

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики

Том 12, № 2(30), травень – серпень 2019 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)

проф. І. Ф. Беленічев (Запоріжжя)

проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)

проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)

проф. В. А. Візір (Запоріжжя)

проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)

проф. В. В. Гладишев (Запоріжжя)

проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)

проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)

акад. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)

проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)

проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)

проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)

проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)

проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)

д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)

акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України,

проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)

д-р мед. наук Джаннато Пагано (Неаполь, Італія)

проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)

проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)

проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)

проф. Е. Л. Тарасявичюс (Каунас, Литовська Республіка)

д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)

проф. Клара Шертаєва (Шимкент, Республіка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)

A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)

L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)

Roland Frankenberger (Memphis, USA)

O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)

M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)

S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)

Igor Mucha (Wroclaw, Poland)

O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Gennaro Pagano (Naple, Italy)

M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)

Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)

V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)

E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)

S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)

B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)



Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований

ДАК України в галузі фармацевтичних та медичних наук,
(Наказ Міністерства освіти і науки України
№ 1328 від 21.12.2015 р.)

Журнал включений

до міжнародних наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу, рецензуються за процедурою Double-blind.
Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. Вернадського для вільного доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ
протокол № 11 від 26.06.2019 р.
Підписано до друку
27.06.2019 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого відділу
В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка
Ю.В. Полулан

Адреса редакції і видавця:

69035, Україна,
м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x84/8.
© Папір крейдяний,
безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 6/19.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 12 No. 2 2019

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2019



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Бігдан О. А.

Фізико-хімічні властивості 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-арилетанонів та їхніх відновлених систем

Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С.

Створення, дослідження фізичних і хімічних властивостей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот і солей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот

Чабан Т. І., Огурцов В. В., Матійчук В. С., Гончаренко О. В., Чабан І. Г.

Синтез деяких нових N заміщених 5-гідрокси-7-метил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-онів як потенційних біологічно активних речовин

Кречун А. В., Михайленко О. О., Ковальов С. В., Орлова Т. Г.

Скринінг накопичення біологічно активних речовин в ірисі угорському впродовж вегетаційного періоду

Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О.

Дослідження фотосинтезувальних пігментів трави канни садової деяких сортів

Іосипенко О. О., Кисличенко В. С., Омельченко З. І.

Мінеральний склад листя кабачків

Варинський Б. О., Карпун Є. О., Парченко В. В., Панасенко О. І., Киричко Б. П., Гиренко І. В.

Розробка методики визначення та дослідження піперидиній 2-((5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату у молоці корів через 12 годин після введення

Олійников Д. С., Каплаушенко А. Г.

Обґрунтування підходу до розроблення технології виготовлення таблеток ізосорбиду динітрату з модифікованим вивільненням

Кухтенко А. С., Гладух Е. В.

Разработка состава таблеток Кардиостен с использованием метода математического планирования эксперимента

Корнієвський Ю. І., Одинцова В. М., Корнієвська В. Г., Кандибей Н. В., Богуслаєвська Н. Ю.

Технологія виробництва та хромато-мас-спектроскопія настоек валеріани лікарської

ORIGINAL RESEARCH

116 Bihdan O. A.

Physical-chemical properties of 2-((5-(3,4-fluorophenyl)-4-R₂-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-1-arylethanons and their reduced systems

123 Ihnatova T. V., Kaplaushenko A. H., Frolova Yu. S.

Creation, study of physical and chemical properties of 2-((4-R-5-phenethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids and salts of 2-((4-R-5-phenethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid

129 Chaban T. I., Ohurtsov V. V., Matiichuk V. S., Honcharenko O. V., Chaban I. H.

Synthesis of some new N substituted 5-hydroxy-7-methyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones as potential biologically active compounds

135 Krechun A. V., Mikhailenko O. O., Kovalev S. V., Orlova T. H.

Screening of accumulation of biologically active substances of *Iris hungarica* during vegetation period

141 Kyslychenko O. A., Protska V. V., Zhuravel I. O.

The study of photosynthesis pigments of *canna hybrida* herb of some varieties

148 Iosypenko O. O., Kyslychenko V. S., Omelchenko Z. I.

Mineral composition of vegetable marrows leaves

153 Varynskyi B. O., Karpun Ye. O., Parchenko V. V., Panasenko O. I., Kyrychko B. P., Hyrenko I. V.

Development of determination method and study of piperidinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in milk of cows in 12 hours after administration

160 Oliinykov D. S., Kaplaushenko A. H.

Substantiation of manufacture technology development for the tablets of isosorbide dinitrate with modified release

166 Kukhtenko O. S., Hladukh Ye. V.

Development of the composition of the tablets "Cardiosten" using the method of mathematical planning of the experiment

172 Korniiievskiy Yu. I., Odyntsova V. M., Korniiievskaya V. H., Kandybei N. V., Bohuslavskaya N. Yu.

Production technology and chromatography-mass spectroscopy of the *valeriana officinalis* tinctures



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Хромильова О. В.

