

Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Природничо-географічний факультет

Кафедра хімії

**Магістерська робота
на тему:**

**«СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ
3-ГІДРАЗИН-1,2,4-ТРИАЗИНУ»**

Виконала:

студентка **другого (магістерського) рівня,**
групи **мХК-21**

Освітньо-професійної програми **«Хімія,
Медична та фармацевтична хімія»**

Зі спеціальності **102 Хімія**

Мазяр Анастасія Сергіївна

Науковий керівник:

д.ф.н., професор **Демченко А.М.**

Рецензенти:

д.х.н., завідувач кафедри хімії, професор
Суховєєв В.В.,

Старший науковий співробітник відділу
медичної хімії ДУ “Інститут фармакології
та токсикології НАМН України” к.ф.н.,
Голубов М.І.

Ніжин - 2019

	2
ВСТУП	3
РОЗДІЛ I. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА 1,2,4-ТРИАЗИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ (огляд літератури)	
1.1. Загальна характеристика 1,2,4-триазину	6
1.2. Методи одержання 1,2,4-триазину та його похідних	7
1.3. Хімічні властивості 1,2,4-триазину та його похідних	9
1.4. Фармакологічна активність похідних 1,2,4-триазину	15
1.5. Заключення. Постановка задачі.....	15
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальнонаукові методи досліджень.....	17
2.2. Спеціальні методи досліджень	17
РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-ГІДРАЗИН-1,2,4-ТРИАЗИНУ	
3.1. Зальні методи синтезу похідних 3-гідразин-1,2,4-триазину.....	20
3.2. Експериментальна хімічна частина.....	25
3.3. Коефіцієнти ліофільності одержаних сполук	29
3.4. Коефіцієнти, що відповідають правилу Ліпінського, одержаних сполук.....	30
3.5. Вивчення фармакологічної активності синтезованих речовин.....	31
3.6. Визначення токсичності синтезованих речовин.....	34
РОЗДІЛ IV. ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ ПРИ РОБОТІ З РОЗЧИННИКАМИ ТА ВИХІДНИМИ РЕЧОВИНАМИ	
4.1. Вимоги до роботи з розчинниками	36
4.2. Правила роботи з вихідними речовинами.....	36
ВИСНОВКИ.....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	39

ВСТУП

Актуальність теми. Одним з перспективних напрямків вирішення проблем пошуку нових високоефективних засобів захисту рослин та лікарських препаратів є поглиблення досліджень в області хімії гетероциклічних сполук.

Похідні 1,2,4-триазину – порівняно малодосліджені гетероцикли, але досить перспективний клас сполук щодо пошуку серед них нових фізіологічно активних речовин [1–11]. Наприклад, серед похідних 1,2,4-триазинів знайдено ряд сполук, що виявляють високу біологічну активність. Серед них можна виділити анальгетики, протизапальні, жарознижуючі, антибактеріальні засоби. Похідні 1,2,4-триазинів ефективні проти вірусу ВІЛ, показали високу протипухлинну активність тощо [1].

У зв'язку з практичною значущістю похідних ряду 1,2,4-триазинів, пошук нових сполук, що містять у своєму складі 1,2,4-триазинове кільце, є перспективним напрямком експериментальних досліджень.

Мета роботи: синтез похідних 3-гідразин-1,2,4-триазину і дослідження їх деяких практично корисних властивостей.

Завдання дослідження:

1. Зробити огляд літератури з практично корисних властивостей та методів синтезу похідних 1,2,4-триазину.
2. Синтезувати невідомі в науковій літературі похідні 3-гідразин-1,2,4-триазину.
3. Дослідити їх фізико-хімічні та спектральні властивості.
4. Спрогнозувати фармакологічну активність зазначених речовин за допомогою комп'ютерної програми PASS.
5. Вивчити залежність: будова – активність.

Об'єкт дослідження: нові похідні 3-гідразин-1,2,4-триазину.

Предмет дослідження: нові похідні 3-гідразин-1,2,4-триазину в якості фармацевтичних засобів.

Методи дослідження: для виконання поставлених завдань магістерської роботи застосовували синтетичні, спектральні, порівняльні, програмного моделювання, прогнозування фармакологічної активності та статистичні методи досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. Одержані невідомі в науковій літературі похідні 3-гідразин-1,2,4-триазину. За допомогою комп'ютерної програми PASS встановлена залежність імовірної фармакологічної активності досліджуваних сполук від їх будови. Досліджено токсичність похідних 3-гідразин-1,2,4-триазину за допомогою комп'ютерної програми GUSAR. Доведено, що синтезовані сполуки можуть мати практичний інтерес для пошуку нових біологічно активних речовин.

Особистий внесок дослідника. Дослідником безпосередньо виконана експериментальна частина роботи. Ідея розробки належить науковому керівнику. Обговорення результатів дослідження, формування структури роботи, формулювання висновків проводились спільно з керівником.

Апробація результатів досліджень. Результати магістерської роботи доповідалися і обговорювалися на IV Міжнародній науково-практичній конференції «Координаційні сполуки: синтез і властивості» (27–28 вересня 2018 року, Ніжин). Також були опубліковані тези на тему «Synthesis and antioxidant properties of the derivatives of 8-(41-hydroxy-3r-benzylideneamino)-6-tert-butyl-8h-[1,2,4] triazolo [4,3-b] [1,2,4] triazin-7 ions» у збірнику «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (19-20 вересня 2019 року, Харків).

Публікації. За матеріалами дипломного дослідження опубліковано 2 тези доповідей.

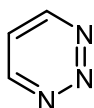
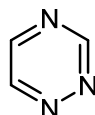
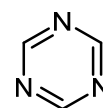
Структура і обсяг магістерської роботи. Робота викладена на 52 сторінках і включає вступ, чотири розділи, висновки та список використаних джерел. У першому розділі розкрито загальну характеристику 1,2,4-триазину, способи одержання, хімічні властивості та методи синтезу його похідних. У другому – описані загальнонаукові та спеціальні методи дослідження. Третій розділ присвячено методикам синтезу нових похідних 3-гідразин-1,2,4-триазину

і дослідженню їх деяких фізико-хімічних, фармакологічних властивостей та встановлення гострої токсичності синтезованих сполук. Четвертий розділ присвячено техніці безпеки при роботі в хімічній лабораторії.

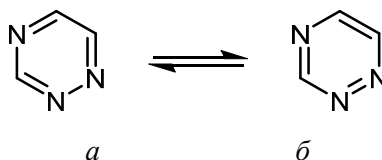
РОЗДІЛ I. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА 1,2,4-ТРИАЗИНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ (огляд літератури)

1.1. Загальна характеристика 1,2,4-триазину

Триазини – шестичленні ароматичні гетероцикли, що містять у кільці три атоми Нітрогену, які розміщені в положеннях 1,2,3- **(1)**, 1,2,4- **(2)** та 1,3,5-триазини **(3)**. 1,3,5-Триазини називають *сим*-(симетричні)-, 1,2,4-триазини – *асим*-(несиметричні)-, а 1,2,3-триазини – *віц*-(віцінальними) триазинами [1]. Найкраще описано лише 1,3,5-ізомер [12–18].

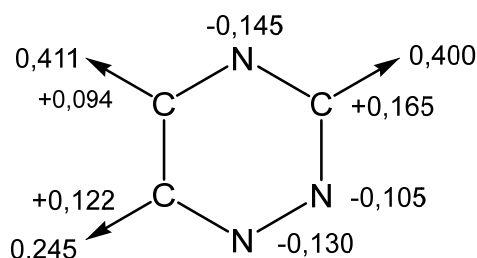
1,2,3-триазин **(1)**1,2,4-триазин **(2)**1,3,5-триазин **(3)**

1,2,4-Триазин вперше отримано в 1966 году із формамідразу та гліюксалу. Його будова виражається мезомерними формами *a* і *б*, з переваженням структури *a* [2, 12, 19–20].



Шестичленні гетероцикли, з трьома гетероатомами у кільці – це багатоелектронні сполуки, які описуються значним набором резонансних структур. Кожна така структура існує у вигляді декількох ізомерів, хоча найбільш стійкими серед усіх ізомерів є симетричні триазини [2, 17].

Електронна будова 1,2,4-триазину характеризується нерівномірним розподілом електронної густини: усі атоми ароматичного кільця знаходяться у одній площині, а електрони – делокалізовані [21–24]:



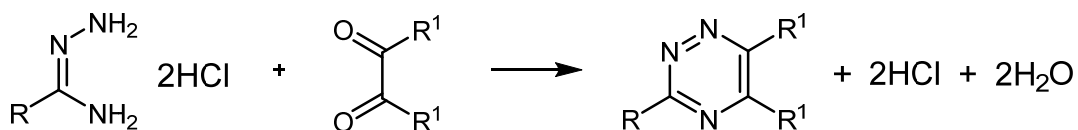
Згідно молекулярної діаграми, 1,2,4-триазин має більший дипольний момент – 3,24 D ніж, наприклад, піридин – 2,20 D, тому, 1,2,4-триазин – нестійка сполука, кільце якої легко розщеплюється [21].

Незаміщений 1,2,4-триазин та деякі його прості гомологи – рідини, які при зберіганні на холоді змінюють колір та перетворюються на темну смолу складу 1,2,4-триазин · H₂O. Осмолення 1,2,4-триазину відбувається шляхом полімеризації за іонним механізмом з розкриттям циклу. Утворений полімер містить у ланцюгу спряжені подвійні зв'язки. За нормальних умов 1,2,4-триазин – блідо-жовта олива, з $T_{пл} = 16-17,5^{\circ}\text{C}$ та $T_{кип} = 156^{\circ}\text{C}$ при 740 мм рт. ст., гарно розчиняється в органічних розчинниках та розведених кислотах, гірше – у воді. З кислих розчинів 1,2,4-триазин виділяють лугом у вигляді стабільної твердої солі складу 1,2,4-триазин · HCl або 1,2,4-триазин · 2HCl, які різняться між собою лише температурами плавлення [2, 20, 25–28]. Утворення солей, наприклад 1,2,4-триазин · 2HCl, відбувається шляхом протонування нуклеофільного центру і, відповідно, самоплинна полімеризація за іонним механізмом неможлива. Стабілізація молекули, при утворенні солей з мінеральними кислотами, відбувається за аніонним механізмом полімеризації. У лужних розчинах 1,2,4-триазин та його похідні малостійкі [2, 17, 20], що пояснюється високою полярністю молекули [2, 20].

Авторами [2, 20–22] показано, що стабільність похідних 1,2,4-триазинів залежить від природи замісників у триазиновому кільці. Наприклад, триазини з ароматичними гетероциклическими замісниками – стійкі тверді речовини; триазинкарбонові кислоти – нестійкі [20–22]. Інші похідні – стійкі з високими температурами плавлення – до 350 °C [2, 21].

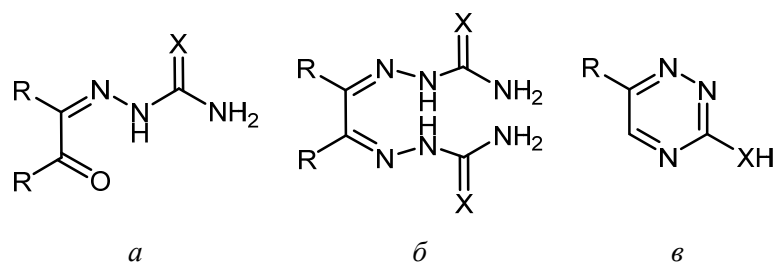
1.2. Методи одержання 1,2,4-триазину та його похідних

1,2,4-Триазины можна одержати взаємодією гідрохлоридів амідразонів з 1,2-дикарбонільними сполуками [29–35]:

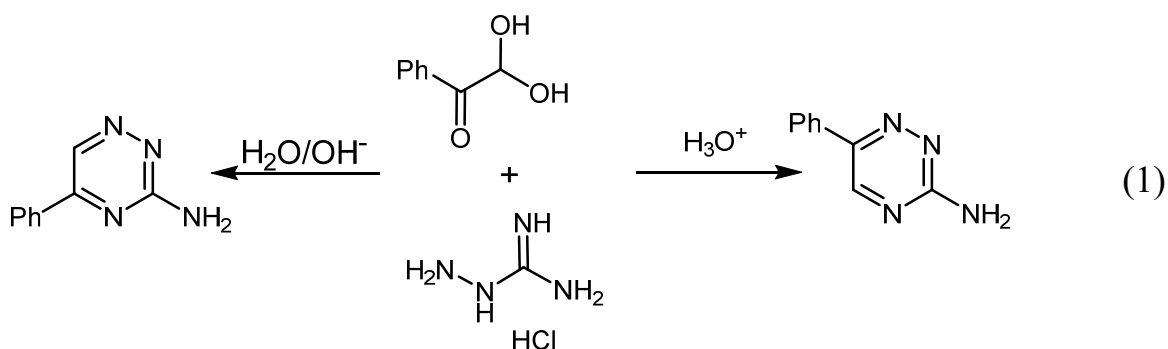


Незаміщений 1,2,4-тиразин не одержано, оскільки, по-перше, відсутній інтерес до нього і, по-друге, досить легко отримати незаміщений *асим*-триазин з його легкодоступних похідних [1–2, 17, 20, 36].

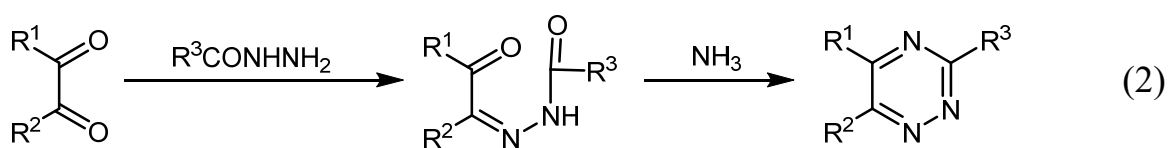
Взаємодія семікарбазиду, тіосемікарбазиду або аміногуанідину з 1,2-кетонами призводить до утворення моно- (*a*) і дизаміщених (*б*) гідразонів [1, 2, 36]:



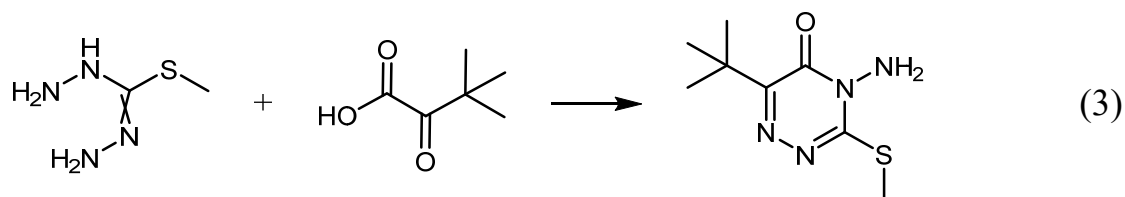
При обробці лугами або при нагріванні в розчині монозаміщений гідразон (*a*) легко циклізується в похідні 1,2,4-триазину (*в*, X = O, S, NH). Якщо врахувати рН середовища, то синтез похідних 1,2,4-триазину можна провести напрямлено. Наприклад, при рН < 7 із фенілглюксалю можна одержати 6-феніл-1,2,4-триазин, а при рН > 7 – ізомерний 5-феніл-1,2,4-триазин (1) [1–2, 20, 36]:



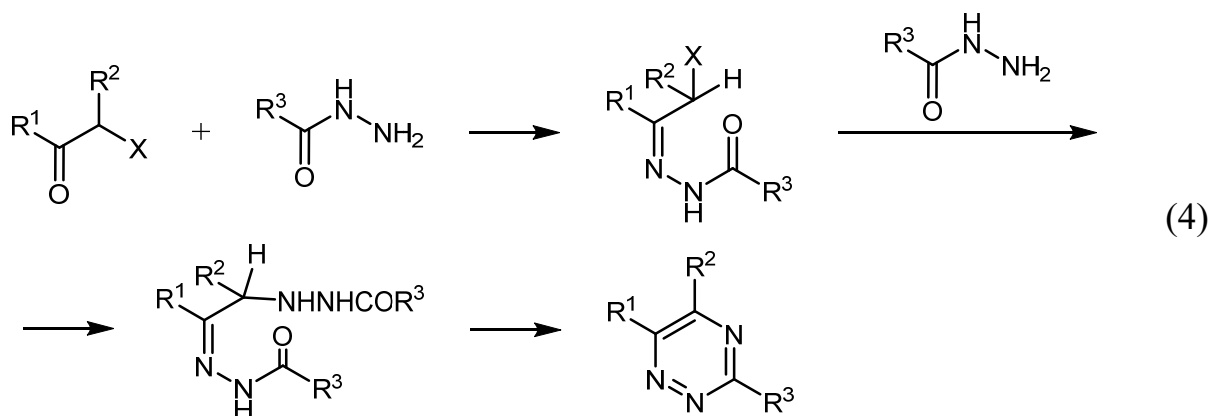
Інша схема синтезу ґрунтується на конденсації α -дикетону з гідразидом кислоти в гідразон, який, наступною обробкою амоніаком, циклізується у триазин:



або конденсацією метилгідразинкарбонотіоату з 3,3-диметил-2-оксобутановою кислотою [37]:



Якщо замінити α -дикетони на α -галогенкетони, то утворюються з гарним виходом 3,5,6-, 3,6-, або 6-заміщені 1,2,4-триазини (4) [2, 36]:



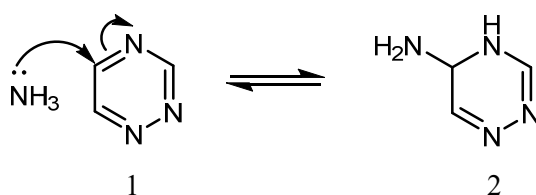
X = Br, Cl, OH; R¹ = арил, гетероарил, R² = H, Ph; R³ = H, CH₃, арил, гетероарил.

