

АНОТАЦІЯ

Глазунова Т.В. Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-*R*-1,2,4-триазол-3-тіолу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена пошуку нових ефективних безпечних сполук серед похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з потенційною протимікробною, протигрибковою, актопротекторною, антипіретичною активністю; встановленню певних залежностей «хімічна структура – біологічна дія» та рекомендаціям стосовно подальших досліджень для сполук-лідерів вищевказаного ряду.

Одним з напрямків пошуку нових лікарських препаратів є синтез біологічно активних речовин на основі гетероциклічних сполук, які є субстанціями багатьох лікарських засобів. Серед гетероциклічних систем широко відомі похідні 1,2,4-триазолу, які застосовуються як високоефективні протигрибкові засоби – флуконазол, ітраконазол; противірусні засоби – рибавірин; протипухлинні засоби – летрозол. У похідних 1,2,4-триазолу виявлено деякі інші види біологічної активності: антибактеріальна, аналгетична, анксиолітична, антидепресивна. Проте, незважаючи на велику кількість досліджень та опублікованих праць щодо синтезу та фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу, подальший пошук біологічно активних сполук в даному ряді речовин є актуальним та заслуговує уваги науковців.

В експериментальній хімічній частині в якості вихідної речовини був обраний 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, який був ресинтезований нагріванням тіокарбогідразиду з ацетатною кислотою.

В подальшому було проведено синтез 4-(ариліденаміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолів взаємодією 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів з ароматичними альдегідами в середовищі ацетатної кислоти. Відомо, що утворення основ Шифа каталізується кислотами. Оскільки реакцію проводили в ацетатній кислоті, то в додаванні каталізатору не було необхідності.

Наступним етапом роботи було відновлення синтезованих іліденамінів. Встановлено, що при додаванні подвійної кількості натрію борогідриду до 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів в середовищі пропанолу-2 проходить відновлення іміно-групи до вторинного аміну.

Синтез 5-метил-3-алкілтіо-*N*-(4-нітробензіліденаміно)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів здійснювали алкілуванням 3-метил-4-(4-нітробензіліденаміно)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу галогеналканами у середовищі пропанолу-2, в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду. Як алкілюючі агенти були вибрані 1-бромметан, 1-брометан, 1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромпентан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан або 1-бромдекан. Для підтвердження будови синтезованих сполук проведено зустрічний синтез. Як вихідний продукт використовували 3-алкілтіо-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни, які при взаємодії з альдегідами в ацетатній кислоті утворюють 5-метил-3-алкілтіо-*N*-(4-нітробензіліденаміно)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни.

Проведені квантово-хімічні розрахунки направленості термодинамічного вигідного утворення *N*-(3-(алкілтіо)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанамінів через стадію алкілування вихідного тіону та синтезу іміну. Знайдені перехідні стани інтермедіати комплекси продуктів реакцій, системи реагентів та їх термодинамічні характеристики. Розрахований енергетичний профіль реакцій та визначено,

що найбільш оптимальним є шлях алкілювання бутилбромідом вихідного тіону, а встановлена енергія активації даної реакції в 1,56 разів менше в порівнянні зі стадією взаємодії 3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну з 4-нітробензальдегідом.

В подальшому вивчалась реакція 3-метил-4-(3-бромо-4-флуоробензил)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу з галогеналканами в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду, при цьому синтезовано ряд *N*-(3-бромо-4-флуоробензил)-3-((*R*)тіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів.

Наступним кроком було дослідження взаємодії 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолута дигалогенпропану в пропанолі-2 в присутності подвійної кількості калію гідроксиду, в результаті чого був синтезований 5,5'-((пропан-1,3-диіл,біс(сульфандиіл))біс(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-амін), який при взаємодії з ароматичними альдегідами утворює *N,N'*-((пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3,4-диіл))біс1-метаніміни).

Літературні джерела свідчать, що похідні гетерилкарбонових кислот, в тому числі і 1,2,4-триазол-5-ілтіоацетатні кислоти та їх солі проявляють високу біологічну активність. Тому для подальших досліджень була обрана 2-(((3-меркапто-5-метил-4-*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойна кислота.

Солі із органічними амінами (метиламін, етиламін, диметиламін, диетиламін, пропіламін, третбутиламін, моноетаноламін, піперидин, морфолін, 2-метилпіперидин, 1-метилморфолін) та неорганічними основами (NH_4OH , NaOH , KOH) були отримані взаємодією 2-(((3-меркапто-5-метил-4-*H*-1,2,4-триазол-іл)іміно)метил)бензойної кислоти із відповідними амінами або основами. Солі магнію, кальцію, феруму та купруму отримували реакцією обміну між калієвою або натрієвою сіллю 2-((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти із кальцій хлоридом, магній сульфатом, купрум (II) сульфатом, ферум (III) хлоридом.

