

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ІГНАТОВА ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА

УДК 547.792'286.2.03/.04.057

ДИСЕРТАЦІЯ

«СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 4-R-5-
ФЕНЕТИЛ-2,4-ДИГІДРО-3H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ЗАМІЩЕНИХ»

22 «Охорона здоров'я»

226 «Фармація, промислова фармація»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Т. В. Ігнатова

Науковий керівник Каплаушенко Андрій Григорович, доктор фармацевтичних
наук, професор

Запоріжжя – 2021

АНОТАЦІЯ

Ігнатова Т. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 4-R-5-фенетил-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх заміщених. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2021.

Дисертаційна робота є однією з актуальних праць у фармацевтичній галузі. Дана наукова робота містить основні аспекти синтезу, дослідження фізико-хімічних властивостей та пошуку нових біологічно активних сполук на основі похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Досліджувані сполуки володіють низькими показниками токсичності та високими значеннями фармакологічної дії, та в подальшому можуть стати основою для створення нових перспективних лікарських препаратів. При цьому в ході проведеного дослідження до поглибленого вивчення рекомендовано 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін, що має високі показники антигіпоксичної дії. Для даної сполуки розроблено та затверджено проекти лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проєкт «Методів контролю якості» на субстанцію для виготовлення нестерильних лікарських засобів.

В ході ретельного аналізу літературних джерел, встановлено, що фармацевтична галузь має велику кількість питань, що потребують негайного вирішення. Серед них є цілеспрямований пошук і створення нових похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, що мають широкий спектр біологічної дії і низькі значення показників токсичності. В дисертаційній роботі проаналізовано та встановлено закономірності впливу замісників по ядру 1,2,4-тріазолу на біологічну активність. Особлива увага приділялась зміні

фармакологічної дії при заміні атому Сульфуру на атом Нітрогену в третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу, що стало метою нашого дослідження.

В результаті проведеного наукового дослідження адаптовано вже відомі методики синтезу 3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, в основі яких є використання карбонових кислот в якості вихідних речовин із алкільними, арильними та гетерильними замісниками.

Для створення нових 2-[{5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів в якості вихідної речовини використано 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіон. Реакцію здійснено завдяки додаванню галогенонітрилів (хлорацетонітрилу, 2-хлорбензонітрилу, 3-хлорпропанонітрилу) до відповідного тіону у лужно-спиртовому середовищі.

Виходячи з літературних джерел створено ряд 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот. Даний клас сполук отримано з 2-[{5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів. Кислоти одержані завдяки кислотному і лужному гідролізу. Слід зазначити, що вихід продуктів реакції при взаємодії з кислотою хлоридною значно вищий і цей спосіб може бути рекомендований як препаративний.

Для збільшення розчинності синтезованих раніше 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот та для створення нових сполук з низькими показниками токсичності та широким спектром фармакологічної дії, створено ряд неорганічних та органічних солей, похідних вищезазначених кислот.

Калієві та натрієві солі 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот отримано взаємодією відповідних кислот з розчинами калій або натрій гідроксиду, середовище – водне, в подальшому розчинник випаровували. Купрум (II) 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат отримано взаємодією натрій 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноату з купрум (II) сульфатом. Солі 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних)

кислот з органічними основами (метиламіном, диетиламіном та бутиламіном) отримані завдяки розчиненню відповідних солей в етанолі у присутності амінів та подальшим випаровуванням розчинника.

Алкіл-2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідати отримано насиченням 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів током сухого гідроген хлориду у спиртовому середовищі (пропанол-1 або бутанол-1), при цьому реакційна суміш постійно охолоджувалась до -5°C .

В подальшому отримані 5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли. Реакцію алкілування 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів галоїдними алканами (йодметан, 1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромнонан, 1-бромдекан) проведено у спиртовому середовищі з додаванням еквімолярної кількості натрій гідроксиду. Даний клас сполук піддавали окисненню II-валентного атому Сульфуру до VI-валентного стану. Окиснення здійснювали завдяки дії надлишку 33% розчину гідроген пероксиду на відповідний тіоалкіл в середовищі концентрованої кислоти етанової при кімнатній температурі, або при нагріванні реакційної суміші з отриманням 5-фенетил-4-R-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів.

Реакцією 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів з 5-аміно-2-хлорпіридином проведеною у середовищі пропанолу-1 отримано 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни, що в подальшому дало змогу створити нові класи біологічно активних сполук. Так завдяки взаємодії 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів з відповідними альдегідами (50%-вим розчином формальдегіду, 30%-вим розчином ацетальдегіду, бензальдегідом, 2-гідроксибензальдегідом, 4-фторбензальдегідом, 4-метоксибензальдегідом) у середовищі кислоти етанової отримано 6-[[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни. Даний клас сполук піддавався селективному відновленню подвійного зв'язку аліфатичної іміногрупи $\text{C}=\text{N}$. В якості відновлювального агенту було обрано натрій боргідрид, реакцію проводили у середовищі диметилформаміду.

Для створення нових біологічно активних сполук була проведена спроба заміни атом Сульфуру у третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу на атом Нітрогену, що дозволило отримати 5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-амін і його похідні. Синтез 5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-аміну проведено завдяки двогодинному кип'ятінню аміногуанідингідрохлориду з кислотою гідрокоричною у сильно лужному середовищі.

В рамках дисертаційної роботи синтезовані 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни. Означений клас сполук отримано взаємодією 5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-аміну та відповідного альдегіду (30%-вий водний розчин ацетальдегіду, бензальдегіду, 2-гідроксибензальдегіду, 3-нітробензальдегіду, 3-метоксибензальдегіду, 4-фторбензальдегіду, 3,4-метилendioксибензальдегіду, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегіду). Реакція відбувалась за кімнатної температури, середовищем для синтезу виступила кислота етанова. Серед сполук даного класу знайдено речовини з високими показниками протимікробної, протигрибкової, антиоксидантної та антигіпоксичної активності.

В подальшому 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни піддавались відновленню під дією натрій боргідриду, в якості середовища використано диметилформамід. В ході проведення реакції відновлення подвійного аліфатичного зв'язку C=N- групи отримано 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанаміни.

На наступному етапі синтезовано *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовини. В якості вихідної речовини використано 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін. Реакція відбувалась у середовищі 1,4-діоксану при взаємодії аміну з відповідними ізотіоціанатами (метил- та етилізотіоціанат).

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 підтверджено методом високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії.

В результаті досліджень дисертаційної роботи синтезовано близько 100 нових сполук, а саме 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазоли і їх похідні для яких вивчено різні види фармакологічної дії, що дало змогу виявити найактивніші молекули та встановити закономірності «структура-дія».

Дослідження біологічної активності синтезованих сполук 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 (виконавець д. фарм. н. Пругло Є. С.) та в лабораторії мікробіологічних досліджень (виконавець к. мед. н. Поліщук Н. М.).

На першому етапі біологічної частини дисертаційної роботи проведено прогнозування гострої токсичності похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу за допомогою програми GUSAR-online. Комп'ютерний прогноз гострої токсичності похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу здійснено за структурними формулами сполук в інтернет-версії програми GUSAR-online. Он-лайн прогноз проведено для 36 сполук похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Згідно з отриманими результатами GUSAR-online прогнозу, для тестованих похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу середня летальна доза LD₅₀ становить при введенні: внутріочеревинно - від 124,2 до 919,2 мг / кг, внутрішньовенно - від 56,1 до 384,5 мг / кг, перорально - від 332,9 до 1910,0 мг / кг і підшкірно - від 287,4 до 2396,0 мг / кг.

В ході дослідження біологічної активності синтезованих похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу знайдено речовини, що проявили високі показники протимікробної та прогрибкової, гіпоглікемічної, жарознижуючої, антиоксидантної та антигіпоксичної дії. Саме це дало змогу рекомендувати для більш поглибленого вивчення 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін як потенційний антигіпоксичний та антиоксидантний активний фармацевтичний інгредієнт, 5-фенетил-4*H*-1,2,4-

тріазол-3-іл-1-(2-метилфеніл)метанімін та 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(3-метоксіфеніл)метанімін перевищили показники протимікробної та протигрибкової активності препарату порівняння, бутанамоніум 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат можна рекомендувати як потенційний гіпоглікемічний засіб, 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанова кислота показала високі результати жарознижуючої активності.

Встановлено закономірності впливу замісників по С₄-атому ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні тіо- на аміногрупу в третьому положенні вищезазначеного гетероциклу, в тому числі:

– при введенні С₄ положення ядра 1,2,4-тріазолу фенільного замісника спостерігається підвищення токсичності речовин майже в усіх випадках. При цьому похідні 5-фенетил-4-феніл-3-тіо-1,2,4-тріазолу мають достатньо високі показники антипіретичної та гіпоглікемічної активності в разі заміщення за атомом Сульфору сполук та у порівнянні з 3-аміно-1,2,4-тріазолами;

- гідроліз 2-[{5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів призводить до зниження показників гострої токсичності синтезованих відповідних кислот, при цьому знайдено сполуки, що проявляють високі показники жарознижуючої дії;

– переходом до солей 5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-ілтіометилбензойних кислот вдалося підвищити показники гіпоглікемічної та антигіпоксичної дії, при цьому гостра токсичність даного класу сполук є достатньо низькою;

– при заміні тіо- на аміно-групу в третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу спостерігається незначне зниження токсичності та підвищення показників протимікробної, протигрибкової, антигіпоксичної та антиоксидантної дії.

В ході дослідження біологічної активності для поглибленого вивчення рекомендовано ряд сполук, що за своєю дією (протимікробною, протигрибковою, гіпоглікемічною, антипіретичною, антигіпоксичною та антиоксидантною) перевищують показники референс-препаратів. Для малотоксичного 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну проведено поглиблені випробування, в результаті чого

підтверджено високі показники антигіпоксичної дії. Для означеної сполуки розроблено та затверджено проекти лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проєкт «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін.

Результати дослідження фармакологічної активності, а також встановлені закономірності залежності «структура-дія», можуть бути застосовані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук серед похідних 5-фенетил-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-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, модифікація, синтез, фізико-хімічні властивості, біологічна активність.

ANNOTATION

Ignatova T. V. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 4-*R*-5-phenethyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thions and their substitutes. - Qualification scientific work with the manuscript copyright.

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 thesis is one of the most relevant in the pharmaceutical industry. This scientific work contains the main aspects of synthesis, the study of physical-chemical, and search for new biologically active compounds based on derivatives of 5-phenethyl-4-*R*-3-thio(amino)-1,2,4-triazole. The test compounds have low toxicity and high pharmacological action, and in the future, they can become the basis for the development of new promising drugs. Furthermore, in-depth study recommended 1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-*N*-(5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methanimine,

which has high antihypoxic effects. For this compound, the project of laboratory synthesis method, technical requirements for the final product, and the project "Quality control methods" for the manufacture of non-sterile medicinal products have been developed and approved.

Moreover, the careful analysis of the literature revealed, it was found that the pharmaceutical industry has a large number of issues that need to be addressed immediately. Among them is the purposeful search and creation of new derivatives of 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazoles, which have a wide range of biological action and low values of toxicity. In the thesis, the regularities of the influence of substituents on 1,2,4-triazole are analyzed and established. Particular attention was paid to the change in pharmacological action during the replacement of the sulfur atom by the nitrogen atom in the third position of the nucleus, which was the aim of our study.

As a result of the conducted scientific research, the already known methods of synthesis of 3-thio(amino)-1,2,4-triazoles were adapted, which are based on the use of carboxylic acids as starting materials with alkyl-, aryl- and heteryl-substituents.

To create new 2-[[5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio](aceto-, propano-, benzo)]nitriles, 5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-thione were used. The reaction was carried out by adding halogenitrile (chloroacetonitrile, 2-chlorobenzonitrile, 3-chloropropanonitrile) to the corresponding thione in an alkaline-alcohol medium.

Based on the literature, a number of 2-[5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethanoic(propane, benzoic) acids have been developed. This class of compounds was derived from 2-[[5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio](aceto-, propano-, benzo)] nitriles. Acids were obtained by acid and alkaline hydrolysis. It should be noted that the yield of reaction products when interacting with hydrochloric acid was much higher. So this method is recommended for scientists as preparative.

To increase the solubility of the 2-[5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethanoic (propanoic, benzoic) acids and to create new compounds with low toxicity and broad-spectrum pharmacological action, it was created a number of inorganic and organic salts derived from the above acids.

Potassium and sodium salts of 2-[5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethanoic (propanoic, benzoic) acids were obtained by the interaction of the corresponding acids with solutions of potassium or sodium hydroxide, medium - aqueous. Copper (II) 2-[5-phenethyl-4-ethyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethanoate was obtained by reacting with sodium 2-[5-phenethyl-4-ethyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethanoate with copper (II) sulfate. Salts of 2-[5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethanoic (propanoic, benzoic) acids with organic bases (methylamine, diethylamine, and butylamine) were obtained by dissolving the corresponding salts in ethanol in the presence of amines and subsequent evaporation of the solvent.

Alkyl 2-[[5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethane(propane, benzo)]imidates were obtained by saturation of 2-[[5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio](aceto-, propano-, benzo)]nitriles by a stream of dry hydrogen chloride in an alcohol medium (propanol or butanol), while the reaction mixture was constantly cooled to -5°C .

On the next stage, 5-phenethyl-4-R-3-alkylthio-1,2,4-triazoles were obtained. Alkylation reaction of 5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-thiones with halide alkanes (iodomethane, 1-bromopropane, 1-bromobutane, 1-bromohexane, 1-bromoheptane, 1-bromononane, 1-bromodecane) were carried out in an alcoholic medium with the addition of an equimolar amount of sodium hydroxide. This class of compounds was subjected to the oxidation of the II-valent sulfur atom to the VI-valent state. The oxidation was carried out by the action of an excess of 33% solution of hydrogen peroxide on the corresponding thion in a medium of concentrated ethanoic acid at room temperature, or by heating the reaction mixture to obtain 5-phenethyl-4-R-3-alkylsulfonyl-1,2,4-triazoles.

The reaction of 5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-thione with 5-amino-2-chloropyridine were carried out in propyl alcohol to give 6-(5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio)pyridin-3-amines, which further made it possible to create new classes of biologically active compounds. Next, 6-[[5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]pyridin-3-yl)-(alkyl-, aryl)]methanimines was obtained due to the interaction of 6-(5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio)pyridin-3-amines with the

corresponding aldehydes (50% formaldehyde solution, 30% acetaldehyde solution, benzaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde) in ethanoic acid. This class of compounds was subjected to selective reduction of the double bond of the aliphatic imino group C=N. Sodium borohydride was selected as the reducing agent, and the reaction was performed in dimethylformamide medium.

To create new biologically active compounds, an attempt was made to replace the sulfur atom in the third position of the nucleus 1,2,4-triazole with a nitrogen atom, which allowed to obtain 5-phenethyl-1,2,4-triazole-3-amine and its derivatives in the future. The synthesis of this compound was carried out by boiling the aminoguanidine hydrochloride with hydrochloric acid in a strongly alkaline medium for two hours.

As part of the thesis, the following 5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(alkyl-, aryl-, heteryl)methanimines were synthesized. The imines were obtained by reacting of 5-phenethyl-1,2,4-triazole-3-amine and the corresponding aldehyde (30% solution of acetaldehyde, benzaldehyde, 2-hydroxybenzaldehyde, 3-nitrobenzaldehyde, 3-methoxybenzaldehyde, 4-fluoro-4-methylenedioxybenzaldehyde, 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde). The reaction took place at room temperature, the medium for the synthesis was ethanoic acid. Among the compounds of this class were found substances with high indicators of antimicrobial, antifungal, antioxidant and antihypoxic activity.

In the next step, 5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(alkyl-, aryl-, heteryl)methanimines were reduced with a reducing agent sodium borohydride, using dimethylformamide as the medium. 5-Phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(alkyl-, aryl-, heteryl)methanamines were obtained during the reduction reaction of the C=N double aliphatic bond.

Then N-(5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)-3-R-thiourea was synthesized. As a starting material was used 5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-amine. The reaction took place in 1,4-dioxane with the reaction of the amine with the corresponding isothiocyanates (methyl- and ethylisothiocyanate).

All synthesized substances were purified by the method of crystallization from individual solvents or their mixtures. The structure of synthesized compounds was confirmed by a complex of modern physical-chemical methods of analysis, such as elemental analysis, IR-spectrophotometry and ^1H NMR-spectrometry, their individuality, and molecular mass - by the method of high-performance liquid chromatography-mass spectrometry.

As a result of research of the dissertation work about 100 new compounds in a number of 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole were synthesized for which different types of pharmacological action were studied, which allowed to identify the most active molecules and to establish regularities of "structure-action".

All research on biological activity was carried out at the Training Medical Laboratory Center of Zaporizhzhia State Medical University (head of this centre - MD, PhD, DSc, Professor A. V. Abramov). The researchers were carried out in the Laboratory of Experimental Pharmacology and Functional Biochemistry (performer: PhD, DSc, E. S. Pruglo), the laboratory of microbiological research (the performer PhD, N. M. Polyshchuk).

At the first stage of the biological part of the thesis, the acute toxicity of 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole derivatives were predicted using the GUSAR-online program. Computer prediction of acute toxicity of 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole derivatives was performed according to the structural formulas of the compounds in the online version of the GUSAR-online program. An on-line prognosis was performed for 36 compounds of 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole derivatives. According to the results of GUSAR-online prognosis, for the tested derivatives of 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole, the average lethal dose of LD_{50} is when administered: intraperitoneally - from 124.2 to 919 , 2 mg / kg, intravenously - from 56.1 to 384.5 mg / kg, orally - from 332.9 to 1910.0 mg / kg and subcutaneously - from 287.4 to 2396.0 mg / kg.

During the study of the biological activity of the synthesized derivatives of 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole, substances were found that showed high levels of antimicrobial and fungal, hypoglycemic, antipyretic, antioxidant, and

antihypoxic actions. This made it possible to recommend for a more in-depth study of 1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-N-(5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methanimine as a potential antihypoxic and antioxidant drug, 5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(2-methylphenyl)methanimine and 5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(3-methoxyphenyl)methanimine exceeded the antimicrobial and antifungal activity of the reference drug, butanamonium 2-[5-phenethyl-4-ethyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethanoate as a potential hypoglycemic agent, 2-[5-phenethyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethanoic acid showed high results in antipyretic activity.

The regularities of the influence of substituents on the C₄ atom of the 1,2,4-triazole nucleus and on the replacement of the thione by the amino group in the third position of the above-mentioned heterocycle have been established, including:

- with the introduction of C₄ position of the nucleus of 1,2,4-triazole phenyl substituent there is an increase in toxicity of substances in almost all cases. The derivatives of 5-phenethyl-4-phenyl-3-thio-1,2,4-triazole have a fairly high rate of antipyretic and hypoglycemic activity in the case of substitution of sulfur atoms of compounds and in comparison with 3-amino-1,2,4-triazoles;

- by hydrolysis of 2-[[5-phenethyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio](aceto-, propano-, benzo)] nitriles even lower indicators of acute toxicity were obtained and a compound with high indicators of antipyretic action was found;

- the transition to salts of 5-phenethyl-1,2,4-triazole-3-ylthiomethylbenzoic acids was able to increase the indicators of hypoglycemic and antihypoxic action, while the acute toxicity of this class of compounds is quite low;

- when replacing the thione amino group in the third position of the nucleus of 1,2,4-triazole, there is a slight decrease in toxicity and an increase in antimicrobial, antifungal, antihypoxic, and antioxidant effects.

According to our research, a number of compounds were recommended, which by their action (antimicrobial, antifungal, hypoglycemic, antipyretic, antihypoxic, and antioxidant) exceed the indicators of reference drugs. For low-toxic 1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-N-(5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methanimine, in-depth tests were performed, resulting in confirmed high rates of antihypoxic action.

For this compound, the project of the laboratory synthesis method, the technical requirements for the final product, and the project "Quality control methods" for manufacturing non-sterile medicinal products have been developed and approved.

The results of the study of biological activity were decided, laws of the "structure-action" dependence were established, which can be applied for the purposeful search for biologically active compounds among the derivatives of 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole.

The results of the thesis, which were introduced in the educational and research process of higher educational institutions of Ukraine.

Keywords: 5-phenethyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole derivatives, modification, synthesis, physical-chemical properties, biological activity.

Список публікацій здобувача

1. Ignatova T. V., Kaplaushenko A. G., Frolova Yu. S. Synthesis and physical-chemical properties of 5-phenethyl-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thioles and their chemical transformations. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2020. Vol. 9 (2). P. 474–479. (Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

2. Ignatova T. V., Kaplaushenko A. H., Frolova Yu. S. The synthesis, research of 6-((5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridyn-3-yl)-(alkyl,hetaryl) methanimines and their derivatives. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2018. Vol. 16, issue 4 (64). P. 11–17. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

3. Creation, physical and chemical properties of alkyl-2-((5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acet(propan, benz)imidates / T. Ignatova, A. Kaplaushenko, N. Nagornaya, A. Avramenko. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*. 2019. Vol. 12, issue 3. P. 404–406. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

4. 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. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2 (30). С. 123–128. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

5. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що містять фенетильний замісник у положенні 5. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2020. Т. 18, вип. 2 (70). С. 48–53. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

6. Ignatova T. V., Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. H. Computer Providing of Acute Toxicity of Derivatives 5-Phenethyl-4-R-3-Thio(Amino) 1,2,4-Triazole by GUSAR-Online. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2020. Vol. 7 (49). P. 1–5. *(Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).*

7. Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl3-thio-1,2,4-triazoles / T. Ihnatova, A. Kaplaushenko, Yu. Frolova, E. Pryhlo. *Pharmacia* 68(1): 129-133, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320>. *(Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).*

8. Пат. на винахід 119311 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196 (2006.01). 2-((5-Фенетил-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота, що проявляє жарознижуючу активність / Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова, Є. С. Пругло. № а 2018 09425 ; заявл. 18.09.18 ; опубл. 27.05.19, Бюл. № 10. *(Дисертанткою проведено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент).*

9. Пат. на винахід 119312 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196 (2006.01). Етанамоніуму 2-(5-фенетил-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє гіпоглікемічну активність / Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова, Є. С. Пругло. № а 2018 09428 ; заявл. 18.09.18 ; опубл. 27.05.19, Бюл. № 10. *(Дисертанткою проведено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент).*

10. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 4-R-5-фенетил-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 28-29 бер. 2018 р. Х., 2017. С. 151. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

11. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. 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. Дніпро, 2018. С. 76–78. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

12. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей 2-((5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)нітрилів *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народж. д.фарм.н., проф. О.М. Гайдукевича. м. Харків, 12-13 квіт. 2018 р., X., 2018. С. 55. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

13. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Особливості синтезу та встановлення структури сполук в ряду алкіл-2-(4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етан(пропан,бенз)імідатів. *Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів* : матеріали IV Всеукр. наук.-техніч. конф., м. Рубіжне, 23-27 квіт. 2018 р. Рубіжне, 2018. С. 84–85. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

14. Ігнатова Т. В., Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Синтез та прогнозування біологічної активності солей 2-((5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних(пропанових) кислот. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали I міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 5 квіт. 2018 р., X., 2018. С. 135. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

15. Ігнатова Т. В., Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Прогнозування біологічної дії сполук похідних 4-*R*-5-фенетил-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* (До 50-річчя

заснування ЗДМУ) : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 18-25 квіт. 2018 р., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 152. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

16. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Вивчення гіпоглікемічної активності серед солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової (пропанової, бензойної) кислот. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вер. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 5. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

17. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез та фізико-хімічні властивості 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 14-15 бер. 2019 р. X., 2019. С. 115. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

18. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез і будова 3-фенетил-4-*R*-5-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19 вер. 2019 р. X., 2019. С. 73–74. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ANNOTATION.....	8
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДИК УТВОРЕННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ, РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ДАНОГО ГЕТЕРОЦИКЛУ ТА БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ВІДПОВІДНИХ СПОЛУК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1 Особливості синтезу похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолу	31
1.2 Подальші перетворення в ряду 1,2,4-тріазолу	40
1.3 Фармакологічна дія похідних 1,2,4-тріазолу	52
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 5-ФЕНЕТИЛ-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.....	56
2.1 Синтез 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивчення фізико- хімічних властивостей.....	56
2.2 Створення, будова та фізико-хімічні властивості 2-[{5-фенетил- 4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10- 2.18)	59
2.3 Синтез 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових (пропанових, бензойних) кислот та дослідження їх фізико-хімічних властивостей.....	62
2.4 Вивчення фізико-хімічних властивостей солей 2-[5-фенетил-4-R- (1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот	65
2.5 Створення ряду алкіл-2-[{5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3- іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.....	68
2.6 Вивчення основних аспектів реакцій алкілування 5-фенетил-4-R- 1,2,4-тріазол-3-тіонів	71

	20
2.7 Окиснення атому Сульфуру 5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів до шестивалентного стану	74
2.8 Опис експериментів	76
ВИСНОВКИ.....	81
РОЗДІЛ 3	82
МОДИФІКАЦІЯ МОЛЕКУЛИ 5-ФЕНЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛУ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ.....	82
3.1 Синтез і будова 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів	82
3.2 Синтез 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів та вивчення їх структури.....	84
3.3 Селективне відновлення 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів.....	87
3.4 Створення та дослідження фізико-хімічних властивостей 5-фенетил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-аміну.....	90
3.5 Синтез 5-фенетил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів та дослідження фізико-хімічних властивостей ..	93
3.6 Дослідження реакції відновлення 5-фенетил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів	96
3.7 Дослідження фізико-хімічних властивостей <i>N</i> -(5-фенетил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)-3- <i>R</i> -тіосечовин	99
3.8 Опис експериментів	101
ВИСНОВКИ.....	103
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ В РЯДУ ПОХІДНИХ 5-ФЕНЕТИЛ-4-R-3-ТІО(АМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ. ВИЗНАЧЕННЯ СПОЛУКИ-ЛІДЕРА, ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ.....	105
4.1 Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу завдяки GUSAR-online прогноза	105

4.2 Дослідження протимікробної та протигрибкової активності в ряду 5-фенетил-4- <i>R</i> -3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу	107
4.3 Вивчення гіпоглікемічної активності серед похідних 5-фенетил-4- <i>R</i> -3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу	111
4.4 Дослідження антипіретичної активності синтезованих сполук...	113
4.5 Вивчення антиоксидантної дії похідних 5-фенетил-4- <i>R</i> -3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу.....	115
4.6 Антигіпоксична дія синтезованих сполук	117
4.7 Розробка лабораторної методики синтезу 1-(бензо[<i>d</i>][1,3]діоксол-5-іл)- <i>N</i> -(5-фенетил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну	121
4.8 Розробка проєкту технічних умов отримання потенційної субстанції 1-(бензо[<i>d</i>][1,3]діоксол-5-іл)- <i>N</i> -(5-фенетил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну	123
4.9 Розробка проєкту «Методів контролю якості порошку (субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що містить 1-(бензо[<i>d</i>][1,3]діоксол-5-іл)- <i>N</i> -(5-фенетил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін	124
ВИСНОВКИ.....	125
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	127
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	130
ДОДАТКИ.....	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДМФА/DMF	– диметилформаїд;
БАР	– біологічно активна речовина;
ВЕРХ-МС	– високоефективна рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДФУ	– Державна фармакопея України;
ІЧ	– інфрачервоний;
МБК	– мінімальна бактеріостатична концентрація;
МІК	– мінімальна інгібуюча концентрація;
МКЯ	– методи контролю якості;
ТУ	– технічні умови;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
ЯМР	– ядерний магнітний резонанс;
ЛД ₅₀	– середня летальна доза;
ДНФ	– динітрофенол.
АОА	– антиоксидантна активність
СЯЛ	– суспензія яєчних ліпопротеїдів
ТБК	– тіобарбітурова кислота
ТБК-АП	– ТБК-активних продуктів
ВЧТТГ	– внутрішньочеревний тест толерантності до глюкози

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Сучасний інформаційний простір має негативний вплив на здоров'я людини. Кожен із нас піддається впливу новітніх технологій, тому що дійсно це спрощує та полегшує наше життя. Але, на превеликий жаль, за позитивним впливом є багато негативних сторін, насамперед це стосується дітей – нашого майбутнього. Згідно даних ВООЗ за останні 5 років, найбільше смертей стається від ішемічної хвороби серця, інсульту, раку легень, пневмонії, діабету, туберкульозу, СНІДу. Що стосується новонароджених дітей, то з'являється все більше уроджених аномалій, хромосомних порушень та деяких інших факторів, що спричинені сучасними факторами. Звичайно фармація і медицина не можуть вирішити всі проблеми сучасності, але підтримати людство у більш-менш стабільному стані та ліквідувати гострі випадки звичайно зможе. Медицина і фармація плідно працюють в цьому напрямку, але не зважаючи на стрімкий розвиток нових видів лікування, достатньо велика купа проблем є ще не вирішеними на сьогодні. Основною проблемою фармакотерапії є створення вітчизняних лікарських засобів, які б могли замінити імпорتنі аналоги, що знизило б вартість препаратів і стало б економічно доступним для мешканців нашої країни. Насамперед, ці нові лікарські засоби повинні бути високоефективними та малотоксичними, і найголовніше, мати незначну низку побічних ефектів. Саме тому дисертаційна робота присвячена створенню нових малотоксичних та біологічноактивних сполук, похідних 1,2,4-тріазолу, що мають високу реакційну здатність та значний потенціал хімічних перетворень.

Проаналізувавши літературу останніх років, можна сказати, що кількість публікацій, щодо синтезу та вивчення фармакологічної дії сполук, що містять у своєму складі ядро 1,2,4-тріазолу постійно збільшується. Найголовнішим є те, що з цією гетероциклічною системою працюють науковці всього світу. Запорізький державний медичний університет не є виключенням. В нашому університеті займаються однією з найголовніших проблем сучасної фармації –

створенням нових вітчизняних лікарських засобів, що конкурували б з іноземними аналогами та мали б достатньо малу кількість побічних ефектів. На сьогодні науковцями Запорізького державного медичного університету знайдено величезну кількість молекул, похідних 1,2,4-тріазолу та впроваджено у промисловий випуск ряд лікарських засобів, в тому числі і «Тіотріазолін», «Тіометрізол», «Авесстим» та «Трифузол».

Актуальним є створення, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей на основі ядра 1,2,4-тріазолу, величезна кількість даних свідчить про це, але відсутня інформація щодо сполук 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу та їх похідних. Тому, нами здійснено пошук нових фармакологічно активних речовин в ряду 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, що є актуальним на сьогодні та має практичну і теоретичну значимість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дану дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету з проблеми МОЗ України «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей похідних 5-арил- та 5-гетерил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів» (номер державної реєстрації 0118U004249). Автором проведено створення та вивчення властивостей нових похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу особисто.

Мета і завдання дослідження

Основною метою дисертаційної роботи є цілеспрямований пошук нових сполук, що мають низькі показники токсичності та проявляють широкий спектр фармакологічної дії в ряду 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, а також дослідження залежності структури замісників в ядрі 1,2,4-тріазолу і атомів Нітрогену та Сульфуру на біологічну активність.

Для реалізації вищезазначеної мети поставлено наступні задачі:

– створити ряд 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, згідно з вже відомими методиками синтезу, спрогнозувати та дослідити реакції

електрофільного заміщення для ряду вищезначених 3-тіо-1,2,4-тріазолів виходячи з проведеного аналізу літературних джерел;

– отримати 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрили завдяки модифікації вже відомих методик синтезу та дослідити реакції їх кислотного та лужного гідролізу; для збільшення спектру біологічноактивних сполук синтезувати ряд іміноестерів та солей 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних)кислот;

– дослідити реакцію алкілування 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів з отриманням 5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів для яких провести окиснення II-валентного атому Сульфуру до VI-валентного стану; синтезувати 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни та створити на їх основі ряд 6-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів, вивчити умови перебігу реакції відновлення останніх;

– отримати 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін, на основі якого створити 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміні(аміни); провести цілеспрямований синтез *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-R-тіосечовин;

– підтвердити структуру та індивідуальність всіх синтезованих сполук завдяки комплексу сучасних фізико-хімічних методів (елементний аналіз, ІЧ-спектрофотометрія, ¹H ЯМР-спектрометрія та ВЕРХ-МС);

– визначити потенційні фармакологічно активні речовини, в першу чергу провести он-лайн скрінінг синтезованих сполук на гостру токсичність, дослідити протимікробну та протигрибкову, гіпоглікемічну, жарознижуючу, актопротекторну та антигіпоксичну дії. Встановити залежність впливу замісників в С₃- та С₄-положенні атому ядра 1,2,4-тріазолу на біологічну активність;

– рекомендувати найбільш активну і малотоксичну речовину для поглибленого вивчення. Розробити та затвердити проекти лабораторних методик синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проєкт «Методів контролю якості» на найбільш перспективну речовину.

Об'єкт дослідження. Розробка методів синтезу, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, як потенційних біологічно активних речовин.

Предмет дослідження. 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазоли та продукти їх хімічних перетворень.

Методи дослідження

В ході виконання дисертаційної роботи для створення нових похідних 1,2,4-тріазолу використано загальноприйняті методи органічного синтезу, для встановлення чистоти та будови синтезованих речовин - фізико-хімічні методи аналізу, серед яких елементний аналіз, ІЧ-спектрофотометрія, ¹N ЯМР-спектрометрія, хромато-мас-спектрометрія. Гостру токсичність синтезованих сполук спрогнозовано завдяки програми GUSAR-online. Біологічні властивості похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу визначено завдяки біологічним і біохімічним методам. Досліджено протимікробну, протигрибкову, гіпоглікемічну, жарознижуючу, антиоксидантну та антигіпоксичну активності. Статистичну обробку отриманих результатів проведено на комп'ютерній програмі Excel-7.0 (MicrosoftCorp., США) та «STATISTICA® for Windows6.0» (StatSoftInc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5).

Наукова новизна отриманих результатів

Запропоновано не вивчений раніше напрям створення нових потенційних фармакологічно активних сполук в ряду 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, проведено синтез близько 100 неописаних в літературі сполук.

Вперше описано та підібрано оптимальні умови для кислотного та лужного гідролізу 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів з отриманням відповідних кислот.