Щодо поєднання гліцину та тіотриазоліну в одній лікарській формі

Зарічна Т. П., Райкова Т. С., Британова Т. С., Ассані Досі Райнна

Маркетингове дослідження національного ринку антиаритмічних лікарських засобів

Костюк І. А., Косяченко К. Л.

Інтегрований ABC/VEN-аналіз лікарських призначень при фармакотерапії бронхіальної астми в дітей

Карпюк У. В., Чолак І. С., Ємельянова О. І., Кисличенко В. С.

Аналіз обсягів реалізації рослинних лікарських засобів із кровоспинною дією

Гала Л. О.

Методологія формування системи національних стандартів належної аптечної практики та стандартних операційних процедур

Аніщенко М. А.

Антикорупційний менеджмент у закладах охорони здоров'я: правовий аспект

ОГЛЯДИ

Соловійов О. С.

Організація діяльності аптек

Кузнєцова Л. П., Панасенко М. О.

Коморбідна патологія у хворих на множинну мієлому

Возний О. В., Германчук С. М., Струк В. І., Біда В. І., Погоріла А. В.

Стан і перспективи розвитку стоматологічної допомоги населенню України

ORIGINAL RESEARCH

181 Khromylova O. V.

Combination of glycin and thiotriazolin in a single medicinal form

186 Zarichna T. P., Raikova T. S., Brytanova T. S., Assani Doshi Rainna

Marketing research of the national antiarrhythmic drugs market

190 Kostiuk I. A., Kosiachenko K. L.

Integrated ABC/VEN-analysis of medicinal prescribing in pharmacotherapy of bronchial asthma in children

196 Karpiuk U. V., Cholak I. S., Yemelianova O. I., Kyslychenko V. S.

Analysis of sales volumes of herbal remedies with hemostatic effect

202 Hala L. O.

Methodology of the formation of National standards of Good Pharmacy practice and standard operating procedures system

209 Anishchenko M. A.

Anti-corruption management in the health care system: the legal aspect

REVIEW

215 Soloviov O. S.

Organization of pharmacy

222 Kuznietsova L. P., Panasenko M. O.

Comorbidities in patients with multiple myeloma

228 Voznyi O. V., Hermanchuk S. M., Struk V. I., Bida V. I., Pohorila A. V.

State and development prospects of dental care for the Ukrainian population

Міжнародна індексація журналу / Indexing

Ulrich's Periodicals Directory (США)

Worldcat (США): http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.uran.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page

Index Copernicus: <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++++,p5664,3.html>

BASE (Bielefeld Academic Search Engine): <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=uri%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcreesen&newsearch=1>

Google Scholar (Академія): <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRcgAAAAJ&hl=ru>

ROAD (Франція): http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5

Publons: <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>

East View: <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>

eLibrary(РІНЦ): <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



Створення, дослідження фізичних і хімічних властивостей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот

Т. В. Ігнатова^{A-C,D,F}, А. Г. Каплаушенко^{C,E,F}, Ю. С. Фролова^{*A,C-F}

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Синтезом тіопохідних, що містять 1,2,4-тріазол, займається велика кількість вітчизняних і закордонних вчених-синтетиків. Створено величезний масив лікарських засобів на основі 3-тіо-1,2,4-тріазолу, серед них – ітраконазол, флуконазол, вориконазол, летрозол, тіотриазолам. Виявлено, що найбільша кількість лікарських засобів на основі цієї гетероциклічної системи створена на основі солей 1,2,4-тріазолу, тому синтез кислот і солей, похідних 1,2,4-тріазолу, є актуальним.

Мета роботи – цілеспрямований пошук і створення нових біологічно активних сполук, похідних 5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, що мають низькі показники токсичності, а також встановлення їхніх фізико-хімічних параметрів.

Матеріали та методи. Температуру плавлення визначили капілярним способом на приладі ПТП. Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (Elementar Vario, Німеччина). ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі Specord 200 (Specord, Німеччина) в ділянці 4000–500 см⁻¹. ¹H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300» (Varian, США) і розшифровували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC (Agilent Technologies, США) з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120.