Синтезовані також 2-((ариліденаміно)-3-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти взаємодією відповідного 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу з хлорацетатною кислотою при нетривалому кип'ятінні у воді в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду. Для фармакологічних досліджень синтезовані солі зетиламіном та морфоліном.

Визначені константи іонізації (рКа) 2-((ариліденаміно)-3-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.

В подальшому була вивчена гетероциклізація 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол із кислотами, що призводить до утворення 3-метил-6-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів взаємодією вихідного тіону із відповідними кислотами у присутності надлишку оксид-трихлориду фосфору.

Для фармакологічних досліджень викликає зацікавленість такий клас сполук, як основи Маніха. Тому, доцільно було синтезувати 4-(ариліденаміно)-5метил-2-(морфолінометил)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів. У класичному варіанті реакція Манніха трикомпонентна конденсація, у якій беруть участь імін, формальдегід та вторинний амін в умовах кислотного каталізу.

Будову синтезованих сполук встановлено за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (ІЧ- та ¹Н-ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, мас-спектрометрія).

Вивчення біологічної дії проводилося на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології (зав. каф. д.мед.н., проф. Камишний О. М.), кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації (зав. каф. д.мед.н., проф. Білай І. М.) Запорізького державного медичного університету, а також за участю Інституту олійних культур Національної академії аграрних наук України.

За результатами комп'ютерного прогнозування PASS Online була встановлена можлива ймовірність прояву у нових синтезованих речовин протимікробної, протигрибкової, рістстимулюючої, актопротекторної та

антиоксидантної дії. Тому нами проведено вивчення можливої указаної біологічної дії синтезованих сполук, а також їх гострої токсичності та потенціювання дії барбітуратів.

За результатами проведених досліджень були встановлені певні закономірності залежності «хімічна структура – біологічна дія».

Встановлено, що LD_{50} синтезованих сполук знаходиться в межах від 209 до 1210 мг/кг. За класифікацією К.К. Сидорова ці сполуки належать до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

Найменш токсичним класом речовин виявились солі 2-((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти. Гостра токсичність цих сполук знаходиться в межах 386-1210 мг/кг.

Протимікробна дія найбільш виражена у бензиліденгідрозидів 4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіону, які мають в бензиліденовому фрагменті молекули такі замісники, як флуор, хлор та нітрогрупу, або залишок 5-нітрофурану.

Найбільш виражену протимікробну дію мають солі з лужними та лужноземельними металами.

2-((4-Аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота не проявляє актопротекторної активності. При цьому перехід до солей амонія та 2-гідроксиетанамонія супроводжується значним підвищенням актопротекторної активності;

«Сполука-лідер» 2-гідроксиетанамоній 2-((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетат, яка проявляє актопротекторну та рiстстимулюючу дію, є малотоксичною, добре розчиняється в воді та має просту методику одержання, рекомендована для подальших досліджень. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект МКЯ.

Ключові слова: синтез, фізико-хімічні властивості, біологічна активність, 1,2,4-тріазол.

ANNOTATION

Glazunova T.V. Investigation of synthetic, physicochemical and biological properties of 4-amino-5-*R*-1,2,4-triazole-3-thiol. – The manuscript.

Thesis for the Degree of PhD in the field of knowledge "Health care", specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy" - Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2021.

The dissertation is devoted to the search for new effective safe compounds among derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with potential antimicrobial, antifungal, actoprotective, antipyretic activity; establishing certain dependencies "chemical structure - biological activity" and recommendations for further research for compounds - leader of the above series.

One of the areas of search for new drugs is the synthesis of biologically active substances based on heterocyclic compounds, which are substances of many drugs. Among heterocyclic systems, 1,2,4- triazole derivatives are widely known, which are used as highly effective antifungal agents - fluconazole, itraconazole; antiviral drugs - ribavirin; antitumor drugs - letrozole. Some other types of biological activity have been detected in 1,2,4- triazole derivatives: antibacterial, analeptic, anxiolytic, antidepressant. However, despite the large number of studies and published works on the synthesis and physicochemical and biological properties of 1,2,4- triazole derivatives, further search for biologically active compounds in this series of substances is relevant and deserves the attention of scientists.

