

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100417

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 28-06-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Карпун Євген Олександрович

2. Karpun Yevhen Oleksandrovych

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 226

Назва наукової спеціальності: Фармація, промислова фармація

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 23-06-2023

Спеціальність за освітою: хімія

Місце роботи здобувача: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

### III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 17.600.059

**Повне найменування юридичної особи:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 45030873

**Місцезнаходження:** пр-т Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 45030873

**Місцезнаходження:** пр-т Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

### V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 31.21

**Тема дисертації:**

1. 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
2. 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

**Реферат:**

1. Дисертаційна робота присвячена пошуку нових біоактивних сполук у ряді 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 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. 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)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол за допомогою циклізації відповідних тіосемікарбазидів в лужному середовищі. Була запропонована вірогідна модель мас-спектрометричної фрагментації 4-метил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу в умовах аналізу ГХ-МС. Наступним кроком був синтез 4-(5-(((4-алкіл-5-((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридинів. В подальшому вивчалась реакція 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-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)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-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)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів ізопропіловим естером 2-хлорацетатної кислоти у присутності калію гідроксиду. Далі було синтезовано 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)-1-(арил)етан-1-они та 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)-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)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-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)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-оли шляхом алкілування вихідних тіолів 2-хлоретанолом у присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду. Було проведено поляриметричні дослідження синтезованих 1-((4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-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. Спектральні та фізико-хімічні параметри нових похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів було встановлено за допомогою сучасного комплексу методів аналізу, включаючи 1Н-ЯМР-спектроскопію, елементний аналіз, газову мас-спектрометрію. 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)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-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*). Результати біологічного скринінгу на протимікробну та протигрибкову активність усіх синтезованих похідних 4-алкіл-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів з алкільними, ацил-алкільними, ізопропільними, ацил-арильними та амідними залишками вказують на помірне пригнічення росту досліджуваних штамів. За результатами *in vivo* досліджень сполука 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)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)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів з метою виявлення найбільш ефективної структури, яка здатна зв'язуватись з відповідними біомішенями, що відповідають за антиоксидантний баланс. Дослідження молекулярного моделювання для системи з найкращим показником докінг оцінки NO-синтази з 1-(4-фторфеніл)-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)етанолом продемонструвало утворення стабільного комплексу протягом всього моделювання, що свідчить про перспективність подальшого дослідження антиоксидантної активності *in vivo*.

2. The thesis is devoted to the search for new bioactive compounds in the series of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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. Within the framework of the study, two starting substances 4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-

triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiol and 4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol were synthesized by cyclization of the corresponding thiosemicarbazides in an alkaline environment. A plausible model of mass spectrometric fragmentation of 4-methyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1H-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines. In further studies, the reaction of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols alkylation with isopropyl ester of 2-chloroacetic acid in the presence of potassium hydroxide. Next, the 2-(((4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1-(aryl)ethan-1-ones and 2-(((4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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. Polarimetric studies were conducted on the synthesized 1-(((4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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. Spectral and physicochemical parameters of new derivatives 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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. 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)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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 results of the biological screening for antimicrobial and antifungal activity of all synthesized derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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. According to the results in vivo studies, the compound 1-(((4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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%. 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)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-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.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Парченко Володимир Володимирович

2. Parchenko Volodymyr Volodymyrovych

**Кваліфікація:** д. фармацев. н., 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Колісник Сергій Вікторович

2. Kolisnyk Serhii Viktorovych

**Кваліфікація:** д. фармацев. н., 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Драпак Ірина Володимирівна
2. Drapak Iryna Volodymyrivna

**Кваліфікація:** д. фармац. н., 15.00.02**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:****Форма власності:****Сфера управління:****Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**Рецензенти****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Іванченко Дмитро Григорович
2. Ivanchenko Dmytro Hryhorovych

**Кваліфікація:** д. фармац. н., 15.00.02**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:****Форма власності:****Сфера управління:****Ідентифікатор ROR:** Не застосовується**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Щербина Роман Олександрович
2. Shcherbyna Roman Oleksandrovysh

**Кваліфікація:** д. фармац. н., 15.00.02**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:****Код за ЄДРПОУ:****Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VIII. Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Одинцова Віра Миколаївна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Одинцова Віра Миколаївна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Реєстратор**

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є  
відповідальним за реєстрацію наукової  
діяльності**



Юрченко Т.А.