Запропоновано препаративні методики синтезу невідомих раніше 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів, іміноестерів та солей 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот,

6-(5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів, відповідних імінів та продуктів їх селективного відновлення.

Проведена вдала спроба заміни атому Сульфуру у третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу на атом Нітрогену, в результаті чого отримано 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін та ряд похідних на його основі, а саме 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни(аміни) та *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовини.

Завдяки програми GUSAR-online спрогнозовано гостру токсичність для синтезованих раніше 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу та його похідних. Вперше вивчено протимікробну та протигрибкову, антипіретичну, гіпоглікемічну, антиоксидантну та антигіпоксичну дії, що дало змогу встановити закономірності між характером і природою замісників та проявом біологічної активності.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена двома патентами України на винахід (№ 119311, № 119312).

Практичне значення отриманих результатів

В ході проведення експериментальних досліджень зі створення нових похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, для поглибленого вивчення запропоновано 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін, що виявив високі показники антигіпоксичної активності. Для означеної речовини розроблено та випробувано в напівпромислових умовах методи отримання, складено та затверджено проєкт технічних умов на кінцевий продукт (24.1-01975472-006:2020), а також проєкт МКЯ на потенційну субстанцію для виготовлення нестерильних лікарських форм, що містить дані стосовно основних характеристик, методів ідентифікації і кількісного визначення основної речовини та можливих супутніх домішок, умов зберігання та терміну придатності.

Практична значимість дисертаційної роботи полягає також в розробці препаративних методик синтезу 5-фенетил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну та їх похідних, що можуть стати в нагоді

науковцям-синтетикам, що працюють в напрямі органічної, медичної або/та фармацевтичної хімії.

Розширено бібліотеку ІЧ-, ^1H ЯМР- та ВЕРХ-МС-спектрів в ряду 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, які можуть стати в нагоді науковцям, що займаються синтезом органічних сполук.

Здійснено он-лайн прогноз токсичності 36 синтезованих сполук, проведено дослідження на фармакологічну дію 44 речовин, з яких 26 проявили високі показники. Встановлено закономірності впливу замісників по C_3 - та C_4 - атому ядра 1,2,4-тріазолу на біологічну активність. Результати біологічного скрінінгу можуть бути застосовані вченими, що займаються створенням нових фармакологічно активних препаратів.

Результати роботи впроваджено в науковий і навчальний процес кафедр: загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету, ім. Данила Галицького, фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, фармації Івано-Франківського національного медичного університету, промислової фармації Луганського державного медичного університету, хімії і хімічної технології Національного авіаційного університету, хімічних та фармацевтичних технологій, інституту хімічних технологій СХУ ім. В. Даля, клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Аналіз та узагальнення літературних джерел, синтетичну частину роботи та всі експериментальні дані виконані особисто автором.

Постановка основних завдань, обговорення отриманих результатів, основних положень та висновків проведено під керівництвом наукового керівника. Дослідження фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії, ^1H ЯМР- і ВЕРХ-МС-спектрометрії, та результати вивчення біологічної активності проведено за допомогою інших вчених, за що

від автора їм велика вдячність. Літературні дані, патентний пошук, розробка нових препаративних методик синтезу похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу систематизовано особисто дисертанткою. Отримані результати, що представлені до захисту, узагальнені та сформульовані основні положення особисто дисертанткою.

Результати всіх експериментальних досліджень опубліковано у наукових працях, що публікувались у співавторстві. Співавторами наукових праць є, насамперед, науковий керівник та науковці, спільно з якими були проведені дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

Апробація матеріалів дисертації

Найголовніші аспекти дисертаційної роботи висвітлено та обговорено на I Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017, 2019), XVI Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії «До 100-річчя Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара» (Дніпро, 2018), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, проф. О. М. Гайдукевича (Харків, 2018), IV Всеукраїнській науково-технічній конференції (Рубіжне, 2018), I міжнародній науково-практичній інтернет-конференції (Харків, 2018), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (До 50-річчя заснування ЗДМУ) (Запоріжжя, 2018), VII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 2019). Апробацію дисертаційної роботи проведено на фаховому семінарі за участі

професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного напрямку Запорізького державного медичного університету 16 листопада 2020 року.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 18 робіт, які в повній мірі відображають її зміст, із них 7 статей у наукових фахових виданнях (в тому числі в журналі країни, яка входить до Європейського Союзу (Польща), 2 у журналах, що індексується наукометричними базами Web of Science та Scopus), 2 патенти України на винахід та 9 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 159 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, трьох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел до кожного розділу та 6 додатків (94 стор.). Обсяг основного тексту 130 сторінок, робота проілюстрована 65 таблицями, 65 рисунками. Бібліографія включає 239 назв джерел літератури, в тому числі 138 іноземною мовою.

РОЗДІЛ 1
ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДИК УТВОРЕННЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛУ,
РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ДАНОГО ГЕТЕРОЦИКЛУ ТА БІОЛОГІЧНОЇ
АКТИВНОСТІ ВІДПОВІДНИХ СПОЛУК
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Перед тим, як переходити до синтетичної частини наукової роботи, було проведено аналіз літературних джерел щодо теми дослідження. Встановлено, що фармацевтична галузь постійно оновлюється новими препаратами, які містять в своєму складі ядро 1,2,4-тріазолу [1-5]. Проаналізувавши літературу останніх років, було узагальнено інформаційні джерела щодо методів синтезу даного гетероциклу [6-13], а в подальшому опрацьовано біологічну дію похідних 1,2,4-тріазолу та потенційні лікарські засоби [14-29]. Виходячи з цього метою дисертаційної роботи є узагальнення та аналіз синтетичних, фізичних, хімічних та біологічних властивостей похідних 3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів.

1.1 Особливості синтезу похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолу

Синтезом молекул, в основі яких знаходиться ядро 1,2,4-тріазолу займається велика кількість як вітчизняних [30-38] так і закордонних [39-52] науковців. В межах школи Запорізького державного медичного університету вже опрацьована велика кількість методик синтезу 3-тіо- та 3-аміно-похідних 1,2,4-тріазолу. Більш детально досліджено методику створення 3-тіопохідних вищезначеного гетероциклу. В ході вивчення фармакологічної дії всіх синтезованих сполук впроваджено в медичну та ветеринарну практику не один лікарський засіб.

Що стосується методів отримання 1,2,4-тріазол-3-тіонів, то їх можна отримати декількома стадіями, а саме етерифікацією карбонових кислот, гідразинолізом в подальшому і на останок, утворенням відповідних

карбтіоамідів та тіонів завдяки лужній циклізації передостанніх [53]. Після чого далі можна отримати похідні 1,2,4-тріазолу за участю участю S-функції.

Так, у роботі авторів [54] приведено стандартну методику отримання 4-R-5-(5-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів з етилового ефіру 5-метил-1*H*-імідазол-4-карбонової кислоти через стадію утворення гідразиду та циклізації (рис. 1.1). В ході біологічного дослідження виявлено безпечні знеболюючі та протизапальні засоби, а саме 4-метил-5-(5-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон, 4-феніл-5-(5-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон, 5-(5-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-4-(4-метилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон. Вищезначені сполуки показали високі показники анальгетичної та протизапальної дії у порівнянні з контролем – індометацином.



Рис. 1.1. Схема синтезу 4-R-5-(5-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

В ході проведеного аналізу літературних джерел, знайдено статтю [55], в якій науковцями прийнято стратегію для синтезу тріазолоазометинових каркасів (рис. 1.2). Спочатку, амід утворювався з використанням бензоїлхлориду, який далі обробляли ключовим компонентом гетероциклічних сполук, тобто тіокарбазидом, завдяки якому утворився заміщений 1,2,4-тріазол-3-тіон. На останньому етапі авторами отримано основу Шиффа, завдяки вільній аміногрупі й ароматично заміщеним альдегідам. В результаті отримано N-(1-(5-меркапто-4-((R-бензиліден)аміно)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-2-енілетил)бензаміди.

Рис. 1.2. Синтез N-(1-(5-меркапто-4-((R-бензиліден)аміно)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-2-енілетил)бензамідів

Наступна стаття [56], в якій вчені вивчали можливі механізми окиснювальної циклізації для утворення 1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-ціанопіридину та N-фенілтіосемікарбазиду. Оскільки тіосемікарбазони продовжують привертати увагу вчених не тільки як багатофункціональні ліганди, але і тим, що вони можуть зазнати процесів закриття кільця під дією лугів, кислот або окиснювачів. Для проведення реакції використовували суспензію тіосемікарбазону у метанолі, розчиняли при нагріванні зі зворотним холодильником тривалий час і охолоджували. Тобто однокомпонентна та трикомпонентна реакція піридин-2-карбонітрилу, 4-фенілтіосемікарбазиду з хлороцтовою кислотою дали метил 2-{{[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл]сульфаніл}ацетат (рис. 1.3). В подальшому завдяки обробки хлороцтовою кислотою в метанолі отримано 1,2,4-тріазол-3-тіометилацетат (рис. 1.3).

Рис.1.3. Можливий механізм окислювальної циклізації для утворення 1,2,4-тріазол-3-тіолу та похідних тіоцтової кислоти з 2-ціанопіридину та N-фенілтіосемікарбазиду

Авторами з Китаю [57] синтезовано молекули, що є інгібіторами ВІЛ, а саме 4-аміно-3-(2-фурил)-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазол. Цю сполуку отримують завдяки реакції гідразиду 2-фуранової кислоти та карбон (IV) сульфіді, натрій хлорацетату у середовищі амоніаку. В подальшому дадають калій гідроксид разом із алкілгалогенідом у середовищі етанолу, отримують 4-аміно-3-(2-фурил)-5-арилтіо-4*H*-1,2,4-тріазоли (рис. 1.4).

На наступному етапі отримують 4-(ариліден)аміно-3-(2-фурил)-5-сульфаніл-4*H*-1,2,4-тріазоли завдяки 4-аміно-3-(2-фурил)-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазолу та ароматичним альдегідам, в якості середовища використовують розчин етанол:вода (2:1) (рис. 1.4).

До розчину 4-(ариліден)аміно-3-(2-фурил)-5-сульфаніл-4*H*-1,2,4-тріазолів додають калій гідроксид до розчинення твердої речовини, після чого у реакцію вступає алкілгалогенід та отримують 4-(ариліден)аміно-3-(2-фурил)-5-арилтіо-4*H*-1,2,4-тріазоли (рис. 1.4).

Рис. 1.4. Схема отримання 4-(ариліден)аміно-3-(2-фурил)-5-арилтіо-4*H*-1,2,4-тріазолів

Реакція отримання 3,5-динітріміно-1,2,4-тріазолу, що запропонована російськими вченими [58], є досить високоенергоємною та легкою. На першому етапі отримано солі 3,5-динітріміно-1,2,4-тріазолу завдяки взаємодії 2-метил-1-нітроізотіосечовини з гідразином, реакція відбувається в присутності гідрокарбонатів або карбонатів лужних металів. Цікавим є те, що ці ж солі можуть утворитися при взаємодії 2-метил-1-нітроізотіосечовини з лужними солями 4-нітросемикарбазиду (рис. 1.5).

Рис. 1.5. Схема отримання 3,5-динітріміно-1,2,4-тріазолу

В продовженні даної теми, хотілось би відмітити синтез 2-((5-(4-(1*H*-бензімідазол-2-іл)феніл)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-*R*-1-онів [59]. Синтез проходить в декілька стадій, серед яких на першій отримано метил-4-(5(6)-*R*-1*H*-бензімідазол-2-іл)бензоати при взаємодії 4-формілбензоату та відповідного *o*-фенілендіаміну в присутності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. На другому етапі

вищезначені сполуки оброблено гідразин гідратом для отримання гідразидів 4-(5(6)-R-1*H*-бензimidазол-2-іл)бензойної кислоти. Третій етап полягає в обробці гідразидів бензойної кислоти відповідними алкілізотіоціанатами. На четвертому етапі завдяки циклізації отримані 1,2,4-тріазол-3-тіони. Останній етап характеризується реакцією заміщення між 2-бромацетофенонами та синтезованими раніше тіонами, в ході яких отримано цільові сполуки (рис. 1.6), які проявляють протигрибкову дію [59].



Рис. 1.6. Синтез 2-((5-(4-(1*H*-бензimidазол-2-іл)феніл)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-R-1-онів, як потенційних протигрибкових засобів

Досить цікавим є синтез метил 5-{4-алліл-3-[2-(4'-алкоксифеніл)хінолін-4-іл]-5-тіоксо-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-1-ілметил-2-нітрофеноксиметил}-2-фуруратів [60]. Дані сполуки отримані з відповідних калійних солей і метилового ефіру 5-хлорметилфуран-2-карбонової кислоти. Розчинник - ДМФА, реакція відбувається при нагріванні (рис. 1.7). В подальшому синтезовані 5-{4-алліл-3-[2-(4'-алкоксифеніл)хінолін-4-іл]-5-тіоксо-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-1-ілметил-2-нітрофенокси}-2-фурурати. Синтез відбувається

завдяки взаємодії відповідного ефіру з калій гідроксидом та метанолом, реакція відбувається при підкисленні середовища кислотою етановою (рис. 1.7).

Рис. 1.7. Загальна схема синтезу 5-{4-алліл-3-[2-(4'-алкоксифеніл)хінолін-4-іл]-5-тіоксо-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-1-ілметил-2-нітрофенокси}-2-фуروات

Наступна стаття [61] містить інформацію про те, що синтетиками отримано 3-(4-хлорфеніл)-1-(4-метоксифеніл)-5-(метилмеркапто)-1*H*-1,2,4-тріазол. Синтез проведено в декілька стадій, в тому числі з утворенням проміжного продукту, який їм не вдалося ізолювати, можливо, через його швидку циклізацію у 1,2,4-тріазол.

Першим етапом синтезу було отримання 4-[3-(4-хлорфеніл)-5-меркапто-1,2,4-тріазол-1-іл]-фенолу. Для його отримання до розчину 4-[(4-хлорбензиліден)-гідразоно]-циклогекса-2,5-диєнону в оцтовій кислоті додано калій тіоціанат. Наступним етапом синтезу було отримання 4-[3-(4-хлорфеніл)-5-(метилмеркапто)-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл]-фенолу завдяки взаємодії сполуки отриманої раніше з калій гідроксидом і диметилсульфатом в середовищі 1,4-діоксану. Останій етап синтезу заключається в отриманні

3-(4-хлорфеніл)-1-(4-метоксифеніл)-5-(метилмеркапто)-1*H*-1,2,4-тріазолу (рис. 1.8).

Рис. 1.8. Схема синтезу 3-(4-хлорфеніл)-1-(4-метоксифеніл)-5-(метилмеркапто)-1*H*-1,2,4-тріазол

На сьогодні синтезовано досить велику кількість сполук, що містять в третьому або п'ятому положенні ядра 1,2,4-тріазолу аміногрупу. Основною причиною синтезу сполук в ряду 3-аміно- або 5-аміно-1,2,4-тріазолу є їх досить висока фармакологічна дія в порівнянні з 3-тіо-1,2,4-тріазолами. Тому ми звернули увагу на статтю, написану науковцями з Єгипту [62], в якій запропоновано один із загальних синтезів (5-аміно-3-(гетерил)арил-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*R*-метанонів. Отримують їх завдяки перемішуванню вихідних сполук з похідними бензоїл хлориду у піримідині за кімнатної температури (рис. 1.9). Слід зауважити, що сполуки містять 4-метоксибензоїлхлорид або 3,4,5-триметоксибензоїлхлорид.

Рис. 1.9. Схема синтезу цільових (5-аміно-3-(гетерил)арил-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*R*-метанонів

Відомо, що сполуки, які містять піридин-3-сульфонамід та молекулу 1,2,4-тріазолу мають досить високі показники протигрибкової активності. Саме таке поєднання присутнє в 4-*R-N*-(5-аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин-3-сульфонаміді. Дана молекула запропонована польськими вченими [63]. Отримання цільової молекули відбувається завдяки синтезу спочатку 4-*R*-піридин-3-сульфонаміду, потім *N'*-ціано-*N*-[(4-*R*-піридин-3-іл)сульфоніл]карбамідтіоатів, які в подальшому перетворені до відповідних 1,2,4-тріазольних похідних завдяки гідразину гідрату (рис. 1.10).

Рис. 1.10. Синтез 4-*R-N*-(5-аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-піридин-3-сульфонамідів

1.2 Подальші перетворення в ряду 1,2,4-тріазолу

З літературних джерел відомо [64-69], що широкий спектр фармакологічної дії проявляють класи сполук, які мають в якості вихідної речовини 1,2,4-тріазол. Саме тому доцільним є розглянути різноманітні перетворення молекул, що містять в собі даний азотмісний гетероцикл.

Синтетиками [70] проведено синтез заміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів завдяки взаємодії розчину 1,2,4-тріазол-3-тіону в етанолі з 40% розчином

формальдегіду. На наступному етапі додано вторинний амід і отримано цільову сполуку.

Рис.1.11. Загальний порядок синтезу заміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів

Синтез гетероциклічних амідів отримав посилену зацікавленість інтерес в останні роки через їх широкий діапазон застосування у розробці лікарських засобів та лікарській хімії. Традиційні методи синтезу гетероциклічних амідів включають використання активованих карбонових кислот, таких як ангідриди або ацилхлориди, а також використання стехіометричних кількостей сполучних агентів. Синтез за допомогою мікрохвильової печі виявився надзвичайно важливим потужним інструментом, оскільки дозволяє провести незліченні синтетичні перетворення і етапи формування зв'язків можуть виконуватися в один етап. Вчені [71] передбачили, що в мікрохвильовій печі проходить перебудова третинного аміду, яка може призвести до утворення вторинного аміду за допомогою підходу, що не потребує каталізаторів та розчинників. Спочатку оптимізацію проводили шляхом варіювання температури і розчинника. Нагріванням зі зворотним холодильником у тетрагідрофурані або толуолі протягом 6 годин дало змогу отримати вторинний амід, а саме 2-фтор-N-(3-метилсульфаніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)бензамід (рис. 1.12).

Рис. 1.12. Схема синтезу 2-фтор-N-(3-метилсульфаніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл) бензамід (4)

Індійські вчені [72] запропонували отримання *N*-(3-тіо-5-арил-[1,2,4]тріазол-4-іл)ациламідів реакцією 4-аміно-5-арил-4*H*-[1,2,4]тріазол-3-тіону із сухим 1,4-діоксаном та додаванням по краплях хлорангідриду кислоти карбонової при нагріванні реакційної суміші приблизно 10 годин (рис. 1.13). Проходження даної реакції контрольовано тонкошаровою хроматографією (ТШХ). Розчинник видалено завдяки зниженню тиску, а сам продукт очищено колонковою хроматографією, рухлива фаза та ж сама.

Рис. 1.13. Схема синтезу *N*-(3-тіо-5-арил-[1,2,4]тріазол-4-іл)амідів

Наступна стаття, що привертає уваги містить схему синтезу (5-аміно-3-метилсульфаніл-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)(2-фторфеніл)метанону, що представлено на рис. 1.14 [71]. Технологія синтезу погягала в додаванні по краплях 2-фторбензоїлхлориду до розчину 3-аміно-5-метилсульфаніл-1*H*-1,2,4-тріазолу та триетиламіну у дихлорметані. Суміш перемішували за кімнатної температури протягом 1 години. Після чого розчинник видалили при зниженому тиску, додали воду і водний розчин екстрагували етилацетатом. Синтезований 2-фтор-*N*-(3-метилсульфаніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)бензамід та (5-аміно-3-метилсульфаніл-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)(2-фторфеніл)метанон очищено флеш-хроматографією на силікагелі використовуючи суміш CH_2Cl_2 та MeOH як елюент.

Важливо відмітити, що синтез вторинного амідів із вихідних речовин, зазначених на рис. 1.13, неможливий ні при звичайному, ні при діелектричному нагріванні. Авторами встановлено, що реакція йде лише завдяки мікрохвильовому опромінюванню та проведена при 453 К протягом 20 хв.

Рис. 1.14. Синтез (5-аміно-3-метилсульфаніл-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)(2-фторфеніл)метанону

Провівши аналіз джерел, щодо теми дослідження, за останні роки, виявлено, що широкого застосування набув синтез молекул з двома кільцями 1,2,4-тріазолу [73]. Тому в рамках даних досліджень знайдена методика синтезу 4- R_1 -2-[(4- R_2 -піперазин-1-іл)метил]-5-{[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метокси-бензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]метил}-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, які мають 2 1,2,4-тріазолових цикли в своєму складі [74]. Реакцією 2-[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]ацетогідрозиду з ізотіоціанатами отримано 2-{[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]ацетил}-4-алкіл/арил-тіосемікарбазиди (рис. 1.15). В подальшому проведено лужну циклізацію сполук і отримано 5-{[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]метил}-4-алкіл/арил-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони.

На наступному етапі в лужно-спиртовому середовищі синтезовано 5-{[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]метил}-1,3,4-оксидіазол-2(3*H*)-тіон внутрішньомолекулярною циклізацією 2-[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]ацетогідрозиду з Карбон дисульфідом.

Наступними, реакцією відповідних тіонів з *N*-метил(феніл)піперaziном у диметилформаміді в присутності формальдегіду, синтезовані основи Манніха (рис. 1.15).

Рис. 1.15. Схема отримання 4- R_1 -2-[(4- R_2 -піперазин-1-іл)метил]-5-{{3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]метил}-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Турецькими науковцями [75] приведено синтез 4-[(4-метоксибензиліден)аміно]-5-(4-хлорфеніл)-2-{{4-(R -1-ілметил)-5-тіоксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл} метил)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-онів, який представлено на рис. 1.16. Перша стадія заключається в отриманні етил [3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-{{фенілметилен}аміно}-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл]ацетату за реакцією відповідного 1,2,4-тріазол-5-ону з етил бромацетатом у присутності етоксиду натрію (рис. 1.16). За стандартною методикою наступним є взаємодія отриманої сполуки з гідразин гідратом. Далі отримано 2-[4-аміно-3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл]ацетогідразид

взаємодією з карбон дисульфідом в лужному середовищі з утворенням 5-тіо-1,3,4-тіадіазолового фрагменту. Синтезований 4-аміно-5-(4-хлорфеніл)-2-[(5-тіо-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-он використовують в реакції Манніха з отриманням 4-[(4-метоксибензиліден)аміно]-5-(4-хлорфеніл)-2-({4-[*R*-1-ілметил)-5-тіоксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл} метил)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-онів (рис. 1.16).

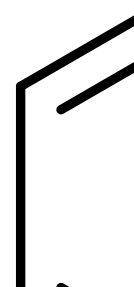


Рис. 1.16. Створення нових 4-[(4-метоксибензиліден)аміно]-5-(4-хлорфеніл)-2-({4-[*R*-1-ілметил)-5-тіоксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл} метил)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-онів

Авторами [75] запропоновано спосіб отримання ще однієї основи Манніха, а саме 4-[2-(5-нітро)фурилметиліден]аміно-3-(2-фурил)-5-тіопіперидилметил-4*H*-1,2,4-тріазолу. Дана сполука отримана амінометилуванням тіолу формальдегідом та вторинним аміном в середовищі етанолу (рис. 1.17). Слід зазначити, що обговорюваний тіол також може вступати в реакцію амінометилування, яка супроводжується отриманням 4-[2-(5-нітро)фурилметиліден]аміно-3-(2-фурил)-5-тіо-(біс-*n*-бутиламіно)-4*H*-1,2,4-тріазолу (рис. 1.17).

Рис. 1.17. Отримання 4-[2-(5-нітро)фурилметиліден]аміно-3-(2-фурил)-5-тіопіперидилметил-4*H*-1,2,4-тріазолу та 4-[2-(5-нітро)фурилметиліден]аміно-3-(2-фурил)-5-тіо-(біс-*n*-бутиламіно)-4*H*-1,2,4-тріазолу

Одним з пріоритетних напрямків синтезу 1,2,4-тріазолу є створення солей на основі даного гетероциклу, так як вони володіють широким спектром біологічної дії та є основою лікарських препаратів [76-84]. Саме тому створення нових солей на основі 1,2,4-тріазолу є перспективною частиною фармацевтичної галузі.

Прикладом такої роботи є синтез солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти [84]. Вихідною речовиною для отримання вищезначених солей з неограниченими та органічними основами є 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіо)етанова кислота (рис. 1.18).

Рис. 1.18. Схема синтезу солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти

Досить цікавою, на нашу думку, є створення 6-*R*-3-(1,4-бензодіоксан-2-іл)тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]тріазол-5(6*H*)-онів [85] з 5-(1,4-бензодіоксан-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону. На першій стадії отримано 2-[5-(1,4-бензодіоксан-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]етанову кислоту завдяки взаємодії 5-(1,4-бензодіоксан-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону з кислотою хлоретановою (рис. 1.19). Наступним проведено циклізацію та отримано 3-(1,4-бензодіоксан-2-іл)тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]тріазол-5(6*H*)-он. Дана молекула цікава тим, що містить активний метиленовий фрагмент, тому в подальшому отримані відповідні тіазолотріазолони при взаємодії 3-(1,4-бензодіоксан-2-іл)тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]тріазол-5(6*H*)-ону з ароматичними альдегідами.

Автори [85] відмічають, що завдяки взаємодії 5-(1,4-бензодіоксан-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону можна провести електрофільне заміщення по атому Сульфуру завдяки впливу амідів хлоретанової кислоти (рис. 1.19).

Рис. 1.19. Синтез 6-*R*-3-(1,4-бензодіоксан-2-іл)тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]тріазол-5(6*H*)-онів

Авторами [86] представлено нову високоефективну методику синтезу основ Шиффа. 4-Аміно-5-метил-3-оксо-2-тозил-1,2,4-тріазол-3-он синтезовано шляхом конденсації з різними ароматичними альдегідами при ультразвуковому опроміненні (рис. 1.20). Одним з переваг даного способу отримання є його простота, короткий час реакції, м'які умови проходження реакції та, найголовніше, відмінні виходи.

Рис. 1.20. Схема синтезу 4-аміно-5-метил-3-оксо-2-тозил-1,2,4-тріазол-3-ону

Наступний синтез основ Шиффа запропоновано вченими [87]. Вони спробували провести синтез з 3-(4-аміно-5-меркапто-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-1-феніл-9*H*- β -карболіну, який піддавали конденсації бензальдегідом або

2-хлорбензальдегідом в умовах каталізатору H_2SO_4 . Система етанол / вода використана в якості розчинника (рис. 1.21).

Наступні похідні 1,2,4-тріазоло[4,3-*d*][1,2,3,4]тіотріазолу обробляли натрій нітритом в кислоті хлоридній. Синтез β -карболінів 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолової групи було проведено завдяки обробці 1,2,4-тріазолів сірковуглецем і калій гідроксидом (рис. 1.21). 3-[4-Бензиліденаміно-5-(метилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]-1-феніл-9*H*- β -карболіни отримані додаванням до розчину 3-[4-аміно-5-(метилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]-1-феніл-9*H*- β -карболіну у ДМФ бензальдегіду або 2-хлорбензальдегіду. 3-(1-Арил-9*H*- β -карболін-3-іл)-1,2,4-тріазоло[4,3-*d*][1,2,3,4]тіотріазоли синтезовано з вищезазначених розчинів, які піддавались обробці 37% HCl , яку охолоджували до 0°C і холодним розчином NaNO_2 , який додавали поступово (рис. 1.21).

3-(1-Арил-9*H*- β -карболін-3-іл)-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-тіоли отримані додаванням по краплях CS_2 в лужно-спиртовому середовищі при температурі $0\text{--}5^\circ\text{C}$ (рис. 1.21).

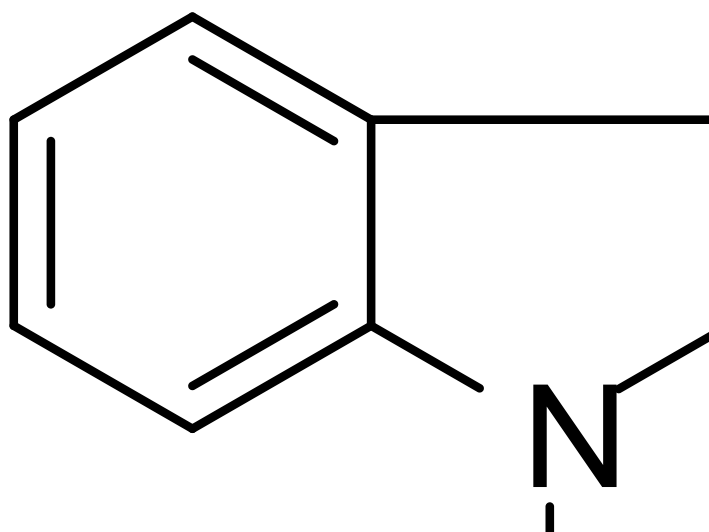


Рис. 1.21. Схема синтезу основ Шиффа та інші перетворення за участі 3-[4-аміно-5-(метилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]-1-феніл-9*H*- β -карболіну

Наступний синтез, запропонований арабськими науковцями [88], завдяки якому отримано N'-заміщені бензилідену-2-гідроксинафтален-1-ілметилен-3-фенілаліден-5-оксопентиліден-4-(2-оксо-2-(4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)етиламіно)бензогідразиди. Синтез цільових сполук було поступово відтворено як описано на рис. 1.22. Спочатку 1,2,4-тріазол реагував з хлорацетилхлоридом та отриманий продукт обробляли *n*-амінобензойною кислотою, отримуючи 4-(2-оксо-2-(4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)етиламіно)бензойну кислоту. Далі реакцією з гідразин гідратом отримано гідразид, який при реакції з відповідним альдегідами давав цільові продукти, а саме N'-заміщені бензилідену-2-гідроксинафтален-1-ілметилен-3-фенілаліден-5-оксопентиліден-4-(2-оксо-2-(4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)етиламіно)бензогідразиди (рис. 1.22).

Рис. 1.22. Схема синтезу N'-заміщених бензилідену-2-гідроксинафтален-1-ілметилен-3-фенілаліден-5-оксопентиліден-4-(2-оксо-2-(4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)етиламіно)бензогідразидів

Дослідниками [89] була проведена загальна процедура синтезу (1,3)-тіазоло-(3,2-*b*)-(1,2,4)-тріазол-7-ієвих солей. Розчин солі у ДМФА

обробляли розчином натрій гідроксиду, натрій карбонату або натрій сульфату. Отриманий осад 1-2-гідрокси-1-[3-гідрокси-2-(5-оксо-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-пропілдісульфанілметил]-етил-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-ону та 1-2-гідрокси-1-[3-гідрокси-2-метил-2-(5-оксо-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)пропілдісульфанілметил]-1-метилетил-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-ону відфільтрували, промивали водою, сушили і кристалізували з ацетону (рис. 1.23).

Надалі був проведений синтез [1,3]-тіазоло-[3,2-*b*]-[1,2,4]-тріазол-7-ієвих солей з морфоліном. Розчин солі та морфоліну у ДМФА перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Отриманий осад 1-1-[2-(5-оксо-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)аллілдісульфанілметил]-вініл-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-он та 1-1-метил-2-[2-метил-3-морфоліно-2-(5-оксо-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-пропілдісульфаніл]-1-морфолінометилетил-3,4-дифеніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-он відфільтрували, промивали водою, сушили і кристалізували з ацетону (рис. 1.23). За даними автора [89] під час синтезу відбувається розчеплення тіазолінового фрагмента з утворенням поліфункціональних симетричних тріазолів. Вважається, що реакція протікає через розрив тіазолінового зв'язку S₂-C₆ (рис. 1.23).

Рис. 1.23. Схема розчеплення тіазолінового фрагмента (1,3)-тіазоло-(3,2-*b*)-(1,2,4)-тріазол-7-ієвих солей

1.3 Фармакологічна дія похідних 1,2,4-тріазолу

На сьогодні ринок фармації займає одне з пріоритетних місць за об'ємом випускаємої продукції як в Україні, так і серед країн закордону. Проведений аналіз літературних джерел показав, що лікарські засоби, що містять ядро 1,2,4-тріазолу в своєму складі є достатньо розповсюдженими та проявляють досить широкий спектр фармакологічної дії. До основних переваг даної гетероциклічної системи можна віднести низькі показники гострої токсичності та невелику кількість побічних ефектів на ряду з широким спектром біологічної активності [90]. Даний гетероцикл входить до складу багатьох лікарських препаратів, а саме вориконазол [91-97], кетоконазол, альбаконазол, флуконазол [95-97], тріазолам, сертаконазол, летрозол [98-101], равуконазол, позаконазол [1], ітраконазол [95, 97], анастрозол [102-110], ворозол [111], тіотріазолам [112-114].

Як вже було відмічено, похідні 1,2,4-тріазолу мають низькі показники токсичності, доказом служить стаття [115]. Вченими було проведено аналіз рівня токсичності розчину 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфоліну. Оцінювали рівень токсичності на самцях щурів лінії Вістар, використовуючи метод Карбера. Дослідження проводилися відповідно до вказівок «Токсикологічний скринінг нових речовин для продуктів безпеки тварин» та «Доклінічні дослідження ветеринарних препаратів». Ця робота показала, що 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)морфолін належить до класу токсичності IV і є майже нетоксичною речовиною.

Великий масив літературних джерел [116-120] підтверджує широкий аспект біологічної активності сполук в ряду похідних 1,2,4-тріазолу. На сьогодні відомо, що сполуки, які містять дану гетероциклічну систему проявляють протитуберкульозну [121-122], противірусну [123], протигрибкову і протимікробну [125-130], діуретичну [131], актопротекторну [132], антигіпоксичну [133], антиоксидантну [134-136] та інші види активності. На ряду з цим на вітчизняному фармацевтичному ринку досить не велика кількість

лікарських засобів на основі 1,2,4-тріазолу, тому актуальним є створення нових препаратів з низькими токсикологічними властивостями і великим потенціалом фармакологічної дії.

На сьогодні дуже гостро стоїть проблема на діабетичні захворювання. Тому науковцями [137] синтезовано С-глюкопіранозил-1,2,4-тріазол-5-они та вивчено дію інгібітора глікогенфосфорилази (ГФ). Встановлено, що сполуки даного ряду можна застосовувати в антидіабетичній терапії, особливо при цукровому діабеті 2 типу, а також при інших захворюваннях, таких як церебральна та серцева ішемія, інші серцево-судинні порушення та лікування пухлини.

