Ars et Scientia, Humanitas et Virtus!

ISSN 2708-6615 (print)

ISSN 2708-6623 (online)

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ ВІЙСЬКОВОЇ МЕДИЦИНИ

ЩОКВАРТАЛЬНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ
УКРАЇНСЬКОЇ ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНОЇ АКАДЕМІЇ

ТОМ 5
2.2024

UKRAINIAN JOURNAL OF MILITARY MEDICINE

QUARTERLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL OF
UKRAINIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY

ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ПІД ЧАС АТО/ООС ***В.І. Трихліб, С.В. Федорченко, Г.В. Осьодло, С.Л. Поніматченко, Т.Л. Мартинович, Ж.Б. Кліменко, І.В. Соляник, О.В. Ляшок, А.О. Оленчук***	**<90>**	CHRONIC VIRAL HEPATITIS AMONG SERVICEMEN DURING ATO/JFO ***V.I. Trykhlib, S.V. Fedorchenko, G.V. Osodlo, S.L. Ponimatchenko, T.L. Martynovych, Zh.B. Klymenko, I.V. Solyanyk, O.V. Liashok, A.O. Olenchuk***
ВІЙСЬКОВА ФАРМАЦІЯ		**MILITARY PHARMACY**
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТУ «ВЕТМІКОДЕРМ»® ***М.В. Оглобліна, І.В. Бушуєва, О.П. Шматенко, О.В. Плєшкова, В.В. Парченко, О.П. Гудзенко***	**<102>**	FEATURES OF REGISTRATION OF THE VETERINARY DRUG «VETMICODERM»® ***M.V. Ogloblina, I.V. Bushuyeva, O.P. Shmatenko,O.V. Pleshkova, V.V. Parchenko, O.P. Gudzenko***
СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ 2-(5-МЕТИЛ-4-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДІВ ***А. С. Гоцуля, Н. А. Аль Халаф, С. О. Федотов, А.М. Соломенний, О.В. Підлісний***	**<110>**	SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 2-(5-METHYL-4-(4-METHOXY-PHENYL)-1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIO) ACETAMIDES ***A.S. Hotsulia, N.A. Al Khalaf, S.O. Fedotov, A.M. Solomennyi O.V. Pidlisnyi[2]***
ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ПРОБІОТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ, ЩО МІСТЯТЬ БАКТЕРІЇ РОДУ *BACILLUS, LACTOBACILLUS* ТА *BIFIDOBACTERIUM* ***Ж.М. Полова, В.О. Тарасенко, Т.М. Мирончук, А.С. Половий***	**<120>**	RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET ASSORTMENT OF MEDICINES WITH PROBIOTIC ACTIVITY CONTAINING BACTERIA OF THE GENUS *BACILLUS, LACTOBACILLUS* AND *BIFIDOBACTERIUM* ***Zh. M. Polova, V. O. Tarasenko, T. M. Myronchuk, A. S. Polovyi***
СУВ'ЯЗЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ТА ФАРМАКОНАГЛЯДУ У ПЕДІАТРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ ***Ж.М. Полова, Л.О. Гала, К.Л. Косяченко***	**<129>**	ASSEMBLY BETWEEN PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND PHARMACOVIGILANCE IN PAEDIATRIC MEDICINAL AGENTS ***Z.M. Polova, L.O. Gala, K.L. Kosiachenko***
КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ		**CLINICAL NOTICE**
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ХВОРОГО З НЕГОСПІТАЛЬНОЮ ПНЕВМОНІЄЮ ***М.П. Бойчак, І.М. Льовкін, Е.П. Ольховська, Н.В. Ніцак, Ю.Я. Котик***	**<137>**	A MEDICAL CASE OF THROMBOEMBOLISM OF THE PULMONARY ARTERY IN THE PATIENT WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ***M.P. Boychak, I.M. Lyovkin, E.P. Olkhovska, N.V. Nitsak, Yu.Ya. Kotyk***
З ІСТОРІЇ ВІЙСЬКОВОЇ МЕДИЦИНИ		**HISTORY OF MILITARY MEDICINE**
ВІЙСЬКОВА МЕДИЦИНА ВЕЛИКОЇ БРИТАНІЇ: ДОСВІД І СУЧАСНІ ПРІОРИТЕТИ ДЛЯ МЕДИЧНИХ СИЛ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ ***М.І. Бадюк, І.В. Пасько, В.В. Солярик***	**<143>**	UNITED KINGDOM MILITARY MEDICINE: EXPERIENCE AND CURRENT PRIORITIES FOR MEDICAL FORCES OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE ***M.I. Badyuk, I.V. Pasko, V.V. Solyarik***
ІНФОРМАЦІЙНИЙ РОЗДІЛ	**<153>**	INFORMATIVE SECTION

УДК 547.792'211.024.03/.04.057 *DOI:10.46847/ujmm.2024.2(5)-110*

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ 2-(5-МЕТИЛ-4-(4-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДІВ

А. С. Гоцуля[1], Н. А. Аль Халаф[1], С. О. Федотов[1], А.М. Соломенний[2], О.В. Підлісний[2]

[1]Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна
[2]Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Вступ. *Загальновідомо, що 1,2,4-триазол та його похідні часто використовують для створення перспективних біологічно активних молекул. Посилити сприятливий фармакологічний профіль даного гетероциклу дозволяють певні фармакофорні замісники. Практична реалізація зазначеної думки була втілена шляхом залучення до структури похідних 1,2,4-триазолу фармакофорного фрагменту у вигляді пара-метоксифенільного замісника та хімічно реакційноздатною тіольною групою, яка дозволяє збагачувати структуру цільових продуктів необхідними у фармакокінетичному сенсі замісниками. Додатковий вплив на ряд фізико-хімічних та фармакодинамічних параметрів досягався введенням метильного замісника до п'ятого положення гетероциклічної системи 1,2,4-триазолу, що дозволило підвищити практичну значимість кінцевих продуктів хімічного перетворення.*

Метою *дослідження було проведення цілеспрямованого синтезу амідів 2-(5-метил-4-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанової кислоти та вивчення їх фізико-хімічних властивостей та фармакологічного потенціалу.*