Результати. Запропонували 2 способи отримання 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних) кислот. На наступному етапі отримали солі 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот, взаємодією 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот із солями Cu²⁺, K⁺ та Na⁺ у лужному середовищі або метиламіном (етиламіном, бутиламіном) у спиртовому середовищі. Будову всіх синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрією та ¹H ЯМР-спектрометрією, а їхню індивідуальність – хроматографічно.

Висновки. Під час синтетичних досліджень одержали 12 нових, не описаних раніше сполук. Розроблено препаративні методики синтезу 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот. Структуру синтезованих сполук підтверджено за допомогою комплексу сучасних методів дослідження.

Создание, исследование физических и химических свойств 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот и солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот

Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова

Синтезом тиопроизводных, содержащих 1,2,4-тріазол, занимается большое количество отечественных и зарубежных ученых-синтетиков. Создан огромный массив лекарственных средств на основе 3-тіо-1,2,4-тріазола, среди которых итраконазол, флуконазол, вориконазол, летрозол, тиотриазолам. Установлено, что наибольшее количество лекарственных средств на основе названной гетероциклической системы создано на основе солей 1,2,4-тріазола, поэтому актуальным остается синтез кислот и солей, производных 1,2,4-тріазола.

Цель работы – целенаправленный поиск и создание новых биологически активных соединений, производных 5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, которые проявляют низкие показатели токсичности, а также установление их физико-химических параметров.

Материалы и методы. Температура плавления определена капілярным способом на приборе ПТП. Элементный состав соединений установлен на элементном анализаторе Elementar Vario L cube (Elementar Vario, Германия). ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрофотометре Specord 200 (Specord, Германия) в области 4000–500 см⁻¹. ¹H ЯМР-спектры зарегистрированы.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ

УДК: 547.792'292+547.792'292-38].05.03/.04
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.2.170973



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/170973>

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 123–128

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, синтез, фізичні та хімічні властивості.

*E-mail: yuliia_hulina@ukr.net.

Надійшла до редакції: 12.04.2019 // Після доопрацювання: 07.05.2019 // Прийнято до друку: 14.05.2019

стрированы на спектрофотометре ядерного магнитного резонанса «Varian VXR-300» (Varian, США) и расшифрованы с помощью компьютерной программы ADVASP 143. Хромато-масс-спектральные исследования проведены на жидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC (Agilent Technologies, США) с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120.

Результаты. Предложены 2 способа получения 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановых(пропановых, бензойных) кислот. На следующем этапе получены соли 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановых кислот, взаимодействием 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановых кислот с солями Cu^{2+} , K^+ и Na^+ в щелочной среде или метиламином (этиламиноном, бутиламиноном) в спиртовой среде. Строение всех синтезированных соединений подтверждено комплексным использованием элементного анализа, ИК-спектрофотометрией и ^1H ЯМР-спектрометрией, а их индивидуальность – хроматографически.

Выводы. В ходе синтетических исследований получили 12 новых, не описанных ранее соединений. Разработаны препаративные методики синтеза 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановых(пропановых, бензойных)кислот и солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)этановых кислот. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью комплекса современных методов исследования.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, синтез, физические и химические свойства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 2(30). – С. 123–128

Creation, study of physical and chemical properties of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids and salts of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid

T. V. Ihnatova, A. H. Kaplaushenko, Yu. S. Frolova

A large number of native and foreign scientists are involved in the synthesis of 3-thio-1,2,4-triazole. Today, a huge number of drugs based on 3-thio-1,2,4-triazole has been created, including itraconazole, fluconazole, voriconazole, letrozole, thiotriazoles. It was revealed that the largest number of drugs based on the above-mentioned heterocyclic system is based on the salts of 1,2,4-triazole, therefore, the synthesis of acids and salts of 1,2,4-triazole is relevant.

The purpose of the work is targeted search and creation of new biologically active compounds, derivatives of 5-phenethyl-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-thioles, which exhibit low toxicity, as well as establishment of their physical-chemical properties.

Materials and methods. The melting point has been determined by the capillary method on the PTP device. The elemental composition of the compounds has been determined on the elemental analyzer Elementar Vario L cube (Elementar Vario, Germany). The IR spectra of the synthesized compounds have been recorded on a Specord 200 (Specord, Germany) spectrophotometer in the range of 4000–500 cm^{-1} . The ^1H NMR spectra have been recorded on a Varian VXR-300 (Varian, USA) nuclear magnetic resonance spectrophotometer and decoded using the ADVASP 143 computer program. Chromato-mass spectral studies have been performed on Agilent 1260 Infinity HPLC (Agilent Technologies, USA) liquid chromatograph equipped with an Agilent 6120 mass spectrometer.