Вивченням протимікробної активності серед похідних 1,2,4-тріазолів займається велика кількість вчених-синтетиків, тому це досить актуальний напрямок дослідження на сьогодні [138-150].

Онкологія вже частіше стає причиною смерті багатьох людей як похилого, так і молодого віку. На сьогодні існує багато різноманітних лікарських препаратів, що допомагають при цьому захворюванні, але на жаль у них велика купа побічних ефектів. Тому пошук нових молекул з протираковою дією та низькими показниками триває. Серед похідних 1,2,4-тріазолу знайдено сполуки, що проявляють даний вид активності [151-154]. Науковцями з Китаю [155] було розроблено, синтезовано та оцінено протиракову дію серії сполук в ряду 4,5-біс(R-феніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну. За результатами скринінгу клітинних ліній раку легенів A549, NCI-H460 та NCI-H23 *in vitro* більшість синтезованих сполук показали потужну цитотоксичну активність зі значеннями IC₅₀ в межах від 1,02 до 48,01 мМ. Зокрема, сполука 4,5-біс(4-хлорфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін є найпотужнішим протираковим агентом, зі значеннями IC₅₀ 1,09, 2,01 та 3,28 мМ проти клітин A549, NCI-H460 та NCI-H23 відповідно, що означає багаторазово сильнішу активність проти раку легенів, ніж активність хіміотерапевтичного агенту 5-фторурацилу.

Наступна робота [156] присвячена розробці, докінгу та синтезу хінолін-2*H*-1,2,4-тріазол-3(4*H*)-онів як потужних протипухлинних та

протитуберкульозних засобів. Докінг-дослідження цільових сполук з ДНК та з довголанцюговим ферментом еноїлацил-протеїнредуктази (InhA) як протипухлинних та протитуберкульозних мішеней показали хороші прогнози щодо можливих взаємодій. Сполуки були протестовані на протипухлинну активність *in vitro* щодо раку шийки матки людини. Також досліджувалась протитуберкульозна активність *in vitro* проти *M. tuberculosis H37Rv* [MTB]. Деякі зі сполук виявили перспективну дію в обох протоколах.

Вченими [157] запропоновано синтез та вивчення протимікробної активності нових 3-R-4-(3-метокси-4-ізобутирилоксибензиліденаміно)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-онів. Всі штами бактерій та дріжджів були отримані від компанії Мікробіологічні лабораторії охорони навколишнього середовища (Франція). Досліджено вплив на такі штами мікроорганізмів як *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*. Всі досліджувані сполуки зважували і розчиняли у диметилсульфоксиді (ДМСО) для приготування екстракту основного розчину 1 мг / мл. Кожен мікроорганізм суспендували в бульйоні Мюллера Хінтона і розводили до 10⁶ колонієутворюючих одиниць (КОЕ) на мл. Пластини інгібували протягом 18 год при 35 ° С. Антимікробну активність оцінювали шляхом вимірювання зони інгібування проти досліджуваного організму. Ампіцилін (10 мкг) для бактерій, стрептоміцин та флуконазол (5 мкг) для дріжджів використовували як контроль. В ході дослідження двадцять чотири нові сполуки були проаналізовані на їх антимікробні властивості.

Наступне дослідження протисудомної активності проведено вченими з Китаю [158]. Проведено синтез та оцінку протисудомної активності 4-(2-(алкілтіо)бензо[*d*]оксазол-5-іл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-онів. Протисудомна активність цих сполук оцінена за допомогою максимального електрошокового нападу (MES) та підшкірного введення моделі судом пентилентетразолу (scPTZ) у мишей. Нейротоксичність сполук оцінюється за допомогою тесту нейротоксичності ротарода. Більшість сполук виявляли анти-MES активності при 100 або 300 мг/кг. 4-(2-(4-флуорбензилтіо)бензо[*d*]оксазол-

5-іл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3(4*H*)-он вважається найбільш перспективною та має наступні показники ефективності проти MES- та PTZ-індукованих нападів зі значеннями ED 50 23,7 та 18,9 мг / кг, відповідно.

У сучасному суспільстві, особливо у східних країнах, таких як Китай, Японія тощо, проблема втоми і навіть смерті на виробництві. Одним із вирішень цієї проблеми є комплексна терапія зі збільшенням ефективності препаратів. Похідні 1,2,4-тріазолу вже зарекомендували себе як потенційні сполуки для фармакологічної корекції втоми [159]. В ході дослідження використано метод примусового плавання на групі білих нелінійних щурів. Проаналізувавши дані фармакологічної корекції втоми для 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-амінів, слід зазначити, що ця серія сполук не виявляє актопротекторної дії. Введення в молекулу 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-аміну 4-фторбензилідену, 4-(диметиламіно)бензилідену, 4-метоксибензилідену або 2-хлор-6-фторбензилідену призводить до посилення актопротекторного ефекту. Найактивнішою сполукою є N-(2-хлор-6-фторбензиліден)-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-амін, який перевищує препарат-порівняння (рибоксин).

Отже, в ході літературного аналізу біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу, можна зробити висновок про їх перспективність на сьогодні. Створення молекули, що містять в собі 3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазоловий та фенетильний фрагменти є актуальним на сьогодні для створення нових вітчизняних препаратів, які б могли конкурувати із закордонними аналогами.

При цьому в літературі відсутня інформація щодо синтезу та вивчення біологічної активності 5-фенетил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амінів та їх похідних, що і стало метою нашої роботи.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ 5-ФЕНЕТИЛ-4-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ОТРИМАНИХ РЕЧОВИН

2.1 Синтез 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей

Літературні джерела свідчать, що отримання 1,2,4-тріазол-3-тіонів практичним способом з відповідних карбонових кислот є досить простим та недовготривалим методом, при цьому є можливість використати різноманітне коло замісників при С₅ атомі гетероциклу [31, 33-36, 160-163]. Тому на основі літературних даних [164-167] було розроблено методику синтеза та отримано ряд 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів [168-170].

На першому етапі синтезу 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9) отримано бутиловий естер гідрокоричної кислоти (2.2). Естерифікацію гідрокоричної кислоти (2.1) проводили взаємодією на неї бутилового спирту при наявності каталітичної кількості кислоти сульфатної. В подальшому отримано гідразид гідрокоричної кислоти (2.3) дією водного розчину гідразин гідрату на отриманий естер (2.2), середовище - спиртове. 2-(3-фенілпропан)гідразин-1-карботіоамід (2.4) синтезовано завдяки взаємодії гідразиду (2.3) з амоній тіоціанатом у кислому середовищі при нагріванні. Крім того отримано 2-(3-фенілпропанол)-N-етилгідразин-1-карботіоамід (2.5) та 2-(3-фенілпропанол)-N-фенілгідразин-1-карботіоамід (2.6) завдяки взаємодії гідразиду (2.3) з етил- та фенілізотіоціанатами у середовищі 1,4-діоксану.

На останній стадії проведено циклізацію карботіоамідів (2.4–2.6) завдяки кип'ятінню їх протягом двох годин у двомольному водному розчині натрій гідроксиду. В ході проведеного синтезу з високими виходами отримано 5-фенетил-4-N(етил, феніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони (рис. 2.1).

Рис. 2.1. Схема синтезу 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9)

Сполуки 2.7-2.9 являють собою кристалічні речовини білого (2.7) та сірого (2.8-2.9) кольору майже нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для подальшого аналізу 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.7-2.9) було перекристалізовано з кислоти етанової.

Будову синтезованих тіонів підтверджено завдяки елементному аналізу (дод. А, табл. А. 2), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А. 3) та ^1H ЯМР-спектроскопії (дод. А, табл. А. 4). Індивідуальність сполук 2.7-2.9 встановлено хроматографічно (дод. А, табл. А. 1).

В ІЧ-спектрах синтезованих тіолів (сполуки 2.7-2.9) виявлено чіткі смуги коливань $\text{C}=\text{N}$ -груп в межах $1584\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$, смуги коливань $\text{C}=\text{S}$ -групи при

698–650 cm^{-1} та смуги при 1590–1568 cm^{-1} , що вказують на наявність ароматики у циклі. ІЧ-спектри тіолів мають також смуги коливань СН-груп при 3582–3060 cm^{-1} [171] (рис.2 .2).

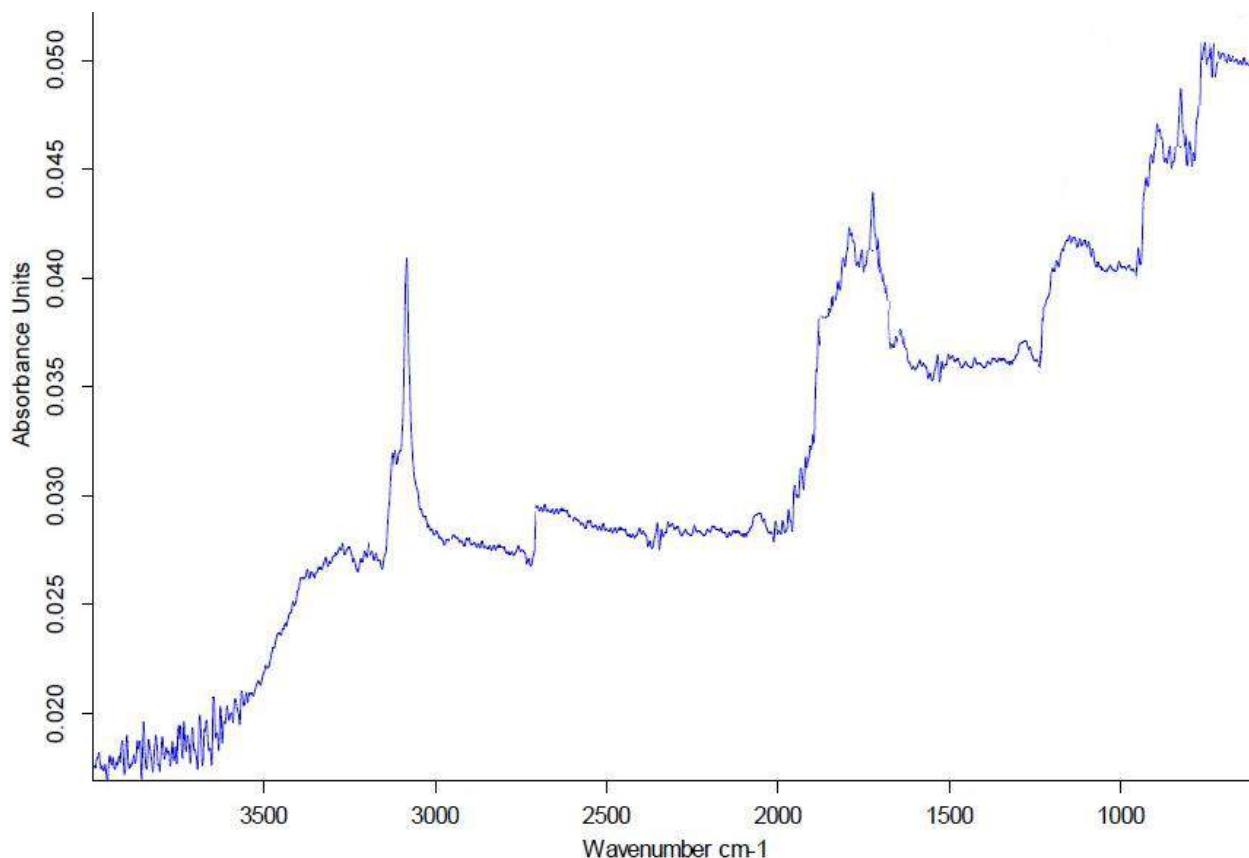


Рис. 2.2. ІЧ-спектр 5-фенетил-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.9)

В ^1H ЯМР-спектрах сполук 2.7-2.9 (дод. А, табл. А.4) містяться сигнали протонів метиленових груп (2.46-2.89 м.ч.), мультиплети протонів фенілу у положенні 5 (7.19-7.28 м.ч.), а також протону сульфогідрильної групи (13.05-13.15 м.ч.). У тіонах 2.8 та 2.9 присутні сигнали протонів етильного (1.31, 4.12 м.ч.) та фенільного (7.38-7.62) замісників [171-172] (рис. 2.3).

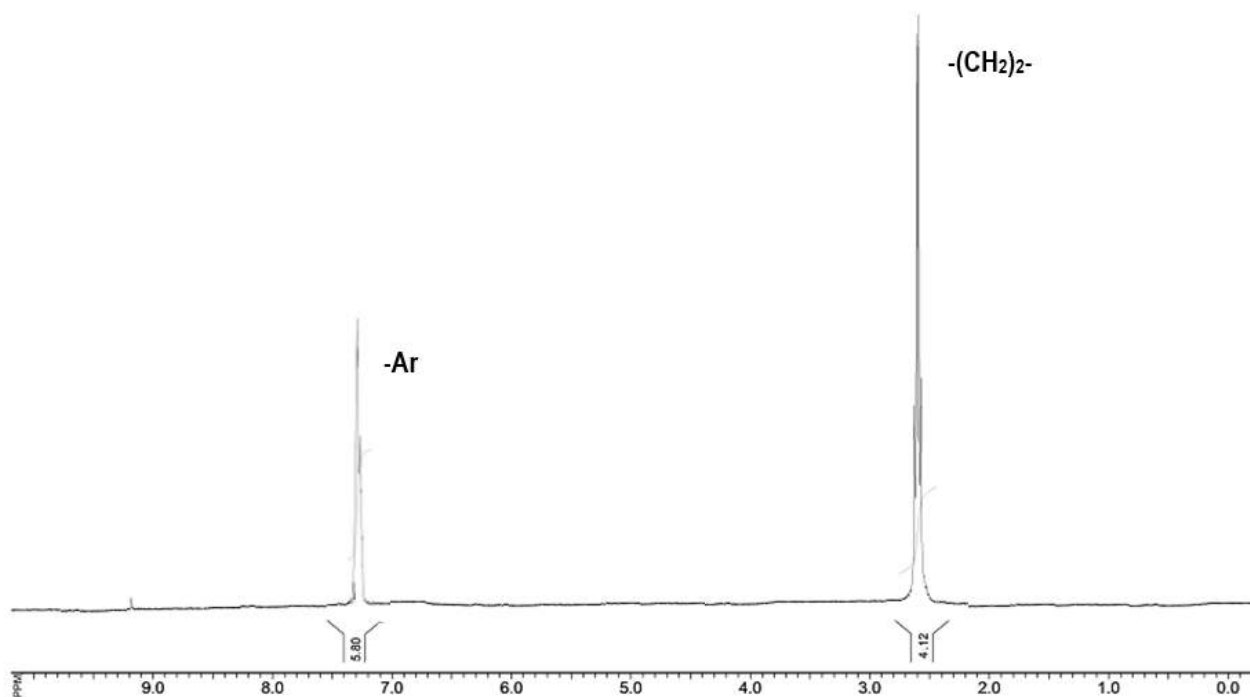


Рис. 2.3. ^1H ЯМР-спектр 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7)

2.2 Створення, будова та фізико-хімічні властивості 2-[{5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо} (ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів

В ході ретельного аналізу літературних джерел [101-113] в подальшому було отримано 2-[{5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо} (ацето-, пропано-, бензо)]нітрили (2.10-2.18) [173]. Сполуки 2.10-2.18 отримано взаємодією галогенонітрилів (хлорацетонітрилу, 2-хлорбензонітрилу, 3-хлорпропаннітрилу) з 5-фенетил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонами (2.7-2.9) у лужно-спиртовому середовищі, реакція відбувається при нагріванні (рис. 2.4).

Рис. 2.4. Схема синтезу 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18)

Отримані 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)]нітрили (2.10-2.18) є білою (2.11, 2.15), рожевою (2.12), жовтими (2.13, 2.14, 2.16, 2.18) або сірими (2.10, 2.17) кристалічними речовинами, добре розчинними в органічних розчинниках і в розчинах мінеральних кислот, малорозчинними у воді. Для подальшого аналізу сполуки 2.10-2.18 перекристалізовано з етанолу.

Будову нітрилів (2.10-2.18) підтверджено завдяки фізико-хімічним методам аналізу, а саме елементному аналізу (дод. А, табл. А.6), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.7) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.8), а їх індивідуальність – ВЕРХ-МС (дод. А, табл. А.5).

В ІЧ-спектрах 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18) виявлені чіткі смуги коливань CN-груп при 2270–2210 cm^{-1} , ножичні смуги при 2870–2840 і при 2950-2915 cm^{-1} , що вказують на наявність в структурі молекул метиленових груп, а також смуги притаманні ароматиці та C=N-групам в циклі в межах відповідно 1530–1505 і 1596–1550 cm^{-1} [171] (рис. 2.5).

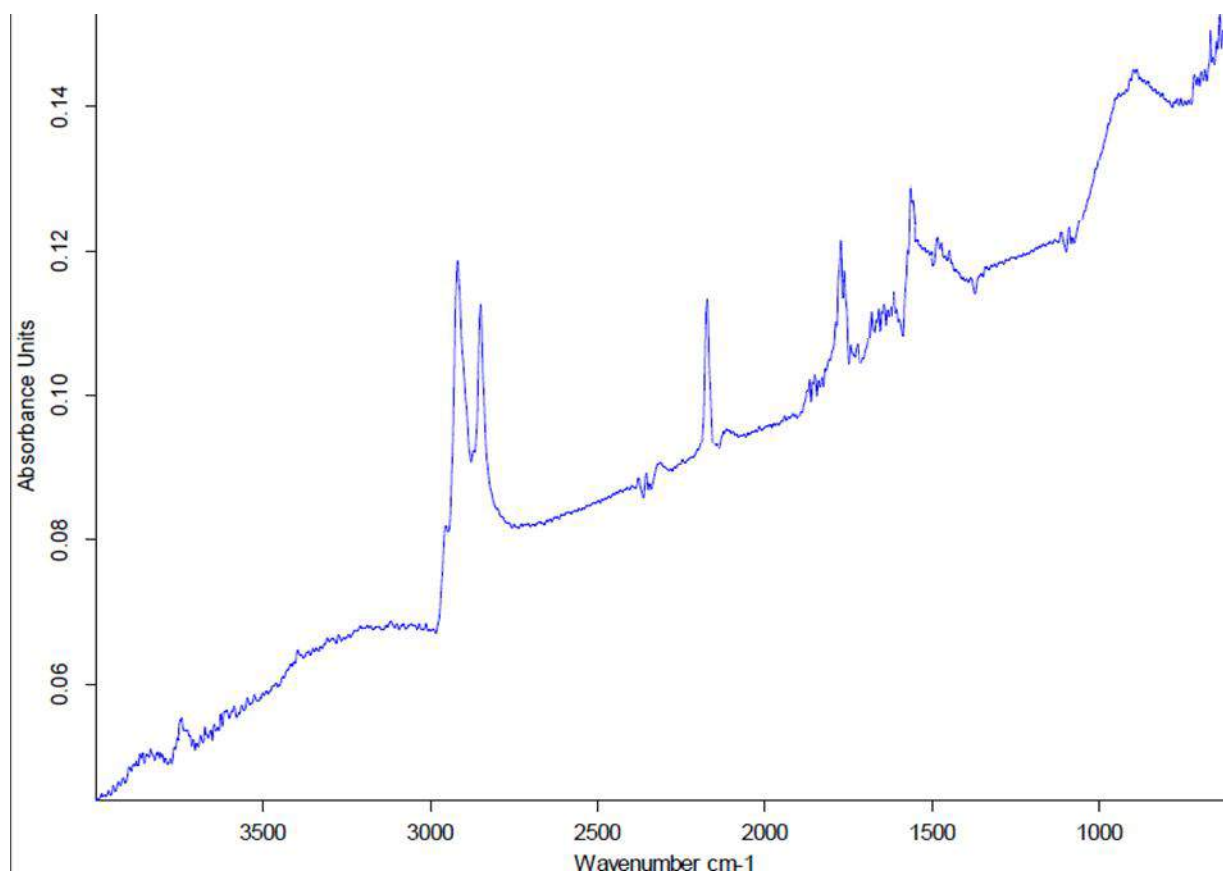


Рис. 2.5. ІЧ-спектр 2-(5-фенетил-4*H*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилу (2.10)

В ^1H ЯМР-спектрах нітрilів 2.10-2.18 (дод. А, табл. А.8) присутні сигнали протонів метиленових груп (2.80-4.40 м.ч.), протони фенільного замісника у положенні 5 (7.19-7.26 м.ч.). Також в нітрилах 2.12, 2.15-2.18 присутні сигнали ароматичного кільця (7.40-7.89 м.ч.), а також сигнали метильних груп (1.30-1.35 м.ч.) у сполук 2.13-2.15 [171-172] (рис. 2.6).

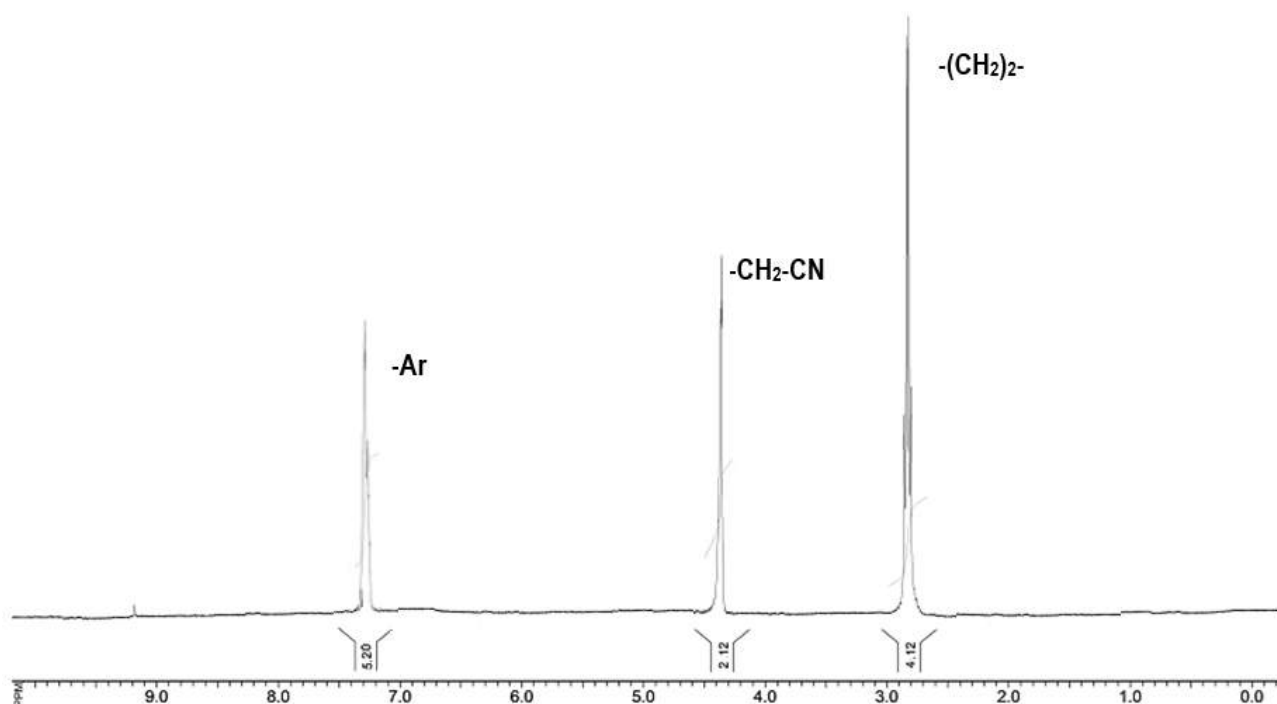


Рис. 2.6. ^1H ЯМР-спектр 2-(5-фенетил-4H-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилу (2.10)

2.3 Синтез 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот та дослідження їх фізико-хімічних властивостей

Ядро 1,2,4-тріазолу є основною складовою лікарських засобів, як для людини, так і для тварин. До таких відносять тіотріазолін, румосол, трифузол [4]. Тому на сьогодні актуальним є створення вивчення біологічної дії нових 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот та похідних на їх основі [174].

2-[5-Фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанові(пропанові, бензойні) кислоти (2.19-2.24) отримано з 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо] (ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.12-2.16, 2.18). Сполуки 2.19-2.24 одержані завдяки кислотному і лужному гідролізу. Слід зазначити, що вихід продуктів при взаємодії з кислотою хлоридною значно вищий (рис. 2.7). Варто також відмітити, що в процесі взаємодії може утворюватись проміжний продукт, а саме амід відповідної кислоти. Але після проведення перекристалізації даної домішки не виявлено.

Рис. 2.7. Схема отримання 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.19-2.24)

2-[5-Фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанові(пропанові, бензойні) кислоти (2.19-2.24) є білими (2.19, 2.22) та жовтими (2.20, 2.21, 2.23, 2.24) кристалічними речовинами, що розчинні в розчинах лугів та в органічних розчинниках, мало розчинні у воді. Для подальшого аналізу сполуки (2.19-2.24) перекристалізовані з етанолу.

Будова синтезованих сполук (2.19-2.24) підтверджена завдяки елементному аналізу (дод. А, табл. А.10), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.11) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.12), а їх індивідуальність встановлена хроматографічно (дод. А, табл. А.9).

В ІЧ-спектрах кислот 2.19-2.24 (дод. А, табл. А.11) виявлено смуги поглинання $-\text{C}=\text{N}-$ груп у циклі при $1555\text{-}1483\text{ см}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця при $1610\text{-}1590\text{ см}^{-1}$, симетричної CH_2 -групи при $2870\text{-}2850\text{ см}^{-1}$, асиметричної CH_2 -групи при $3000\text{-}2840\text{ см}^{-1}$ і найголовніше смуги поглинання симетричної/асиметричної COO^- – групи в межах $1445\text{-}1400\text{ см}^{-1}$ / $1621\text{-}1600\text{ см}^{-1}$. Кислоти в ІЧ-спектрах частіш за все фіксуються у вигляді асоціатів, завдяки наявності у структурі сполук електронегативних атомів кисню та електропозитивних атомів гідрогену створюють передумови для

виникнення гідрогенових зв'язків та існування карбонових кислот у вигляді димерів, що характеризуються наявністю смуг коливань при $3000-2840\text{ cm}^{-1}$. [171] (рис. 2.8).

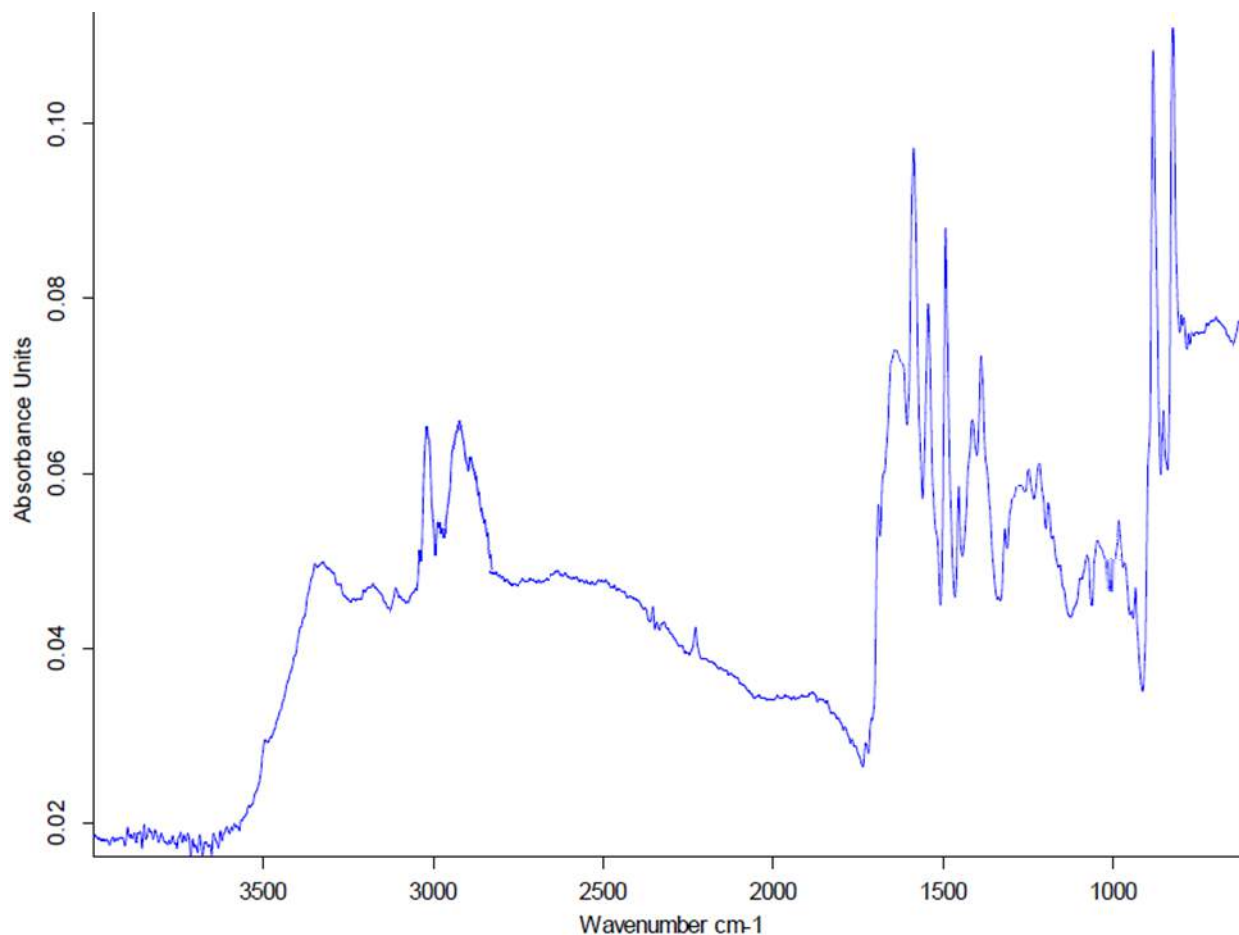


Рис. 2.8. ІЧ-спектр 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойної кислоти (2.22)

В ^1H ЯМР-спектрах синтезованих сполук (2.19-2.24) (дод. А, табл. А.12) містяться сигнали протонів метиленових (2.80-4.12 м.ч.) та метильних (1.29-1.42 м.ч.) груп. Протон карбоксильної групи присутній у молекулах кислот (2.19-2.24) при (11.17-12.75 м.ч.). Сполуки (2.19-2.24) містять сигнали протонів ароматичного кільця (7.19-8.40 м.ч.) [171-172] (рис. 2.9).

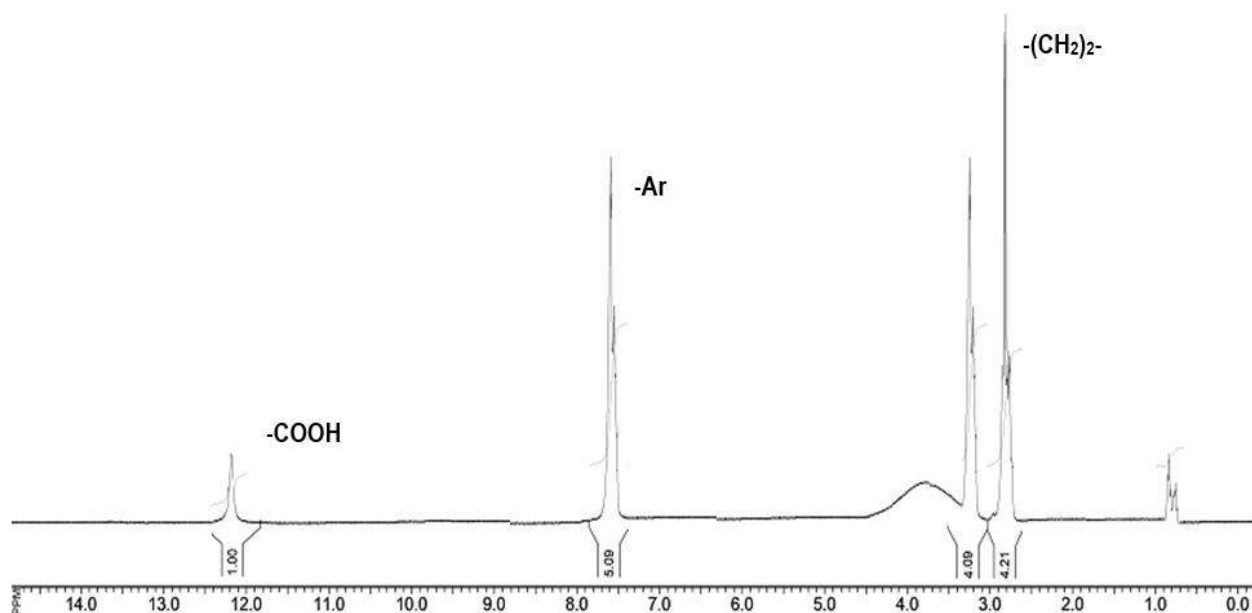


Рис. 2.9. ^1H ЯМР-спектр 2-[5-фенетил-4H-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]етанової кислоти (2.19)

2.4 Вивчення фізико-хімічних властивостей солей 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот

Провівши аналіз фармацевтичного ринку України та країн закордону, виявлено, що найбільша кількість лікарських засобів на основі вищезазначеної гетероциклічної системи створена на основі солей 1,2,4-тріазолу [12-13]. Цей факт вказує на те, що синтез 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот, а в подальшому їх солей є актуальним на сьогодні та має практичну значимість [174-175].

Калієві та натрієві солі (2.25-2.29, дод. А, табл. А.13) 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот отримано завдяки взаємодії відповідних кислот з розчинами калій або натрій гідроксидів, середовище – водне. В подальшому розчинник випаровували (рис. 2.10).

Калієві та натрієві солі 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот є жовті (2.25, 2.27, 2.29) та коричневі (2.26, 2.28) кристалічні речовини, розчинні у воді та в органічних

розчинниках. Для подальшого аналізу солі перекристалізовані з суміші етанол – вода 1:1.

Купрум (II) 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.30) отримано взаємодією натрій 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноату (2.27) з купрум (II) сульфатом.

Купрум (II) 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.30) є зеленою кристалічною речовиною, розчинною у воді та органічних розчинниках. Для аналізу дана сіль перекристалізована з суміші етанол – вода 1:1.

Солі 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот з органічними основами (2.31-2.35, дод. А, табл. А. 13) (метиламіном, диетиламіном та бутиламіном) отримані завдяки розчиненню відповідних солей в етанолі у присутності амінів та подальшим випаровуванням розчинника (рис. 2.10).

