

ТЕХНОЛОГІЯ БРОДІННЯ, БІОТЕХНОЛОГІЯ ТА ФАРМАЦІЯ

Н. Я. Монька, С. В. Василюк, Г. М. Хоміцька, Г. Б. Шиян, В. І. Лубенець
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
vlubenets@gmail.com

МОДИФІКАЦІЯ БЕНЗИЛФТАЛІМІДУ ТІОСУЛЬФОНАТНИМ ФРАГМЕНТОМ ТА ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ОДЕРЖАНИХ ТІОСУЛЬФОЕСТЕРІВ

© Монька Н. Я., Василюк С. В., Хоміцька Г. М., Шиян Г. Б., Лубенець В. І., 2018

Розроблено альтернативний спосіб синтезу перспективних S-естерів 4-фталімідо-метилбензентіосульфокислоти. Здійснено прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів з використанням програми PASS. На основі даних віртуального скринінгу виявлено перспективні напрями експериментальних біологічних досліджень естерів 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти. З використанням безкоштовно доступного онлайн-сервісу GUSAR проведено *in silico* визначення гострої токсичності синтезованих тіосульфоестерів для щурів за чотирма типами введення субстанції.

Ключові слова: солі тіосульфокислот, тіосульфоестери, N-бензилфталімід, естери 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти, віртуальний фармакологічний скринінг.

N. Ya. Monka, S. V. Vasylyuk, G. M. Khomitska, G. B. Shiyan, V. I. Lubenets

MODIFICATION OF BENZYLPHthalIMIDE BY THIOSULFONATE FRAGMENT AND VIRTUAL SCREENING OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF OBTAINED TIOSOLPHOESTERS

© Monka N. Ya., Vasylyuk S. V., Khomitska G. M., Shiyan G. B., Lubenets V. I., 2018

The alternative way of synthesis of promising S-esters of 4-phthalimidomethylbenzenethiosulfonic acid has been developed. The predicted screening of the biological activity of synthesized thiosulfoesters has been performed with using of program PASS. The perspective directions of experimental biological researches of esters of 4-phthalimidomethylbenzenethiosulfonic acid have been identified on the basis of virtual screening data. Using the freely available on-line service GUSAR, *in silico* determination of acute rat toxicity of synthesized thiosulfoesters have been carried out with four type of administration of substancet.

Key words: thiosulfoacid salts, thiosulfoesters, N-benzylphthalimide, 4-phthalimidomethylbenzenthiosulfoacid esters, virtual pharmacological screening.

Постановка проблеми. Циклічні іміди є привілейованими фармакофорами і важливими “будівельними блоками” для синтезу ліків, агрохімікатів, цінних матеріалів і полімерів. Деякі цінні природні продукти містять у своїй структурі імідний фрагмент, зокрема міграстатин, лампролобін,

юлокротін, кладоніамід А [1]. Фталімід містить імідну структуру -CO-N (R) -CO-, що є одним із чинників біологічної активності цієї сполуки та вказує на її фармацевтичну корисність [2]. Відомо, що деякі похідні фталіміду проявляють протиракову [2], антимікробну [3–5], антиоксидантну [6,7] та протизапальну [8, 9] активності.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), інфекційні та паразитарні хвороби все ще є другою причиною смерті у всьому світі. Очевидно, така ситуація склалася внаслідок виникнення резистентності мікроорганізмів до використовуваних антимікробних засобів. Деякі дослідження показують, що сполуки, які містять фталімідне ядро, можуть слугувати будівельним каркасом для розроблення нових антимікробних агентів [3].

Введення в структуру фталіміду різних фармакофорних субодиниць дає можливість розширити спектр біологічної активності таких похідних. Отримані в такий спосіб сполуки, крім описаних вище властивостей, проявляють протисудомні [10], ЦНС антидепресантні [11], протипухлинні [2, 12], антипроліферативні [13] та антипіретичні [14] ефекти.

З огляду на викладене вище, модифікація похідних фталіміду новими фармакологічними фрагментами та подальше їх дослідження з метою практичного застосування у різних галузях медицини, а також промисловості викликає постійний інтерес.