Матеріали і методи. *Синтез цільових продуктів здійснювався шляхом використання загальновідомих методів синтезу. З метою формування попереднього уявлення про безпеку та потенційну токсичність одержаних речовин використовувався in silico аналіз, який реалізовувався за допомогою програмного забезпечення T.E.S.T. Визначення ряду фізико-хімічних показників, які безпосередньо пов'язані з важливими фармакокінетичними параметрами, проводилось з використанням он-лайн платформи SwissADME.*

Результати. *Встановлені практично значимі та зручні умови синтетичного процесу, які дозволяють здійснити формування структури 4-(пара-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу та амідів 2-(5-метил-4-(пара-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанової кислоти. Сформовані in silico показники критеріїв гострої токсичності за допомогою програми T.E.S.T. демонструють факт приналежності одержаних сполук до 3 або 4 класів токсичності, що дозволяє визначати попередньо їх як помірнотоксичні або малотоксичні. Проявлення мутагенних властивостей серед досліджених за даним напрямком in silico речовин є неможливим, що може бути у майбутньому використано як додаткова перевага на користь подальших досліджень. Результати SwissADME аналізу демонструють досить сприятливий профіль фармакологічних показників як фармакокінетичного так і фармакодинамічного характеру.*

Висновки. *Обґрунтовано, що 2-(5-Метил-4-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацет-аміди можна вважати практично-значимим джерелом створення біологічно активної субстанції.*

Ключові слова: *1,2,4-триазол, властивості, in silico дослідження, фармакологічні показники, мутагенні властивості, оцінка токсичності, біологічний потенціал.*

Вступ. В умовах воєнного стану розробка нових біологічно активних сполук набуває особливої важливості як наукове завдання, оскільки забезпечення ефективних та безпечних ліків є критично важливим для підтримання здоров'я населення і надання необхідної медичної допомоги у складних умовах. Це завдання включає пошук нових хімічних структур, які можуть мати широкий спектр дії, мінімізувати ризики побічних ефектів і бути доступними для швидкого виробництва та застосування. Завдяки своїй структурній різноманітності та можливості модифікації, гетероциклічні сполуки відкривають широкі перспективи для розробки ліків з оптимальними властивостями, що робить їх важливим інструментом у сфері медичної хімії [1]. Серед гетероциклічних систем важливе місце займає 1,2,4-триазол, який є перспективним джерелом біологічно активних субстанцій [2-6]. Завдяки своїм унікальним хімічним властивостям, 1,2,4-триазол дозволяє створювати сполуки з високою фармакологічною активністю, низькою токсичністю та сприятливими фармакокінетичними характеристиками, що робить його цінним у розробці нових лікарських препаратів [7-14].

Метою дослідження було проведення цілеспрямованого синтезу амідів 2-(5-метил-4-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанової кислоти та вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей.

Матеріали і методи дослідження. Синтез цільових продуктів здійснювався шляхом використання загальновідомих методів синтезу. Температури плавлення одержаних речовин визначали автоматизовано з використанням відкритого капілярного способу з відеофіксацією результату на базі приладу OptiMelt Stanford Research Systems MPA100. Елементне співвідношення в структурі синтезованих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізатора Elementar Vario L cube з використанням як стандарту сульфаніламіду. ^{1}H ЯМР спектри одержаних сполук були зняті за допомогою спектрометра «Varian VXR-400» у розчині ДМСО-d_6, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Чистота синтезованих продуктів реакцій була проаналізована методом високоефективної рідинної хроматографії на базі газорідинного хроматографу Agilent 1260 Infinity high performance liquid chromatography (HPLC) з інтегрованим мас-спектрометром Agilent 6120, іонізація під час електророзпилення (електроспрею). Умови, які були відтворені для проведення хроматографії: колонка «Zorbax SB-C18» (1,8 мкм, 30,0 мм × 4,60 мм), температурний режим колонки 40 °C; склад рухомої фази був представлений водною фракцією (0,1 % розчин кислоти метанової) та ацетонітрильною фракцією (0,1 % розчин кислоти метанової) у співвідношенні 84 до 16; потік рухомої фази перемішався з швидкістю 0,40 мкл/хв. Процес детекції відбувався при довжині хвилі 272 нм. Інжектований об'єм зразка склав 5,00 мкл.

З метою формування попереднього уявлення про безпеку та потенційну токсичність одержаних речовин використовувався *in silico* аналіз, який реалізовувався за допомогою програмного забезпечення T.E.S.T. як ефективного інструменту.

Визначення ряду фізико-хімічних показників, які безпосередньо пов'язані з важливими фармакокінетичними параметрами, проводилось з використанням он-лайн платформи SwissADME.

Запланована для синтезу структура проміжного 4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу передбачає залучення широкого спектру хімічних перетворень. Як вихідна сполука був використаний ацетогідразид, який в процесі взаємодії з 4-метоксифенілізотіоціанатом в середовищі етанолу легко перетворювався у 2-ацетил-*N*-(4-метоксифеніл)гідразинокарботіоамід (рис. 1).

Створена структура 2-ацетил-*N*-(4-метоксифеніл)гідразинокарботіо-аміду легко вступає в процес внутрішньомолекулярної циклізації у лужному середовищі (рис. 1). До попередньо розчиненого у надлишку натрій гідроксиду в водному середовищі додається розрахована кількість 2-ацетил-*N*-(4-метоксифеніл)гідразинокарботіоаміду.

Реакційне середовище нагрівається впродовж 2 годин, що дозволяє з максимальним виходом одержати продукт хімічного перетворення у вигляді 4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу (рис. 1).

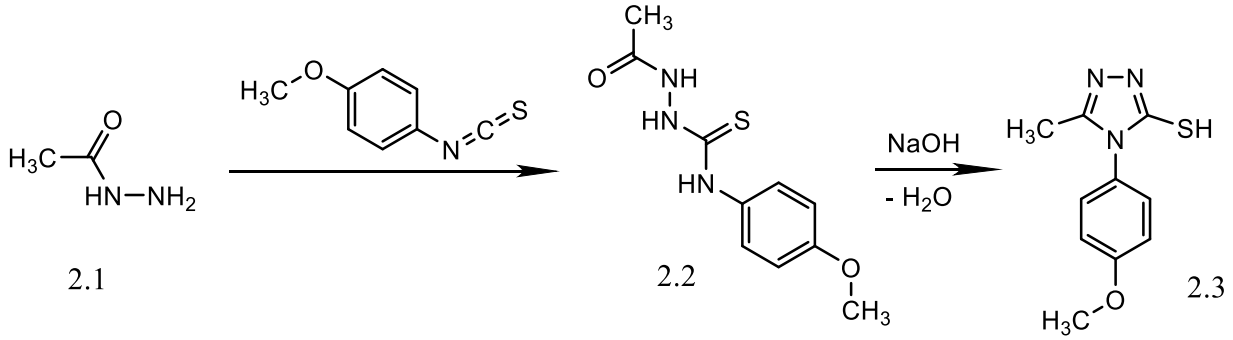

Рисунок 1. Схема синтезу 4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу

Конструювання структури амідів 2-(5-метил-4-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанової кислоти було реалізовано цілеспрямовано з метою наступного визначення біопотенціалу в ряду одержаних речовин.