Синтезовані солі 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот з органічними основами є коричневі (2.31), білі (2.32, 2.34), помаранчеві (2.35) та жовті (2.33) кристалічні речовини, розчинні у воді та в органічних розчинниках. Для подальшого аналізу солі перекристалізовані з етанолу.

Рис. 2.10. Схема отримання солей 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.25-2.35)

Структуру солей 2.25-2.32 підтверджено елементним аналізом (дод. А, табл. А. 14), ІЧ-спектрофотометрією (дод. А, табл. А. 15) та ^1H ЯМР-спектрометрією (дод. А, табл. А. 16), а індивідуальність цих речовин – хроматографічно (дод. А, табл. А. 13). Кількісний вміст катіону Cu^{2+} було визначено комплексонометрично.

В ІЧ-спектрах солей 2.25-2.35 (дод. А, табл. А.15) виявлено смуги поглинання $-\text{C}=\text{N}-$ груп у циклі при $1510\text{-}1485\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця при $1610\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$, симетричної CH_2 -групи при $2870\text{-}2860\text{ cm}^{-1}$, асиметричної CH_2 -групи при $3000\text{-}2840\text{ cm}^{-1}$ і найголовніше смуги поглинання симетричної/асиметричної COO^- – групи в межах $1445\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ / $1625\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$.

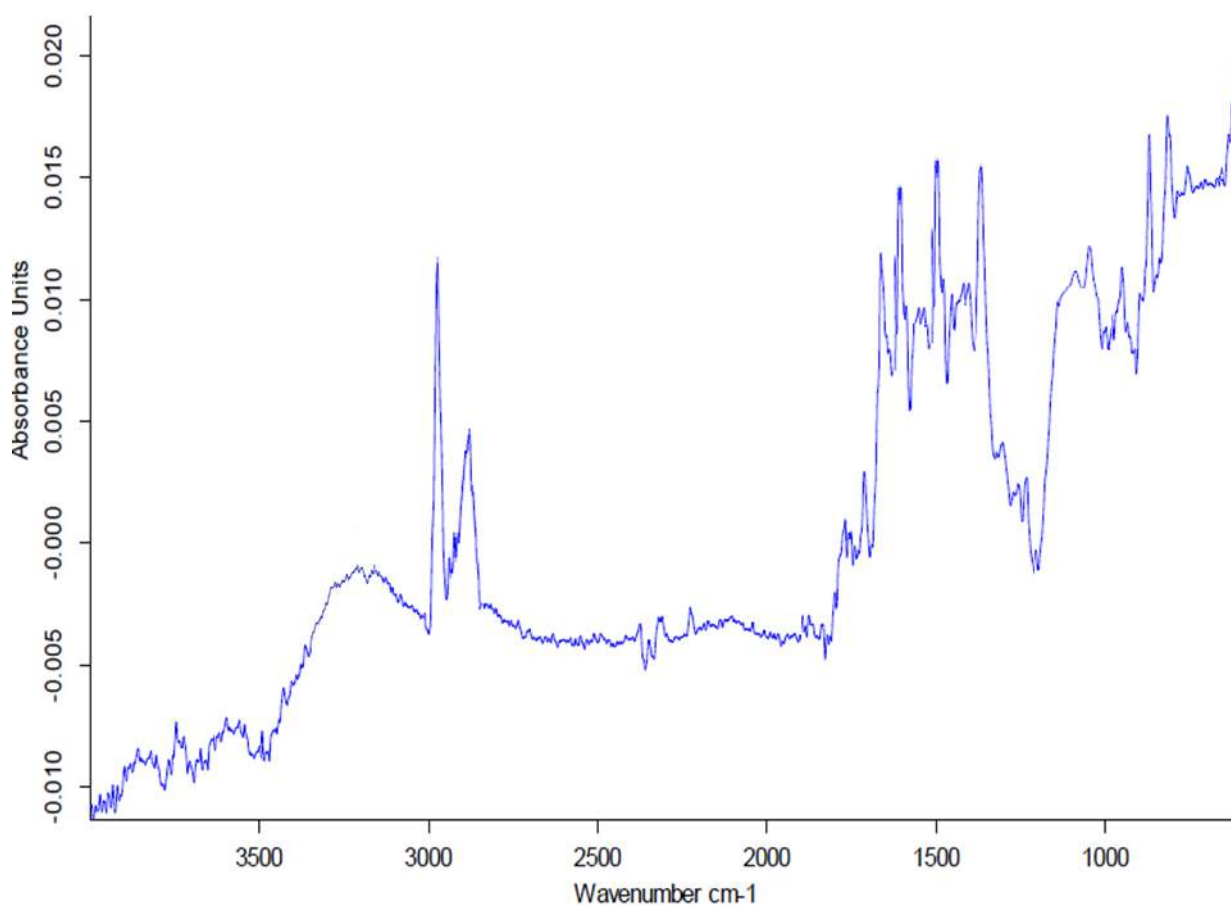


Рис. 2.11. ІЧ-спектр натрій 2-[5-фенетил-4H-(1,2,4-тріазол-3-іл)гіометил]пропаноату (2.25)

В ^1H ЯМР-спектрах синтезованих сполук 2.25-2.35 (дод. А, табл. А.16) містяться сигнали протонів метиленових (2.80-4.12 м.ч.) та метильних (1.29-1.42 м.ч.) груп. Сполуки 2.25-2.35 містять сигнали протонів ароматичного кільця (7.19-7.65 м.ч) [171-172] (рис. 2.12).

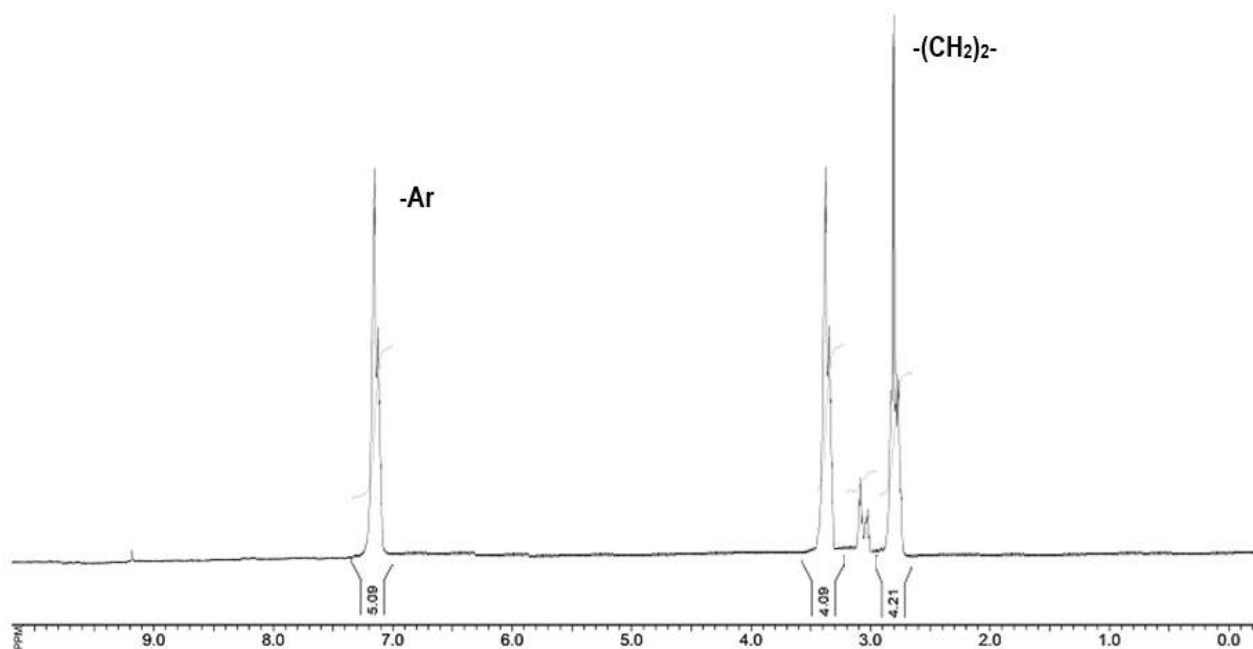


Рис. 2.12. ^1H ЯМР-спект натрій 2-[5-фенетил-4H-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]пропаноату (2.25)

2.5 Створення ряду алкіл-2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідатів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей

Роботи вітчизняних вчених [16, 29, 176-179] стверджують, що синтез ряду алкіл-2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідатів є актуальним на сьогодні. Серед представників даного класу знайдено сполуки з високими показниками біологічної активності та низькими показниками токсичності.

Алкіл-2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідати (2.36-2.45, рис. 2.13) отримано насиченням 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10, 2.12-2.15) током

сухого гідроген хлориду у спиртовому середовищі (пропанолу-1 або бутанолу-1), при цьому реакційна суміш постійно охолоджувалась до -5°C .

Дана реакція відбувається у дві стадії [180-181]. Для першої стадії характерно утворення імінхлоридів відповідних 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових кислот, які були видалені з реакційного середовища, тому що є досить нестійкими сполуками. Для другої стадії характерно заміщення атома Хлору на спиртовий залишок, з утворенням алкіл-2-[{5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.36-2.45, рис. 2.13).

Рис. 2.13. Синтез алкіл-2-[{5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.36-2.45)

Синтезовані алкіл-2-[{5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідати (2.36-2.45) є коричневі (2.36, 2.37, 2.38, 2.40, 2.45), білі (2.41, 2.43), жовті (2.39, 2.44) або сірі (2.42) кристалічні речовини, розчинні в органічних розчинниках і мало розчинні у воді. Цільові сполуки для аналізу перекристалізовані з етанолу.

Структуру іміноестерів (2.36-2.45) підтверджено завдяки елементному аналізу (дод. А, табл. А. 18), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А. 19) та ^1H

ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А. 20), а завдяки ВЕРХ-МС – доведено їх індивідуальність (дод. А, табл. А. 17).

ІЧ-спектри алкіл-2-[{5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.36-2.45, рис. 2.14) містять наявні смуги коливань -C=N- груп (у циклі) при $1596\text{-}1550\text{ см}^{-1}$, смуги ароматичного кільця в межах $1530\text{-}1505\text{ см}^{-1}$, -C-S- групи при $705\text{-}650\text{ см}^{-1}$, -C-O-C- груп при $950\text{-}940\text{ см}^{-1}$, симетричною та асиметричною смугами $\text{-CH}_2\text{-}$ груп при $2870\text{-}2840\text{ см}^{-1}$ та $2950\text{-}2915\text{ см}^{-1}$ відповідно [171].

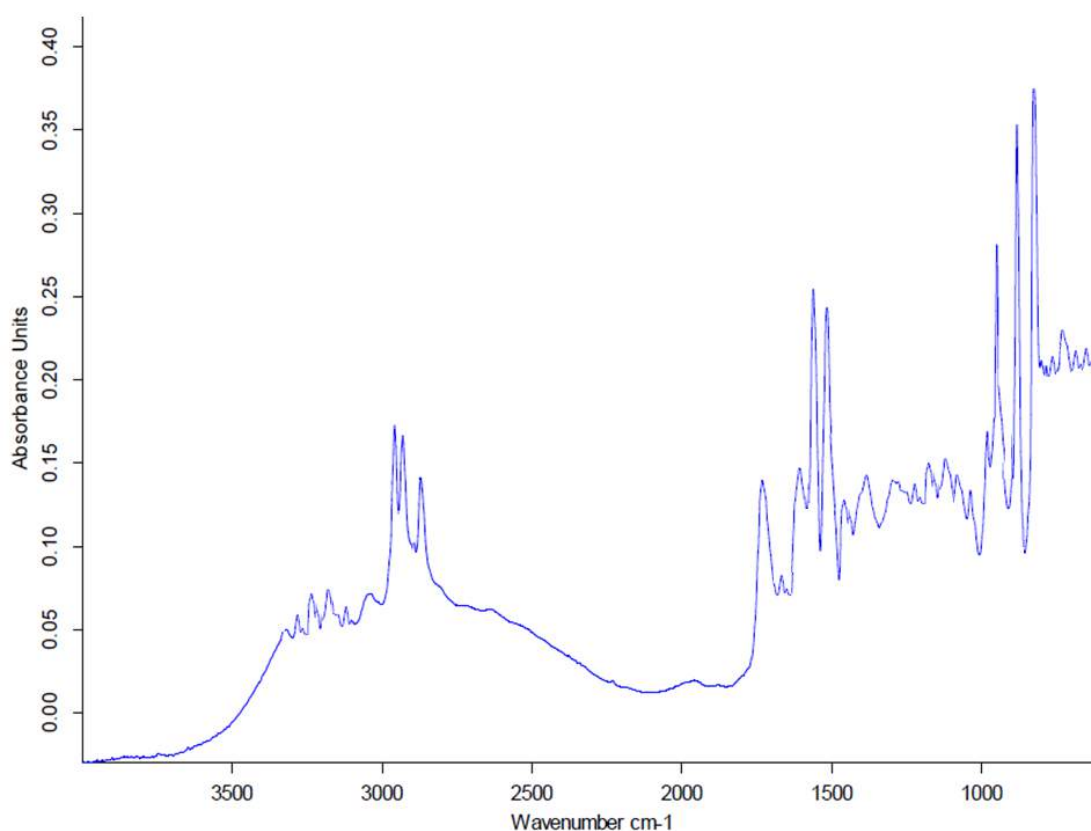


Рис. 2.14. ІЧ-спектр бутил 2-[{5-фенетил-4*H*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}ацет]імідату (2.37)

^1H ЯМР-спектри алкіл-2-[{5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.36-2.45, рис. 2.15) характеризуються інтенсивними сигналами в діапазонах 0.75-4.24 м.ч., що є доказом наявності протону метиленової та метильної групи всіх синтезованих сполук. Протонні сигнали ароматичного кільця сполук інтерпретуються мультиплетними

сигналами в діапазоні 7.10-7.50 м.ч. Мультиплетні сигнали в діапазоні 0.75-4.24 м.ч. підтверджують наявність залишків алкілу в іміноєфірах. Найголовніше у сполуках 2.36-2.45 присутні сигнали протону іміно-групи в межах 9.30-9.55 м.ч. [171-172].

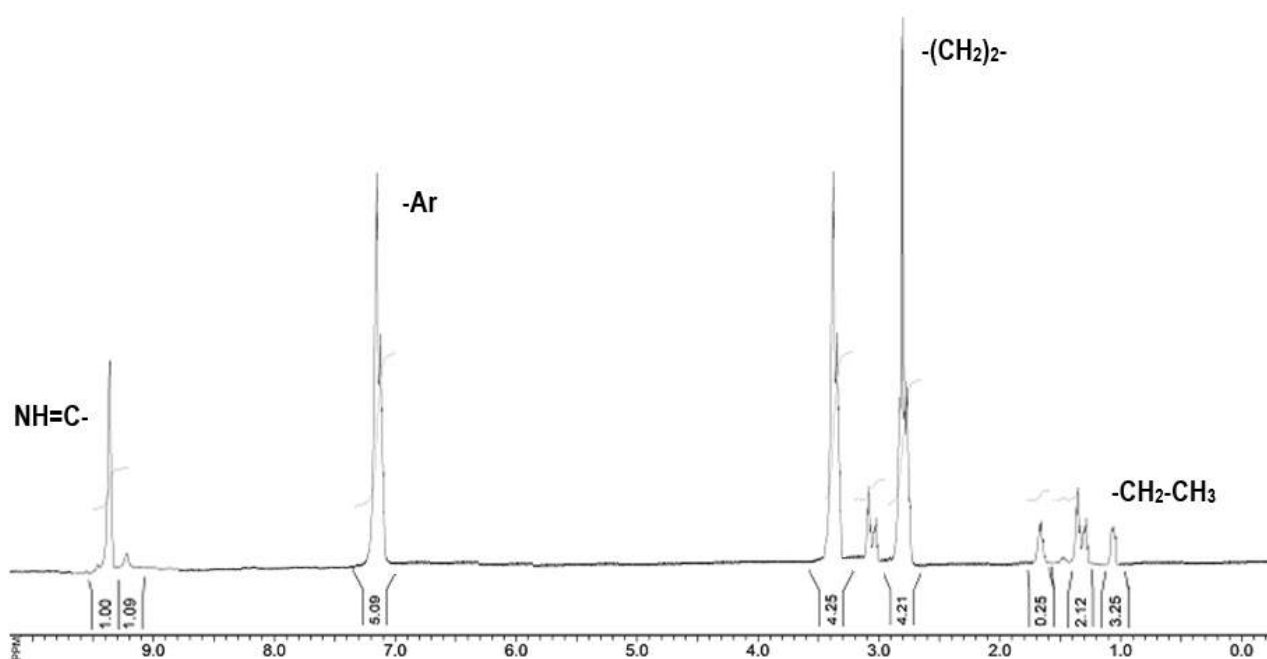


Рис. 2.15. ^1H ЯМР-спектр пропіл 2-[{5-фенетил-4*H*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}ацет]імідату (2.36)

2.6 Вивчення реакцій алкілювання 5-фенетил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

При створенні нової молекули необхідно враховувати залежність «будова-дія». На полицях аптек присутня достатньо велика кількість лікарських засобів, що містять у своєму складі алкільні фрагменти (бензалконію хлорид, октенідину дигідрохлорид) [1], які впливають на біологічну дію цих сполук [182, 183]. Саме тому введення алкільного замісника в молекулу 1,2,4-тріазолу є актуальним на сьогодні та може значно розширити коло біологічно активних сполук, що містять фенетил в C_5 положенні ядра 1,2,4-тріазолу.

Реакцію алкілювання тіонів 2.7, 2.9 галюїдними алканами (йодметан, 1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромнонан,

1-бромдекан) було проведено в спиртовому середовищі з додаванням еквімолярної кількості натрій гідроксиду (рис. 2.16)

Рис. 2.16. Схема синтезу 5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів (2.46-2.54)

Синтезовані 5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли (2.46-2.54) – білі (2.46, 2.47), жовті (2.48, 2.49, 2.53, 2.54), помаранчеві (2.50, 2.51) та коричневі (2.52) речовини, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для подальшого аналізу 5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли (2.46-2.54) очищені перекристалізацією з суміші етанол : вода (4:1).

Структуру алкілпохідних (2.46-2.54) підтверджено завдяки елементному аналізу (дод. А, табл. А.22), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.23) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.24), а завдяки ВЕРХ-МС – доведено їх індивідуальність (дод. А, табл. А.21).

В ІЧ-спектрах сполук 2.46-2.54 (рис. 2.17) зареєстровані смуги поглинання, що характерні саме для даного класу сполук, а саме сигнали коливань метильних груп: деформаційні симетричні при $1387\text{-}1376\text{ см}^{-1}$, асиметричні – при $1449\text{-}1440\text{ см}^{-1}$, а в спектрах деяких сполук можна відмітити валентні симетричні та асиметричні коливання при $2870\text{-}2840\text{ см}^{-1}$ та $2950\text{-}2915\text{ см}^{-1}$ відповідно. До того ж наявні сигнали ароматичного кільця при $1530\text{-}1510\text{ см}^{-1}$, $\text{C}=\text{N}$ -груп у циклі в межах $1590\text{-}1550\text{ см}^{-1}$ та -C-S- групи при $705\text{-}680\text{ см}^{-1}$ [171].

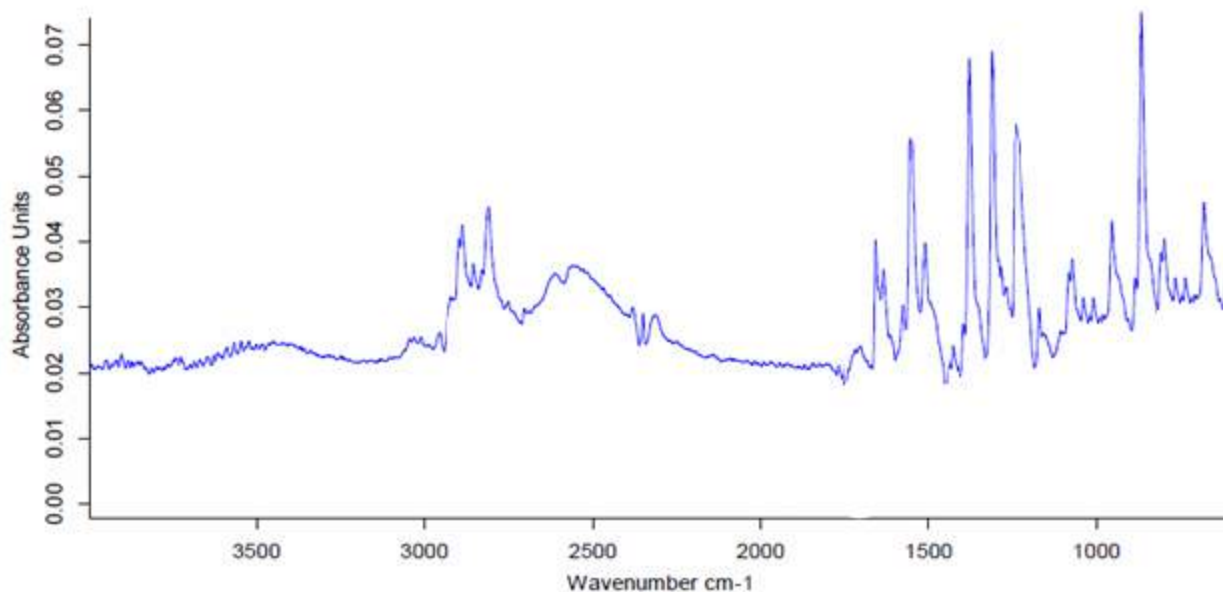


Рис. 2.17. ІЧ-спектр 5-фенетил-4*H*-3-пропілтіо-1,2,4-тріазолу (2.47)

^1H ЯМР-спектри синтезованих 5-фенетил-4-*R*-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів (2.46-2.54, рис. 2.18) характеризуються наявністю мультиплетних сигналів протонів ароматичного кільця при 7.19-7.65 м. ч. Також фіксуються протонні сигнали у вигляді в моноплетів CH_3 - груп в межах 0.85-2.50 м. ч. Мультиплети сигналів метиленових групи резонують при 1.25-3.15 м.ч., що підтверджує проходження реакції алкілування [171-172].

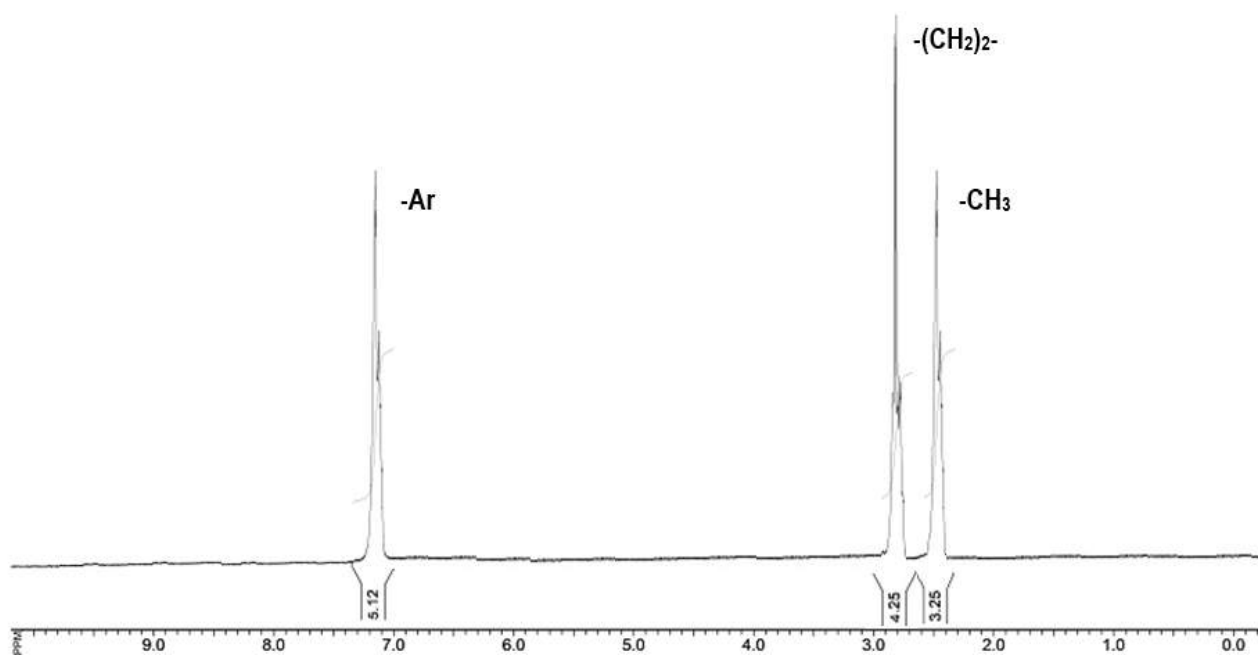


Рис. 2.18. ^1H ЯМР-спектр 5-фенетил-4*H*-3-етилтіо-1,2,4-тріазолу (2.46)

2.7 Окиснення атому Сульфуру 5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів до шестивалентного стану

Особливої уваги заслуговують роботи науковців щодо окиснення атому Сульфуру до шестивалентного стану [184]. Так присутність в молекулі одного з лікарських засобів засобу дапсону сульфонільної групи дозволяє цьому проявляти достаньо високі показники активності щодо *Mycobacterium leprae*, *Plasmodium* та *Pneumocystis carinii*. Тому саме цей аспект дає актуальність створення похідних 5-фенетил-4-R-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.55-2.60) та дослідження їх протимікробної активності.

В органічному синтезі відомі такі окисники як йод, гідроген пероксид, надкислоти, кислота нітратна, тощо. Так при дії на 1,2,4-тріазол-3-тіони йоду в лужному середовищі утворюються відповідні *біс*-(1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфідни. Проведення реакції 1,2,4-тріазол-3-тіонів з 68% розчином кислоти нітратної супроводжується відщепленням атому Сульфуру від 1,2,4-тріазолового циклу [184].

Окиснення 5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів (2.46-2.54), що мають в своєму складі II-валентний атом Сульфуру до VI-валентного стану здійснювали завдяки дії надлишку 33% розчину гідроген пероксиду в середовищі концентрованої кислоти етанової (рис 2.19) при кімнатній температурі, або при нагріванні реакційної суміші [185].

Рис. 2.19. Схема синтезу 5-фенетил-4-R-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.55-2.58)

Отримані речовини –жовті (2.55), помаранчеві (2.56, 2.57), сірі (2.58), які очищувалися кристалізацією з кислоти етанової для подальшого аналізу.

Будову синтезованих алкілсульфонілів 2.55-2.58 підтверджено за допомогою елементного аналізу (дод. А, табл. А.26), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.27) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.28), а їх індивідуальність – методом високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії (дод. А, табл. А.25).

В ІЧ-спектрах сполук 2.55-2.58 (рис. 2.20) виявлено смуги коливань С–S-груп в межах $700\text{-}680\text{ cm}^{-1}$, С=N-груп у циклі в межах $1590\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$, симетричної та асиметричної груп $-\text{CH}_2$ при $2870\text{-}2840\text{ cm}^{-1}$ та $2950\text{-}2915\text{ cm}^{-1}$ і смуги при $1376\text{-}1338\text{ cm}^{-1}$, що характеризують R_1SO_2 -групи [171].

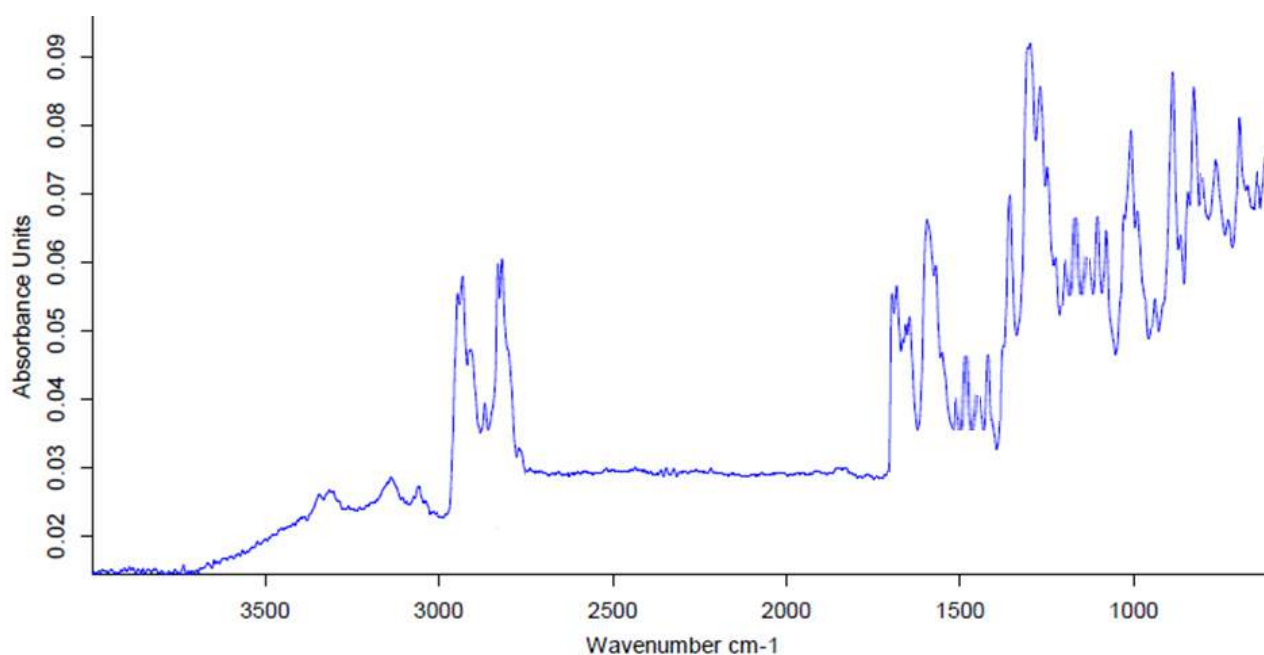


Рис. 2.20. ІЧ-спектр 5-фенетил-4*H*-3-бутилсульфоніл-1,2,4-тріазолу (2.56)

^1H ЯМР-спектри 5-фенетил-4-*R*-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.55-2.58, рис. 2.21) характеризуються наявністю сигналів ароматичних протонів при 7.19-7.62 м. ч., мультиплетних сигналів CH_3 -груп при 0,88-2.68 м. ч., також мультиплетних сигналів при 1.26-3.15 м. ч., що характеризують групи CH_2 .

Завдяки аналізу ^1H ЯМР-спектрів можна підтвердити збереження цілісності структури сполук при їх окисненні гідроген пероксидом [171-172].

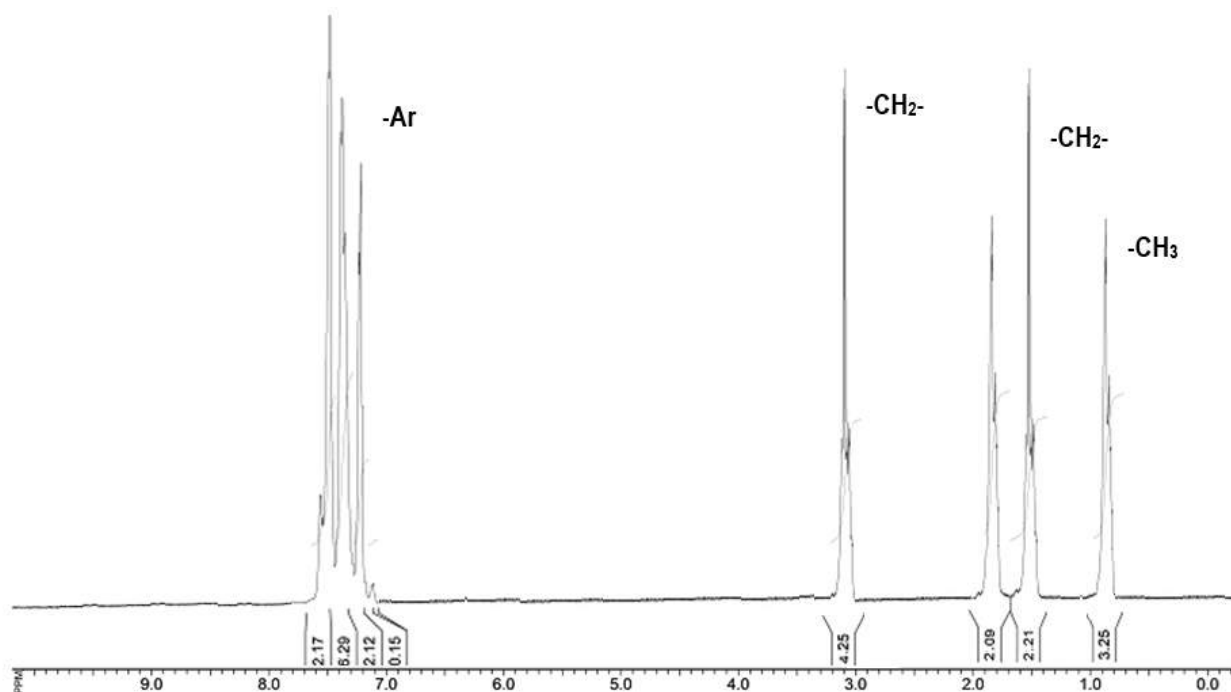


Рис. 2.21. ^1H ЯМР-спектр 5-фенетил-4-феніл-3-пропілсульфоніл-1,2,4-тріазолу (2.58)

2.8 Опис експериментів

Назви всіх сполук наведено згідно номенклатури IUPAC (1979 рік) і рекомендацій IUPAC (1993 рік) [186-187].

Аналіз фізико-хімічних властивостей вивчено завдяки методам, наведеним у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначали капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М) [188-189].

Завдяки елементному аналізатору ELEMENTAR vario EL cube (Elementar Varіo, Німеччина) (стандарт – сульфаніламід) визначено елементний склад синтезованих сполук.

ІЧ-спектри синтезованих сполук записано у таблетках калію броміду (концентрація речовини 1%) на спектрофотометрі Specord 200 (Specord, Німеччина) в ділянці $4000\text{-}500\text{ cm}^{-1}$ (умови сканування: щільова програма 3.0,

постійна часу – $\tau=3$ с, час сканування 33 хв.). Таблетки приготували 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- D_6 , на внутрішній стандарт – тетраметилсилан і розшифровували за допомогою комп’ютерної програми ADVASP 143 [171-172].