Цікавим у цьому аспекті досліджень може бути поєднання в одній структурі фталімідного і тіосульфатного фрагментів. Аргументацією перспективності таких досліджень може слугувати широкий спектр біологічної дії відомих тіосульфоестерів [15].

Також варто відзначити цінні хімічні властивості тіосульфоестерів, зокрема їх здатність виступати ефективними сульфенілювальними реагентами для синтезу нових сульфуровмісних похідних [16].

Різноманітність біологічної активності як тіосульфатів, так і похідних фталіміду свідчить про високий потенціал цих сполук, тому дослідження можливих способів синтезу та вивчення властивостей представників тіосульфоестерів з фталімідним фрагментом відкриває перспективи для створення нових біологічно активних субстанцій.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У попередній нашій роботі описано синтез S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти з бензилфталіміду, який передбачав сульфохлорування N-бензилфталіміду хлорсульфоновою кислотою, окисдно-відновну взаємодію 4-фталімідометилбензенсульфохлориду із сульфідом натрію та алкілування натрієвої солі 4-фталімідобензентіосульфоїкислоти алкілгалогенідами чи диметилсульфатом [17].

Однак у разі синтезу цільових тіосульфоестерів запропонованим у згаданій роботі способом виникають труднощі на стадії одержання натрієвої солі 4-фталімідобензентіосульфоїкислоти. Зокрема, необхідний для отримання натрієвої солі натрій сульфід, доступний на ринку України, дуже низької якості (вміст вологи сягає 50 %), що значно знижує вихід цільового тіосульфату. Спроби вирішення цієї проблеми з одержанням калієвої солі 4-фталімідобензентіосульфоїкислоти окисдно-відновною взаємодією 4-фталімідометилбензенсульфохлориду із калій гідросульфідом теж виявились неприйнятними, оскільки передбачають використання свіжоприготованого насиченого розчину калій гідросульфиду, для якого необхідний токсичний газоподібний сірководень.

З урахуванням цього доцільний пошук альтернативних способів одержання перспективних S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти.

Мета роботи – розроблення альтернативних способів синтезу перспективних алкілових S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти та віртуальний скринінг біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів.

Експериментальна частина. ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресування в таблетках з KBr); спектри ^1H ЯМР записано на спектрометрі Bruker Avance DRX-500, (хімічні зсуви ^1H виражені в δ -шкалі щодо тетраметилсилану, розчинник DMSO- D_6 , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

Калієва сіль 4-фталімідометилбензенсульфокислоти 3

До 100 г подрібненого льоду, інтенсивно перемішуючи, додавали суміш 10 г (0,02 моль) 4-фталімідометилбензенсульфохлориду 1, 7,5 г (0,04 моль) $\text{Na}_2\text{SO}_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ та витримували до розчинення сульфохлориду за рН середовища 10–11 (регулювали додаванням до реакційної маси розчину натрію гідроксиду). Реакційну масу фільтрували. Повільним осадженням концентрованою хлоридною кислотою виділяли 4-фталімідобензенсульфінову кислоту. Осад кислоти, що утворився, відфільтровували, розчиняли в 30 % розчину калію гідроксиду (20 мл), додавали 0,95 г (0,02 моль) подрібненої сірки, суспензію реакційної маси нагрівали за температури кипіння водяної бані до майже повного розчинення сірки. Реакційну масу фільтрували. Воду відганяли у вакуумі, осад, який випав, відфільтровували, очищали перекристалізацією з води.

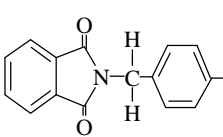
Вихід 8,01 г (72 %). $T_{\text{топл}} = 209\text{--}211^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr, cm^{-1}): 3074 (C-H_{ар}); 2864 (CH₂); 1696 (C=O); 1630, 1602, 1584, 1560 (C=C_{ар}); 1442, 1408 (C-H); 1316, 1168, 1128, (SO₂), 1062, 1000, 670, 628, 554. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 4,947 (2H, s, CH₂), 7,66–8,06 (8H, m, Ar). Обчислено C₁₅H₁₀NO₄S₂K, %: C, 48,52; H, 2,69; N, 3,77; S, 17,25; знайдено: C, 48,26; H, 2,85; N, 3,55; S, 17,11.

Загальна методика синтезу алкілових S-естерів 4-фталімідометилбензенсульфокислоти 4а-в.