In the experimental chemical part, 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol was selected as the starting material, which was resynthesized by heating thiocarbohydrazide with acetic acid.

In the future, was held synthesis of 4- (*R*-ylidenamino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiols reacting 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with

aromatic aldehydes in acetic acid. It is known that the formation of foundations Schiff catalyzed by acids. Because the reaction was carried out in acetic acid, then in adding the catalyst not been necessary.

The next stage of work was the restoration of synthesized ilidenaminiv. It is established, that with the addition of double quantity of sodium borohydride to 4-(R-ilidenamino)-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol in an environment propan-2-ol is recovery imino groups to secondary amine.

The synthesis of 5-methyl-3-alkylthio-N-(4-nitrobenzylideneamino)-4H-1,2,4-triazole-4-amines was carried out by alkylation of 3-methyl-4-(4-nitrobenzylideneamino)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol with haloalkanes in propanol-2 medium, in the presence of an equivalent amount of potassium hydroxide. As alkylating agents are selected 1-bromometan, 1-bromoetan, 1-bromopropan, 1-bromobutan, 1-bromopentan, 1-bromoheksan, 1-bromoheptan, 1-bromoktan, 1-bromononan or 1-bromodekan. To confirm the structure of the synthesized compounds, a counter-synthesis was performed. As starting product used 3-alkylthio-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-amine and how and when interaction with the aldehyde and the city and in the acetic acid form a UT 5-methyl-3-alkilltio-N-(4-nitrobenzylideneamino)-4H-1,2,4-triazole-4-amine.

Quantum chemical calculations of the direction of thermodynamically beneficial formation of *N*-(3-(alkylthio)-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)-1-(4-nitrophenyl)methanamines through the stage of alkylation of the original thione and imine synthesis. The transition states of intermediates, complexes of reaction products, reagent systems and their thermodynamic characteristics are found. The energy profile of the reactions was calculated and it was determined that the most optimal way of alkylation with butyl bromide of the starting thione, and the established activation energy of this reaction is 1.56 times less compared to the interaction stage of 3-(butylthio)-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-amine with 4-nitrobenzaldehyde.

Subsequently, the reaction of 3-methyl-4-(3-bromo-4-fluorobenzyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol with haloalkanes in the presence of an equivalent amount of

potassium hydroxide was studied, and a number of N-(3-bromo-4-fluorobenzene)-3-((4R)thio)-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-amines.

The next step was to study the interaction of 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol and dihalopropane in propanol-2 in the presence of twice the amount of potassium hydroxide, resulting in the synthesis of 5,5'-((propane-1,3-diyl, bis (sulfanediy))bis(3-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-amine), which upon interaction with aromatic aldehydes forms N,N'-((propane-1,3-diylbis(sulfanyl))bis(5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3,4-diyl)) bis(1-methanimines).

Literature sources indicate that derivatives of heterocarboxylic acids, including 1,2,4-triazole-5-ylthioacetic acids and their salts show high biological activity. Therefore, 2-((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-4-yl)imino)methyl)benzoic acid was selected for further studies.

Compounds with organic amines (methylamine, ethylamine, dimethylamine, diethylamine, propylamine, tert-butylamine, monoethanolamine, piperidine, morpholine, 2-methylpiperidine, 1-methylmorpholine) and inorganic bases (NH₄OH, NaOH, KOH) were obtained by the interaction of 2-((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-yl)imino)methyl)benzoic acid with the corresponding amines or bases. Salts of magnesium, calcium, iron and copper were obtained by the exchange reaction between potassium or sodium salt of 2-((4-amino-3-(4-tert-butylphenyl)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid with calcium chloride, magnesium sulfate, copper (II) sulfate, iron (III) chloride.

Synthesis as 2-((arylidenamino)-3-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid by reaction of the corresponding 4-(R-ylidenamino)-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol with chloroacetic acid by brief boiling in water in the presence of an equivalent amount of potassium hydroxide. For pharmacological studies, salts were synthesized with zetylamine and morpholine.

The ionization constants of (pKa) 2-((arylidenamino)-3-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were determined.

Further been studied heterocyclization 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol with acids, leading to the formation of 3-methyl-6-R-[1,2,4]triazole[3,4-

b][1,3,4]thiadiazoles by the interaction of the starting thion with the corresponding acids in the presence of excess phosphorus oxide trichloride.

For pharmacological research is zatsikavlennist this class of compounds as bases Manihi. Therefore, it was advisable to synthesize 4-(arylidenamino)-5methyl-2-(morpholinomethyl)-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione. In the classic version reaction Mannich three-component condensation, which involved imines, formaldehyde and secondary amine in conditions of acid catalysis.