Хромато-мас-спектрометричні дослідження проведені з використанням приладу LC MS (Agilent Technologies, США): Agilent 1260 Infinity HPLC System (Degasser, Binary Pump, Autosampler, Thermostat Column Compartment, DAD); Agilent single-quadrupole mass spectrometer 6120 with electrospray ion-source (ESI); OpenLAB CDS Software. Вивчення ВЕРХ-МС було проведено у таких умовах: 1) Binary gradient. А: H_2O (НСООН 0,1%), В: CH_3CN (НСООН 0,1%); 2) Column. Zorbax SB-C18, 30 mm x 4.6 mm, 1.8 μm ; 3) Column temperature: 25 $^\circ\text{C}$; 4) DAD: 210, 254, 280 nm; 5) Ion Source: API-ES; 6) Scan. Mass Range: 160-500; 7) Fragmentor: 10V; 8) Positive polarity.

Бутиловий естер гідрокоричної кислоти (2.2). Суміш 1,0 моль гідрокоричної кислоти (2.1), 500 мл спирту бутилового і 15 мл концентрованої кислоти сульфатної кип’ятять протягом 14 годин, розчинник випаровують. Залишок нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату, отримують жовту аморфну речовину розчинну в органічних розчинниках, не розчинну у воді та розчинах лугів.

Гідразид гідрокоричної кислоти (сполука 2.3). Суміш 0,7 моль бутилового естеру гідрокоричної кислоти (2.2), 2 моль гідразин гідрату у вигляді розчину в 200 мл пропанолу кип’ятять протягом 6 годин. Розчинник випаровують. Отримують білу кристалічну речовину, розчинну в розчинах мінеральних кислот, лугів та органічних розчинниках, майже не розчинну у воді.

2-(3-фенілпропанол)гідразин-1-карботіоамід (2.4). До суміші 0,6 моль гідразиду гідрокоричної кислоти (2.3) додають 2 моль хлороводню та розчин 2 моль амоній тіоціанату у 130 мл води, суміш кип’ятять протягом 6 годин.

Випадає білий осад, який відфільтровують і висушують. Отримують 64 % 2-(3-фенілпропанол)гідразин-1-карботіоаміду (2.4).

2-(3-фенілпропанол)-N-етил(феніл)гідразин-1-карботіоаміди (2.5, 2.6). До розчину 1 моль гідразиду гідрокоричної кислоти (2.3) в 150 мл 1,4-діоксану додають 1 моль етил- та фенілізотіоціанату відповідно, отримують суміші, які залишають на 24 год, осади відфільтровують. Отримують 98% 2-(3-фенілпропанол)-N-етилгідразин-1-карботіоаміду (2.5) та 78 % 2-(3-фенілпропанол)-N-фенілгідразин-1-карботіоаміду (2.6).

5-фенетил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.7-2.9, дод. А, табл. А.1). В колбу зі зворотнім холодильником завантажують 1 моль відповідного гідразинокарботіоаміду (2.4-2.6) та 2 моль розчину натрій гідроксиду у дистильованій воді. Суміш кип'ятять протягом 2 години до повного розчинення осаду, нейтралізують концентрованою кислотою етановою, охолоджують, осади тіонів (2.7-2.9) відфільтровують.

2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрили (2.10-2.18, дод. А, табл. А.5). Суміш 0,03 моль 5-фенетил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7-2.9) та 0,03 моль розчину натрій гідроксиду в 50 мл метанолу (пропанолу), нагрівають до повного розчинення тіону. Потім до реакційної суміші додають 0,03 моль відповідного галогенонітрилу (хлорацетонітрилу, 2-хлоробензонітрилу, 3-хлорпропаннітрилу), нагрівають до нейтрального середовища. Первинний осад утвореного натрій хлориду відфільтровують. Після повного охолодження утворені осади 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18) відфільтровують, промивають диетиловим ефіром і висушують.

2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанові(пропанові, бензойні) кислоти (2.19-2.24, дод. А, табл. А.9).

Спосіб А (2.19, 2.20, 2.22). В круглодонну колбу зі зворотнім холодильником додають 1 моль 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(пропано-, бензо)]нітрилу та 2 моля 25% водного розчину натрій гідроксиду, кип'ятять до припинення виділення амоніаку. При охолодженні

водний розчин підкислюють 20% кислотою сульфатною. Синтезовані кислоти (2.19, 2.20, 2.22), відфільтровують, промивають водою та в подальшому перекристалізують з етанолу.

Спосіб Б (2.19-2.24). 0,1 моль 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)нітрилу (2.12-2.16, 2.18) змішують з 240 мл кислоти хлоридної, реакційну суміш збовтують до тих пір, поки тверда речовина повністю не розчиниться. Суміш залишають при кімнатній температурі на п'ять діб. В подальшому 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 та в органічних розчинниках, мало розчинні у воді. Для подальшого аналізу сполуки (2.19-2.24) перекристалізовані з етанолу.

*Калієві та натрієві солі 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.25-2.29, дод. А, табл. А. 13).* Розчин 0,04 моль відповідної 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової(пропанової, бензойної) кислоти (2.19, 2.21-2.23) і 0,04 моль водного розчину калій або натрій гідроксиду випаровують на водяній бані.

Купрум (II) 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.30, дод. А, табл. А. 13). До розчину 0,02 моль натрій 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноату (2.27) в 25 мл води додають розчин 0,01 моль купрум (II) сульфату в 25 мл води, осад продукту реакції відфільтровують.

*Солі 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот з органічними основами (2.31-2.35, дод. А, табл. А. 13).* Суміш 0,01 моль 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової(пропанової, бензойної) кислоти (2.19, 2.21-2.23), 50 мл етанолу та 0,01 моль відповідної органічної основи (метиламін, диетиламін та бутиламін) нагрівають до утворення розчину, фільтрують, розчинник випаровують.

*Алкіл-2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)імідати (2.36-2.45, дод. А, табл. А.17).* У колбу Бунзена, на бічну трубку якої одягнена хлоркальцієва трубка, поміщають розчини 0,01 моль відповідного

2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилу (2.10, 2.12-2.15) в 15 мл хлороформу і 25 мл відповідного абсолютного спирту (пропанолу-1 або бутанолу-1). Колбу закривають пробкою, через яку до дна проходить скляна трубка, що з'єднується з осушувальними стаканами. Суміш охолоджують в ексікаторі до температури -5°C , і через неї пропускають ток гідроген хлориду, приріст якого зрештою становить 2 моля на 1 моль відповідного 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилу (2.10, 2.12-2.15). Після закінчення насичення гідроген хлоридом реакційну суміш залишають в холодильній камері при температурі 0°C . На другу добу випадають кристали відповідного кольору, розчинні в органічних розчинниках і малорозчинні у воді. Речовини промивають диетиловим ефіром, висушують.

5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли (2.46-2.54, дод. А, табл. А.21).

До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл метанолу додають 0,01 моль 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.8, 2.9) та 0,01 моль відповідного галогеналкану (йодметан, 1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромнонан, 1-бромдекан). Суміш кип'яють до 2 год (до рН=7), охолоджують, фільтрують осад натрій броміду чи натрій йодиду, розчинник випаровують.

5-фенетил-4-R-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазоли (2.55-2.58, дод. А, табл. А.25).

До розчину 0,01 моль відповідного 5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли (2.48, 2.51, 2.59) в 15 мл концентрованої кислоти етанової протягом однієї години додають 0,05 моль 33% розчину гідроген пероксиду в перерахунку на чистий гідроген пероксид. Реакцію проводять при кімнатній температурі (60 годин) або при нагріванні (75°C , 2 години). Осади відфільтровують та кристалізують з кислоти етанової.

За матеріалами, що наведені в даному розділі, опубліковано 9 робіт [168-170, 173-175, 180-181, 185].

ВИСНОВКИ

1. Адаптовано методики синтезу для 5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, які є досить нескладними у виконанні.

2. Для розширення спектру нових біологічноактивних класів органічних сполук досліджено реакцію отримання 2-[[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів.

3. Розроблено два способи синтезу 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот завдяки кислотному та лужному гідролізу. Більші виходи отримано завдяки кислотному гідролізу, тому цей метод рекомендовано як препаративний.

4. Створено ряд солей 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кисло з органічними та неорганічними катіонами.

5. Проведено синтез алкіл-2-[[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідатів на основі синтезованих раніше 2-[[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів.

6. Проведено реакцію алкілування 5-фенетил-4-*R*-1,2,4-тріазолів та отримано 5-фенетил-4-*R*-3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли, які в подальшому були окиснені завдяки розчину гідоген пероксиду до 5-фенетил-4-*R*-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів.

РОЗДІЛ 3

МОДИФІКАЦІЯ МОЛЕКУЛИ 5-ФЕНЕТИЛ-3-ТІО-1,2,4-ТРІАЗОЛУ,
ЗАМІНА АТОМУ СУЛЬФУРУ НА АМІНОГРУПУ, ПОДАЛЬШІ
ПЕРЕТВОРЕННЯ 5-ФЕНЕТИЛ-3-АМІНО-1,2,4-ТРІАЗОЛІВ

3.1 Синтез і будова 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів

Досить цікавим з точки зору біологічної дії є поєднання в одній молекулі 1,2,4-тріазолу з фрагментом молекули 5-аміно-2-хлорпіридину та створення ряду похідних на її основі [190].

Вихідними речовинами для отримання 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.1, 3.2) виступили 5-фенетил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.8, 2.9). Синтез піридинамінів 3.1 та 3.2 проведено завдяки взаємодії тіонів (2.8, 2.9) з 5-аміно-2-хлорпіридином у середовищі пропілового спирту (рис. 3.1). Слід зазначити, що дана реакція проходила завдяки дії мідного каталізатора. В ході проведеної реакції отримано 6-(5-фенетил-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-амін (3.1) та 6-(5-фенетил-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-амін (3.2) з високими виходами 98 %.

Рис. 3.1. Схема отримання 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.1, 3.2)

Синтезовані 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни (3.1, 3.2) є помаранчевими кристалічними речовинами, розчинними в органічних

розчинниках та у воді. Для аналізу синтезовані сполуки очищені кристалізацією з етанолу.

Будова отриманих сполук (3.1, 3.2) підтверджена завдяки комплексному використанню елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.1), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.2) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, Б.3), а їх індивідуальність підтверджена хроматографічно (дод. Б, табл. Б.1).

ІЧ-спектри сполук 3.1 та 3.2 (рис. 3.2) містять смуги коливань групи $\text{C}=\text{N}$ (в циклі) в межах $1585\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$, смуги коливань ароматичного кільця при $1530\text{-}1525\text{ cm}^{-1}$, C-S – групи при $700\text{-}695\text{ cm}^{-1}$, симетричної та асиметричної смуги CH_2 – груп при $2855\text{-}2840\text{ cm}^{-1}$ та $2950\text{-}2915\text{ cm}^{-1}$ відповідно. Найголовніше, присутні смуги коливань групи NH_2 в межах $3340\text{-}3310\text{ cm}^{-1}$. [171].

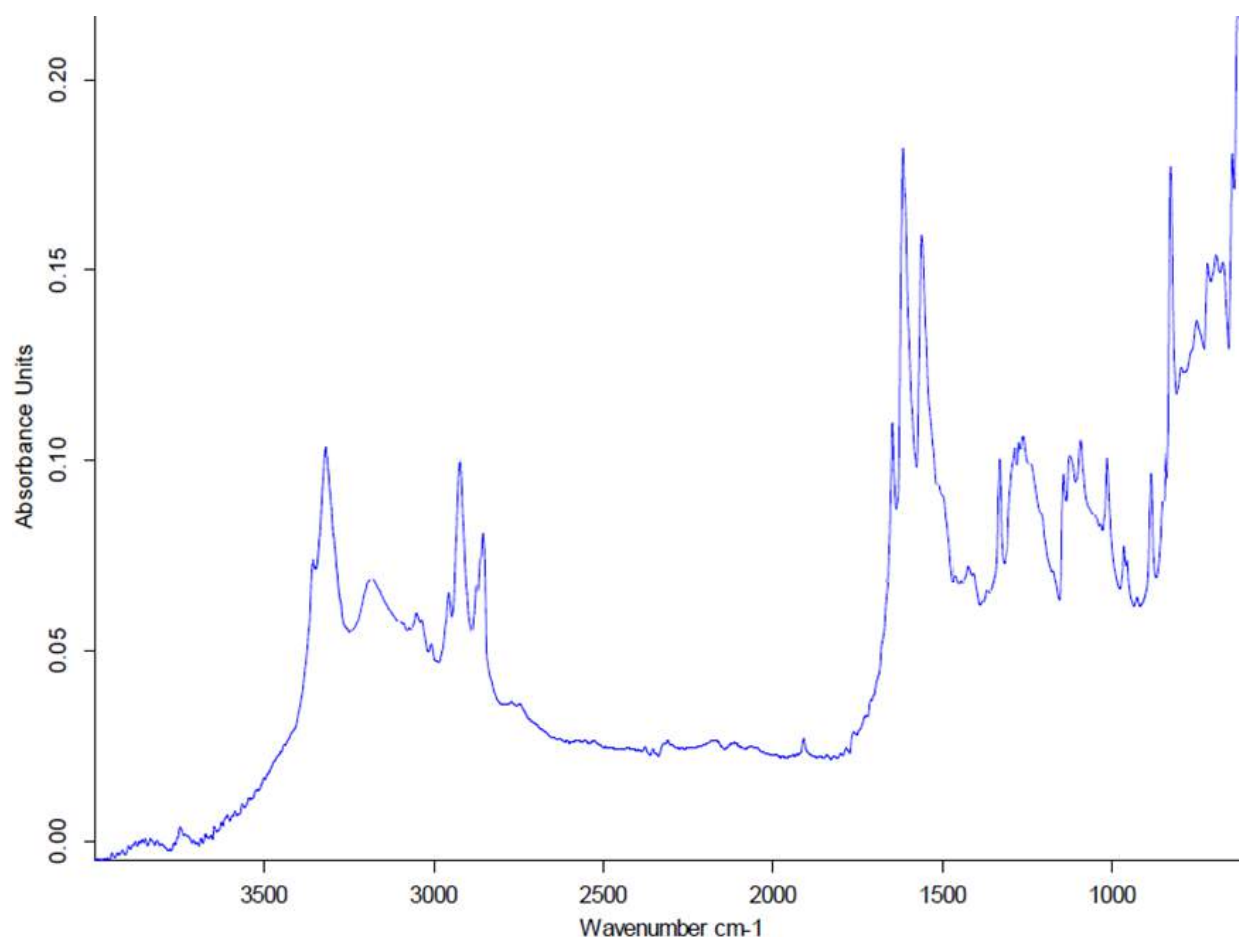


Рис. 3.2. ІЧ-спектр 6-(5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (3.2)

В ^1H ЯМР-спектрах 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.1-3.2, рис. 3.3) наявні синглетні сигнали протонів NH_2 групи при 6.72-6.75 м.ч., мультиплетні сигнали протонів ароматичного кільця при 7.19-7.62 та групи $-\text{CH}_2-$ в межах 2.80-2.90 м.ч.. Також для сполуки 3.1 характерна наявність мультиплетного сигналу протонів метильної групи при 1.30 м.ч. Що найголовніше, присутні мультиплети ароматичного кільця піридин-3-аміну при 6.94-7.41 м.ч. [171-172].

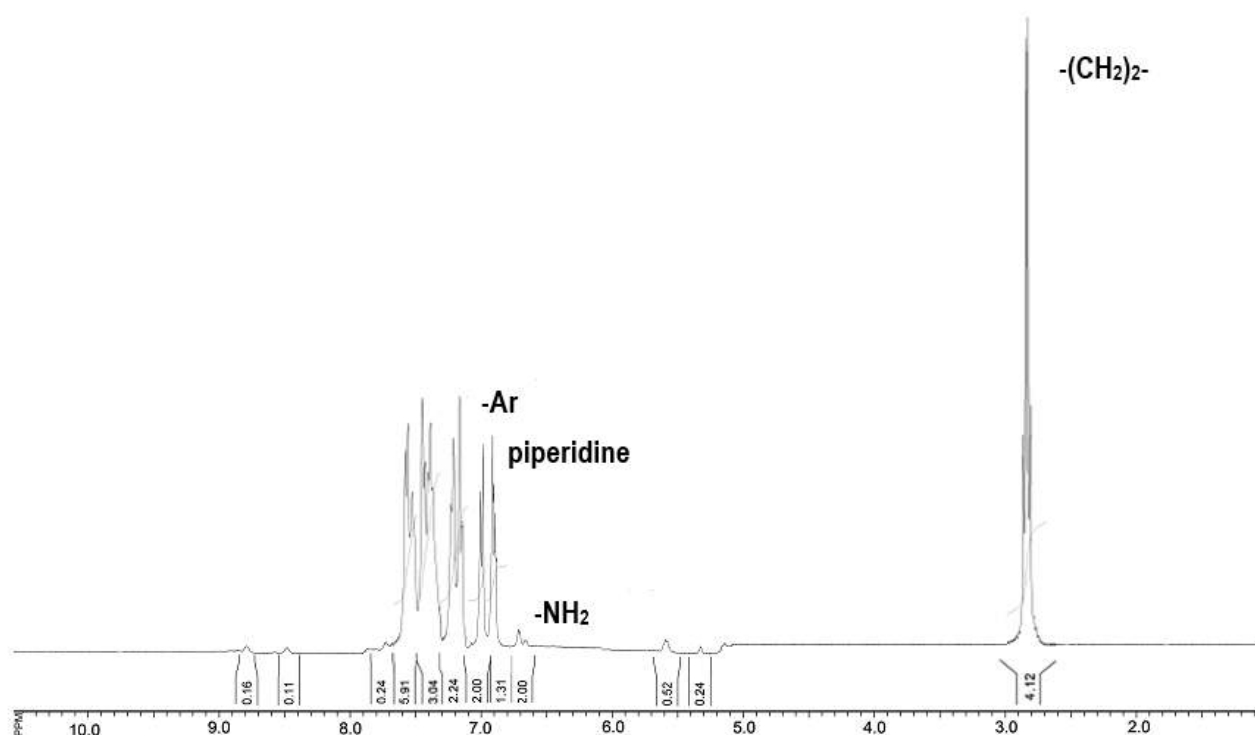


Рис. 3.3. ^1H ЯМР-спектр 6-(5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (3.2)

3.2 Синтез 6-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів та вивчення їх структури.

Щодо похідних амінопіридину, то серед них знайдено сполуки з високими показниками протисудинної та протизапальної активності [191-193]. Тому нами синтезовано ряд 6-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів та вивчено біологічну активність даного класу сполук [194].

Завдяки взаємодії 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.1, 3.2) з відповідними альдегідами (50%-вим розчином формальдегіду, 30%-вим розчином ацетальдегіду, бензальдегіду, 2-гідроксибензальдегіду, 4-фторбензальдегіду, 4-метоксибензальдегіду) отримано 6-[[[(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміні (3.3-3.14) у середовищі кислоти етанової (рис. 3.4).

Рис. 3.4. Схема отримання 6-[[[(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів (3.3-3.14)

Отримані 6-[[[(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміні (3.3-3.14) є помаранчеві (3.3, 3.6, 3.5, 3.13), коричневі (3.4, 3.10, 3.7, 3.8, 3.11, 3.14) та сірі (3.9, 3.12) кристалічні речовини, що розчинні в органічних розчинниках та важкорозчинні у воді. Для аналізу сполуки очищують із суміші етанол – вода 2 : 1.

Будову сполук 3.3-3.14 підтверджено використанням комплексу фізико-хімічних методів, серед яких елементний аналіз (дод. Б, табл. Б.6), ІЧ-спектрофотометрія (дод. Б, табл. Б.7) та ^1H ЯМР-спектрометрія (дод. Б, табл. Б.8), а їх індивідуальність підтверджувалась хроматографічно (дод. Б, табл. Б.5).

ІЧ-спектри сполук 3.3-3.14 (рис. 3.5) містять смуги коливань групи $\text{C}=\text{N}$ (в циклі) в межах $1610\text{-}1535\text{ см}^{-1}$, симетричної та асиметричної смуги CH_2 – груп при $2870\text{-}2820\text{ см}^{-1}$ та $3000\text{-}2915\text{ см}^{-1}$ відповідно, C-S – групи при $708\text{-}680\text{ см}^{-1}$, ароматичного кільця в межах $1530\text{-}1510\text{ см}^{-1}$. Також присутні полоси

поглинання Амід I та Амід II в межах 1720-1695 cm^{-1} та 1625-1590 cm^{-1} , відповідно.

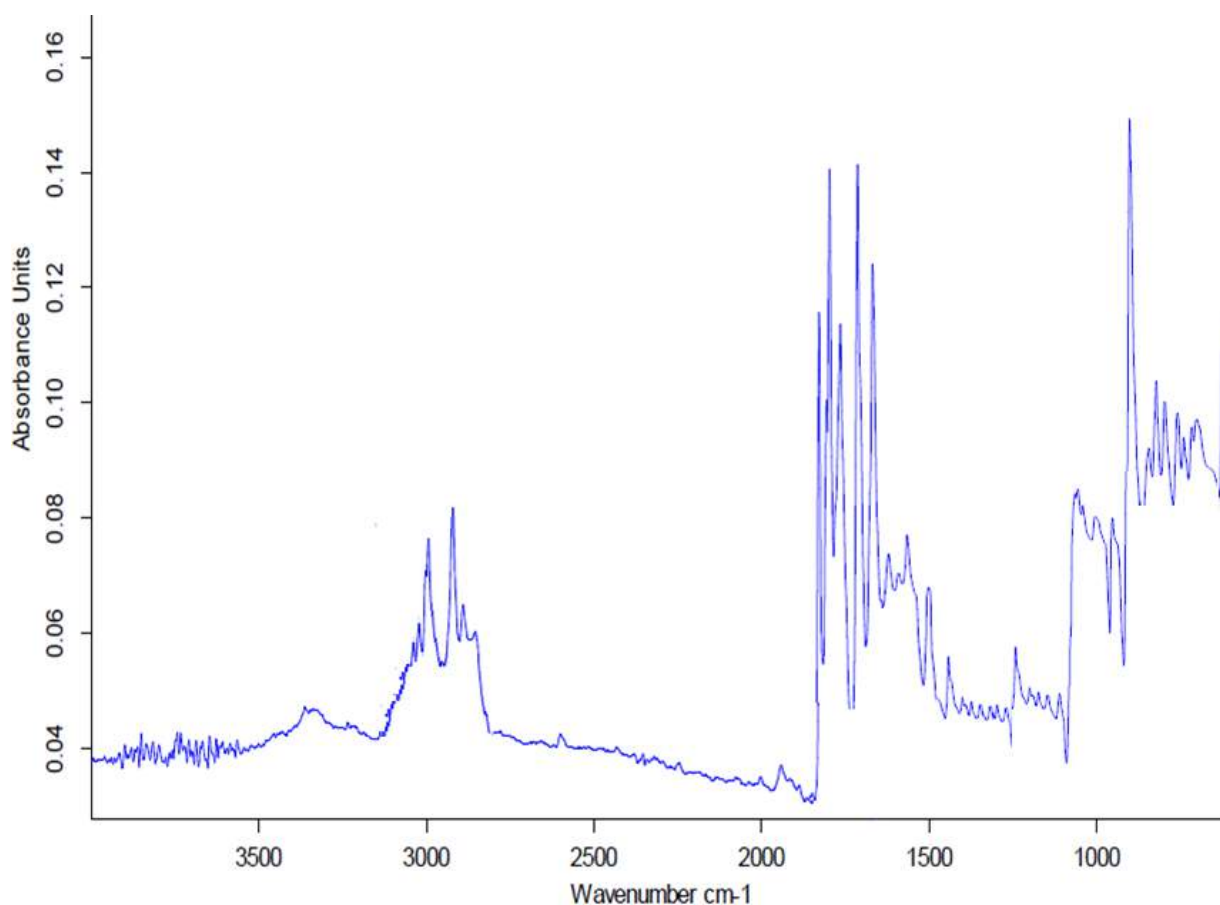


Рис. 3.5. ІЧ-спектр 6-(((5-метилен-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(3-метоксіфеніл)]метаніміну (3.8)

В ^1H ЯМР-спектрах 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни (3.3-3.14, рис. 3.6) наявні мультиплетні сигнали протонів ароматичного кільця та метиленових групи при 6.90-7.90 м.ч. та 2.80-4.12 м.ч., мультиплетні сигнали протонів піперидинового циклу при 7.39-8.10 м.ч. та синглети протонів іміно-групи в межах 8.10-9.15 м.ч. У сполуках 3.3-3.8, 3.10 наявні синглети метильних груп при 0.87-1.31 м.ч. Сполуки 3.7-3.8 містять синглетні сигнали метоксигруп при 3.77 м.ч. [171-172].

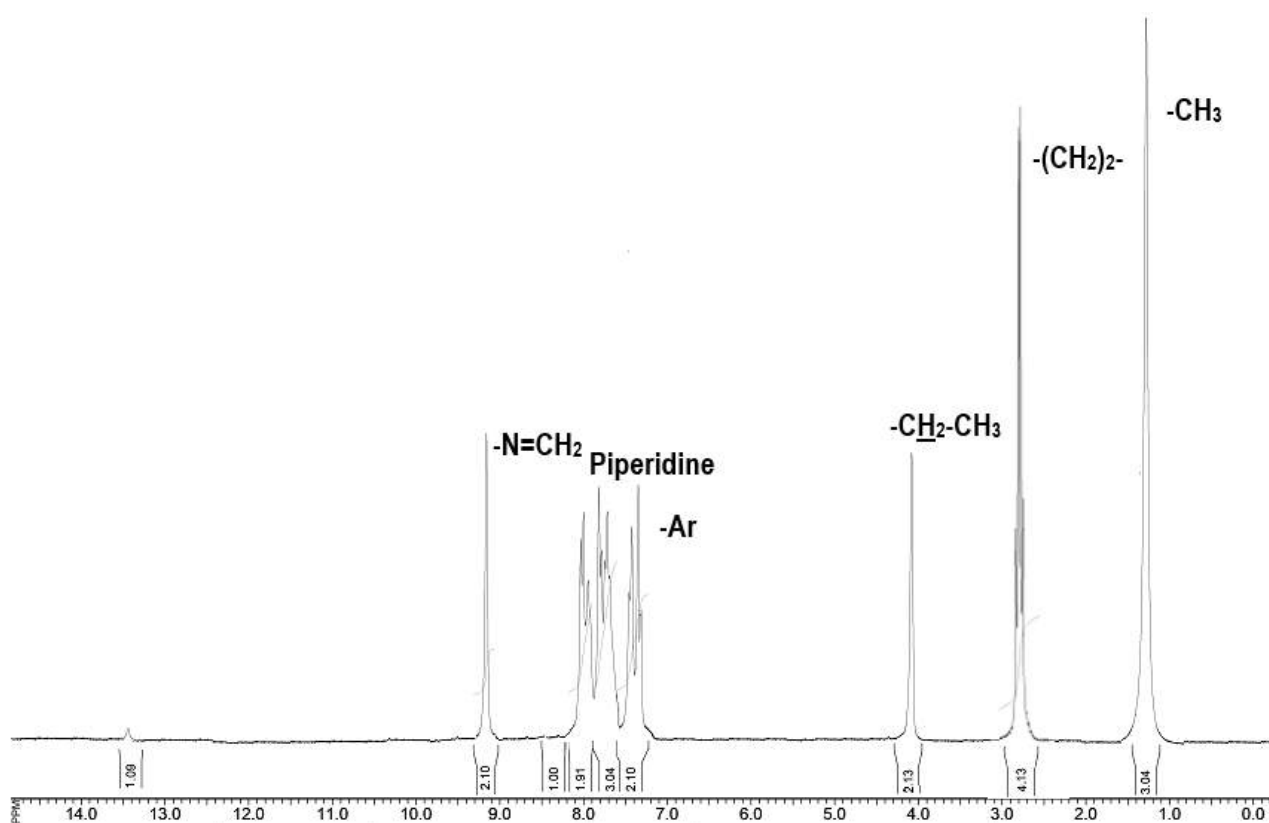


Рис. 3.6. ^1H ЯМР-спектр 6-(((5-метилен-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)]метаніміну (3.3)

3.3 Селективне відновлення 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів

Продовжуючи основну мету наукової роботи, а саме пошук біологічноактивних речовин в ряду похідних 1,2,4-тріазолу, проведено реакцію селективного відновлення подвійного зв'язку 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів (3.5, 3.7, 3.9, 3.12, 3.13).

Відновлення 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів (3.5, 3.7, 3.9, 3.12, 3.13) проведено в середовищі 1,4-діоксану. В якості відновлювального агенту було обрано натрій боргідрид (рис. 3.7) [36].

Вихід 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (3.15-3.19) становить 13 - 91%. Найбільший вихід

спостерігається у 6-(((5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(феніл)]метанаміну (3.19) - 91%.

Рис. 3.7. Схема синтезу 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (3.15-3.19)

Отримані 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанаміни (3.15-3.19) є кристалічними речовинами коричневого (3.15, 3.17), помаранчевого (3.16, 3.19), або білого (3.18) кольору, малорозчинними у воді, розчинними в органічних розчинниках. Для аналізу аміни (3.15-3.19) перекристалізовано із суміші етанол – вода 1 : 1.

Структура 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (3.15-3.19) підтверджено завдяки елементному аналізу (дод. Б, табл. Б.10), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.11) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.12), а їх індивідуальність – хроматографічно (дод. Б, табл. Б.9).

В ІЧ-спектрах 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (3.15-3.19, рис. 3.8) наявні смуги коливань $-\text{C}=\text{N}$ – груп у циклі при $1610\text{-}1535\text{ см}^{-1}$, смуги коливань симетричної CH_2 -групи при $2870\text{-}2820\text{ см}^{-1}$, ароматичного кільця в межах $1530\text{-}1510\text{ см}^{-1}$, асиметричної CH_2 -групи при $3000\text{-}2915\text{ см}^{-1}$, і найголовніше, присутні смуги коливань вторинного аміду в межах $3400\text{-}3250\text{ см}^{-1}$.

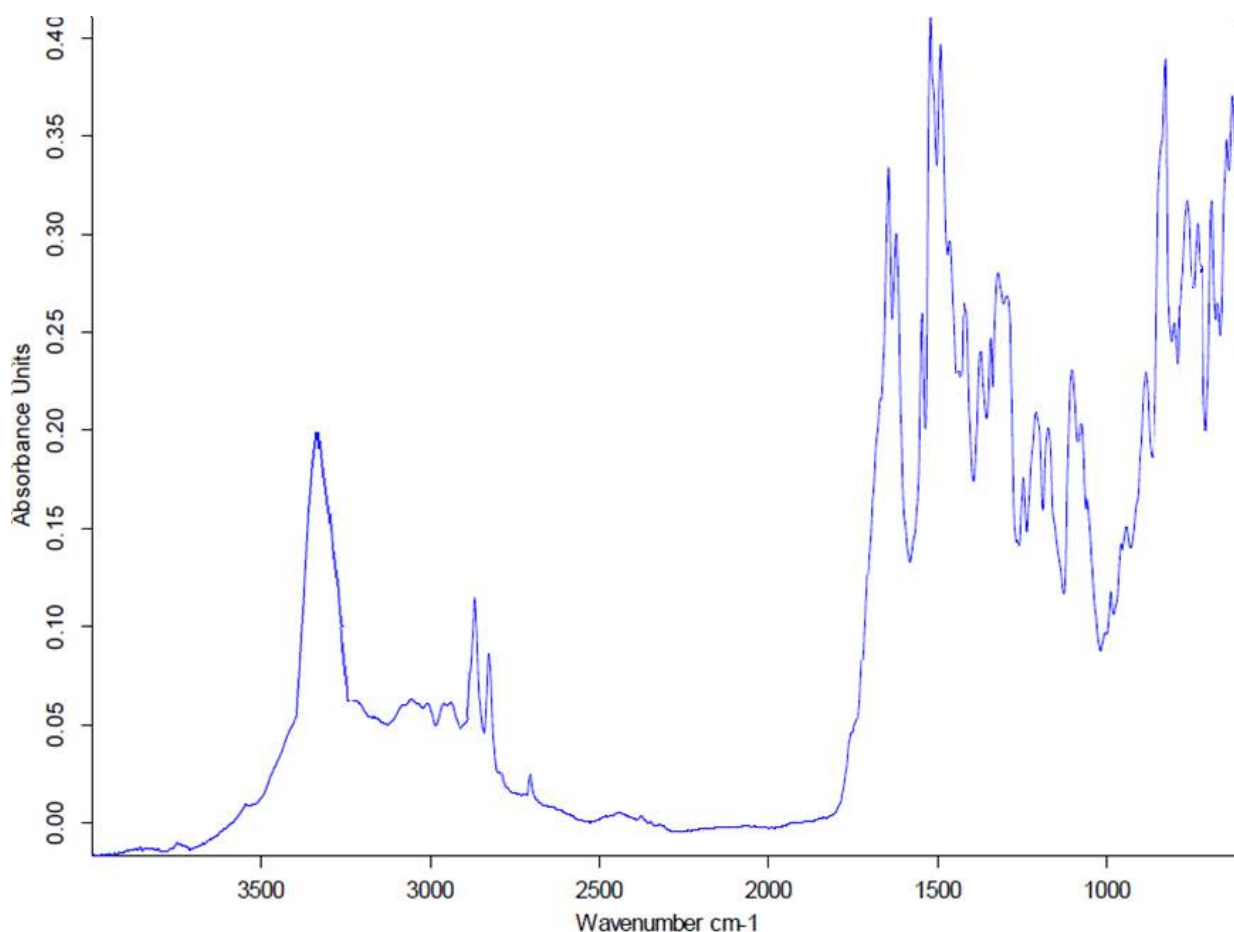


Рис. 3.8. ІЧ-спектр 6-[[[(5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(метіл-2-фенол)]метанаміну (3.19)

В ^1H ЯМР-спектрах вперше синтезованих 6-[[[(5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (3.15-3.19, рис. 3.9) присутні мультиплетні сигнали протонів ароматичного кільця та метиленових груп при 6.70-7.62 м.ч. та 2.80-4.45 м.ч. відповідно. Також в молекулах даного класу сполук наявні мультиплетні сигнали протонів ароматичного кільця піридин-3-аміну при 6.94-7.50 м.ч. Найголовніше, що наявні синглетні сигнали протону у HN -групі (5.88-6.15 м.ч.). У сполуках 3.15-3.16 наявні мультиплетні сигнали протонів метильних радикалів при 1.30 м.ч. [171-172].

