,01 моль відповідного алкілізотіоціаната. Суміш перемішували протягом 8 год. Розчин охолоджували холодною водою, в результаті чого *N*-алкіл-2-(2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетил)гідразин-1-карботіоамід (**2.e**) випадав в осад, який потім фільтрували та перекристалізували з метанолу. Далі 0,01 моль тіосемікарбазиду (**2.f**) розчиняли в 30 мл метанолу з додаванням 30% розчин NaOH для встановлення рН~10. Після 4 год кип'ятіння розчин (**1.11**) охолоджували і нейтралізували ацетатною кислотою до нейтрального середовища. Отриманий розчин фільтрували, фільтрат промивали очищеною водою. Синтезовані вихідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли представляють собою кристалічні речовини біолого (**2.1**) або бежевого кольору (**2.2**), нерозчинні у воді та розчинні у ДМФА та ДМСО. Для аналітичних цілей сполуки очищували перекристалізацією з суміші ДМСО-вода (1:1).

*4-Метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.1**). Вихід 78%, т. пл.220-222°C, ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 2.46 (br.s, 3H); 4.00 (s, 2H); 6.13 (s, 1H); 7.83 (d, J= 5.0 Гц, 2H); 8.66 (d, J= 5.0 Гц, 2H), ГХ-МС, m/z 305,2 (5,42%), 262,1 (5,33%), 234,1 (1,34%), 223,1 (3,56%), 208,1 (1,45%), 192,0 (0,45%), 180,1 (1,14%), 166,0 (2,28%), 141,0*



(7,62%), 127,0 (0,97%), 98,0 (10,14%), 83,1 (2,02%) (M+). Знайдено, %: С 43,14; Н 3,69; N 32,09; S 21,07. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 43,26; Н 3,63; N 32,11; S 21,00.

*4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу (2.2)*. Вихід 81%, т. пл. 199-201°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0.96-1.08 (t, J=7.03 Гц, 3 Н); 3.67-3.85 (q, 2 Н); 3.96-4.06 (s, 2 Н); 5.57 (s, 1 Н); 7.86 (m, 2 Н); 8.14-8.25 (m, 2 Н), МС, 319,2 (3,25%), 192,1 (24,20%), 191,1 (5,47%), 154,1 (4,07%), 119,1 (5,28%), 103,1 (4,86%). Знайдено, %: С 45,20; Н 4,05; N 30,71; S 20,04. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 45,12; Н 4,10; N 30,70; S 20,08.

*4-(5-(((5-(Алкілтіо)-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридині (2.3-2.22)*

До розчину 0,01 моль 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.1**, **2.2**) у 50 мл пропанолу-2 додавали 0,01 моль калію гідроксиду і додають 0,01 моль відповідного 1-бромметану, 1-брометану, 1-бромпропану, 1-бромбутану, 1-бромпентану, 1-бромгексану, 1-бромгептану, 1-бромоктану, 1-бромнонану та 1-бромдекану, кип'ятили на водяному огрівнику протягом 4 год до рН~7. Отриманий розчин фільтрували, фільтрат випаровували. Синтезовані сполуки представляють собою кристалічні речовини світло жовтого (**2.3-2.12**) або світло-червоного кольору (**2.13-2.22**), розчинні у воді та високополярних органічних розчинниках (**2.3-2.7**, **2.13-2.18**), або малорозчинні в воді та малополярних органічних розчинниках (**2.8-2.12**, **2.18-2.22**). Для аналізу сполуки перекристалізовували із суміші метанол-вода (1:1) (**2.3-2.5**, **2.12-2.14**), суміші пропанол-2-вода (1:1) (**2.6-2.10**, **2.15-2.18**), суміші бутанолу -вода (1:1) (**2.11**, **2.12**, **2.19-2.22**).

*4-(5-(((4-Метил-5-(метилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.3)*. Вихід 80%, т. пл. 176-178°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 3.57 (s, 3Н); 3.69 (s, 3Н); 4.20 (s, 2Н); 7.82 (d, J= 4.5 Гц, 1Н); 8.30 (d, J= 6.0 Гц, 1Н); 8.60 (d, J= 4.5 Гц, 1Н); 8.74 (d, J= 6.0 Гц, 1Н) ЯМР <sup>13</sup>С-спектр, δ, м.ч. (Гц): 154.90, 148.90, 147.01, 37.96, 19.12. ГХ-МС, m/z 319,2 (M+).

Знайдено, %: С 45,27; Н 4,02; N 30,76; S 19,95.  $C_{12}H_{13}N_7S_2$ . Розраховано, %: С 45,12; Н 4,10; N 30,70; S 20,08.

*4-(5-(((4-Метил-5-(етилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.4)*. Вихід 75%, т. пл. 190-192°C, ЯМР  $^1H$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 1,79 (s, 3H); 3,11 (t, J= 5.0 Гц, 2H); 3,45 (s, 3H); 4,37 (s, 2H); 7,76 (d, J=5,0 Гц, 1H); 7,82 (d, J=5,0 Гц, 1H); 8,42 (d, J= 5,0 Гц, 1H); 8,57 (d, J=5,0 Гц, 1H). ГХ-МС, m/z 333,0 (M+). Знайдено, %: С 46,95; Н 4,50; N 29,38; S 19.17.  $C_{13}H_{15}N_7S_2$ . Розраховано, %: С 46,83; Н 4,53; N 29,41; S 19,23.

*4-(5-(((4-Метил-5-(пропілтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.5)*. Вихід 77%, т. пл. 181-183°C, ЯМР  $^1H$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 0,84 (t, J= 7,0 Гц, 3H); 1,73-1,88 (m, 2 H); 3,46-3,57 (m, 2H); 3,65 (br.s, 3H); 4.03 (s, 2H); 7.82 (d, J= 4,5 Гц, 2H); 8.58 (d, J= 5,5 Гц, 2H). ГХ-МС, m/z 347,1 (M+). Знайдено, %: С 48,30; Н 4,89; N 28,27; S 18,54.  $C_{14}H_{17}N_7S_2$ . Розраховано, %: С 48,40; Н 4,93; N 28,22; S 18,45.

*4-(5-(((4-Метил-5-(бутилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.6)*. Вихід 69%, т. пл. 168-170°C, ЯМР  $^1H$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 0,87 (t, J=7,28 Гц, 3H); 1,22-1,31 (m, 2H); 1,80-1,88 (m, 2H); 2,60 – 2,66 (d, 1H); 4,07 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 7,83 (d, J= 5,0 Гц, 2H); 8.63 (d, J= 5,0 Гц, 2H). ЯМР  $^{13}C$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (Гц): 153,4, 148,4, 117,9, 38,1, 37,9, 37,7, 23,5. ГХ-МС, m/z 361,0 (1,33%), 220,0 (4,02%), 178,0 (9,12%), 148,0 (3,68%), 118,0 (3,84%), 105,0 (3,89%), 78,0 (5,11%), 51,0 (3,62%) (M+). Знайдено, %: С 49,89; Н 5,28; N 27,04; S 17,79.  $C_{15}H_{19}N_7S_2$ . Розраховано, %: С 49,84; Н 5,30; N 27,12; S 17,74.

*4-(5-(((4-Метил-5-(пентилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.7)*. Вихід 85%, т. пл. 118-120°C, ЯМР  $^1H$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 0,67-0,85 (m, 3H); 1,10-1,32 (m, 4H); 1,79-1,95 (m, 2H); 2,63 (br.s, 1 H); 3,82 (br.s, 3H); 4,07 (s, 2H); 4,49 (t, J= 7,0 Гц, 2H); 7,83 (d, J=4,5 Гц, 2H); 8,65 (d, J=4,5 Гц, 2H). ГХ-МС, m/z 375,1 (M+). Знайдено, %: С 51,30; Н 5,60; N 26,06; S 17,04.  $C_{16}H_{21}N_7S_2$ . Розраховано, %: С 51,18; Н 5,64; N 26,11; S 17,07.

*4-(5-(((4-Метил-5-(гексилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.8)*. Вихід 82%, т. пл. 223-225°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,71-0,84 (m, 3H); 1,01 (t, J= 6,7 Гц, 2H); 1,10-1,27 (m, 4H); 3,40 (q, J= 7,0 Гц, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,07 (s, 2H); 4,45 (t, J= 7,0 Гц, 2H); 7,83 (d, J= 5,5 Гц, 2H); 8,62 (d, J= 5,5 Гц, 2H). ГХ-МС, m/z 389,2 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 52,34; Н 5,97; N 25,19; S 16,50. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 52,42; Н 5,95; N 25,17; S 16,46.

*4-(5-(((4-Метил-5-(гептилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.9)*. Вихід 78%, т. пл. 180-182°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,72-0,84 (m, 3H); 0,98-1,27 (m, 4H); 1,44-1,55 (m, 2H); 1,86 (d, J= 7,0 Гц, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,98-4,09 (m, 2H); 4,38-4,48 (m, 2H); 4,56 (s, 2H); 7,83 (d, J= 5,0 Гц, 2H); 8,60 (d, J= 5,0 Гц, 2H). ГХ-МС, m/z 403,2 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 53,45; Н 6,30; N 24,40; S 15,85. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 53,57; Н 6,24; N 24,3; S 15,89.

*4-(5-(((4-Метил-5-(октилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.10)*. Вихід 73%, т. пл. 235-237°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,75-0,84 (m, 3H); 1,21 (d, J= 7,5 Гц, 2H); 1,80-1,89 (m, 2H); 3,00 (t, J= 6,5 Гц, 2H); 3,50-3,56 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,98-4,07 (m, 4H); 4,43 (t, J= 7,0 Гц, 2H); 4,53 (s, 2H); 7,82 (d, J= 5,5 Гц, 2H); 8,59 (d, J= 5,5 Гц, 2H). ГХ-МС, m/z 417,0 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 54,59; Н 6,54; N 23,41; S 15,46. C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 54,65; Н 6,52; N 23,48; S 15,35.

*4-(5-(((4-Метил-5-(нонилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.11)*. Вихід 79%, т. пл. 201-203°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,76-0,84 (m, 3H); 1,14-1,27 (m, 8H); 1,74-1,86 (m, 4H); 3,01 (t, J= 7,0 Гц, 2H); 3,54-3,59 (m, 1H); 3,62 (s, 3H); 4,36 (t, J= 6,5 Гц, 1H); 4,61 (s, 2H); 7,82 (d, J= 5,0 Гц, 2H); 8,57 (d, J= 5,0 Гц, 2H). ГХ-МС, m/z 431,2 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 55,54; Н 6,79; N 22,79; S 14,88. C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 55,65; Н 6,77; N 22,72; S 14,86.

*4-(5-(((4-Метил-5-(децилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.12)*. Вихід 82%, т. пл. 186-188°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ,

м.ч. (J, Гц): 0,77-0,83 (m, 3H); 1,13-1,27 (m, 14 H); 1,76-1,79 (m, 2H); 3,62 (s, 3H) 3,76 (s, 2H); 4,36 (t, J= 7,0 Гц, 2H); 7,81 (d, J= 4,0 Гц, 2H); 8,56 (d, J= 4,0 Гц, 2H). ГХ-МС, m/z 445,1 (M+). Знайдено, %: С 56,49; Н 7,02; N 22,02; S 14,47. C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 56,60; Н 7,01; N 22,00; S 14,39.

4-(5-(((4-Етил-5-(метилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.13). Вихід 82%, т. пл. 189-191°С, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,18 - 1,20 (m, 3 H) 2,53 (br, s., 3 H) 3,69 (s, 2 H) 4,16 - 4,32 (m, 2 H) 7,82 (d, J=5,0 Гц, 2 H) 8,60 (d, J=5,0 Гц, 2 H). ГХ-МС, m/z 333,2 (M+). Знайдено, %: С 46,79; Н 4,56; N 29,35; S 19,30. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 46,83; Н 4,53; N 29,41; S 19,23.

4-(5-(((4-Етил-5-(етилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.14). Вихід 78%, т. пл. 186-188°С, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): ppm 1,11 (m, J = 7,1 Гц, 3H), 2,67 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 3,64 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 4,32 (s, 1H), 8,05 – 7,99 (m, 1H), 8,79 – 8,73 (m, 1H). ГХ-МС, m/z 347,1 (M+). Знайдено, %: С 48,46; Н 4,89; N 28,26; S 18,39. C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 48,39; Н 4,93; N 28,22; S 18,46.

4-(5-(((4-Етил-5-(пропілтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.15). Вихід 76%, т. пл. 205-207°С, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,77 - 0,89 (m, 3 H) 1,10 - 1,22 (m, 3 H) 1,87 (q, J=7,0 Гц, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,95 - 4,05 (m, 2 H) 4,40 (t, J=7,0 Гц, 2 H) 7,83 (d, J=5,0 Гц, 2 H) 8,59 (d, J=5,0 Гц, 2 H). ГХ-МС, m/z 361,3 (M+). Знайдено, %: С 49,90; Н 5,23; N 27,06; S 17,81. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 49,84; Н 5,30; N 27,12; S 17,74.

4-(5-(((4-Етил-5-(бутилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.16). Вихід 89%, т. пл. 197-199°С, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,88 (t, J=6,5 Гц, 3 H) 1,26 (t, J=7,5 Гц, 3 H) 1,81 - 1,88 (m, 2 H) 2,63 (br, s., 2 H) 3,78 (s, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,45 - 4,50 (m, 2 H) 7,83 (d, J=4,5 Гц, 2 H) 8,65 (d, J=4,5 Гц, 2 H). ГХ-МС, m/z 375,2 (M+). Знайдено, %: С 51,29; Н 5,67; N 26,05; S 16,99. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 51,18; Н 5,64; N 26,11; S 17,08.

4-(5-(((4-Етил-5-(пентилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.17). Вихід 81%, т. пл. 111-113°С, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ,

м.ч. (J, Гц): 0,72 - 0,85 (m, 3 H) 1,10 - 1,32 (m, 8 H) 1,81 - 1,89 (m, 3 H) 3,69 (s, 2 H) 4,38 - 4,45 (m, 2 H) 7,82 (d, J=4,5 Гц, 2 H) 8,59 (d, J=4,5 Гц, 2 H). ГХ-МС, m/z 389,2 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 52,39; Н 5,90; N 25,22; S 16,49. C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 52,42; Н 5,95; N 25,17; S 16,46.

*4-(5-(((4-Етил-5-(гексилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.18)*. Вихід 86%, т. пл. 205-207°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,73 - 0,87 (m, 3 H) 1,09 - 1,33 (m, 10 H) 1,83 - 1,95 (m, 3 H) 4,49 (t, J=7,0 Гц, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 7,87 (d, J=5,5 Гц, 2 H) 8,65 (d, J=5,5 Гц, 2 H). ГХ-МС, m/z 403,1 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 53,49; Н 6,29; N 24,34; S 15,88. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 53,57; Н 6,24; N 24,30; S 15,89.

*4-(5-(((4-Етил-5-(гептилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.19)*. Вихід 72%, т. пл. 176-178°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,72 - 0,84 (m, 3 H) 1,12 (d, J=5,0 Гц, 3 H) 1,16 - 1,28 (m, 10 H) 3,84 - 4,10 (m, 2 H) 4,46 - 4,52 (m, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 7,83 (d, J=5,5 Гц, 2 H) 8,66 (d, J=5,0 Гц, 2 H). ГХ-МС, m/z 417,2 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 54,53; Н 6,56; N 23,46; S 15,45. C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 54,65; Н 6,52; N 23,48; S 15,36.

*4-(5-(((4-Етил-5-(октилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.20)*. Вихід 79%, т. пл. 208-210°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,76 - 0,83 (m, 3 H) 0,98 - 1,05 (m, 3 H) 1,13 - 1,27 (m, 12 H) 1,85 (d, J=8,5 Гц, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 4,43 (t, J=7,0 Гц, 2 H) 7,82 (d, J=5,1 Гц, 2 H) 8,59 (d, J=5,2 Гц, 2 H). ГХ-МС, m/z 431,3 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 55,54; Н 6,80; N 22,79; S 14,87. C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 55,65; Н 6,77; N 22,72; S 14,86.

*4-(5-(((4-Етил-5-(нонилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (2.21)*. Вихід 86%, т. пл. 169-171°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,79 (t, J=7,00 Гц, 3 H) 1,16 - 1,25 (m, 14 H) 1,82 - 1,88 (m, 2 H) 3,71 - 3,85 (m, 2 H) 4,42 - 4,49 (m, 2 H) 4,53 (s, 3 H) 7,83 (d, J=5,0 Гц, 2 H) 8,62 (d, J=5,1 Гц, 2 H). ГХ-МС, m/z 445,1 (0,18%), 368,1 (0,07%), 340,1 (3,12%), 339,1 (9,65%), 282,1 (3,27%), 281,1 (4,10%), 269,1 (1,69%), 249 (2,64%), 195,1 (3,39%), 173,1 (3,52%), 118,1 (2,98%) (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 56,51; Н 7,02; N 22,06; S 14,41. C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 56,6; Н 7,01; N 22,00; S 14,39.

4-(5-(((4-Етил-5-(децилтіо)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів (**2.22**). Вихід 73%, т. пл. 192-194°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,77 - 0,83 (m, 3 Н) 1,10 - 1,30 (m, 17 Н) 1,83 - 1,90 (m, 2 Н) 3,16 - 3,21 (m, 2 Н) 3,70 (s, 2 Н) 4,44 (t, J=7,03 Гц, 2 Н) 7,82 (d, J=5,0 Гц, 2 Н) 8,60 (d, J=5,0 Гц, 2 Н). ГХ-МС, m/z 460,0 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 57,40; Н 7,21; N 21,42; S 13,97. C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 57,48; Н 7,24; N 21,33; S 13,95.

2-(((4-Алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти

До розчину 0,02 моль калію гідроксиду в 25 мл пропан-2-олу додавали 0,02 моль відповідного 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.1**, **2.2**) та 0,02 2-хлорацетатної кислоти, кип'ятили 2 год, фільтрували, розчин випаровували. Отримані кристалічні кислоти **2.23-2.24** мають жовте (**2.23**) та помаранчеве забарвлення (**2.24**), малорозчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і органічних розчинниках. Для аналізу 2-(((4-Алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти були очищені з пропан-2-олу.

2-(((4-Метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (**2.23**). Вихід 74%, т. пл. 251-253°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 2,52 (m, 3Н), 3,97 (s, 2Н), 4,78 (s, 2Н), 8,19 – 8,24 (m, 2Н), 8,52 – 8,58 (m, 2Н), 9,10 (s, 1Н). ІЧ-спектр: см<sup>-1</sup> 1560 (СО), 2775 (ОН), 1633 (С=N), ГХ-МС, m/z 363,2 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 43,08; Н 3,64; N 26,92; S 17,57. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 42,97; Н 3,61; N 26,98; S 17,64.

2-(((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (**2.24**). Вихід 72%, т. пл. 156-158°C, ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,69 (t, J = 6,2 Гц, 3Н), 3,41 – 3,66 (m, 2Н), 4,17 (s, 2Н), 4,73 (s, 2Н), 8,19 – 8,23 (m, 2Н), 8,43 – 8,52 (m, 2Н), 8,98 (s, 1Н). ІЧ-спектр: см<sup>-1</sup> 1600 (СО), 2789 (ОН), 1600 (С=N), ГХ-МС, m/z 377,2 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 44,48; Н 4,03; N 25,90; S 17,06. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 44,55; Н 4,01; N 25,98; S 16,99.

*Ізопропілові естери 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти*

До розчину 0,01 моль калію гідроксиду в 25 мл метанолу додавали 0,02 моль відповідного 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.1**, **2.2**) та 0,01 моль ізопропілу 2-хлорацетату, кип'ятили 2 год. Після охолодження розчин фільтрували, випарювали і перекристалізували із суміші вода-метанол (1:1).

Синтезовані сполуки є світло-жовтими (**2.25**, **2.26**) кристалічними порошками, добре розчинними у воді, розчинними в полярних органічних розчинниках, погано розчинними в метанолі та нерозчинними в полярних органічних розчинниках.

*Ізопропіловий естер 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (**2.25**)*. Вихід 81%, т. пл. 151–153°C, ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,92 (d, 7H), 3,19 (s, 3H), 3,52 (br. s., 2H), 3,65 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 7,77 (d, J=4,80 Гц, 2H), 8,39-8,42 (d, J=5,20 Гц, 1H), МС, m/z 405,1 (1,28%), 305,1 (2,34%), 219,1 (2,01%), 218,1 (11,47%), 192,1 (2,26%), 105,1 (4,85%), 104,1 (5,67%), 77,1 (3,53%), 58,0 (4,86%) (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 47,35; Н 4,70; N 24,18; S 15,84. С<sub>16</sub>Н<sub>19</sub>Н<sub>7</sub>О<sub>2</sub>С<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 47,39; Н 4,72; N 24,18; S 15,81.

*Ізопропіловий естер 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (**2.26**)*. Вихід 68%, т. пл. 118–120°C, ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,52 (d, J=5,1 Гц, 6H), 1,89–1,95 (t, J=4,2 Гц, 4H), 3,19–3,25 (br. s., 4H), 3,85 (s, 2H), 4,36 – 4,42 (m, 1H), 7,77 (d, J=4,9 Гц, 2H), 8,40 (d, J=5,2 Гц, 2H), ГХ-МС, m/z 419,1 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 48,67; Н 5,05; N 23,37; S 15,25. С<sub>17</sub>Н<sub>21</sub>Н<sub>7</sub>О<sub>2</sub>С<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 48,65; Н 5,04; N 23,44; S 15,20.

## ВИСНОВКИ

1. Було застосовано комбінований обчислювальний підхід з використанням фармакофорної гіпотези, віртуального скринінгу, ADME прогнозування для аналізу різноманітних похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів щодо їх спільної фармакофорної моделі, можливості зв'язування з біомішенями на основі хімічної подібності їх лігандів та біодоступності. Комп'ютерне прогнозування свідчить про перспективність пошуку біоактивних сполук у ряді S-заміщених біс-1,2,4-триазолів.

2. Синтезовано і ресинтезовано ряд вихідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів для подальших хімічних модифікацій з метою фармакологічного скринінгу. Була запропонована модель фрагментації 4-метил-5-(((3-піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу в умовах ГХ-МС та можливі шляхи утворення фрагментів з найвищими піковими інтенсивностями в мас-спектрі.

3. Вивчено реакцію алкілування галогеналканами за атомом сульфуру відповідних тіолів з утворенням 4-(5-(((4-алкіл-5-(алкілтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів.

4. Розроблено ефективні методики отримання 2-(((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та їх солей з неорганічними та органічними основами.

5. Вперше досліджено алкілування ізопропіловим естером 2-хлорацетатної кислоти з утворенням ізопропіл 2-(((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатів.

За матеріалами розділу опублікована робота [93].



## РОЗДІЛ 3

ПЕРЕТВОРЕННЯ В РЯДІ ПОХІДНИХ 4-АЛКІЛ-5-(((3-(ПІРИДИН-4-ІЛ)-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)ТІО)МЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Важливим аспектом хімічного моделювання і функціоналізації при поєднанні фармакофорів є пошук нових похідних 1,2,4-триазол-3-тіолів з урахуванням можливих перетворень за атомом Сульфуру, що надає різноманітні шляхи у синтезі біоактивних речовин. Об'єднання в одній молекулі трьох фармакофорних фрагментів з поєднанням функціонального замісника у вигляді карбоксильної, карбонільної, гідроксильної, амідної групи є досить перспективним вектором для отримання нових сполук з великим діапазоном властивостей. Отже, метою даного етапу дослідження було створення нових гібридів двох 1,2,4-триазольних циклів, поєднаних тіометиленовим містком з піридиновим фрагментом, вивчення їх спектральних характеристик і структурних особливостей.

3.1 Синтез солей 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Солі 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот з неорганічними та органічними основами синтезували шляхом взаємодії відповідних кислот **2.23**, **2.24** з натрій, калій гідроксидом та морфоліном у водному середовищі з подальшим випаровуванням (рис. 3.1). Сухий залишок перекристалізували з пропан-2-олу.

Отримані солі 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти з морфоліном – це кристалічні речовини світло-жовтого кольору (**3.3**, **3.6**). Натрій 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.1**) мав тілесне забарвлення. Інші солі з неорганічними основами (**3.2**, **3.4**, **3.5**) мали білий колір. Отримані речовини розчинні у воді, метанолі,

пропан-2-олі, погано розчинні в етерах та хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізують із пропан-2-олу.

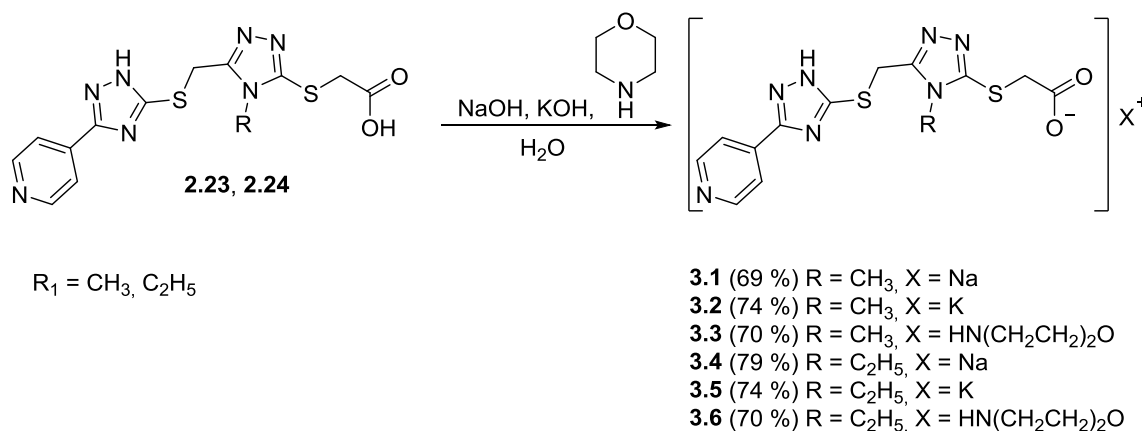


Рисунок 3.1 – Схема синтезу солей 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Будову утворених сполук **3.1-3.6** підтверджено використанням елементного аналізу,  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом газової хромато-мас-спектрометрії.

На рис. 3.2 представлена хроматограма морфолін 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату, отримана методом ГХ/МС. Найперший пік – піперидиній, останній пік – кислотний залишок речовини.

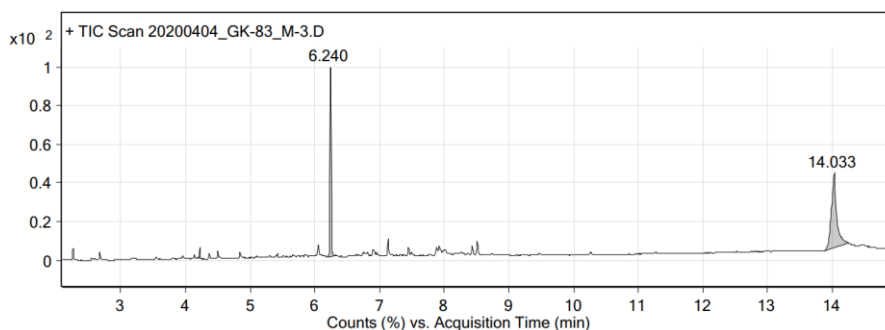


Рисунок 3.2 – Газова хроматограма морфолін 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату **3.3**

Мас-спектр морфолінової солі **3.3** характеризується молекулярним піком морфоліну та кислотним залишком 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату при значеннях маси до заряду у 87 *m/z* та 363 *m/z* відповідно (рис. 3.3).