До розчину 0,005 моль тіосульфонату 3 у водному ацетоні (співвідношення вода : ацетон – 1:15) за 20 °С додавали алкілувальний реагент (0,005 моль). За температури 20 °С реакційну масу витримували певний час, який корелював із реакційною здатністю алкілувального реагенту. Ацетон видаляли у вакуумі, осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили.

Таблиця 1

Синтез алкілових S-естерів 4-фталімідометилбензенсульфокислоти 4а-в

№ спол	Вихідні речовини		Ацетон-вода, мл	Т, °С	Час, год.	Вихід, (%)
	RSO ₂ SK г (моль)	алкілюючий реагент г (моль)				
4а	 2.0г (0,005моль)	(CH ₃) ₂ SO ₄ 0,67г (0,005моль)	15:1	20	0,5	60,1
4б		C ₂ H ₅ Br 0,58г (0,005моль)	15:1	20	10	58,3
4в		C ₃ H ₅ Br 0,68 (0,005моль)	15:1	20	2	56,1

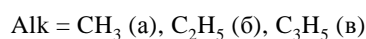
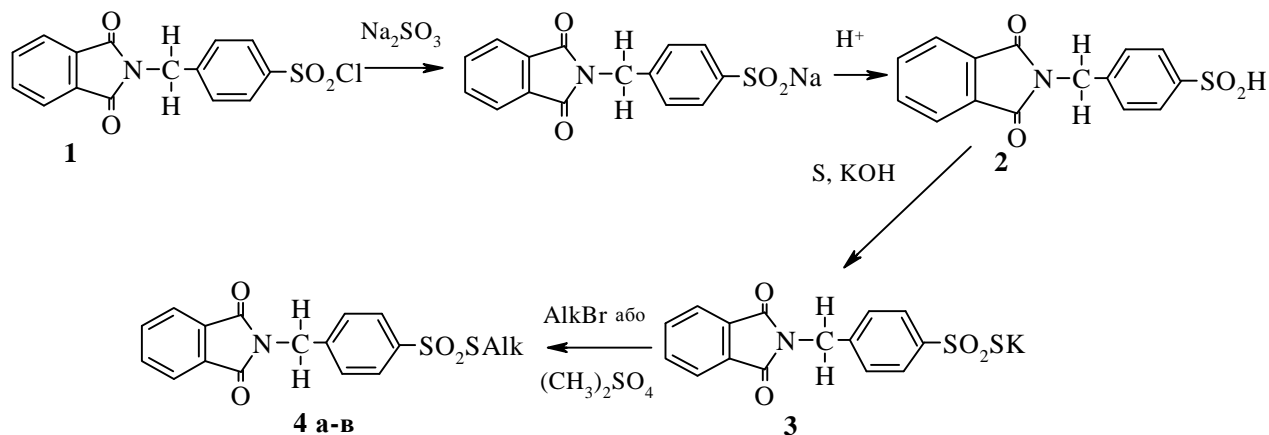
Метилловий естер 4-фталімідометилбензенсульфокислоти 4а. $T_{\text{топл}} = 155\text{--}156^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr, cm^{-1}): 3078 (C-H_{ар}); 2932 (CH₂); 2852 (C-H_{алк}); 1706 (C=O); 1648 (C=C_{алкен}); 1616, 1592, 1536 (C=C_{ар}); 1416 (C-H); 1312, 1140 (SO₂); 912(C-H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ : 2,56 (3H, s, CH₃), 4,54 (2H, s, CH₂), 7,52–7,96 (8H, m, Ar). Обчислено C₁₆H₁₃NO₄S₂, %: C, 52,27; H, 4,10; N, 3,89; S, 16,40; знайдено: C, 51,67; H, 4,10; N, 4,02; S, 16,56.

Етиловий естер 4-фталімідометилбензенсульфокислоти 4б. $T_{\text{топл}} = 86\text{--}88^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr, cm^{-1}): 3076 (C-H_{ар}); 2896 (CH₂); 2850 (C-H_{алк}); 1706 (C=O); 1608 (C=C_{алкен}); 1628, 1596, 1540 (C=C_{ар}); 1408 (C-H); 1316, 1142 (SO₂); 908(C-H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ : 1,36 (3H, t, CH₃), 3,34 (2H, q, SCH₂), 4,56 (2H, s, CH₂), 7,68–7,89 (8H, m, Ar). Обчислено C₁₇H₁₅NO₄S₂, %: C, 56,50; H, 4,15; N, 3,87; S, 17,72; знайдено: C, 56,52; H, 4,00; N, 3,56; S, 17,50.