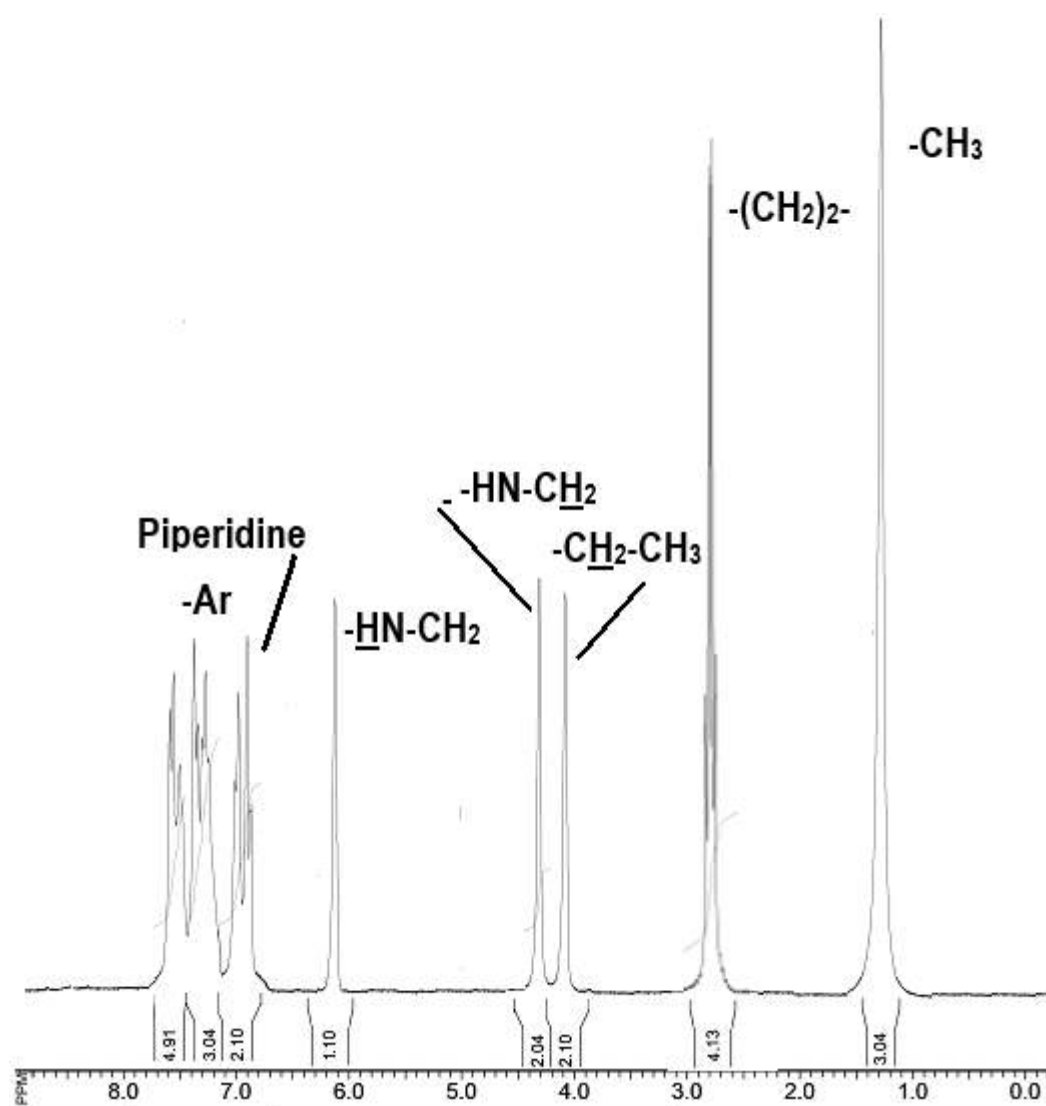


Рис 3.9. ^1H ЯМР-спектр 6-(((5-фенетил-4H-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-N-(бензил)]метанаміну (3.15)

3.4 Створення та дослідження фізико-хімічних властивостей 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну

Похідні 3-аміно- та 5-аміно-1,2,4-тріазолу опрацьовані не в достатній кількості. На сьогодні відома досить невелика кількість молекул, похідних 3-аміно- та 5-аміно-1,2,4-тріазолу, що використовують в якості лікаських засобів (Рибавірин) [230]. Але зробивши прогноз біологічної активності, молекула може проявляти різноманітну фармакологічну дію. Тому актуальним є заміна атому Сульфуру при C_3 атомі 1,2,4-тріазолового циклу на аміногрупу,

створення нових сполук, похідних 3-аміно-1,2,4-тріазолу [195], а також встановлення закономірностей впливу хімічної модифікації на біологічну активність.

5-Фенетил-4*H*-3-аміно-1,2,4-тріазол синтезовано вперше [196], завдяки дії аміногуанідину гідрохлориду на гідрокоричну кислоту, середовище - водне (рис. 3.10). В подальшому, після одногодинного кип'ятіння отриманої суміші додали розчин натрій гідроксиду рН = 11-12. Вихідну речовину кип'ятили приблизно 2 години, після чого охолоджували за кімнатної температури. Далі отриману суміш нейтралізували, відфільтрували та висушили (рис. 3.10).

Рис. 3.10. Схема синтезу 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.20)

Будову синтезованої сполуки (3.20) підтверджено елементним аналізом (дод. Б, табл. Б.14), ІЧ-спектрофотометрією (дод. Б, табл. Б.15, рис. 3.11) та ¹Н ЯМР-спектрометрією (дод. Б, табл. 16.4, рис. 3.12), а індивідуальність – ВЕРХ-МС (дод. Б, табл. Б.13).

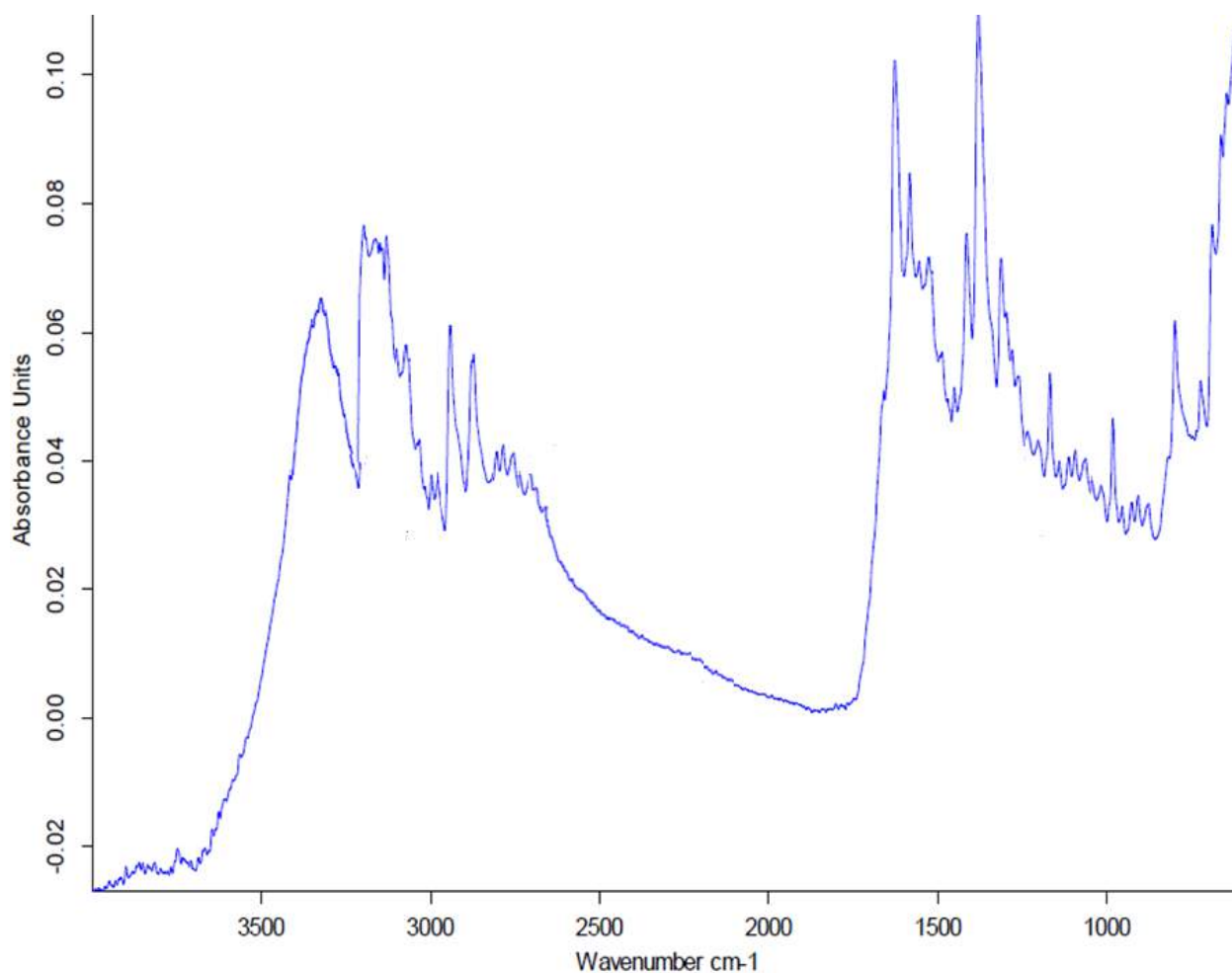


Рис. 3.11. ІЧ-спектр 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.20)

В ІЧ-спектрі 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.20, рис. 3.11) присутні смуги коливань -C=N- груп у циклі при 1590 cm^{-1} та ароматичного кільця при 1530 cm^{-1} . Також є смуги коливань симетричної та асиметричної групи -CH_2 при 2840 cm^{-1} та 2955 cm^{-1} . Найголовніше, що присутні смуги коливань -C=NH та -NH_2 – груп відповідно при 3200 cm^{-1} та 3380 cm^{-1} , що підтверджує наявність іміно- та/або аміногрупи [171].

^1H ЯМР-спектри сполуки 3.20 містять мультиплетні сигнали протонів ароматичного кільця при 7.19-7.25 м.ч. та метиленових груп при 2.82-2.88 м.ч. Найголовніше, присутній синглет групи NH_2 при 5.58 м.ч. (рис. 3.12) [171-172].

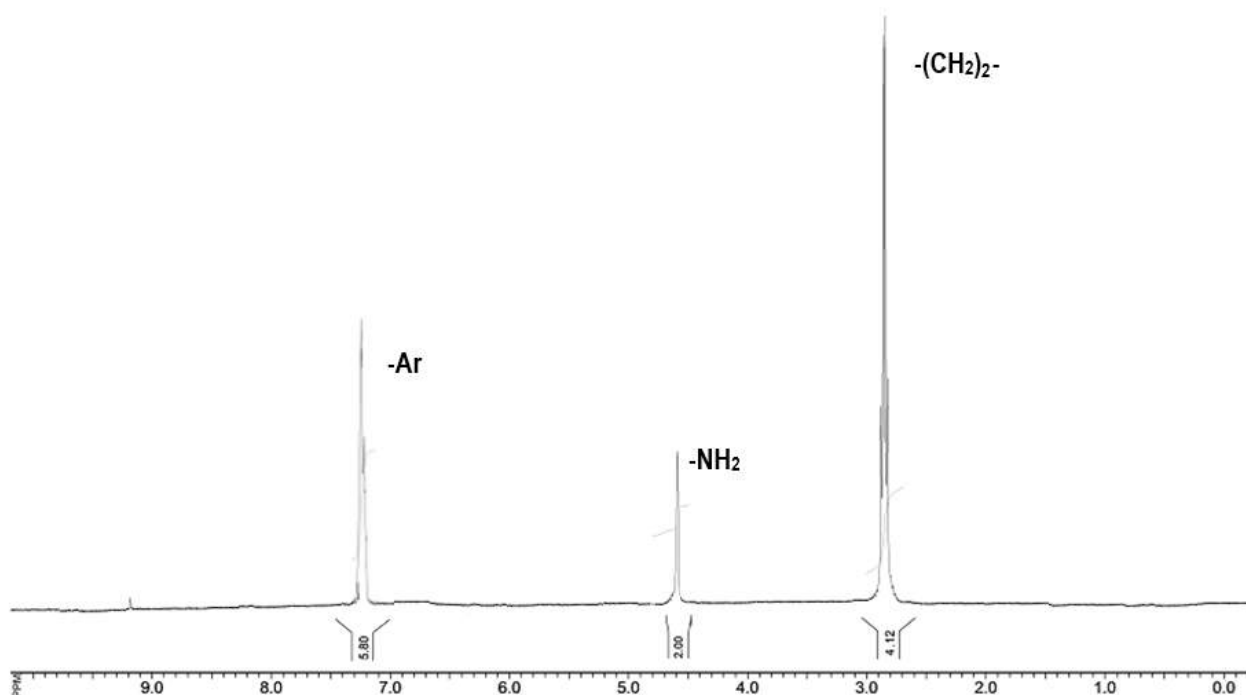


Рис. 3.12. ^1H ЯМР-спектр 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.20)

Синтезована сполука 3.20 являє собою білу кристалічну речовину, розчинну у воді, неорганічних та органічних розчинниках. Для аналізу сполуку очищують перекристалізацією із суміші етанол - вода 1 : 1.

3.5 Синтез 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів та дослідження їх фізико-хімічних властивостей

Для збільшення спектру сполук з різноманітними видами біологічної активності синтезовано ряд 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів та досліджено їх фармакологічну дію [197].

5-Фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни (3.21–3.28, рис. 3.13) отримано взаємодією 5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.20) та відповідного альдегіду (30%-вий водний розчин ацетальдегіду, бензальдегіду, 2-гідроксибензальдегіду, 3-нітробензальдегіду, 3-метоксибензальдегіду, 4-фторбензальдегіду, 3,4-метилendioксибензальдегіду, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегіду) [198]. Реакція відбувалась за кімнатної температури, середовищем для синтезу виступила кислота етанова (рис. 3.13).

Синтезовані речовини (3.21-3.28) важкорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищували перекристалізацією із суміші етанол - вода 2 : 1.

Рис. 3.13. Схема синтезу 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.21–3.28)

Структуру синтезованих сполук (3.21–3.28) підтверджено завдяки елементному аналізу (дод. Б, табл. Б.18), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.19) та ¹H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.20), а індивідуальність – хроматографічно (дод. Б, табл. Б.17).

Щодо ІЧ-спектрів 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.21–3.28, рис. 3.14), то присутні смуги поглинання -C=N – груп у циклі при 1610-1580 см⁻¹, смуги поглинання симетричної CH₂ – групи при 2870–2822 см⁻¹, асиметричної CH₂ – групи при 2960-2910 см⁻¹ та ароматичного кільця в межах 1530-1510 см⁻¹. Потрібно зробити наголос, що присутня іміно-група при 3380-3330 см⁻¹ [171].

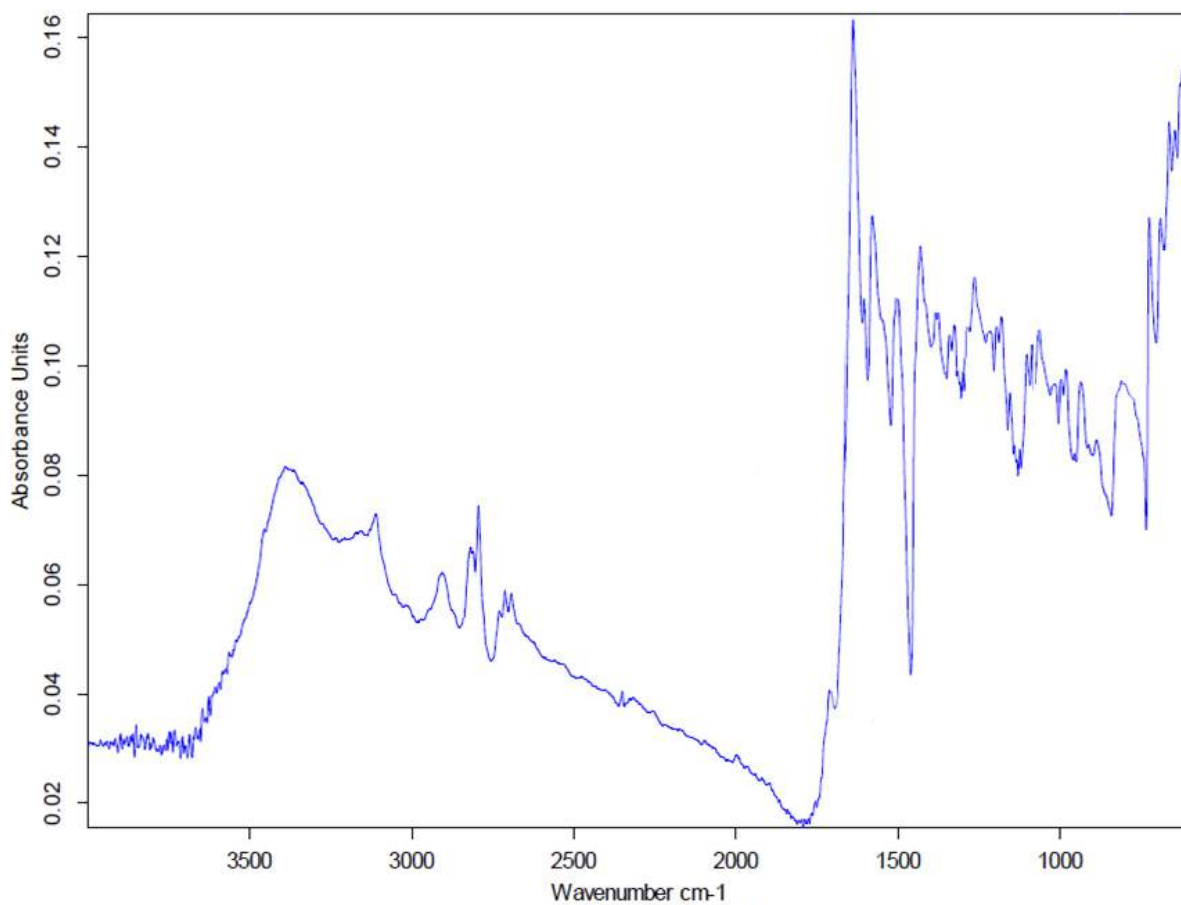


Рис. 3.14. ІЧ-спектр 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну (3.28)

^1H ЯМР спектри 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.21–3.28, рис. 3.15) мають сигнали протонів ароматичного кільця в межах 7.19-7.70 м.ч. та метиленових груп при 2.80- 2.90 м.ч. Найголовніше, присутні синглетні сигнали протону в групі $\text{N}=\text{CH}$ при 8.10-9.05 м.ч. У сполуки 3.21 наявний синглетний сигнал протонів при 0.87 м.ч., що свідчить про наявність метильної групи. Іміни 3.26-3.27 містять метокси групи, це добре показують синглетні сигнали протонів при 3.77 м.ч. [171-172].

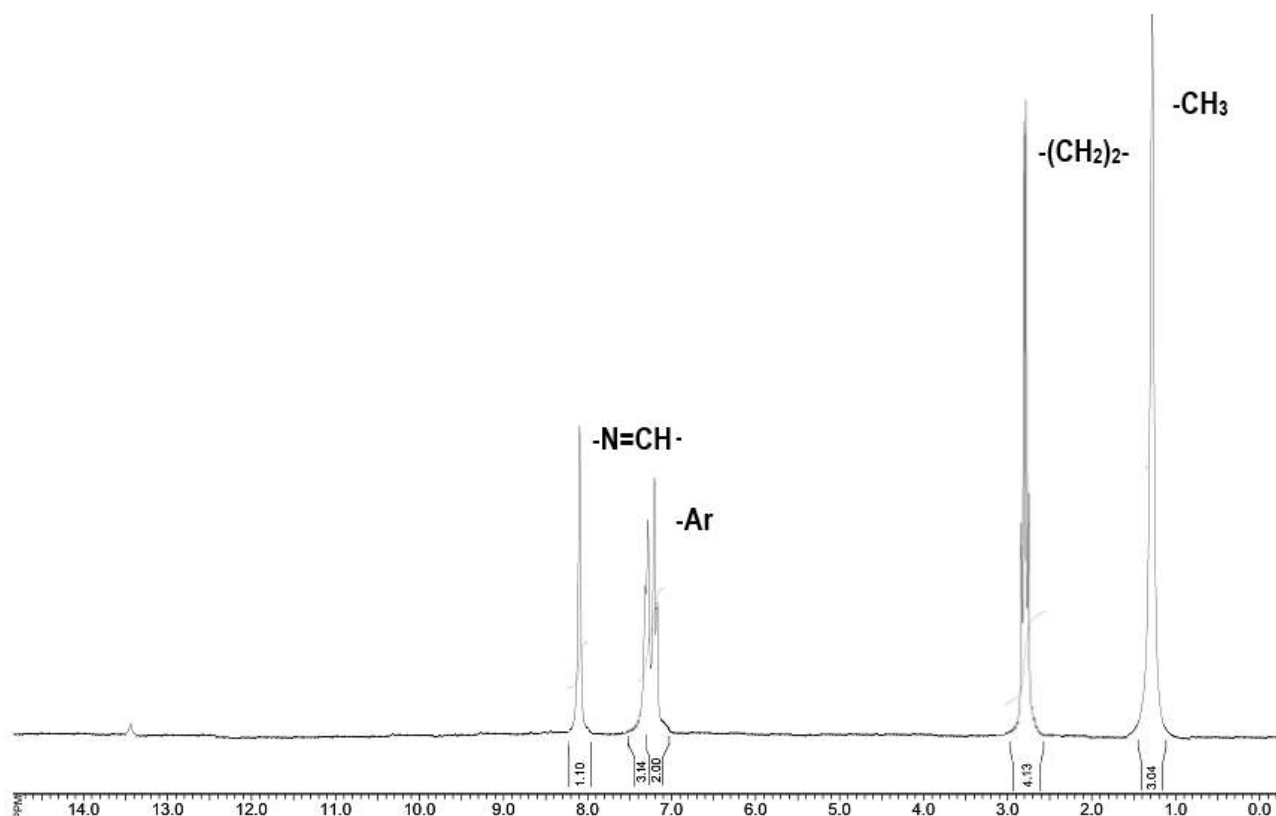


Рис. 3.15. ^1H ЯМР-спектр 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(метил)метаніміну (3.21)

3.6 Дослідження реакції відновлення 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів

З метою розширення бази потенційних біологічноактивних молекул, похідних 3-аміно-1,2,4-тріазолу [199-200], в ході виконання дисертаційної роботи, проведено реакцію селективного відновлення подвійного зв'язку 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.22-3.25, 3.27).

Відновлення здійснювали завдяки відновлюваному агенту натрій боргідриду, в якості середовища використано диметилформамід (рис. 3.16). В ході проведеної реакції відновлення подвійного аліфатичного зв'язку $\text{C}=\text{NH}$ -групи отримано 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанаміни (3.29-3.33)

Рис. 3.16. Схема синтезу 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.29-3.33)

Синтезовані 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанаміни (3.29-3.33) малорозчинні у воді та водних розчинах лугів, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищують перекристалізацією із суміші етанол – вода 1 : 1.

Структуру 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.29-3.33) підтверджено завдяки елементному аналізу (дод. Б, табл. Б.22), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.23) та ¹Н ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.24), а індивідуальність – хроматографічно (дод. Б, табл. Б.21).

Що стосується ІЧ-спектрів 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.29-3.33), то присутні смуги поглинання -C=N – груп у циклі при 1610-1580 см⁻¹, смуги поглинання симетричної CH₂ – групи при 2870–2822 см⁻¹, асиметричної CH₂ – групи при 2965-2930 см⁻¹ та ароматичного кільця в межах 1530-1510 см⁻¹. Що найголовніше, відсутня іміно-група та спостерігаються смуги поглинання CH₂-NH-груп при 3400-3250 см⁻¹ [171].

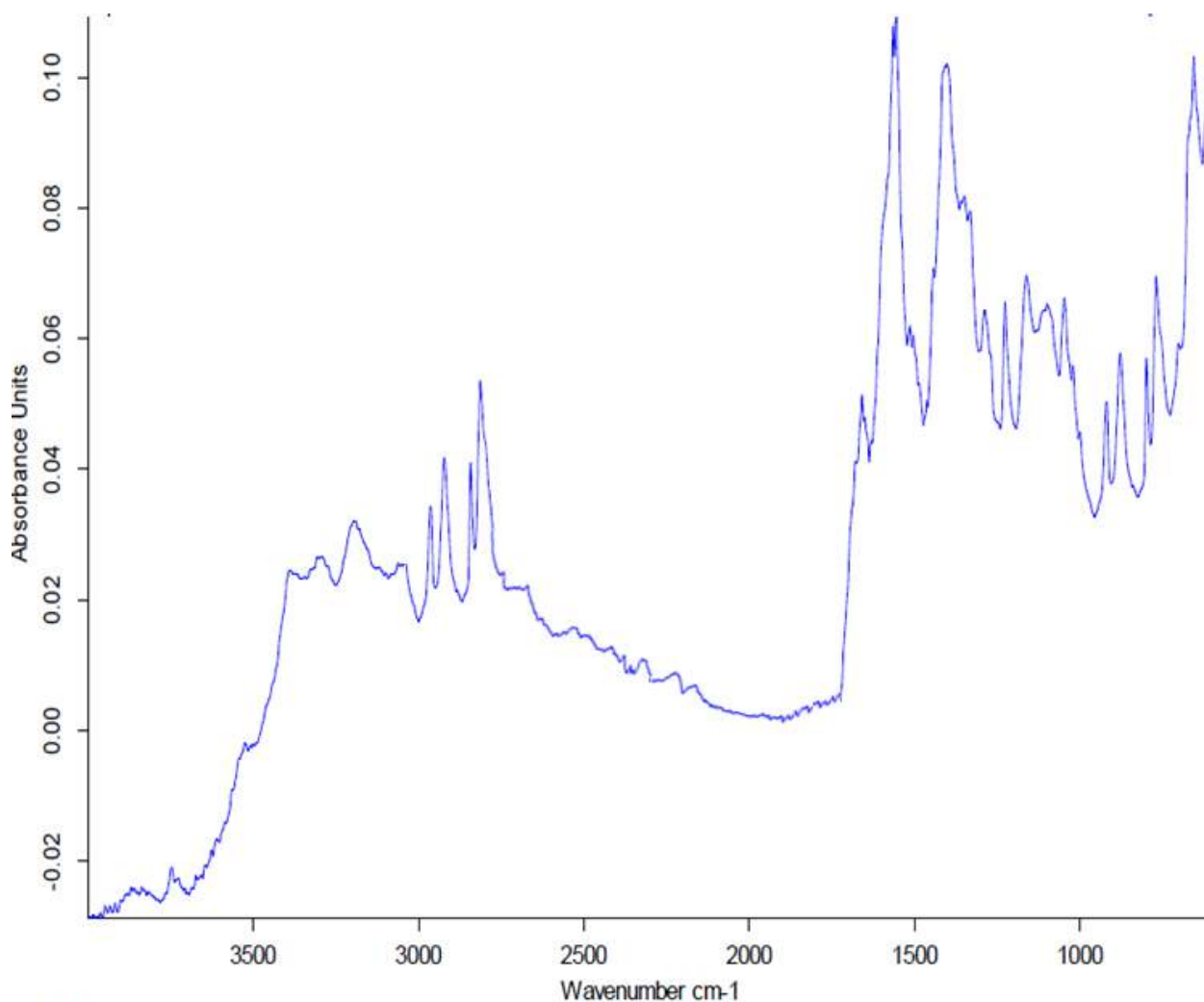


Рис. 3.17. ІЧ-спектр 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-нітробензил-метанаміну (3.32)

Завдяки ^1H ЯМР-спектрам підтверджено структури синтезованих 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.29-3.33, рис. 3.18). Присутність мультиплетного сигналу протону ароматичного циклу знаходиться в межах 6.70-8.30 м.ч. Також присутні мультиплетні сигнали протонів метиленових груп при 2.80-4.38 м.ч. Найголовніше, що наявні синглетні сигнали протону у HN -групі (6.80 м.ч.) [171-172].

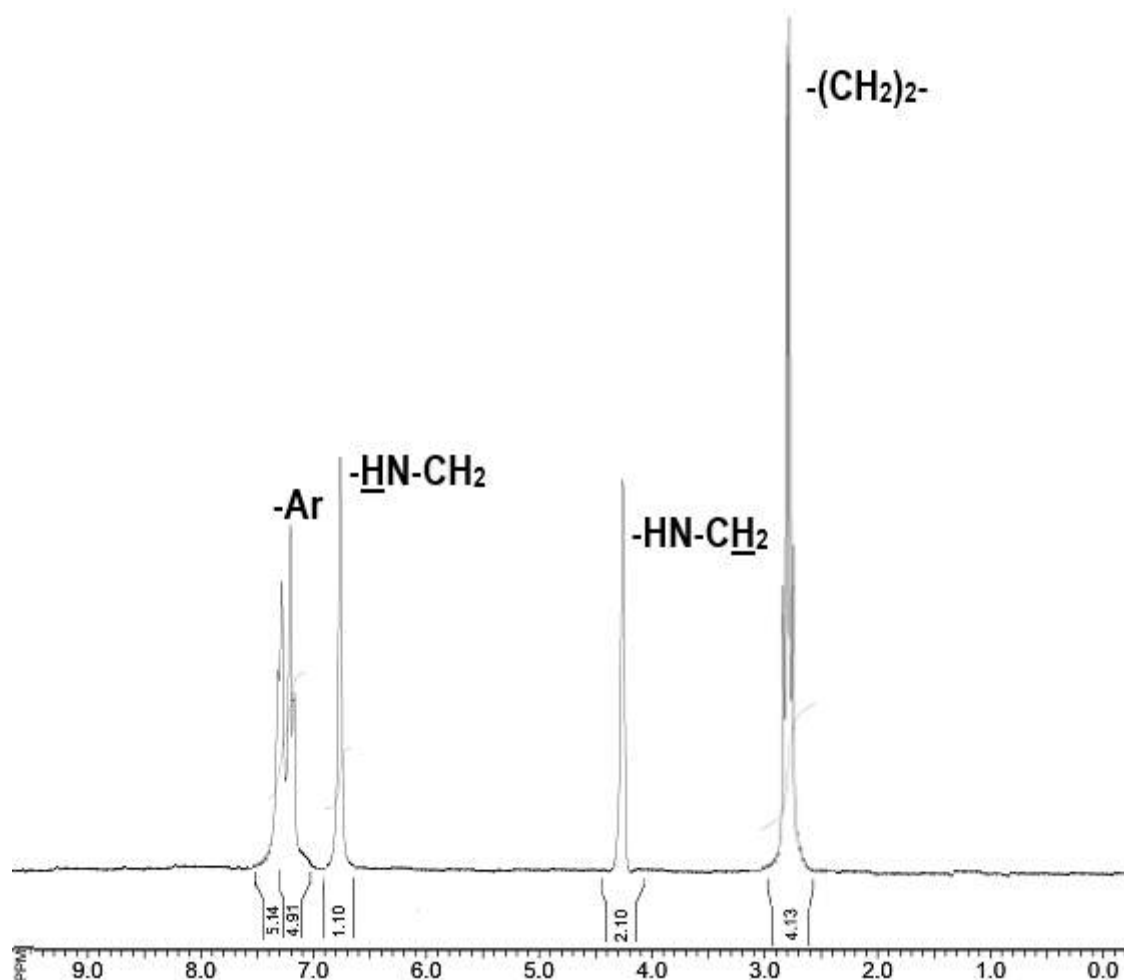


Рис. 3.18. ^1H ЯМР-спектр 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-феніл-метанаміну (3.29)

3.7 Дослідження фізико-хімічних властивостей *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин

В якості вихідної речовини для отримання *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.29-3.32) використано 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін (3.20). Реакція проходила у середовищі 1,4-діоксану при взаємодії аміну 3.20 з відповідними ізотіоціанатами (метил-, та етилізотіоціанат) (рис. 3.19).

Рис. 3.19. Схема синтезу *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.34-3.36)

N-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовини (3.34-3.36) є індивідуальними жовтими (3.34) та білими (3.35, 3.36) кристалічними речовинами, що розчинні у воді при нагріванні, розчинні в неорганічних та органічних розчинниках. Для аналізу синтезовані сполуки перекристалізують із води та промивають спиртом.

Будову синтезованих тіосечовин (3.34-3.36) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.26), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.27) та ¹Н ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.28), а їх індивідуальність - методом хроматографії (дод. Б, табл. Б.25).

