

АНОТАЦІЯ

Фролова Ю. С. Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. – 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 відноситься до актуальних та важливих проблем сучасної фармації. У роботі висвітлено шлях пошуку біологічно активних речовин на основі розробки методик отримання та вивчення властивостей нових похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, що володіють низькою токсичністю, та завдяки високим показникам біологічної активності, можуть стати основою для створення оригінальних лікарських засобів. При цьому до поглибленого вивчення рекомендовано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін, що має високі показники протимікробної та протигрибкової дії. Для даної сполуки розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проект «Методів контролю якості» на субстанцію для виготовлення нестерильних лікарських засобів.

Ретельний аналіз літератури, щодо теми дослідження, показав цілий ряд питань, що потребують вирішення, серед яких цілеспрямоване створення біологічно активних сполук, похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, що проявляють широкий спектр біологічної активності та мають низькі показники токсичності. В роботі проаналізовано вплив замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, особливо звертали увагу на збільшення чи зменшення показників біологічної дії при заміні атому

Сульфур на атом Нітрогену в третьому положенні ядра, що стало метою нашого дослідження.

В ході виконання наукового дослідження адаптовано вже відомі методики синтезу 3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, що базуються на використанні карбонових кислот із алкільними, арильними та гетерильними замісниками в якості вихідних речовин.

Для створення нових похідних 1,2,4-тріазолів синтезовано 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрили. В якості вихідних речовин використано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіони. Синтез проведено додаванням галогенонітрילів (хлорацетонітрилу, 3-хлорпропаннітрилу, 2-(хлорметил)бензонітрилу, 3-(хлорметил)бензонітрилу або 4-(хлорметил)бензонітрилу) до відповідних тіонів у лужно-спиртовому середовищі.

З метою розширення пошуку нових біологічно активних сполук, похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, було синтезовано 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанові(пропанові) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойні кислоти, використовуючи 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрили як вихідні речовини. Кислоти отримано двома способами, а саме завдяки кислотному (хлоридна або сульфатна кислоти) і лужному (натрій гідроксид) гідролізу. Більш високі виходи цільового продукту отримано при кислотному гідролізі в присутності кислоти сульфатної, тому цей спосіб рекомендований як препаративний.

Для покращення розчинності синтезованих раніше 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових), 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот та для пошуку малотоксичних сполук із широким спектром фармакологічної дії, створено ряд неорганічних та органічних солей, похідних вищезазначених кислот.

Калієві та натрієві солі 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот синтезовані взаємодією відповідних кислот з розчинами калій чи натрій гідроксиду у водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника. Купрум (II), цинк (II) та ферум (II) 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоати отримано відповідно з калій або натрій 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоатів додаванням до останніх розчинів купрум (II), цинк (II) або ферум (II) сульфатів. Солі 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот з органічними основами (метиламіном, диетиламіном) синтезовані розчиненням вихідних речовин в етанолі з подальшим випаровуванням розчинника.

Насиченням 2-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо] (ацето-, пропано-, бензо)нітрилів током сухого гідроген хлориду у відповідному спиртовому середовищі, при постійному охолодженні реакційної суміші до -5 °С, отримано алкіл-2-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідати, серед яких знайдено речовину з вираженою гіпоглікемічною дією.

Реакцію 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів з 5-аміно-2-хлорпіридином проведено у середовищі пропілового спирту з отриманням 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів, що в подальшому дало змогу синтезувати наступні класи біологічно активних сполук. Так 6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни отримано взаємодією 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів із відповідними альдегідами (30%-вим водним розчином ацетальдегіду, 2-карбоксибензальдегідом, 3-метоксибензальдегідом, 3-фторбензальдегідом, 4-фторбензальдегідом, 4-хлорбензальдегідом, 4-диметиламінобензальдегідом, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегідом,

2,4-диметоксибензальдегідом, 2-гідроксинафтальдегідом) у середовищі кислоти етанової. В подальшому, для встановлення залежності «будова-дія» розроблено препаративну методику селективного відновлення подвійного зв'язку аліфатичної іміногрупи C=N синтезованих раніше 6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів. В якості відновлювального агента було обрано натрійборгідрид, реакцію проводили у середовищі диметилформаміду.

В межах наукового дослідження було вирішено атом Сульфуру у третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу замінити на атом Нітрогену, що дозволило отримати 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-3-аміно-1,2,4-тріазолу та їх похідні, а також значно розширити коло пошуку біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-тріазолу. Дана задача була вирішена шляхом двогодинного кип'ятіння аміногуанідин гідрохлориду з 1*H*-тетразол-1-етановою кислотою у сильно лужному середовищі. Після чого суміш охолоджували за кімнатної температури, нейтралізували, відфільтрували та отримали 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін.