Аліловий естер 4-фталімідометилбензенсульфокислоти 4в. $T_{\text{топл}} = 64\text{--}65^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr, cm^{-1}): 3078 (C-H_{ар}); 2912 (CH₂); 2848(C-H_{алк}); 1704 (C=O); 1654 (C=C_{алкен}); 1632, 1604, 1568 (C=C_{ар}); 1392(C-H); 1304, 1136 (SO₂); 888(CH=CH₂). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆), δ : 3,58 (2H, d, SCH₂), 5,06–5,18 (2H, m, CH=CH₂), 5,66–5,72 (1H, m, CH=CH₂), 4,66 (2H, s, CH₂), 7,66–7,88 (8H, m, Ar). Обчислено C₁₈H₁₅NO₄S₂, %: C, 57,90; H, 4,53; N, 3,73; S, 17,06; знайдено: C, 57,65; H, 4,50; N, 3,52; S, 16,61.

Обговорення результатів. Беручи до уваги значний потенціал S-естерів 4-фталімідо-метилбензенсульфоїкислоти як біологічно активних субстанцій, ми розробили альтернативний спосіб їх синтезу.

Вихідною сировиною для одержання згаданих вище тіосульфоестерів слугував 4-фталімідо-метилбензенсульфохлорид **1**, який одержували сульфохлоруванням бензилфталіміду хлорсульфоновою кислотою за методикою, наведеною у попередній нашій роботі [17].



Відновленням сульфохлориду **1** натрій сульфїтом у лужному середовищі отримано натрієву сіль 4-фталімідометилбензенсульфінової кислоти, яку надалі, без виділення з реакційної маси, переведено у відповідну сульфїнову кислоту **2** осадженням концентрованою хлоридною кислотою. Далі кислоту **2** кип'ятінням з сіркою у водному розчині калій гїдроксиду переведено в калїєву сіль 4-фталімідометилбензентїосульфоїкислоти **3** з виходом 72 %.

Вперше одержаний калїй 4-фталімідометилбензентїосульфонат **3** – біла кристалїчна речовина, добре розчинна у воді, водному ацетоні, розчинна в гарячому метанолі, етанолі, 2-їзопропанолі, не розчинна в інших органічних розчинниках.

З метою одержання естерів 4-фталімідометилбензентїосульфоїкислоти ми дослїдили алкілювання тіосульфонату **3** етил- і алїлбромїдами, а для отримання метилового естеру – диметилсульфатом у різних розчинниках (водний ацетон, метанол, етанол) за кімнатної температури чи з нагріванням реакційної сумїші.

Найкращі виходи цїльових тіосульфоестерів **4a-b** одержано в ацетоно-водному середовищі за кімнатної температури. Провївши взаємодїю у спиртах, тіосульфоестери **4a-b** одержали з нижчими виходами і вони потребували додаткового очищення, яке здїснили перекристалїзацією з 2-їзопропанолу.

Отримані естери 4-фталімідометилбензентїосульфоїкислоти **4a-b** – білі або злегка жовтуваті кристалїчні сполуки зі специфічним запахом, нерозчинні у воді, розчинні в спиртах, діетиловому етері, ацетоні й інших органічних розчинниках. Будова та індивідуальність тіосульфоестерів **4a-b** підтверджена даними ІЧ, ^1H ЯМР спектроскопії, елементним аналізом та методом ТШХ.

ІЧ спектри одержаних сполук містять інтенсивні смуги поглинання, характерні для SO_2 групи тіосульфонатного фрагмента за $1140\text{--}1136\text{ cm}^{-1}$ і за $1304\text{--}1316\text{ cm}^{-1}$.