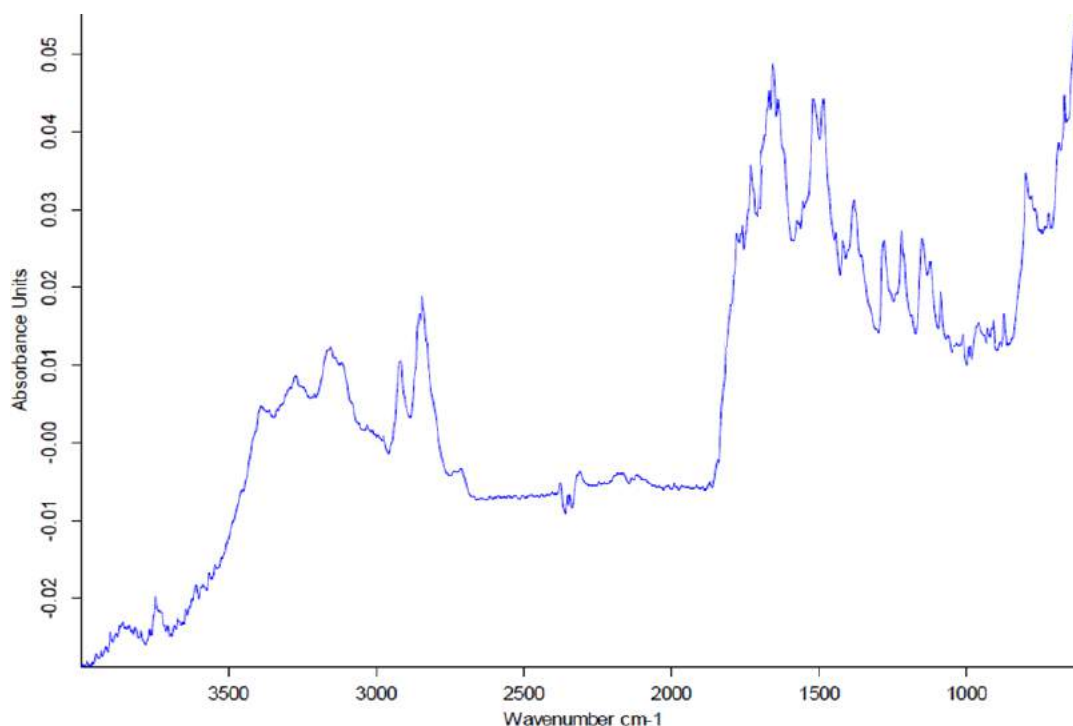


Рис. 3.20. ІЧ-спектр *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-етил-тіосечовини (3.35)

В ІЧ-спектрах *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.34-3.36, рис. 3.20) присутні смуги коливань -C=N- груп у циклі при $1610\text{-}1585\text{ см}^{-1}$, смуги коливань ароматичного кільця в межах $1530\text{-}1510\text{ см}^{-1}$, смуги коливань симетричної CH_2 – групи при $2870\text{-}2852\text{ см}^{-1}$, асиметричної CH_2 – групи при 2950 см^{-1} . Потрібно зробити наголос, що присутні смуги коливань -C=S при $670\text{-}667\text{ см}^{-1}$.

^1H ЯМР-спектри *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.34-3.36, рис. 3.21) містять синглетні сигнали протону ароматичного циклу при $7.19\text{-}7.25$ м.ч., метиленових груп при $2.80\text{-}2.88$ м.ч. та протонів атому Нітрогену у відкритому ланцюзі при $13.25\text{-}14.15$ м.ч. Присутність сигналу протонів метильного радикалу при 0.72 м.ч. у тіосечовини 3.35 [171-172].

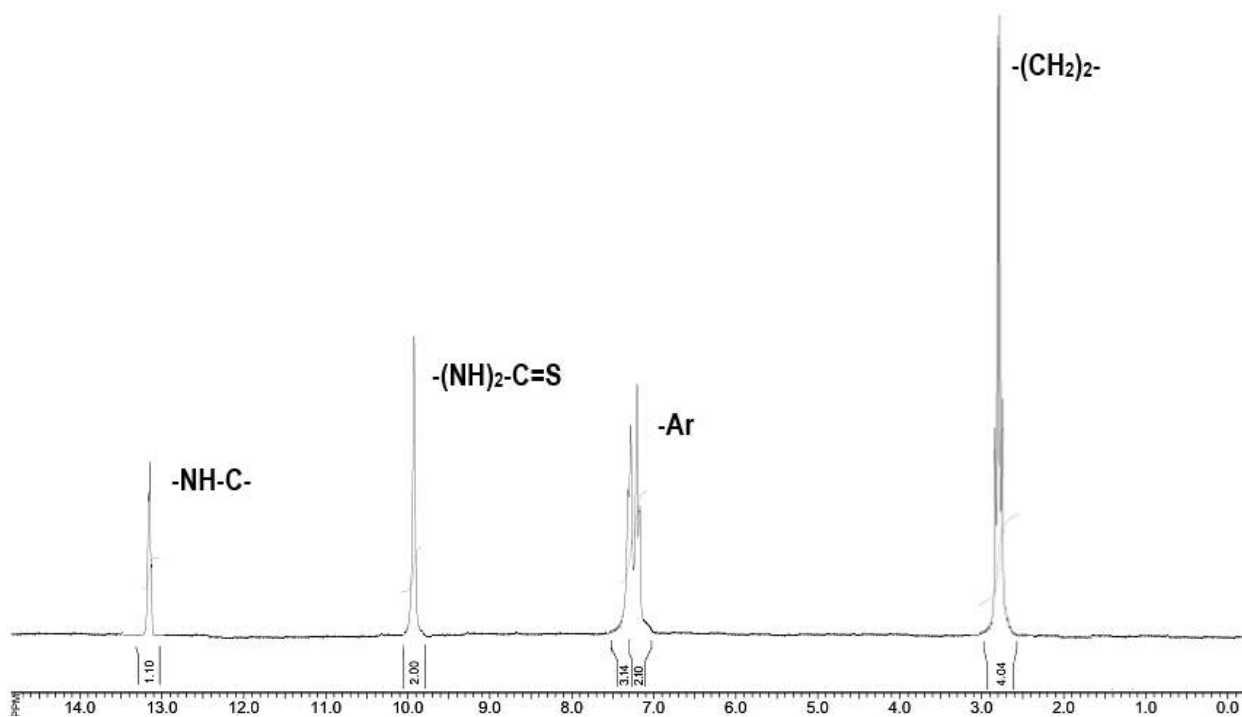


Рис. 3.21. ^1H ЯМР-спектр *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-тіосечовини (3.34)

3.8 Опис експериментів

б-(5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни (3.1, 3.2, дод. Б, табл. Б.1). В круглодонну колбу завантажують 0,25 моль 5-фенетил-4-*R*-1,2,4-

тріазол-3-тіону (2.8, 2.9), 0,25 моль розчину натрій гідроксиду та 5-аміно-2-хлорпіридину у 1,2 мольному надлишку, у якості розчинника використовують пропанол-1, у якості каталізатору – мідь (у вигляді порошку). Реакційну суміш кип'ятять протягом 10 годин до нейтрального середовища.

6-[(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни (3.3-3.14, дод. Б, табл. Б.5). До розчину 0,01 моль 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (3.1, 3.2) в 30 мл кислоти етанової (концентрованої) додають 0,01 моль відповідного альдегіду (50%-вий розчин формальдегіду, 30%-вий розчин ацетальдегіду, бензальдегіду, 2-гідроксибензальдегіду, 4-фторбензальдегіду, 4-метоксибензальдегіду). Реакційну суміш залишають за кімнатної температури на 6 год, осад синтезованих сполук (3.3-3.14) відфільтровують, промивають ефіром і висушують.

6-[(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанаміни (3.15-3.19, дод. Б, табл. Б.9). До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл диметилформаміду додають 0,01 моль 6-[(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміну (3.5, 3.7, 3.9, 3.12, 3.13), після чого по краплях протягом 1 години додають розчин 0,02 моль натрій боргідриду в 15 мл води, не допускаючи розігрівання реакційної суміші вище 35 °С. Суміш залишають при кімнатній температурі на 24 години, нейтралізують кислотою етановою, додають 70 мл води, осад відфільтровують.

5-фенетил-4H-3-аміно-1,2,4-тріазол (3.20, дод. Б, табл. Б.13). До водного розчину 1,6 моль гідрокоричної кислоти додають 0,52 моль аміногуанідину гідрохлориду та 0,52 моль кислоти хлоридної. Суміш кип'ятять протягом 1 години, рН = 11–12. Вихідну речовину кип'ятять протягом 2 годин, після чого охолоджують за кімнатної температури. Синтезовану суміш нейтралізують, випавший осад відфільтрують та висушують.

5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни (3.21–3.28, дод. Б.17). До розчину 0,01 моль 5-фенетил-4H-3-аміно-1,2,4-тріазолу (3.20) в 30 мл концентрованої кислоти етанової додають 0,01 моль

відповідного альдегіду (30%-вий водний розчин ацетальдегіду, бензальдегіду, 2-гідроксибензальдегіду, 3-нитробензальдегіду, 3-метоксибензальдегіду, 4-фторбензальдегіду, 3,4-метилендіоксибензальдегіду, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегіду). Реакційну суміш залишають за кімнатної температури на 6 год, осаді сполук 3.21-3.28 відфільтровують, промивають ефіром і висушують.

5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанаміни (3.29-3.33, дод. Б, табл. Б.21). До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл диметилформаміду додають 0,01 моль 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімін (3.22-3.25, 3.27), після чого по краплях протягом 1 години додають розчин 0,02 моль натрій боргідриду в 15 мл води, не допускаючи розігрівання реакційної суміші вище 35 °С. Суміш залишають за кімнатної температури на 24 години, нейтралізують кислотою етановою, додають 70 мл води, осад відфільтровують.

N-(5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-R-тіосечовин (3.29-3.32, дод. Б, табл. Б.25). Розчин 0,5 моль 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-амін (3.20) розчиняють у 1,4-діоксані, нагрівають. Після чого додають 0,6 моль відповідного ізотіоціанату (метил- та етилізотіоціанату) та доводять до кипіння. Отримують осад, який відстоюють та згодом відфільтровують.

За матеріалами, що наведені в даному розділі, опубліковано 3 роботи [194, 196, 198].

ВИСНОВКИ

1. Синтезовано молекулу 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну, що містить у собі як атоми Нітрогену, так і Сульфур та створено ряд похідних на її основі.

2. Проведено заміну атому Сульфур у C_3 положенні ядра 1,2,4-тріазолу на атом Нітрогену, а саме синтезовано 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-амін, що

при взаємодії з альдегідами трансформовано у відповідні 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни.

3. В ході реакції селективного відновлення подвійного аліфатичного зв'язку отримано 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанаміни.

4. Проведено цілеспрямований синтез *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин з метою розширення фармакологічних властивостей серед похідних 1,2,4-тріазолу.

РОЗДІЛ 4
ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ
В РЯДУ ПОХІДНИХ 5-ФЕНЕТИЛ-4-R-3-ТІО(АМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ.
ВИЗНАЧЕННЯ СПОЛУКИ-ЛІДЕРА, ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА
АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ

Основною задачею наукового дослідження в області фармації є створення нових речовин з низькими показниками токсичності та широким спектром фармакологічної дії. Виходячи з цього в ході виконання дисертаційної роботи було досліджено біологічні властивості 50 синтезованих сполук.

Проведений аналіз літератури показав, що за останні роки створено велику кількість сполук, похідних 1,2,4-тріазолу, що проявляють різноманітні види активності [236-239]. Тому спектр нашого дослідження було значно звужено та синтезовано саме ті класи сполук, які повинні проявити високі показники фармакологічної дії. Синтезовані сполуки досліджено на гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, антигіпоксичну, гіпоглікемічну, антипіретичну активності.

Всі дослідження на визначення біологічної активності похідних 5-фенетил-1,2,4-тріазолу проведені на базі Запорізького державного медичного університету, в атестованих та сертифікованих МОЗ України лабораторіях Навчального медико-лабораторного центру (завідувач – професор, доктор медичних наук А. В. Абрамов), а саме в лабораторії кафедри мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету (професор, доктор медичних наук О. М. Камишний), та лабораторії кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри професор, доктор медичних наук Білай І. М., в дослідженнях приймав участь доктор фармацевтичних наук Пругло Є. С.).

4.1 Комп'ютерне прогнозування гострої токсичності похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу завдяки GUSAR-online прогноза

Важливим етапом створення нового лікарського засобу є прогнозування його токсичності шляхом здійснення комп'ютерного скринінгу. До числа комп'ютерних програм, за допомогою яких можна прогнозувати гостру токсичність сполук, відноситься програма GUSAR-online (General Unrestricted Structure-Activity Relationships), яка до того ж дозволяє давати кількісну оцінку залежності «структура-активність» і «структура-властивість» [201-202].

Отже, проведено прогнозування гострої токсичності похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу за допомогою програми GUSAR-online з метою відсіювання потенційно токсичних речовин як неперспективних об'єктів експериментального фармакологічного скринінгу. Комп'ютерний прогноз гострої токсичності похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу здійснено за структурними формулами сполук в інтернет-версії програми GUSAR-online [203]. Он-лайн прогноз проведено для 36 сполук похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу.

Згідно з отриманими результатами GUSAR-online прогнозу, для тестованих похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу середня летальна доза LD₅₀ становить при введенні: внутріочеревинно - від 124,2 до 919,2 мг / кг, внутрішньовенно - від 56,1 до 384,5 мг / кг, перорально - від 332,9 до 1910,0 мг / кг і підшкірно - від 287,4 до 2396,0 мг / кг [204-205].

Всі сполуки відносяться до малотоксичних і практично нетоксичних речовин, що відповідає 4 і 5 класу токсичності за класифікацією К. К. Сідорова і за класифікацією ОЕСД [206].

Аналіз результатів GUSAR-online прогнозу дозволив виділити найбільш і найменш токсичні похідні 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Згідно з даними прогнозу, найбільш токсична сполука при внутрішньоочеревинному введенні є 5-фенетил-4-етил-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.7), при внутрішньовенному - 5-фенетил-4-феніл-3-пропілтіо-1,2,4-тріазол (2.54), при пероральному - 2-[[5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето)]нітрил (2.10), при підшкірному - 5-фенетил-4*H*-3-метилтіо-1,2,4-тріазол (2.46). Найменш токсичними є наступні сполуки: при внутрішньочеревному введенні 3-[5-фенетил-4*H*-(1,2,4-

тріазол-3-іл)тіо]пропанова кислота (2.19), при внутрішньовенному - етанамоніум 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.33), при пероральному - 2-[5-фенетил-4*H*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]бензойна кислота (2.22), при підшкірному - бутил 2-[[5-фенетил-4*H*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацет]імідат (2.37).

Підсумовуючи вищесказане, можна зазначити, що найбільш токсичними є тіони, нітрили та алкіл похідні 5-фенетил-4-*R*-3-тіо-1,2,4-тріазолу, а найменш токсичними – кислоти, солі та ацетімідати 5-фенетил-4-*R*-3-тіо-1,2,4-тріазолу.

Після он-лайн прогнозу гострої токсичності, нами вивчено гостру токсичність найбільш активної речовини-лідера, а саме 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну (3.28). Згідно з попереднього GUSAR-online прогнозування ця речовина відноситься до 4 класу токсичності.

Вивчення гострої токсичності сполуки 3.28 [207-210] проведено за експрес-методом В. Б. Прозоровського [211] на білих нелінійних щурах. Для визначення ЛД₅₀ 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну (3.28) використано 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Сполука 3.28 є важкорозчинною у воді, тому її стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонд у шлунок. Спостереження проводились через 24 год.

В ході проведення дослідження гострої токсичності сполуки 3.28 маємо результат 1131±89 мг/кг. Отримані результати свідчать про те, що 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін (3.28) є практично нетоксичною речовиною і за класифікацією Сидорова І. К. [212] відносяться до V класу токсичності. При цьому дані дослідження має збігатися з результатами комп'ютерного прогнозу.

4.2 Дослідження протимікробної та протигрибкової активності в ряду 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу

Однією з актуальних проблем всього людства, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), є швидка резистентність мікроорганізмів до сучасних протигрибкових і протигрибкових лікарських засобів. На сьогодні відома велика кількість інфекційних захворювань, що викликані бактеріями, вірусами та грибами, але що найстрашніше, ця кількість постійно зростає, з'являються нові штами мікроорганізмів, також вони мутують з великою швидкістю [213].

Кожного року з'являється нагальна потреба у створенні нових якісних лікарських засобів, які б були діючими та економічно вигідними для населення. Похідні 1,2,4-тріазолу мають великий спектр фармакологічноактивних сполук [137-148, 213-214], в тому числі і речовин з протимікробною та протигрибковою активністю [137-148, 213-214]. Серед таких лікарських засобів відомі позаконазол, воріконазол, ітраконазол та інші. Тому в аспекті даної проблеми нам проведено пошук і створення нових потенційних молекул, похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, що володіють протигрибковою та протимікробною дією.

Дослідження протимікробної і протигрибкової активності проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри, д. мед. н., професор Камишний О. М.).

Всі досліджувані речовини вивчали на протимікробну і протигрибкову активність авдяки методу «серійних розведень» на рідкому поживному середовищі [215]. Досліджено бактеріо- і фунгістатичну дію 12 синтезованих речовин. В якості поживного середовища використали амінопептид, попередньо розбавлений водою, кислотність середовища – 7,2. Мікробне навантаження для бактерій $2,5 \cdot 10^5$ клітин 18-годинної культури в 1 мл середовища. Максимальна із досліджених концентрацій 400 мкг/мл. Середовище Сабуро використовувалось для вирощування грибів (рН 6,5–6,7). 500000 репродуктивних тілець в 1 мл.

Оцінення протигрибкової та протимікробної дії проведено за методом мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБК) хімічної речовини в мкг/мл

[216]. Еталон порівняння - ефективний антебактеріальний засіб – етакридину лактат. Вивчення протимікробної і протигрибкової активності було проведено на окремих тест-культурах мікроорганізмів, представниках як грампозитивної, так і грамнегативної мікрофлори (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Штами мікроорганізмів

<i>Staphylococcus aureus</i> 209-Р	Стафілокок золотистий 209-Р
<i>Escherichia coli</i> 675	Кишкова паличка 675
<i>Candida albicans</i>	Дріжджовий грибок
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 165	Синьогнійна паличка 165

На протимікробну і протигрибкову дію досліджено 12 синтезованих сполук, а саме 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанова кислота (2.23), 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]бензойна кислота (2.24), натрій 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.26), калій 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]бензоат (2.29), метиламоній 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.31), бутанамоніум 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.35), бутил 2-[[5-фенетил-4-етил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}бенз]імідат (2.45), 6-[[((5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(метоксифеніл)]метанімін (3.8), 6-[[((5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)]етанімін (3.10), 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(2-метилфеніл)метанімін (3.25), 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(3-метоксіфеніл)метанімін (3.26), *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-метилтіосечовина (3.35).

Дані стосовно проведеного дослідження протимікробної і протигрибкової активності похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу надані в дод. В, табл. В.2.

В ході проведеного дослідження було встановлено вплив різних замісників по N₄ атому ядра 1,2,4-тріазолу та як змінюється активність при заміні атому Карбону на атом Нітрогену в С3 положенні.

Що стосується 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової кислоти (2.23), 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]бензойної кислоти (2.24) та бутил 2-[[5-фенетил-4-етил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]бенз]імідату (2.45), то результати з даного виду активності знаходяться нижче рівня еталону порівняння. Якщо розглянути солі 5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме натрій 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.26), калій 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]бензоат (2.29), метиламоній 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.31), бутанамоніум 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.35), то їх показники будуть вищими ніж дія етакридину лактату стосовно *Staphylococcus aureus*, але всі інші показники бактеріостатичної дії були не такими виразними.

Із введенням в молекулу 1,2,4-тріазол-3-тіону 2-амінопіридинового замісника спостерігається збільшення показників протимікробної та протигрибкової активності. Тому сполуки 6-[[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(метоксифеніл)]метанімін (3.8) та 6-[[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)]етанімін (3.10) показали себе як достатньо перспективні речовини з дослідженою біологічною дією.

При заміні тіо- на аміно- групу ядра 1,2,4-тріазолу спостерігалось незначне підвищення показників протигрибкової та протимікробної дії. 5-Фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(2-метилфеніл)метанімін (3.25) та 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(3-метоксифеніл)метанімін (3.26) перевищили показники протимікробної та протигрибкової активності препарату порівняння щодо *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*. Інша синтезована аміно-похідна 1,2,4-тріазолу, а саме N-(5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-метилтіосечовина (3.35) не перевищила показники етакридину лактату і має достатньо низькі показники протигрибкової та протимікробної дії.

4.3 Вивчення гіпоглікемічної активності серед похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу

Сьогодні цукровий діабет займає друге місце серед хвороб ендокринної системи в Україні та поза її межами. На сьогодні майже мільйон мешканців нашої країни хворіють на цукровий діабет [217]. Достатньо великі показники поширення цієї хвороби серед дорослих людей і, що найстрашніше, на даний недуг хворіють люди молодого віку та навіть діти.

Аналізуючи страшні цифри захворюваності на цукровий діабет постає проблема щодо виготовлення нових більш діючих та вітчизняних лікарських засобів. В межах даної наукової роботи проведена спроба знайти потенційні молекули, що володіли б гіпоглікемічною дією і мали б низькі показники гострої токсичності.

Дослідження гіпоглікемічної активності проведено на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри професор, доктор медичних наук Білай І. М., в дослідженнях приймав участь доктор фармацевтичних наук, доцент Пругло Є. С.)

Гіпоглікемічна дія похідних 5-фенетил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу була оцінена при внутрішньочеревному тесті толерантності до глюкози (ВЧТТГ) [220]. ВЧТТГ відтворено завдяки навантаженню тварин глюкозою в дозі 2 г/кг від маси тіла щура. Встановлено гіпоглікемічну дію для 5 синтезованих сполук.

В дослідах використано білі нелінійні щури масою 160-230 г. Піддослідних тварин розділено на групи по 7 щурів у кожній ($n = 7$). Для введення сполук, їх розчиняли в дистильованій воді, при чому 1 мл розчину на 100 г тварини, та вводили внутрішньоочеревно, а речовини, що нерозчинні у воді - стабілізували твіном-80 [221].

Слід зауважити, що всі піддослідні тварини отримували стандартний корм з достатньою кількістю вуглеводів на протязі тижня. Це можна пояснити

тим, що у інтактних тварин цукрознижуючий ефект в більшості залежить від характеру харчування. Потім для того, щоб зневелювати вплив їжі на дію та всмоктування сполуки, що досліджується, щурів залишали голодними протягом ночі.

Через 30 хвилин з моменту навантаження визначали вміст глюкози в крові, який визначали глюкозооксидазним методом з використанням глюкометра «Accu Chek Active».

Результати досліджень оброблено статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням, у тому числі, стандартного пакету програм Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t -критерію Стюдента. Використовувалися 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень - $p < 0,05$; $p < 0,01$; та $p < 0,001$ [222, 223].

В ході проведення експерименту сформована група-контроль, яка отримувала плацебо, тобто фізіологічний розчин натрій хлориду в еквівалентній кількості. Також присутня група тварин, яка отримувала глімепірид – цукрознижуючий препарат.

Результати експерименту представлені в дод. В, табл. В.3.

Гіпоглікемічну активність вивчено для наступних синтезованих сполук: купрум 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.30), етанамоніум 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.33), бутанамоніум 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.35), 5-фенетил-4*H*-3-нонілсульфоніл-1,2,4-тріазол (2.57), 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(3-нітрофеніл)метанімін (3.24).

В ході дослідження потенційних цукрознижуючих речовин виявлено сполуки, що проявляють гіпоглікемічну дію і мають достатньо високі показники, але не перевищують препарат-порівняння. Серед них купрум 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.30) – 42,70 %, бутанамоніум 2-

[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.35) - 38,76 % та 5-фенетил-4*H*-3-нонілсульфоніл-1,2,4-тріазол (2.57) - 12,38%. У сполуки 3.24 не виявлено даний вид активності.

В ході дослідження гіпоглікемічної активності сполук, похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, виявлено сполуку, що може знижувати цукор в крові лабораторних тварин більше, ніж препарат порівняння. Найбільш активною речовиною є бутанамоніум 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.35), що знижує глюкозу в крові лабораторних тварин на 48,56 % у порівнянні з контрольною групою, що є на 4,18 % більше ніж у глімепіриду. Дану сполуку можна рекомендувати до поглибленого вивчення.

Наукову новизну щодо гіпоглікемічної активності синтезованих сполук підтверджено патентом України на винахід [224].

4.4 Дослідження антипіретичної активності синтезованих сполук

Лікарські засоби, що володіють антипіретичними властивостями дуже розповсюджені серед фармацевтичної галузі. Лихоманка або гіпертермія – ці патологічні стани не можливі без використання антипіретиків. На полицях аптек представлена велика кількість препаратів, що володіють жарознижуючою активністю, але вони, в свою чергу, мають низку побічних ефектів [225]. Саме тому нами було проведено скрінінг антиперитичної активності серед вперше синтезованих похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу [17, 226-227].

Всі досліди антипіретичної активності були проведені на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри доктор медичних наук, професор Білай І. М., відповідальний виконавець доктор фармацевтичних наук, доцент Пругло Є. С.).

Вивчення антипіретичної активності серед ряду похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу проводилось на групі білих нелінійних щурів вагою

180-220 г. Експериментальну лихоманку відтворювали шляхом введення 2,4-дінитрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилування) в дозі 20 мг/кг [228].

Досліджувану речовину вводили через 0,5 год ($T_{0,5}$) після введення 2,4-ДНФ, фіксували ректальну температуру тіла протягом 1 год (T_1). Початкову ректальну температуру (T_0) реєстрували до внутрішньочеревиної ін'єкції 2,4-ДНФ. В якості еталонного препарату порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг. Результати дослідження антипіретичної активності представлено в дод. В, табл. В.4

Жарознижуючу дію вивчено для 6 найперспективніших за он-лайн прогнозом сполук. Результати досліджень оброблено завдяки сучасним статистичним методам аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакету програм Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) та «STATISRICA® for Windows 6.0». В ході проведеного дослідження були розраховані середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). За допомогою t-критерію Стьюдента встановлювали достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів. Використано 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

В ході проведеного дослідження антипіретичної дії були використані наступні сполуки: 5-фенетил-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.8), 2-[{5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето)]нітрил (2.13), 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанова кислота (2.23), етанамоніум 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.33), 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін (3.20), *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-метилтіосечовина (3.35). Виходячи з аналізу результатів дослідження можна зробити висновок, що серед вищенаведених сполук є речовини, що володіють жарознижуючою дією на рівні та навіть краще препарата-порівняння.

Аналізуючи дані, отримані в ході проведення дослідження, можна назвати сполуки, які не проявляють даний вид активності, до таких відноситься 2-[{5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето)]нітрил (2.13), етанамоніум 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.33), 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін (3.20) із середньою ректальною температурою після введення

2,4-дінітрофенолу $39,52 \pm 0,024$; $39,97 \pm 0,097$ та $39,84 \pm 0,087$ відповідно. Показали достатньо високі показники антипіретичної дії 5-фенетил-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.8) із результатом $38,43 \pm 0,119$, що знизив ректальну температуру щурів по відношенню до контрольної групи на -1,61%, *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-метилтіосечовина (3.35) результат - $38,66 \pm 0,129$, зниження ректальної температури – 1,02 % , але не перевищили показники ацетилсаліцилової кислоти. 2-[5-Фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанова кислота (2.23) показала високі результати дослідження $37,13 \pm 0,127$, що перевищили показники препарату порівняння на 1,82 %. Дана речовина рекомендована для поглибленого вивчення.

Наукову новизну щодо гіпоглікемічної активності синтезованих сполук підтверджено патентом України на винахід [228]

4.5 Вивчення антиоксидантної дії похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу

Забруднення навколишнього середовища та сучасний стресовий стан життя спрямовує людей приймати все більшу кількість антиоксидантних засобів, тому актуальним на сьогодні є пошук та створення нових молекул з потенційно високими показниками антиоксидантної активності серед 3-тіо- та 3-аміно-1,2,4-тріазолу [229-231].

Дослідження антиоксидантної активності (АОА) синтезованих сполук проводили на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри професор, доктор медичних наук Білай І. М., в дослідженнях приймав участь доктор фармацевтичних наук, доцент Пругло Є. С.).

Дослідження АОА синтезованих сполук було проведено *in vitro* методом неферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення (ВРО). Антиоксидантну активність оцінено за концентрацією ТБК-реактивів. Як субстрат використовувалася суспензія яєчних ліпопротеїдів (СЯЛ). СЯЛ готується шляхом гомогенізації яєчного жовтка з фосфатним буфером (рН =

7,4). До суспензії додають досліджувані сполуки в концентрації 10^{-3} моль/л. Реакцію вільнорадикального окиснення ініціюють додаванням розчину $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$. Суміш інкубують 60 хв при 37°C . Реакцію зупиняють 20% розчином трихлороцтової кислоти з трилоном Б. Після центрифугування протягом 30 хв. до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК) додають надосадову рідину і кип'ятять на водяній бані протягом 60 хв. Забарвлений комплекс ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) екстрагують додаванням н-бутанолу. Методом спектрофотометрії визначають концентрацію ТБК-АП [232-235]. Антиоксидантну активність (у відсоткахтах) визначають за формулою

$$AOA = \frac{E_0 - E_1}{E_0} * 100\%$$

де *AOA*- антиоксидантна активність, %

E_0 - оптична густина контрольного розчину;

E_1 - оптична густина розчину, що містив досліджувану сполуку (вітамін С)

Контрольну пробу приготовано аналогічно, але без додавання досліджуваних сполук. Як еталон порівняння використано вітамін С (аскорбінову кислоту).

Результати антиоксидантної активності синтезованих речовин представлені в дод. В, табл. В.5. На АОА дослідженоз 15 синтезованих сполук, а саме 5-фенетил-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.8), 5-фенетил-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.9), 3-[{5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(пропано)]нітрил (2.17), 2-[{5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(бензо)]нітрил (2.15), 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]бензойна кислота (2.22), 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанова кислота (2.23), натрій 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.26), метиламоній 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.31), пропіл 2-[{5-фенетил-4-етил-1,2,4-тріазол-3-

іл)тіо}етан]імідат (2.38), бутил 2-[{5-фенетил-4-етил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}бенз]імідат (2.45), 5-фенетил-4*H*-3-гептилтіо-1,2,4-тріазол (2.50), 6-[[((5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)]етанімін (3.10), 6-[[((5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(метоксифеніл)]метанімін (3.8), 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін (3.28) та 5-фенетил-4*H*-3-бутилсульфоніл-1,2,4-тріазол (2.56).

Помірні значення антиоксидантної активності спостерігаються у сполук 2.15, 2.17, 2.23, 2.26, 2.38, 2.50, 2.56, 3.8, 3.10 які мають показники, що не перевищують еталон-порівняння, а саме 2,49–27,04 % ($p < 0,001$). Сполуки 2.8, 2.22, 2.45 мають достатньо високі показники АОА, які майже однакові з вітаміном С, а саме 32,40-33,06 % ($p < 0,001$). Найбільш вираженою антиоксидантною дією володіє метиламоній 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.31) та 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін (3.28), що перевищують показники еталону-порівняння на 5,38 % та 9,08 % і мають значення АОА 38,79 % та 42,49 % відповідно ($p < 0,001$).

Підсумовуючи все вищевказане необхідно зазначити, що АОА сполук буде залежити від реакційних центрів, що можуть призводити до комплексоутворення з молекулою окиснювача (в нашому випадку це ферум ІІ хлорид), а також від замісників по ядру 1,2,4-тріазолу і звісно замісників при атому Сульфуру та Нітрогену. Найвищі показники мають речовини з вільною чи зв'язаною з катіоном карбоксильною групою (кислоти і солі) та іміни, що мають Нітроген у C_3 положенні ядра 1,2,4-тріазолу.

4.6 Антигіпоксична дія синтезованих сполук

Кисневе голодування – є передумовою гіпоксичного пошкодження тканин, що веде за собою ланку багатьох захворювань. Головне місце у боротьбі з гіпоксією займають антигіпоксичні засоби. Дані лікарські препарати

покращують циркуляцію кисню всього організму та тим самим зменшується потреба в кисні, що й необхідне при багатьох гострих процесах.

Фармація пропонує нам ряд антигіпоксичних лікарських засобів, серед них мексидол, емоксипін, оліфен, убінон тощо [236-238]. Головними недоліками даних засобів є обмежена ефективність та низка побічних ефектів. Саме тому створення нових препаратів, що проявляли б даний вид активності є однією з головних завдань сучасної експериментальної та клінічної фармакології [239]. В межах дисертаційної роботи нами було досліджено антигіпоксичну активність похідних 5-фенетил-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу.

Вивчення антигіпоксичної активності було проведено на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри доктор медичних наук, професор Білай І. М., відповідальний виконавець доктор фармацевтичних наук Пругло Є. С.).

Антигіпоксичну активність похідних тріазолу досліджували відповідно методичним рекомендаціям "Доклінічні дослідження лікарських засобів" [147] при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією (у замкненому просторі), яку відтворювали розміщенням щурів одної ваги у скляні банки однакового об'єму (1300 мл) і герметично закривали. Перевертали уверх дном та ставили у кювету з водою для попередження надходження повітря [7, 88]. За референс-препарат в даних та подальших дослідженнях ми використовували мексидол («Мир-Фарма», Росія), який широко відомий в медичній практиці як антигіпоксикант.

В експериментальних дослідженнях планується використати 30 щурів лінії Вістар обох статей масою 170-230 г (10-12 тижнів на початок експерименту), які пройшли попередню акліматизацію протягом 14 діб [5].

Еталонний препарат мексидол та досліджувані речовини вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Суспензію досліджуваних сполук готують за годину до введення.

Антигіпоксичну активність досліджено для 5 синтезованих сполук. Дію кожної сполуки було вивчено на 6 щурах. Контрольна група отримувала

ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки вводили в дозі 100 мг на 1 кг ваги тварини.

Для визначення антигіпоксичної активності використано наступні сполуки, що зарекомендували себе як активні антиоксиданти, а саме: 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.8), 3-[5-фенетил-4*H*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]пропанова кислота (2.19), 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанова кислота (2.23), калій 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанова кислота (2.28), бутанамоніум 2-[5-фенетил-4-етил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етаноат (2.35), пропіл 2-[{5-фенетил-4-етил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан]імідат (2.38) та 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін (3.28).

Згідно дод. В, табл. В.6, можна встановити, що сполуки 2.8, 2.19, 2.28, 2.35 та 2.38 проявляють антигіпоксичну активність в діапазоні 40,85% (сполука 2.35) – 56,69% (сполука 2.28) відносно еталону порівняння. Сполуки 2-[5-фенетил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанова кислота (2.23) та 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін (3.28) мають найбільші показники антигіпоксичної активності серед досліджуваних сполук і перевищують активність референс-препарату на 23,64% і 46,13% відповідно.

Сполуку 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін (3.28) дослідили більш детально, так як вона має найбільші показники антигіпоксичної дії. Встановлено, що при введенні 50 мг на 1 кг ваги тварини ефективність даної сполуки 100% (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Ефективність антигіпоксичної дії для 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну

Доза, мг/кг	Виявлений ефект, кількість тварин	% ефективності	Відсоток за поправкою Аббота, %
Контроль	1	20	0
5	1	20	0
10	2	40	25
15	3	60	50
25	4	80	75
50	5	100	100

В ході проведеного дослідження встановлено середньоефективні дози для сполуки-лідера - 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну (3.28) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Середньоефективна доза антигіпоксичної дії для 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну

	ED ₁₆	ED ₅₀	ED ₈₄
Доза, мг/кг	7,8832044	15,49	30,42

Таким чином підсумовуючи результати вивчення синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей одержаних сполук для подальшого поглибленого вивчення можна рекомендувати 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін, як потенційний антигіпоксичний фактивний фармацевтичний інгредієнт з антиоксидантними властивостями. Метою наступних кроків виконання дисертаційної роботи стала первинна стандартизація обговорюваної речовини.