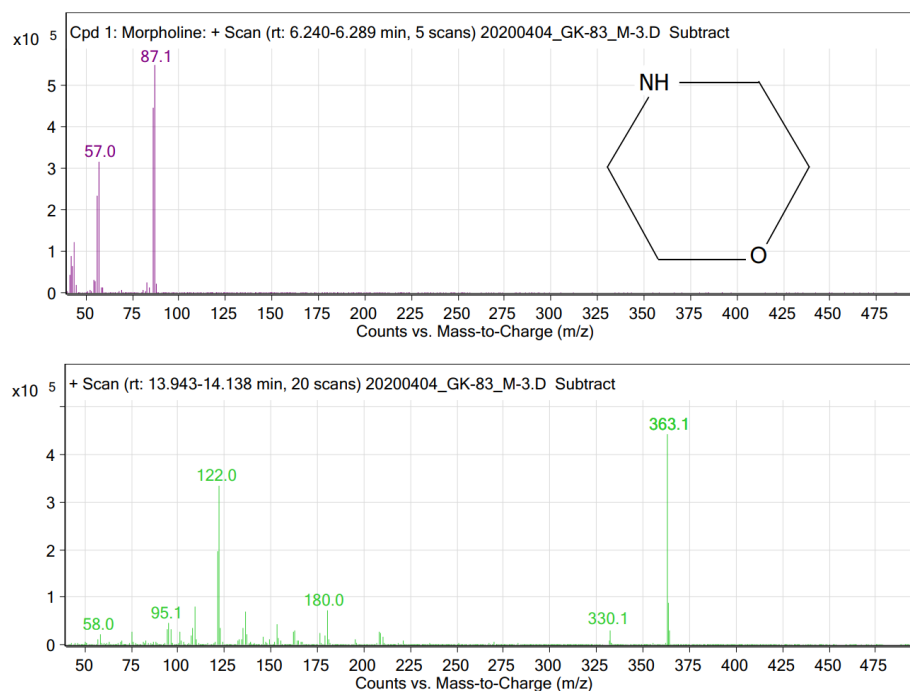


Рисунок 3.3 – Хромато-мас-спектр сполуки морфолін 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату **3.3**

В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах сполук **3.1-3.6** присутні двопротонні мультиплети ароматичного кільця піридину при 7,95-8,75 м. ч. Для солей 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот характерна наявність двопротонного синглету при 3,99-4,25 м.ч. залишка ацетатної кислоти та  $-\text{S}-\text{CH}_2$ -групи. На фрагменті мас-спектра калієвої солі 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти реєструється сигнали тіометиленового лінкери при 4,27 м. ч. та метилового радикалу у 1,2,4-триазоловому циклі при 3,57 м. ч. (рис. 3.4). Характерною для сполук, що містять

етильний радикал в 4*H*-1,2,4-триазолі у четвертому положенні, є наявність на спектрах триплету при 1,44-1,69 м.ч.

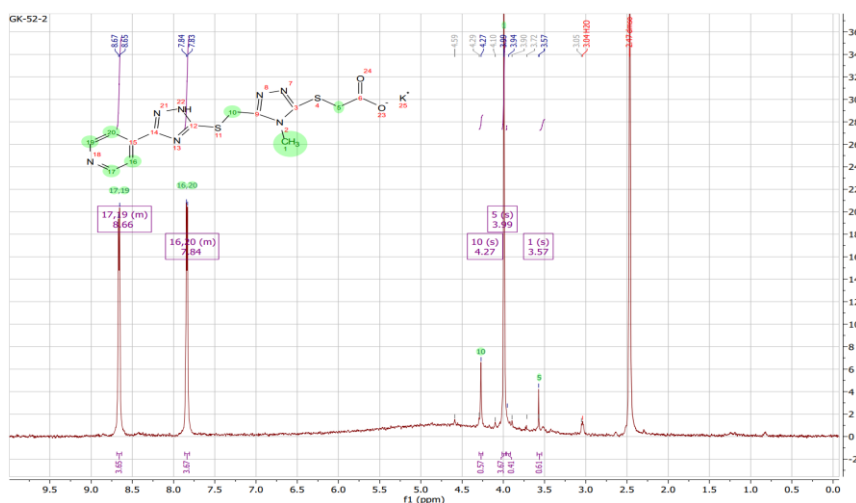


Рисунок 3.4 – Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра калій 2-(((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату

3.2 Синтез *S*-похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів які містять 2-оксопропан-1-ільний та 2-арил-2-оксоетан-1-ільні замісники

Синтез кетонів похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів здійснювався методом алкілювання вихідних сполук (**2.1**, **2.2**) відповідними 2-бром-1-арилетанонами та 1-бромпропан-2-оном у середовищі пропан-2-олу в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду (рис. 3.5).

Речовини є індивідуальними сполуками білого (**3.15-3.18**), світло-жовтого (**3.9-3.14**), коричневого кольору (**3.7**, **3.8**), малорозчинні у воді, не розчинні у 1,4-діоксані, хлороформі, етері, та розчинні у метанолі, пропан-2-олі, ДМФА. Будову сполук було доведено за допомогою спектральних методів аналізу, а їх індивідуальність – хроматографічно.

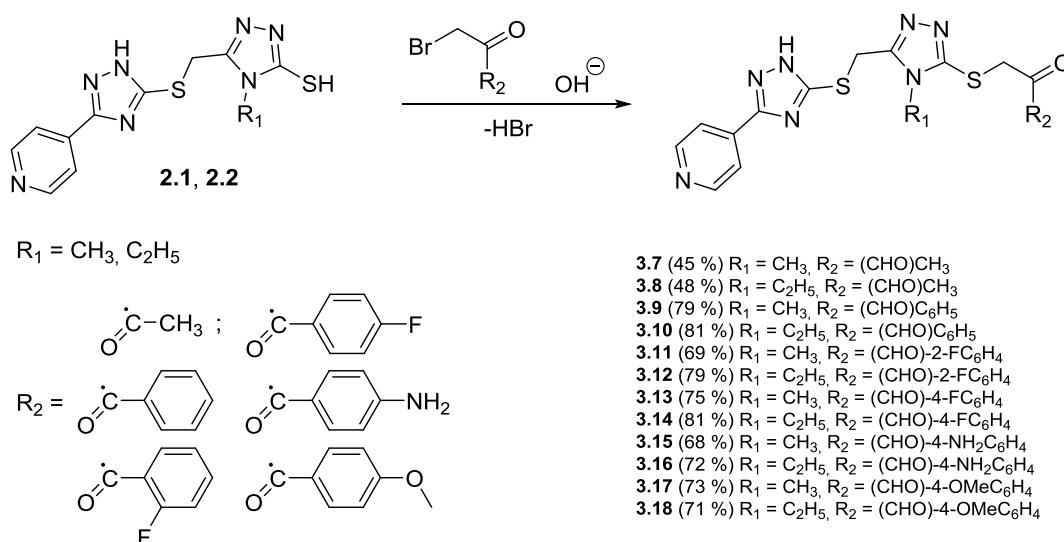


Рисунок 3.5 – Схема синтезу похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з 2-оксопропан-1-ільним та 2-арил-2-оксоетан-1-ільними фрагментами

Аналізуючи  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри синтезованих сполук можна зробити певні висновки щодо наявності характерних сигналів для ароматичних замісників у тіо-1-(арил)етан-1-онах: для сполук, що мають радикал у другому положенні фенілу (**3.9**, **3.10**), реєструвався двопротонний сигнал мультиплету при 6,80-7,04 м. ч., мультиплети одного протону при 7,60-7,78 та 7,91-8,70 м.ч. Для ароматичного циклу з замісником у пара-положенні (**3.13-3.18**) характерні два мультиплети при 7,90-8,27 та 8,49-8,80 м. ч. Для сполуки 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-фенілетанону **3.9** сигнали фенільного замісника з'являється в інтервалі у вигляді мультиплетів в діапазоні 7,22-7,45 та 7,78-7,86 м. ч. (рис. 3.6). Окрім того у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполук (**3.17**, **3.18**) спостерігається синглет протонів метоксильної групи при 3,76-3,85 м.ч. Метильний залишок у вигляді трипротонного синглету реєструється при 2,21 м. ч. Також синглетний сигнал протонів -S-CH<sub>2</sub>CO-групи спостерігався при 3,84-4,87 м. ч.

Вивчення хромато-мас-спектрів синтезованих сполук **3.7-3.18** продемонструвало наявність молекулярних піків  $[\text{M}^+]$  з низькою інтенсивністю, значенням маси до заряду відповідним до обчисленим молекулярним масам

сполук. Згідно отриманого мас-спектру для 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-ону можна сказати, що значення маси до заряду у 375,1  $m/z$  повністю узгоджується з передбачуваною структурою (рис. 3.7).

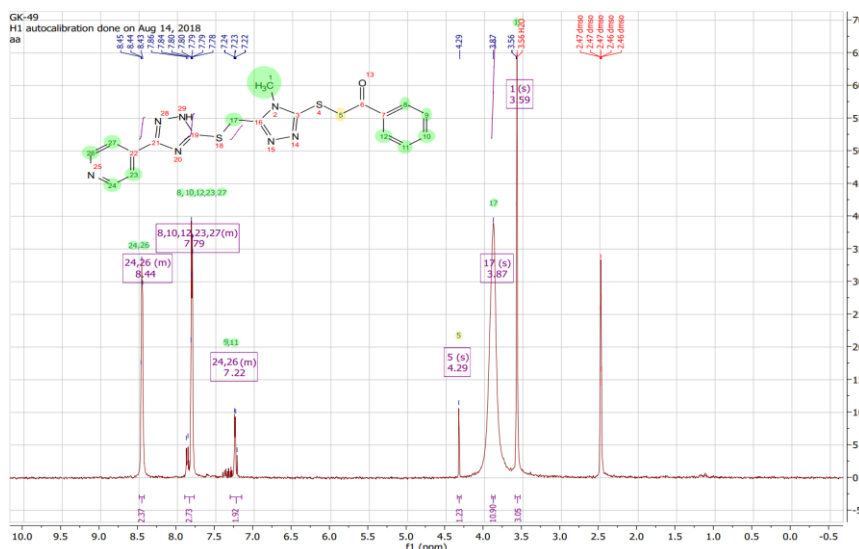


Рисунок 3.6 – Фрагмент <sup>1</sup>H ЯМР-спектра 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-фенілетанону

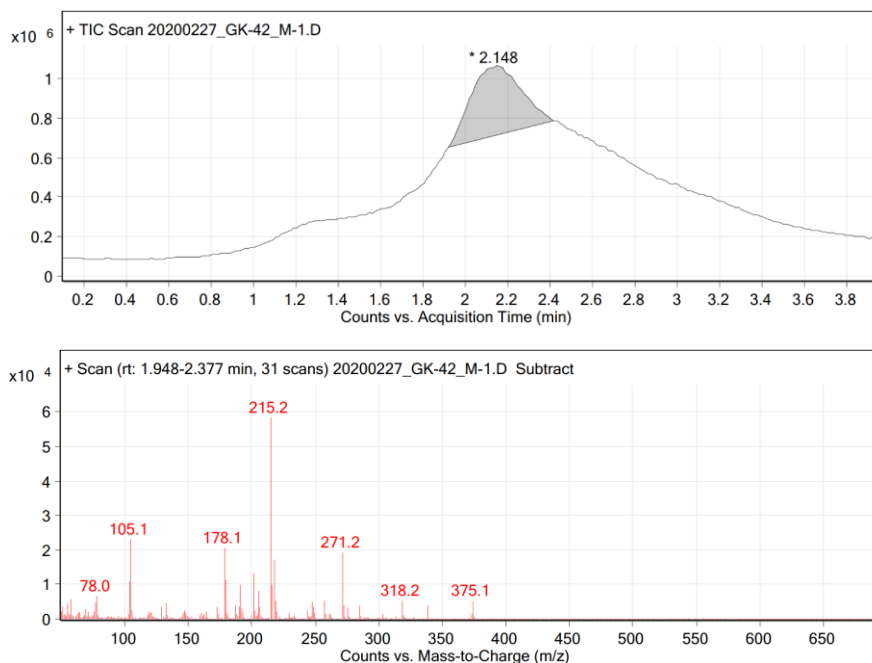


Рисунок 3.7 – Мас-спектр сполуки 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-ону **3.8**

3.3 Синтез 1-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-арилетан-1-олів, 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-олів та вивчення їх оптичної активності

Наступним етапом роботи було відновлення синтезованих кетонів **3.9-3.16**. Експериментально встановлено, що додавання подвійної кількості натрію боргідриду до розчину відповідного 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(арил)етан-1-ону в середовищі пропанолі-2 приводить до відновлення кето-групи до спирту. Реакція проходить за кімнатної температури і при постійному перемішуванні на магнітній мішалці (рис. 3.8).

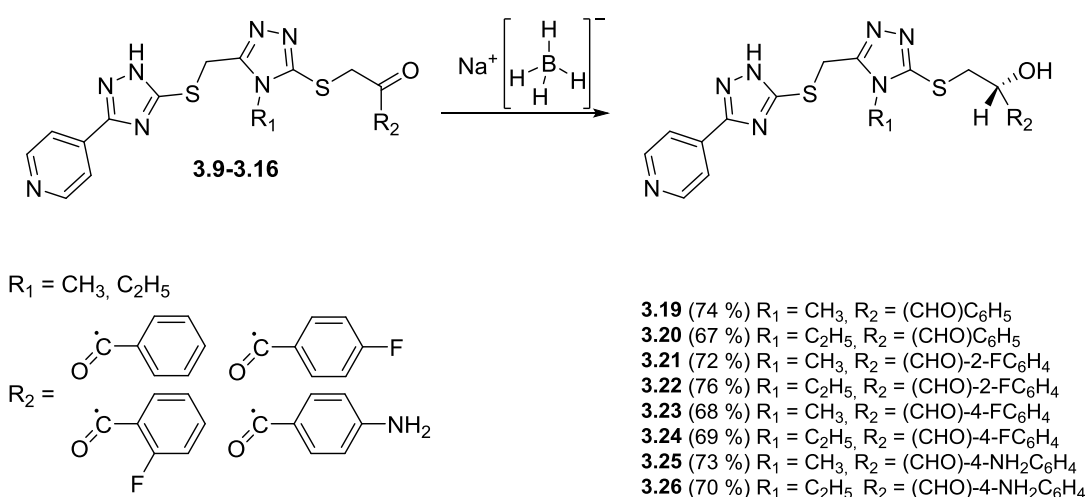


Рисунок 3.8 – Схема синтезу 1-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-арилетан-1-олів

Другим методом отримання спиртів було алкілювання 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.1, 2.2**) 2-хлоретанолом в присутності еквівалентної кількості калій гідроксиду (рис. 3.9).

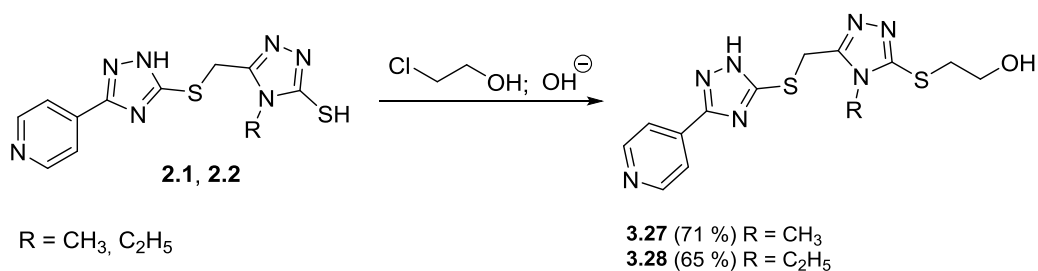


Рисунок 3.9 – Схема синтезу 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-олів

Отримані двома методами одноатомні спирти представляли собою кристалічні речовини бежевого (**3.25**, **3.26**), жовтого (**3.27**, **3.28**) та світло-жовтого кольору (**3.19**, **3.20**), малорозчинні у воді, розчинні у метанолі та ДМФА, не розчинні у хлороформі, дихлорметані, диетиловому етері. Для аналізу сполуки були перекристалізовані з суміші метанол-вода (1:1). Використовуючи комплексний підхід до фізико-хімічного аналізу утворених сполук, встановлена структура синтезованих молекул.

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри отриманих спиртів свідчать про відповідність їх формулам. Так, спектри одноатомних спиртів з ароматичним залишком **3.19-3.26** мають сигнали магнітно-нееквівалентної  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{COH}$ -групи у вигляді подвійних дублетів або мультиплету при 3,49-3,89 м.ч та у більш слабкому полі при 4,65-4,93 м.ч. (рис. 3.10). Для сполук з етиловим радикалом у четвертому положенні 4*H*-1,2,4-триазола спостерігається подібне явище – метиленова група реєструється в обох випадках, у діапазоні 3,21-3,94 м. ч. та 4,78-5,09 м. ч.

Загальний шлях фрагментації під дією жорсткої іонізації електронним ударом (EI) методом прямого вводу для всіх синтезованих сполук **3.19-3.28** є утворення фрагмента 4-(5-(метилтіо)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (рис. 3.11).



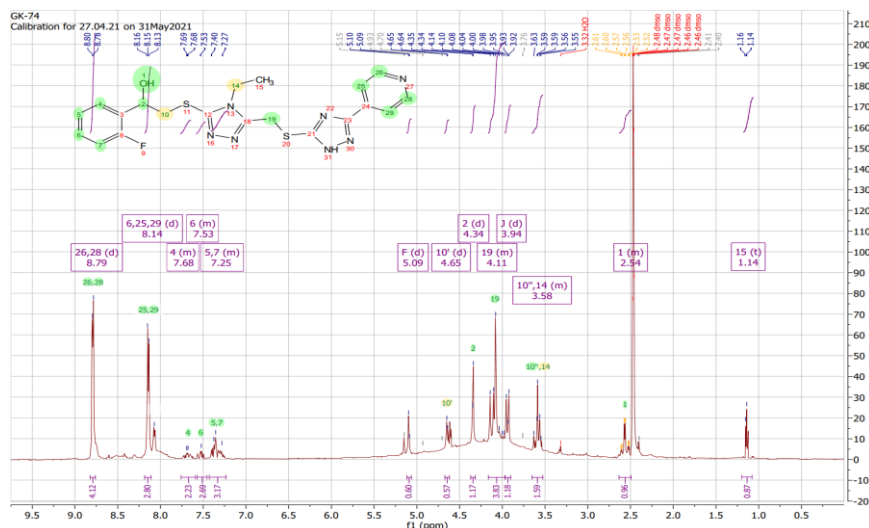


Рисунок 3.10 – Мас-спектр сполуки 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфеніл)етан-1-олу

### 3.22

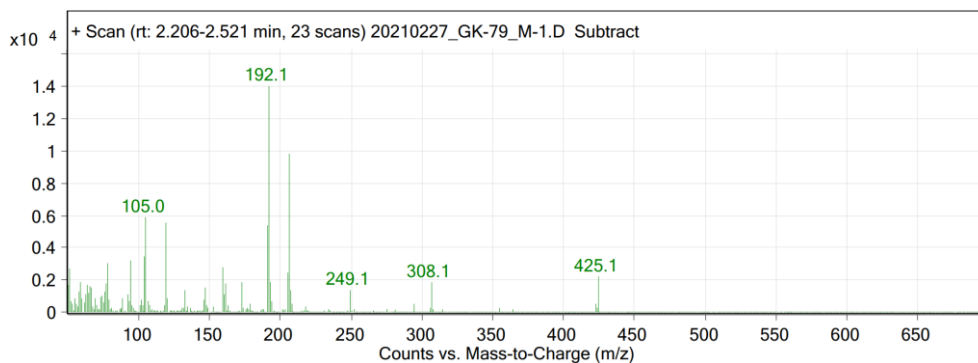
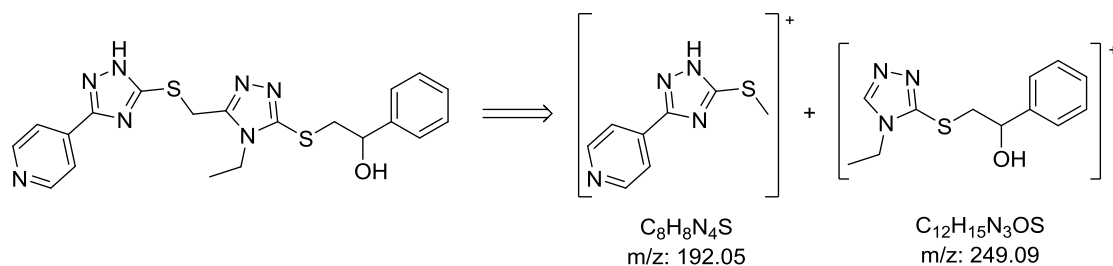


Рисунок 3.11 – Фрагмент мас-спектра 1-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-олу

На прикладі поведінки сполуки **3.19** (рис. 3.13) в умовах мас-спектрометричного аналізу можемо уявити ймовірний розклад молекули на фрагментовані іони, де максимальна інтенсивність була у осколка іону з 192  $m/z$   $[C_8H_8N_4S]^+$ .

### Оптична активність

Майже половина активних форм лікарських речовин, є хіральними сполуками, і майже 90% від цих сполук є рацематами, які складаються з суміші двох енантіомерів. Незважаючи на їх однакову структуру, більшість оптичних ізомерів мають різні види біологічної активності. Відомо, що на сьогодні невід'ємною частиною сучасного дизайну лікарських засобів стала наявність як мінімум одного асиметричного атома карбона у потенційних сполук-кандидатів [94].

Оптично активні похідні 1,2,4-триазолів можуть проявляти великий спектр фармакологічної дії [95, 96]. Особливої уваги заслуговують (S)-1-(4-аміно-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-іл)етаноли що продемонстрували протизапальну, анагетичну та жарознижуючу активність порівняно зі стандартним препаратом ібупрофеном [97].

Поляриметричні дослідження розбавлених розчинів синтезованих органічних сполук проводили в метанолі. Для приготовлених розчинів з концентрацією 2% був виміряний кут обертання поверхні поляризації  $[\alpha]_D^{20}$  (табл 3.1).

Таблиця 3.1 – Кут обертання площини поляризації розчинів сполук **3.19-3.26**

Сполука	$\alpha_1^\circ$	$\alpha_2^\circ$	$\alpha_3^\circ$	$\alpha_{\text{сеп.}}^\circ$
<b>3.19</b>	+0,41	+0,46	+0,41	+0,43
<b>3.20</b>	+0,25	+0,23	+0,22	+0,23
<b>3.21</b>	+0,28	+0,24	+0,25	+0,26
<b>3.22</b>	+0,06	+0,06	+0,08	+0,07
<b>3.23</b>	-0,40	-0,41	-0,44	-0,43
<b>3.24</b>	+0,24	+0,23	+0,26	+0,24
<b>3.25</b>	+0,20	+0,16	+0,17	+0,18
<b>3.26</b>	+0,07	+0,07	+0,06	+0,07

Величину питомого обертання  $[\alpha]_D^{20}$  розраховували за наступною формулою:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \times 100}{l \times c}$$

де  $\alpha$  – вимірний кут обертання, в градусах;

$l$  – товщина шару в дм;

$c$  – концентрація розчину, у г речовини на 100 мл розчину.

Сполуки під номером **3.19-3.22, 3.24-3.26** обертають площину поляризації вправо (при спостереженні назустріч променю), вони представляються правообертальними (+). Найбільше значення величини питомого обертання має сполука 1-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол (+43° град·г/см<sup>3</sup>·дм). Єдиною лівообертаючою речовиною була 1-(4-фторфеніл)-2-(((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол **3.23** зі значенням питомого обертання  $[\alpha]_D^{20} = -43^\circ$  [град·г/см<sup>3</sup>·дм]. Також простежується певна зміна значення кута обертання від варіацій замісників (метил, етил) у четвертому положенні другого 1,2,4-триазолового ядра для аналізованих молекул. Етильний радикал знижує питоме обертання кута поляризації приблизно вдвічі.

**3.4 Синтез 2-(((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамідів**

Подальші хімічні моделювання ряду 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів можуть сприяти пошуку нових біологічно активних сполук. Відомо, що серед *N*-заміщених ацетамідів 1,2,4-триазолів знайдено речовини, які проявляють антибактеріальну та антиоксидантну властивість [98-101], тому синтез нових *N*-заміщених

ацетамідів похідних цього ряду привертає увагу з точки зору практичного та теоретичного застосування.

Вихідні 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетаміди (**3.29**, **3.30**) та *N*-заміщені 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетаміди (**3.31-3.42**) отримано різними методами.

Перший метод передбачає ацилювання за атомом сульфуру вихідних тіолів (**2.1**, **2.2**) 2-хлорацетамідом в присутності еквівалентної кількості калій гідроксиду (рис. 3.12).

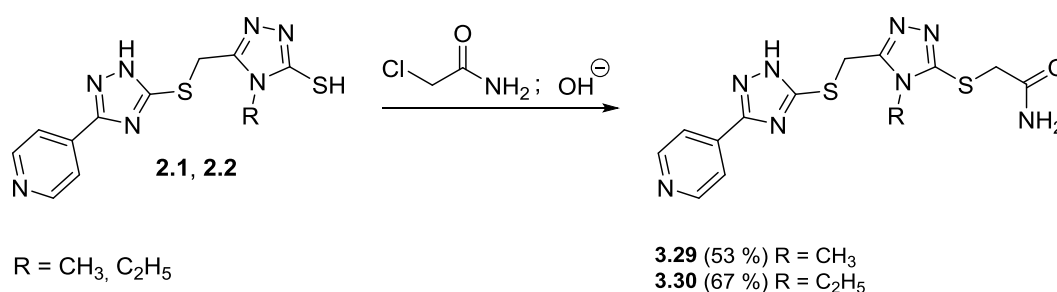


Рисунок 3.12 – Схема синтезу 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4- триазол-3-іл)тіо)ацетамідів **3.29**, **3.30**

Другий метод передбачає амоніліз ізопропілових естерів 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти **2.25**, **2.26** надлишком первинних і вторинних амінів (рис. 3.13), які містять найпростіші замісники у вигляді метилу та етилу, і також циклічних амінів (2-метилпіперидин, морфолін).

Одержані за першим і другим методом аміді є кристалічними сполуками світло-жовтого кольору (**3.29-3.36**, **3.40**, **3.41**) та жовтого кольору (**3.37-3.39**, **3.42**), розчинними у воді, ДМФА, ДМСО, малорозчинними у спиртах, нерозчинними у ацетоні, диетиловому етері, хлороформі. У всіх випадках будова синтезованих сполук підтверджена сучасним комплексом фізико-хімічних методів аналізу.