1.3. Хімічні властивості 1,2,4-триазину та його похідних

На хімічні властивості шестичленних гетероциклів суттєвий вплив мають як число гетероатомів, так і їх розміщення в ароматичному кільці. Відомо, що зростання числа атомів Нітрогену в кільці посилює їх взаємну протидію і, відповідно, зменшує реакційну здатність гетероциклу [2, 17, 36, 38]. Введення другого та наступних атомів Нітрогену в шестичленний гетероцикл унеможливорює реакцію електрофільного заміщення. Наявність сильних електрондонорних груп (аміно- або гідрокси-), що нівелюють вплив атомів Нітрогену, підвищує здатність триазинів до реакцій електрофільного заміщення. Крім того, на реакційну здатність шестичленних гетероциклів впливає розміщення атомів Нітрогену в кільці, які можуть впливати або не впливати один на одного – сприяти або протидіяти утворенню в молекулі реакційного центру. Тобто, збільшення числа атомів Нітрогену в гетероциклі призводить до зниження

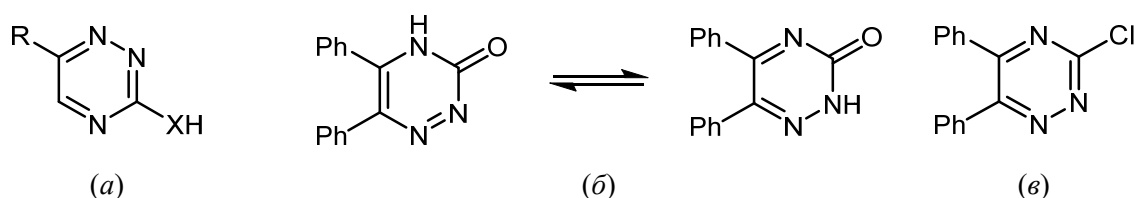
енергії π -МО, а отже сприяє реакції з нуклеофілами. Чим більша кількість атомів Нітрогену в кільці, тим легше відбувається нуклеофільна атака по активованим положенням гетероароматичного кільця [21].

Розкриття ароматичного кільця відбувається при дії на 1,2,4-триазин таких нуклеофілів, як амоніак або гідразин. Взаємодія з іншими нуклеофілами не розкриває цикл, а приводить до продуктів приєднання. Наприклад, розчинення 1,2,4-триазину в рідкому амоніаку приводить до утворення сполуки 2. При цьому нуклеофільне приєднання відповідає за 5 положенням [1–2, 36]:

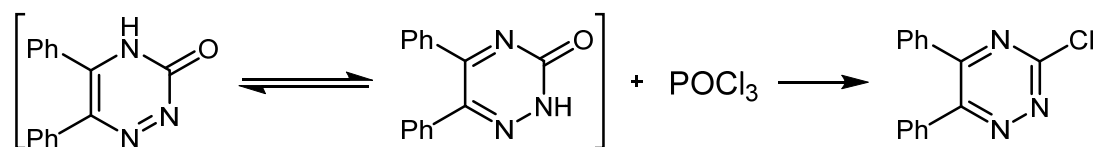


Щодо хімії незаміщених 1,2,4-триазинів інформації досить мало, оскільки похідні зазвичай отримують синтезом циклу з ациклічних попередників, а не шляхом модифікації заміників у кільці [20].

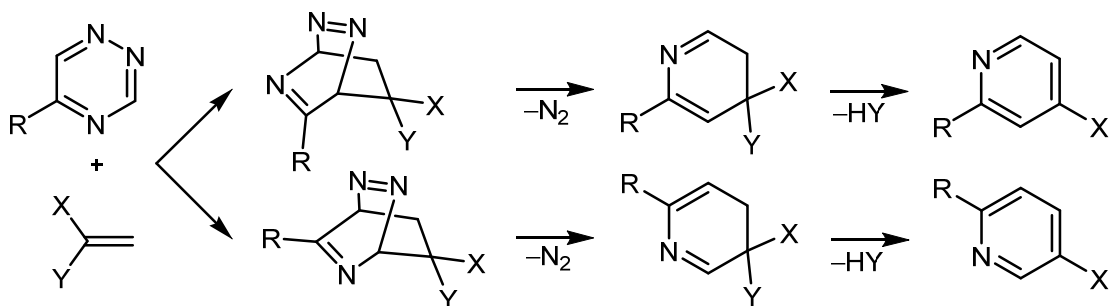
Передбачається, що 3-гідрокси- та 3-меркапто-1,2,4-триазин (*a*) існує в амідній та тіоамідній формі і вибірково алкілюються по атому N-2. 3,4-Дигідро-



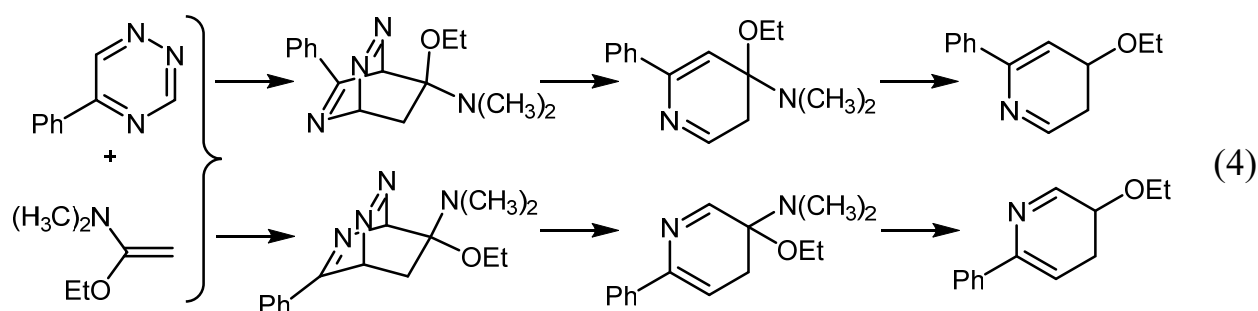
5,6-дифеніл-3-оксо-1,2,4-триазин (*b*), вступає в більшість перетворень. Наприклад, з хлороксидом фосфору він утворює 3-хлорпохідне (*c*), яке за стандартних умов можна перетворити в алкокси- або амінопохідні [2, 36]



Для похідних 1,2,4-триазину характерна взаємодія з олефінами за реакцією Дільса-Альдера. На початку утворюється азабіцикло-[2.2.2]-октадієн-2,5, який, відщепленням N_2 , перетворюється на піридин або його дигідропохідні [20]:

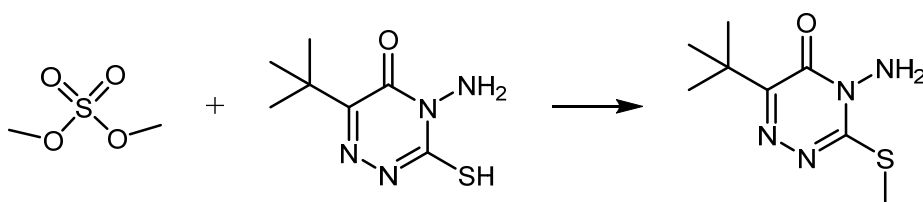


Авторами [2] описано взаємодію 5-феніл-1,2,4-триазину з 1-диметиламіно-1-етоксіетиленом:

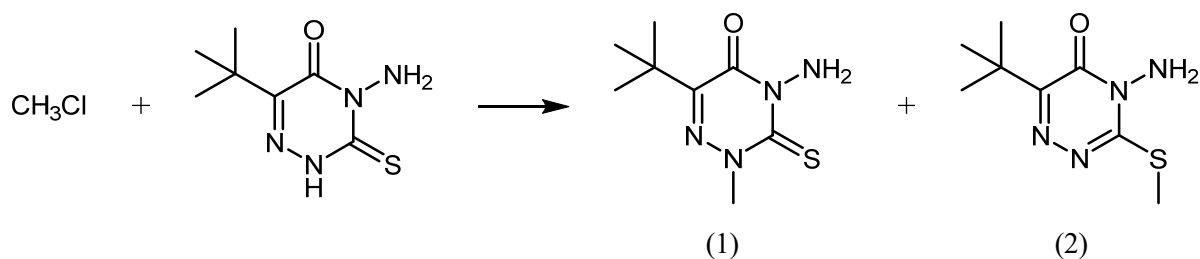


На відміну від олефінів, ацетилену реагують з утворенням похідних піримідину [36].

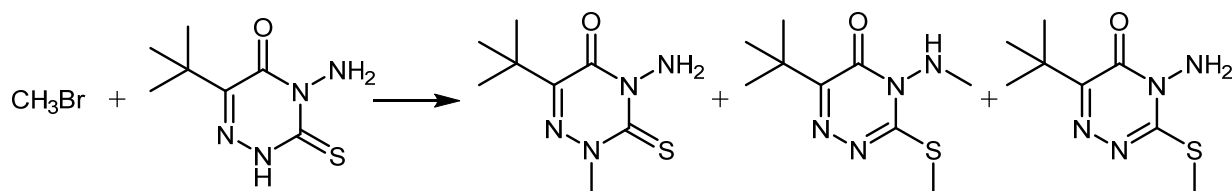
Для сульфоровмісних похідних 1,2,4-триазинів характерною реакцією є алкілювання по тіоксогрупі не залежно від її положення в триазиновому кільці. Алкілювання, найчастіше метилювання, проводять йодистим, хлористим або бромистим метилом, ДМСО тощо. У роботі [39] описано метилювання SH-групи 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-меркапто-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону:



Авторами [40, 41] показано, що заміна ДМСО на хлористий метил або йодистий метил призводить до утворення двох продуктів реакції (1) та (2):

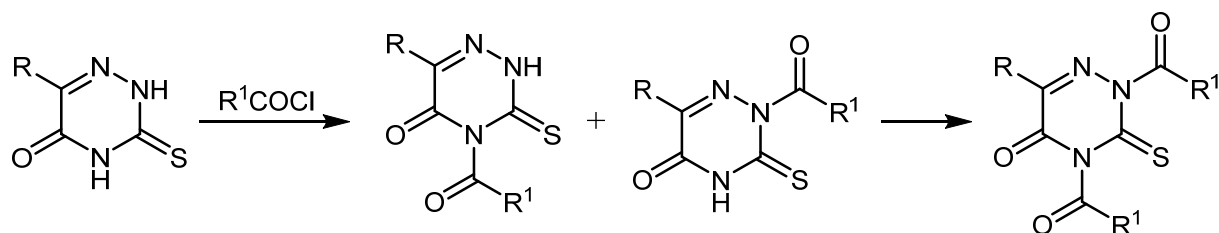


У разі використання бромистого метилу [40], приєднання метильної групи відбувається не лише по тіоксо-, а й по NH_2 -групі і за положенням N-4.

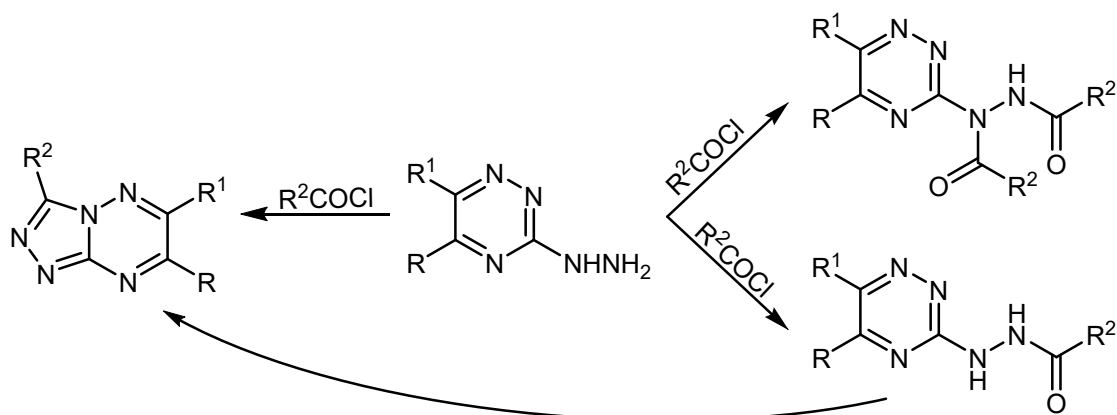


На відміну від 1,2,4-триазину, його похідним, наприклад аміно(гідразино)-, 3(5)-оксо-5(3)-тіоксо-, 3,5-діоксо(тіоксо)-1,2,4-триазинам, характерні реакції ацилювання. Як ацилюючі агенти використовують оцтовий ангідрид, галогенангідриди аліфатичних і ароматичних кислот, арилсульфохлориди тощо [36].