Однією з основних характеристик сполуки є біологічна активність, тобто результат взаємодїї сполуки з біологічним об'єктом. Біологічна активність залежить від багатьох факторів, зокрема, від структури молекул і фізико-хімічних властивостей, від виду, статі й віку біологічного об'єкта, від способу введення і дози субстанції. Весь комплекс біологічних ефектів, які речовина здатна викликати за деяких умов взаємодїї з біологічними об'єктами, без урахування особливостей конкретних експериментів, можна вважати спектром біологічної активності речовини. Це якісна

характеристична властивість речовини, яка залежить тільки від структури її молекули [18]. Жодну хімічну сполуку неможливо дослідити на всі відомі види активності. Єдина реальна можливість оцінювання спектра біологічної активності речовини – застосування нових технологій комп'ютерного прогнозування з подальшим тестуванням досліджуваних речовин відповідно до результатів прогнозу.

Для прогнозування біологічної активності синтезованих у ході роботи сполук ми вибрали комп'ютерну систему PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances*: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>). Результати прогнозу подано в табл. 2.

Таблиця 2

Прогнозований ефект та механізм біологічної дії синтезованих сполук за програмою PASS

№ сп	EFFECTS			MECHANISMS		
	P_a	P_i		P_a	P_i	
4a	0,573	0,113	Ankylosing spondylitis Treatment	0,627	0,031	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
	0,536	0,018	Analgesic	0,580	0,048	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
	0,536	0,018	Analgesic, non-opioid	0,579	0,084	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
	0,536	0,018	Prostaglandin E1 antagonist	0,570	0,032	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
	0,536	0,018	Prostaglandin E1 antagonist	0,543	0,044	Acetylcholinesterase inhibitor
	0,516	0,010	Antineoplastic (colorectal cancer)	0,536	0,018	Prostaglandin E1 antagonist
4б	0,683	0,026	FMO1 substrate	0,575	0,045	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
	0,650	0,027	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor	0,533	0,043	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
	0,641	0,026	Acetylcholinesterase inhibitor	0,532	0,053	Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor
4в	0,639	0,010	Apoptosis agonist	0,802	0,005	FMO1 substrate
	0,553	0,014	Atherosclerosis treatment	0,501	0,080	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
	0,543	0,091	Antineoplastic			
	0,541	0,023	Antifungal			
	0,514	0,052	Allergic conjunctivitis treatment			

Принцип роботи використаної програми ґрунтується на аналізі залежності “структура–активність” для речовин з навчальної вибірки, що містить субстанції відомих лікарських препаратів і фізіологічно активні сполуки і прогнозує за структурною формулою хімічної речовини значну кількість видів біологічної активності, зокрема основні й побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність і ембріотоксичність [18].

Прогноз біологічної активності з використанням комп'ютерної програми PASS надає інформацію про перелік ймовірних видів активності та розрахункові оцінки ймовірності наявності (P_a) і відсутності (P_i) кожної із активностей. Числові значення ймовірностей P_a і P_i у межах від 0 до 1, а їх сума, як правило, не дорівнює одиниці, оскільки ймовірності наявності та відсутності певного виду фізіологічної активності розраховують незалежно.

Результати проведеного скринінгу (табл. 2) вказують на перспективність експериментальних біологічних досліджень протиракової активності синтезованих сполук (ймовірність прояву ефектів – *Apoptosis agonist*, *Antineoplastic*), а також на доцільність подальших досліджень синтезованих

тіосульфоестерів на можливість їх застосування як діючих субстанцій для лікування хвороби Бехтерева (ймовірність прояву ефекту – *Ankylosing spondylitis Treatment*).

Важливою характеристикою під час розроблення нових лікарських препаратів є оцінка їхньої гострої токсичності, здійснена на гризунах. Однак такі експериментальні дослідження доволі дорогі, крім того, їх постійно критикують з етичних міркувань. Керівництво Європейського Співтовариства щодо хімічних речовин та їх безпечного використання (REACH), починаючи з 2007 р., передбачало розроблення комп'ютеризованих методів аналізу взаємозв'язків “структура-активність” та вивчення токсичних ефектів. Зважаючи на ці тенденції, науковці Інституту біомедичної хімії Російської академії медичних наук розробили новий метод для моделювання гострої токсичності для гризунів QSAR, реалізований в програмному забезпеченні GUSAR [19].