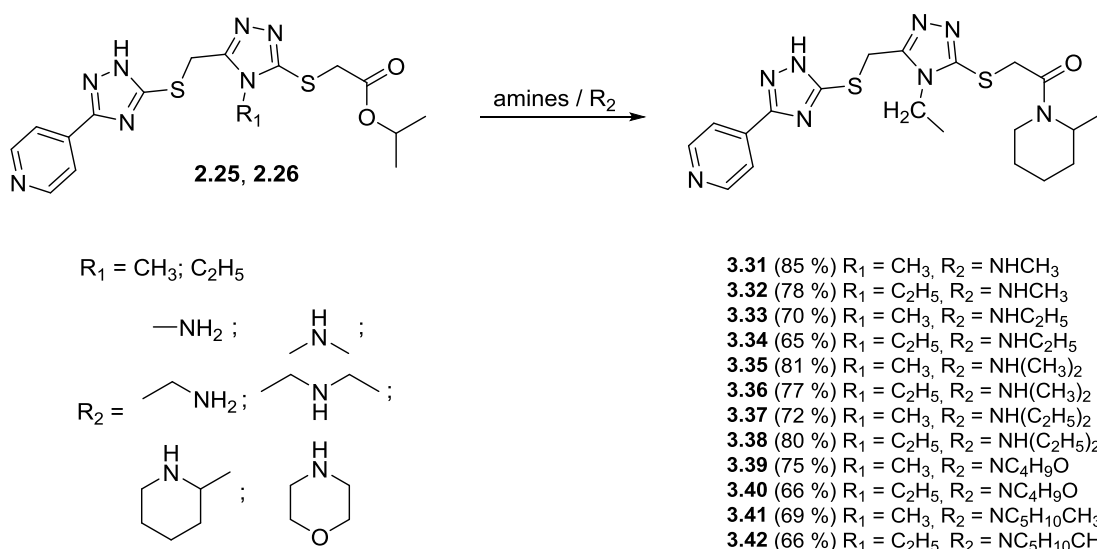


Рисунок 3.13 – Схема синтезу N-заміщених 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамідів **3.31-3.42**

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри для 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамідів (**3.29-3.42**) характеризуються наявністю двопротонного синглету тіометиленового лінкєру в діапазоні 4,28-4,85 м.ч., подвійних мультиплетів при 7,73-8,26 та 8,38-8,86 м.ч. що узгоджуються з сигналами піридину та двопротонним синглетом S-CH<sub>2</sub>-CO-групи при 3,58-4,29 м.ч. Для сполук що мають етиловий радикал у структурі 4*H*-1,2,4-триазолу (**3.30, 3.32, 3.34, 3.36, 3.38, 3.40, 3.42**) реєструвався триплет метилу при 0,95-1,28 м.ч. та однопротонний кватет -CH<sub>2</sub>- групи при 3,70-4,14 м.ч. У  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполук з метиловим залишком у 4*H*-1,2,4-триазолу (**3.29, 3.31, 3.33, 3.35, 3.37, 3.39, 3.41**) присутній трипротонний синглет при 3,50-4,00 м.ч. В 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамідах (**3.29, 3.30**) аміногрупа проявляється у більш слабкому полі як двопротонний синглет при 7,20-7,21 м.ч. Протони залишку -CH<sub>3</sub> для N-метил ацетамідів (**3.31, 3.32**) наявні у вигляді трьохпротонних дублетів при 2,23-2,39 м.ч., а сигнали заміщеної аміногрупи реєструються при 7,00-7,12 м.ч. у виді кватету одного протону. У спектрі N-етил 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамідів (**3.33, 3.34**) триплет в області 0,95-1,19 м.ч. та

квартет дублетів при 3,27-3,29 м.ч. віднесені до резонансу протонів метильної та метиленової групи відповідно. На відміну від N-метил ацетамідів (**3.31**, **3.32**) заміщена аміногрупа для N-етил ацетамідів (**3.33**, **3.34**) дає сигнали у більш слабкому полі в межах 7,27-7,38 м.ч. У випадку N,N-диметил ацетамідів (**3.35**, **3.36**) сигнали обох метилових груп спостерігаються як синглети в області 2.47-3,04 м.ч., а для 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N,N-диметилацетамідів (**3.37**, **3.38**) сигнали метилових і метиленових груп створюють триплети при 1,12-1,17 м.ч. та квартет при 2,80-2,92 м.ч. відповідно. Щодо 2-заміщених 1-морфоліноетан-1-онів (**3.39**, **3.40**), то сигналам морфоліну відповідають чотирьохпротонні мультиплети -CH<sub>2</sub>- груп в межах 3,32-3,58 м.ч. та 3,55-3,80 м.ч. 2-((4-Алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(2-метилпіперидин-1-іл)етан-1-они (**3.41**, **3.42**) характеризуються стеричним стисненням 2-метилпіперидину за рахунок гетероатома, що в свою чергу зумовило сильнопольний зсув та дублювання сигналів циклічної системи та метиленових груп у порівнянні з іншими сполуками (рис. 3.14).

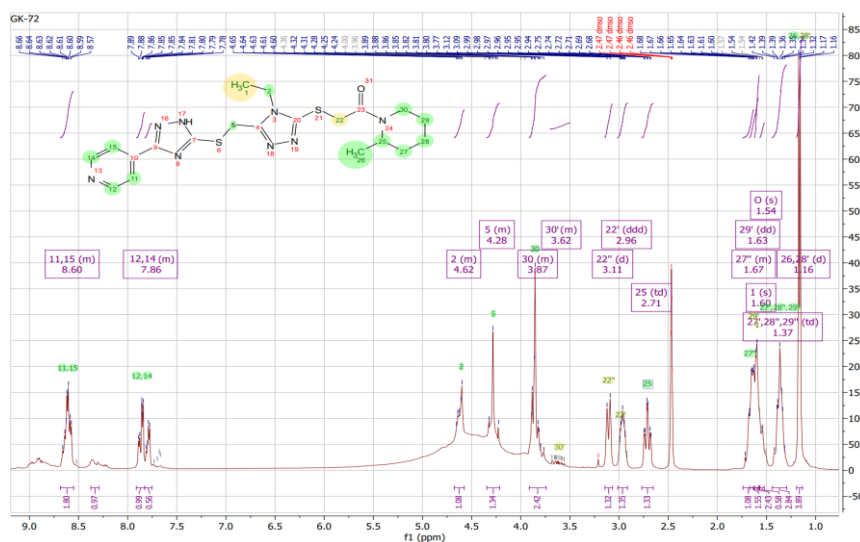


Рисунок 3.14 – Фрагмент <sup>1</sup>H ЯМР-спектра 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4- триазол-3-іл)тіо)-1-(2-метилпіперидин-1-іл)етан-1-она **3.42**

Так, залишок 2-метилпіперидину резонував у вигляді дублету метильної групи при 1,16-1,20 м. ч., триплету дублетів метинової групи при 2,68-2,75 м.ч. та мультиплетів, дублетів дублетів і триплетів дублетів в областях 3,80-3,89 м.ч., 1,59-1,68 м.ч. та 1,32-1,42 м.ч. відповідно. Також відбувалось подвоєння сигналів S-CH<sub>2</sub>-CO-групи та невеликий зсув (на  $\delta\Delta \sim 0,25$  м. ч.) в області 2,94-3,12 м.ч.

Мас-спектр сполуки **3.34** відображає молекулярний пік N-етил ацетаміду з масою до заряду 404,3 m/z та осколковий фрагмент вихідного тіолу **2.1** з 305,3 m/z (рис. 3.15).

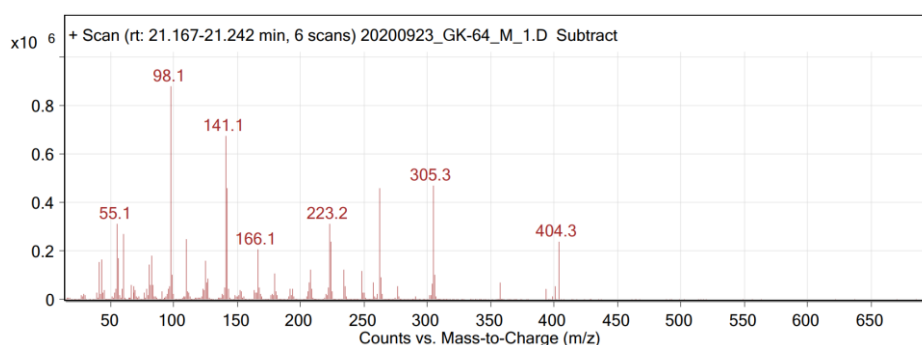


Рисунок 3.15 – Фрагмент мас-спектра N-етил-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1, 2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетаміду

### 3.5 Опис експериментів

*Солі* 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (**3.1-3.6**)

Суміш 0,01 моль відповідної кислоти **2.23-2.24** і 0,01 моль морфоліну, калій або натрій гідроксиду в 20 мл воді очищеній нагрівали впродовж 10 хв, а потім випаровували на водяній бані. Сухий залишок перекристалізовували із пропан-2-олу.

*Натрій* 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.1**). Вихід 69%, т. пл. 237-

239°C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 2,68 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 8,02 – 8,08 (m, 2H), 8,63 – 8,67 (m, 2H).

*Калій 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (3.2)*. Вихід 70%, т. пл. 251-253°C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 3,57 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,64 – 8,68 (m, 2H).

*Натрій 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (3.3)*. Вихід 74%, т. пл. 218-220 °C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 1,54 (t, J = 6,1 Гц, 3H), 3,29 – 3,36 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 8,05 – 8,09 (m, 2H), 8,52 – 8,58 (m, 2H).

*Калій 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (3.4)*. Вихід 79%, т. пл. 230-234°C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 1,60 (t, J = 6,3 Гц, 3H), 3,35 – 3,41 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 8,07 – 8,14 (m, 2H), 8,46 – 8,53 (m, 2H).

*Морфолін-4-іум 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (3.5)*. Вихід 74%, т. пл. 253-255°C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 2,54 (s, 3H), 3,05 (m, 4H), 3,36 (m, 5H), 4,12 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 8,03 – 8,09 (m, 2H), 8,55 – 8,59 (m, 2H). Знайдено, %: C 45,36; H 4,85; N 24,82; S 14,31.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2$ . Розраховано, %: C 45,32; H 4,92; N 24,87; S 14,23.

*Морфолін-4-іум 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (3.6)*. Вихід 70%, т. пл. 268-270°C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 1,44 (t, J = 6,0 Гц, 3H), 2,98 (m, 4H), 3,15 (m, 5H), 3,34 – 3,39 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 8,13 – 8,19 (m, 2H), 8,47 – 8,52 (m, 2H). Знайдено, %: C 46,48; H 5,25; N 24,09; S 13,86.  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}_2$ . Розраховано, %: C 46,54; H 5,21; N 24,12; S 13,8.

*Кетони 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.7-3.18)*

Суміш 0,01 моль гідроксиду натрію і вихідного 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (2.1, 2.2) у



метанолі нагрівали до розчинення твердої речовини, після чого додавали відповідний 1-бромпропан-2-он або 2-бром-1-арилетанон, кип'ятили 4 год. Після охолодження осад фільтрували, висушували та перекристалізовували із водно-метанольної суміші (1:1).

*1-((4-Метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он (3.7)*. Вихід 75%, т. пл. 175-177°C, ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 2,21 (s, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,73 (s, 2H) 4,13 (s, 2H) 7,82 (d, J=5,2 Гц, 2H) 8,56 (d, J=5,1 Гц, 2H). MS (m/z): 361 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 46,59; Н 4,21; N 27,05; S 17,70. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 46,52; Н 4,18; N 27,13; S 17,74.

*1-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он (3.8)*. Вихід 77%, т. пл. 198-200°C, ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,36 (t, J=6,2 Гц, 3H) 2,21 (s, 3H) 4,04-4,21 (m, 4H) 5,27 (s, 2H) 7,81 (d, J=5,4 Гц, 2H) 8,49 (d, J=5,4 Гц, 2H). MS (m/z): 375,1 (1,12%), 318,2 (1,10%), 271,2 (4,21%), 218,1 (3,75%), 216,1 (2,13%), 215,2 (12,98%), 205,1 (1,76%), 201,1 (3,04%), 178,1 (4,00%), 105,1 (4,41%) (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 47,97; Н 4,52; N 26,08; S 17,20. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Знайдено, %: С 47,98; Н 4,56; N 26,11; S 17,08.

*2-((4-Метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-фенілетанон (3.9)*. Вихід 79%, т. пл. 203-205°C, ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 3,58 (s, 2H) 3,87 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 7,21-7,24 (m, 4H) 7,78-7,86 (m, 5H) 8,43-8,45 (m, 3H). MS (m/z): 423 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 53,81; Н 4,06; N 23,11; S 15,22. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 53,88; Н 4,05; N 23,15; S 15,14.

*2-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-фенілетанон (3.10)*. Вихід 81%, т. пл. 196-198°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,59 (t, J=5,8 Гц, 3H) 3,50 (q, J=6,1 Гц, 2H) 3,62 (s, 2H), 4,77-4,81 (m, 2H) 7,20-7,30 (m, 1H) 7,73-7,77 (m, 4H), 8,44-8,48 (m, 2H). MS (m/z): 437,1 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 54,94; Н 4,35; N 22,38; S 16,61. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 54,9; Н 4,38; N 22,41; S 16,65.

*1-(2-Фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-)іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (3.11)*. Вихід 69%, т. пл. 235-237°C, ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 3,53 (s, 3H) 3,79 (s, 2H) 3,84 (s, 2H) 7,78 (m, 2H) 7,80-7,84 (m, 1H) 8,03-8,07 (m, 1H) 8,40-8,45 (m, 2H) 8,64-8,70 (m, 2H). MS (m/z): 441,1 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 51,63; H 3,69; N 22,15; S 14,59. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 51,69; H 3,65; N 22,21; S 14,52.

*1-(2-Фторфеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-)іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (3.12)*. Вихід 79%, т. пл. 209-211°C, ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,73 (t, J=5,4 Гц, 3H) 2,32-2,45 (m, 2H), 4,87 (s, 2H) 6,24 (s, 2H) 6,80-6,85 (m, 2H) 7,60-7,65 (m, 1H) 7,84-7,88 (m, 1H) 7,91-7,95 (m, 2H) 8,50-8,58 (m, 2H). MS (m/z): 455,1 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 52,68; H 3,96; N 21,46; S 14,12. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 52,73; H 3,98; N 21,52; S 14,08.

*1-(4-Фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-)іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (3.13)*. Вихід 75%, т. пл. 195-197°C, ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 3,66 (s, 3H) 3,71 (s, 2H) 4,27 (s, 2H) 7,78-7,82 (m, 2H) 7,90-7,94 (m, 2H) 8,39-8,45 (m, 2H) 8,58-8,62 (m, 2H). MS (m/z): 441 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 51,64; H 3,62; N 22,25; S 14,58. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 51,69; H 3,65; N 22,21; S 14,52.

*1-(4-Фторфеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-)іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (3.14)*. Вихід 81%, т. пл. 165-167°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,69 (t, J=6,2 Гц 3H) 4,09 (q, J=6,1 Гц, 2H) 4,29 (s, 2H) 4,80 (s, 2H) 7,33-7,38 (m, 2H), 7,81-7,85 (m, 2H) 8,04-8,09 (m, 2H), 8,45-8,54 (m, 2H). MS (m/z): 455,1 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 52,79; H 4,00 ; N 21,45; S 14,03. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 52,73; H 3,98; N 22,52; S 14,08.

*1-(4-Амінофеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-)іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (3.15)*. Вихід 68%, т. пл. 184-186°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 3,71-3,76 (m, 3H) 4,23 (s, 2H) 4,84 (s, 2H) 6,28(m, 3H) 7,84-7,89 (m, 2H) 8,25-8,32 (m, 2H) 8,58-8,62 (m, 2H) 8,74-8,79 (m,

2H). MS (m/z): 438 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 52,15; H 4,10; N 25,59; S 14,55. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 52,04; H 4,14; N 25,55; S 14,62.

*1-(4-Амінофеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (3.16)*. Вихід 72%, т. пл. 153-155°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,85 (t, J=6,2 Гц, 3H) 3,70 (q, J=6,1 Гц, 2H) 3,80 (s, 2H) 4,20 (s, 2H) 6,24 (m, 3H) 7,89-7,83 (m, 2H) 8,22-8,27 (m, 2H) 8,59-8,63 (m, 2H) 8,74 (d, J=6,4 Гц, 2H). MS (m/z): 452 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 53,00 ; H 4,48; N 24,78; S 14,11. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 53,08; H 4,45; N 24,76; S 14,17.

*1-(4-Метоксифеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (3.17)*. Вихід 73%, т. пл. 172-174°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 3,62 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 4,13 (s, 2H) 4,33 (s, 2H) 7,09-7,13 (m, 2H) 7,78-7,81 (m, 2H) 8,00-8,04 (m, 2H) 8,63-8,67 (m, 2H). MS (m/z): 453,1 (3,21%), 238,1 (4,15%), 195,1 (1,03%), 195,1 (11,11%), 193,1 (4,52%), 137,0 (2,44%), 109,0 (5,46%), 108,1 (1,93%), 81,0 (2,27%), 67,1 (3,68%) (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 52,92; H 4,20; N 21,75; S 14,10. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 52,97; H 4,22; N 21,62; S 14,14.

*1-(4-Метоксифеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (3.18)*. Вихід 82%, т. пл. 191-193°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,76 (t, J=7,02 Гц, 3H) 3,64 (s, 3H) 3,76 (q, J=6,1 Гц, 4H) 4,14 (s, 2H) 5,80 (s, 2H) 7,82-7,86 (m, 2H) 8,15-8,19 (m, 2H) 8,57-8,62 (m, 2H) 8,62-8,66 (m, 2H). MS (m/z): 467,0 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 53,98; H 4,48; N 21,02; S 13,74. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 53,95; H 4,53; N 20,97; S 13,71.

*1-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-арилетан-1-оли (3.19-3.26)*

0,01 Моль відповідного 1-(2-фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ону (3.9-3.16) розчиняли у 10 мл метанолу та додавали 0,01 моль кристалічного NaBH<sub>4</sub> до розчину. Суміш перемішували впродовж 4 год на магнітній мішалці. Реакційну суміш фільтрували, осад промивали діетиловим етером і висушували.

*1-(2-Фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (3.19)*. Вихід 72%, т. пл. 179-181°C. MS (m/z): 443,1 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 51,36; Н 4,10; N 22,17; S 14,51. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 51,45; Н 4,09; N 22,11; S 14,46.

*2-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(2-фторфеніл)етан-1-ол (3.20)*. Вихід 76%, т. пл. 195-196°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,14 (t, J=7,2 Гц, 3 H), 2,63 – 2,49 (m, 1H), 3,53 – 3,65 (m, 2H), 3,94 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,97–4,16(m, 1H), 4,34 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 4,65 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 5,09 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,27 – 7,40 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,68 – 7,69 (m, 2H), 8,14 (m, 3H), 8,79 (m, 2H). MS (m/z): 457,1 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 52,42; Н 4,48; N 21,38; S 14,08. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 52,50; Н 4,41; N 21,43; S 14,01.

*1-(4-Фторфеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (3.21)*. Вихід 68%, т. пл. 168-169°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): δ ppm 3,33-3,38 (m, 1H), 3,43 - 3,47 (m, 1H), 3,57 (s, 3H) 3,79 (s, 2H) 3,84 (s, 2H), 4,02 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,38-4,47 (m, 2H), 7,78 (m, 2H) 7,80-7,84 (m, 1H) 8,03-8,07 (m, 1H) 8,40-8,45 (m, 2H) 8,64-8,70 (m, 2H). MS (m/z): 443,0 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 51,54; Н 4,13; N 22,04; S 14,39. C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 51,45; Н 4,09; N 22,11; S 14,46.

*2-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(4-фторфеніл)етан-1-ол (3.22)*. Вихід 69%, т. пл. 181-182°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): δ ppm 1,62 (t, J=5,4 Гц, 3H) 2,96-2,99 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 11,4, 5,8 Гц, 1H), 3,49 - 3,56 (m, 2H), 3,89 - 3,95 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,87-4,93 (m, 2H), 6,71-6,80 (m, 2H) 7,48-7,55 (m, 1H) 7,77-7,71 (m, 1H) 7,83-7,88 (m, 2H) 8,41-8,46 (m, 2H). MS (m/z): 457,1 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 52,45; Н 4,35; N 21,49; S 14,20. C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 52,2; Н 4,41; N 21,43; S 14,01.

*1-(4-Амінофеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (3.23)*. Вихід 73%, т. пл.

186-187°C. MS (m/z): 440 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 51,89; Н 4,57; N 25,38; S 14,50. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 51,8; Н 4,58; N 25,44; S 14,55.

*1-(4-Амінофеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (3.24)*. Вихід 70%, т. пл. 179-180°C. ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,12-1,16 (t, J = 6,2 Гц, 3H), 2,80-2,86 q, J = 6,2 Гц, 1H), 3,89 (dd, J = 14,2, 5,4 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,78 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,89 (s, 3H), 7,85-7,89 (m, 2H), 8,37-8,41 (m, 2H), 8,62-8,65 (m, 2H), 8,93-8,96 (m, 2H). MS (m/z): 454 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 52,75; Н 4,86; N 24,75; S 14,06. C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 52,85; Н 4,88; N 24,65; S 14,11.

*1-((4-Метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол (3.25)*. Вихід 74%, т. пл. 177-179°C. MS (m/z): 425,1 (1,04%), 308,1 (0,87%), 206,1 (5,14%), 192,1 (6,21%), 191,1 (2,79%), 105,0 (2,91%) (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 53,72; Н 4,48; N 23,01; S 15,11. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 53,63; Н 4,5; N 23,04; S 15,07.

*1-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-фенілетан-1-ол (3.26)*. Вихід 67%, т. пл. 192-193°C. MS (m/z): 439,0 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 54,53; Н 4,84; N 22,42; S 14,62. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 54,65; Н 4,82; N 22,31; S 14,59.

*2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-оли (3.27-3.28)*

До розчину 0,01 моль вихідного тіолу (**2,1**, **2,2**) і 0,01 моль калій або натрій гідроксиду в 20 мл пропан-2-олу додавали 2-хлоретанол і нагрівали впродовж 2 год, фільтрували, а потім випаровували на водяній бані. Сухий залишок перекристалізовували із суміші метанол-вода (1:1).

*2-((4-Метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (3.27)*. Вихід 71%, т. пл. 204-206°C. ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): δ ppm 3,01 (t, J=6,2 Гц, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,92-3,98 (m, 2 H), 4,57 - 4,63 (t, 1 H), 4,84 (s, 2H), 7,87-7,92 (m, 2 H) 8,52-8,60 (m, 2 H). MS

(m/z): 349 ( $M^+$ ). Знайдено, %: С 44,62; Н 4,3; N 28,13; S 18,33.  $C_{13}H_{15}N_7OS_2$ . Розраховано, %: С 44,68; Н 4,33; N 28,06; S 18,35.

*2-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (3.28)*. Вихід 67%, т. пл. 214-216°C. ЯМР  $^1H$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц):  $\delta$  ppm 1,28 (t, J=5,9 Гц, 3H), 2,87 (t, J=6,2 Гц, 2 H), 3,60-3,67 (m, 3 H), 3,98-3,04 (m, 2 H), 4,71 - 4,80 (t, 1 H), 4,94 (s, 2H), 7,71-7,79 (m, 2 H) 8,42-8,51 (m, 2 H). MS (m/z): 363,1 ( $M^+$ ). Знайдено, %: С 46,35; Н 4,72; N 26,96; S 17,60.  $C_{14}H_{17}N_7OS_2$ . Розраховано, %: С 46,27; Н 4,71; N 26,98; S 17,64.

*2-((4-Алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4- триазол-3-іл)тіо)ацетамідів (3.29-3.42)*

До розчину 0,01 моль ізопропілового етеру (**2.25**, **2.26**) в 50 мл метанолу додавали відповідні аміни і витримували 16 год при кімнатній температурі. Розчинник випаровували, залишок фільтрували, висушували і перекристалізовували із суміші вода-метанол (1:2).

*2-((4-Метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (3.29)*. Вихід 76%, т. пл. 118–120°C. ЯМР  $^1H$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 3,50 (s, 3 H); 3,70 (s, 2 H); 4,35 (s, 2 H); 7,20 (s, 2 H); 7,77–7,82 (m, 3 H); 8,38–8,43 (m, 3 H). MS (m/z): 361,1 ( $M^+$ ). Знайдено, %: С 43,08; Н 3,89; N 30,92; S 17,79.  $C_{13}H_{14}N_8OS_2$ . Розраховано, %: С 43,18; Н 3,84; N 30,91; S 17,78.

*2-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (3.30)*. Вихід 75%, т. пл. 142–144°C. ЯМР  $^1H$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 1,09–1,12 (t, J=6,0, Гц 3 H), 3,58 (br. s, 2 H), 3,70–3,80 (q, J=6,3 Гц, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 7,21 (s, 2H), 7,76–7,81 (m, 2 H), 8,40–8,43 (m, 2H). MS (m/z): 376,1 ( $M^+$ ). Знайдено, %: С 44,71; Н 4,57; N 29,77; S 17,04.  $C_{14}H_{16}N_8OS_2$ . Розраховано, %: С 44,78; Н 4,60; N 29,71; S 17,01.

*N-метил-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (3.31)*. Вихід 85%, т. пл. 139–141°C. ЯМР  $^1H$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 2,23 (d, J=4,1 Гц, 3 H), 3,98 – 4,00 (s, 5 H), 4,28 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 7,00–7,04 (q, J=4,80 Гц 1 H), 7,73–7,76 (m, 2 H),

8,65–8,68 (m, 2 H). MS (m/z): 376,0 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 44,58; Н 4,32; N 29,86; S 16,99. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 44,67; Н 4,28; N 29,77; S 17,04.

*2-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N-метилацетамід (3.32)*. Вихід 78%, т. пл. 145–147°C. ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,13 (t, J=6,10 Гц, 3H), 2,39 (d, J=4,4 Гц, 3H) 3,88 (s, 2 H), 3,98 (q, J=6,2 Гц, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 7,12 (q, J=4,9 Гц, 1 H), 7,84 (s, 3 H), 8,59–8,72 (m, 3 H). MS (m/z): 390 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 46,20; Н 4,61; N 28,76; S 16,38. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 46,14; Н 4,65; N 28,7; S 16,42.

*N-етил-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (3.33)*. Вихід 70%, т. пл. 154–157°C. ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,19 (t, J=6,5 Гц, 3H), 3,27 (qd, J=6,4, 3,8 Гц, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,83–3,87 (s, 2H), 4,57–4,63 (s, 2H), 7,38 (t, J=3,9 Гц, 1H), 7,89–7,94 (m, 2 H), 8,52–8,63 (m, 2 H). MS (m/z): 390 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 46,08; Н 4,67; N 28,77; S 14,41. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 46,14; Н 4,65; N 28,7; S 16,42.

*N-етил-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (3.34)*. Вихід 65%, т. пл. 161–163°C. ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 0,95 (br. t, J=6,30, 6,30 Гц, 3 H), 1,12 (t, J=6,20 Гц, 3 H), 3,29 (m, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 4,14 (q, J=6,0 Гц, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 7,27 (t, J=5,8 Гц, 1 H), 8,18–8,26 (m, 2 H), 8,84–8,86 (m, 2 H). MS (m/z): 404 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 47,58; Н 4,97; N 27,76; S 15,81. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 47,51; Н 4,98; N 27,7; S 15,85.

*N,N-диметил-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (3.35)*. Вихід 81%, т. пл. 116–118°C. ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 2,47 (s, 6 H), 3,63 (s, 3 H), 4,03 (s, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 7,82–7,88 (m, 3 H), 8,64–8,70 (m, 3 H). MS (m/z): 390 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: С 46,24; Н 4,69; N 28,66; S 16,35. C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>OS<sub>2</sub>. Розраховано, %: С 46,14; Н 4,65; N 28,7; S 16,42.

*2-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N,N-диметилацетамід (3.36)*. Вихід 77%, т. пл. 142–

144°C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 1,28 (t, J=6,1 Гц, 3 H), 3,04 (s, 5 H), 3,88–4,03 (m, 5 H), 4,82 (s, 2 H), 7,76–7,93 (m, 2 H), 8,56–8,70 (m, 2 H). MS (m/z): 404 ( $\text{M}^+$ ). Знайдено, %: C 47,40; H 4,99; N 26,77; S 15,84.  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{OS}_2$ . Розраховано, %: C 47,51; H 4,98; N 27,7; S 15,85.

*N,N*-діетил-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (**3.37**). Вихід 72%, т. пл. 163–165 °C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 1,15 (t, J=7,2 Гц, 7 H), 2,92 (q, J=7,1 Гц, 4 H), 3,58 (s, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 7,84–7,91 (m, 2 H), 8,61–8,72 (m, 2 H). MS (m/z): 418,1 ( $\text{M}^+$ ). Знайдено, %: C 48,85; H 5,33; N 26,65; S 15,37.  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{OS}_2$ . Розраховано, %: C 48,79; H 5,30; N 26,77; S 15,32.

*N,N*-діетил-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (**3.38**). Вихід 80%, т. пл. 147–149°C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 1,14 (t, J=7,0 Гц, 6 H), 1,79 (t, J=6,2 Гц, 3H), 2,83 (q, J = 6,9 Гц, 4H), 3,92 (s, 2 H), 4,30 (m, 2 H), 4,89 (s, 2 H), 7,85–7,89 (m, 2 H), 8,62–8,66 (m, 2 H). MS (m/z): 432,1 ( $\text{M}^+$ ). Знайдено, %: C 49,87; H 5,61; N 26,00; S 14,84.  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{OS}_2$ . Розраховано, %: C 49,98; H 5,59; N 25,91; S 14,82.