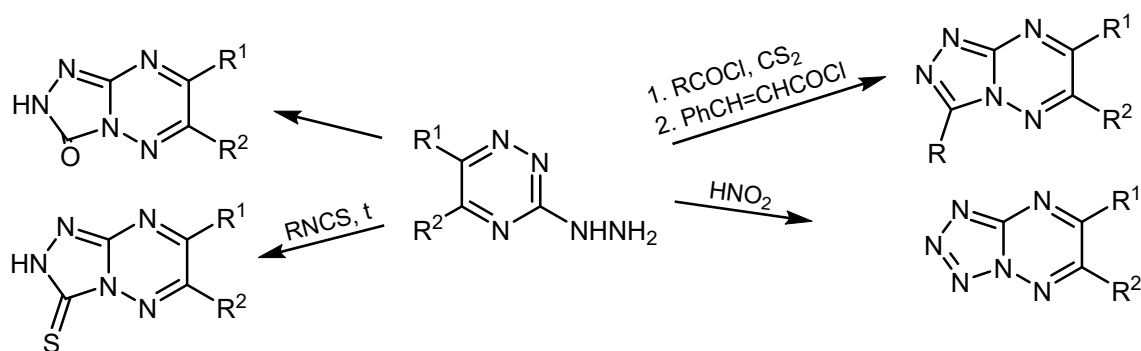
Ацилювання ангідридами кислот проводять у присутності акцептора кислоти. Наприклад, ацилювання галогенангідридами проводять у піридині або інертних розчинниках у присутності триетиламіну [2, 36]:



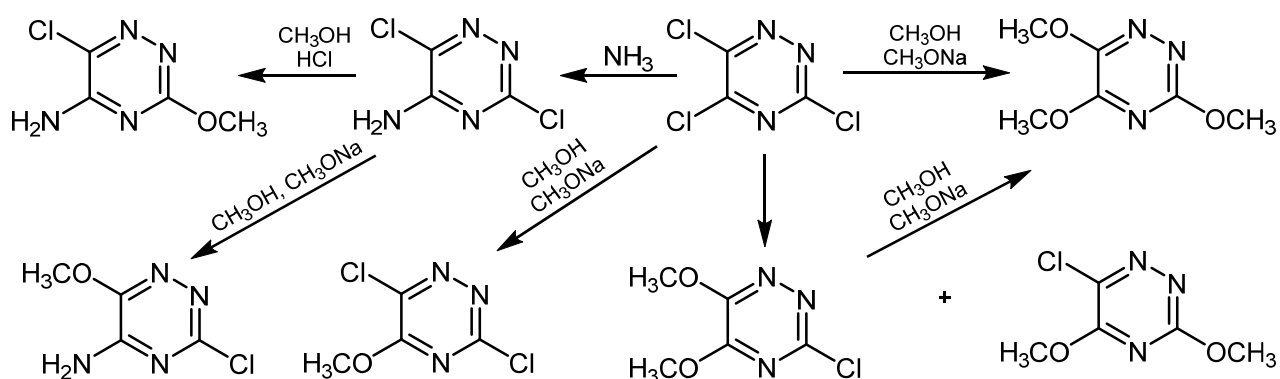
Крім ацилюванням по NH_2NH -групі, для похідних гідразино-1,2,4-триазинів характерні реакції із закриттям циклу по сусідньому атому Нітрогену (N(2), N(4) або N(1)) з утворенням відповідних триазолотриазинів [2, 36]:



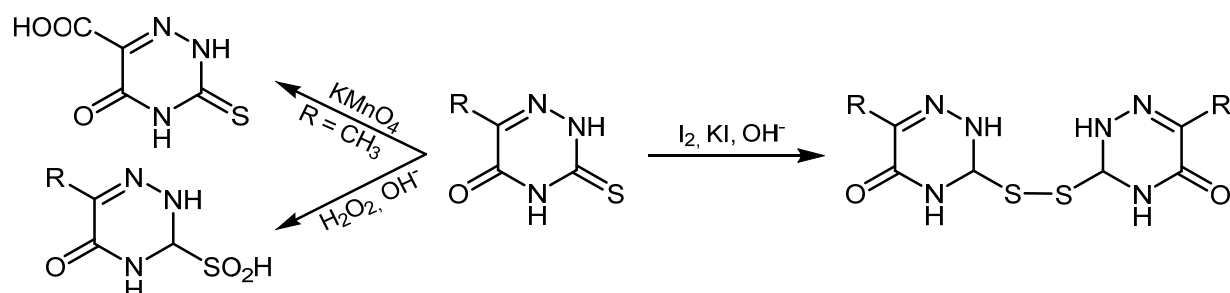
Характерною реакцією 1,2,4-триазинів, що містять гідразинову групу в гетероциклі, є замикання циклу [36]:



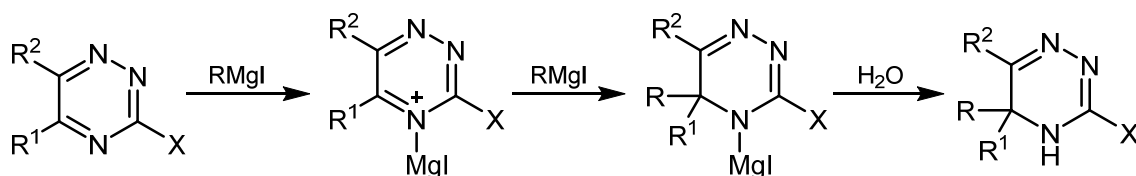
Для 1,2,4-триазинів характерними є реакції нуклеофільного заміщення функціональних груп, наприклад, заміщення галогену в триазиновому кільці на аміно-, метоксі-, гідразино, метилмеркаптогрупи [2, 20].



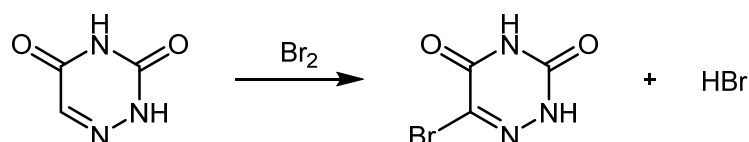
Похідні 1,2,4-триазину здатні до окиснення, при чому продукти окиснення залежать як від природи груп, що окиснюються, так і типу окисника та умов проведення окиснення. Наприклад, окиснення сульфуровмісних похідних 1,2,4-триазинів, з урахуванням вище зазначених умов, відбувається до утворення дисульфідів, сульфокислот, сульфонів [36]:



Крім реакцій окиснення, похідні 1,2,4-триазинів здатні вступати в реакції відновлення. Процес відновлення 1,2,4-триазинів, які в положенні 3 містять алкіл-, оксо-, тіоксо-, -метилмеркапто-групи, проводять реактивом Грін'єра. Слід відмітити, що дані групи не приймають участі у реакції відновлення, а продуктами реакції є похідні 4,5-дигідротриазинів [20, 36]:

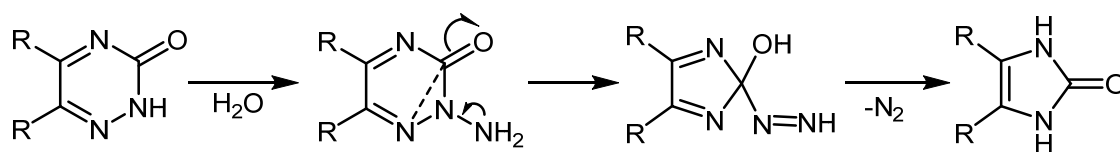


У роботі [2] описано бромовання оксоформи 3,5-діоксопохідних 1,2,4-триазину. Тобто, здатність похідних 1,2,4-триазину вступати у реакцію електрофільного заміщення без розкриття кільця:

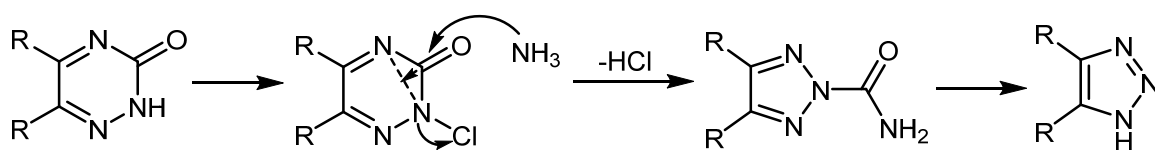


При дії на хлор-1,2,4-триазини алкоголятів натрію або калію, останні досить легко заміщають атоми хлору на алкоксидні групи. Доведено, що нуклеофільне заміщення, залежно від реакційної здатності атомів Хлору, при дії натрій метилату відбувається у наступному порядку: 5Cl > 6Cl > 3Cl [20].

Обробкою 1,2,4-триазин-3-ону гідроксиламін-О-сульфо кислотою у водно-лужному середовищі при 60 °С одержано, з гарним виходом, імідазоліл-2-он [36]:



При дії на 1,2,4-триазин-3-он хлораміну, як основний продукт реакції одержують похідні *сим*-триазолу [20]:



У даній реакції хлорамін виступає не лише як амініуючий агент, але і як м'який окисник [2].

1.4. Фармакологічна активність похідних 1,2,4-триазину

Сполуки ряду 1,2,4-триазину виявляють виражену біологічну активність, а саме: пестицидну [42–47], фунгіцидну [48–52], інсектицидну [53], рістрегулюючу [46, 54–57], та фармакологічну [18-91] активність.

Терапевтична активність похідних 1,2,4-триазину дозволяє використовувати їх для лікування ряду захворювань, а саме:

- шизофренії, депресії та хвороби Паркінсона [58, 59];
- запального ушкодження тканин і нейродегенеративних розладів [60];
- вірусних захворювань. Препарати на основі триазинів є ефективними проти вірусів А/Н1N1 (свинячого грипу) і Н5N1 (пташиного грипу) на будь-яких стадіях хвороби [61–65];
- паразитичних протозойних збудників, таких як *E.tenella*, *E.necatrix*, *E.acervulira*, *E.maxima*, *E.brunetti* у *E.mivati* [66];
- впливають на ЦНС і є протисудомними засобами [67–75];
- як протимікробні препарати [76–82]. Комплекси похідних 1,2,4-триазинів на основі Cu(II), Ni(II), Co(II), Zn(II), Fe(III) показали антимікробну активність по відношенню до грампозитивних бактерій (золотистого стафілококу і сінної палички), грамнегативних бактерій (сальмонела *Typhimurium* та кишечна паличка) тощо;
- виявляють протипухлинну активність [83–90];
- застосовуються як антиоксиданти [91] тощо.

1.5. Заключення. Постановка задачі

Аналіз літературних джерел з практичних корисних властивостей 1,2,4-триазинів дозволяє константувати, що вони мають широкий спектр біологічної активності і тому знайшли застосування як пестициди та лікарські засоби. Тому, синтез нових похідних несиметричних триазинів має не лише науковий, а й прикладний інтерес. Методики синтезу неописаних у науковій літературі похідних 1,2,4-триазину та їх можливе застосування розглянуто у III розділі.

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальнонаукові методи досліджень

Метод – це спосіб пізнання явищ природи. Ним може бути упорядкована діяльність дослідника, що спрямована на отримання нових знань. Основу дослідження складає методологія, головною метою якої є вивчення засобів, методів і прийомів дослідження, за допомогою яких формується нове знання в науці. Розвиток методології науки пов'язаний з розвитком методів наукового пізнання. Науковий пошук базується як на загальнонаукових, так і на спеціальних методах дослідження.

Загальнонаукові методи використовують у теоретичних і емпіричних дослідженнях. До загальнонаукових методів належать: гіпотеза, спостереження та експеримент, аналіз і синтез, абстрагування і конкретизація, аналогія і моделювання, формалізація та інверсія, узагальнення, системний аналіз тощо. Ці методи використовуються як у теоретичних, так і в емпіричних дослідженнях [92–98].

2.2. Спеціальні методи досліджень

Спеціальні наукові методи, неоднакові в різних галузях науки, оскільки відображають специфіку науки. Залежно від завдань, які поставлені у науковому дослідженні, одні з них є основними, а інші - додаткові.

Метод ядерного магнітного резонансу (ЯМР) – явище резонансного поглинання радіочастотних хвиль речовинами, що містять ядра з ненульовим спіном і непарним числом протонів у зовнішньому магнітному полі, обумовлене переорієнтацією магнітних моментів ядер. ЯМР – дозволяє з великою точністю розрізняти ядра елементів за їх властивостями у різному оточенні в молекулі та ідентифікувати структуромінливі сполуки, тобто отримувати інформацію про будову складних молекул, недоступну іншим існуючим хімічним і фізичним методам [99–101].

ЯМР-спектроскопія здатна ідентифікувати сполуку маючи менше 1 мг речовини. Зразок розчиняють в непротонному (часто дейтерованому) розчиннику, після нетривалого накопичення сигналу отримують спектр, де за положенням піків (частоті поля збудження) окремих протонів характеризують сполуку [99–101].

Елементний аналіз – сукупність методів, за допомогою яких визначають якісний та кількісний склад органічних сполук: речовину розкладають на атоми, за кількістю яких визначають брутто формулу речовини. За допомогою цього методу неможливо встановити порядок зв'язків між атомами. Часто використовується лише для підтвердження припущень структури [102].

Віртуальний скринінг [103–106] – це обчислювальна процедура, яка включає автоматизований перегляд бази даних хімічних сполук і відбір тих з них, для яких прогнозується наявність бажаних властивостей. Найчастіше віртуальний скринінг застосовується при розробці нових лікарських препаратів для пошуку хімічних сполук, що виявляють необхідний тип біологічної активності. В останньому випадку процедура віртуального скринінгу може бути заснована або на знанні просторової будови біологічної мішені, або на знанні структури лігандів до молекули даної біологічної мішені. Основна гіпотеза методів аналізу зв'язку “структура-активність” у тому, що на основі схожості хімічної структури сполуки можна передбачити виявлення ними близьких фармакологічних активностей. Наявність у структурі молекули відповідних фрагментів (дескрипторів) дозволяє передбачити біологічний ефект, який будуть виявляти досліджувані сполуки [107].

PASS Online [108] – забезпечує можливість одночасного прогнозування близько 3600 видів біологічної активності для органічних сполук, яка дає можливість оцінити ймовірну фармакологічну активність, механізми дії та токсичність сполуки. Прогнозування у програмі PASS базується на аналізі зв'язку “структура-активність” з використанням навчальної вибірки, що містить великий масив різноманітних хімічних сполук з різними типами фармакологічної активності. Вхідні дані являють собою структурну формулу сполуки в MOLfile

форматі. Вихідний файл – перелік ативностей, з двома можливостями P_a (ймовірна активність) і P_i (ймовірна неактивність). Головною метою програми PASS є прогнозування спектрів активності нових, ще не вивчених, сполук. Прогнозування виконується шляхом “порівняння” структури нової хімічної сполуки зі структурою відомих лікарських препаратів та біологічно активних сполук [104]. Зараз у PASS версії 1.703 база даних містить понад 45660 описів структур і спектрів біологічної активності ліків, їх аналогів та біологічно активних речовин.

ACDLabs – комплексний пакет програм для розрахунку параметрів молекул. За допомогою даної програми розраховують параметри ліофільності та біоконцентрації [109].