Продовжуючи тему дисертаційної роботи, на наступному етапі було синтезовано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміні. В якості вихідного агента було використано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін та відповідні альдегіди (50%-вий водний розчин формальдегіду, 30%-вий водний розчин ацетальдегіду, бензальдегід, 2-карбоксібензальдегід, 3-фторбензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-хлорбензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 4-диметиламінобензальдегід, 3,4-диметоксибензальдегід, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегід, 5-нітрофуран-2-карбальдегід). Реакцію проводили за кімнатної температури, з використанням кислоти етанової в якості середовища.

Реакцію селективного відновлення подвійного аліфатичного зв'язку C=N-групи для 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів проведено завдяки натрій боргідриду у

середовищі диметилформаміду з утворенням 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів.

5-(1*H*-Тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етаніміни отримано реакцією 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну з відповідними кетонами (ацетон, бромацетон, 4-аміноацетофенон, 4-фторацетофенон, 4-метоксиацетофенон) за кімнатної температури в середовищі кислоти етанової.

На наступному етапі синтезовано *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовини. В якості вихідної речовини використали 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін та відповідні ізотіоціанати (метил-, етил-, ізотіоціанат) у середовищі 1,4-діоксану.

Ацелювання 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну проведено у середовищі 1,4-діоксану з ангідридом кислоти етанової, в результаті отримано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетамід.

Всі синтезовані речовини очищено методом кристалізації з індивідуальних розчинників, або їх сумішей. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу, а саме елементним аналізом, ІЧ-спектрофотометрією та ¹H ЯМР-спектрометрією, а їх індивідуальність та молекулярну масу – методом високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії.

В ході виконання дисертаційної роботи було синтезовано близько 100 нових сполук в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу для яких проведено вивчення різних видів біологічної активності, що дало змогу виявити найактивніші структури та в залежності від природи та положення замісників встановити закономірності «будова-дія».

Дослідження біологічної активності синтезованих речовин було проведено на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (голова – д. мед. н., професор Абрамов А. В.). Випробування проведені в лабораторії експериментальної фармакології і функціональної біохімії (виконавці: к. фарм. н. Пругло Є. С. та

к. фарм. н. Клеванова В. С.), в лабораторії мікробіологічних досліджень (виконавець к. мед. н. Поліщук Н. М.). Поглиблене вивчення протимікробної активності речовини-лідера проведено на базі Сумського національного аграрного університету під керівництвом професора, д. вет. н. Фотіної Т. І.

На першому етапі біологічної частини роботи досліджено гостру токсичність 41 синтезованої сполуки похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Встановлено, що ЛД₅₀ отриманих речовин знаходиться в межах 357-1060 мг/кг.

В ході вивчення біологічної активності вперше синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу знайдено речовини, що проявили високі показники протимікробної та прогрибкової (6 з 22), діуретичної (5 з 21), актопротекторної (3 з 14), антигіпоксичної (6 з 18), жарознижуючої (2 з 14) та гіпоглікемічної (4 з 10) дії. Це дало змогу рекомендувати для поглибленого вивчення 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін як потенційний протимікробний і протигрибковий препарат, діетиламоній 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоат як потенційний антигіпоксичний засіб з діуретичними властивостями, 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-*N*-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін та 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-*N*-(4-диметиламінобензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін як потенційні антигіпоксичні агенти, а також пропіл 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]пропанімідат як потенційний гіпоглікемічний засіб.

Встановлено закономірності впливу замісників по С₄-атому ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні тіо- на аміно-групу в третьому положенні вищезазначеного гетероциклу, а саме:

– введення в четверте положення ядра 1,2,4-тріазолу фенільного замісника приводить до підвищення токсичності речовин. Це найбільш помітно в ряду 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу. При цьому похідні 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-3-тіо-1,2,4-тріазолу мають достатньо

високі показники діуретичної, антипіретичної та гіпоглікемічної активності у порівнянні з 3-аміно-1,2,4-тріазолами;

– гідроліз нітрилів 2-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)іто)ацетатних(пропанових, бензойних) кислот призводить до незначного зменшення гострої токсичності, та впливає на високі показники антипіретичної активності;

– перехід до солей 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот призводить до підвищення показників діуретичної, актопротекторної, антигіпоксичної та гіпоглікемічної дії, при цьому гостра токсичність сполук знаходиться в межах 607-977 мг/кг;

– заміна тіо- на аміно-групу в третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу призводить до незначного зниження токсичності та підвищення протимікробної та актопротекторної дії.

В ході проведеного первинного фармакологічного скринінгу для 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімі-нуметодом дифузії в агарі (метод «колодязів») підтверджено високі показники протимікробної та протигрибкової дії. Для цієї сполуки розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проект «Методів контролю якості» на субстанцію для виготовлення нестерильних лікарських засобів.

Результати дослідження біологічної дії, а також встановлені закономірності залежності «будова-дія», можуть бути застосовані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу.