Results. Two methods for the creation of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids have been proposed. At the next stage, salts of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acids were obtained by the interaction of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acids with salts of Cu^{2+} , K^+ and Na^+ in an alkaline medium or with methylamine (ethylamine, butylamine) in an alcohol medium. The structure of all synthesized compounds was confirmed by the complex use of elemental analysis, IR spectrophotometry and ^1H NMR spectrometry, and their individuality was proved chromatographically.

Conclusions. During the synthetic studies 12 new, not previously described compounds were received. Preparative synthesis procedures for 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids and salts of 2-((4-*R*-5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acids were created. The structure of the synthesized compounds was confirmed using a complex of modern research methods.

Key words: 1,2,4-triazole, synthesis, physical and chemical properties.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (2), 123–128

Синтезом тіопохідних, що містять 1,2,4-тріазол, займається велика кількість вітчизняних [1–3] і закордонних учених-синтетиків [4–6]. Основними перевагами синтезованих сполук, похідних названого гетероциклу, є широкий спектр біологічної активності та низькі показники гострої токсичності. Виходячи з цього, створено величезний масив лікарських засобів, на основі 3-тіо-1,2,4-тріазолу, серед них – ітраконазол [7], флуконазол [8], вориконазол [9], летрозол [10], тіотріазолам [11].

Провівши аналіз фармацевтичного ринку України та інших країн, виявили, що найбільша кількість лікарських засобів на основі цієї гетероциклічної системи створена на основі солей 1,2,4-тріазолу [12,13]. Цей факт вказує, що синтез кислот і надалі солей, похідних 1,2,4-тріазолу, є актуальним і має важливе практичне значення.

Мета роботи

Цілеспрямований пошук і створення нових біологічно активних сполук, похідних 5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, що мають низькі показники токсичності, а також встановлення їхніх фізико-хімічних параметрів.

Матеріали і методи дослідження

Всі розчинники і реагенти було придбано у комерційних постачальників (країна виробник: Німеччина, США) та використані без додаткового очищення. Застосовані у даній роботі хімічні реактиви використано з маркуванням чисті для аналізу (ч.д.а.) або хімічно чисті (х.ч.).

Фізико-хімічні властивості сполук дослідили методами, що наведені у Державній Фармакопеї України [14,15].

Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М) [14,15].

Елементний склад сполук встановили на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (Elementar Vario, Німеччина) (стандарт – сульфаніламід).

ІЧ-спектри синтезованих сполук записали у таблетках калію броміду (концентрація речовини 1 %) на спектрофотометрі Specord 200 (Specord, Німеччина) в ділянці 4000–500 см⁻¹ (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – $\tau = 3$ с, час сканування 33 хв). Таблетки приготовані спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням.

¹H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300» (Varian, США), розчинник – DMSO-D₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Розшифрували за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143.

Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC (Agilent Technologies, США) з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспрєї (ESI)) [16].

Результати та їх обговорення

2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанові(пропанові, бензойні)кислоти (сполуки 7-12, *рис. 1*) отримали 2 способами: кислотним і лужним гідролізом 2-(5-фе-

нетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)нітрилів (1–6). При цьому потрібно наголосити, що гідроліз із кислотою хлоридною дає вищі виходи цільового продукту та може бути рекомендований вченим-синтетикам як препаративний.

2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанові(пропанові, бензойні)кислоти (сполуки 7–12, *табл. 1*) є білими (7, 11) і жовтими (8, 9, 10, 12) кристалічними речовинами, що розчинні в розчинах лугів і в органічних розчинниках, нерозчинні у воді. Для дальшого аналізу сполуки (7–12) перекристалізовані з етанолу.

Солі 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (сполуки 13–18, *рис. 2*) отримують взаємодією 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (сполуки 8, 10) із солями Cu²⁺, K⁺ та Na⁺ в лужному середовищі (сполуки 13–15) або метиламіном (етиламіном, бутиламіном) у спиртовому середовищі (сполуки 16–18) при випаровуванні розчинника надалі (*рис. 2*)

Солі 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (сполуки 13–18, *табл. 2*) представлені коричневими (13, 14, 16), зеленою (15), жовтою (17) і помаранчевою (18) кристалічними речовинами, які розчинні у воді й органічних розчинниках. Для дальшого аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані з суміші етанол – вода 1:1.