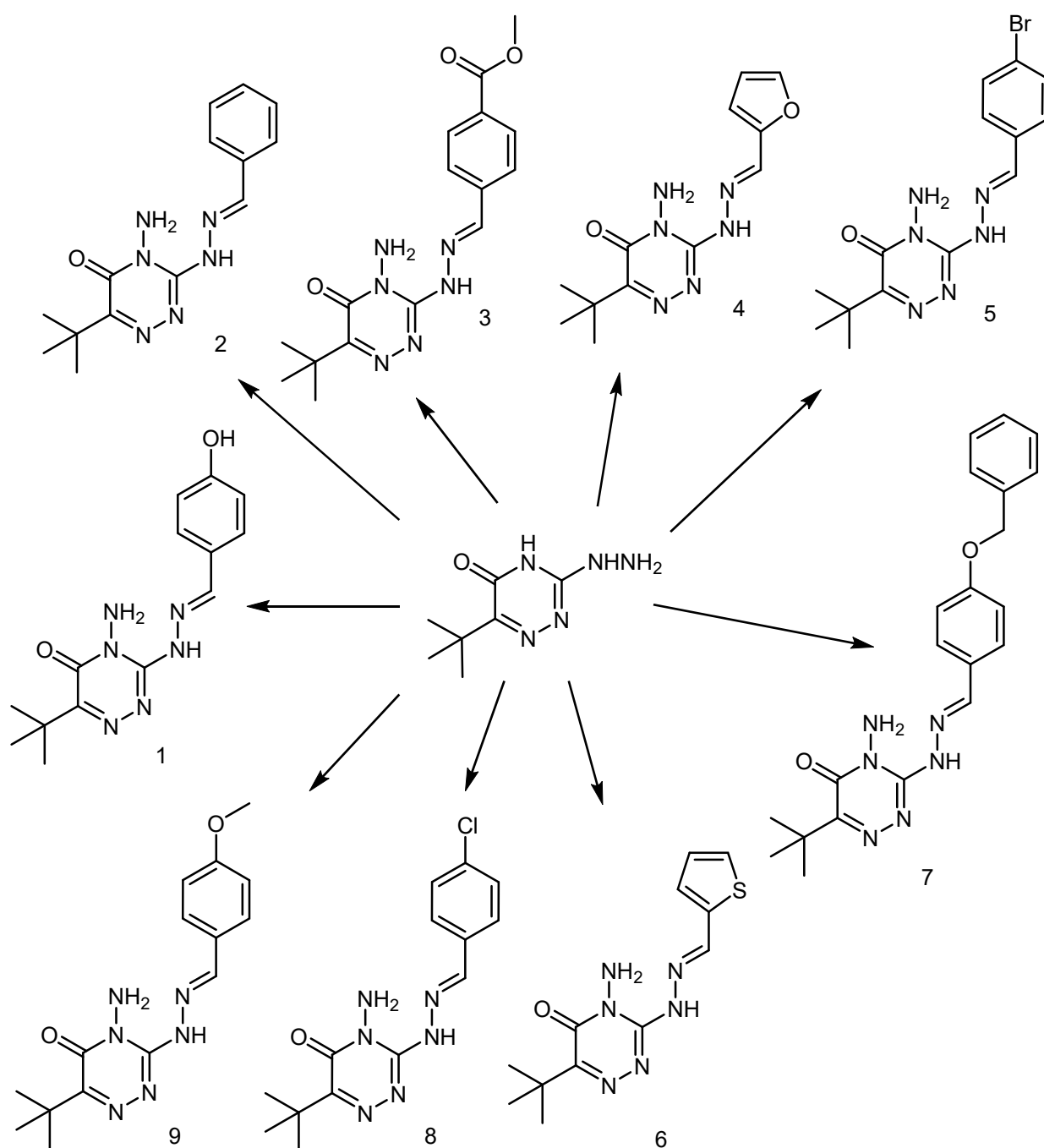
Значення $\text{Log}P$ показує наскільки речовина здатна самотійно проникати в клітину, якщо $\text{Log}P$ речовини знаходиться в проміжку від 0 до 5 - то дана речовина має здатність самотійно проникати в клітину, бувають і такі випадки, коли $\text{Log}P$ є від’ємним, тоді речовина є гідрофільною. [110, 111].

GUSAR Online [112] – програмне забезпечення для прогнозування гострої токсичності величинами LD_{50} для щурів за чотирма типами введення (пероральне, внутрішньовенне, внутрішньочеревне, підшкірне). Програма була створена на основі даних SYMYX MDL Toxicity Database, яка включає в себе інформацію про ~ 10000 хімічних структур з даними гострої токсичності щурів.

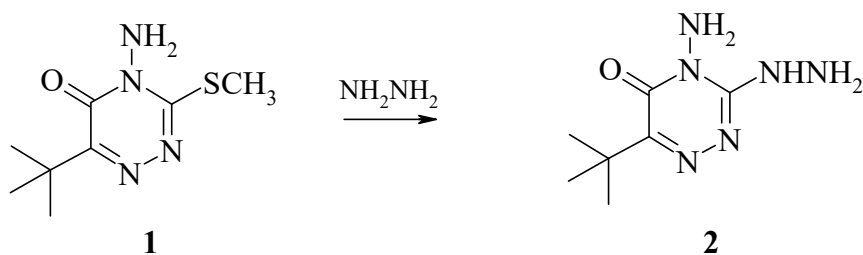
РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3-ГІДРАЗИН-1,2,4-ТРИАЗИНУ

3.1. Зальні методи синтезу похідних 3-гідразин-1,2,4-триазину

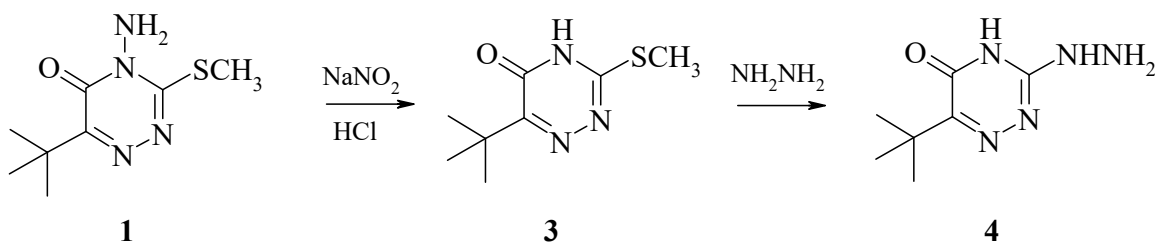
Проаналізувавши методи одержання різних відомих похідних 1,2,4-триазину, нами були розроблені методика синтезу невідомих у науковій літературі 1,2,4-триазинів [113]:



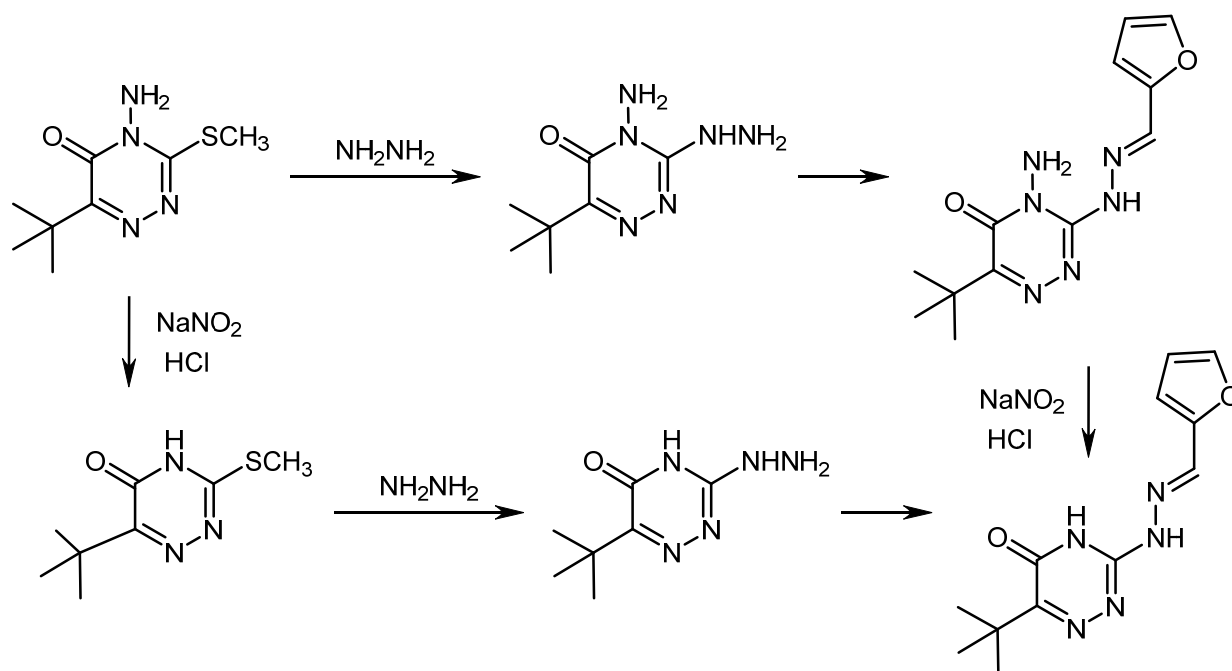
4-Аміно-6-*трет*-бутил-3-гідрaziно-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он **2** був одержаний взаємодією 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **1** з гідразингідратом:



Взаємодією 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-4*H*-[1,2,4]триазин-5-ону **1** натрій нітритом у кислому середовищі синтезовано 6-*трет*-бутил-3-метилтіо-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он **3**. Кип'ятінням останнього з гідразингідратом напрацьовано 6-*трет*-бутил-3-гідрaziно-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он **4**.



Нами показано, що 4-аміно-6-*трет*-бутил-3-метилтіо-4*H*-[1,2,4]триазин-5-он **1** при кип'ятінні з надлишком гідразингідрату з високим виходом утворює 3-гідразинпохідне **2**. Чотирьохгодинне кип'ятіння аміногідразину **2** з фурфуролом призводить до утворення відповідного похідного саме по гідрaziногрупі з утворенням сполуки **3**. Саме такий напрямок реакції було доведено нами на основі зустрічного синтезу шляхом утворення сполуки **6** двома незалежними методами.

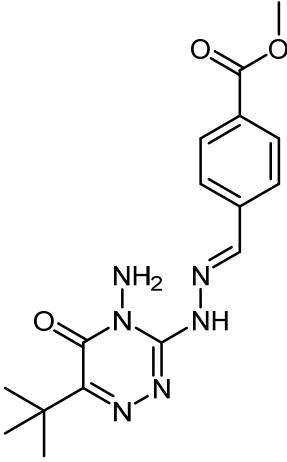
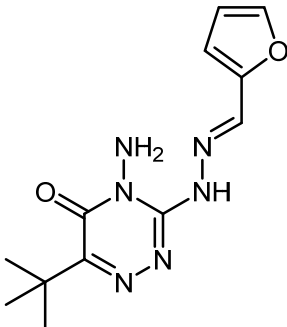
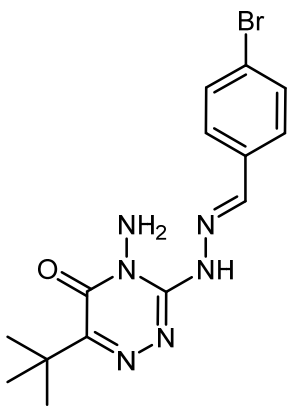
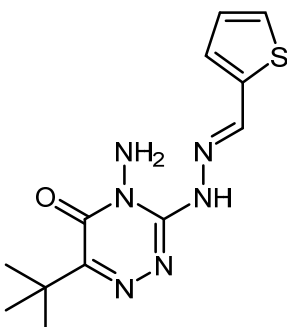


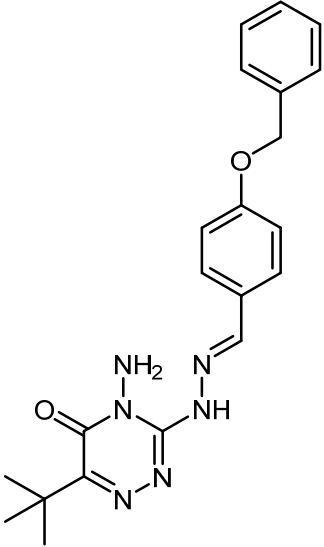
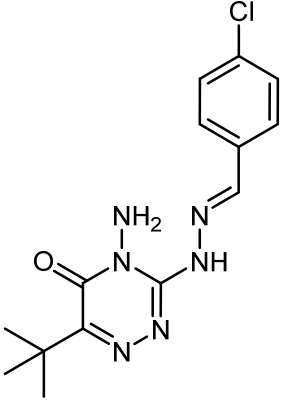
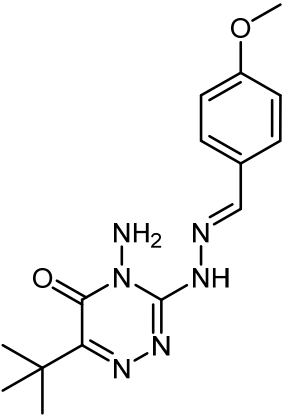
Деякі фізико-хімічні константи одержаних речовин наведено в табл. 1.

Таблиця 1.

Структурні та фізико-хімічні особливості сполук

Сполука	Формула	M_r
1		$C_{14}H_{18}N_6O_2$ 302,34
2		$C_{14}H_{18}N_6O$ 286,34

3	 <chem>COc1ccc(cc1)/C=N/Nc2ncnc3c(=O)n(N)c(C(C)(C)C)c23</chem>	$C_{16}H_{20}N_6O_3$	344,38
4	 <chem>c1ccoc1/C=N/Nc2ncnc3c(=O)n(N)c(C(C)(C)C)c23</chem>	$C_{12}H_{16}N_6O_2$	276,30
5	 <chem>Brc1ccc(cc1)/C=N/Nc2ncnc3c(=O)n(N)c(C(C)(C)C)c23</chem>	$C_{14}H_{17}BrN_6O$	365,24
6	 <chem>C1=CC=C(S1)/C=N/Nc2ncnc3c(=O)n(N)c(C(C)(C)C)c23</chem>	$C_{12}H_{16}N_6OS$	292,36

7	 <p>The structure shows a central 1,2,4-triazole ring with a tert-butyl group at position 5 and a carbonyl group at position 3. The nitrogen at position 4 is substituted with an amino group (NH₂). The nitrogen at position 2 is substituted with a hydrazine group (-NH-NH-) which is further substituted with a benzaldehyde-derived moiety (-CH=O) via a hydrazone linkage. The benzaldehyde moiety is substituted with a benzyloxy group (-O-CH₂-C₆H₅) at the para position.</p>	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ O ₂	392,46
8	 <p>The structure is similar to entry 7, but the benzyloxy group is replaced by a 4-chlorophenyl group (-C₆H₄-Cl).</p>	C ₁₄ H ₁₇ ClN ₆ O	320,78
9	 <p>The structure is similar to entry 7, but the benzyloxy group is replaced by a 4-methoxyphenyl group (-C₆H₄-O-CH₃).</p>	C ₁₅ H ₂₀ N ₆ O ₂	316,37

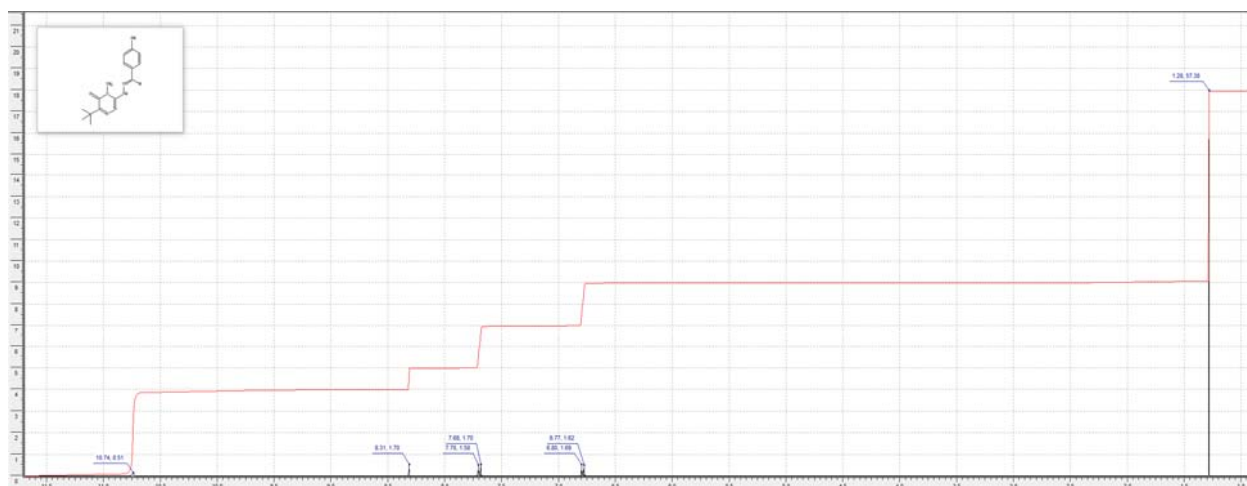
Елементний аналіз синтезованих сполук

Сполука	Елементний аналіз, %					
	С		Н		N	
	Вираховано	Знайдено	Вираховано	Знайдено	Вираховано	Знайдено
1	55.62	55.35	6.00	5.84	27.80	27.61
2	58.73	58.51	6.34	6.04	29.35	29.09
3	55.80	55.46	5.85	5.64	24.40	24.04
4	52.17	52.01	5.84	5.71	30.42	30.18
5	46.04	45.92	4.69	4.41	23.01	22.78
6	49.30	49.03	5.52	5.31	28.75	28.51
7	64.27	63.94	6.16	6.01	21.41	21.13
8	52.42	52.11	5.34	5.03	26.20	26.0
9	56.95	56.73	6.37	6.08	26.56	26.41

3.2. Експериментальна хімічна частина

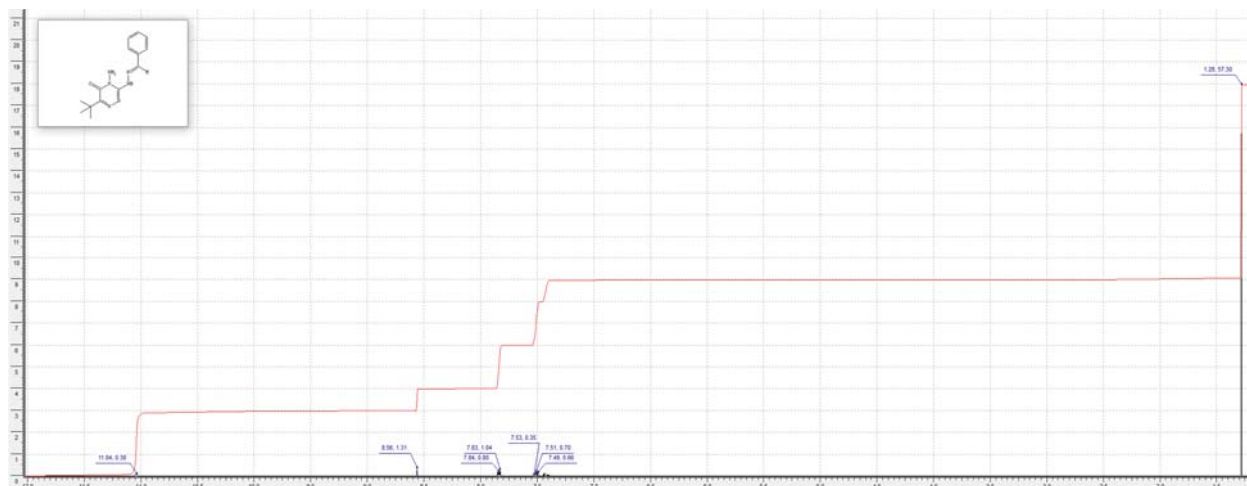
Спектри ЯМР¹H синтезованих сполук одержано на Bruker-300 (частота – 300 МГц, розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС).