2-((4-Метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-морфоліноетан-1-он (**3.39**). Вихід 75%, т. пл. 165–167°C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 1,16 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,30-1,42 (m, 5H), 1,54 (m, 1H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,81 – 3,91 (m, 1H), 3,97 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 4,85 (s, 2H), 7,83 – 7,91 (m, 2H), 8,55 – 8,68 (m, 2H). MS (m/z): 432,1 ( $\text{M}^+$ ). Знайдено, %: C 51,25; H 5,46; N 25,28; S 14,36.  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{OS}_2$ . Розраховано, %: C 51,33; H 5,44; N 25,21; S 14,42.

2-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-морфоліноетан-1-он (**3.40**). Вихід 66%, т. пл. 104–106°C. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр,  $\delta$ , м.ч. (J, Гц): 1,20 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,37 (td, J = 12,4, 7,6 Гц, 3H), 1,60 (s, 2H), 1,63 (dd, J = 10,2, 6,0 Гц, 2H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 2,71 (td, J = 12,2, 3,8 Гц, 1H), 2,96 (ddd, J = 10,4, 6,8, 3,6 Гц, 1H), 3,11 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,91 – 3,74 (m, 2H), 4,35 – 4,22 (m, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 7,91 – 7,83 (m,



2H), 8,57-8,66 (m, 2H). MS (m/z): 458 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 52,3; H 5,75; N 24,40; S 14,00. C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 52,38; H 5,71; N 24,43; S 13,98.

2-((4-Метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(2-метилпіперидин-1-іл)етан-1-он (3.41). Вихід 69%, т. пл. 151-153°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 3,51 – 3,58 (m, 4H), 3,73 (s, 3 H), 3,73 – 3,80 (m, 4 H), 3,92 (s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 7,79 – 7,88 (m, 2H), 8,59 – 8,65 (m, 2H). MS (m/z): 432 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 47,24; H 4,61; N 26,06; S 14,80. C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 47,21; H 4,66; N 25,91; S 14,82.

2-((4-Етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(2-метилпіперидин-1-іл)етан-1-он (3.42). Вихід 66%, т. пл. 172-174°C. ЯМР <sup>1</sup>H-спектр, δ, м.ч. (J, Гц): 1,11 (t, J = 6,0 Гц, 3H), 3,32 – 3,36 (m, 4H), 3,55-3,62 (m, 4H), 3,68– 3,72 (m, 4 H), 4,12 (s, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 7,83 – 7,89 (m, 2H), 8,69 – 8,78 (m, 2H). MS (m/z): 446 (M<sup>+</sup>). Знайдено, %: C 48,36; H 4,85; N 25,14; S 14,5. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Розраховано, %: C 48,36; H 4,99; N 25,14; S 14,38.

## ВИСНОВКИ

1. Отримано водорозчинні солі 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот з неорганічними катіонами та морфоліном.

2. Синтезовано ряд нових похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з відповідними 2-оксопропан-1-ільними та 2-арил-2-оксоетан-1-ільними фрагментами.

3. Вперше одержана серія нових 1-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-арилетан-1-олів та 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-олів. Досліджено величину кута обертання площини поляризації розчинів деяких 1-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-2-арилетан-1-олів і встановлено

закономірності між будовою досліджуваних молекул та їхньою оптичною активністю.

4. Вивчено утворення амідів взаємодією 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з 2-хлорацетамідом, досліджено реакцію амонолізу ізопропілових естерів 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти первинними, вторинними та циклічними амінами.

5. Індивідуальність сполук та фізико-хімічні константи було досліджено сучасними методами аналізу.

За матеріалами розділу опубліковани роботи [102-104].

## РОЗДІЛ 4

### БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

Проведення віртуального, біологічного та фармакологічного скринінгу похідних 1,2,4-триазолу є важливим кроком у процесі створення лікарських засобів даного ряду сполук. Комп'ютерний прогноз може допомогти визначити перспективні «сполуки-лідери» для подальшої експериментальної перевірки, що може заощадити час і ресурси. *In silico* дослідження також корисні для ідентифікації потенційних цілей і розробки нових речовин із певними властивостями. Біологічний скринінг передбачає тестування похідних 1,2,4-триазолу *in vitro* та *in vivo* для визначення їх здатності взаємодіяти з цільовими молекулами та їх активності на клітинних або тваринних моделях. Фармакологічний скринінг включає вивчення того, як активний фармацевтичний інгредієнт адсорбується, розподіляється, метаболізується та виводиться (ADME), а також оцінює його безпеку для тварин та людей. Поєднуючи ці різні методи скринінгу, дослідники можуть ідентифікувати потенційні препарати-кандидати і оптимізувати їхні властивості для подальшої розробки.

4.1 Прогнозування токсичності та дослідження гострої токсичності 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти та її солей на дорослому гідробіонті *Zebrafish (Danio rerio)*.

На початкових етапах розробки нових ліків одним із основних завдань є усунення потенційно небезпечних «хітів», які з високою ймовірністю можуть взаємодіяти з анти-мішенями і, як наслідок, завдавати шкоди організму. Тест на токсичність для синтезованих сполук реалізувався за допомогою веб-сервісів admetSAR [105] та ADMETlab [106].

Оцінка токсичності проводилась на шістдесяти двох синтезованих сполуках, окрім структур іонної будови. Аналіз включав до складу різні класи токсичності: канцерогенність, мутагенез, нефротоксичність, екологічна токсичність, ймовірність сполук бути блокаторами та інгібіторами рецепторів або ферментів,  $LC_{50}$ ,  $LD_{50}$ , «шлях Tox21» тощо.

*Методика експерименту.* Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики та «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах».

Концентрація досліджуваних сполук становила в діапазоні від 5,0 до 100,0 мг/л. В експерименті використовувались дорослі особини *Danio rerio*, довжиною  $11,3 \pm 0,2$  мм і вагою  $2,4 \pm 0,2$  г. Гідробіонти зберігалися в акваріумах з аерацією, вугільним фільтром та відстояною водопровідною водою. Зберігався 12-год світловий і 12-год нічний цикл. Риб годували тричі на день мікрогранулами. Перед постановкою дослідів риби були акліматизовані впродовж 10 діб. Всього 175 риб було розділено на двадцять п'ять різних груп по 7 риб у групі. Досліджувані водорозчинні сполуки розчиняли у дистильованій воді.

*Результати.* Результати прогнозу, наведені в дод. А, табл. А.1, вказують на те, що усі сполуки мали прийнятний профіль безпеки. За параметром гострої пероральної токсичності 34 речовин входили до III класу, а 28 до II класу. Усі сполуки не мають канцерогенної дії, не спричиняють мутагенез Еймса та не визивають подразнення очей. Також для усіх сполук відсутня нефротоксичність та надмірна сенсibiliзація шкіри. Інгібування hERG було притаманне для 30 сполук, та майже усі речовини проявляли гепатотоксичність. Встановлено, що сполуки **2.24**, **3.27**, **3.29**, **3.31** можуть не проявляти водну токсичність для риб з ймовірністю в діапазоні 36,97-52,17%. Також речовина **2.24** була єдиною, яка не зв'язувалась з рецептором естрогену. П'ять лігандів не показали інгібування

(2.1, 2.24, 3.31, 3.33, 3.34, 3.37, 3.38, 3.41, 3.42, 3.23), тоді як решта сполук зв'язувались з глюкокортикоїдними рецепторами.

Результати прогнозування токсичності для навколишнього середовища наведено в дод. А, табл. А.1-А.2. Ці результати вказують на концентрацію синтезованих сполук у воді в мг/л, яка може спричинити 50% пригнічення росту *Tetrahymena pyriformis* через 48 год. Згідно з результатами менш токсичною є речовина **2.22** зі значенням значенням  $IGC_{50}$   $4,999 -\log_{10}[(\text{мг/л})/(1000 \cdot M_w)]$ . Результати 96-год  $LC_{50}$  для товстолоба ( $LC_{50}$  FM) в дод. А, табл. А.2 вказують на прогнозовану концентрацію синтезованих сполук у воді в мг/л, яка може спричинити загибель 50% товстолоба через 96 год. Сполука **2.24** є найбезпечнішою з усіх досліджених речовин зі значенням  $LC_{50}$  у  $5,43 -\log_{10}[(\text{мг/л})/(1000 \cdot M_w)]$ . Прогнозування концентрації у воді в мг/л, яка може спричинити загибель 50% *Daphnia Magna* через 48 год ( $LC_{50}$  DM) для сполуки **3.14**, становило  $5,426 -\log_{10}[(\text{мг/л})/(1000 \cdot M_w)]$ , що було найкращим результатом серед досліджуваних молекул. Варто зазначити, що сполука **2.24** мала трохи нижчі значення  $LC_{50}$  (5,349), що означає невелику відмінність у прогнозованій токсичності від сполуки **3.14**. У сукупності всі запропоновані речовини, ймовірно, нешкідливі для водного середовища.

Виходячи з усіх вищезазначених токсикологічних профілів пропонованих малих молекул 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота **2.24** та її солі були рекомендовані для подальшого вивчення гострої токсичності *in vivo* на гідробіонті *Zebrafish*.

Визначення гострої токсичності  $LC_{50}$  досліджуваних сполук (**2.24**, **3.2**, **3.4**, **3.6**) проводили *in vivo* на моделі гідробіонта *Zebrafish* (*Danio rerio*). Серед багатьох застосувань ця модель була корисною для оцінки потенційної токсичності нових сполук для гідробіонта. Використання ембріонів рибки *Danio rerio* має переваги, включаючи малий розмір і ефективне поглинання сполуки. Геном цього хребетного був повністю секвенований, і 71,4% генів

мають ортологи людини [107]. Таким чином, *Zebrafish* все більше приймається як модель для прогнозування токсичності нових ліків.

У результаті було досліджено  $LC_{50}$  для чотирьох сполук **2.24**, **3.4**, **3.5**, **3.6** у різних концентраціях. Аномальні зміни та смертність риб для кожної досліджуваної сполуки реєстрували через 24, 48, 72 та 96 год, результати наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3 – Результати гострої токсичності сполук **2.24**, **3.4**, **3.5**, **3.6** впродовж 96 год

Сполука	Доза, мг/л	Пігментація	Відсоток смертності, %			
			24 год	48 год	72 год	96 год
1	2	3	4	5	6	7
Контроль	-	-	0	0	0	0
<b>2.24</b>	5	-	0	0	0	0
	10	+	0	0	14	29
	18	-	0	0	0	0
	34	-	0	0	14	0
	65	-	0	0	0	0
	100	-	0	0	0	0
<b>3.4</b>	5	-	0	0	0	0
	10	-	0	0	0	0
	18	-	0	0	0	0
	34	-	0	0	14	29
	65	+	0	0	14	14
	100	-	0	0	14	14
<b>3.5</b>	5	+	0	0	2	71
	10	+	0	14	14	14
	18	+	14	14	14	29
	34	-	0	0	0	0
	65	+	0	14	29	71

Закінчення таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7
	100	-	0	0	0	0
<b>3.6</b>	5	-	0	0	0	0
	10	-	0	0	0	0
	18	-	0	0	0	0
	34	+	0	0	14	0
	65	-	0	0	0	0
	100	-	0	0	0	0

Результати гострої токсичності показали, що у риб контрольної групи не спостерігалось смертності, аномальних змін у плавальній поведінці та пігментації. Для досліджуваних сполук найвища смертність спостерігається в останній день спостереження. В перші 24 год досліду лише одна сполука **3.5** спричинила летальність риби при концентрації 18 мг/л. Через 48 год настає гостре отруєння, про що свідчить загибель тварин при високих концентраціях. Потім були розраховані відповідні значення  $LC_{50}$  для випробуваних сполук.

Згідно з отриманими даними, гостра токсичність для сполук **2.24**, **3.4**, **3.5** та **3.6** впродовж 96 год дорівнювала 14,68 мг/л, 25,08 мг/л, 0,11 мг/л та 13081,84 мг/л відповідно. Результати регресії  $LC_{50}$  для речовин обчислювалось за допомогою наступних формул:

$$\text{Смертність (\%)} \text{ від } 2.24 = 0,8719 + \frac{8,375 - 0,8719}{1 + \left(\frac{\text{Концентрація, мг/л}}{14,6803}\right)^{400,3972}}$$

$$\text{Смертність (\%)} \text{ від } 3.4 = 1,1899 + \frac{8,2496 - 1,1899}{1 + \left(\frac{\text{Концентрація, мг/л}}{25,0823}\right)^{-42,8873}}$$

$$\text{Смертність (\%)} \text{ від } 3.5 = -0,0273 + \frac{94,9021 + 0,0273}{1 + \left(\frac{\text{Концентрація, мг/л}}{0,1084}\right)^{0,3497}}$$

$$\text{Смертність (\%)} \text{ від } 3.6 = -0,0035 + \frac{2,9323 + 0,0035}{1 + \left(\frac{\text{Концентрація, мг/л}}{13081,8409}\right)^{-0,2199}}$$

На графіку гострої токсичності показані криві асимптотики  $LC_{50}$  для досліджуваних сполук (рис. 4.1).

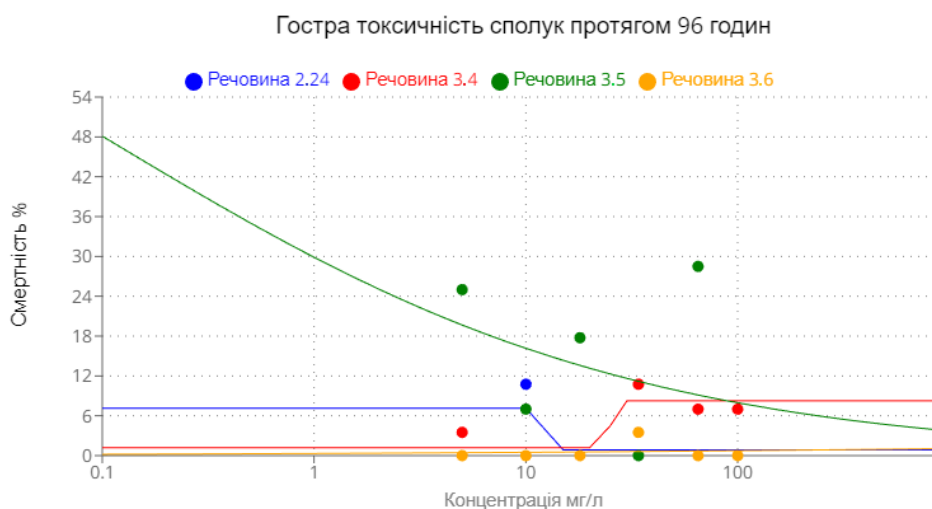


Рисунок 4.1 – Гостра токсичність речовин (2.24, 3.4, 3.5, 3.6) впродовж 96 год на гідробіонті *Danio rerio*

Впродовж експерименту у деяких випадках спостерігалось підвищення спонтанної активності риб. Клінічні ознаки в середньому діапазоні концентрацій (18-65 мг/л) відзначалися появою петехій та здуття очеревини через накопичення рідини. Гематоми (область крові) через внутрішньошкірну або підслизову кровотечу у риб, а також надмірне утворення слизу спостерігалися у деяких осіб (рис. 4.2).

За класифікацією D. R. Passino [108] речовини 2.24 та 3.4 є помірно токсичними сполуками, калієва сіль 3.5 є високотоксичною, а морфолінієва сіль 3.6 відповідала відносно нешкідливій сполуці.





Рисунок 4.2 – Клінічні ознаки піддослідних гідробіонтів *Danio rerio*

#### 4.2 Протимікробна та протигрибкова активність похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів

Сучасні тенденції розвитку антимікробної терапії вимагають від науковців всього світу шукати нові активні та малотоксичні лікарські засоби, що обумовлено розповсюдженням резистентності до антибактеріальних препаратів. Одним із таких кандидатів цілеспрямованого пошуку може стати сполуки, що мають у своїй структурі ядро триазолу. Похідні 1,2,4-триазолу широко відомі фунгіцидні та протимікробні препарати [109-119].

*Методика експерименту.* Для визначення чутливості певних штамів мікроорганізмів щодо розглянутих речовин використовували метод серійних розведень. Досліджувану активність оцінювали за стандартним дифузійним методом на агарі Мюллера-Гінтона, використовуючи середовища, оптимізовані для вирощування тест-культур з концентрацією  $10^6$  клітин/мл. Сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді (1 мг/мл). Мінімальну інгібіторну концентрацію визначали шляхом спостереження за ростом культури в пробірці, де відсутність росту при відповідній концентрації означала придушення культури розвитку мікроорганізму.

Результати досліджень антимікробної та протигрибкової активності *S*-похідних 1,2,4-триазолу щодо досліджуваних культур наведені в табл. 4.4. Як

контроль протимікробної активності сполук щодо досліджуваних штамів мікроорганізмів застосували субстанцію антибактеріального препарату – «Хлоргексидин®». Алкіли (**2.3-2.22**) і кетони (**3.7-3.18**) S-заміщених 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів досліджувались на чотирьох тест-культурах.

Таблиця 4.4 – Антимікробна та протигрибкова активність синтезованих похідних 1,2,4-триазолу

Сполука	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Candida albicans</i>	
	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК, МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК, МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК, МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МФЦК, МКГ/МЛ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>2.3</b>	62,5	125	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.4</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>2.5</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>2.6</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
<b>2.7</b>	62,5	62,5	15,6	31,25	62,5	125	62,5	62,5
<b>2.8</b>	62,5	125	125	125	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.9</b>	62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	62,5
<b>2.10</b>	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.11</b>	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.12</b>	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.13</b>	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	62,5
<b>2.14</b>	62,5	125	125	250	62,5	125	62,5	125
<b>2.15</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
<b>2.16</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>2.17</b>	62,5	125	125	125	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.18</b>	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125
<b>2.19</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5

Кінець таблиці 4.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>2.20</b>	62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
<b>2.21</b>	62,5	125	125	250	62,5	125	62,5	62,5
<b>2.22</b>	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125
<b>3.7</b>	62,5	125	125	125	62,5	125	62,5	125
<b>3.8</b>	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125
<b>3.9</b>	62,5	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5
<b>3.10</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
<b>3.11</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>3.12</b>	62,5	125	125	125	62,5	125	62,5	62,5
<b>3.13</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>3.14</b>	62,5	125	125	125	62,5	125	62,5	62,5
<b>3.15</b>	62,5	125	125	125	62,5	125	62,5	62,5
<b>3.16</b>	62,5	125	125	125	62,5	125	62,5	62,5
<b>3.17</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>3.18</b>	62,5	125	125	125	31,25	62,5	62,5	125
«Хлор-гекси-дин®»	-	25	-	18,6	-	200	-	10,2

Згідно з даними дослідження майже усі S-похідні 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів проявляли помірну антимікробну активність відносно до штаму *Escherichia coli*, МІК яких була 62,5 мкг/мл, і МБЦК складала 125 мкг/мл. Виражена активність до тест-штаму *Staphylococcus Aureus* демонструвала сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин **2.7** (МІК=15,6 мкг/мл, МБЦК=31,25 мкг/мл). Всі досліджувані сполуки проявляють помірну активність по відношенню до штаму *Pseudomonas aeruginosa* (МІК –



Кінець таблиці 4.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>2.25</b>	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25
<b>2.26</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.29</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.30</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.31</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.32</b>	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25
<b>3.33</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.34</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.35</b>	31.25	31.25	31.25	62.5	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25	62.5
<b>3.36</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.37</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.38</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.39</b>	125	125	62.5	125	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	125
<b>3.40</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.41</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>3.42</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250

Ізопропіл 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (**2.25**) та 2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-*N*-метилацетаміду (**2.32**) виявляють сильну антимікробну активність проти всіх штамів (МІК=15,6 мкг/мл). Зміна етилового замісника на метил у четвертому положенні 4*H*-1,2,4-триазолі в ізопропіл 2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетаті призводить до появи вираженої бактерицидної дії проти всіх використаних штамів. Введення метилового замісника у четвертому положенні в 4*H*-1,2,4-триазолі підвищує бактерицидну дію для 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-

іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-*N*-метилацетамідів. Сполуки **3.35** та **3.39** були чутливими до десяти досліджених бактерій у концентраціях від 31,25 мкг/мл до 125 мкг/мл. Решта амідів не викликала загибель бактерій при концентраціях 250 мкг/мл.

Сполука **2.7** була обрана для подальшого вивчення ефективності її впливу на культивування 23 штамів мікроорганізмів впродовж 48 год за температури 37°C.

*Методика експерименту.* Поставлена задача досягається тим, що проводять звільнення оброблених бактерій від дослідного дезінфектанту шляхом їхнього відмивання стерильним фізіологічним розчином з подальшим осадженням бактерій центрифугуванням за 3 тис. об/хв упродовж 5 хв. Після цього виливають надлишкову рідину, а осад ресуспендують у 4,5 мл стерильного фізіологічного розчину за допомогою трьох циклів центрифугування при вищенаведених параметрах. Після проведення останнього етапу центрифугування, осад бактерій ресуспендують у 4,5 мл стерильного фізіологічного розчину, щоб отримати початкову концентрацію перед наступним етапом посівів.

Для оцінки активності бактерицидної дії дослідного дезінфікуючого засобу на тестові бактерії та підтвердження відсутності бактериостатичного ефекту ресуспензований осад відмитих бактерій кожної тестової культури висівають на чашки Петрі з ТСА у трьох повтореннях об'ємом 0,1 мл і інкубують протягом 48 год за температурного режиму 37±1,0°C при концентраціях 0,1%, 0,5% та 1%. Як позитивний контроль використовувався 1% розчин амікацину.

В табл. 4.6 зібрані результати дослідження антибактеріальної активності речовини **2.7** *in vitro* на культурах мікроорганізмів родин *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonadaceae* після 48-год культивування в термостаті. При всіх масових концентраціях (0,1; 0,5 та 1% розчину) виявлено інгібіуючий ефект дослідного засобу проти *Proteus vulgaris* НХ 19 № 222.

Таблиця 4.6 – Антибактеріальна дія дослідного препарату на штами мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* та *Pseudomonadaceae* (48 год)

Штами мікроорганізмів	Концентрація лікарського засобу, %			Контроль*
	0,1	0,5	1,0	
<i>Escherichia coli</i> 055 K 59 № 3912/41	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i> ATCC № 25923	-	-	-	+
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC № 10006	-	-	-	+
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC № 19433	-	-	-	+
<i>Proteus vulgaris</i> HX 19 № 222	+	+	+	+
<i>Proteus mirabilis</i> ГІСК № 160028	-	-	-	+/-
<i>Serratia marcescens</i> 1	-	-	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i> K-56 № 3534/51	-	-	-	+
<i>Salmonella typhimurium</i> 144	-	-	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC № 2853 (F)	-	-	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 27/99	-	-	-	+

Примітки: \* – амікацин використовували як позитивний;

(+) – висока інгібуюча властивість препарату на колонії мікроорганізмів;

(+/-) – повільна зона затримки росту;

(-) – відсутність затримки росту.

Результати вивчення антибактеріальної дії розчину сполуки **2.7** на мікроорганізми родини *Listeriaceae* за 48 год культивування узагальнено в табл. 4.7. Виявлено, що розчин досліджуваної сполуки з масовими концентраціями 0,1%, 0,5% та 1,0% має бактерицидний ефект на *L. innocua* та *L. monocytogenes*, а розчин з масовою концентрацією 1,0% проявляє бактериостатичну дію проти *S. aureus* ATCC № 25923.

Таблиця 4.7 – Антибактеріальна дія дослідного препарату на штами мікроорганізмів родини *Staphylococcaceae*, *Bacillaceae*, *Listeriaceae microorganisms* (48 год)

Штами мікроорганізмів	Концентрація лікарського засобу, %			Контроль*
	0,1	0,5	1,0	
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC № 25923	-	-	+	+
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC № 14990	-	-	-	+
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC № 6633	-	-	-	+
<i>Bacillus cereus</i> ATCC № 10702	-	-	-	+
<i>Listeria ivanovi</i>	-	-	-	-
<i>Listeria innocua</i> ATCC № 33090	+	+	+	+
<i>Listeria monocytogenes</i> ATCC № 19112	+	+	+	-

Примітки: \* – амікацин використовували як позитивний;

(+) – висока інгібуюча властивість препарату на колонії мікроорганізмів; (+-) – повільна зона затримки росту;

(-) – відсутність затримки росту.

Сполука 4-(5-(((4-Метил-5-(пентилтіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (2.7) проявила бактерицидну дію на патогенний штам *S. jejuni*, культивованій на середовищі за температури 37°C, при концентраціях 0,1%, 0,5% та 1,0% (табл. 4.8).



Таблиця 4.8 – Антибактеріальна дія дослідного препарату на штами мікроорганізмів родини *Campylobacteraceae*, *Nocardiaceae*, *Yersiniaceae*, *Corynebacteriaceae*, *Saccharomycetaceae* (48 год)

Штами мікроорганізмів	Концентрація лікарського засобу, %			Контроль*
	0,1	0,5	1,0	
<i>Campylobacter jejuni</i>	+	+	+	+/-
<i>Rhodococcus equi</i> ATCC № 6939	-	-	-	+
<i>Yersinia enterocolitica</i>	-	-	-	+
<i>Corynebacterium xerosis</i> ATCC № 1911	-	-	-	+/-
<i>Candida albicans</i> ATCC № 885653	-	-	+	-

Примітки: \* – амікацин використовували як позитивний;

(+) – висока інгібуюча властивість препарату на колонії мікроорганізмів;

(+/-) – повільна зона затримки росту;

(-) – відсутність затримки росту.

4.3 Антигіпоксична активність певних S-похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

Нейродегенеративні захворювання мають складний патогенетичний механізм, що включає окислювальний стрес, спричинений різними шкідливими факторами, такими як, наприклад, гіпоксія мозку. Недостача O<sub>2</sub> провокує активне утворення активних форм кисню і перекисного окиснення ліпідів в мітохондрії через невідповідність вимагаємої енергії клітини і, як наслідок, порушує функціонування організму. Антигіпоксанти мінімізують негативний вплив на мозок завдяки формуванню штучних редокс-систем, та оптимізації виділення вільних радикалів у мітохондріальній системі. Підтверджено, що

1,2,4-триазолвмісні сполуки можуть бути перспективними кандидатами в ролі антигіпоксичних засобів [120, 121].

Для вивчення антигіпоксичної дії похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів було обрано 8 сполук **2.7**, **2.8**, **2.16**, **2.17**, **3.7-3.10**. Усі біологічні дослідження були проведені у відповідності згідно з Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, використаних для експериментальних і інших наукових цілей і законом України № 3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Антигіпоксичну активність досліджуваних S-похідних 1,2,4-триазол-3-тіолів проводили на моделях гострої гіпоксії з гіпертонією. Тривалість життя тварин реєстрували за допомогою таймера до останнього агонального вдиху. Препарат порівняння «Мексидол®» та досліджуванні речовини розчиняли у фізіологічному розчині та вводили внутрішньошлунково в дозах 200 мг/кг за 40 хв до тесту. Як нульовий контроль використовували фізіологічний розчин. Дослідження для кожної групи речовин проводили на 5 білих щурах «*Wistar*» масою 280-400 г. Ефективність сполук оцінювали за збільшенням тривалості життя тварин порівняно з відповідним контролем та нульовим контролем.

Антигіпоксичні ефекти певних похідних 1,2,4-триазолу вивчали за допомогою моделі нормобаричної гіпоксії з гіперкапнією (табл. 4.9).

Сполука 1-(4-метоксифеніл)-2-((4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон **3.7** статистично збільшувала тривалість життя тварин відносно «Мексидолу®» на 1,0 хв (+2,4 %) та відносно нульового контролю на 7,9 хв (+11,6%). Сполуки **2.8**, **2.17** і **3.8** були менш активні ніж контроль, однак подовжували життя щурів в порівнянні з фізіологічним розчином. Решта сполук (**2.7**, **2.16**, **3.9**, **3.10**) не проявляли антигіпоксичні властивості і зменшували тривалість життя піддослідних тварин.