Експериментальна частина

2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот (сполуки 7–12).

Таблиця 1. Фізико-хімічні властивості 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот (7–12)



Сполука	R	R ₁	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	Вихід, %	
					1 (NaOH)	2 (HCl)
7	H	(CH ₂) ₂	110–111	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	7	90
8	C ₂ H ₅	CH ₂	186–187	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S		78
9	H	C ₆ H ₄ -2	171–172	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	10	39
10	C ₆ H ₅	CH ₂	138–140	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S		82
11	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -2	125–126	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	15	86
12	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ -2	164–165	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ S		43

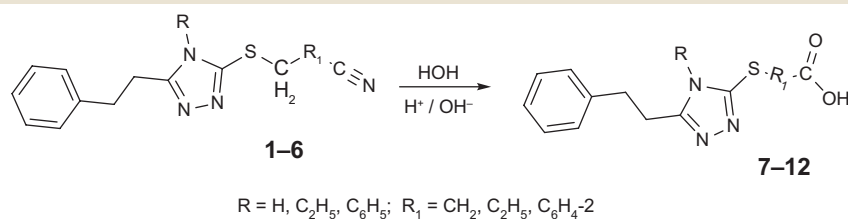
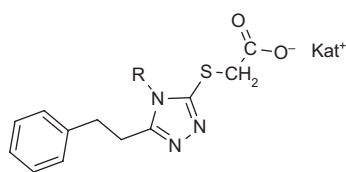


Рис. 1. Схема отримання 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот.

Таблиця 2. Фізико-хімічні властивості солей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (13–18)



Сполука	R	Kat ⁺	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	Вихід, %
13	C ₆ H ₅	Na ⁺	126–128	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ NaO ₂ S	70
14	C ₆ H ₅	K ⁺	97–98	C ₁₈ H ₁₆ KN ₃ O ₂ S	88
15	C ₂ H ₅	Cu ²⁺	155–157	C ₂₆ H ₂₀ CuN ₆ O ₄ S ₂	48
16	C ₂ H ₅	CH ₃ N ⁺ H ₃	142–143	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	42
17	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ N ⁺ H ₃	83–85	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	64
18	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ N ⁺ H ₃	143–145	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	73

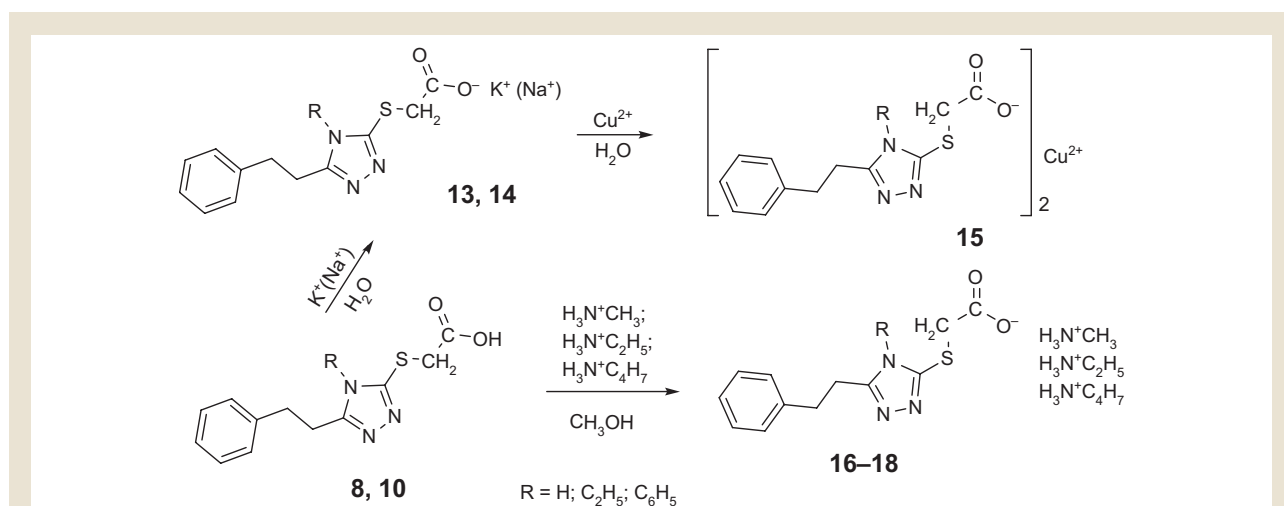


Рис. 2. Схема отримання солей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот.