Гостра токсичність – важливий шкідливий ефект (або смерть), який настає через короткий час після початку дії речовини, за одноразової дози. Значення LD₅₀ є однією з важливих характеристик гострої токсичності, яка відповідає дозі, що спричиняє 50 % смертності протягом 24 годин після введення речовини. Гостра токсичність визначена за умов зовнішнього, орального чи інгаляційного введення субстанції, є важливим параметром для оцінювання загального токсикологічного ризику, тоді як гостра токсичність за умов внутрішньочеревного та внутрішньовенного введення субстанції є важливим параметром для розроблення лікарських засобів. У літературі та в базах даних існує велика кількість даних щодо LD₅₀ різних сполук для щурів, що дає змогу оцінювати LD₅₀ *in silico* з використанням різних методів SAR та QSAR [19].

Використовуючи безкоштовну доступну веб-службу (<http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/AsuToxPredict/>), ми провели прогнозування гострої токсичності S-естерів 4-фталімідометилбензенсульфоїкислоти **4a-в** для щурів за різних шляхів введення субстанцій (внутрішньочеревний, внутрішньовенний, оральний та підшкірний). Результати досліджень подано в табл. 3.

Таблиця 3

Прогнозована гостра токсичність синтезованих тіосульфоестерів для щурів

№ сп.	Внутрішньочеревний шлях введення		Внутрішньовенний шлях введення		Оральний шлях введення		Підшкірний шлях введення	
	LD ₅₀ (мг/кг)	Класифікація токсичності речовини*	LD ₅₀ (мг/кг)	Класифікація токсичності речовини*	LD ₅₀ (мг/кг)	Класифікація токсичності речовини*	LD ₅₀ (мг/кг)	Класифікація токсичності речовини*
4a	761,600	Class 5	484,000	Class 5	674,800	Class 4	591,500	Class 4
4б	632,300	Class 5	495,100	Class 5	401,300	Class 4	1150,000	Class 5
4в	938,100	Class 5	471,600	Class 5	603,200	Class 4	1187,000	Class 5

* Класифікація гострої токсичності для гризунів за проектом ОЕСР (Організації економічного співробітництва та розвитку).

Отримані результати прогнозу гострої токсичності дають підстави стверджувати, що синтезовані естери 4-фталімідометилбензенсульфоїкислоти, очевидно, можна зарахувати до малотоксичних препаратів (4, 5 клас токсичності).

Отже, проведені *in silico* дослідження спектра біологічної активності та токсичності тіосульфоестерів **4a-в** свідчать про високу доцільність подальших експериментальних доклінічних досліджень з метою пошуку нових ефективних лікарських субстанцій.

Висновки. Запропоновано альтернативний спосіб синтезу перспективних естерів 4-фталімідометилбензентіосульфоїкислоти. На основі даних віртуального скринінгу біологічної активності за допомогою комп'ютерної програми PASS виявлено перспективні напрями їх експериментальних біологічних досліджень. Перспективність пошуку нових ефективних лікарських субстанцій серед

естерів 4-фталімідометилбензенсульфоїкислоти підтверджено *in silico* дослідженням їх гострої токсичності для щурів з використанням програмного забезпечення GUSAR.