1. Синтез **(E)-4-аміно-6-(трет-бутил)-3-(2-(4-гідроксibenзіліден)гідразиніл)-1,2,4-триазин-5(4H)-ону** (1). До 0,01 моль 6-(трет-бутил)-3-гідразиніл-1,2,4-триазин-5(4H)-ону у 30 мл ізопропанолу додають 0,01 моль 4-гідроксibenзальдегіду. Утворену суміш кип'яють із зворотним холодильником. Після охолодження утворений осад відфільтрують, промивають ізопропанолом та висушують. Перекристалізують з ізопропанолу.



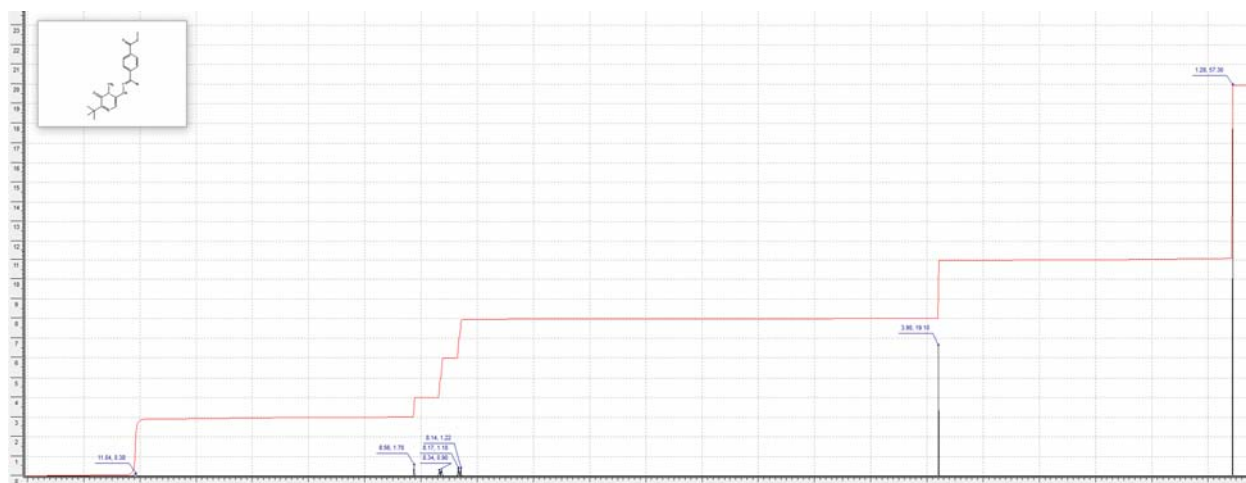
Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1.34 (с, 9Н, С(CH₃)₃), 5.58 (уш.с. 2Н, NH₂), 6.75 та 7.65 (д-д, 4Н, С₆Н₄), 8.15 (с, 1Н, СН), 9.28 (с, 1Н, NH), 11.6 (с, 1Н, OH).

2. Синтез (E)-4-аміно-3-(2-бензиліденгідразиніл)-6-(трет-бутил)-1,2,4-триазин-5(4H)-ону (2) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 6-(трет-бутил)-3-гідразиніл-1,2,4-триазин-5(4H)-ону та бензальдегіду.

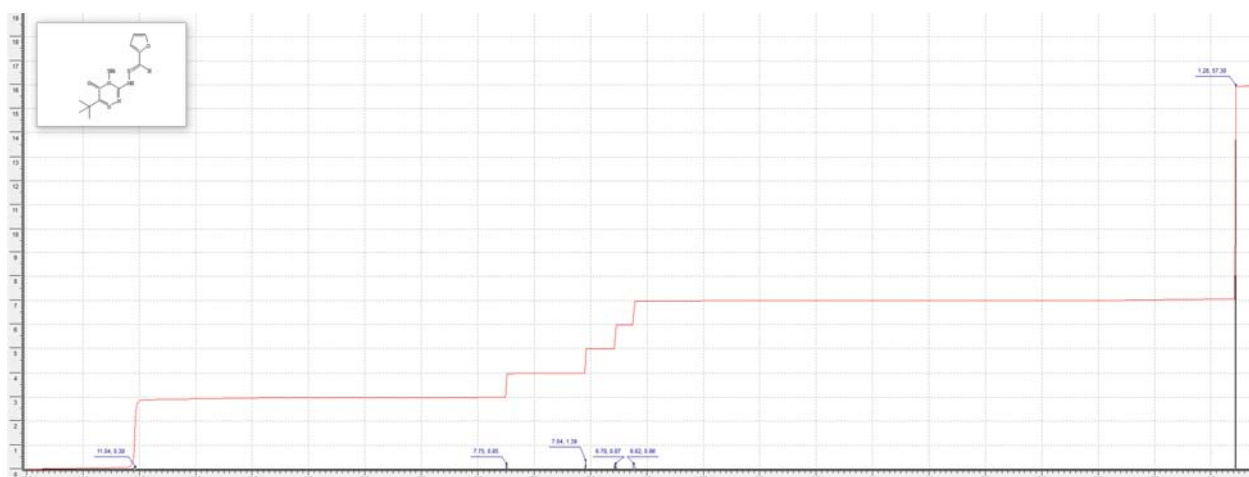


Спектр ПМР (ДМСО-d₆, ТМС): 1.36 (с, 9Н, С(CH₃)₃), 5.77 (уш.с. 2Н, NH₂), 7.34 - 7.93 (м, 5Н, С₆Н₅), 8.27 (с, 1Н, СН), 12.3 (с, 1Н, NH).

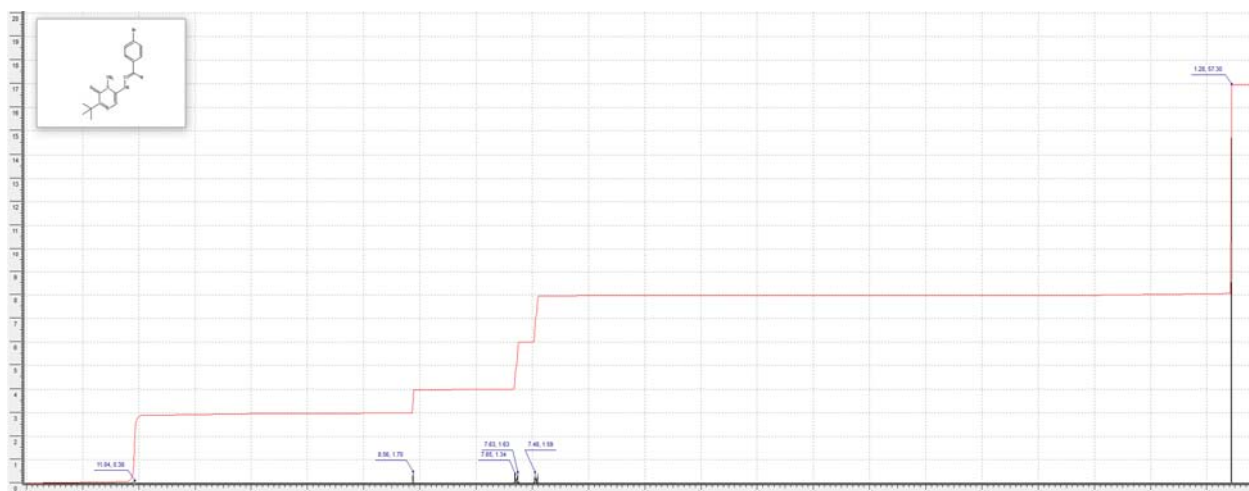
3. Синтез (E)-4-((2-(4-аміно-6-(трет-бутил)-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)гідразоно)метил)бензоат (3) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 6-(трет-бутил)-3-гідразиніл-1,2,4-триазин-5(4H)-ону та метил 4-формілбензоату.



4. Синтез (E)-4-аміно-6-(*tert*-бутил)-3-(2-(фуран-2-ілметил)гідразиніл)-1,2,4-триазин-5(4H)-он (4) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 6-(*tert*-бутил)-3-гідразиніл-1,2,4-триазин-5(4H)-ону та фуран-2-карбальдегіду.



5. Синтез (E)-4-аміно-3-(2-(4-бромбензиліден)гідразиніл)-6-(*tert*-бутил)-1,2,4-триазин-5(4H)-ону (5) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 6-(*tert*-бутил)-3-гідразиніл-1,2,4-триазин-5(4H)-ону та 4-бромбензальдегіду.



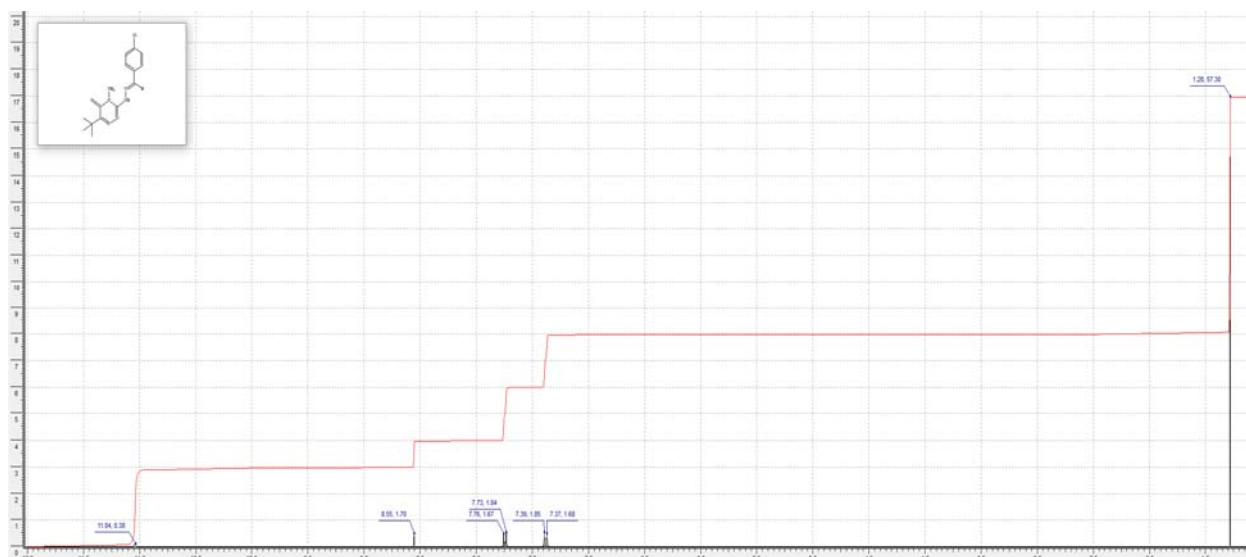
6. Синтез **(E)-4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-(2-(тіофен-2-ілметилен)гідра-зиніл)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону** здійснено аналогічно до сполуки (1) з 6-(*трет*-бутил)-3-гідразиніл-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону та тіофен-2-карбальдегіду.



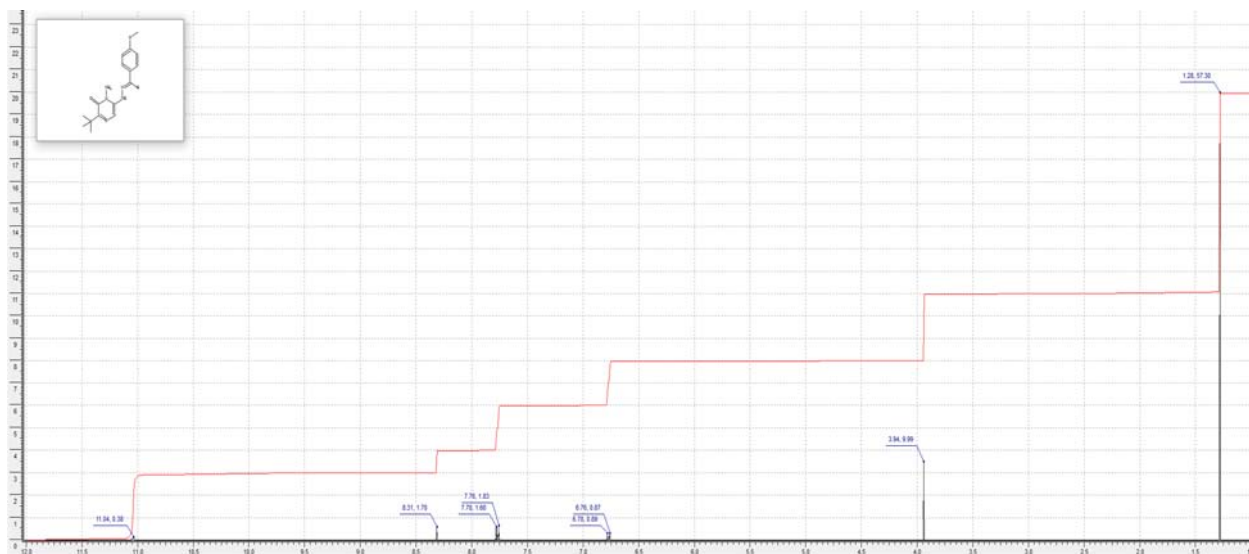
7. Синтез **(E)-4-аміно-3-(2-(4-(бензилокси)бензиліден)гідразиніл)-6-(*трет*-бутил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону** (7) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 6-(*трет*-бутил)-3-гідразиніл-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону та 4-(бензилокси)бенз-альдегіду.



8. Синтез **(E)-4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-(2-(4-хлорбензиліден)гідразиніл)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону** (8) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 6-(*трет*-бутил)-3-гідразиніл-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону та 4-хлорбензальдегіду.



9. Синтез (E)-4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-(2-(4-метоксibenзиліден)гідразиніл)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону (9) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 6-(*трет*-бутил)-3-гідразиніл-1,2,4-триазин-5(4*H*)-ону та 4-метоксibenзальдегіду.