Спосіб А (сполуки 7–12). 0,1 моль 2-(5-фенетил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіонітрилу змішують з 240 мл кислоти хлоридної, реакційну суміш збовтують, поки тверда речовина повністю не розчиниться. Суміш залишають при кімнатній температурі 5 діб. Надалі до розчину додають 1 л води та екстрагують ефіром: спочатку по 200 мл, потім трьома порціями по 125 мл. Ефір відганяють на паровій бані. Синтезовані кислоти розчинні в розчинах лугів і в органічних розчинниках, не розчинні у воді. Для дальшого аналізу сполуки (7–12) перекристалізовані з етанолу.

Спосіб Б (сполуки 7, 9, 11). В круглодонну колбу зі зворотним холодильником додають 1 моль 2-(5-фенетил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіонітрилу та 2 моль 25 % водного розчину натрій гідроксиду, кип'ячать до припинення виділення аміаку. Під час охолодження водний розчин підкислюють 20 % кислотою сульфатною. Синтезовані кислоти (7, 9, 11), відфільтровують, промивають водою та перекристалізовують з етанолу.

Солі 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (сполуки 13–18). У круглодонну колбу

завантажують 0,01 моль 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти, 0,01 моль водного розчину лугу (для сполук 13–14) та 0,005 моль солі Купруму (сполука 15). Для сполук 16–18 до 0,01 моль кислоти (сполуки 8, 10) додають 50 мл метилового спирту та 0,01 моль розчину метиламіну, етиламіну або бутиламіну відповідно. Отримані суміші нагрівають до повного розчинення. Після охолодження розчинник випаровують. Для дальшого аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані із суміші етанол – вода 1:1.

Будову всіх синтезованих сполук (7–18) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (табл. 3), ІЧ-спектрофотометрією (табл. 4) та ¹H ЯМР-спектрометрією (табл. 5), а їхню індивідуальність – хроматографічно (табл. 1, 2). Проаналізувавши результати елементного аналізу, виявили, що вони повністю відповідають структурі синтезованих молекул.

В ІЧ-спектрах сполук 7-18 (табл. 4) виявили смуги поглинання -C=N- груп у циклі при 1555–1483 см⁻¹, смуги поглинання ароматичного кільця при 1610–1590 см⁻¹, си-

Таблиця 3. Результати визначення елементного аналізу 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот (7–12) і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (13–18)

Сполука	Знайдено, %				Розраховано, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
7	56,32	5,43	14,17	11,58	56,30	5,45	15,15	11,56
8	57,70	5,89	14,44	11,02	57,71	5,88	14,42	11,00
9	62,74	4,67	12,93	9,83	62,75	4,65	12,91	9,85
10	63,72	5,04	12,39	9,47	63,70	5,05	12,38	9,45
11	64,59	5,40	11,90	13,09	64,57	5,42	11,89	9,07
12	68,83	4,75	10,49	7,97	68,81	4,77	10,47	7,99
13	–	–	11,66	8,84	59,82	4,46	11,63	8,87
14	–	–	11,11	8,47	57,27	4,27	11,13	8,49
15	–	–	12,92	9,85	44,23	3,71	12,90	9,84
16	61,62	6,01	15,15	8,68	61,60	5,99	15,12	8,65
17	62,82	5,82	14,64	8,37	62,81	5,80	14,65	8,38
18	59,32	7,75	15,38	8,82	59,31	7,74	15,37	8,80

Таблиця 4. Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот (7–12) і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (13–18)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	ν_{C-N} цикл.	ν_{Ar}	ν_{C-S}	$\nu^{s/as}_{COO^-}$	$\nu^{s/as}_{CH_2}$
7	1485	1610	690	1435/1621	–
8	1505	1595	600	1420/1610	2864/2940
9	1555	1605	680	1430/1621	–
10	1483	1590	678	1445/1600	2850/2940
11	1510	1612	693	1400/1615	2865/3000
12	1495	1598	690	1433/1620	2870/2840
13	1490	1610	689	1445/1600	–
14	1485	1605	685	1400/1625	2870/2940
15	1510	1600	690	1435/1615	–
16	1493	1590	685	1410/1610	2860/3000
17	1486	1598	680	1436/1621	–
18	1510	1605	675	1400/1610	–

Таблиця 5. ¹H ЯМР спектри 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот (7–12) і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот (13–18)