Як вихідну сполуку було використано 5-метил-4-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.6**), який в реакції взаємодії з амідами хлороетанової кислоти було перетворено на цільові продукти. Процес відбувався в середовищі пропан-1-олу з додаванням еквівалентної кількості калій гідроксиду (рис. 2).

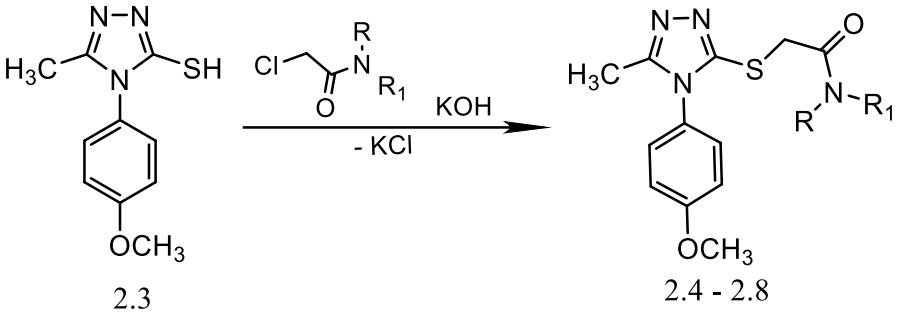

Рисунок 2. Схема синтезу 4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до одержаних результатів ^{1}H ЯМР-спектроскопії 4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу (2.3) в сильнопольній частині спектру фіксується формування синглетів метоксильної та метильної груп, які визначаються відповідно при 3,82 м.ч. та при 2,45 м.ч. «Ароматична» зона спектру представлена розщепленими сигналами у вигляді дублету дублетів: протони *орто*-положення резонують при 7,38 м.ч., протони *мета*-положення резонують при 7,06 м.ч. Сигнали протону тільної групи визначаються в слабопольній частині спектру, що має вигляд синглету та формуються при 12,95 м.ч.

2.3: ^{1}H ЯМР, *δ (м. ч.),* ДМСО-d_6: 12.95 (с, 1H, SH), 7.62 (дд, *J* = 7.5, 5.3 Гц, 2H, H-2, 6, $C_6\underline{H}_4$-OCH_3), 7.06 (дд, *J* = 7.0, 5.2 Гц, 2H, H-3, 5, $C_6\underline{H}_4$-OCH_3), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 2.45 (с, 3H, CH_3).

Синтезовані аміди 2.4 – 2.8 кристалічні речовини білого кольору, малорозчинні у воді, розчиняються в метанолі, етанолі, а також пропан-1-олі та пропан-2-олі при нагріванні, при інтенсивному нагріванні розчиняється в 1,4-діоксані. Володіють гарною розчинністю у диметилформаміді та диметилсульфоксиді. В якості розчинника для кристалізації зазначених амідів було запропоновано проп-1-іловий спирт.

У ^{1}H ЯМР спектрі 2-(4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)- ацетаміду (2.4) синглетний сигнал з інтенсивністю в один протон формується при 6.75 м.ч. *N*-метилацетамідний фрагмент сполуки 2.5 визначає виникнення однопротонного квадруплету при 6.34 м.ч. та трьохпротонний дублет при 2.84 м.ч. Диметиламідний фрагмент 2-((4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-*N,N*-диметилацетаміду (2.6) сприяє створенню шестипротонного синглету при 2.93 м.ч. ^{1}H ЯМР-спектр *N,N*-діетил-2-((4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетаміду (2.7) так само має особливості, які описуються наявністю чотирьохпротонного квадруплету при 3.39 м.ч. та шестипротонного триплету при 1.12 м.ч. Поява ОН-групи в амідному фрагменті прописується однопротонним триплетом при 4.60 м.ч.

*2-(4-(4-Метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамід (**2.4**).* Вихід: 68 %. $T_{пл.}$ = 174-176 °C; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6), *δ*: 7.36 – 7.32 (дд, 2H, H-2,6, 4-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 7.27 – 7.22 (дд, 2H, H-3,5, 4-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 6.75 (с, 1H, NH_2), 4.07 (с, 2H, S-CH_2), 3.81 (с, 3H, 4-$OC\underline{H}_3$-C_6H_4), 2.45 (с, 3H, CH_3). Елементний аналіз - обчислено для $C_{12}H_{14}N_4O_2S$: C, 51.78 %; H, 5.07 %; N, 20.13 %; S, 11.52 %; знайдено: C 51.69 %, H 5.06 %, N 20.16 %, S 11.55 %. ВЕРХ m/z = 278 [M+H$^+$].

*2-((4-(4-Метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N-метил-ацетамід (**2.5**)* Вихід: 73 %. $T_{пл.}$ = 160-162 °C; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6), *δ*: 7.37 – 7.32 (дд, 2H, H-2,6, 4-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 7.27 – 7.23 (дд, 2H, H-3,5, 4-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 6.34 (кв, *J* = 4.9 Гц, 1H, N$\underline{H}$-CH_3), 3.90 (с, 2H, S-CH_2), 3.81 (с, 3H, 4-$OC\underline{H}_3$-C_6H_4), 2.84 (д, *J* = 4.7 Гц, 3H, NH-$C\underline{H}_3$), 2.46 (с, 3H, CH_3). Елементний аналіз - обчислено для $C_{13}H_{16}N_4O_2S$: C, 53.41 %; H, 5.52 %; N, 19.16 %; S, 10.97 %; знайдено: C 53.50 %, H 5.53 %, N 19.13 %, S 10.95 %. ВЕРХ m/z = 292 [M+H$^+$].