Таблиця 4.9 – Антигіпоксична активність синтезованих сполук **2.7**, **2.8**, **2.16**, **2.17**, **3.7-3.10**

Сполука	Середня тривалість життя щурів, хв, $M \pm m$	Активність щодо контролю, %	Активність щодо «Мексидолу®», $\Delta\%$
Фізіологічний розчин	36,9±3,5	-	-14,4
«Мексидол®»	43,1 ± 3,3	116,8	-
<b>2.7</b>	36,3 ± 4,8	98,3	-15,8
<b>2.8</b>	40,1 ± 3,7	108,7	-7,0
<b>2.16</b>	36,9 ± 2,2*	99,9	-14,4
<b>2.17</b>	37,1 ± 2,8*	100,5	-14,0
<b>3.7</b>	44,1 ± 2,5*	119,6	+2,4
<b>3.8</b>	41,2 ± 3,7	111,6	-4,4
<b>3.9</b>	35,9 ± 3,1*	97,5	-16,5
<b>3.10</b>	34,9 ± 5,4	94,5	-19,1

Примітка. \* – дані статистично значимі по відношенню до «Мексидолу®» ( $p < 0,05$ )

4.4 Поєднання молекулярного докінгу, молекулярно-динамічного моделювання, MM-PBSA та ADME-прогноз для ідентифікації потенційних антиоксидантних агентів на основі похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

Метаболічний процес, який називається оксидативним стресом, відбувається у всіх живих організмах і супроводжується дисбалансом між активними формами кисню та нітрогену (АФК, АФН) та антиоксидантними механізмами захисту. АФК(Н), які утворюються під час окиснення жирів та

олій, можуть спричиняти пошкодження біомолекул, включаючи ДНК, протеїни та ліпіди, що може призвести до розвитку багатьох хронічних захворювань [122-124]. Антиоксиданти використовуються для зменшення або усунення окисного стресу в організмі людини шляхом видалення радикалів, хелатування металів, інгібування або активації ферментів, які регулюють рівень АФК та АФН.

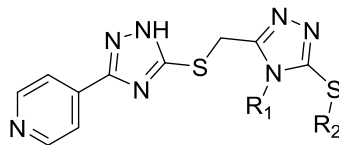
1,2,4-Триазоли та їх похідні є важливим класом гетероциклічних сполук, які демонструють широкий спектр фармакологічної активності. Ці сполуки мають здатність легко зв'язуватися з біомішенями завдяки своїй стабільності в різних середовищах, підвищуючи їх здатність до утворення таких взаємодій, як водневі зв'язки, диполь-дипольні контакти та  $\pi$ -стекінг. Зокрема, їх специфічні функціональні можливості та досить низька токсичність дозволяють цим сполукам виступати потенційними антиоксидантними агентами [125].

Самі 1,2,4-триазоли виявилися здатними діяти як агоністи рецептора аденозин А2В рецептора [126], а також утворювати водневі зв'язки з рецепторами, що містяться в пухлинах [127]. У статті [128] також описується властивість похідного 4-(4-бромбензил)-2-гептил-5-метил-2,4,-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-ону зв'язуватися з активним центром фермента тирозинази (2Y9X) шляхом взаємодії з амінокислотами HIS244, HIS263, PHE264 і VAL283.

Було виконано віртуальний скринінг 54 похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.1-2.26**, **3.7-3.18**, **3.27-3.42**) з різними функціональними групами та фармакофорами за допомогою стратегії молекулярного докінгу з використанням 6 протеїнів, що відповідають за регулювання антиоксидантної дії (рис. 4.3).

Тирозиназа – це фермент, який контролює швидкість синтезу меланіну, а його надмірне накопичення може призвести до різних шкірних захворювань. Інгібітори тирозинази є необхідними для забезпечення нормального вмісту меланіну [129]. Гемоксигеназа-1 (НО-1) має специфічну здатність регулювати окислювальні процеси, утворюючи антиоксидантний білірубін під час катаболізму гему, а потім перетворюючись на білівердин за реакції з АФК

[130]. АФК та АФН, зазвичай, продукуються ферментами, такими як NO-синтази, NAD(P)H-оксидази, пероксидази. Надмірна активація NAD(P)H може призвести до вироблення активних форм кисню, що призводить до окисного стресу [131].



- |  |   |  |
|--|---|--|
| 2.1; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = H   | 2.19; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>  | 3.17; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)-4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                         |
| 2.2; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = H                               | 2.20; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>  | 3.18; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)-4-OMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>           |
| 2.3; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub>                               | 2.21; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>  | 3.27; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH   |
| 2.4; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                 | 2.22; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>                                       | 3.28; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                 |
| 2.5; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                 | 2.23; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> COOH  | 3.29; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>  |
| 2.6; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                 | 2.24; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> COOH  | 3.30; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>                                  |
| 2.7; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>                | 2.25; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                  | 3.31; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>  |
| 2.8; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>                | 2.26; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>    | 3.32; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>                                |
| 2.9; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>                | 3.7; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)CH <sub>3</sub>   | 3.33; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                |
| 2.10; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>               | 3.8; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)CH <sub>3</sub>                                   | 3.34; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                  |
| 2.11; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>               | 3.9; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                   | 3.35; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                              |
| 2.12; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>              | 3.10; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | 3.36; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                |
| 2.13; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub>                | 3.11; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)-2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                              | 3.37; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>               |
| 2.14; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | 3.12; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)-2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 3.38; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> CONH(CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> |
| 2.15; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 3.13; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)-4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                              | 3.39; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> COC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO                               |
| 2.16; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 3.14; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)-4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 3.40; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> COC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO                 |
| 2.17; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | 3.15; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)-4-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 3.41; R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N                                |
| 2.18; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> | 3.16; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> (CHO)-4-NH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 3.42; R <sub>1</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> COC <sub>5</sub> H <sub>10</sub> NCH <sub>3</sub>  |

Рисунок 4.3 – Схема похідних 1,2,4-триазолів, що використовувались в обчислювальних дослідженнях

*Підготовка лігандів.* Двовимірні структури похідних 1,2,4-триазолів були побудовані за допомогою програмного забезпечення ChemAxon Marvin Sketch [132]. Потім вони були оптимізовані за рН 7,4 та мінімізовані за допомогою силового поля MMFF94 [133]. В подальшому молекули були конвертовані у формат sdf за допомогою OpenBabel-2.4.1 [134].

*Підготовка цілей.* У цьому дослідженні були відібрані 6 ферментів з бази даних білків RCSB, які тим чи іншим чином відповідають за контроль окисного стресу в організмі: пероксиредоксин (пероксидаза) (PDB: 3MNG), NO-синтаза (PDB: :6NGJ), НАД(Ф)Н-оксидаза (PDB: 2CDU), тирозиназа (PDB: 3NM8); NMDA рецептор (PDB: 4KFQ), гемоксигеназа (PDB: 1N3U). За допомогою програмного забезпечення OpenBabel-2.4.1 та Molegro Molecular Viewer [135] було підготовлено рецептори, при цьому структурні молекули

води, кофактори та кристалічно пов'язані ліганди не враховувалися. Залишки амінокислот CYS297, PRO298, SER339, GLN340, HIS341, THR342, ARG343, LYS344, PRO345, GLU346, ASP347, LYS717, GLY718 у випадку 6NGJ та GLY1, MET2, SER3 у випадку 4KFQ, були відсутні у кристалічній структурі, однак були додані за допомогою Modeller 10.2 [136]. Варто зазначити, що ці залишки присутні у FASTA файлі і їх додавання у структуру було необхідним для правильної топології комплексу протеїну. Для мінімізації структури та додавання відсутніх гідrogenів було використано програму Chimera 1.16 [137].

*Аналіз ADME властивостей.* Безкоштовне програмне забезпечення SwissADME [91] використовувалося для прогнозування властивостей ADME вибраних сполук. Різні молекулярні параметри, такі як молекулярна маса, кількість акцепторів і донорів водневих зв'язків і значення LogP, були проаналізовані відповідно до правила п'яти Ліпінського.

*Протокол докінгу.* Для вивчення механізму зв'язування вибраних сполук з мішенями було виконано дослідження молекулярного стикування з використанням програмного забезпечення Smina [138], що є модифікованою версією Autodock Vina (<http://vina.scripps.edu/>) з покращеними методами оцінки та мінімізації. У напівгнучкому докінгу рецептор був розглянутий як жорстка структура, тоді як ліганд був залишений гнучким, щоб досягнути найкращого положення щодо рецепторного комплексу. Протокол валідації для молекулярного докінгу можна побачити на рис. 4.4. Згідно з літературними даними, значення середньоквадратичного відхилення положень атомів (RMSD), що виражають відхилення між розрахованими та кристалографічними конформаціями комплексного ліганду, повинні мати різницю не більше 2,0 Å [139, 140].

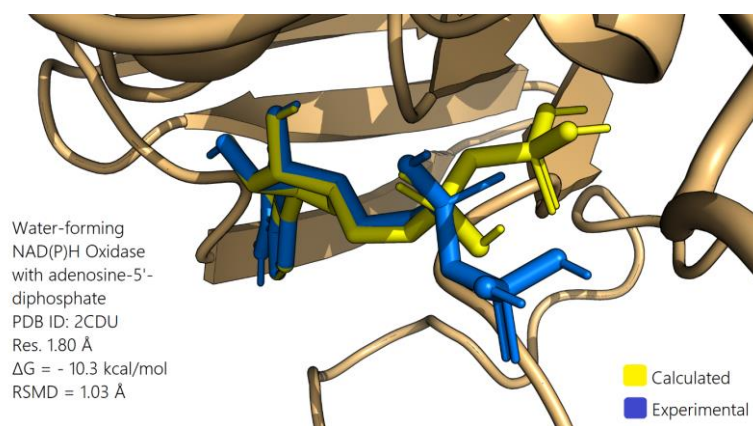


Рисунок 4.4 – Дані, отримані під час валідації протоколів молекулярного докінгу для рецептора (Пероксиредоксин)

За допомогою молекулярного докінгу отримано подібність у перекритті кристалографічних поз (орієнтація + конформація, блакитний) та розрахункових поз (жовтий). Це дозволило отримати низьке значення RMSD, що свідчить про хороші результати відповідно до літературних даних. Для визначення активних сайтів зв'язування цільового рецептора та формування Grid Box використовувалася програма Chimera 1.16. Фігури комплексів рецептор-ліганд були створені за допомогою PyMOL v.2.5 (Schrodinger, Нью-Йорк) та Discovery Studio Visualizer. Координати активного сайту та межі розташування конформацій лігандів наведені в табл. 4.10.

Таблиця 4.10 – Дані з протоколів, що використовуються для перевірки молекулярного докінгу

Рецептор	Ліганд	Координати центру Grid Box	Розмір Grid Box	RMSD
1	2	3	4	5
Пероксидаза (PDB: 3MNG)	(4S,5S)-1,2-дитіан-4,5-діол	7.96 x 42.45 y 32.35 z	16 x 16 y 16 z	0,14

Кінець таблиці 4.10

1	2	3	4	5
NO-синтаза (PDB: :6NGJ)	6-(3-фтор-5-(3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл)фенетил)-4-метилпіридин-2-амін	10.92 x 2.92 y 27.24 z	22 x 22 y 26 z	1,76
НАД(Ф)Н-оксидаза (PDB: 2CDU)	аденозин-5'-дифосфат	19.12 x -5.23 y -0.07 z	22 x 22 y 22 z	1,03
Тирозиназа (PDB: 3NM8)	5-гідрокси-2-(гідроксиметил)-4H-піран-4-он	1.68 x 9.88 y 54.96 z	30 x 14 y 32 z	0,58
NMDA-рецептор GluN1 (PDB: 4KFQ)	1-сульфаніл[1,2,4]триазоло[4,3-a]хіноксалін-4(5H)-он	27.51 x 34.68 y 46.90 z	18 x 18 y 18 z	1,89
Гемоксигеназа (PDB: 1N3U)	протопорфірин IX	25.92 x 17.39 y -36.81 z	22 x 18 y 20 z	1,41

Поза кожної сполуки була вибрана на основі її енергетичних властивостей та найкращого збігу з активним центром з мінімальним значенням RMSD. Зниження енергії зв'язку ( $\Delta G$ ) вказує на більш значиму взаємодію між рецептором та лігандами.

*Молекулярне динамічне (МД) моделювання.* Для підтримки концепції дизайну дослідження проводилось молекулярно-динамічного моделювання комплексів, в яких аналізовані ліганди мали найнижчу енергетичну конформацію та перевищували показники порівняння кристалографічних препаратів. Віртуальний експеримент проводився для апо-форми NO-синтази



(PDB: 6NGJ), білка у комплексі зі сполукою **3.14** та 6NGJ з кристалічним лігандом порівняння. Молекулярно-динамічні симуляції були проведені в пакеті GROMACS 2202.2 [141] з прискоренням CUDA та з використанням силового поля CGenFF [142], що працює на ОС Ubuntu WSL 18.04. Топологія рецепторів була отримана за допомогою команди `pdb2gmx`, а параметризація лігандів проводилася на базі серверу <https://www.swissparam.ch/> [143]. Усі системи були сольватовані водною моделлю (TIP3P) з коробкою додекаедра з відстанню 1 нм від країв білка у всіх напрямках. Для нейтралізації системи були додані іони  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ , а для імітації фізіологічного буферного розчину було додано  $\text{NaCl}$  з концентрацією 0,15 моль. Для зменшення енергії та уникнення стеричних зіткнень використовувалось алгоритм найкрутішого спуску на 500 кроків, де максимальна сила  $F_{\text{max}}$  не перевищувала 1000 кДж/моль нм. Після цього проводилось врівноваження системи NVT та NPT протягом 100 пс, підтримуючи тиск на рівні 1 бар за допомогою баростата Берендсена та температуру 300 K за допомогою модифікованого термостату Берендсена. Моделювання МД проводилося протягом 100 нс з кроком у часі 2 фс та межею дальньої взаємодії 1 нм з використанням Particle-Mesh Ewald electrostatics [144]. Траєкторії аналізували за допомогою різних скриптів GROMACS, а результати візуалізували за допомогою `Rumol`. Графіки, які показують результати моделювання, були побудовані за допомогою інструменту `QtGrace`.

*ММ-PBSA* аналіз. Метод молекулярної механіки/поверхні площі Пуассона-Больцмана (ММ-PBSA) [35] використовується для визначення взаємодії між білком та інгібітором. Зазвичай, енергію вільного зв'язування комплексу білок-ліганд можна розрахувати за допомогою `g_mmpbsa` у поєднанні з МД, використовуючи наступне рівняння:

$$\Delta G_{\text{binding}} = \Delta G_{\text{complex}} - (\Delta G_{\text{protein}} + \Delta G_{\text{ligand}})$$

Крім того, окремі вільні енергії для комплексу, протеїну, або ліганду можна обчислити за рівнянням:

$$\Delta G = (E_{MM}) + G_{\text{solvation}}$$

де  $(E_{MM})$  – це середня потенційна енергія молекулярної механіки без урахування тиску.

Середня вільна енергія сольватації складається з двох частин, полярної та неполярної:

$$\Delta G_{\text{solvation}} = \Delta G_{\text{polar}} + \Delta G_{\text{nonpolar}}$$

Це означає, що енергія зв'язку складається з трьох окремих енергетичних доданків, які включають потенційну енергію у вакуумі, енергію полярної сольватації та енергію неполярної сольватації.

*Аналіз докінг дослідження.* Було проведено дослідження докінгу 54 сполук до шести ензимів, які відповідають за регуляцію окисного процесу. Для кожної сполуки було створено дев'ять конформаційних позицій, і було вибрано позу з найкращим значенням афінності, які представлено в дод. А, табл. А.3. Підкресленні значення  $\Delta G$  енергії зв'язування перевищували показники  $\Delta G$  кристалографічних лігандів порівняння.

*Аналіз фармакокінетичних властивостей сполук-лідерів.* Тринадцять хітів (3.9, 3.11-3.18, 3.23, 3.24, 3.30, 3.35, 3.40-3.42), що перевищували значення докінг оцінки лігандів порівняння були піддані аналізу ADME за допомогою сервера SwissADME (табл. 4.12). Щоб визначити схожість цих сполук на ліки, було використано декілька правил, зокрема правило «п'яти Ліпінського». Властивості ADME, які були враховані в аналізі, включали молекулярну масу, топологічну площу полярної поверхні, кількість донорів та акцепторів Н-зв'язку, прогнозовану розчинність у воді, проникність сполук через гематоенцефалічний бар'єр, прогнозований метаболізм та детоксикація ксенобіотичних сполук за допомогою інгібування цитохромів P450.

Таблиця 4.12 – Фармакокінетичний профіль сполук **3.9**, **3.11-3.18**, **3.23**, **3.24**, **3.30**, **3.35**, **3.40-3.42**

Сполука	Мол. маса	К-ть акцепторів Н-зв'язку	К-ть донорів Н-зв'язку	Площа полярної поверхні	Log P	Log S	Порушення правила п'яти	Гемагенцефалічна проникність	Pgp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
<b>3.9</b>	437.54	6	1	152.84	2.85	-5.88	0	-	-	-	+	+	-	+
<b>3.11</b>	441.51	7	1	152.84	2.73	-5.68	0	-	-	-	+	+	-	+
<b>3.12</b>	455.53	7	1	152.84	3.13	-5.99	0	-	-	-	+	+	-	+
<b>3.13</b>	441.51	7	1	152.84	2.73	-5.68	0	-	-	-	+	+	-	+
<b>3.14</b>	455.53	7	1	152.84	3.05	-5.99	0	-	-	-	+	+	-	+
<b>3.15</b>	361.45	6	1	152.84	1.36	-3.85	0	-	+	-	-	-	-	+
<b>3.16</b>	452.56	6	2	178.86	2.24	-5.73	0	-	+	-	+	+	-	+
<b>3.17</b>	453.54	7	1	162.07	2.48	-5.74	0	-	-	-	+	+	-	+
<b>3.18</b>	467.57	7	1	162.07	2.74	-6.05	0	-	-	-	+	+	-	+
<b>2.23</b>	363.42	7	2	173.07	0.81	-4.12	0	-	+	-	-	-	-	-
<b>2.24</b>	377.44	7	2	173.07	1.19	-4.43	0	-	+	-	-	-	-	+
<b>3.30</b>	376.46	6	2	178.86	0.69	-3.88	0	-	+	-	-	-	-	+
<b>3.35</b>	390.49	6	1	156.08	1.08	-3.69	0	-	+	-	-	-	-	+
<b>3.39</b>	432.52	7	1	165.31	0.92	-3.5	0	-	+	-	-	-	-	+
<b>3.40</b>	446.55	7	1	165.31	1.16	-3.81	0	-	+	-	-	-	-	+
<b>3.41</b>	444.58	6	1	156.08	1.97	-5.02	0	-	+	-	+	+	-	+
<b>3.42</b>	458.6	6	1	156.08	2.24	-5.33	0	-	+	-	+	+	-	+

Результати дослідження показали, що майже всі сполуки виконували правило Ліпінського, зв'язувались з цитохромами P450, що давало змогу продовжувати комп'ютерне прогнозування з даними сполуками.

*Док-аналіз топ-хіта.* Для подальшого віртуального скринінгу і аналізу взаємодії білок-ліганд було обрано сполуку **3.14**, яка мала найбільший показник афіності серед досліджуваних лігандів зі значенням -10,4 Ккал/моль щодо NO-синтази (PDB: 6NGJ), а також перевищувала оцінку стикування для ліганду порівняння (-9,7 Ккал/моль).

Стабільність комплексу забезпечена водневими зв'язками між лігандом та амінокислотними залишками SER413 (3.11 Å), ARG414 (2.92 Å), CYS415 (3.00 Å) та TRP409 (3.02 Å), що грають важливу роль у підтримці стабільності комплексу [145]. Підвищене значення афіності речовини **3.14** в порівнянні з лігандом порівняння, ймовірно, була пов'язана з гідрофобною взаємодією  $\pi$ - $\pi$  стекингу TRP409 (3.99 Å), PHE584 (4.25 Å) та 4-фторфенілового радикалу, а також з водневими зв'язками карбонільної групи та CYS415. Більшість активних залишків у сайті зв'язування білка оточені неводневими зв'язками, такими як гідрофобний  $\pi$ -алкіл контакт з ароматичними кільцями 1,2,4-триазолу та електростатичний  $\pi$ -катионовий зв'язок з залишком ARG414. На рис. 4.5 наведено тривимірні кишенькові зображення активних залишків, які взаємодіють з лігандом за допомогою водневого, гідрофобного та електростатичного зв'язку.

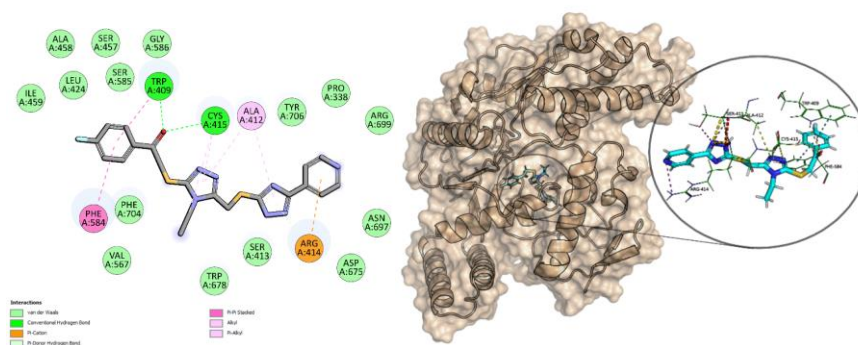


Рисунок 4.5 – 2D взаємодія сполуки **3.14** і NO-синтази та 3D зображення поверхні активного сайту фермента

*Дослідження моделювання молекулярної динаміки.* Для дослідження динамічної поведінки ліганд-ферментних комплексів було використано метод молекулярної динаміки з довгими траєкторіями, тривалістю 100 нс у

сольватованому середовищі з фізіологічною концентрацією солі. Після проходження повного циклу у 100 нс, для кожного комплексу було проаналізовано такі параметри як RMSD, RMSF, Rg, SASA, Hbonds та PCA. Об'єктом дослідження була оксидоредуктаза з досліджуваною сполукою, що показала найкращі результати докінгу та перевищила оцінку кристалографічного препарату порівняння (6NGJ\_3.14), а також комплекс оксидоредуктази з 6-(3-фтор-5-(3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл)фенетил)-4-метилпіридин-2-аміном, що використовувався для перевірки правильності протоколу молекулярного докінгу (6NGJ\_STD). Для порівняння також проводилось моделювання нативної форми білка (6NGJ\_Apo).

Усі зміни у конфігурації білка та білок-лігандних комплексів були досліджені шляхом вимірювання середнього квадратичного відхилення (RMSD) координат скелету протеїну під час моделювання МД протягом 100 наносекунд. З графіка RMSD видно, що для комплексу NO-синтази та ліганду **3.14** (рис. 4.6), середнє RMSD становило  $0,37 \pm 0,05$  нм, що на 0,05 нм більше, ніж у нативного білка ( $0,32 \pm 0,02$  нм). Для комплексу 6NGJ\_STD середнє RMSD становило  $0,25 \pm 0,03$  нм. Це свідчить про те, що кристалографічний референс ліганду стабілізує структуру синтази. RMSD атомних позицій каркасу білка та комплексів досягла рівноваги за початкові 10 наносекунд моделювання та створила стабільні траєкторії. Це означає, що сполука **3.14** може приймати нові пози у взаємодії з білком при появі плато на графіку RMSD, які відрізняються від тих, які вказані в моделюванні стикування. Уведення ліганду **3.14** до конформаційної сфери NO-синтази призводить до несуттєвої дестабілізації комплексу.

Аналіз RMSD свідчить про те, що траєкторії МД двох досліджуваних комплексів були в цілому стабільними протягом всього періоду моделювання.

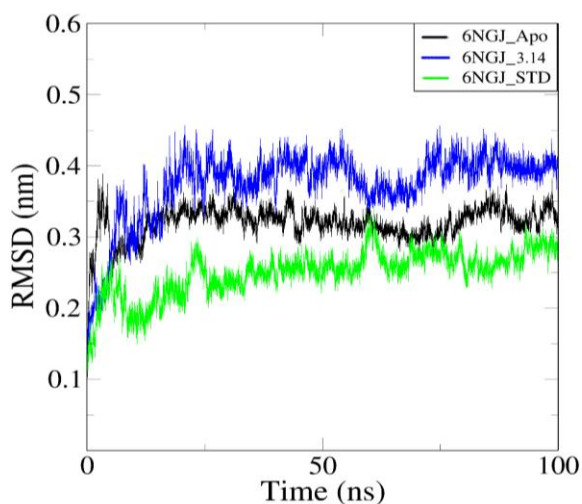


Рисунок 4.6 – Графік апо форми NO-синтази, відібраних комплексів 6NGJ\_3.14 та 6NGJ\_STD

Для оцінки рухливості та гнучкості залишків білка в процесі моделювання використовують середнє квадратичне відхилення флуктуації (RMSF), яке розраховується для кожного залишку. При вивченні NO-синтази та її комплексів виявлено, що положення амінокислотних залишків не суттєво відрізняється. Флуктуація між нативним білком та його комплексами є незначною, що свідчить про збереження основного каркасу амінокислот. Для Апо форми середнє значення RMSF дорівнювало  $0,10 \pm 0,07$  нм, для 6NGJ щодо сполуки **3.14** –  $0,14 \pm 0,08$  нм, а для еталонного ліганду –  $0,15 \pm 0,09$  нм (рис. 4.7).

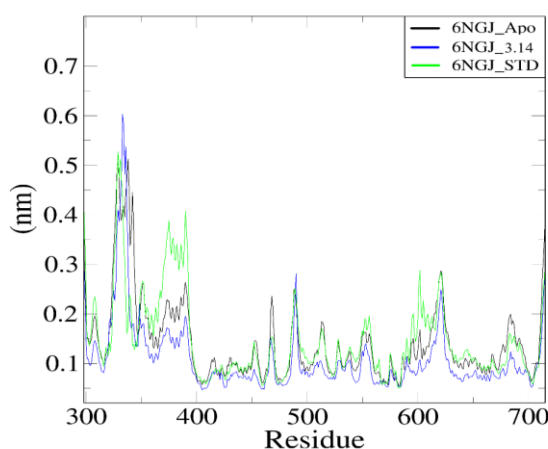


Рисунок 4.7 – Остаточні відхилення RMSF (нм) атомів остова білка 6NGJ, комплексів 6NGJ\_3.14 та 6NGJ\_STD

Графік RMSF оксидоредуктази та зв'язаних з нею лігандів демонструє один пік вище 0,3 нм, що вказує на велику варіацію амінокислот у діапазоні Cys326 – Agr343, які розташовані поза межею зв'язування ліганду.

Радіус обертання використовується для визначення стабільності біомолекул шляхом оцінки їх структурної компактності впродовж траєкторії молекулярної динаміки. Для 6NGJ\_Apo та двох комплексів 6NGJ\_3.14 та 6NGJ\_STD значення Rg залишалися стійким протягом усієї симуляції та було відносно послідовним. У середньому значення Rg становило  $2,29 \pm 0,013$  нм,  $2,33 \pm 0,017$  нм та  $2,31 \pm 0,019$  нм відповідно (рис. 4.8). При порівнянні значень Rg комплексів та апо форми відповідного білка, можна стверджувати, що комплекси демонстрували відносно подібну поведінку компактності, також не відбувалося деградації.

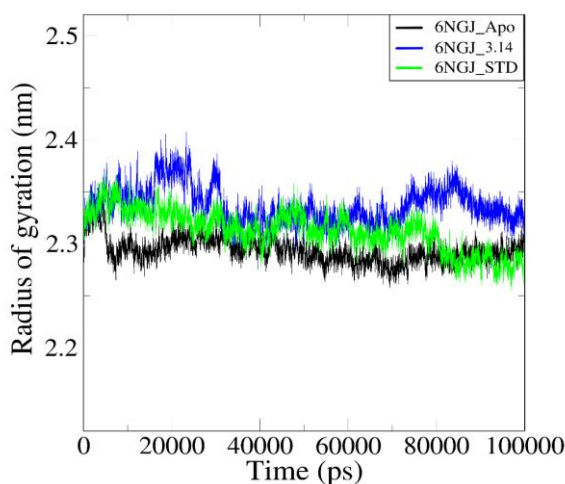


Рисунок 4.8 – Радіус обертання атомів остова білка апо-протеїну 6NGJ, комплексів 6NGJ\_3.14 та 6NGJ\_STD

Високе значення Rg для 6NGJ\_3.14 свідчить про більш розгорнуту структуру системи білок-ліганд порівняно з нативним білком та білком з еталонною сполукою.