Сполука	ПМР (δ, м. ч., ТМС)
7	2.85–3.32 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.25–7.30 (5H, м, C ₆ H ₅); 12.22 (1H, с, COOH)
8	1.31 (2H, м, CH ₃); 2.80–4.13 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.22–7.26 (5H, м, C ₆ H ₅); 12.70 (1H, с, COOH)
9	2.80–2.90 (4H, м, 2(CH ₂)); 7.22–7.28 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.60–8.20 (4H, м, C ₆ H ₄); 11.17 (1H, с, COOH)
10	2.82–4.13 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.20–7.75 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 12.70 (1H, с, COOH)
11	1.29 (3H, м, CH ₃); 2.80–4.20 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.22–8.26 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 12.75 (1H, с, COOH)
12	2.80–2.90 (4H, м, 2(CH ₂)); 7.20–7.65 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 7.70–8.40 (4H, м, C ₆ H ₄); 12.70 (1H, с, COOH)
13	2.80–4.02 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.22–7.65 (10H, м, C ₆ H ₅)
14	1.31 (2H, с, CH ₃); 2.82–4.12 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.19–7.23 (5H, м, C ₆ H ₅)
15	1.41 (2H, с, CH ₃); 2.78–4.05 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.25–7.30 (5H, м, C ₆ H ₅)
16	1.31 (2H, с, CH ₃); 2.84–4.10 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.21–7.25 (5H, м, C ₆ H ₅)
17	2.80–4.08 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.20–7.70 (10H, м, 2(C ₆ H ₅))
18	1.42 (2H, с, CH ₃); 2.80–4.15 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.20–7.27 (5H, м, C ₆ H ₅)

метричної CH₂-групи при 2870–2850 см⁻¹, асиметричної CH₂-групи при 3000–2840 см⁻¹ і, найголовніше, смуги поглинання симетричної/асиметричної COO-групи в межах 1445–1400 см⁻¹ / 1625–1600 см⁻¹ (табл. 4).

У ¹H ЯМР-спектрах синтезованих сполук (табл. 5) містяться сигнали протонів метиленових (2.80–4.12 м.ч.) і метильних (1.29–1.42 м.ч.) груп. Протон карбоксильної групи присутній у молекулах кислот (7–12) при (11.17–12.75 м.ч.). Сполуки 7–18 містять сигнали протонів ароматичного кільця (7.19–8.40 м.ч) (табл. 5).

Надалі планується дослідження біологічної дії всіх синтезованих сполук.

Висновки

1. Розробили препаративні методики синтезу 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот і солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот.

2. Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою комплексу сучасних методів дослідження: ІЧ-спектрофотометрії, ¹H ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Ігнатова Т. В., заочний аспірант, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізіологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Фролова Ю. С., асистент каф. фізіологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Игнатова Т. В., заочный аспирант, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. физиологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Фролова Ю. С., ассистент каф. физиологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Ihnatova T. V., Aspirant, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Kaplaushenko A. H., Dr.Hab., Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Frolova Yu. S., Assistant of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

[1] Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-тріазолу : монографія / А. Г. Каплаушенко, Ю. Г. Самелюк, Ю. М. Кучерявий та ін. Запоріжжя, 2016. 178 с.

[2] Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*. 2018. Т. 1. №10. P. 26–30.

[3] Rud A. M., Kaplaushenko A. G., Yurchenko I. O. Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Запорожський медичний журнал*. 2018. Т. 20. №1(106). С. 105–109. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.122126

[4] Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout / J.-W. Wu, L. Yin, Y.-Q. Liu, et al. *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2019. Vol. 29. Issue 3. P. 383–388. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.12.036

[5] Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives / A. A. Hassan, N. K. Mohamed, A. A. Aly, et al. *ChemistrySelect*. 2019. Vol. 4. Issue 2. P. 465–468. doi: 10.1002/slct.201802870

[6] Catalyst– and solvent-free synthesis of 2-fluoro-N-(3-methylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted fries rearrangement: X-ray structural and theoretical studies / R. Arango-Daraviña, D. Becerra, et al. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. 2019. Vol. 75. Part 3. P. 359–371. doi: 10.1107/S2053229619002572

[7] The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis / Y. Tang, F. Yu, L. Huang, et al. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2019. Vol. 33. Issue 1. P. 644–668. doi: 10.1002/jcla.22644

[8] Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia / E. Lindberg, H. Hammarström, N. Ataollahy, et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. Issue 1. P. 3838–3850. doi: 10.1038/s41598-019-40280-8