3.3. Коефіцієнти ліофільності одержаних сполук

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації синтезованих сполук обраховано за допомогою пакету програм ACDLABS [109] (табл. 3).

Таблиця 3

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації

Сполука	Log P	Log BCF	Сполука	Log P	Log BCF
1	0,22±0,66	-0,06±1,00	6	0,06±0,67	-0,18±1,00
2	0,46±0,66	0,12±1,00	7	2,24±0,67	1,48±1,00
3	0,87±0,67	0,43±1,00	8	1,22±0,66	0,70±1,00
4	-0,74±0,67	-0,80±1,00	9	0,59±0,66	0,22±1,00
5	1,40±0,68	0,83±1,00			

Встановлено, що LogP для синтезованих речовин знаходиться в проміжку від -0,7 до 2,3, а показник LogBCF не перевищує значення 1,5.

Отримані результати свідчать, що синтезовані сполуки здатні самостійно проникати у клітину, не виявляють здатності до біоконцентрації, що підвищує їх перспективність для подальшого дослідження.

3.4. Коефіцієнти, що відповідають правилу Ліпінського, одержаних сполук

Константи, що відповідають правилу Ліпінського, синтезованих сполук обраховано за допомогою програми Chem3D 17.0 [114, 115] (табл. 4).

Таблиця 4

	M_r ≤ 500	кількість акцепторів водневих зв'язків ≤ 5	кількість донорів водневих зв'язків ≤ 5	кількість оберткових зв'язків ≤ 5	LogP ≤ 5
1	302.149	7	3	4	3.186
2	286.154	6	2	4	3.217
3	344.16	7	2	6	3.189
4	276.133	7	2	4	2.393
5	364.065	6	2	4	4.082
6	292.111	6	2	4	2.955

7	392.196	7	2	7	5.205
8	320.115	6	2	4	3.932
9	316.165	7	2	5	3.437

Показано, що синтезовані сполуки можуть бути імовірним лікарськими засобами.

3.5. Вивчення фармакологічної активності синтезованих речовин

Прогнозування фармакологічної активності сполук проведено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances v.2.0 [108].

Знайдено, що одержані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності (табл. 5), зокрема бути ефективними інгібіторами реакції Майяра (Maillard reaction inhibitor), підсилювачами експресії HMGCS2 (HMGCS2 expression enhancer), та як антидіабетичні симптоматики (Antidiabetic symptomatic) тощо.

Встановлено, що для сполук 1–9 імовірність прояву інгібітора реакції Майяра знаходиться в межах 88,9–92,9%, підсилювача експресії HMGCS2 – 86,0–96,1%, антидіабетичного симптоматика – 80,5–85,5% (табл. 5, рис. 3.1).

Таблиця 5

Ймовірна фармакологічна активність сполук 1–9

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Maillard reaction inhibitor (інгібітор реакції Майяра)	90,7	92,9	88,9	89,5	90,3	89,3	89,1	91,2	90
HMGCS2 expression enhancer (підсилювач експресії HMGCS2)	89,7	91,6	87,8	96,1	92,6	86	89,4	90,8	89,1
Antidiabetic symptomatic (антидіабетичний симптоматик)	83,2	85,5	82,6	80,5	85,3	84,7	81,6	83,9	82,8

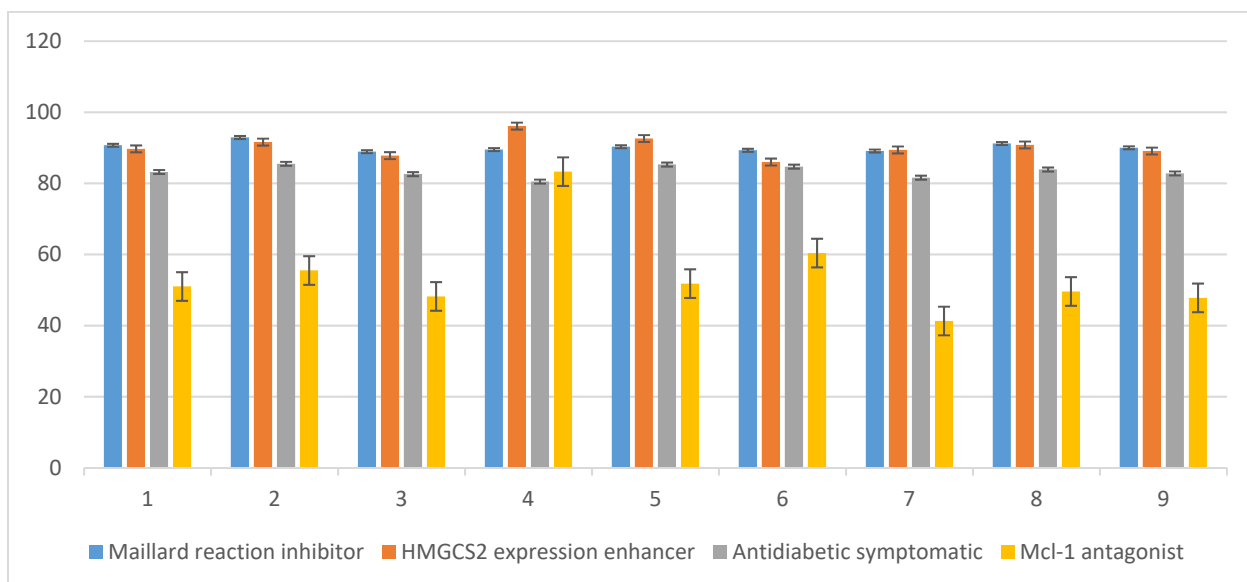


Рис. 3.1. Ймовірна фармакологічна активність сполук 1–9

Найвища імовірність прояву активності інгібітора реакції Майяра виявлена для сполук 8 і 2, фармакологічна дія яких, зменшується в наступній послідовності (рис. 3.2):

$$3 < 7 < 6 < 4 < 9 < 5 < 1 < 8 < 2$$

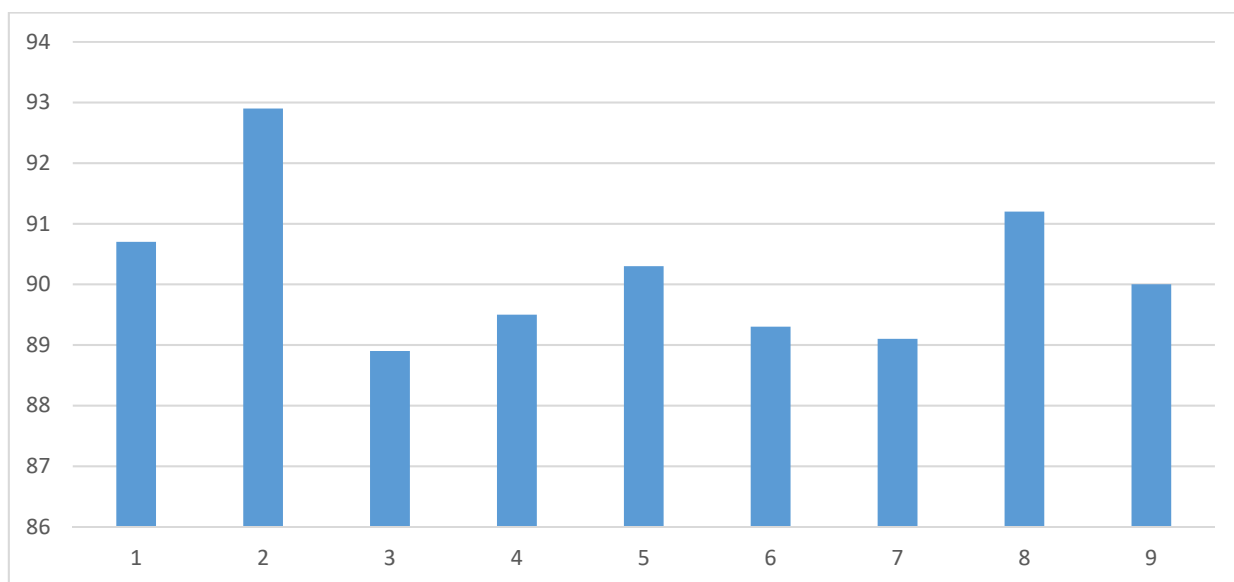


Рис. 3.2. Ймовірна активності інгібітора реакції Майяра сполук 1–9

Найвища імовірність прояву підсилювача експресії HMGCS2 відмічена для сполук 5 і 4, фармакологічна дія яких, зменшується в наступній послідовності (рис. 3.3):

$$6 < 3 < 9 < 7 < 1 < 8 < 2 < 5 < 4$$

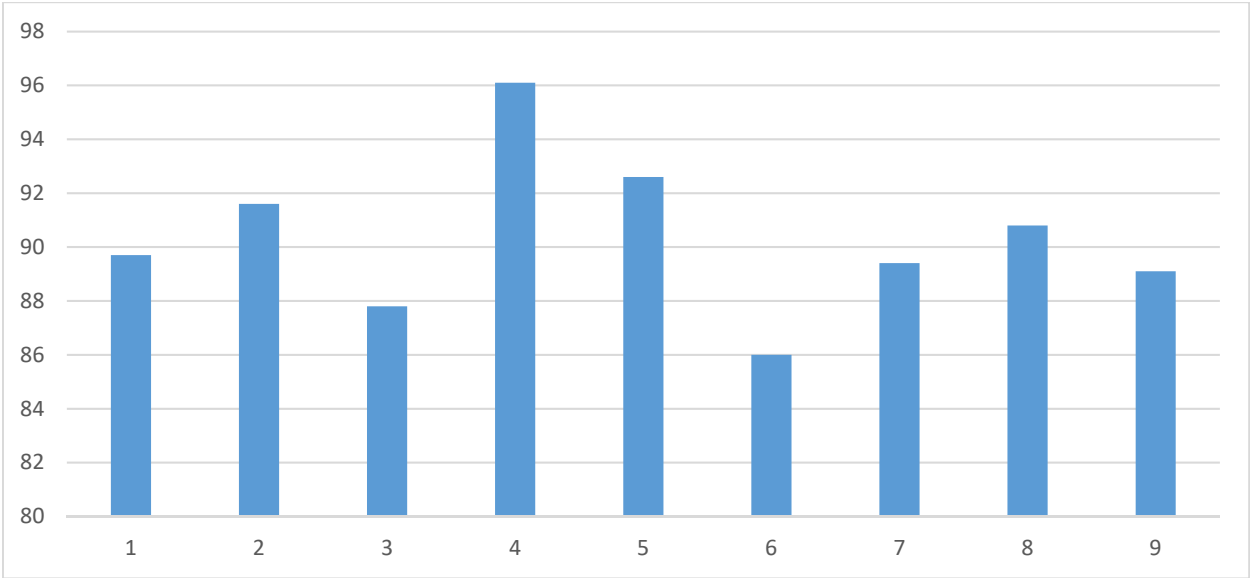


Рис. 3.3. Ймовірність прояву підсилювача експресії HMGCS2 сполук 1–9

Найвища імовірність прояву активності антидіабетичного симптоматика відмічена для сполук 5 і 2, фармакологічна дія яких, зменшується в наступній послідовності (рис. 3.4):

$$4 < 7 < 3 < 9 < 1 < 8 < 6 < 5 < 2$$

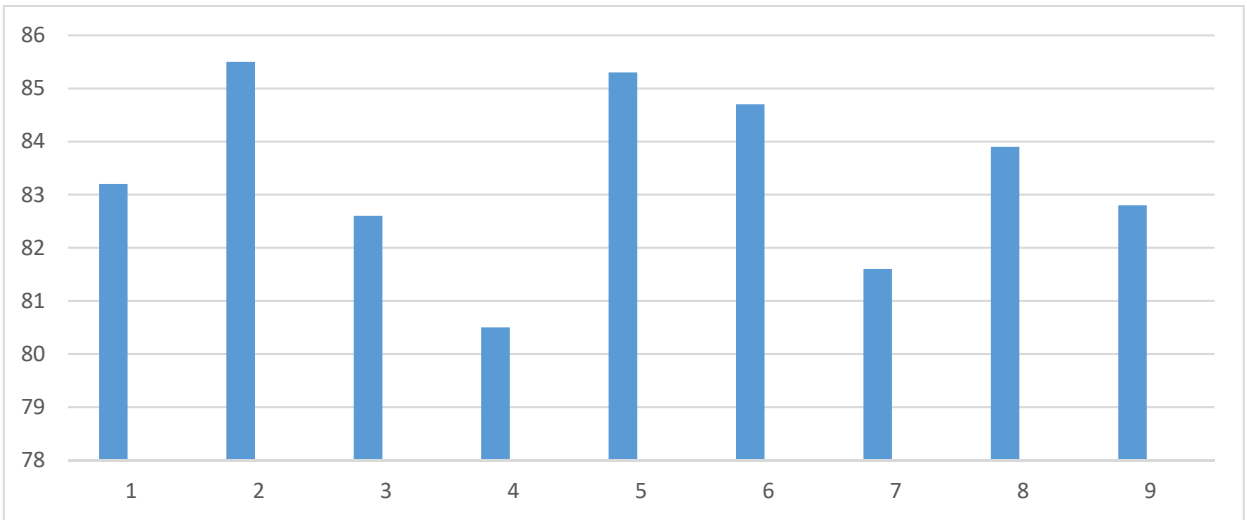


Рис. 3.4. Ймовірність прояву активності антидіабетичного симптоматика сполук 1-9

Таким чином, отримані результати свідчать, що синтезовані сполуки можуть виявляти поліфункціональний терапевтичний ефект і тому їх можна рекомендувати для подальших біологічних досліджень.

3.6. Визначення токсичності синтезованих речовин

Дослідження ймовірної токсичності синтезованих сполук проведено *in silico* за допомогою GUSAR online [112]. Зазначена програма базується на останніх досягнення в області QSAR моделювання: узгодженість прогнозу, оцінка застосованості області, внутрішні та зовнішні перевірки моделей і чітка інтерпретація отриманих результатів (табл. 6).

Таблиця 6

Токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

	Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)
1	748,1	185,3	1628,0	863,7
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
2	564,9	142,0	1598,0	339,0
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
3	475,2	183,8	1767,0	1042,0
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 5
4	627,2	94,41	876,1	835,0
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
5	1122,0	185,4	1735,0	895,8
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
6	665,7	212,8	912,3	474,8
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
7	1293,0	153,5	1333,0	883,8
	Non Toxic	Class 4	Class 4	Class 4

8	1003,0	204,0	1307,0	788,1
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
9	781,8	166,2	1025,0	800,6
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4

* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

Отже, встановлено, що одержані похідні 3-гідрозин-1,2,4-триазину є малотоксичними речовинами та належать до 4 та 5 класів токсичності [116–117].

РОЗДІЛ IV. ТЕХНІКА БЕЗПЕКИ ПРИ РОБОТІ З РОЗЧИННИКАМИ ТА ВИХІДНИМИ РЕЧОВИНАМИ

4.1. Вимоги до роботи з розчинниками

Ізопропіловий спирт (2-пропанол, пропан-2-ол, ізопропанол, диметилкарбінол) $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ – вторинний одноатомний спирт аліфатичного ряду. За ступенем впливу на організм належить до речовин 3-го класу небезпеки (помірно небезпечні речовини), виявляє наркотичну дію. ГДК ізопропанолу в повітрі – 10 мг/м³. Отруєння ізопропіловим спиртом настає внаслідок вдихання парів з концентрацією, яка перевищує ГДК, кумулятивних властивостей не виявляє. Споживання навіть невеликих доз викликає отруєння. Використовується як розчинник у промисловості й технічний спирт у засобах для чищення скла, оргтехніки та тощо [118].