Розрахунок доступної площі поверхні розчинника (SASA) дає змогу визначити площу поверхні білка та комплексу, яка доступна для розчинника. Середнє значення SASA для нативного білка дорівнює  $225,66 \pm 1,50$  нм, тоді як

комплекси білка з досліджуваною сполукою **3.14** та еталонним лігандом мали значення  $235,87 \pm 1,67$  нм та  $237,24 \pm 1,52$  нм відповідно. Це свідчить про незначну відмінність між досліджуваними системами (рис. 4.9).

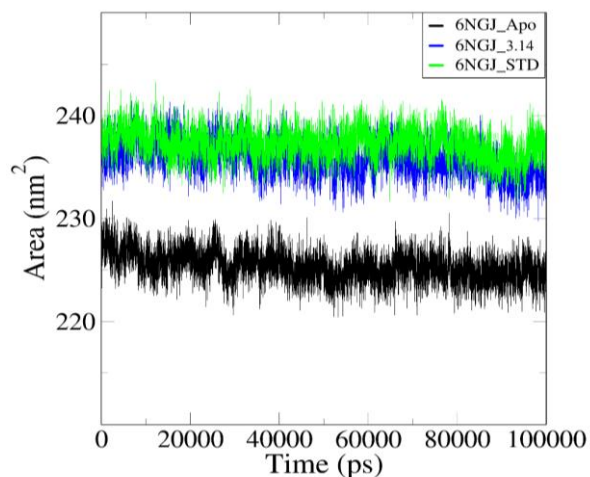


Рисунок 4.9 – Площа поверхні, доступної для розчинника у 6NGJ\_Apo, комплексів 6NGJ\_3.14 та 6NGJ\_STD

Водневі зв'язки є важливим показником специфічності зв'язування між лігандом та рецептором. Після 100 наносекундної моделювання середнє значення кількості Н-зв'язків, утворених між NO-синтазою та молекулою **3.14**, становило  $2.40 \pm 1.63$  (рис. 4.10), що свідчить про специфічність зв'язування між цими молекулами.

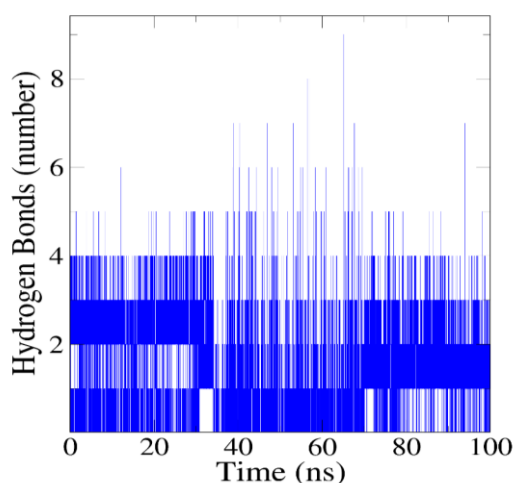


Рисунок 4.10 – Н-зв'язки NO-синтази з досліджуваним лігандом **3.15**



Аналіз головних компонент (PCA) – це метод статистичного оброблення даних, який дозволяє зменшити їх обсяг за рахунок виділення важливих рухів атомів скелету альфа Карбонів (backbone C $\alpha$ ) у відношенні до ліганду. Для дослідження було відібрано перші 40 власних векторів та значень двох досліджуваних ензимів з лігандами та без них. У комплексі 6NGJ\_3.14 було виявлено підвищену гнучкість щодо руху, порівняно з комплексом порівняння, яке може бути пов'язане з посиленням локальних рухів. Значення сліду діагоналізованої коваріаційної матриці для комплексу 6NGJ\_3.14 складає 4.08 нм<sup>2</sup>, тоді як для 6NGJ\_STD воно дорівнює 1.08 нм<sup>2</sup>. Графік Rg також підтверджує, що комплекс 6NGJ\_3.14 має більшу гнучкість. На 2D-проекції білок містить 5 кластерів, які займають менший фазовий простір, ніж комплекс порівняння, який містить 4 кластери (рис. 4.11).

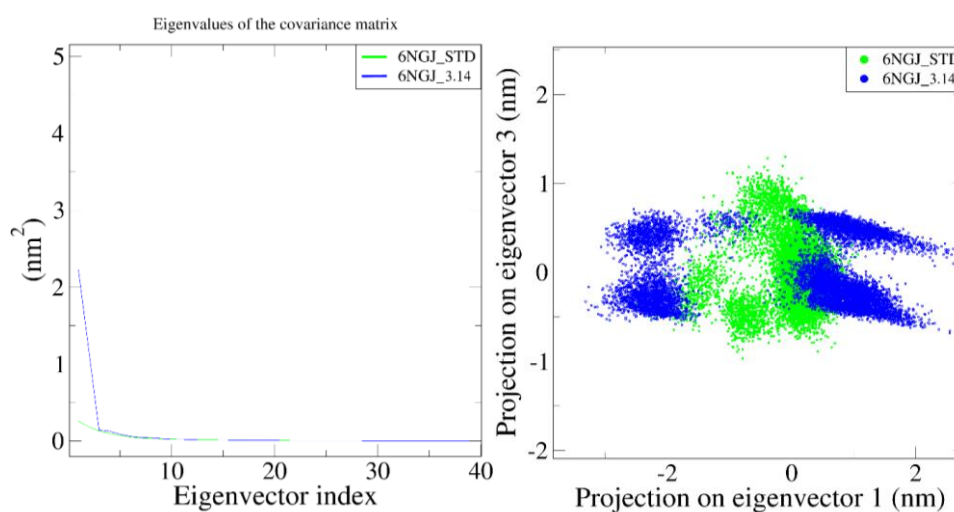


Рисунок 4.11 – Ділянки власних значень щодо перших 40 власних векторів та проекції зміщення атомів C $\alpha$  вздовж першого власного вектора та другого власного вектора в кожній точці часу для комплексу NO-синтази з сполукою **3.14** і еталонним лігандом

Підводячи підсумки всього вищезгаданого, можна зробити висновок, що молекулярні динамічні характеристики комплексу NO-синтази з сполукою **3.14** підтвердили стикування, оскільки ця молекула мала тенденцію залишатися зв'язаною з обраним ензимом і не випадати з активного сайту протягом всього

моделювання. Слід зазначити, що комплекс синтази з лігандом **3.14**, хоч поступався еталонному комплексу за стійкістю і компактністю, однак мав досить стабільну конформацію. Комплекс 6NGJ\_STD займав менший конформаційний простір, мав менше залишкових флуктуацій і навіть демонстрував меншу гнучкість скелету білка, порівняно з апо-синтазою.

*Оцінка вільної енергії зв'язування.* Застосувавши метод ММ-PBSA до останніх 20 наносекунд траєкторій (табл. 4.13), оцінили вільну енергію зв'язування змодельованих комплексів. Розрахункові значення  $\Delta G$  для комплексів 6NGJ\_3.14 та 6NGJ\_STD становлять  $5,33 \pm 2,79$  та  $4,86 \pm 2,05$  Ккал/моль відповідно.

Таблиця 4.13 – Статистика розрахунку ММ-PBSA

Комплекси	Енергія зв'язку комплексів (Ккал/моль)	Енергія Ван-дер-Ваальса (Ккал/моль)	Електро-статична енергія (kcal/mol) (Ккал/моль)	Полярна енергія сольватації (Ккал/моль)	Енергія SASA (Ккал/моль)
6NGJ_3.14	$5.33 \pm 2.79$	$-52.54 \pm 3.72$	$-27.46 \pm 1.30$	$55.84 \pm 2.40$	$29.50 \pm 1.37$
6NGJ_STD	$4.86 \pm 2.05$	$-35.77 \pm 2.74$	$-7.44 \pm 4.34$	$26.12 \pm 5.03$	$21.94 \pm 2.08$

Енергетика зв'язування комплексів досліджуваного ліганду **3.14** та еталонного ліганду має невелику відмінність, але обидва комплекси демонструють подібну стабільність. Оксидоредуктаза 6NGJ у зв'язці з речовиною **3.14** має більший виграв у енергії Ван-дер-Ваальса та електростатичній енергії на відміну від еталонного комплексу. Отже, можна припустити, що ліганд **3.14** може використовуватись як потенційний інгібітор/антагоніст для цього фермента.

#### 4.5 Антиоксидатна активність похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

При аналізі антиоксидантної активності комп'ютерно-обчислювальними методами було виявлено 10 найактивніших досліджуваних похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (**3.10-3.17**, **3.41**, **3.42**), та сума афінності яких становила >46,9 ккал/моль. Ці результати спонукають оцінити їх антиоксидантну активність методом поглинання DPPH (2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил) щоб забезпечити належний дизайн дослідження.

*Методика експеримента.* Здатність десяти досліджуваних сполук поглинати вільні радикали перевіряли за допомогою DPPH, як описано у працях [146, 147]. При додаванні антиоксидантів до диметилсульфоксидного розчину 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу, він змінює свою забарвленість з фіолетового на жовте. Для якісного визначення антиоксидантної активності було приготовлені 50 мкг/мл в об'ємі 2,00 мл розчини похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (**3.10-3.17**, **3.41**, **3.42**), які обробляли 2,00 мл розчином DPPH (50 мкг/мл). Як розчинник був використаний ДМСО. Досліджувані зразки інкубували протягом 30 хв при 25°C і вимірювали значення поглинання при 516 нм за допомогою спектрофотометра. Аскорбінову кислоту використовували як стандартний препарат. Відсоток активності поглинання радикалів DPPH розраховували за наступним рівнянням:

$$\% \text{ поглинаючої/антиоксидантної активності} = \frac{(A_0 - A_1)}{A_0} \cdot 100,$$

де  $A_0$  – оптична густина контрольного зразка (тільки DPPH);

$A_1$  – оптична густина досліджуваного розчину.

Ці розчини були використані для визначення найефективнішої сполуки і подальшого проведення кількісного аналізу. Значення  $IC_{50}$  є мірою концентрації антиоксиданту, необхідної для поглинання 50% вільних радикалів, утворених реагентом DPPH. У визначенні  $IC_{50}$  були застосовані різні розведення досліджуваних сполук з концентраціями 15,62, 31,25, 62,5, 125, 250, 500 та 1000 мкг/мл у ДМСО, 2 мл яких було оброблено розчином 2,00 мл 0,004% розчину DPPH у ДМСО. Будується графік залежності активності поглинання радикалів DPPH у відсотках від концентрації досліджуваної сполуки. Розраховують  $IC_{50}$  методом нелінійного регресійного аналізу (логістичної регресії з чотирма параметрами).

*Результати.* Результати показали, що 6 з 10 досліджуваних сполук добре поглинають вільні радикали DPPH, речовини **3.13**, **3.14**, **3.16**, **3.17**, **3.41**, перевищують активність препарату порівняння – природний антиоксидант аскорбінову кислоту (табл. 4.14). Серед випробуваних сполук 1-(4-фторфеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон **3.14** продемонстрував найвищу активність поглинання відношенням 44,50 і визначено  $IC_{50}$ .

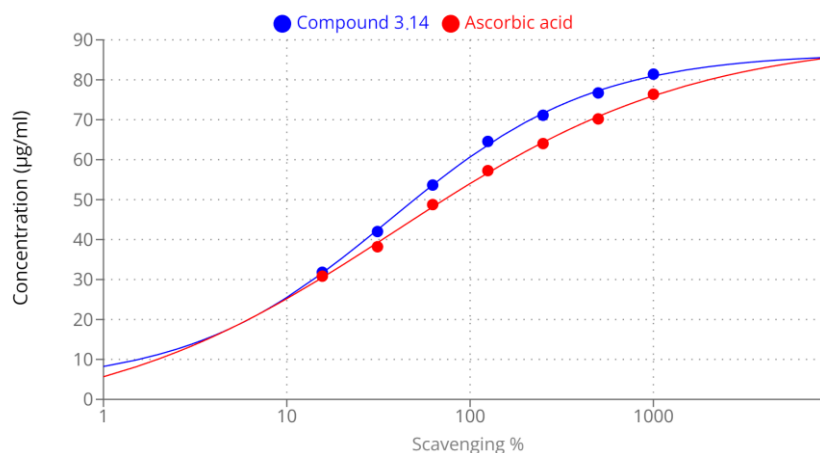
Висока активність пов'язана з наявністю фармакофорних фрагментів – кето групи, та атомів сульфуру поєданого з 1,2,4-триазольним ядром. Від'ємне значення антиоксидатної активності (%) може бути наслідком 2 факторів: подібність спектру поглинання самої речовини та DPPH, що викликає накладання смуг поглинання, або посилення розщеплення сполуки з виділенням вільних радикалів. Це можна спостерігати на прикладі сполуки з пропан-1-ольним радикалом у 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-ону (**3.10**) і може бути наслідком не ідеальної електронної конфігурацією каркаса для зменшення вільних радикалів шляхом дисоціації.

Таблиця 4.14 – Результати якісного аналізу антиоксидантної активності досліджуваних сполук

Сполука	Оптична густина, А	% антиоксидантної активності
Контроль (DPPH)	0,4305	-
Аскорбінова кислота	0,2959	31,26
<b>3.10</b>	0,4353	-0,68
<b>3.11</b>	0,4209	2,66
<b>3.12</b>	0,4131	4,47
<b>3.13</b>	0,2862	33,95
<b>3.14</b>	0,2408	44,50
<b>3.15</b>	0,3182	26,52
<b>3.16</b>	0,2649	38,90
<b>3.17</b>	0,2624	39,48
<b>3.41</b>	0,2922	32,56
<b>3.42</b>	0,3005	30,63

Речовина **3.14**, яка мала найвище співвідносне значення поглинання радикалів DPPH, була рекомендована для визначення концентрації, при якій виявляється половина максимальної інгібіторної активності (рис. 4.12).

На підставі експериментальних результатів визначено  $IC_{50}$  сполуки **3.14**, що становило 36,98 мкг/мл. Сполука проявляє виражену антиоксидантну активність порівняно зі стандартною аскорбіновою кислотою, для якої значення концентрації напівмаксимального інгібування становило 39,06 мкг/мл. Отже, результати підтверджують потенційне використання сполуки 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-ону як антиоксиданту та потребують подальшого дослідження.



$$Y = \text{Min} + \frac{\text{Max} - \text{Min}}{1 + \left(\frac{X}{\text{IC}_{50}}\right)^{\text{Hill coefficient}}}$$

●  $Y = 3.6599 + \frac{86.6987 - 3.6599}{1 + \left(\frac{X}{36.9325}\right)^{-0.7878}}$

●  $Y = -6.2638 + \frac{90.4805 + 6.2638}{1 + \left(\frac{X}{39.0649}\right)^{-0.5354}}$

Рисунок 4.12 – Концентрація напівмаксимального інгібування для сполуки **3.14** і аскорбінової кислоти

## ВИСНОВКИ

1. Аналіз прогнозу токсикологічних профілів усіх синтезованих речовин показав, що 2-(((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота має найбезпечніші характеристики. Було досліджено гостру токсичність  $LC_{50}$  *in vivo* кислоти **2.24** та її солей на моделі гідробіонта *Danio rerio* при тривалому впливі впродовж 96 год. Найбільш токсичною речовиною виявилась калієва сіль **3.5** зі значенням  $LC_{50}=0,11$  мг, а морфолінієва сіль **3.6** відповідала відносно нешкідливій сполуці.

2. Похідні 1,2,4-триазолу **2.7**, **2.25** та **3.22** проявили найбільшу біостатичну активність щодо одинадцяти штамів мікроорганізмів. 4-(5-(((4-Метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (**2.7**) проявляє найбільш виражену протимікробну дію проти штаму *Staphylococcus aureus* (МІК=15,6 мкг/мл, МБцК=31,25 мкг/мл). Мінімальна

інгібіторна концентрація для ізопропілового естеру (**2.25**) та N-метилацетаміду (**3.22**) становила 32,5 мкг/мл відносно усіх досліджуваних штамів.

3. 4-(5-(((4-Метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (**2.7**) може конкурувати з амікацином, бактерицидно діючи на криогенні штами мікроорганізмів: *Proteus vulgaris*, *Listeria innocua*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*; бактеристично проти *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*. Досліджена сполука може бути рекомендована для подальших досліджень проти мультирезистентних штамів цих мікроорганізмів.

4. Сполука **3.7** мала статистично значущу антигіпоксичну активність у тесті гіпоксії з гіперкапнією в герметичній камері, ефективність якої на 2.4% більше, ніж у препарату порівняння «Мексидолу®».

5. Було проведено дослідження 54 сполук, які можуть інгібувати шість протеїнів, відповідальних за антиоксидантну регуляцію. Аналіз результатів показав, що 1-(4-фторфеніл)-2-(((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон (**3.14**) може бути потенційним кандидатом для подальшого дослідження його антиоксидантної активності *in vitro* та *in vivo*, оскільки виявив високу біодоступність, не порушував правило Ліпінського та показав найкраще значення спорідненості проти NO-синтази (-10.4 Ккал/моль), перевищуючи значення референс ліганду. Дослідження молекулярного моделювання продемонструвало утворення стабільного комплексу протягом всього моделювання, що підтверджує його потенційну ефективність.

6. *In vitro* дослідження антиоксидантної активності показали результати, що узгоджуються з попереднім комп'ютерним моделюванням похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів як потенційних запобіжних засобів від окиснення. Інгібуючий потенціал вільних радикалів DPPH для сполуки **3.14** складав 36,93 мкг/мл, яка виявилась ефективнішою, ніж природній антиоксидант аскорбінова кислота.

За матеріалами розділу опубліковані роботи [103, 104, 148-150].

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено експериментальне і теоретичне вирішення наукової задачі щодо цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних сполук на основі S-заміщених 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів, для яких встановлено структуру, фізико-хімічні характеристики та біологічні властивості. Для синтезованих сполук виявлено певні закономірності «будова-біологічна дія», на основі чого було запропоновано перспективні кандидати-сполуки з суттєвою антимікробною, антигіпоксичною та антиоксидантною дією для подальшого поглибленого дослідження і визначення їхнього терапевтичного потенціалу.

1. Прогнозування біологічної активності 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів та їх похідних за допомогою комбінованих обчислювальних методів, з використанням віртуального скринінгу та фармакофорної моделі продемонструвало доцільність пошуку біоактивних речовин з антиоксидантною, протимікробною та антидіабетичною дією. Фармакокінетичні профілі біодоступності S-заміщених 1,2,4-триазол-3-тіолів також доводять перспективність обраної системи в якості ефективного та безпечного терапевтичного джерела.

2. Розроблено та вивчено препаративні методи синтезу вихідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів та досліджено їх мас-спектрометричну поведінку та вірогідну модель фрагментацій при жорсткій іонізації в умовах газового хромато-мас-спектрометричного аналізу.

3. Синтезовано ряд різних класів похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів, де в якості алкілюючих агентів були застосовані галогеналкани, ізопропіловий етер, 2-бром-1-арилетанони, 1-бромпропан-2-он, 2-хлоретанол, 2-хлорацетаміду та 2-хлорацетатна кислота. Отримано солі 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот з



неорганічними основами та морфоліном. Досліджено реакцію відновлення боргідридом натрія відповідних кетонів, реакцію амонолізу ізопропілових естерів та вивчено оптичну ізомерію синтезованих 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(арил)етан-1-онів поляриметричним методом та визначено величини кута обертання площини поляризації їх розчинів.

4. В ході роботи було досліджено спектральні та фізико-хімічні характеристики 68 синтезованих сполук за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (<sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія).

5. Здійснено біологічний та фармакологічний скринінг синтезованих речовин за допомогою *in vivo/vitro* методів на протимікробну, протигрибкову, антигіпоксичну дію. Проведено віртуальний скринінг синтезованих речовин на антиоксидантну активність. В процесі прогнозування токсичності та вивчення гострої токсичності нових похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів виявлено, що 2-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота має найбезпечніший токсикологічний профіль, а її морфолінієва мала найнижче експериментальне значення LC<sub>50</sub> у 13081,84 мг.

6. Встановлено закономірності «структура-біологічна активність», а саме: S-заміщенні похідні 1,2,4-триазолу з гептильними, октильними, нонильними, децильними замісниками проявляли більш виражену антимікробну дію, також наявність карбонільної функціональної групи та ароматичного фармакофору сприяла збільшенню антиоксидантної активності для похідних цього ряду.

S-заміщений 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол з пентильним замісником проявляє антимікробну дію і може конкурувати з амікацином, похідне з 1-(4-метокси-феніл)етан-1-оним замісником має суттєвий антигіпоксичний ефект. Застосування методів комп'ютерного моделювання та *in vitro* дослідження дозволило виявити 1-(4-фторфеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-

триазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон як потенційний запобіжник окиснення з високою біодоступністю та ефективнішим інгібуванням вільних радикалів порівняно з природним антиоксидантом аскорбіноювою кислотою. Наведені похідні 1,2,4-триазолу рекомендовані як перспективні кандидати для поглибленого дослідження на відповідні біологічні активності і можуть бути використанні для подальшого вивчення фармакологічних особливостей.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fan Y.-L., Ke X., Liu M. Coumarin-triazole Hybrids and Their Biological Activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2018. Т. 55, № 4. С. 791–802.
2. Current advances of triazole alcohols derived from fluconazole: Design, in vitro and in silico studies / S. Emami et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Т. 170. С. 173–194.
3. Peyton L. R., Gallagher S., Hashemzadeh M. Triazole antifungals: A review. *Drugs of today*. 2015. Т. 5, № 12. С. 705–718.
4. H. Zhou C., Wang Y. Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. *Current Medicinal Chemistry*. 2012. Т. 19, № 2. С. 239–280.
5. Aggarwal R., Sumran G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*. 2020. Т. 205. С. 112652.
6. Synthesis and biological evaluation of 1,2,4-triazole derivatives as potential neuroprotectant against ischemic brain injury / L. Liao et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. Т. 190. С. 112114.
7. Synthesis, antioxidant and anti-tyrosinase activity of 1,2,4-triazole hydrazones as antibrowning agents / Z. Peng et al. *Food Chemistry*. 2021. Т. 341. С. 128265.
8. Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities / X.-M. Chu et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Т. 166. С. 206–223.
9. Green synthesis, antileishmanial activity evaluation, and in silico studies of new amino acid-coupled 1,2,4-triazoles / A. M. El-Saghier et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2018. Т. 28, № 2. С. 169–181.
10. The determination of molecular dynamic properties of Novel 5-oxo-1,2,4-triazole phthalocyanines and investigation of their urease inhibition properties / M. Kaya et al. *Journal of Molecular Structure*. 2020. Т. 1222. С. 128870.

11. Asymmetric synthesis of novel triazole derivatives and their in vitro antiviral activity and mechanism of action / X. Cao et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017. T. 139. C. 718–725.
12. 1,2,4-Triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging activity are effective in a model of pharmacoresistant epilepsy / B. Kaproń et al. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020. T. 35, № 1. C. 993–1002.
13. Design, synthesis, biological evaluation, and comparative docking study of 1,2,4-triazolones as CB1 receptor selective antagonists / S. Han et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. T. 74. C. 73–84.
14. Discovery of [1,2,4]-triazolo [1,5-a]pyrimidine-7(4H)-one derivatives as positive modulators of GABAA1 receptor with potent anticonvulsant activity and low toxicity / L. Huang et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020. T. 185. C. 111824.
15. Çavuşoğlu B. K., Yurttaş L., Cantürk Z. The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2018. T. 144. C. 255–261.
16. ChemInform Abstract: A Convenient Synthesis of Highly Substituted 3-N,N-Dialkylamino-1,2,4-triazoles. / D. V. Batchelor et al. *ChemInform*. 2009. T. 40, № 5.
17. Facile One-Pot Parallel Synthesis of 3-Amino-1,2,4-triazoles / A. V. Bogolyubsky et al. *ACS Combinatorial Science*. 2018. T. 20, № 7. C. 461–466.
18. Tandem synthesis of [1,2,4]-triazoles mediated by iodine—a regioselective approach / S. Guin et al. *Tetrahedron*. 2012. T. 68, № 25. C. 5066–5074.
19. Chaudhari P. S., Pathare S. P., Akamanchi K. G. o-Iodoxybenzoic Acid Mediated Oxidative Desulfurization Initiated Domino Reactions for Synthesis of Azoles. *The Journal of Organic Chemistry*. 2012. T. 77, № 8. C. 3716–3723.

20. Application of Deep Eutectic Solvents in the Synthesis of Substituted 2-Mercaptoquinazolin-4(3H)-Ones: A Comparison of Selected Green Chemistry Methods / M. Komar et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 2. C. 558.

21. Nonclassical antifolates, part 4. 5-(2-Aminothiazol-4-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as a new class of DHFR inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study / G. S. Hassan et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. T. 66. C. 135–145.

22. Synthesis and anticancer evaluation of new lipophilic 1,2,4 and 1,3,4-oxadiazoles / W. Caneschi et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. T. 165. C. 18–30.

23. 1,2,4-Triazole-based benzothiazole/benzoxazole derivatives: Design, synthesis, p38 $\alpha$  MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity and molecular docking studies / S. Tariq et al. *Bioorganic Chemistry*. 2018. T. 81. C. 630–641.

24. Triazolylthioacetamide: A Valid Scaffold for the Development of New Delhi Metallo- $\beta$ -Lactmase-1 (NDM-1) Inhibitors / L. Zhai et al. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2016. T. 7, № 4. C. 413–417.

25. Regioselective synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of S-glycosides and S,N-diglycosides of 1,2-Dihydro-5-(1H-indol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thione / E. S. H. El Ashry et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. T. 66. C. 106–113.

26. Discovery of triazolinone non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase / Z. K. Sweeney et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008. T. 18, № 15. C. 4348–4351.

27. One-Pot Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted 1,2,4-Triazoles via the Addition of Hydrazides to Activated Secondary Amides / W. S. Bechara et al. *Organic Letters*. 2015. T. 17, № 5. C. 1184–1187.

28. Synthesis and Pharmacological in Vitro and in Vivo Evaluations of Novel Triazole Derivatives as Ligands of the Ghrelin Receptor. 1 / L. Demange et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2007. Vol. 50, no. 8. P. 1939–1957.

29. Synthesis, docking and ADMET prediction of novel 5-((5-substituted-1-*H*-1,2,4-triazol-3-yl) methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-*c*]pyridine as antifungal agents / J. N. Sangshetti et al. *Chinese Chemical Letters*. 2014. Vol. 25, no. 7. P. 1033–1038.

30. 3-Dialkylamino-1,2,4-triazoles via ZnII-Catalyzed Acyl Hydrazide–Dialkylcyanamide Coupling / S. N. Yunusova et al. *ACS Omega*. 2018. T. 3, № 7. C. 7224–7234.

31. A new synthesis of 2-(aminoalkyl)-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines / M. A. Prezent et al. *Mendeleev Communications*. 2017. T. 27, № 2. C. 169–171.

32. Reagent/Substituent Switching Approach for the Synthesis of Substituted 1,3,4-Oxadiazole/1,3,4-Oxadiazoline and 1,2,4-Triazole Derivatives from *N*-Substituted Hydrazides / T. Kotipalli et al. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2016. T. 358, № 16. C. 2652–2660.

33. Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione Derivatives / A. A. Hassan et al. *ChemistrySelect*. 2019. T. 4, № 2. C. 465–468.

34. Synthesis of Cyclic Azomethine Imines by Cycloaddition Reactions of *N*-Isocyanates and *N*-Isothiocyanates / A. Bongers et al. *Organic Letters*. 2016. T. 18, № 15. C. 3778–3781.