[9] Gautier-Veyret E., Truffot A., Bailly S. Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2019. Vol. 33. Issue 2. P. 232–238. doi: 10.1111/fcp.12422

[10] Randomized phase II study evaluating pabociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor–positive early breast cancer: Pallet trial / S. Johnston, S. Puhalla, D. Wheatley, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37. Issue 3. P. 178–189. doi: 10.1200/JCO.18.01624

[11] Mitwally M. F., Casper R. F. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001. Vol. 75. Issue 2. P. 305–309. doi: https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01705-2

[12] Встановлення показників діуретичної дії (3-тіо-4-R-4H-1,2,4-тріазол-5-іл) (феніл)метанолів та їх похідних / А. М. Рудь, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. №2. С. 215–219. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.134004

[13] Гуліна Ю.С., Каплаушенко А. Г. Синтез і фізико-хімічні властивості 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот та їх солей. *Актуальні питання*

фармацевтичної і медичної науки та практики. 2016. №2. С. 32–37. doi: 10.14739/2409-2932.2016.2.71115

[14] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків : PIPEГ, 2001. 556 с.

[15] Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків : PIPEГ, 2004. 1 допов. 520 с.

[16] Казіцина Л. А., Куплетская Н. Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР– и масс-спектрологии в органической химии. Москва : МГУ, 1979. 240 с.

References

[1] Kaplaushenko, A. H., Sameliuk, Yu. H., & Kucheriavyi, Yu. M. (2016) *Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Practical value and application of derivatives of 1,2,4-triazole]*. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].

[2] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2018) Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*, 1(10), 26–30.

[3] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., & Yurchenko, I. O. (2018) Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Zaporozhye medical journal*, 20, 1(106), 105–109. doi: 10.14739/2310-1210.2018.1.122126

[4] Wu, J.-W., Yin, L., Liu, Y.-Q., Zhang, H., Xie, Y. F., Wang, R. L., & Zhao, G. L. (2019) Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout. *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 29(3), 383–388. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.12.036

[5] Hassan, A. A., Mohamed, N. K., Aly, A. A., Bräse, S., & Nieger, M. (2019) Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives. *ChemistrySelect*, 4(2), 465–468. doi: 10.1002/slct.201802870

[6] Moreno-Fuquen, R., Arango-Daraviña, K., Becerra, D., Castillo, J. C., Kennedy, A. R., & Macías, M. A. (2019) Catalyst– and solvent-free synthesis of 2-fluoro-N-(3-methylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted fries rearrangement: X-ray structural and theoretical studies. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 75(Pt 3), 359–371. doi: 10.1107/S2053229619002572

[7] Tang, Y., Yu, F., Huang L., & Hu, Z. (2019) The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(1), e22644. doi: 10.1002/jcla.22644

[8] Lindberg, E., Hammarström, H., Ataollahy, N., & Kondori, N. (2019) Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. *Scientific Reports*, 9(1), 3838–3850. doi: 10.1038/s41598-019-40280-8

[9] Gautier-Veyret, E., Truffot, A., Bailly, S., Fonrose, X., Thiebaut-Bertrand, A., Tonini, J., et al. (2019) Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 33(2), 232–238. doi: 10.1111/fcp.12422

[10] Johnston, S., Puhalla, S., Wheatley, D., Ring, A., Barry, P., Holcombe, C., et al. (2019) Randomized phase II study evaluating pabociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor–positive early breast cancer: Pallet trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(3), 178–189. doi: 10.1200/JCO.18.01624

[11] Mitwally, M. F., & Casper, R. F. (2001) Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*, 75(2), 305–309. doi: https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)01705-2

[12] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., Pругло, Ye. S., & Frolova, Yu. S. (2018) Встановлення показників діуретичної дії (3-тіо-4-R-4H-1,2,4-тріазол-5-іл) (феніл)метанолів та їх похідних [Establishment of diuretic activity indicators for (3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanols and their derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 215–219. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.134004

[13] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2016) Синтез і фізико-хімічні властивості 2-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот та їх солей [Synthesis and physical-chemical properties of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-acetic (propanoic), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthiomethyl)-benzoic acids and their salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 32–37. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2016.2.71115

[14] (2001) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv: RIREG. [in Ukrainian].

[15] (2004) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Kharkiv: RIREG. [in Ukrainian].

[16] Kazicyna, L. A., & Kupletskaya, N. B. (1979) *Primenenie UF-, IK-, YaMR– i MASS-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectroscopy in Organic Chemistry]*. Moscow: Izd-vo Mosk. un-ta. [in Russian].