The structure of the synthesized compounds determined by using modern instrumental methods of analysis (IR and ¹ H-NMR spectroscopy, elemental analysis, mass spectrum measurement by).

The study of biological action was conducted at the Department of Microbiology, Virology and Immunology (Head of the Department of Medical Sciences, Prof. O.M. Kamyshny), Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and Management and Economics of Pharmacy (Head of the Department of Medical Sciences). Prof. Bilay I.M.) of Zaporizhia State Medical University, as well as with the participation of the Institute of Oilseeds of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine .

The results of computer prediction PASS Online was established possible probability of manifestation of new synthesized substances antimicrobial, antifungal, riststymulyuyuchoyi, act protective and antioxidant action. Therefore, we carried out the study of possible specified biological action of the synthesized compounds, as well as their acute toxicity and potentiating the action of barbiturates.

According to the results of the research, certain regularities of the dependence "chemical structure - biological activity " were established .

It is established , that the LD₅₀ synthesized compounds stored within from 209 to 1210 mg / kg. According to the classification of KK Sidorov, these compounds belong to the IV class of toxicity (low-toxic substances).

The least toxic class of substances were salts of 2-((4-amino-3-(4-*tert*-butylphenyl)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid. Acute toxicity of these compounds is in the range of 386-1210 mg / kg.

Antimicrobial effect most pronounced in benzylidenhidrazydiv 4-amino-3-(4-*tert*-butylphenyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thione, which have a benzylidenovomu fragment molecules such substituents as fluorine, chlorine and nitro, or a residue of 5-nitrofurane.

Salts with alkali and alkaline earth metals have the most pronounced antimicrobial action.

2-((4-amino-3-(4-*tert*-butylphenyl)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid does not show actoprotective activity. With this transition to salts of ammonium and 2-hydroxyethan-1-aminium accompanied by a significant rise in act protective activity.

"Compound-leader" 2-hydroxyethan-1-aminium 2-((4-amino-3-(4-*tert*-butylphenyl)-4*H* -1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetate, which manifests act protective and riststymulyuyuchu action, is low-toxic, soluble in water and has a simple method of preparation, recommended for further research. A MCY project has been developed and approved for this substance.

Key words: synthesis, physicochemical properties, biological activity, 1,2,4-triazole.

Список публікацій здобувача

1. Гостра токсичність і залежність «структура-дія» 4-(R-бензиліденаміно)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіонів / Т. В. Кравченко, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 2 (14). С. 152–155. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

2. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Analgesic activity of 4-amino-5-methyl-1,2,4-triazol-3-thiones. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 3 (28). С. 292–295. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

3. Kravchenko T. V. The search for new 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity. *Запорозж. мед. журн.* 2018. Т. 20, № 3 (108). С. 421–424. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

4. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Antipyretic activity of the new 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-5-R-benzoates. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 5 (15). С. 51–54. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

5. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Actoprotector activity of 4-R-(ilidenamino)-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Science Review*. 2019. Vol. 9 (26). P. 23–26. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні

літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

6. Hlazunova T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. G. The synthesis of 3-methyl-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020. Vol 18, N 2 (70). P. 40–43. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).*

7. Пат. на корисну модель 120538 Україна, МПК (2017.01) C07D 249/00, А61К 31/41. 4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє актопротекторну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов, Т. В. Кравченко. № u201508833 ; заявл. 25.04.17 ; опубл. 10.11.17. Бюл. № 21. *(Особистий внесок здобувача: проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).*

8. Кравченко Т. В. Вивчення діуретичної активності 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону. Матеріали ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* (до 50-річчя заснування ЗДМУ : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 18-25 квіт., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 156. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

9. Кравченко Т. В., Книш Є. Г. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Здобутки теоретичної медицини в практику охорони здоров'я* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 23-24 бер. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 4. *(Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).*

10. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-(2-(R-ліден)гідразиніл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їх похідних / Т. В.

Кравченко, В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, 13-16 вер. 2016 р., Харків. Х. : НФаУ, 2016. Т. 1. С. 32. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

11. Kravchenko T. V. Biological activity of 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thione derivatives. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики* : Міжнар. наук.-практ. конф. Львів, 2018. С. 106. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

12. Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез в ряду нових N-(3-бромо-4-флуоробензиліден)-5-метил-3-(R-тіо)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : міжнар. наук.-практ. конф. Харків. 2019. С. 155. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).