*2-((4-(4-Метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N,N-диметил-ацетамід (**2.6**).* Вихід: 65 %. $T_{пл.}$ = 119-121 °C; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6), *δ*: 7.37 – 7.32 (дд, 2H, H-2,6, 4-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 7.27 – 7.23 (дд, 2H, H-3,5, 4-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 4.11 (с, 2H, S-CH_2), 3.81 (с, 3H, 4-$OC\underline{H}_3$-C_6H_4), 2.93 (с, 6H, N-$(CH_3)_2$), 2.46 (с, 3H, CH_3). Елементний аналіз - обчислено для $C_{14}H_{18}N_4O_2S$: C, 54.88 %; H, 5.92 %; N, 18.29 %; S, 10.46 %; знайдено: C 54.96 %, H 5.91 %, N 18.33 %, S 10.43 %. ВЕРХ m/z = 306 [M+H$^+$].

*N,N-Діетил-2-((4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-ацетамід (**2.7**).* Вихід: 78 %. $T_{пл.}$ = 127-129 °C; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6), *δ*: 7.39 – 7.34 (дд, 2H, H-2,6, 4-OCH_3-

$C_6\underline{H}_4$), 7.28 – 7.23 (дд, 2H, H-3,5, 4-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 4.10 (с, 2H, S-CH_2), 3.81 (с, 3H, 4-$OC\underline{H}_3$-C_6H_4), 3.39 (кв, *J* = 7.3 Гц, 4H, $N(C\underline{H}_2$-$CH_3)_2$), 2.46 (с, 3H, CH_3), 1.12 (т, *J* = 7.5 Гц, 6H, $N(CH_2$-$C\underline{H}_3)_2$). Елементний аналіз - обчислено для $C_{16}H_{22}N_4O_2S$: C, 57.46 %; H, 6.63 %; N, 16.75 %; S, 9.59 %; знайдено: C 57.55 %, H 6.62 %, N 16.79 %, S 9.62 %. ВЕРХ m/z = 334 [M+H⁺].

*N-(2-Гідроксіетил)-2-((4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (**2.8**).* Вихід: 64 %. $T_{пл.}$ = 135-137 °C; ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6), *δ*: 7.39 – 7.34 (дд, 2H, H-2,6, 4-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 7.28 – 7.23 (дд, 2H, H-3,5, 4-OCH_3-$C_6\underline{H}_4$), 6.87 (т, *J* = 5.5 Гц, 1H, N$\underline{H}$-C_2H_4OH), 4.60 (т, *J* = 5.8 Гц, 1H, NH-$C_2H_4O\underline{H}$), 3.92 (с, 2H, S-CH_2), 3.80 (с, 3H, 4-$OC\underline{H}_3$-C_6H_4), 3.67 (т, *J* = 6.0 Гц, 2H, NH-$CH_2C\underline{H}_2OH$), 2.46 (с, 3H, CH_3), 3.32 (кв, *J* = 5.1 Гц, 2H, NH-$C\underline{H}_2CH_2OH$). Елементний аналіз - обчислено для $C_{16}H_{22}N_4O_2S$: C, 57.46 %; H, 6.63 %; N, 16.75 %; S, 9.59 %; знайдено: C 57.55 %, H 6.62 %, N 16.79 %, S 9.62 %. ВЕРХ m/z = 322 [M+H⁺].

За допомогою отриманих розрахунків щодо величини варіабельності летальних доз, можна включити досліджувані сполуки (2.3-2.8) до категорії речовин, які не вважаються високо потенційно небезпечними для виникнення та розвитку отруєння [15]. Інтервал прогнозованих напівлетальних доз склав 270,21-1081,41 мг/кг (табл. 1) [16]. Найменше значення LD_{50} (щури, пероральне введення) належить 2-(4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетаміду (2.4), що висвітлює зазначену речовину як предиктивно з найбільш високим рівнем токсичності серед досліджуваних сполук. Одночасно, найменш порівняно небезпечною можна вважати 5-метил-4-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіол (2.3) з зафіксованим показником LD_{50} на рівні 1081,41 мг/кг (табл. 1). Залучаючи загальновідомі класифікаційні критерії до досліджуваних речовин за параметрами токсичності, необхідно підкреслити, що у своїй більшості одержані сполуки інтегруються в інтервал 50-500 мг/кг, який корелює з 3 класом токсичності та відповідає рівню помірної токсичності (табл. 1). Натомість, *N,N*-діетил-2-((4-(4-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід (2.8) та вихідний 5-метил-4-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіол (2.3) потрапляють в інтервал 500-5000 мг/кг, який відповідає 4 класу токсичності та відображає ступінь малої токсичності (табл. 1).

Таблиця 1

***In silico* оцінка токсичності синтезованих сполук**

№	LC_{50} (*Daphnia magna*), 48 год, -$\log_{10}$ моль/л / мг/л	LC_{50} (*Pimephales promelas*), 96 год, $\log_{10}$ моль/л / мг/л	Мутагенність	LD_{50} (щури, пероральне введення), мг/кг / моль/кг
2.3	3,96/24,08	3,94/25,21	-	1081,41/2,31
2.4	4,34/12,64	4,30/13,92	0,30 / -	270,21/3,01
2.5	4,16/20,35	4,34/13,47	0,18 / -	309,33/2,98
2.6	4,20/19,50	4,23/18,09	0,34 / -	291,72/3,02
2.7	4,48/11,00	4,63/7,83	0,45/ -	654,49/2,71
2.8	3,95/36,53	4,18/21,24	0,17 / -	303,41/3,03

Використовуючи результати, які надає радар біодоступності з врахуванням ліпофільності (LIPO), розміру (SIZE), полярності (POLAR), розчинності (INSOLU), еластичності (FLEX) і насиченості (SATU) досліджуваних молекул, досліджувані аміди можна попередньо визначити як лікоподібні (рис. 3).

Молекулярна маса досліджуваних сполук розташована в інтервалі значень 278,33 – 334,44 г/моль, що відповідає одному з обов'язкових критеріїв правил 5 Ліпінського (табл. 3). Молекула з кількістю важких атомів від 19 до 23 може мати досить виражений потенціал біологічної активності. Але одночасно, велика кількість важких атомів може мати вплив на розчинність речовини та проникність через біологічні бар'єри (рис. 3).

Важливим показником стабільності структури досліджуваних молекул виступає відсотковий вміст sp^3-гібридних атомів С, який має бути не менше 25%. Відповідно до проведених досліджень інтервал значень склав 25%-44%, що відповідає вимогам (табл. 2).