Етанол (етилловий спирт, винний спирт) – безбарвна, легкозаймиста рідина представник ряду одноатомних спиртів $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (скорочено EtOH). Етанол – токсична речовина з наркотичною дією, за ступенем впливу на організм людини належить до 4-го класу небезпечних речовин. Має канцерогенні властивості. Етанол – діюча складова частина спиртних напоїв, зазвичай одержують ферментацією цукристих речовин. Крім харчової промисловості, етанол використовують як паливо, розчинник, антисептик та як сировина для отримання інших промислово важливих речовин [119].

4.2. Правила роботи з вихідними речовинами

4-гідроксибензальдегід $\text{HO}\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$ (*n*-гідроксибензальдегід, *n*-оксибензальдегід) – одним із трьох ізомерів гідроксибензальдегіду – безбарвні голчасті кристали. Міститься в орхідеях *Gastrodia elata* та *Galeola faberi*, а також у ванілі. Малорозчинний у воді, гарно розчиняється в органічних розчинниках.

Відновлюється амальгованим цинком у соляній кислоті до 4-метилфенолу. Реагує з оцтовим ангідридом і натрій ацетатом при нагріванні з утворенням *n*-гідроксикоричної кислоти [120].

Бензальдегід (C_6H_5CHO) — безбарвна рідина з характерним запахом мигдалю. Розчиняються в етанолі, етері та інших органічних розчинниках. Утворює азеотропні суміші з *орто*-крезолом, бензилхлоридом, фенолом та іншими органічними речовинами. Є прекурсором для інших органічних реагентів: для синтезу мигдальної кислоти, барвників, запашних речовин, у парфюмерно-косметичних композиціях, як харчовий ароматизатор, як розчинник, застосовується для синтезу амфетаміну.

Бензальдегід подразнює очі і верхні дихальні шляхи. ГДК 5 мг/м³; LD₅₀ 1,3 г/кг (щури, перорально); смертельна доза для людини 50-60 грам [121].

Фурфурол $C_5H_4O_2$ (2-фуральдегід, фураль, фуран-2-альдегід, фурфураль, фуrol) — безбарвна масляниста рідина із запахом житнього хліба, на повітрі швидко жовтіє. Легко розчиняється в більшості полярних органічних розчинників, але лише незначно розчинний як в воді, так і в алканах. На повітрі відбувається автоокиснення фурфуролу, продуктами реакції є мурашина і 2-формілакрилова кислоти. При нагріванні до 250° С фурфурол розкладається на фуран і монооксид вуглецю, іноді з вибухом.

Фурфурол є токсичною речовиною, яке впливає на нервову систему і викликає подразнення шкіри і слизових оболонок, судоми і паралічі. При хронічному дії може викликати екземи, дерматити, хронічний нежить [122].

4-Бромбензальдегід BrC_6H_4CHO — один з трьох ізомерів бромбензальдегіду, *пара*-ізомер. Це попередник, який використовується в органічному синтезі [123–124].

Тіофен-2-карбоксальдегід C_4H_3SCHO — один з двох ізомерних тіофен-карбоксальдегідів — безбарвна рідина. Є вихідною сполукою для одержання багатьох лікарських засобів, включаючи епросартан, азосемід та теніпозид [125].

4-Хлорбензальдегід C_7H_5ClO — безбарвні або жовтуваті кристали. Погано розчинний у воді. Розкладається при нагріванні, утворюючи токсичні та агресивні пари. Подразнює очі, шкіру та дихальні шляхи [126].

ВИСНОВКИ

1. Опрацьовано літературу з синтезу похідних 1,2,4-триазинів. Підібрано методики та синтезовано неописані в науковій літературі похідні 1,2,4-триазинів.
2. Досліджено деякі фізичні константи та спектральні властивості одержаних сполук.
3. Встановлено, що синтезовані нами сполуки здатні до самостійного проникнення в клітину та є малотоксичними речовинами (4–5 клас токсичності).
4. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин. Знайдено, що досліджувані сполуки можуть виявляти високий терапевтичний ефект.
5. Проаналізовано залежність "структура – активність" для спрямованого синтезу фармацевтичних засобів на основі нових похідних 1,2,4-триазинів. Виявлено, що серед синтезованих сполук можна знайти нові лікарські засоби з фармакологічною активністю.
6. Матеріали досліджень доповідались на IV Міжнародній науково-практичній конференції «Координаційні сполуки: синтез і властивості» (27–28 вересня 2018 року, Ніжин).
7. Матеріали роботи можуть бути використані при проведенні факультативних занять з хімії у шкільному курсі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Подольникова Анна Юрьевна Синтез гетероконденсированных и линейно связанных систем на основе пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов : Дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 : Москва, 2016, 140 с.
2. Миронович Л.М., Промоненков В.К. Итоги науки и техн. ВИНТИ. Сер. Орг. Хим., 1990. Т.22. – 267 с.
3. Montagnat O., Ban K., Duffy S., Khakham Y., Avery V., Hughes A. 3- Alkylthio-1,2,4-triazine dimers with potent antimalarial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2010. № 20. P.6024-6029.
4. Алексеева И. В., Пальчиковская Л. И., Усенко Л. С., Костина Г. В. Трициклическая 1,2,4-триазинсодержащая гетеросистема: направленный синтез новых биологически активных соединений. *Биополимеры и клетка*. 2008. № 5. С. 406-411.
5. Krauth F., Dahse H., Ruttinger H., Froberg P. Synthesis and characterization of novel 1,2,4-triazine derivatives with antiproliferative activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2010. № 18. P.1816–1821.
6. Huang P., Lee K. Synthesis and antibacterial evaluation of 6-azapyrimidines with α -methylene-c-(4-substituted phenyl)-c-butyrolactone pharmacophores. *Med. Chem. Res*. 2011. № 20. P. 1081–1090.
7. Hynes J., Alaric Jr., Dyckman J., Lin S., Wroblewski S.T., Kathleen H.W., Gillooly M. Design, Synthesis, and anti-inflammatory properties of orally active 4-(phenylamino)-pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine p38r mitogen-activated protein kinase inhibitors. *J. Med. Chem*. 2008. № 51. P. 4–16.
8. Hughes R. A., Thompson S. P., Alcaraz L., Moody C. J. Total synthesis of the thiopeptide antibiotic amythiamicin D. *J. Am. Chem. Soc*. 2005. № 127. P. 644- 651.
9. Upadhyay K., Manvar A., Loddo R., Colla P.L., Virsodiya V., Chaniyara J.T., Shah A. Syntheses and in vitro biological screening of 1-aryl-10H-[1,2,4]triazolo[3',4':3,4][1,2,4]triazino[5,6-b]indoles. *Med. Chem. Res*. 2013. № 22. P. 3675-3686.
10. Deev S. L., Yasko M. V., Karpenko I. L., Korovina A. N., Khandazhinskaya A. L., Andronova V. L., Galegov G. A., Ulomskii E. N., Kukhanova M. K. 1,2,4-

- Triazoloazine derivatives as a new type of herpes simplex virus inhibitors. *Bioorg. Chem.* 2010. № 38. P. 265-270.
11. Чупахин О.Н., Русинов В.Л., Кожевников Д.Н., Кожевников В.Н., Раевский К.С., Наркевич В.Б. Методы синтеза амино-1,2,4-триазинов как потенциальных антиконвульсантов. *Азотистые гетероциклы.* 2001. № 1. С. 570-572.
 12. Дж.Джоуль, К. Миллс. *Химия гетероциклических соединений* (Пер. с англ). М.: Мир, 2009. – 728с.
 13. Пакетт Л. *Основы современной химии гетероциклических соединений.* Л. Пакетт. – М.: Мир, 1971.
 14. Иванский В.И. *Химия гетероциклических соединений.* В.И. Иванский. – М.: Высшая школа, 1978.
 15. Пожарский А.Ф. *Теоретические основы химии гетероциклов.* А.Ф. Пожарский. – М.: Химия, 1985.
 16. Джилкрест Т. *Химия гетероциклических соединений.* Т. Джилкрест. – М.: Мир, 1996.
 17. *Общая органическая химия.* Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Т.8. *Азотсодержащие гетероциклы.* Под ред. П.Г. Сэммса. – Пер. с англ.. Под ред. Н.К. Кочеткова. М. : Химия, 1985. – с. 752 с.
 18. *Гетероциклические соединения.* под. ред. Эльдерфилд Р. – М., : Индательство иностранной литературы, 1960. – 612 с.
 19. Triazine [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://wiki2.org/en/Triazine>. – Назва з екрану (08.04.2019).
 20. Миронович Людмила Максимовна. *Новые реакции замещенных 1,2,4-триазинов* : Дис. ... д-ра хим. наук : 02.00.03 : Сумы, 2003 316 с.
 21. Миронович Л.М., Божок А.В., Костина М.В., Агеева Л.С. *Рентгеноструктурный анализ замещенного 1,2,4-триазина* [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://www.sworld.com.ua/konfer25/735.htm>– Назва з екрану (08.04.2019)
 22. Palmer M.H., Findlay R.H., Gaskell A.J.. *J. Chem. Soc. Perkin Tras. 2,* – 1974, – P.420–428.

23. Wiberg K.B., Lewis T.P.. *J. Amer. Chem. Soc.* – 1970. – 92, №24. – P.7154–7160.
24. O'Reilly J.E., Elving P.J.. *Ibid.* – 1972, – 94, №23, – P.7941–7949.
25. *The Chemistry Heterocyclic Compounds* / Ed. H. Neunhoeffer, P. Wiley. New York; Chichester; Brisbane; Toronto; Intersci. – 1978. – 33. – P.189–685.
26. Свойства вещества. 1,2,4-триазин [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://chemister.ru/Database/properties.php?dbid=1&id=4790>. – Назва з екрану (08.04.2019)
27. Neunhoeffer H., Hennig H.. *Chem. Ber.* – 1968. – 101, № 11. – S. 3952– 3956.
28. Neunhoeffer H., Motitschke L., Hennig H.. *Liebigs Ann. Chem.*– № 1.– S. 88–101.
29. Мазитова А. К., Буйлова Е. А., Аминова Г. К. Синтез соединений ряда 1,2,4-триазинонов. *Башкирский химический журнал*. 2006. № 2. С. 5-9.
30. Пулатов Э.Х., Исобаев М.Д., Авлонов Б.М. Гидразингидрат в реакции образования триазинового цикла. *Известия Академии наук республики Таджикистан*. 2011. № 4. С. 90-95.
31. Alekseyev V. V., Lagoda I. V., Yakimovich S. I., Yegorova M. B. 1,2,4- Triazine – products of reaction of thiocarbohydrazide and its alkyl(aryl)-substituted derivatives with 1,2-dicarbonyl compounds. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2010. № 8. P. 1202.
32. Sztanke K., Pasternak K., Rzymowska J., Sztanke M., Kandefers-Szerszen M. Synthesis, structure elucidation and identification of antitumoural properties of novel fused 1,2,4-triazine aryl derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008. № 43. P. 1085-1094.
33. Dalloul H. M., Al-Shorafa A.Z. On reactions of triazinones: Synthesis of new 5-arylidene-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-ones. *Organic Communication*. 2009. № 1. P. 20-27.
34. Shi B., Lewis W., Campbell I. B., Moody C. J. A concise route to pyridines from hydrazides by metal carbene N-H insertion, 1,2,4-triazine formation, and Diels-Alder reaction. *Org. Lett.* 2009. № 16. P. 3686-3688.

35. Мазитова А. К., Сухарева И. А., Аминова Г. Ф., Галиева Д. Р. Исследование методов синтеза 1,2,4-аминотриазин. Башкирский химический журнал. 2007. №2. С. 25-29.
36. Триазины: Методические указания к самостоятельной работе по курсу «Химия гетероциклических соединений» для студентов направления подготовки 04.03.01 «Химия», 04.04.01 «Химия» и специальности 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия». Юго-Зап. гос. ун-т; сост.: Л.М.Миронович, Д.В.Щербинин. Курск, 2015, 18 с. Библиогр.: 18 с.
37. Patent; Jiangsu Qi Zhou Green Chemical Co., Ltd.; He Yongli; Zhou Wei; Li Chao; Zhu Zhenya; Lv Kangran; (5 pag.); CN109206379; (2019); (A) Chinese
38. Физико-химические свойства органических соединений: справочник. Под общ.ред. А. М. Богомольного. – М.: Химия: Колос, 2008. – 543 с.
39. Patent; Suzhou Chenghe Pharmaceutical & Chemical Co., Ltd.; Wang, Liming; Xia, Qiuqing; Chen, Jie; (6 pag.); CN103333129; (2016); (B) Chinese
40. Patent; Jiangsu Ruibang Pesticide Factory Co., Ltd.; Yang Xiaofang; Bu Kangming; Bu Jie; Yan Jianzhong; Wang Xingyuan; Qin Wenhua; Bu Chengwei; Hu Jun; (12 pag.); CN109503504; (2019); (A) Chinese
41. Sauter, Fritz; Jordis, Ulrich; Siddiqi, Suhaib M.; Journal of Chemical Research, Miniprint; nb. 9; (1986); p. 2714-2730
42. Способ борьбы с сорными растениями, гербицидная композиция и синергист, повышающий активность гербицидов: пат. 2130260 Рос. Федерация. № 98101615/04; заявл. 12.01.1998; опубл. 20.05.1999.
43. Jacobsen C. S., Keur P., Iversen B. V., Rosenberg P., Barlebo H. C., Torp S. Variation of MCPA, metribuzine, methyltriazine-amine and glyphosate degradation, sorption, mineralization and leaching in different soil horizons. Environmental Pollution. 2008. V. 156, № 3. P. 794–802
44. Синергитическая гербицидная композиция, способы борьбы с нежелательной активностью: пат. 2286059 Рос. Федерация. № 2004100312/04; заявл. 06.06.2002; опубл. 27.10.2006.

45. Skurlatov Yu. I., Zaitseva N. I., Shtamm E. V., Baikova I. S., Semenyak L. V. New-generation pesticides as a factor of chemical hazard to aquatic ecosystems. *Russian Journal of Physical Chemistry B*. 2015. № 3. P. 490-497.
46. Paul M. P., White Jr. M., Potter T. L., Lima I. M. Sugarcane and pinewood biochar effects on activity and aerobic soil dissipation of metribuzin and pendimethalin. *Original Research Article Industrial Crops and Products*. 2015. № 15. P. 737-744.
47. Производные 1,2,4-триазиндионов, обладающие гербицидной активностью: пат 2241704 Рос.Федерация. № 2003121626/04; заявл. 14.07.2003; опубл. 10.12.2004.
48. Owen W. J., Sullenberger M. T., Loso M. R., Meyer K. G., Slanec T. J. Synthesis and antifungal activity of 3-aryl-1,2,4-triazin-6-one derivatives. *Pest Manag Sci*. 2015. № 71. P. 83–90.
49. Singh K., Raparia S., Surain P. Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes of 4-(4-cyanobenzylideneamino)-3-mercapto-5-oxo-1,2,4-triazine: synthesis, characterization and biological studies. *Med. Chem. Res*. 2014. № 12. P. 101-113.
50. Singh K., Pandey O., Sengupta S. Synthesis, spectral characterization and biological activity of zinc(II) complexes with 3-substituted phenyl-4-amino-5-hydrazino-1,2,4-triazine Schiff bases. *Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc*. 2012. № 1. P. 1–6.
51. Singh K., Kumar Y., Puri P., Sharma C. Synthesis, spectroscopic, thermal and antimicrobial studies of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with schiff base derived from 4-amino-3-mercapto-6-methyl-5-oxo-1,2,4-triazine. *Med. Chem. Res*. 2012. № 8. P. 1708–1716.
52. Refat M. S., El-Deen I. M., El-Garib M. S., Abd El-Fattah W. Spectroscopic and anticancer studies on new synthesized copper(II) and manganese(II) complexes with 1,2,4-triazines thiosemicarbazide. *Russian Journal of General Chemistry*. 2015. № 3. P. 692-707.
53. Badawy M., Nasr H., Rabea E. Toxicity and biochemical changes in the honey bee *Apis mellifera* exposed to four insecticides under laboratory conditions. *Apidologie*. 2015. № 2. P. 177-193.