35. Vlaminck L., Van de Voorde B., Du Prez F. E. Sustainable synthesis routes towards urazole compounds. *Green Chemistry*. 2017. T. 19, № 23. C. 5659–5664.

36. I<sub>2</sub>-Catalyzed Oxidative Coupling Reactions of Hydrazones and Amines and the Application in the Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted 1,2,4-Triazoles / Z. Chen et al. *Organic Letters*. 2016. T. 18, № 6. C. 1334–1337.

37. Thiocyanation of *N,N*-Dialkylhydrazonoyl Bromides: An Entry to Sulfur-Containing 1,2,4-Triazole Derivatives / A. Prieto et al. *European Journal of Organic Chemistry*. 2017. T. 2017, № 28. C. 4201–4204.

38. Mondal S., Samanta S., Hajra A. Synthesis of Triazolium Inner Salts by Thiocyanation of Aldehyde-Derived Hydrazones. *European Journal of Organic Chemistry*. 2018. T. 2018, № 8. C. 1060–1066.
39. Guru M. M., Punniyamurthy T. Copper(ii)-catalyzed aerobic oxidative synthesis of substituted 1,2,3- and 1,2,4-triazoles from bisarylhydrazones via c–h functionalization/c–c/n–n/c–n bonds formation. *The journal of organic chemistry*. 2012. T. 77, №. 11. C. 5063–5073.
40. One-flask synthesis of 1,3,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles from nitriles and hydrazonoyl chlorides via 1,3-dipolar cycloaddition / L.-Y. Wang et al. *RSC Adv*. 2014. T. 4, № 27. C. 14215–14220.
41. Synthesis of 1,2,4-triazol-3-imines via selective stepwise cycloaddition of nitrile imines with organo-cyanamides / P. Sharma et al. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, no. 14. P. 4263–4266.
42. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities / H. Bayrak et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. T. 44, № 3. C. 1057–1066.
43. Maiti D. K., Chatterjee N., Pandit P., Hota S. K. Generation of azomethine imine and metal-free formal 1,3-dipolar cycloaddition of imine with PhIO: reaction, scope, and synthesis. *Chemical Communications*. 2010. Вип. 46, № 12. C. 2022–2024.
44. Generation of azomethine imine and metal-free formal 1,3-dipolar cycloaddition of imine with PhIO: reaction, scope, and synthesis / D. K. Maiti et al. *Chemical Communications*. 2010. T. 46, № 12. C. 2022.
45. New synthesis of 3-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles, nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase / S. Kun et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. T. 76. C. 567–579.
46. Joshi M. S., Pigge F. C. Construction of 1,2,4-Triazole Derivatives via Cyclocondensation of Alkylidene Dihydropyridines and Aryldiazonium Salts. *Organic Letters*. 2016. T. 18, № 22. C. 5916–5919.

47. [3 + 2] Cycloaddition of Isocyanides with Aryl Diazonium Salts: Catalyst-Dependent Regioselective Synthesis of 1,3- and 1,5-Disubstituted 1,2,4-Triazoles / J.-Q. Liu et al. *Organic Letters*. 2018. T. 20, № 21. C. 6930–6933.
48. Neuhaus W. C., Moura-Letts G. Alumina-promoted synthesis of N-aryl-1,2,4-triazoles from substituted hydrazines and imides. *Tetrahedron Letters*. 2016. T. 57, № 45. C. 4974–4977.
49. Modification and Biological Evaluation of a Series of 1,5-Diaryl-1,2,4-triazole Compounds as Novel Agents against Pancreatic Cancer Metastasis through Targeting Myoferlin / Y. Li et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. T. 62, № 10. C. 4949–4966.
50. Szabó K. E., Páhi A., Somsák L. C-Glycosyl 1,2,4-triazoles: Synthesis of the 3- $\beta$ -d-glucopyranosyl-1,5-disubstituted and 5- $\beta$ -d-glucopyranosyl-1,3-disubstituted variants. *Tetrahedron*. 2017. T. 73, № 27-28. C. 3810–3822.
51. A new, high-yield synthesis of 3-aryl-1,2,4-triazoles / A. Guirado et al. *Tetrahedron*. 2016. T. 72, № 49. C. 8055–8060.
52. From imidates to vinyl-1,2,4-triazoles: Synthesis, mechanistic aspects and first issues of their reactivity / S. Azzouni et al. *Tetrahedron*. 2018. T. 74, № 49. C. 6972–6978.
53. Easy access to triazoles, triazolopyrimidines, benzimidazoles and imidazoles from imidates / A. Zarguil et al. *Tetrahedron Letters*. 2008. T. 49, № 41. C. 5883–5886.
54. Jabli D., Dridi K., Efrat M. L. A simple and efficient approach to the synthesis of 1-phosphonated 5-amino-1-*H*-[1,2,4]-triazole from N-functionalized imidates. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2016. T. 191, № 5. C. 759–764.
55. Synthesis, Antimitotic and Antivascular Activity of 1-(3',4',5'-Trimethoxybenzoyl)-3-arylamino-5-amino-1,2,4-triazoles / R. Romagnoli et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. T. 57, № 15. C. 6795–6808.



56. Practical Synthesis of Functionalized 1,5-Disubstituted 1,2,4-Triazole Derivatives / Y. Xu et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2010. T. 75, № 24. C. 8666–8669.

57. New 1,3-dipolar cycloaddition/dehydrogenation of azomethines ylides and azodicarboxylates: direct and effective construction of unsaturated 1,2,4-triazolines / Q.-L. Wang et al. *Tetrahedron Letters*. 2012. T. 53, № 24. C. 2985–2988.

58. Lasch R., Heinrich M. R. Cycloaddition reactions of glycine imine anions to phenylazocarboxylic esters – a new access to 1,3,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles. *Tetrahedron*. 2015. T. 71, № 25. C. 4282–4295.

59. Enantioselective synthesis of 1,2,4-triazolines by chiral iron(ii)-complex catalyzed cyclization of  $\alpha$ -isocyano esters and azodicarboxylates / M. Wang et al. *Chemical Communications*. 2013. T. 49, № 25. C. 2572.

60. Cinchona alkaloid squaramide catalyzed enantioselective hydrazination/cyclization cascade reaction of  $\alpha$ -isocyanoacetates and azodicarboxylates: synthesis of optically active 1,2,4-triazolines / M.-X. Zhao et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2013. T. 78, № 18. C. 9377–9382.

61. Enantioselective Synthesis of Spirooxindoles: Asymmetric [3+2] Cycloaddition of (3-Isothiocyanato)oxindoles with Azodicarboxylates / Y. Jiang et al. *European Journal of Organic Chemistry*. 2013. T. 2013, № 35. C. 7895–7901.

62. Facile synthesis of 1,2,4-triazolines via PPh<sub>3</sub>-triggered reaction of azodicarboxylate with 2-azidoacrylates / D. Hong et al. *Tetrahedron*. 2011. T. 67, № 3. C. 650–654.

63. Visible light-induced cyclization reactions for the synthesis of 1,2,4-triazolines and 1,2,4-triazoles / H. Wang et al. *Chemical Communications*. 2017. T. 53, № 69. C. 9644–9647.

64. Xia J., Huang X., Cai M. Heterogeneous Copper(I)-Catalyzed Cascade Addition–Oxidative Cyclization of Nitriles with 2-Aminopyridines or Amidines: Efficient and Practical Synthesis of 1,2,4-Triazoles. *Synthesis*. 2019. T. 51, № 09. C. 2014–2022.

65. Inturi S. B., Kalita B., Ahamed A. J. I<sub>2</sub> mediated one-pot synthesis of 1,2,4-triazoles from amidines and imidates. *Tetrahedron Letters*. 2016. T. 57, № 21. C. 2227–2230.
66. Copper-Catalyzed Oxidative C(sp<sup>3</sup>)–H Functionalization for Facile Synthesis of 1,2,4-Triazoles and 1,3,5-Triazines from Amidines / H. Huang et al. *Organic Letters*. 2015. T. 17, № 12. C. 2894–2897.
67. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of 4-azoly-benzamide derivatives as novel GPR52 agonists / K. Tokumaru et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. T. 25, № 12. C. 3098–3115.
68. Synthesis of 1,2,4-Triazoles, N-Fused 1,2,4-Triazoles and 1,2,4-Oxadiazoles via Molybdenum Hexacarbonyl-Mediated Carbonylation of Aryl Iodides / M. Nakka et al. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2016. T. 358, № 4. C. 520–525.
69. A Simple and Efficient Synthesis of 3,4,5-Trisubstituted/N-Fused 1,2,4-Triazoles via Ceric Ammonium Nitrate Catalyzed Oxidative Cyclization of Amidrazones with Aldehydes Using Polyethylene Glycol as a Recyclable Reaction Medium / S. Vidavalur et al. *Synthesis*. 2014. T. 47, № 04. C. 517–525.
70. C-Glucopyranosyl-1,2,4-triazoles As New Potent Inhibitors of Glycogen Phosphorylase / É. Bokor et al. *ACS Medicinal Chemistry Letters*. 2013. T. 4, № 7. C. 612–615.
71. Szabo J., Greiner J., Maas G. Derivatives of the triaminoguanidinium ion, 5. Acylation of triaminoguanidines leading to symmetrical tris(acylamino)guanidines and mesoionic 1,2,4-triazolium-3-aminides. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2017. T. 13. C. 579–588.
72. I<sub>2</sub>-Mediated Oxidative C–N and N–S Bond Formation in Water: A Metal-Free Synthesis of 4,5-Disubstituted/N-Fused 3-Amino-1,2,4-triazoles and 3-Substituted 5-Amino-1,2,4-thiadiazoles / N. Jatangi et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2018. T. 83, № 10. C. 5715–5723.
73. Ramesh R., Lalitha A. Facile and Green Chemistry Access to 5-aryl-1,2,4-Triazolidine-3-thiones in Aqueous Medium. *ChemistrySelect*. 2016. T. 1, № 9. C. 2085–2089.

74. 1,2,4-Triazole and 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, MO studies, in silico molecular docking studies, antimalarial as DHFR inhibitor and antimicrobial activities / S. S. Thakkar et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. T. 25, № 15. C. 4064–4075.

75. New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents / A. M. Vijesh et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. T. 62. C. 410–415.

76. Tsai L.-R., Chen Y. Novel Hyperbranched Polyfluorenes Containing Electron-Transporting Aromatic Triazole as Branch Unit. *Macromolecules*. 2007. T. 40, № 9. C. 2984–2992.

77. Wang Y.-G., Xu W.-M., Huang X. Selenium-Based Safety-Catch Linker: Solid-Phase Synthesis of Vinyl-Substituted Oxadiazoles and Triazoles. *Journal of Combinatorial Chemistry*. 2007. T. 9, № 3. C. 513–519.

78. Synthesis of 1,2,4-Triazoles via Oxidative Heterocyclization: Selective C–N Bond Over C–S Bond Formation / A. Gogoi et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2015. T. 80, № 18. C. 9016–9027.

79. Synthesis of 5-aryl-3-C-glycosyl- and unsymmetrical 3,5-diaryl-1,2,4-triazoles from alkylidene-amidrazones / B. Szöcs et al. *RSC Advances*. 2015. T. 5, № 54. C. 43620–43629.

80. Discovery of potent and selective PPAR $\alpha$ / $\delta$  dual antagonists and initial biological studies / J. D. Jacintho et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2019. T. 29, № 3. C. 503–508.

81. Jalihal P. C., Rajoriya V., Kashaw V. Design, synthesis, and evaluation of new derivative of 1,2,4-triazoles for antimicrobial and anti-inflammatory activity. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2018. T. 10, № 4. C. 29-35.

82. Design and Synthesis of New Bioactive 1,2,4-Triazoles, Potential Antitubercular and Antimicrobial Agents / R. Singh et al. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. T. 80, № 01. C. 36–45.

83. Cetin A., Gecibesler I. Evaluation as antioxidant agents of 1,2,4-triazole derivatives: effects of essential functional groups. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2015. C. 120–126.

84. Green synthesis, antileishmanial activity evaluation, and in silico studies of new amino acid-coupled 1,2,4-triazoles / A. M. El-Saghier et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2018. T. 28, № 2. C. 169–181.

85. 1,2,4-Triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging activity are effective in a model of pharmacoresistant epilepsy / B. Kaproń et al. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2020. T. 35, № 1. C. 993–1002.

86. Novel 1,2,4-triazole analogues as mushroom tyrosinase inhibitors: synthesis, kinetic mechanism, cytotoxicity and computational studies / B. D. Vanjare et al. *Molecular Diversity*. 2021. T. 25, № 4. C. 2089–2106.

87. PHASE: a new engine for pharmacophore perception, 3D QSAR model development, and 3D database screening: 1. Methodology and preliminary results / Dixon S. L. et al. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 2006. Вып. 20, № 10–11. C. 647–671.

88. Sunseri J., Koes D. R. Pharmit: interactive exploration of chemical space. *Nucleic Acids Research*. 2016. T. 44, W1. C. W442–W448.

89. Design and Synthesis of High Affinity Inhibitors of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax N-Myristoyltransferases Directed by Ligand Efficiency Dependent Lipophilicity (LELP) / M. D. Rackham et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. T. 57, № 6. C. 2773–2788.

90. Relating protein pharmacology by ligand chemistry / M. J. Keiser et al. *Nature Biotechnology*. 2007. T. 25, № 2. C. 197–206.

91. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017. T. 7, № 1.

92. Чепель П. В. Синтез, перетворення та біологічна активність у ряду похідних 1,2,4-триазолу : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.02. Запоріжжя, 2003. 184 с.
93. Karpun Ye. Synthesis and physicochemical properties of novel s-substituted bis-1,2,4-triazoles. *Hacettepe university journal of the faculty of pharmacy*. 2021. Vol. 43, no. 1. P. 6–12.
94. A Look at the Importance of Chirality in Drug Activity: Some Significant Examples / J. Ceramella et al. *Applied Sciences*. 2022. T. 12, № 21. C. 10909.
95. Synthesis, Antifungal Activity, 3D-QSAR, and Molecular Docking Study of Novel Menthol-Derived 1,2,4-Triazole-thioether Compounds / M. Huang et al. *Molecules*. 2021. T. 26, № 22. C. 6948.
96. Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety / X. Li et al. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*. 2012. T. 2, № 1. C. 26.
97. An in vivo evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1,2,4-Triazole derivatives / T. Azim et al. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2021. T. 21, № 1.
98. Strzelecka M., Świątek P. 1,2,4-Triazoles as Important Antibacterial Agents. *Pharmaceuticals*. 2021. T. 14, № 3. C. 224.
99. Novel 1, 2, 4-Triazoles as Antifungal Agents / Z. Kazeminejad et al. *BioMed Research International*. 2022. T. 2022. C. 1–39. 6
100. An extensive research on aldose reductase inhibitory effects of new 4H-1,2,4-triazole derivatives / B. Sever et al. *Journal of Molecular Structure*. 2021. T. 1224. C. 129446.
101. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: Synthesis, reactivity and biological activities / A. Abdelli et al. *Tetrahedron Letters*. 2021. T. 86. C. 153518.
102. The study of the optical activity of some S-derivatives 4-R-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1, 2,4-triazole-3-thiols / Y. O.

Karpun et al. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2022. T. 15, № 2. C. 128–132.

103. Karpun Y., Polishchuk N. Synthesis and antimicrobial activity of s-substituted derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 3 (31). C. 64–69.

104. The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones / Y. Karpun et al. *Pharmacia*. 2021. T. 68, № 4. C. 797–804.

105. admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties / H. Yang et al. *Bioinformatics*. 2018. T. 35, № 6. C. 1067–1069.

106. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties / G. Xiong et al. *Nucleic Acids Research*. 2021. T. 49, W1. C. W5–W14.

107. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome / K. Howe et al. *Nature*. 2013. T. 496, № 7446. C. 498–503.

108. Passino D. R. M., Smith S. B. Acute bioassays and hazard evaluation of representative contaminants detected in great lakes fish. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1987. T. 6, № 11. C. 901–907.

109. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and antibacterial studies of new asymmetric bis-1,2,4-triazoles / R. Singh et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2012. T. 22, № 5. C. 2163–2173.

110. Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives / F. Gao et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. T. 173. C. 274–281.

111. 1,2,4-Triazole-quinoline/quinolone hybrids as potential anti-bacterial agents / J. Zhang et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. T. 174. C. 1–8.

112. Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1,2,3- and 1,2,4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents / S. Bitla et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2021. T. 41. C. 128004.

113. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies / E. Stingaci et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2020. T. 30, № 17. C. 127368.

114. Zafar W., Sumrra S. H., Chohan Z. H. A review: Pharmacological aspects of metal based 1,2,4-triazole derived Schiff bases. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021. T. 222. C. 113602.

115. Design, synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some novel hydrazinecarbothioamide, 4- thiazolidinone and 1,2,4- triazole- 3- thione derivatives / E. D. Dincel et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020. T. 58, № 1. C. 195–205.

116. Design, Synthesis, and Antimicrobial Activity of Certain New Indole-1,2,4 Triazole Conjugates / R. I. Al-Wabli et al. *Molecules*. 2021. T. 26, № 8. C. 2292.

117. Mahmoud N. F., Abbas A. A., Mohamed G. G. Synthesis, characterization, antimicrobial, and MOE evaluation of nano 1,2,4- triazole- based Schiff base ligand with some d- block metal ions. *Applied Organometallic Chemistry*. 2021. T. 35, № 6.

118. Design, synthesis and mechanistic study of new 1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents / N. H. Amin et al. *Bioorganic Chemistry*. 2021. T. 111. C. 104841.

119. Synthesis, Structural Characterization, and Antibacterial and Antifungal Activities of Novel 1,2,4-Triazole Thioether and Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole Derivatives Bearing the 6-Fluoroquinazolinyl Moiety / M. Ding et al. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2021. T. 69, № 50. C. 15084–15096.

120. Odyntsova V. M., Knysh Ye. G., Panasenko O. I. Synthesis, physical and chemical properties, antihypoxic activity of some 5-[[[(5-(adamantane-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)methyl]-N-R1-1,3,4-thiadiazole-2-amines and 5-[[[(5-(adamantane-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)methyl]-4-R1-4H-1,2,4-t. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2018. T. 11, № 1 (26). C. 17–22.

121. Khilkovets A. V., Parchenko V. V. Analysis of biological properties of 1,2,4-triazole-containing compounds (literature review). *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2022. T. 15, № 1. C. 102–106.

122. Antioxidant Property Enhancement of Sweet Potato Flour under Simulated Gastrointestinal pH / K. W. Chan et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2012. Vol. 13, № 7. P. 8987–8997.

123. Oxidative Stress and Its Significant Roles in Neurodegenerative Diseases and Cancer / R. Thanan et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014. T. 16, № 1. C. 193–217.

124. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko et al. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007. T. 39, № 1. C. 44–84.

125. Evaluation Of Antioxidant Activity of 1,2,4-Triazole Derivatives With Morpholine Moiety / R. SHCHERBYNA et al. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2022.

126. Novel 1,2,4- triazole derivatives: Design, synthesis, anticancer evaluation, molecular docking, and pharmacokinetic profiling studies / A. Turkey et al. *Archiv der Pharmazie*. 2020. T. 353, № 12. C. 2000170.

127. Design, Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of N-(5-Benzylthio)-4H-1,2,4-Triazol-3-YL)-4-Fluorobenzamide Derivatives as Potential Anticancer Agents / A. Aliabadi et al. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016. T. 49, № 10. C. 694–699.

128. Synthesis, biological activities and molecular docking studies of some novel 2,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazole-3-one derivatives as potent tyrosinase inhibitors / Ş. Akin et al. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1175. P. 280–286.

129. New insights into highly potent tyrosinase inhibitors based on 3-hetero-aryl coumarins: Anti-melanogenesis and antioxidant activities, and computational molecular modeling studies / F. Pintus et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017. T. 25, № 5. C. 1687–1695.



130. Kapitulnik J. Bilirubin. An Endogenous Product of Heme Degradation with Both Cytotoxic and Cytoprotective Properties: Fig. 1. *Molecular Pharmacology*. 2004. T. 66, № 4. С. 773–779.

131. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko et al. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007. T. 39, № 1. С. 44–84.

132. Csizmadia P. MarvinSketch, MarvinView. Molecule Applets for the World Wide Web. *The 3rd International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, м. Sciforum.net, 1–30 листоп. 1999 р. Basel, Switzerland, 1999.

133. Halgren T. A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *Journal of Computational Chemistry*. 1996. T. 17, № 5-6. С. 490–519.

134. Open Babel: An open chemical toolbox / N. M. O'Boyle et al. *Journal of Cheminformatics*. 2011. T. 3, № 1.

135. Thomsen R., Christensen M. H. MolDock: A New Technique for High-Accuracy Molecular Docking. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. T. 49, № 11. С. 3315–3321.

136. Webb B., Sali A. Comparative Protein Structure Modeling Using MODELLER. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2016. T. 54, № 1.

137. UCSF Chimera?A visualization system for exploratory research and analysis / E. F. Pettersen et al. *Journal of Computational Chemistry*. 2004. T. 25, № 13. С. 1605–1612.

138. Koes D. R., Baumgartner M. P., Camacho C. J. Lessons Learned in Empirical Scoring with smina from the CSAR 2011 Benchmarking Exercise. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2013. T. 53, № 8. С. 1893–1904.

139. Validation of Molecular Docking Programs for Virtual Screening against Dihydropteroate Synthase / K. E. Hevener et al. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2009. T. 49, № 2. С. 444–460.

140. Virtual Screening and Statistical Analysis in the Design of New Caffeine Analogues Molecules with Potential Epithelial Anticancer Activity / J. da Silva Costa et al. *Current Pharmaceutical Design*. 2018. T. 24, № 5. C. 576–594.

141. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers / M. J. Abraham et al. *SoftwareX*. 2015. T. 1-2. C. 19–25.

142. CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields / K. Vanommeslaeghe et al. *Journal of Computational Chemistry*. 2009. C. NA.

143. SwissParam: A fast force field generation tool for small organic molecules / V. Zoete et al. *Journal of Computational Chemistry*. 2011. T. 32, № 11. C. 2359–2368.

144. A smooth particle mesh Ewald method / U. Essmann et al. *The Journal of Chemical Physics*. 1995. T. 103, № 19. C. 8577–8593.

145. Panigrahi S. K. Strong and weak hydrogen bonds in protein-ligand complexes of kinases: a comparative study. *Amino Acids*. 2008. Vol. 34, no. 4. P. 617–633.

146. Ursolic Acid Hydrazone Based Organometallic Complexes: Synthesis, Characterization, Antibacterial, Antioxidant, and Docking Studies / M. Jabeen et al. *Frontiers in Chemistry*. 2018. T. 6.

147. Comparative Cholinesterase,  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory, Antioxidant, Molecular Docking, and Kinetic Studies on Potent Succinimide Derivatives / A. Ahmad et al. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020. T. 14. C. 2165–2178.

148. An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions / Y. Karpun et al. *Pharmacia*. 2023. T. 70, № 1. C. 139–153.

149. Карпун, Є. О., Парченко, В. В. Синтез, фізико-хімічні властивості та антигіпоксична активність деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-

1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 6. С. 56–64.

150. Карпун Є. О., Поліщук Н. М. Протимікробна та протигрибкова активність нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3 (34). С. 354–358.

Таблиця А.1 – Фармакокінетичний профіль токсичності S-заміщений 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів 1/2

Сполука	Канцерогенність (бінарна)	Канцерогенність (потрійна)	Корозія очей	Подразнення очей	Мутагенез Еймса	Інгібування гена hERG	Токсичність ядерного рецепторного шляху	Гепато-токсичність	Сенсибілізація шкіри	Респіраторна токсичність	Репродуктивна токсичність	Мітохондріальна токсичність
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>2.1</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.2</b>	---	--	---	---	--	--	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>2.3</b>	---	--	---	--	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.4</b>	---	--	---	---	--	--	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>2.5</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.6</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.7</b>	---	--	---	---	---	--	++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.8</b>	---	--	---	---	---	--	++	++	---	++	+++	+++
<b>2.9</b>	---	--	---	---	---	++	++	++	---	++	+++	+++
<b>2.10</b>	---	--	---	---	---	++	++	++	---	++	+++	+++
<b>2.11</b>	---	--	---	---	---	--	++	++	---	++	+++	+++

## Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>2.12</b>	---	--	---	---	---	--	++	++	---	++	+++	+++
<b>2.13</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.14</b>	---	--	---	---	--	++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.15</b>	---	--	---	---	--	--	++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.16</b>	---	--	---	---	--	--	++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.17</b>	---	--	---	---	--	+++	++	++	---	++	+++	+++
<b>2.18</b>	---	--	---	---	--	++	++	++	---	++	+++	+++
<b>2.19</b>	---	--	---	---	--	+++	++	++	---	++	+++	+++
<b>2.20</b>	---	--	---	---	--	--	++	++	---	++	+++	+++
<b>2.21</b>	---	--	---	---	--	++	++	++	---	++	+++	+++
<b>2.22</b>	---	--	---	---	--	++	++	++	---	++	+++	+++
<b>3.7</b>	---	--	---	---	--	+++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.8</b>	---	--	---	---	--	+++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.9</b>	---	--	---	---	--	--	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.10</b>	---	--	---	---	--	++	++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.11</b>	---	--	---	---	--	+++	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.12</b>	---	--	---	---	--	+++	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.13</b>	---	--	---	---	--	+++	+++	+++	---	+++	+++	+++

Продовження таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>3.14</b>	--	--	---	---	--	+++	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.15</b>	---	--	---	---	--	+++	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.16</b>	--	--	---	---	--	+++	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.17</b>	---	--	---	---	--	+++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.18</b>	--	--	---	---	--	+++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.23</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.24</b>	---	--	---	---	--	--	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>2.25</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>2.26</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.29</b>	---	--	---	---	--	--	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.30</b>	--	--	---	---	--	--	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.31</b>	---	--	---	---	--	++	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.32</b>	---	--	---	---	--	--	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.33</b>	--	--	---	---	--	--	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.34</b>	--	--	---	---	--	--	+++	+++	---	+++	+++	+++
<b>3.35</b>	---	--	---	---	--	++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.36</b>	---	--	---	---	--	++	++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.37</b>	---	--	---	---	--	++	++	++	---	+++	+++	+++

Кінець таблиці А.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>3.38</b>	--	--	---	---	--	--	++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.39</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.40</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.41</b>	---	--	---	---	--	++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.42</b>	--	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.19</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.20</b>	--	--	---	---	--	++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.21</b>	---	--	---	---	--	++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.22</b>	--	--	---	---	--	++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.23</b>	--	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.24</b>	---	--	---	---	++	++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.25</b>	--	--	---	---	--	++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.26</b>	---	--	---	---	--	++	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.27</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++
<b>3.28</b>	---	--	---	---	--	--	+++	++	---	+++	+++	+++

Примітка. (++) – 30–69% ймовірності негативного значення; (+++) – 70–99% ймовірності негативного значення; (--) – (30–69) % ймовірності позитивного значення; (---) – 70–99% ймовірності позитивного значення

Таблиця А.2 – Фармакокінетичний профіль токсичності S-заміщений 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів 2/2

Сполуки	Нефро-токсичність	Клас токсичності	Зв'язування з рецептором естрогену	Зв'язування з рецептором андрогену	Зв'язування з рецепторами щитовидної залози	Зв'язування з глюкокортикоїдними рецепторами	Зв'язування ароматази	Зв'язування PPARG	Водна токсичність ракоподібних	Водна токсичність для риб	IGC <sub>50</sub>	LC <sub>50</sub>	LC <sub>50</sub> DM
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>2.1</b>	---	III	+++	--	+++	--	+++	++	+++	+++	4,534	5,323	5,426
<b>2.2</b>	---	III	++	--	+++	++	++	++	++	+++	4,521	5,332	5,414
<b>2.3</b>	---	III	+++	--	+++	++	++	++	++	+++	3,621	3,563	5,404
<b>2.4</b>	---	III	+++	--	+++	++	++	+++	++	+++	3,195	3,519	4,686
<b>2.5</b>	---	II	+++	--	+++	++	++	+++	++	+++	4,499	5,084	5,331
<b>2.6</b>	---	II	+++	--	+++	++	++	+++	+++	+++	4,509	5,036	5,325
<b>2.7</b>	---	II	+++	--	+++	++	+++	+++	+++	+++	4,578	5,21	5,286
<b>2.8</b>	---	II	+++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	3,253	3,462	5,282
<b>2.9</b>	---	II	+++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	4,4	5,008	5,259