1. Entesar O. Al. Tamimi. Synthesis and characterization of some new N-substituted phthalimide / Entesar O. Al. Tamimi, Muna I. Khalaf, Raghad A. Abd Al-Jabar // *The Pharmaceutical and Chemical Journal*. – 2016. – Vol. 3(4). – P. 202–207.
2. Kamal, A. Naphthalimide derivatives with therapeutic characteristics: A patent review / Kamal A., Bolla N. R., Srikanth P. S., Srivastava A. K. // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2013. – Vol. 23. – P. 299–317.
3. Amin K. M. Synthesis, characterization and anti-microbial activity of some novel isoindole-1,3-dione derivatives / Amin, K. M., El-masry A. H., Mohamed N. A., Awad G. E. A., Habib B. S. // *Der Pharm. Chem.* – 2013. – Vol. 5. – P. 97–108.
4. El-Gaby M. S. A. A novel Synthesis of dibenzo[c,f]chromenes, dibenzo[c,h]chromenes and benzo[7,8]chromeno[3,4-f]isoindoles as anti-microbial agents / El-Gaby M. S. A., Zahran M. A., Ismail M. M. F., Ammar Y. A. A. // *Il Farmaco*. – 2000. – Vol. 55. – P. 227–232.
5. Siddiqui N. J. Synthesis and anti-microbial activities of some new pyrazoles, oxadiazoles and isoxazole bearing benzofuran moiety / Siddiqui N. J., IdreesM., Khati N. T., Dho M. G. // *S. Afr. J. Chem.* – 2013. – Vol. 66. – P. 248–253.
6. Rajasekaran S. Design, synthesis, anti-bacterial and in vitro anti-oxidant activity of substituted 2H-benzopyran-2-one derivatives / Rajasekaran S., Rao G.K., Pai S., Ranjan A. // *Int. J. ChemTech Res.* – 2011. – Vol. 3. – P. 555–559.
7. Anthony P. Regioselectivesynthesisof 1,4-disubstituted 1,2,3-bistriazoles and their anti-fungal and anti-oxidant evaluation / Anthony P., Bashir N., Parveen R. // *Asian J. Biomed. Pharm. Sci.* – 2014, – Vol. 4, – P. 9–13.
8. Pophale R. A. Synthesis and evaluation of novel phthalimide derivatives as analgesic and anti-inflammatory agents / Pophale R. A., Deodhar M. N. // *Der Pharm. Chem.* – 2010. – Vol. 2. – P. 185–193.
9. Phoebe F. Lamie. Design, Synthesis and Evaluation of Novel Phthalimide Derivatives as in Vitro Anti-Microbial, Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Agents / Phoebe F. Lamie, John N. Philoppes, Ahmed O. El-Gendy, Lucie Rarova, Jiri Gruz // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – P. 16620–16642.
10. Shiradkar M. R. Synthesis and anti-convulsant activity of clubbed thiazolidinone-barbituric acid and thiazolidinone–triazole derivatives / Shiradkar M. R., Ghodake M., Bothara K. G., Bhandari S. V., Nikalje A., Akula K. C., Desai N. C., Burange P. J. // *ARKIVOC*. – 2007. – Vol. XIV. – P. 58–74.
11. Moffet R. S. Central Nervous System Depressants. VII.1 pyridylcoumarins. *J. Med. Chem.* –1964. – Vol. 7. – P. 446–449.
12. Mavrova A. T., Wesselinova D., Tsenov Y. A., Denkova P. Synthesis, cytotoxicity and effects of some 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives on immunocompetent cells / Mavrova A. T., Wesselinova D., Tsenov Y.A., Denkova P. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – P. 63–69.
13. Pertino M. W. Synthesis and anti-proliferative activity of some novel triazole derivatives from dehydroabiatic acid / Pertino M. W., Verdugo V., Theoduloz C., Hirschmann G. S. // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19. – P. 2523–2535.
14. Sharma V. Exploring potential of 1,2,4-triazole: A brief review. / Sharma V., Shrivastava B., Bhatia R., Bachwani M., Bachwani M., Khandelwal R., Ameta J. // *Pharmacol. Online*. – 2011. – Vol. 1. – P. 1192–1222.
15. Болдырев Б. Г. Противомикробная и физиологическая активность эфиров тиосульфокислот и возможные пути их практического использования в различных областях народного хозяйства / Б. Г. Болдырев, Т. К. Билозор, П. И. Влязло [и др.] // *Биоповреждения в промышленности*. – Горький: ГГУ. – 1983. – С. 44–52.
16. Trost B. M. Alpha-Sulphenylated Carbonyl Compounds in Organic Synthesis / Trost B. M. // *Chem. Rev.* – 1978. – No. 78. – P. 363.
17. Менька Н. Я Синтез S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти / Менька Н. Я., Василюк С. В., Наконечна А. В., Баранович Д. Б., Шиян Г. Б., Лубенець В. І. // *Хімія, технологія речовин та їх застосування: Вісник Національного університету “Львівська політехніка”*. – 2015. – № 812. – С. 274–280.
18. Filimonov D. A. Prediction of biological activity spectrum for organic compounds / Filimonov D. A., Poroikov V. V. // *Rus. Chem. J.* – 2006. – Vol. 50. – P. 66–75.
19. Lagunin A. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction / Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // *Molecular Informatics*. – 2011. – Vol. 30(2–3). – P. 241–250.