54. Ростостимулирующее средство для предпосевной обработки семян: пат. 2379891 Рос.Федерация. №2008138785/04; заявл. 29.09.2008; опубл. 27.01.2010.
55. Азометины 1,2,4-триазинов, обладающие рострегулирующей и гербицидной активностями: пат. 2146251 Рос.Федерация. № 99101184/04; заявл. 18.01.1999; опубл. 10.03.2000.
56. Азометины 1,2,4-триазинов-5, обладающие рострегулирующей активностью: пат. 2146252 Рос.Федерация. № 99100888/04; заявл.18.01.1990; опубл.10.03.2003.
57. Дизамещенные 1,2,4-триазины-6, обладающие рострегулирующей активностью. НИИ безопасности жизнедеятельности РБ.: пат. 2156242 Рос.Федерация. № 99108381/04; заявл. 20.04.1999; опубл. 20.09.2000.
58. Производные 1,2,4-триазин-3,5-диона для лечения нарушений, реагирующих на модулирование рецептора допамина D3: пат. 2478633 Рос.Федерация. № 2010122337/04; заявл. 31.10.2008; опубл. 10.04.2013.
59. Способ получения замещенных 2-фенилгексагидро-1,2,4-триазин-3,5-дионов: пат. 1517760 СССР. № 402814023/04; заявл. 07.09.1985, опубл. 05.09.1986.
60. Preti D., Baraldi P. G., Moorman A. R., Borea P. A. History and Perspectives of A2A Adenosine Receptor Antagonists as Potential Therapeutic Agents. Medicinal Research Reviews. 2015. № 4. P. 790-848.
61. 4-(4'-Гидроксибутил)-6-фенил-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-он: пат. 2345080 Рос.Федерация. № 2007105908/04; заявл. 16.02.2007 ; опубл. 27.01.2009.
62. 2-R-4-(аллилоксиметил)-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7(4H)-оны и 2-R-4-(пропаргилоксиметил)-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин(4H)-оны, обладающие противовирусным действием: пат. 2340614 Рос.Федерация. № 2006117898/04; заявл. 24.05.2006;опубл. 10.12.2008.

63. Русинов В. Л., Уломский Е. Н., Чупахин О. Н., Чарушин В. Н. Азоло[5,1-с]-1,2,4-триазины – новый класс противовирусных соединений. Известия Академии наук. Серия химическая. 2008. №5. С. 985-1014.
64. Еропкин М.Ю., Еропкина Е.М. Модель биотрансформации ксенобиотиков *in vitro*: действие фракции печени S9 на токсичность ряда противовирусных препаратов. Токсикологический вестник ГУ НИИ гриппа РАМН. 2008. №5. С. 35 – 39.
65. Русинов В.Л., Сапожникова И. М., Уломский Е.Н., Медведева Н.Р. Нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитротриазолотриазинах как модель потенциального взаимодействия с цистеинсодержащими белками. Химия гетероциклических соединений. 2015. № 3. С. 275–280.
66. Производные триазина, способы их получения, антипротозойная композиция, добавка в пищу животных, способ ингибирования протозои у животных: пат. 2146674 Рос.Федерация. № 2101014566/04; заявл. 12.10.1994; опубл. 20.03.2000.
67. Способ получения 3,5-диамино-6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазина: пат. 2231526 Рос.Федерация. № 2001115698/04; заявл. 07.12.1999; опубл. 27.06.2004.
68. Pugazhendhy S., Shrivastava P. K., Sinha S. K., Shrivastava S. K. Lamotrigine-dextran conjugates-synthesis, characterization, and biological evaluation. Med. Chem. Res. 2011. № 5. P. 595-600.
69. Mark E. M., Natarajan S., Biton V., Vuong A., Hammere A. E., Messenheimer J. A., Blumd D. Sale A dosing algorithm for converting from valproate monotherapy to lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. Epilepsy & Behavior. 2005. № 1. P. 63–70.
70. Sridhar B., Ravikumar K. Lamotrigine, Anantiepilepticdrug, anditschlorideandnitratesalts. ActaCrystallographica. Section C: Crystal Structure Communications. 2009. №9. P.460-464.

71. Southam E., Pereira R., Stratton S. C., Sargent R. Effect of lamotrigine on the activities of monoamine oxidases A and B in vitro and on monoamine disposition in vivo. *European Journal of Pharmacology*. 2005. № 3. P. 237–245.
72. Wang X., Wang B. H., Zhang X., Yu S., Huang X., Zhang J., Tian C., Lang S. Lamotrigine induced DIHS/DRESS: Manifestations, treatment, and outcome in 57 patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015. Vol. 138. P. 1–7
73. Chuan-Chia Chang, I-Shin Shiah, Chin-Bin Yeh, Tzong-Shi Wang, Hsin-An Chang Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome in bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. №4. P. 741–744.
74. Irannejad H., Nadri H., Naderi N., Rezaeian S. Anticonvulsant activity of 1,2,4-triazine derivatives with pyridyl side chain: synthesis, biological, and computational study. *Med. Chem. Res.* 2015. №6. P. 2505-2513.
75. Irannejad H., Naderi N., Emami S., Ghadikolaei R. Q., Foroumadi A. Microwave-assisted synthesis and anticonvulsant activity of 5,6-bisaryl-1,2,4-triazine-3-thiol derivatives. *Med. Chem. Res.* 2014. № 5. P. 2503-2514.
76. Adly O. M., Emara A.A. Spectroscopic and biological studies of new binuclear metal complexes of a tridentate ONS hydrazone ligand derived from 4-amino-6-methyl-3-thioxo-3,4-dihydro-1,2,4-triazin-5(2*H*)-one and 4,6-diacetylresorcinol. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2014. № 11. P. 91-101.
77. Pandey K., Singh A. Antimicrobial studies of some novel quinazolinones fused with [1,2,4]-triazole, [1,2,4]-triazine and [1,2,4,5]-tetrazine rings. *Eur. J Med. Chem.* 2009. № 3. P. 1188–1197.
78. Aly A.S., El-Gazzar A.B., Hussein H.A. The synthesis of some new derivatives derived from 1,2,3,4-tetrahydrocyclohepteno[4,5]thieno-[2,3-d]pyrimidine. *Phosph., Sulfur, and Silicon and Relat. Elem.* 2007. № 1. P. 35-56.
79. 6-(4,5-Дифенилтиенил-2)-3-тиа-1,2,4-триазин-5-он, проявляющий противовоспалительную и антимикробную активность: пат. 1602007 Рос.Федерация. № 4692112/04; заявл. 15.05.1989; опубл. 20.12.2006.

80. Rastogi N., Sethi R., Varma R. S., Tripathi D. Synthesis and biological activity of thiazolo[3',2':2,3]-as-triazino[5,6-*b*]indoles and isomeric thiazolo[2',3':3,4]-as-triazino[5,6-*b*]indoles. *J. Indian Chem. Soc.* 2008. № 5. P. 513-516.
81. 3-Замещенные 6,8-диметилпиримидо[5,4-*e*][1,2,4]триазин-5,7-дионы, проявляющие противовоспалительную и противомикробную активность: пат. 1016983 Рос.Федерация. № 3337332; заявл. 04.09.1981; опубл. 20.12.2006.
82. Patel L.M., Chikhalia K.H., Desai P.S. Synthesis of substituted s-triazine derivatives and studies of their antimicrobial activities. *J. Indian Chem. Soc.* 2005. № 1. P. 83-85.
83. Abd El-Moneim M., Hasanen J. A., El-Deen I. M., Abd El-Fattah W. Synthesis of fused 1,2,4-triazines as potential antimicrobial and antitumor agents. *Res. Chem. Intermed.* 2015. № 6. P. 3543-3561.
84. Hamama W. S., Gouda M. A., Badr M. H., Zoorob H. H. Synthesis, antioxidant, and antitumor evaluation of certain new N-substituted-2-amino-1,3,4-thiadiazoles. *Med. Chem. Res.* 2013. № 8. P. 3556-3565.
85. El-Sayed W. A., Nassar I. F., Abdel-Rahman A. A Synthesis and antitumor activity of new 1,2,4-triazine and [1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazine derivatives and their thioglycoside and acyclic C-nucleoside analogs. *J. Heterocyclic Chem.* 2014. № 1. P. 135–143.
86. Ashour H. M., El-Wakil M. H., Khalil M. A., Ismail K. A. Synthesis of some (E)-6-[2-(furan-2-yl)ethenyl]-1,2,4-triazin-5-ones and their biological evaluation as antitumor agents. *Med. Chem. Res.* 2013. № 4. P. 1909-1924.
87. Sztanke K., Markowski W., Swieboda R., Polak B. Lipophilicity of novel antitumour and analgesic active 8-aryl-2,6,7,8-tetrahydroimidazo[2,1-*c*][1,2,4] triazine-3,4-dione derivatives determined by reversed-phase HPLC and computational methods. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2010. №. 6. P. 2644–2649.
88. Tyndall E. M., Draffan A. G., Frey B., Pool B. Prodrugs of imidazotriazine and pyrrolotriazine C-nucleosides can increase anti-HCV activity and enhance nucleotide triphosphate concentrations in vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2015. № 4. P. 869-873.

89. Draffan A. G., Frey B., Fraser B.H., Pool B., Gannon C. Derivatives of imidazotriazine and pyrrolotriazine C-nucleosides as potential new anti-HCV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014. № 21. P. 4984-4988.
90. Dugar S., Hollinger F. P., Kuila B., Arora R., Sen S., Mahajan D. Synthesis and evaluation of pyrrolotriazine based molecules as PI3 kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015. № 16. P. 3142-3146.
91. Gouda M. A. Synthesis and antioxidant evaluation of some new pyridopyrazolotriazine derivatives. *J. Heterocyclic Chem.*, 2014. № 1. P. 1-10.
92. Білуха М.Т. *Методологія наукових досліджень: Підручник / М.Т. Білуха.* – К.: АБУ, 2002. – 480 с.
93. Крушельницька О.В. *Методологія та організація наукових досліджень: Навч. Посібник.* О.В. Крушельницька. – К.: Кондор, 2003. – 192 с.
94. П'ятницька-Позднякова І.С. *Основи наукових досліджень у вищій школі: Навч. Посібник.* І.С. П'ятницька-Позднякова. – К., 2003. – 116 с.
95. *Основи наукових досліджень.* [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.info-library.com.ua/books-book-162.html>. – Назва з екрану (08.04.2019).
96. *Загальні методи наукового пізнання.* [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://moodle.ipو.kpi.ua/moodle/file.php/256/nd8.pdf>. – Назва з екрану (08.04.2019).
97. *Методи і методологія пізнання. Загальнонаукові методи емпіричного і теоретичного пізнання.* [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://daviscountydaycare.com/naukove-pznannya-jogo-formi--metodi/40-metodi--metodologiya-pznannya-zagalnonaukov-metodi-emprichnogo--teoretichnogo-pznannya.html>. – Назва з екрану (08.04.2019).
98. *Загальнонаукові методи дослідження.* [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://stud.com.ua/24306/politologiya/zagalnonaukovi_metodi_doslidzhennya. – Назва з екрану (08.04.2019).

99. Ядерный магнитный резонанс (ЯМР). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.xumuk.ru/organika/397.html>. – Назва з екрану (08.04.2019).
100. Робертс Дж. Ядерный магнитный резонанс. Применение в органической химии / Дж. Робертс. – Москва, 1961. – С. 5. – Назва з екрану (08.04.2019).
101. Ядерний магнітний резонанс. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%AF%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D0%BC%D0%B0%D0%B3%D0%BD%D1%96%D1%82%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D1%80%D0%B5%D0%B7%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%BD%D1%81. – Назва з екрану (08.04.2019).
102. Елементний аналіз. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://znaimo.com.ua/Елементний_аналіз. – Назва з екрану (08.04.2019).
103. Виртуальный скрининг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%92%D0%B8%D1%80%D1%82%D1%83%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D1%81%D0%BA%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%BD%D0%B3. – Назва з екрану (08.04.2019).
104. Виртуальный скрининг фармакологического профиля [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://medicalplanet.su/farmacia/784.html>. – Назва з екрану (08.04.2019).
105. Виртуальный скрининг. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.itbiotech.ru/index.php/service/virtualscreening>. – Назва з екрану (08.04.2019).
106. Методы «виртуального» скрининга. – Режим доступа: <http://www.ipac.ac.ru/kb2.html>. – Назва з екрану (08.04.2019).
107. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств. – Режим доступа: <http://www.chemnet.ru/rus/publ/Poroykov>. – Назва з екрану (08.04.2019).

108. Програма PASS Online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>. – Назва з екрану (08.04.2019).
109. Acdlabs. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.acdlabs.com>. – Назва з екрану (02.04.2019).
110. LogP. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.sirius-analytical.com/science/logp>. – Назва з екрану (02.04.2019).
111. Определение logP α -аминофосфонатов методами компьютерной химии. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.rusnauka.com/14_ENXXI_2009/Chimia/46015.doc.htm. – Назва з екрану (02.04.2019).
112. GUSAR Online. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану (08.04.2019).
113. Novodvorskyi Y.N. Synthesis and properties of derivatives of 3-hydrazino-1,2,4-triazines / Novodvorskyi Y.N., Maziar A.S., Sukhovieiev V.V., Komarov I.V.. Координаційні сполуки: синтез і властивості : тези доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції (Ніжин, 27–28 вересня 2018 р.). За заг. ред. В.В.Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2018. – с. 38–39.
114. Chem 3D 17.0. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.cambridgesoft.com/Ensemble_for_Chemistry/ChemBio3D/. – Назва з екрану (08.04.2019).
115. Lipinski's rule of five. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://en.wikipedia.org/wiki/Lipinski%27s_rule_of_five. – Назва з екрану (08.04.2019).
116. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. Сидоров К.К.. Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.
117. Hansten P.D., Horn J.R., Hazlet T.K. ORCA: Operational Classification of Drug Interactions. J. Am. Pharm. Assoc. 2001; 41:161-165.

118. Ізопропіловий спирт. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://uk.wikipedia.org/wiki/ Ізопропіловий_спирт](http://uk.wikipedia.org/wiki/Ізопропіловий_спирт). – Назва з екрану (04.04.2017).
119. Етанол. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/Етанол>. – Назва з екрану (04.04.2017).
120. 4-Hydroxybenzaldehyde. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/4-Hydroxybenzaldehyde>. – Назва з екрану (08.04.2019).
121. Бензойный альдегид. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%BE%D0%B9%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%B4%D0%B5%D0%B3%D0%B8%D0%B4. – Назва з екрану (08.04.2019).
122. Фурфурол. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D1%83%D1%80%D1%84%D1%83%D1%80%D0%BE%D0%BB>. – Назва з екрану (08.04.2019).
123. 4-Bromobenzaldéhyde. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.wikidata.org/wiki/Q27259983>. – Назва з екрану (08.04.2019).
124. 4-Bromobenzaldéhyde. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://fr.wikipedia.org/wiki/4-Bromobenzald%C3%A9hyde>. – Назва з екрану (08.04.2019).
125. Thiophene-2-carboxaldehyde. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Thiophene-2-carboxaldehyde>. – Назва з екрану (08.04.2019).
126. 4-chloorbenzaldehyde. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://nl.wikipedia.org/wiki/4-chloorbenzaldehyde>. – Назва з екрану (08.04.2019).
127. Novodvorskyi Y.M. Synthesis and antioxidant properties of the derivatives of 8-(41-hydroxy-3r-benzylideneamino)-6-tert-butyl-8h-[1,2,4] triazolo [4,3-b] [1,2,4] triazin-7 ions / Novodvorskyi Y.M., Maziar A.S., Vagray O.Y.. Сучасна

фармація: історія, реалії та перспективи розвитку. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвячені 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (Том 1). (Харків, 19-20 вересня 2019 р.) – 85с.