Більш гнучкі молекули з більшою кількістю обертових зв'язків можуть легше змінювати свою форму для адаптації до різних умов середовища. Це може впливати на їх здатність до поглинання, проникнення через біологічні бар'єри та інші аспекти їх розподілу в організмі.

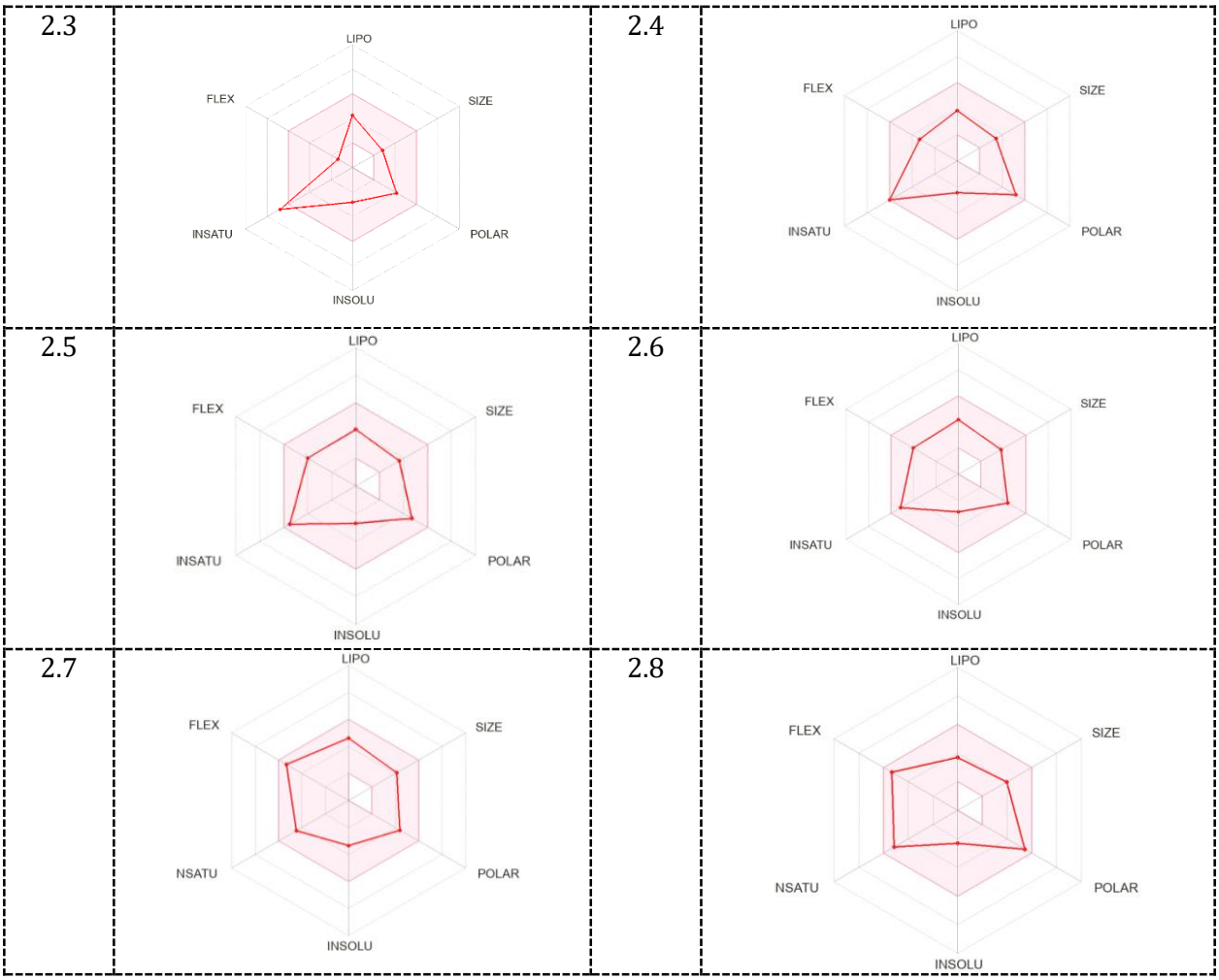

Рисунок 3. Радар біодоступності синтезованих сполук

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості досліджених сполук

Показник	**2.8**	**2.9**	**2.10**	**2.11**	**2.12**
Формула	$C_{12}H_{14}N_4O_2S$	$C_{13}H_{16}N_4O_2S$	$C_{14}H_{18}N_4O_2S$	$C_{16}H_{22}N_4O_2S$	$C_{14}H_{18}N_4O_3S$
Молекулярна вага, г/моль	278,33	292,36	306,38	334,44	322,38
Кількість важких атомів	19	20	21	23	22
Кількість ароматичних важких атомів	11	11	11	22	11
Фракція Csp^3	0,25	0,31	0,36	0,44	0,38
Число оберто-вих зв'язків	5	6	6	8	8
Число акцеп-торів водне-вого зв'язку	4	4	4	4	5
Число доно-рів воднево-го зв'язку	1	1	0	0	2
Молярна рефракція	72,25	77,15	82,05	91,67	83,12
Топологічна площина полярної поверхні, $Å^2$	108,33	94,34	85,55	85,55	114,57

Зменшення кількості обертових зв'язків може призвести до збільшення структурної стабільності молекули. Це може бути корисним для збільшення її стійкості до метаболізму та виведення з організму. При критерії не > 9, є значення від 5 до 8, що говорить про позитивні очікування від даної характеристики (табл. 2).

Кількість акцепторів водневого зв'язку не повинна бути > 10. У досліджуваних амідів 4 - 5, що має позитивний характер (табл. 2). Кількість донорів водневого зв'язку не повинна бути > 5: маємо або повну їх відсутність або 1-2, що є сприятливим (табл. 3). Показники молярної рефракції створюють інтервал значень 72,25 – 91,67 при очікуваному інтервалі 40 – 130. Молярна рефракція допомагає передбачити розчинність, розподіл між фазами, взаємодію з рецепторами, здатність молекули проникати через біологічні мембрани. Топологічна площина полярної поверхні набуває розрахункових значень як от 85,55 $Å^2$ та 114,57 $Å^2$, необхідний інтервал у діапазоні значень 20 – 130 $Å^2$. Цей параметр важливий для розуміння взаємодії молекул з біологічними системами, такими як білки, рецептори та інші молекулярні структури.