Результати дисертаційної роботи, впроваджено в навчальний та науково-дослідний процес вищих навчальних закладів України.

*Ключові слова: похідні 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, модифікація, синтез, фізико-хімічні властивості, біологічна активність.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-тріазолу: монографія / А. Г. Каплаушенко, Ю. Г. Самелюк, Ю. М. Кучерявий, В. В. Парченко, М. О. Щербак, Т. М. Каплаушенко, А. М. Рудь, Ю. С. Гуліна. Запоріжжя, 2016. 178 с. *(Дисертанткою виконано частину аналізу літературних джерел, підготовлено монографію до друку).*

2. Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г. Синтез і фізико-хімічні властивості 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот та їх солей. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 2. С. 32–37. *(Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).*

3. Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis and physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines. *Zaporozhye Medical Journal*. 2017. №1. P. 100–104. *(Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).*

4. Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*. 2018. Т. 1, № 10. P. 26–30. *(Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).*

5. Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. G. The synthesis and physicochemical properties of alkyl-2-(3-thio-5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)ethan(propan,benz)imidates. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2018. Vol. 16, Iss. 4 (64). P. 11–17. *(Дисертанткою виконано*

частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

6. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу, що містять в своєму складі ядро 1*H*-тетразолу. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2019. 6(36). С. 23-30. *(Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).*

7. Пат. на винахід № 113818 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01). Пропіл 3-((5-((1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанімідат гідрогенхлорид, що проявляє гіпоглікемічну активність / Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г., Тржецинський С. Д., Клеванова В. С. № а 2016 04950 ; заявл. 04.05.16 ; опубл. 10.03.17, Бюл. № 5. *(Дисертанткою проведено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент).*

8. Пат. на винахід № 114457 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01). Диетиламоній 4-(((3-((1*H*-тетразол-1-іл)метил)-4-феніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)бензоат, що виявляє антигіпоксичну активність / Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. № а 2016 04948 ; заявл. 04.05.16 ; опубл. 12.06.17, Бюл. № 11. *(Дисертанткою проведено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент).*

9. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту 5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Актуальні питання клінічної медицини* : матеріали ІХ всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених, м. Запоріжжя, 30 жовт. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 28–29. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).*

10. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту R₁-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Здобутки теоретичної медицини - в практику охорони здоров'я - 2016* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 24-25 бер. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 55–56. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).

11. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 5-(1,2,3,4-тетразол-1-іл)-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Хист.* 2016. Вип. 18. : матеріали III міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» ВІМСО 2016. м. Чернівці, 6-8 квіт. 2016 р. С. 582. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).

12. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту 5-((1H-тетразол-1-іл)метил)-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2016* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки, м. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р., Запоріжжя, 2016. С. 226. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).

13. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-(5-(1H-тетразол-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіо)-алканових(аренових) кислот та їх солей. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних* : матеріали V регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених, м. Запоріжжя, 26 листоп. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 177. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).

14. Гуліна Ю. С. Вивчення гіпоглікемічної активності в ряду алкіл-2-(5-(1H-тетразол-1-іл)метил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етан(пропан, бенз)імідатів. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 30-31

бер. 2017 р. X., 2017. С. 99. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).*

15. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей 6-(5-(1H-тетразоло-1-іл)метилен-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-іл)-(алк, ар, гетер)ілметанімінів та їх відновлення. *Нанотехнології у фармації та медицині* : матеріали Укр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19-20 квіт. 2017 р. X., 2017. С. 21. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).*

16. Гуліна Ю. С. Синтез, дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4H-3-аміно-1,2,4-тріазолу. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2017* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки, м. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 151. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).*

17. Фролова Ю. С. Відновлення (2,3,4)-(5-(1H-тетразол-1-ілметилен)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів та встановлення їх фізико-хімічних властивостей. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук* : матеріали наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених, м. Запоріжжя, 9 груд. 2017 р., Запоріжжя, 2017. С. 141–142. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).*

18. Фролова Ю. С. Токсикологічні властивості 5-(1H-тетразол-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів та його похідних. *Нанотехнології у фармації та медицині* : матеріали II Укр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19-20 квіт. 2018 р. X., 2018. С. 90. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).*

19. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г., Ігнатова Т. В. Створення потенційних лікарських засобів на основі похідних 1,2,4-тріазолу. *До 100-річчя Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара* : матеріали XVI Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з актуальних

питань сучасної хімії, м. Дніпро, 21-24 трав 2018 р., Д., 2018. С. 76–78. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).*

20.Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Дослідження діуретичної дії в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 бер. 2019 р. Х., 2019. С. 279. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).*

21.Фролова Ю. С. Вивчення актопротекторної активності серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*, м. Тернопіль, 15-17 квіт. 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 231. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовлено тези до друку).*