## Продовження таблиці А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>2.10</b>	---	II	+++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	3,677	3,255	5,255
<b>2.11</b>	---	II	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	4,384	4,78	5,207
<b>2.12</b>	---	II	++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	3,246	3,212	5,175
<b>2.13</b>	---	III	+++	--	+++	++	++	++	++	+++	4,579	5,399	5,142
<b>2.14</b>	---	III	+++	--	+++	++	++	+++	++	+++	3,531	3,158	5,131
<b>2.15</b>	---	II	++	--	+++	++	++	++	++	+++	4,525	5,092	5,124
<b>2.16</b>	---	II	+++	++	+++	++	++	+++	++	+++	3,571	3,033	5,082
<b>2.17</b>	---	II	+++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	4,999	5,398	5,072
<b>2.18</b>	---	II	+++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	4,879	5,348	5,054
<b>2.19</b>	---	II	+++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	4,804	5,389	5,021
<b>2.20</b>	---	II	+++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	4,66	5,104	5,007
<b>2.21</b>	---	II	+++	++	+++	++	+++	+++	+++	+++	4,258	4,911	4,994
<b>2.22</b>	---	II	+++	++	+++	++	++	+++	+++	+++	4,301	5,147	4,987
<b>3.7</b>	---	III	+++	++	+++	+++	++	++	--	+++	4,569	5,117	4,969
<b>3.8</b>	---	III	+++	++	+++	++	+++	++	--	+++	4,419	4,757	4,963
<b>3.9</b>	---	III	+++	--	+++	++	++	++	--	+++	4,159	4,429	4,911

## Продовження таблиці А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>3.10</b>	---	II	++	--	+++	++	++	++	--	+++	4,329	4,766	4,889
<b>3.11</b>	---	III	+++	++	+++	+++	+++	++	--	+++	3,904	4,114	4,845
<b>3.12</b>	---	II	+++	++	+++	+++	+++	++	--	+++	3,19	3,648	4,818
<b>3.13</b>	---	III	+++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	4,044	4,39	4,815
<b>3.14</b>	---	III	+++	++	+++	+++	+++	++	--	+++	3,699	3,793	4,777
<b>3.15</b>	---	III	+++	--	+++	+++	+++	+++	++	+++	3,783	4,058	4,741
<b>3.16</b>	---	III	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	3,157	3,722	4,712
<b>3.17</b>	---	III	+++	++	+++	++	+++	+++	++	+++	3,371	3,47	4,704
<b>3.18</b>	---	II	+++	++	+++	++	+++	++	--	+++	3,537	3,529	4,702
<b>2.23</b>	---	III	+++	--	+++	++	+++	+++	--	+++	3,157	3,252	4,701
<b>2.24</b>	---	III	--	--	+++	--	+++	+++	--	--	4,613	5,43	5,349
<b>2.25</b>	---	III	+++	--	+++	++	++	++	++	+++	3,926	3,842	4,681
<b>2.26</b>	---	III	+++	++	+++	++	++	+++	++	+++	3,221	3,315	4,68
<b>3.29</b>	---	III	+++	--	+++	++	++	+++	--	--	3,542	3,736	4,662
<b>3.30</b>	---	II	+++	--	+++	++	++	+++	--	+++	3,086	3,112	4,656
<b>3.31</b>	---	III	++	--	+++	--	++	++	++	--	3,421	3,563	4,642

## Продовження таблиці А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3.32	---	II	++	++	+++	++	++	++	--	+++	3,8	3,89	4,636
3.33	---	III	+++	--	+++	--	++	++	++	+++	3,202	3,3	4,632
3.34	---	II	++	++	+++	--	++	++	--	+++	3,444	3,346	4,625
3.35	---	III	+++	--	+++	++	+++	++	--	+++	3,749	4,033	4,615
3.36	---	III	+++	++	+++	++	+++	++	--	+++	3,146	3,567	4,615
3.37	---	III	+++	--	+++	--	++	++	--	+++	3,282	3,227	4,608
3.38	---	II	++	++	+++	--	++	++	--	+++	2,873	3,212	4,597
3.39	---	II	++	--	+++	++	++	++	++	+++	3,406	3,474	4,587
3.40	---	II	++	++	+++	++	++	++	++	+++	3,866	4,018	4,58
3.41	---	II	++	++	+++	--	++	++	++	+++	3,118	3,498	4,579
3.42	---	II	++	++	++	--	++	++	++	+++	3,192	3,313	4,574
3.19	---	III	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	2,855	3,18	4,475
3.20	---	III	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	3,053	3,519	4,46
3.21	---	III	+++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	2,584	3,225	4,423
3.22	---	III	+++	++	+++	+++	+++	++	--	+++	2,48	2,871	4,387
3.23	---	II	++	++	++	--	++	++	++	+++	2,72	3,256	4,37

Кінець таблиці А.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3.24	---	III	+++	++	+++	+++	+++	++	++	+++	2,545	3,074	4,357
3.25	---	III	+++	++	+++	++	+++	+++	++	+++	2,471	2,881	4,297
3.26	---	III	+++	++	+++	++	+++	+++	++	++	2,58	3,285	4,291
3.27	---	III	+++	--	+++	+++	++	+++	--	--	2,271	2,82	4,059
3.28	---	III	+++	++	+++	+++	+++	+++	--	+++	2,229	2,816	3,911

Примітка. (++) – 30–69% ймовірності негативного значення; (+++) – 70–99% ймовірності негативного значення; (--) – 30–69% ймовірності позитивного значення; (---) – 70–99% ймовірності позитивного значення

Таблиця А.3 – Результати докінг-скринінгу досліджуваних сполук (л. п. – ліганд порівняння)

Сполуки	Значення розрахованої $\Delta G$ для вибраних білків (ккал/моль)						Сполуки	Значення розрахованої $\Delta G$ для вибраних білків (ккал/моль)						Сполуки	Значення розрахованої $\Delta G$ для вибраних білків (ккал/моль)					
	6NGJ	4KFQ	1N3U	3NM8	3NMG	2CDU		6NGJ	4KFQ	1N3U	3NM8	3NMG	2CDU		6NGJ	4KFQ	1N3U	3NM8	3NMG	2CDU
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
<b>2.1</b>	-7.9	-7.8	-7.2	-6.7	-4.7	-7.0	<b>2.19</b>	-8.2	-8.3	-7.4	-5.9	-4.3	-7.2	<b>3.17</b>	-8.8	<u>-8.8</u>	-7.8	-7.1	-5.2	-9.2
<b>2.2</b>	-7.7	-7.8	-7.1	-6.5	-4.8	-7.1	<b>2.20</b>	-7.8	-8.0	-7.4	-6.3	-4.9	-7.4	<b>3.18</b>	-8.9	<u>-8.9</u>	-7.7	-6.5	-5.5	-9.1

Кінець таблиці А.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
<b>2.3</b>	-7.7	-7.8	-7.0	-6.7	-5.0	-6.9	<b>2.21</b>	-8.3	-7.8	-6.6	-6.2	-4.5	-7.5	<b>3.27</b>	-7.5	-7.7	-6.9	-4.5	-4.8	-9.0
<b>2.4</b>	-7.6	-7.9	-7.0	-6.3	-4.5	-7.1	<b>2.22</b>	-7.9	-7.8	-6.6	-5.9	-4.9	-7.6	<b>3.28</b>	-7.7	-7.8	-7.2	-4.7	-4.6	-8.9
<b>2.5</b>	-7.8	-8.2	-7.6	-6.3	-4.7	-7.4	<b>2.23</b>	-8.5	<u>-8.4</u>	-7.0	-6.5	-5.8	-8.1	<b>3.29</b>	-8.3	-8.3	-6.9	-6.5	-5.7	-7.9
<b>2.6</b>	-7.9	-8.0	-7.2	-5.3	-4.9	-7.5	<b>2.24</b>	-8.6	<u>-8.5</u>	-7.5	-6.3	-5.7	-8.2	<b>3.30</b>	-8.0	<u>-8.4</u>	-7.3	-6.3	-4.8	-7.4
<b>2.7</b>	-7.5	-7.4	-6.8	-5.5	-5.1	-7.5	<b>2.25</b>	-7.7	-8.0	-7.4	-6.7	-4.9	-7.7	<b>3.31</b>	-8.2	-8.3	-7.4	-6.1	-5.5	-7.6
<b>2.8</b>	-7.6	-7.8	-7.0	-6.4	-4.9	-7.0	<b>2.26</b>	-8.5	-8.3	-7.4	-6.2	-4.7	-7.6	<b>3.32</b>	-8.2	-7.8	-7.7	-6.0	-4.9	-7.5
<b>2.9</b>	-7.7	-7.9	-6.8	-6.3	-4.3	-7.1	<b>3.7</b>	-8.2	-8.3	-7.4	-6.3	-5.5	-7.3	<b>3.33</b>	-7.7	-8.2	-7.4	-6.6	-5.1	-7.8
<b>2.10</b>	-8.0	-8.2	-7.3	-5.8	-4.4	-7.3	<b>3.8</b>	-7.5	-8.2	-7.4	-6.0	-5.6	-7.2	<b>3.34</b>	-7.9	-8.1	-7.4	-6.4	-4.9	-7.5
<b>2.11</b>	-7.8	-7.7	-6.8	-5.2	-4.5	-7.5	<b>3.9</b>	-7.9	-7.8	-7.2	-6.7	-4.9	-7.2	<b>3.35</b>	-7.9	<u>-8.5</u>	-7.5	-6.7	-4.8	-7.6
<b>2.12</b>	-7.8	-7.4	-7.1	-6.1	-4.8	-7.3	<b>3.10</b>	-9.5	<u>-9.7</u>	-8.2	-7.2	-5.1	-8.0	<b>3.36</b>	-8.2	-7.9	-7.6	-6.5	-4.8	-7.7
<b>2.13</b>	-7.7	-8.0	-7.1	-6.0	-5.1	-7.0	<b>3.11</b>	<u>-9.7</u>	<u>-8.8</u>	-7.4	-7.2	-5.6	-9.1	<b>3.37</b>	-7.9	-8.3	-7.1	-6.3	-4.7	-7.7
<b>2.14</b>	-7.7	-8.1	-7.4	-6.7	-4.7	-7.1	<b>3.12</b>	-9.5	<u>-9.5</u>	-7.7	-7.2	-5.0	-8.0	<b>3.38</b>	-7.9	-8.1	-7.3	-6.3	-4.7	-7.6
<b>2.15</b>	-8.1	-7.8	-6.9	-6.1	-4.6	-7.5	<b>3.13</b>	<u>-9.8</u>	<u>-9.5</u>	-7.9	-7.0	-5.1	-9.1	<b>3.39</b>	-8.4	<u>-8.9</u>	-8.1	-6.7	-5.5	-7.9
<b>2.16</b>	-7.8	-7.8	-7.1	-5.7	-4.7	-7.7	<b>3.14</b>	<u>-10.4</u>	<u>-9.5</u>	-8.4	-6.9	-5.4	-8.9	<b>3.40</b>	-8.6	<u>-8.8</u>	-7.8	-7.0	-5.5	-8.2
<b>2.17</b>	-7.6	-7.7	-6.8	-5.6	-4.6	-7.5	<b>3.15</b>	-9.5	<u>-9.1</u>	-7.9	-7.2	-5.0	-9.2	<b>3.41</b>	-9.1	<u>-9.1</u>	-8.0	-6.9	-5.4	-8.9
<b>2.18</b>	-7.9	-7.9	-7.0	-6.2	-4.7	-7.0	<b>3.16</b>	<u>-9.7</u>	<u>-9.1</u>	-8.7	-7.1	-5.3	-9.3	<b>3.42</b>	-9.2	<u>-8.9</u>	-8.2	-6.9	-5.4	-8.6
														л. п.	-9.7	-8.4	-10.4	-7.9	-3.7	-10.3

## Додаток Б.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор  
В.О. Туманський

23 2023 р.



## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Karpun Ye., Parchenko V., Fotina T., Demianenko D., Fotin A., Nahorni V., Nahorna N.

**4. Джерело інформації:** The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones / Y. Karpun та ін. Pharmacia. 2021. Т. 68, № 4. С. 797–804. URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761>

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ, 2023 рік, протокол засідання кафедри № 1 від «14» березня 2023 року.

**6. Термін впровадження:** листопад 2022 р. – лютий 2023 р.

**7. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
завідувач кафедри фармацевтичної,  
органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ



Л.І. Кучеренко

## Додаток Б.2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з наукової роботи  
 Запорізького державного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор  
 В. О. Туманський  
 «03» \_\_\_\_\_ 2023 р.

## Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** *An in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
- 3. Автор:** Karpun Y., Fedotov S., Khilkovets A., Karpenko Y., Parchenko V., Klochkova Y., Bila Y., Lukina I., Nahorna N., Nahorni V.
- 4. Джерело інформації:** *An in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions / Y. Karpun та ін. *Pharmacia*. 2023. Т. 70, № 1. С. 139–153. URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою фізичної та колоїдної хімії ЗДМУ, 2023 рік, протокол засідання кафедри № 6 від «20» \_\_\_\_\_ 2023 року.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 фізикоїдної хімії ЗДМУ

А.Г. Каплаушенко

## Додаток Б.3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор  
В. О. Туманський  
03 2023р.

## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Synthesis, Structure and Properties of Novel S-Substituted BIS-1,2,4-Triazoles.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
3. **Автор:** Karpun Y.
4. **Джерело інформації:** Karpun Y. Synthesis and physicochemical properties of novel S-substituted bis-1,2,4-triazoles. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. 2021. № 41(3). С. 150–161. URL: <https://doi.org/10.52794/hujpharm.973420>.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою аналітичної хімії ЗДМУ, 2023 рік, протокол засідання кафедри № 7 від «11» березня 2023 року.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
завідувач кафедри  
аналітичної хімії ЗДМУ

С.О. Васюк



## Додаток Б.4



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** дослідження молекулярного докінгу і біодоступності S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазолів in silico методами

**2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Карпун Є.О., Карпенко Ю.В., Парченко М.В., Бігдан О.А.

**3. Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Карпун Є.О., Карпенко Ю.В., Парченко М.В., Бігдан О.А. Молекулярний докінг і біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазолів in silico методами // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – Т 13. – №1(32). – 2020 р. 38-45

**4. Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі кафедри фармакології та токсикології Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнології ім. С.З. Гжицького (протокол №25 від 08 вересня 2020 року).

**5. Термін впровадження:** з 15 жовтня 2020 року.

**6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження молекулярного докінгу і біодоступності S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазолів in silico методами		

**7. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей

Відповідальний за впровадження  
завідувач кафедри фармакології та токсикології,  
професор

  
В.М. Гунчак

## Додаток Б.5



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ПИТАНЬ БЕЗПЕЧНОСТІ  
ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ  
ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ КОНТРОЛЬНИЙ  
ІНСТИТУТ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ  
ТА КОРМОВИХ ДОБАВОК

Р/р UA943223130000026006000027909 у АТ "Укресімбанк"  
МФО 322313, ЄДРПОУ 00485670  
Україна, 79019, м. Львів, вул. Донецька, 11

Тел. (0322) 52-33-72  
Факс (0322) 52-27-78  
[secretar@scivp.lviv.ua](mailto:secretar@scivp.lviv.ua)

№ 3961 згідно  
на №

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Директор ДНДКІ ветеринарних  
препаратів та кормових добавок,  
д.вет.н., професор, академік НААН  
Л. Я. Коцюмбас  
» жовтень 2020 року

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** дослідження молекулярного докінгу і біодоступності S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромифуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазолів in silico методами

**2. Установа розробник:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедра природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автори:** Карпун Є.О., Карпенко Ю.В., Парченко М.В., Бігдан О.А.

**4. Джерело інформації:** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Карпун Є.О., Карпенко Ю. В., Парченко М. В., Бігдан О. А. Молекулярний докінг і біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромифуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазолів in silico методами // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – Т 13. – №1(32). – 2020 р. 38-45.

**5. Де та коли впроваджено:** В науково-дослідний процес ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок, 2020 р. (протоколи засідання Вченої ради: № 7 від 12. 10. 2020 р.).

**6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження молекулярного докінгу і біодоступності S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромифуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазолів in silico методами.		

**7. Зауваження та пропозиції:** Продовжити роботи щодо синтезу і вивчення властивостей похідних 1,2,4-триазолу.

Заступника директора Інституту  
з наукової роботи, д. вет. н.

В. П Музика

Вик.: вчений секретар Інституту, д.вет.н. Брезвин О. М.  
Тел.. (032) 252-83-33,

## Додаток Б.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти

з НІПР Національного

фармацевтичного університету,

д. фарм. н., професор

Інна ВЛАДИМИРОВА

\_\_\_\_\_ 2023 р.



## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Karpun Y., Fedotov S., Khilkovets A., Karpenko Y., Parchenko V., Klochkova Y., Bila Y., Lukina I., Nahorna N., Nahorni V.

**4. Джерело інформації:** An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions / Y. Karpun та ін. Pharmacia. 2023. Т. 70, № 1. С. 139–153. URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою аналітичної хімії та аналітичної токсикології НФаУ, 2023 рік, протокол засідання кафедри № 9 від «11» квітня 2023 року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

професор кафедри  
аналітичної хімії та  
аналітичної токсикології НФаУ,  
д. фарм. н.

Сергій БАЮРКА

## Додаток Б.7



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з ННП Національного  
фармацевтичного університету,  
д. фарм. н. професор

Інна ВЛАДИМИРОВА

2023 р.

**Акт впровадження**

- 1. Найменування для впровадження:** Synthesis and antimicrobial activity of S-substituted derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
- 3. Автор:** Karpun Y., Polishchuk N.
- 4. Джерело інформації:** Karpun Y., Polishchuk N. Synthesis and antimicrobial activity of s-substituted derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2021. № 3(31). С. 64–69. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235976>.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою аналітичної хімії та аналітичної токсикології НФаУ, 2023 рік, протокол засідання кафедри № 9 від «11» квітня 2023 року.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**  
професор кафедри  
аналітичної хімії та  
аналітичної токсикології НФаУ,  
д. фарм. н.

Сергій БАІЮРКА

## Додаток Б.8



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор Національного  
фармацевтичного університету з НІР  
д.фарм.н., професор  
Інна Владимірова  
\_\_\_\_\_ 2023\_р.

## Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** Synthesis and antimicrobial activity of S-substituted derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
- 3. Автор:** Karpun Y., Polishchuk N.
- 4. Джерело інформації:** Karpun Y., Polishchuk N. Synthesis and antimicrobial activity of s-substituted derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2021. № 3(31). С. 64–69. URL: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235976>.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та освітній процес кафедри медичної хімії НФаУ, 2023 рік, протокол засідання кафедри №9 від «3» квітня 2023 року.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу з пошуку нових БАР в ряду похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх антимікробних властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
завідувач кафедри  
медичної хімії НФаУ

Ліна Перехода

## Додаток Б.9



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор Національного  
фармацевтичного університету з НПр  
д.фарм.н., професор  
Інна Владимірова  
» \_\_\_\_\_ 2023 р.

## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Karpun Y., Fedotov S., Khilkovets A., Karpenko Y., Parchenko V., Klochkova Y., Bila Y., Lukina I., Nahorna N., Nahorni V.

**4. Джерело інформації:** An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions / Y. Karpun та ін. Pharmacia. 2023. Т. 70, № 1. С. 139–153.  
URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та освітній процес кафедри медичної хімії НФаУ, 2023 рік, протокол засідання кафедри № 9 від «3» квітня 2023 року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити *in silico* дослідження в ряду похідних 1,2,4-тріазолу з метою подальшого вивчення їх фармакокінетичного профілю.


## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
завідувач кафедри  
медичної хімії НФаУ

Ліна Перехода

## Додаток Б.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор з наукової роботи  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
д.мед.н., професор  
А.Й. Наконечний  
«25» березня 2023 р.



## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Karpun Y., Fedotov S., Khilkovets A., Karpenko Y., Parchenko V., Klochkova Y., Bila Y., Lukina I., Nahorna N., Nahorni V.

**4. Джерело інформації:** An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions / Y. Karpun та ін. Pharmacia. 2023. Т. 70, № 1. С. 139–153. URL: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2023 рік, протокол засідання кафедри №14 від «24» березня 2023 року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

завідувач кафедри  
загальної, біонеорганічної,  
фізколоїдної хімії ЛНМУ  
імені Данила Галицького  
д. фарм. н., професор



I.V. Драпак

## Додаток Б.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Львівського національного  
медичного університету  
імені Данила Галицького  
д.мед.н., професор  
А.Й. Наконечний



«16» грудня 2022 р.

**Акт впровадження**

- 1. Найменування для впровадження:** Synthesis, structure and properties of novel S-substituted bis-1,2,4-triazoles.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
- 3. Автор:** Karpun Y.
- 4. Джерело інформації:** Karpun Y. Synthesis and physicochemical properties of novel S-substituted bis-1,2,4-triazoles. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. 2021. № 41(3). С. 150–161. URL: <https://doi.org/10.52794/hujpharm.973420>
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та навчальний процес кафедрою загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2022-2023 рік, протокол засідання кафедри №7 від «16» грудня 2022 року.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

завідувач кафедри  
загальної, біонеорганічної,  
фізколоїдної хімії ЛНМУ  
імені Данила Галицького  
д. фарм. н., професор



І.В. Драпак



## Додаток В

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. In silico дослідження нових похідних біс-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіонів / Є. О. Карпун, Ю. В. Карпенко, В. В. Парченко, О. І. Панасенко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 270–275. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних експериментальних досліджень, участь у комп'ютерно обчислювальній експериментальній частині, участь в обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

2. Молекулярний докінг і біодоступність S-алкіл похідних 5-(3-флуорофеніл)-, 5-(5-бромофуран-2-іл)- та 5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4-метил-4H-1,2,4-триазолів in silico методами / Є. О. Карпун, Ю. В. Карпенко, М. В. Парченко, О. А. Бігдан. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 38–45. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних експериментальних досліджень, участь у комп'ютерно обчислювальній експериментальній частині, участь в обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

3. Карпун Є. О., Поліщук Н. М. Протимікробна та протигрибкова активність нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3 (34). С. 354–358. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних та фізико-хімічних експериментальних досліджень, участь в узагальненні результатів та підготовці статті до друку).

4. Карпун, Є. О., Парченко, В. В. Синтез, фізико-хімічні властивості та антигіпоксична активність деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Фармацевтичний журнал*.

## Продовж. дод. В

2020. № 6. С. 56–64. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних та біологічних експериментальних досліджень, участь в обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

5. The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones / Y. Karpun, V. Parchenko, T. Fotina, D. Demianenko, A. Fotin, V. Nahornyi, N. Nahorna. *Pharmacia*. 2021. Т. 68, № 4. С. 797–804. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення синтетичних та фізико-хімічних експериментальних досліджень, участь в узагальненні результатів та підготовка тексту статті).

6. Karpun Y., Polishchuk N. Synthesis and antimicrobial activity of s-substituted derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021. № 3 (31). С. 64–69. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних та фізико-хімічних експериментальних досліджень, участь в узагальненні результатів та підготовка тексту статті).

7. Karpun Y. Synthesis and physicochemical properties of novel S-substituted bis-1,2,4-triazoles. *Hacettepe university journal of the faculty of pharmacy*. 2021. Т. 41, № 3. С. 150–161.

8. Вивчення оптичної активності деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів / Є. О. Карпун С. О. Борсук, Л. І. Кучеренко, В. В. Парченко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 2. С. 128–132. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення хімічних експериментальних досліджень, участь у фізико-хімічній експериментальній частині, участь в обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

9. An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions / Y. Karpun, S. Fedotov, A. Khilkovets, Y. Karpenko, V. Parchenko, Y. Klochkova, Y. Bila, I. Lukina, N. Nahorna,

## Продовж. дод. В

V. Nahorny. *Pharmacia*. 2023. Т. 70, № 1. С. 139–153. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення віртуальних експериментальних досліджень, участь в обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

10. Karpun Ye. O. Synthesis of novel S-alkyl derivatives of 4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Slovak international scientific journal*. 2020. Т 43, № 1. С. 6–2.

11. Карпун Є. О., Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні характеристики похідних 4-R-5-(((3-(гетерил-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Сучасний рух науки*: тези доп. VIII міжнар. науково-практ. інтернет-конф., 3–4 жовт. Дніпро, 2019. С. 41–45. (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, обробці одержаних результатів та оформленні тез).

12. Карпун Є. О., Парченко В. В. Фізико-хімічні властивості 4-R<sub>2</sub>-5-(((3-R<sub>1</sub>-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевт. працівника України, 19–20 верес. Х., 2019. С. 24–25. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

13. Карпун Є. О. Дослідження синтезу та фізико-хімічних показників 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів. *Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2020)*: зб. тез доп. III Міжнар. (XIII Укр.) наук. конф. студентів, аспірантів і молодих учених, 25–27 берез. Вінниця, 2020. С. 39.

14. Карпун Є. О. Дослідження фізико-хімічних властивостей нових похідних 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., 12–13 берез. 2020 р. Х., 2020. С. 292.

## Продовж. дод. В

15. Карпун Є. О. Хромато-мас-спектрометричне дослідження деяких нових S-похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф., 11–12 берез. Х., 2021. С. 431.

16. Карпун Є. О. Дослідження фізико-хімічних, біологічних властивостей нових s-похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Current problems of chemistry, materials science and ecology* : I International Scientific Conference, 12–14 трав. Луцьк, 2021. С. 280–283.

17. Карпун Є. О. Синтез, властивості та антибактеріальна активність S-похідних біс-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Запорізький фармацевтичний форум – 2021* : матеріали Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю, 25–26 листоп. Запоріжжя, 2021. С. 46.

18. Карпун Є. О. Синтез, будова, молекулярний докінг та біологічна активність нових похідних біс-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022* : зб. тез доп. всеукр. науково-практ. конф. студентів та молодих вчен., 4 лют. Запоріжжя, 2022. С. 156.

## Додаток Г

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (19-20.09.2019, Харків, форма участі – публікація тез).
2. VIII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Сучасний рух науки» (03-04.10.2019, Дніпро, форма участі – публікація тез).
3. III Міжнародна (XIII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2020)» (25-27.03.2020, Вінниця, форма участі – публікація тез).
4. IV Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (12-13.03.2020, Харків, форма участі – публікація тез).
5. V Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (11-12.03.2021, Харків, форма участі – публікація тез).
6. I Міжнародна наукова конференція «Current problems of chemistry, materials science and ecology» (12-14.05.2021, Луцьк, форма участі – публікація тез, усна доповідь).
7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2021» (25-26.11.2021, Запоріжжя, форма участі – публікація тез, усна доповідь).
8. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки – 2022» (04.02.2022, Запоріжжя, форма участі – публікація тез, усна доповідь).

На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:  
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:  
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;  
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1  
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;  
Цілісність даних: не порушена;



Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)  
Підписувач: КАРПУН ЄВГЕН ОЛЕКСАНДРОВИЧ 3532706456;  
Належність до Юридічної особи: ФІЗИЧНА ОСОБА;  
Код юридичної особи в ЄДР: 3532706456;  
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 248197DDFAB977E5040000003F0A040160D41F04;  
Видавець кваліфікованого сертифіката: АЦСК АТ КБ «ПРИВАТБАНК»;  
Тип носія особистого ключа: Незахищений;  
Тип підпису: Удосконалений;  
Сертифікат: Кваліфікований;  
Час та дата підпису: 15:37 08.05.2023;  
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для підпису від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)