Аналіз результатів дослідження такої властивості як розчинність дозволи визначити досліджувані сполуки як речовини з доброю розчинністю (Log S (ESOL), Log S (Ali), Log S (SILICOS-IT)). І лише амід 2.8 у відповідності з Log S (Ali) та Log S (SILICOS-IT) може вважатись як помірно розчинна речовина (табл. 3).

Таблиця 3

Розчинність у воді синтезованих сполук

Показник	**2.4**	**2.5**	**2.6**	**2.7**	**2.8**
Log S (ESOL)	-2,45	-2,70	-2,88	-3,35	-2,29
Розчинність, - мг/мл; - моль/л	$9,84\times10^{-1}$; $3,54\times10^{-3}$	$5,79e\times10^{-1}$; $1,98\times10^{-3}$	$4,00\times10^{-1}$; $1,31\times10^{-3}$	$1,49\times10^{-1}$; $4,44\times10^{-4}$	1,67; $5,18\times10^{-3}$
Клас	Розчинний	Розчинний	Розчинний	Розчинний	Розчинний
Log S (Ali)	-3,12	-3,24	-3,25	-4,00	-2,95
Розчинність, - мг/мл; - моль/л	$1,66\times10^{-1}$; $5,69\times10^{-4}$	$1,66\times10^{-1}$; $5,69\times10^{-4}$	$1,74\times10^{-1}$; $5,67\times10^{-4}$	$3,31\times10^{-2}$; $9,90\times10^{-5}$	$3,59\times10^{-1}$; $1,11\times10^{-3}$
Клас	Розчинний	Розчинний	Розчинний	Помірно розчинний	Розчинний
Log S (SILICOS-IT)	-3,17	-3,96	-3,63	-4,42	-3,80
Розчинність, - мг/мл; - моль/л	$1,87\times10^{-1}$; $6,71\times10^{-4}$	$3,17\times10^{-2}$; $1,08\times10^{-4}$	$7,17\times10^{-2}$; $2,34\times10^{-4}$	$1,26\times10^{-2}$; $3,76\times10^{-5}$	$5,13\times10^{-2}$; $1,59\times10^{-4}$
Клас	Розчинний	Розчинний	Розчинний	Помірно розчинний	Розчинний

Аналіз ліпофільності демонструє схожість результатів у всіх досліджених речовин. Наприклад, MLogP повинний бути до 4,15: досліджувані речовині демонструють результати 0,24 – 1,95. Показник XLogP3 базується на методології взаємодії атомів та груп функціональних груп у молекулі і повинен вписуватись в інтервал -0,7…+ 5,0: досліджувані речовини мають результат на рівні 0,96 - 2,56. WLogP враховує хімічну структуру молекули, приділяючи увагу окремим атомам та зв'язкам; повинен потрапляти в інтервал до 5,88, досліджувані речовини мають показники в інтервалі значень 0,78 - 2,54, що має так само позитивну оцінку (табл. 4).

Таблиця 4

Ліпофільність досліджених сполук

Показник	**2.4**	**2.5**	**2.6**	**2.7**	**2.8**
Log Po/в (iLOGP)	1,92	2,38	2,74	2,93	2,27
Log Po/в (XLOGP3)	1,25	1,65	1,83	2,56	0,96
Log Po/в (WLOGP)	1,16	1,42	1,76	2,54	0,78
Log Po/в (MLOGP)	0,50	1,18	1,04	1,95	0,24
Log Po/в (SILICOS-IT)	1,04	1,48	1,41	2,18	1,26
Консенсус Log Po/в	1,17	1,62	1,76	2,43	1,10

Шлунково-кишкова адсорбція предиктивно демонструється на високому рівні у всіх досліджених сполук (табл. 4). Натомість подолання гематоенцефалічного бар'єру вважається неможливим (табл. 4). Також синтезовані речовини не є субстратом Р-глікопротеїну, за виключенням аміду **2.8**. Таким чином, розвиток перехресної лікарської резистентності є маловірогідним для сполук досліджуваних сполук (табл. 4).

Логарифм константи розподілу через шкіру (Log Kp) використовується для оцінки здатності речовини проникати через шкірний бар'єр. Цей параметр вказує на те, наскільки ефективно речовина переходить через шкіру порівняно з водою. Зважаючи на одержанні значення Log Kp створення зовнішніх м'яких лікарських форм з досліджуваними речовинами є недостатньо перспективним: розраховані значення від -6,25 см/с до -7,58 см/с (табл. 5).

Таблиця 5

Фармакокінетика досліджуваних речовин

Показник	**2.4**	**2.5**	**2.6**	**2.7**	**2.8**
ШК адсорбція	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Подолання ГЕБ	-	-	-	-	-
P-gp субстрат	-	-	-	-	+
CYP1A2 інгібітор	-	+	+	-	-
CYP2C19 інгібітор	-	-	+	+	-
CYP2C9 інгібітор	-	-	-	+	-
CYP2D6 інгібітор	-	-	-	-	-
CYP3A4 інгібітор	-	-	-	-	-
Log Kp	- 7,11 см/с	-6,91 см/с	-6,87 см/с	-6,52 см/с	-7,58 см/с

PAINS (pan-assay interference compounds) - це концепція, що стосується небажаних властивостей хімічних сполук, які можуть викликати оманливо-позитивні результати в біохімічних або фармакологічних аналізах.

Фільтр Бренка - це набір фільтрів, які використовуються для відсіювання небажаних хімічних структур під час вибору потенційних лікарських засобів для подальшого дослідження (табл. 6).

Таблиця 6

Медична хімія

Показник	**2.4**	**2.5**	**2.6**	**2.7**	**2.8**
PAINS	0 порушень	0 порушень	0 порушень	0 порушень	0 порушень
Фільтр Бренка	0 порушень	0 порушень	0 порушень	0 порушень	0 порушень
Лідеро-подібність	+	+	+	-; 1 порушення: Rotors>7	-; 1 порушення: Rotors>7
Синтетична доступність	2,55	2,64	2,74	2,97	2,79

Синтезовані сполуки також демонструють відповідність критеріям, які є необхідними для подолання ряду фільтрів, які використовуються під час створення лікарських засобів (табл. 7)

Таблиця 7

Лікоподібність

Показник	**2.4**	**2.5**	**2.6**	**2.7**	**2.8**
Фільтр Ліпінського	Так	Так	Так	Так	Так
Фільтр Гозе	Так	Так	Так	Так	Так
Фільтр Вебера	Так	Так	Так	Так	Так
Фільтр Ігана	Так	Так	Так	Так	Так
Фільтр Мугге	Так	Так	Так	Так	Так
Оцінка біодоступності	0,55	0,55	0,55	0,55	0,55

Висновки

Обґрунтовано, що одержані доступним синтетичним шляхом 2-(5-метил-4-(4-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетаміди можна вважати практично-значимим джерелом створення біологічно активної субстанції.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується проведення молекулярного докінгу досліджуваних сполук до активних центрів ензимів, пов'язаних з протигрибковою, протизапальною та протираковою активностями, що дозволить визначити остаточно вектор майбутніх *in vitro* та *in vivo* досліджень.

Література

1. Afsarian M. H., Farjam M., Zarenezhad E., Behrouz S., Rad M. N. S. Synthesis, antifungal evaluation and molecular docking studies of some tetrazole derivatives. *Acta Chim. Slov.* 2019; 66(4): 874-887. https://doi.org/10.17344/acsi.2019.4992.

2. Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate / Y. Karpenko et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2022; 2(36): 18-25.

3. Antimicrobial evaluation of sulfonamides after coupling with thienopyrimidine coplanar structure / E. I. Elmongy et al. *Pharmaceuticals*. 2024; 17(2): 188. https://doi.org/10.3390/ph17020188.

4. Samelyuk Y. G., Kaplaushenko A. G. Synthesis of 3-alkylthio-(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C^5atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014; 6(5): 1117-1121.

5. Safonov A. Method of synthesis novel *N*'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University.* 2020; 44(2): 242-252.

6. *N*'-(2-(5-(Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)-isonicotinohydrazide As Antitubercular Agents / A. Gotsulya et al. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2022; 42(3): 149-155.

7. Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal anti-inflammatory agents / S. Demchenko, R. Lesyk, O. Yadlovskyi et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2023; 91(2): 26. https://doi.org/10.3390/scipharm91020026.

8. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R_1-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes / R. Shcherbyna et al. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2021; 45 (3): 504-514.

9. Optimization of pyrazole-based compounds with 1,2,4-triazole-3-thiol moiety as selective COX-2 inhibitors cardioprotective drug candidates: Design, synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory, ulcerogenicity, cardiovascular evaluation, and molecular modeling studies / Khaled R. A. Abdellatif et al. *Bioorganic Chemistry.* 2021; 114: 105122. https://doi:10.1016/j.bioorg.2021.105122

10. New 1,2,4-triazole/pyrazole hybrids linked to oxime moiety as nitric oxide donor celecoxib analogs: Synthesis, cyclooxygenase inhibition anti-inflammatory, ulcerogenicity, anti-proliferative activities, apoptosis, molecular modeling and nitric oxide release studies / Wael A. A. Fadaly, Yaseen A. M. M. Elshaier, Emad H. M. Hassanein, Khaled R. A. Abdellatif. *Bioorganic Chemistry.* 2020; 98: 103752.

11. Small molecule compounds with good anti-inflammatory activity reported in the literature from 01/2009 to 05/2021: a review / M. Bian, Q. Q. Ma, Y. Wu et al. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2021; 36: 2139-2159. https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1984903.

12. An *in vivo* evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1,2,4-triazole derivatives / T. Azim, M. Wasim, M. S. Akhtar, I. Akram. *BMC Complementary Medicine and Therapies.* 2021; 21: 304. https://doi.org/10.1186/s12906-021-03485-x.

13. Fedotov S. O., Hotsulia A. S. Synthesis and properties of *S*-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2021; 14(3): 268-274.

14. Fedotov S. O., Hotsulia A. S. Synthesis and properties of *S*-alkyl 4-amino-5-(5-(3-fluorophenyl)pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2023; 1(41): 5-11. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.273461.

15. Чекман І. С., Небесна Т. Ю., Симонов П. В. *In silico:* новий напрям в розробці фармакологічних та фармацевтичних властивостей лікарських засобів. *Клінічна фармація.* 2012; 16(2): 4-14.

16. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). 2020. Retrieved from https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test.

References

1. Afsarian, M. H. *et al.* (2019). Synthesis, antifungal evaluation and molecular docking studies of some tetrazole derivatives. *Acta Chim. Slov. 66*(4), 874-887. https://doi.org/10.17344/acsi.2019.4992.

2. Karpenko, Y. *et al.* (2022). Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. *2*(36), 18-25. https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255848.

3. Elmongy, E. I., Alanazi, W. S., Aldawsari, A. I., Alfaouri, A. A. & Binsuwaidan, R. (2024). Antimicrobial

evaluation of sulfonamides after coupling with thienopyrimidine coplanar structure. *Pharmaceuticals*. *17*(2), 188. https://doi.org/10.3390/ph17020188.

4. Samelyuk, Y. G., Kaplaushenko, A. G. (2014). Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C[5]atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. *6*(5), 1117-1121. https://www.jocpr.com/articles/synthesis-of-3alkylthiosulfo124triazoles-containing-methoxyphenyl-substituents-at-c5-atoms-their-antipyretic-activity-pr.pdf.

5. Safonov, A. (2020). Method of synthesis novel *N*'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. *44*(2), 242-252. https://doi.org/10.33483/jfpau.580011.

6. Gotsulya, A., Zazharskyı, V., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulıshenko, O. & Brytanova, T. (2022). *N*'-(2-(5-((Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide As Antitubercular Agents. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, *42*(3). 149-155. https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368.

7. Demchenko, S. *et al.* (2023). Fused triazole-azepine hybrids as potential non-steroidal antiinflammatory agents. *Scientia Pharmaceutica. 91*(2), 26. https://doi.org/10.3390/scipharm91020026

8. Shcherbyna, R., Panasenko, O., Polonets, O., Nedorezanıuk, N. & Duchenko, M. (2021). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R$_1$-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. *45*(3), 504-514. https://doi.org/10.33483/jfpau.939418.

9. Abdellatif, K. R. A., Abdelall, E. K. A., Elshemy, H. A. H., Philoppes, J. N., Hassanein, E. H. M., & Kahk, N. M. (2021). Optimization of pyrazole-based compounds with 1,2,4-triazole-3-thiol moiety as selective COX-2 inhibitors cardioprotective drug candidates: Design, synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory, ulcerogenicity, cardiovascular evaluation, and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*. 114, 105122. https://doi:10.1016/j.bioorg.2021.105122.

10. Fadaly, W. A. A., Elshaier, Y. A. M. M., Hassanein, E. H. M., & Abdellatif, K. R. A. (2020). New 1,2,4-Triazole/pyrazole hybrids linked to oxime moiety as nitric oxide donor celecoxib analogs: Synthesis, cyclooxygenase inhibition anti-inflammatory, ulcerogenicity, anti-proliferative activities, apoptosis, molecular modeling and nitric oxide release studies. *Bioorganic Chemistry.* 98, *103752.* https://doi:10.1016/j.bioorg.2020.103752.

11. Bian M., Ma Q. Q., Wu Y., Du H. & Guo-Hua G. (2021). Small molecule compounds with good anti-inflammatory activity reported in the literature from 01/2009 to 05/2021: a review. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 36,* 2139–2159. https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1984903.

12. Azim, T., Wasim, M., Akhtar, M. S., Akram, I. (2021). An *in vivo* evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1,2,4-Triazole derivatives. *BMC Complementary Medicine and Therapies., 21*, 304*.* https://doi.org/10.1186/s12906-021-03485-x.

13. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S. (2021). Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, *14*(3), 268-274. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176.

14. Fedotov S. O., Hotsulia A. S. (2023). Synthesis and properties of 6-(2,6-dichlorophenyl)-3-(3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine-7-carboxylic acid and its salts. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. *2*(42), 121-129. https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.279460.

15. Chekman, I. S., Nebesna, T. Yu., Symonov, P. V. (2012). *In silico*: novyi napriam v rozrobtsi farmakolohichnykh ta farmatsevtychnykh vlastyvostei likarskykh zasobiv [In silico: a new direction in the development of pharmacological and pharmaceutical properties of medicines]. *Klinichna farmatsiia*. *16*(2), 4-14 [in Ukrainian].

16. Toxicity Estimation Software Tool (TEST). 2020. Retrieved from https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF 2-(5-METHYL-4-(4-METHOXY-PHENYL)-1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIO) ACETAMIDES

A.S. Hotsulia[1], N.A. Al Khalaf[1], S.O. Fedotov[1], A.M. Solomennyi[2] O.V. Pidlisnyi[2]

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine
Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Introduction. *It is well known that 1,2,4-triazole and its derivatives are often used to create promising biologically active molecules. Certain pharmacophore substituents can enhance the favorable pharmacological profile of this heterocycle. The practical implementation of this idea was realized by introducing a pharmacophore fragment in the form of a para-methoxyphenyl substituent and a chemically reactive thiol group into the structure of 1,2,4-triazole derivatives, which allows enriching the structure of target products with substituents necessary in the pharmacokinetic sense. An additional effect on a number of physicochemical and pharmacodynamic parameters was*

achieved by the introduction of a methyl substituent to the fifth position of the heterocyclic 1,2,4-triazole system, which increased the practical significance of the final products of the chemical transformation.

Purpose. *To carry out a targeted synthesis of 2-(5-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio) ethanoic acid amides and to study their physicochemical properties and pharmacological potential.*

Materials and methods. *The synthesis of the target products was carried out using well-known synthetic methods. In order to form a preliminary idea of the safety and potential toxicity of the obtained substances, in silico analysis was used, which was implemented using the T.E.S.T. software. The determination of a number of physicochemical parameters that are directly related to important pharmacokinetic parameters was carried out using the SwissADME online platform.*

Results. *Practically significant and convenient conditions of the synthetic process have been established, which allow the formation of the structure of 4-(para-methoxyphenyl)-5-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol and amides of 2-(5-methyl-4-(para-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio) ethanoic acid. The in-silico values of acute toxicity criteria using the T.E.S.T. program demonstrate that the obtained compounds belong to the 3rd or 4th toxicity classes, which allows them to be preliminarily determined as moderately toxic or low toxic. The manifestation of mutagenic properties among the substances studied in this area in silico is impossible, which may be used in the future as an additional advantage in favor of further research. The SwissADME analysis results demonstrate a rather favorable profile of pharmacological parameters, both pharmacokinetic and pharmacodynamic.*

Conclusions. *2-(5-Methyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acet-amides can be reasonably considered a practically significant source of biologically active substance.*

Key words: *1,2,4-triazole, properties, in silico studies, pharmacological indicators, mutagenic properties, toxicity assessment, biological potential.*

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Гоцуля А.С. [A,B,D] – д-р фарм. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. https://orcid.org/0000-0001-9696-221X. e-mail: andrey.goculya@gmail.com.

Аль Халаф Н.А. [B,C] – ст. викл. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. https://orcid.org/0000-0002-2915-6055.

Федотов С.О. [B,C] – к. фарм. н., асистент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна. https://orcid.org/0000-0002-0421-5303.

Соломенний Андрій Миколайович [E,F] – кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, Україна. https://orcid.org/0000-0002-9562-8321, e-mail: solomennyy@ukr.net.

Підлісний О.В. [E,F] – доктор філософії зі спеціальності Фармація, промислова фармація, начальника фармацевтичного центру Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічній госпіталь», м. Київ. Україна. https://orcid.org/0000-0001-8204-8830.

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

Information about the authors:

Hotsulia A. S. [A,B,D] – PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. https://orcid.org/0000-0001-9696-221X. E-mail: andrey.goculya@gmail.com

Al Khalaf N. A. [B,C] – Senior Lecturer of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. https://orcid.org/0000-0002-2915-6055.

Fedotov S. O. [B,C] – PhD, Assistant of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine. https://orcid.org/0000-0002-0421-5303.

Solomennyi Andrii Mykolaiovych [E,F] – PhD, Assoc. Prof., Associate Professor of the Department of Military Pharmacy of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine. https://orcid.org/0000-0002-9562-8321, e-mail: solomennyy@ukr.net.

Pidlisnyi O.V. [E,F] – Doctor of Philosophy, Doctor of Philosophy in Pharmacy, industrial pharmacy, Head of the pharmaceutical center of the National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital» in Kyiv. Ukraine. https://orcid.org/0000-0001-8204-8830.

A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation;
D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the article

Адреса для листування: проспект Маяковського, 26, м. Запоріжжя 69035.