4.7 Розробка лабораторної методики синтезу 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну

Лабораторна методика синтезу 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну, що виявився найбільш активним антигіпоксичним засобом, розроблено та затверджено фахівцями Інституту хімічних технологій СНУ ім. В. Даля під керівництвом директора, доцента, кандидата хімічних наук Андрєєва П. Ю. (дод. Д.1).

До лабораторної методики синтезу входить:

Характеристика готового продукту

Найменування: 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін

Формули:

Емпірична $C_{18}H_{16}N_4O_2$

Структурна

Молекулярна маса – 320 а.о.м.

Фізико-хімічні властивості і константи

1-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін являє собою кристалічний порошок білого кольору. Температура плавлення 146-147 °С.

Область застосування – органічний синтез.

1-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін випускають згідно ТУ У 24.1-01975472-006:2020

Технічні вимоги

Норма показників	Норма для реактиву (чистий)	
	Показник	Метод аналізу
1. Зовнішній вигляд	Кристалічний порошок білого кольору	За ГОСТ 27025
2. Запах	Без запаху	За ГОСТ 27025
3. Масова доля основної речовини, % не менше	99	За 6.2
4. Масова доля азоту (N),%	17,5	За 6.3
5. Температура плавлення, °С	146-147	За ГОСТ 27025

Характеристика вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів

Назва сировини, матеріалів, напівпродуктів	Показники обов'язкової перевірки	Регламентовані норми з допустимими відхиленнями
1-(бензо[<i>d</i>][1,3]діоксол-5-іл)- <i>N</i> -(5-фенетил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін	Масова частка основної речовини	99 %
3,4-метилен-діоксибензальдегід	Масова частка основної речовини	99-100%
Оцтова кислота	Масова частка основної речовини	99-100%

Опис технологічного процесу

До розчину 1 моль (188 г) 5-фенетил-4*H*-тріазол-3-аміну в 1000 мл концентрованої оцтової кислоті додають 1 моль (150 г) 3,4-метилен-діоксибензальдегіду. Реакційну суміш залишають за кімнатної температури на 6 год, осад цільового продукту відфільтровують, промивають ефіром і висушують на повітрі після чого кристалізують із суміші етанол-вода 2:1

(500:250). Вихід складає 48 г (15% в розрахунку на 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін).

Норми витрат сировини і матеріалів

Назва сировини, матеріалів, напівпродуктів	Вміст основної речовини	Одиниця виміру, кг	Норми витрат на 1 кг продукту
5-фенетил-4 <i>H</i> -тріазол-3-амін	99 %	0,188	0,455 кг
3,4-метилен-діоксибензальдегід	99-100%	0,150	0,386 кг
Оцтова кислота	99-100%	1,00	2,5 кг

Коротка характеристика відходів виробництва

Маточник після фільтрації переганяють на ректифікаційній колоні, залишок розбавляють водою і направляють через станцію нейтралізації в промстоки.

4.8 Розробка проекту технічних умов отримання потенційної субстанції 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну

Проект технічних умов на 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін (чистий) (ТУ 24.1-01975472-006:2020) розроблено та затверджено фахівцями Інституту хімічних технологій СНУ ім. В. Даля під керівництвом директора, доцента, кандидата хімічних наук Андреева П. Ю. (дод. Д.2).

Проект технічних умов містить інформацію щодо застосування готового продукту; емпіричної та структурної формул; нормативних посилань на ДСТУ та ГОСТи; технічних вимог; вимог щодо охорони і довкілля безпеки; правил приймання готової продукції; методів визначення чистоти; вимог щодо

транспортування та зберігання готової продукції; гарантій виробника, а також мають лист реєстрації змін та пояснювальну записку.

4.9 Розробка проєкту «Методів контролю якості порошку (субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що містить 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін

Розробку проєкту «Методів контролю якості порошку (субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що містить 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін проводили на кафедрі фізколоїдної хімії ЗДМУ (завідувач кафедри, доктор фармацевтичних наук, професор Каплаушенко А. Г.) (дод. Д.3).

Пункти, що підлягали стандартизації, були наступні: опис потенційної субстанції, розчинність, прозорість та кольоровість розчину, ідентифікація, величина рН, кристалічність, методика кількісного визначення основної речовини та супутніх домішок, визначення залишкових розчинників, вміст води в потенційній субстанції, упаковка, маркування, умови зберігання та термін придатності.

Відносно до «Методів контролю якості порошку (потенційної субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що міститимуть 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін ідентифікацію субстанції проводять методом ІЧ-спектрофотометрії (ДФУ 2.2.24), кількісне визначення – неводним потенціометричним титруванням, а супутні домішки визначають методом рідинної хроматографії (ДФУ 2.2.29). Залишкові розчинники рекомендовано визначати методом газової хроматографії (ДФУ 2.2.28).

За результатами досліджень біологічної активності отриманих речовин опубліковано 5 наукових робіт [204, 205, 221, 224, 229].

ВИСНОВКИ

1. Для 36 синтезованих сполук в ряду 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу проведено GUSAR-online прогноз. Встановлено, що середня летальна доза LD₅₀ становить при введенні: внутріочеревинно - від 124,2 до 919,2 мг / кг, внутрішньовенно - від 56,1 до 384,5 мг / кг, перорально - від 332,9 до 1910,0 мг / кг і підшкірно - від 287,4 до 2396,0 мг / кг.

2. Для речовини-лідера 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну (сполука 3.28) проведено дослідження гострої токсичності. Отримано наступні дані - 1131±89 мг/кг.

3. В ході дослідження біологічної дії вперше синтезованих похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу знайдено сполуки, що проявляють високі показники протимікробної та прогрибкової, гіпоглікемічної, жарознижуючої, антиоксидантної та антигіпоксичної дії.

4. Встановлено закономірності впливу замісників по С₄-атому ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні тіо- на аміногрупу в третьому положенні вищезазначеного гетероциклу, в тому числі:

– при введенні С₄ положення ядра 1,2,4-тріазолу фенільного замісника спостерігається підвищення токсичності речовин майже в усіх випадках. При цьому похідні 5-фенетил-4-феніл-3-тіо-1,2,4-тріазолу мають достатньо високі показники антипіретичної та гіпоглікемічної активності в разі заміщення за атомом Сульфуру сполук та у порівнянні з 3-аміно-1,2,4-тріазолами;

- гідролізом нітрилів 5-фенетил-4-феніл-3-тіо-1,2,4-тріазолу отримано ще нижчі показники гострої токсичності та знайдено сполуку, що проявляє високі показники жарознижуючої дії;

– перехідом до солей 5-фенетил-1,2,4-тріазол-3-ілтіометилбензойних кислот вдалося підвищити показники гіпоглікемічної та антигіпоксичної дії, при цьому гостра токсичність даного класу сполук достатньо низька;

– при заміні тіо- на аміно-групу в третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу спостерігається незначного зниження токсичності та підвищення показників протимікробної, протигрибкової, антигіпоксичної та антиоксидантної дії.

5. В ході дослідження біологічної активності для поглибленого вивчення рекомендовано ряд сполук, що за своєю дією (протимікробною, протигрибковою, гіпоглікемічною, антипієтичною, антигіпоксичною та антиоксидантною) перевищують показники референс-препаратів. Для малотоксичного 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну проведено поглиблені випробування, в результаті чого підтверджено високі показники антигіпоксичної дії.

6. Розроблено та затверджено проєкти лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проєкту «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота має експериментальні та теоретичні дослідження, які вирішують перелік важливих задач фармації, до яких відноситься пошук малотоксичних біологічно активних сполук в ряду 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Для новостворених сполук опрацьовано перпаративні методики синтезу, визначено фізико-хімічні властивості та підтверджено індивідуальність. Вивчення фармакологічної активності речовин дозволило встановити закономірності «структура-дія» та рекомендувати до поглибленого дослідження ряд речовин. Для 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну підтверджено низькі значення гострої токсичності, високі показники антигіпоксичної дії та проведено первинну стандартизацію.

1. Розроблено препаративні методики синтезу 5-фенетил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, досліджено реакцію отримання 2-[{5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів, насичення яких током сухого гідроген хлориду в спиртовому середовищі призвело до утворення нових алкіл-2-[{5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан (пропан, бенз)]імідатів.

2. Розроблено два способи синтезу 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних)кислот завдяки кислотному та лужному гідролізу, серед сполук даного ряду знайдено речовину з високими антипіретичними властивостями. На основі кислот створено ряд солей 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних)кисло з органічними та неорганічними катіонами, що показали широкий спектр біологічної дії.

3. Проведено реакцію алкілування 5-фенетил-4-*R*-1,2,4-тріазолів в результаті чого отримано 5-фенетил-4-*R*-3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли, які в подальшому окиснені до 5-фенетил-4-*R*-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів. Спектр біологічно активних сполук прозширено завдяки синтезу 6-(5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну, що використаний для отримання

ряду 6-[[((5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів, що зазнали відновлення аліфатичної іміногрупи.

4. Проведено вдалу спробу синтезу сполук, що містять в C_3 положенні ядра 1,2,4-тріазолу атома Нітрогену, а саме 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну. Завдяки взаємодії 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну з альдегідами було отримано відповідні 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни, які відновлені до відповідних амінів. Здійснено цілеспрямований синтез *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин з метою розширення фармакологічних властивостей серед похідних 1,2,4-тріазолу.

5. Підтверджено будову, встановлено індивідуальність та чистоту всіх синтезованих сполук завдяки хімічним перетворенням та комплексному використанню елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії, ^1H ЯМР-спектрометрії, ВЕРХ-МС.

6. Для 36 синтезованих сполук в ряду 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу проведено GUSAR-online прогноз токсичності. Встановлено, що середня летальна доза LD_{50} становить при введенні: внутрішньочеревно - від 124,2 до 919,2 мг / кг, внутрішньовенно - від 56,1 до 384,5 мг / кг, перорально - від 332,9 до 1910,0 мг / кг і підшкірно - від 287,4 до 2396,0 мг / кг. В ході дослідження біологічної активності для поглибленого вивчення рекомендовано ряд сполук, що за своєю дією (протимікробною, протигрибковою, гіпоглікемічною, антипієтичною, антигіпоксичною та антиоксидантною) перевищують показники референс-препаратів. Встановлено закономірності впливу замісників, в тому числі по C_4 -атомі ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні атомів Сульфуру на Нітроген в третьому положенні даного гетероциклу.

7. Для малотоксичного 1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метаніміну проведено поглиблені випробування, в результаті чого підтверджено високі показники антигіпоксичної дії. Розроблено та затверджено проекти лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо

кінцевого продукту, а також проєкт «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби : монографія / Ю. М. Колесник та ін. Запоріжжя : ТОВ «Карат», 2014. 278 с. 184.
2. Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-тріазолу : монографія / А. Г. Каплаушенко та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. 178 с.
3. Peyton L. R., Gallagher S., Hashemzadeh M. Triazole antifungals: A review. *Drugs of Today*. 2015. Vol. 51, issue 12. P. 705–718.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства : 15-е изд., перераб., испр. и доп. М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. 1200 с.
5. Girmenia C., Finolezzi E. New-generation triazole antifungal drugs: review of the Phase II and III trials. *Clin. Invest.* 2011. Vol. 1, issue. 11. P. 1577–1594.
6. 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. *Biopharm. J.* 2018. Vol. 1, issue 10. P. 26–30.
7. Samelyuk Y. G., Kaplaushenko A. G. The synthesis and physicochemical properties of 2-(5-methoxy-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetonitriles and their iminoethers. *Журн. органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Т. 13, № 3 (51). С. 57–62.
8. Synthesis, molecular docking and anticancer activity of diflunisal derivatives as cyclooxygenase enzyme inhibitors / G. P. Coşkun et al. *Molecules*. 2018. Vol. 23, issue 8. P. 1969–1979.
9. Synthesis and biological evaluation of (1,2,4)triazole[4,3-*a*]pyridine derivatives as potential therapeutic agents for concanavalin A-induced hepatitis / Y. J. Shi et al. *Eur. J. Med. C.* 2019. Vol. 1. P. 182–195.
10. 5-Amino-1: *H*-1,2,4-triazole-3-carbohydrazide and its applications in the synthesis of energetic salts: A new strategy for constructing the nitrogen-rich cation based on the energetic moiety combination / G. Zhang et al. *Dalton Transactions*. 2018. Vol. 47, issue 38. P. 13391–13401.

11. Design, synthesis and biological activity evaluation of S-substituted 1H-5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives as antiproliferative agents in colorectal cancer / M. Mioc et al. *Front. Chem.* 2018. Vol. 16. P. 1–19.

12. Synthesis, biological evaluation, and in silico study of some unique multifunctional 1,2,4-triazole acetamides / A. Sattar et al. *Turk. J. Chem.* 2018. Vol. 42, issue 2. P. 401–417.

13. Sahu J. K., Ganguly S., Yasir M. Synthesis, SAR and molecular docking studies of certain new derivatives of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole as potent antimicrobial agents. *Anti-Infective Agents*. 2018. Vol. 16, issue 1. P. 40–48.

14. Frolova Yu., Kaplaushenko A., Nagornaya N. Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 2020. Vol. 44 (1). P. 70–88.

15. QSAR Study of New Compounds Based on 1,2,4-Triazole as Potential Anticancer Agents / El Mchichi et al. *Phys. Chem. Res.* 2020. Vol. 1 (8). P. 125–137.

16. Synthesis, biological evaluation and kinase profiling of novel S-benzo [4,5]thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazole derivatives as cytotoxic agents with apoptosis-inducing activity / Abdelazeem, Ahmed H. et al. *J. Mol. Structure*. 2020. 1219. № of article 128567.

17. Дослідження нейропротекторної активності пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду / Ю. Г. Самелюк та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 6 (46). С. 34–40.

18. Михайлюк Є. О. Фармакологічна активність нових похідних 4-*R*-5-(алкіл-, арил-, гетерил-)-1,2,4-тріазолу при експериментальному токсичному гепатиті : дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. Запоріжжя, 2015. 122 с.

19. Каплаушенко А. Г. Використання похідних 1,2,4-тріазолу як таких, що широко застосовують у медицині, та створення потенційних лікарських засобів на основі даного гетероциклу. *Наук. журн. МОЗ України*. 2013. № 3 (4). С. 152–159.

20. Паньків В. І. Антигіперглікемічна терапія хворих похилого та старечого віку в умовах реальної клінічної практики. *Международ. ендокринологич. журн.* 2018. Т. 14, № 2. С. 199–204.

21. Samelyuk Y. G., Kaplaushenko A. G. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C5 atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *J. Chem. Pharm. Res.* 2014. Vol. 6, issue 5. P. 1117–1121.

22. 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 / Ю. С. Гуліна, А. Г. Каплаушенко, С. Д. Тржецинський, В. С. Клеванова : пат. на винахід 113818 Україна. С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01). № а 2016 04950 ; заявл. 04.05.16 ; опубл. 10.03.17, Бюл. № 5.

23. 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 / Ю. С. Гуліна, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло : пат. на винахід 114457 Україна. С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01). № а 2016 04948 ; заявл. 04.05.16 ; опубл. 12.06.17, Бюл. № 11.

24. 2-(4-Метил-3-(пропілтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)-1-фенілетан-1-ол, що виявляє актопротекторну активність : пат. на винахід. 112042 Україна. МПК А61К 31/4196 (2006.01), С07D 249/08 (2006.01), С07D 249/12 (2006.01). № а 2015 09979 ; заявл. 13.10.15 ; опубл. 11.07.16, Бюл. № 13.

25. Застосування 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, як антиоксидантного засобу : пат. на винахід. 108688 Україна. МПК С07D 249/08 (2006.01), С07D 249/12 (2006.01), А61К 31/4196 (2006.01), А61Р 39/06 (2006.01). № а 2013 10452 ; заявл. 27.08.13 ; опубл. 25.05.15, Бюл. № 10.

26. Застосування 5-(феноксиметил)-4-феніл-3-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазолу, як активної основи лікарських засобів жарознижуючої дії : пат. на винахід 113124 Україна. МПК С07D 249/12 (2006.01), А61К. № а 2015 09978 ; заявл. 13.10.15 ; опубл. 12.12.16, Бюл. № 23.

27. Застосування 2-(4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти як антиоксидантного засобу : пат. на винахід 108689 Україна. МПК C07D 249/08, C07D 249/12 (2006.01), A61K 31/4196 (2006.01), A61P 39/06 (2006.01). № а 2013 10454 ; заявл. 27.08.13 ; опубл. 25.05.15, Бюл. № 10.

28. Октил-2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамідат, що проявляє гіпоглікемічну активність : пат. на винахід 111050 Україна. МПК C07D 249/12 (2006.01), A64K 31/4196 (2006.01). № а 2015 04662 ; заявл. 14.05.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5.

29. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Дослідження діуретичної дії в ряду 5-(1H-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. X., 2019. С. 279.

30. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону : дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.02. Запоріжжя, 2008. 346 с.

31. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.02. X., 1987. 350 с.

32. Фролова Ю. С. Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу: дис. ... д-ра філософії: 15.00.02. Запоріжжя, 2020. 171 с.

33. Кучерявий Ю. М. Синтез, модифікація і властивості 5-(феноксиметил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних : дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. Запоріжжя, 2018. 262 с.

34. Самелюк Ю. Г. Синтез та дослідження біологічно активних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять метоксифенільні замісники : дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. Запоріжжя, 2016. 235 с.

35. Щербак М. О. Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

та їх N- і S-заміщених : дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. Запоріжжя, 2015. 210 с.

36. Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-гетерил-4-R-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів : дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. Запоріжжя, 2014. 158 с.

37. Щербина Р. О. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 2-(4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетальдегіду : дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02. Запоріжжя, 2014. 231 с.

38. 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-ілтію)-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 фармац. і мед. науки та практики*. 2016. № 2. С. 32–37.

39. Synthesis, structural investigation and NLO properties of three 1,2,4-triazole Schiff bases / Maza, Soumeiya et al. *J. Mol. Structure*. 2020. Vol. 1219. article 128492.

40. Synthesis, Crystal Structure and Catalytic Activity of a Dichlorobridged Dimeric Cu(II) Complex Bearing 2,2'-(1H-1,2,4-triazole-1,3-diyl)dipyridine Ligands / Zhang Meng-Yao et al. *Chin. J. Struct. Chem*. 2020. Vol. 39, issue 9. P. 1723–1728.

41. 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. Moreno-Fuquen et al. *Acta Crystallographica Sect. C: Struct. Chem*. 2019. Vol. 75. P. 359–371.

42. Hydrophobic pocket docking, double-proton prototropic tautomerism in contradiction to single-proton transfer in thione \Leftrightarrow thiol Schiff base with triazole-thione moiety: Green synthesis, XRD and DFT-analysis / M. R. Aouad et al. *J. Mol. Structure*. 2019. Vol. 1180. P. 455–461.

43. Akin S., Ayaloglu H., Gultekin E. Synthesis of 1,2,4-triazole-5-on derivatives and determination of carbonic anhydrase II isoenzyme inhibition effects. *Bioorg. Chem*. 2019. Vol. 83. P. 170–179.

44. 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 et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2019. Vol. 29, issue 3. P. 383–388.

45. Menteşe E., Emirik M., Sökmen B. B. Design, molecular docking and synthesis of novel 5,6-dichloro-2-methyl-1*H*-benzimidazole derivatives as potential urease enzyme inhibitors. *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 86. P. 151–158.

46. Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione Derivatives / A. A. Hassan et al. *Chem. Select.* 2019. Vol. 4, issue 2. P. 465–468.

47. Dharavath S., Shreeve, J. M. A safer synthesis of 3,5-bis(dinitromethyl)-1,2,4-triazole (BDT) and its mono and di salts. *High-Performance Insensitive Energetic Materials. Propellants, Explosives, Pyrotechnics.* 2019. Vol. 43, issue 1. P. 48–53.

48. Synthesis, biological activities and molecular docking studies of some novel 2,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazole-3-one derivatives as potent tyrosinase inhibitors / Ş. Akin et al. *J. Mol. Structure.* 2019. Vol. 1175. P. 280–286.

49. Synthesis, spectral and quantum chemical researches of (Z)-10-(2-(4-amino-5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)hydrazono)-9-phenanthrone / N. A. Polyanskaya et al. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Seriya Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya.* 2018. Vol. 61, issue 1. P. 55–65.

50. Rostkowska H., Lapinski L., Nowak M. J. UV-Induced hydrogen-atom-transfer processes in 3-thio-1,2,4-triazole isolated in Ar and H₂ low-temperature matrixes. *J. Phys. Chem. A.* 2017. Vol. 37, issue 121. P. 6932–6941.

51. Design and synthesis of new bioactive 1,2,4-triazoles, potential antitubercular and antimicrobial agents / R. Singh et al. *Ind. J. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 80, issue 1. P. 36–45.

52. Multi-step continuous flow synthesis of fluconazole / J. Szeto et al. *J. Flow Chem.* 2019. Vol. 9, issue 1. P. 35–42.

53. Каплашенко А. Г. Методи синтезу та біологічна активність 1,2,4-триазол-3-тіонів. *Укр. біофармац. журн.* 2009. № 4 (4). С. 48–56.

54. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of new methylimidazolyl-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles / A. Almasirad et al. *DARU J. Pharm. Sci.* 2014. Vol. 22. P. 1–8.

55. An expedient synthesis of N-(1-(5-mercapto-4-((substitutedbenzylidene)amino)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-2-phenylethyl)benzamides as jack bean urease inhibitors and free radical scavengers: Kinetic mechanism and molecular docking studies / A. Saeed et al. *Chem. Biol. Drug Des.* 2017. Vol. 90 (5). P. 764–777.

56. Castin ~eiras A., Garcı ´a-Santos I., Saa M. Design and synthesis of methyl 2-([4-phenyl-5-(pyridin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl)acetate (phpy2NS) as a ligand for complexes of Group 12 elements: structural assessment and hydrogenbonded supramolecular assembly analysis. *Struct. Chem.* 2019. Vol. 75. P. 1–13.

57. Synthesis of novel derivatives of 4-amino-3-(2-furyl)-5-mercapto-1,2,4-triazole as potential HIV-1 NNRTIs / Jingde Wu et al. *Molecules.* 2007. Vol. 12. P. 2003–2016.

58. Простой способ получения 3,5-динитримино-1,2,4-триазола и его солей / А. М. Астахов и др. *Химия гетероциклич. соединений.* 2017. № 53. С. 722–727.

59. New benzimidazole-1,2,4-triazole hybrid compounds: synthesis, anticandidal activity and cytotoxicity evaluation / H. Karaca Gençer et al. *Molecules.* 2017. Vol. 22, issue 507. P. 1–22.

60. Synthesis of furfuryl derivatives of 4-allyl-1-(4-hydroxy-3-nitrobenzyl)-3-[2-(4-alkoxyphenyl)quinolin-4-yl]-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-thions and their cytotoxic action on human cancer cells / A. Iradyan et al. *Chem. J. Armenia.* 2018. Vol. 4. P. 559–570.

61. Synthesis of 1-(hydroxyphenyl)-3-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoles from arenalazine quinones / N. V. Toropin et al. *Ukrainian State University of Chem. Technol.* 2018. № 2. C. 46–50.

62. Hany A. E. Mohamed A., Hamdy M. A. Synthesis of 1,2,4-triazole derivatives and evaluation of their antioxidant activity. *J. Adv. Biomed. & Pharm. Sci.* 2018. Vol. 1. P. 1–5.

63. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies / A. E. Hany et al. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 76. C. 314–325.

64. Idrees M., Kola S., Siddiqui N. J. Synthesis of novel series of quinolino[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]-thiadiazepines derivatives incorporated with 3-[5-(benzofuran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl] moiety as potent antimicrobial agent. *Asian J. Chem.* 2018. Vol. 30, issue 9. P. 2129–2133.

65. Syntheses of novel 4-substituted N-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine-3-sulfonamide derivatives with potential antifungal activity / K. Szafranski et al. *Molecules.* 2017. Vol. 22. P. 1–17.

66. Synthesis of platinum complexes with 2-(5-perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazol-3yl)-pyridine and 2-(3-perfluoroalkyl-1-methyl-1,2,4-triazole-5yl)-pyridine ligands and their in vitro antitumor activity / S. Rubino et al. *J. Inorganic. Biochem.* 2016. Vol. 155. P. 92–100.

67. Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of 5-(1-benzyl-1*H*-[1,2,3]triazol-4-yl)-4-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazole-3-thiol derivatives / C. Liu et al. *Indian J. Pharm. Education Res.* 2018. Vol. 52, issue 3. P. 505–513.

68. Design, synthesis and pharmaco-toxicological assessment of 5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives with antibacterial and antiproliferative activity / M. Mioc et al. *Int. J. Oncol.* 2018. Vol. 50. P. 9.

69. Gobis K., Foks H., Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E. Synthesis, reaction and tuberculostatic activity of N-methyl-N'-(pyrazine-2-carbonyl)-hydrazinecarbodithionic acid methyl ester. *Phosp., Sulfur. Silicon Relat. Elem.* 2006. Vol. 181, issue 5. P. 965–975.

70. The synthesis and in silico antihypertensive activity prognosis of new mannich bases containing the 1,2,4-triazole moiety / I. Perekhoda, et al. *Chem. Chem. Technol.* 2020. Vol. 14. C. 214–220.

71. Shcherbyna, R. O., Danilchenko, D. M., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, E. H., Hromykh, N. A., & Lyholat, Y. V. (2017). Studying of 2-((5-R-4-R-1-4H-1, 2, 4-triazole-3-Yl) Thio) acetic acid salts influence on growth and progress of blackberries (KIOWA Variety) propagules. *Research journal of pharmaceutical biological and chemical sciences*, 8(3), 975-979

72. Kavitha S., Jagadeesh K. E. Stepwise synthesis and characterization of newly synthesized 1,2,4-triazole derivatives. *Int. J. Pharm., Chem. Biol. Sci.* 2018. Vol. 8. P. 139–146.

73. Synthesis of some novel pyridine compounds containing bis-1,2,4-triazole/thiosemicarbazidemoiety and investigation of their antioxidant properties, carbonic anhydrase, and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles / N. Bulut et al. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2018. Vol. 32, issue 1. P. 1–10.

74. Bekircan O., Ulker S., Mentese E. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from 2-[3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]acetohydrazide and investigation of their lipase and α -glucosidase inhibition. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2015. Vol. 30, issue 6. P. 1002–1009.

75. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives / H. Bektaş et al. *Molecules.* 2010. Vol. 15. P. 2427–2438.

76. 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. *Запорозж. мед. журн.* 2018. Vol. 20, issue 1. P. 105–109.

77. Pruglo Ye. S. Synthesis, physical and chemical properties and anxiolytic activity of 2-(4-(R-arylidenamino)-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their salts. *ScienceRise: Pharmaceutical Science.* 2018. Vol. 13. P. 19–25.

78. Гепатопротекторна активність похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять за С5 атомом вуглецю гідрокси(феніл)метильний замісник / А. М. Рудь та ін. *Укр. біофармац. журн.* 2018. № 3 (56). С. 10–15.

79. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл-(3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 2 (83). С. 107–111.

80. Пругло Є. С. Вплив 4-бензиліденаміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів і солей 2-(4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот на центральний компонент ноцицептивної системи. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2016. № 2 (21). С. 57–61.

81. Shcherbak M. A. Kaplaushenko A. G. The study of acid-base properties of 2-(4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts. *Intellectual Arch.* 2014. Vol. 3, issue 2. P. 28–34.

82. The study of acid-base properties of 5-(4-methoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thioacetic acids and their salts / Y. G. Samelyuk et al. *Intellectual Arch.* 2013. Vol. 2, issue 6. P. 80–88.

83. Shcherbyna R. O., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. The studying of antioxidant activity of salts 2-((4-R-3-(morpholinomethylen)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acids. *Ukrains'kij biõfarmaceutičnij žurnal.* 2016. № 1 (42). С. 37–48.

84. Пругло Є. С. Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2018. № 1 (26). С. 12–16.

85. Synthesis of new 1,4-benzodioxanyl-1,2,4-triazole derivatives / A. B. Sargsyan et. al. *Rus. J. General Chem.* 2018. Vol. 88, issue 4. P. 839–842.

86. Design, synthesis and biological evaluation of Schiff bases of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives as potent angiotensin converting enzyme inhibitors and antioxidant activities / I. Saadaoui et al. *J. Mol. Structure.* 2019. Vol. 1180. P. 344–354.

87. Synthesis and Antitumor Activity of Novel 1-Substituted 3-(4,5-Substituted 1,2,4-Triazol-3-yl)- β -carboline Derivatives / B. George, et al. *Georg. Thieme Verlag Stuttgart*. 2019. Vol. 51. P. 573–577.

88. Synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation and QSAR studies of N0-substituted benzylidene/2-hydroxynaphthalen-1-ylmethylene/3- phenylallylidene/5-oxopentylidene-4-(2-oxo-2-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)methylamino)benzohydrazides / S. Tahlan et al. *Arab. J. Chem.* 2017. Vol. 10. P. 2009–2017.

89. [1,3]Thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazol-7-ium salts: synthesis, properties and structural studies / M. Slivka et al. *De gruyter*. 2018. Vol. 24. P. 197–203.

90. Каплаушенко А. Г. Хімічні властивості аміно- і тіозаміщених 1,2,4-тріазолів. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2015. № 1 (17). С.101–106.

91. Method-dependent epidemiological cutoff values for detection of triazole resistance in *Candida* and *Aspergillus* species for the Sensititre Yeastone colorimetric broth and etest agar diffusion methods / A. Espinel-Ingroff et al. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 2019. Vol. 63, issue1. P. 1651–1664.

92. Outcomes by MIC values for patients treated with isavuconazole or voriconazole for invasive aspergillosis in the phase 3 seCURE and vital trials / D. R. Andes et al. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 2019. Vol. 63, issue 1. P. 1634–1650.

93. The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis / Y. Tang et al. *J. Clin. Lab. Analysis*. 2019. Vol. 33, issue 1. P. 644–668.

94. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia / E. Lindberg et al. *Scientific Rep.* 2019. Vol. 9, issue 1. P. 3838–3850.

95. Gautier-Veyret E., Truffot, A., Bailly S. Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundamental Clin. Pharmacol.* 2019. Vol. 33, issue 2. P. 232–238.

96. Correlation between antifungal resistance and virulence factors in *Candida albicans* recovered from vaginal specimens / H. H. El-Houssaini et al. *Microbial Pathogenesis*. 2019. Vol. 128. P. 13–19.

97. UPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of imatinib, voriconazole and their metabolites concentrations in rat plasma / R.-A. Xu et al. *J. Pharm. Biomed. Analysis*. 2019. Vol. 166. P. 6–12.

98. Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive early breast cancer: Pallet trial / S. Johnston et al. *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37, issue 3. P. 178–189.

99. Bozkaya Y., Erdem G. U., Demirci N. S. In case of anastrozole-related hallucinations, can switching to letrozole be a treatment option? A case report and literature review. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2019. Vol. 25, issue 3. P. 754–757.

100. Ragy M., Abdel-Hamid H., Toni N. Pathophysiological changes in experimental polycystic ovary syndrome in female albino rats: Using either hemin or L-arginine. *J. Cell. Physiol.* 2018. Vol. 234, issue 6. P. 8426–8435.

101. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome / R. B. Mejia et al. *Fertility and Sterility*. 2019. Vol. 111, issue 3. P. 571–578.

102. Chin A. L., Bentley J. P., Pollom E. L. The impact of state parity laws on copayments for and adherence to oral endocrine therapy for breast cancer. *Cancer*. 2019. Vol. 125, issue 3. P. 374–381.

103. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer / A. Howell et al. *Lancet*. 2005. Vol. 365, issue 9453. P. 60–62.

104. Bioequivalence of oral formulations of anastrozole in healthy chinese male volunteers: a randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study / J. Chen et al. *Clin. Pharm. Drug Devel.* 2019. Vol. 8, issue 2. P. 217–222.

105. Breast cancer cell-induced platelet activation is compounded by tamoxifen and anastrozole in vitro / K. Pather et al. *Thrombosis Res*. Vol. 177. P. 51–58.

106. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial / M. Baum et al. *Lancet*. 2002. Vol. 359, issue 9324. P. 2131–2139.

107. Bhavsar D., Gajjar J., Sawant K. Formulation and development of smart pH responsive mesoporous silica nanoparticles for breast cancer targeted delivery of anastrozole: In vitro and in vivo characterizations. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2019. Vol. 279. P. 107–116.

108. Coleman R. Effect of anastrozole on bone mineral density and bone fractures: results from the ‘Arimidex’ (anastrozole), Tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial. *Eur. J. Cancer Suppl.* Vol. 2 (3). P. 140.

109. Anastrozole (“Arimidex”) versus tamoxifen as first - line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of the double - blind cross - over SAKK trial 21/95 - a sub - study of the TARGET (Tamoxifen or “Arimidex” Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial / B. Thurlimann et al. *Breast. Cancer Res. Treat.* 2004. 85. P. 247–254.

110. Lonning P. E. Geisler J., Dowsett M. Pharmacological and clinical profile of anastrozole. *Breast. Cancer Res. Treat.* 1998. Vol. 49. P. 853–857.

111. Comparison of effects of diet on mammary cancer: Efficacy of various preventive agents and metabolomic changes of different diets and agents / R. A. Lubet et al. *Cancer Prevent. Res.* 2018. Vol. 18, issue 12. P. 831–840.

112. Георгиевский Г. В. Целенаправленный поиск новых фармакологически активных средств в ряду производных триазола. *Фармаком.* 2007. № 2. С. 60–66.

113. 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. P. 305–309.

114. Георгиевский Г. В. Биологическая активность производных 1,2,4-триазола. *Фармаком.* 2006. № 3. С. 27–31.

115. Neuromuscular anomalies following oral exposure to 3-nitro-1,2,4-triazole-5-one (NTO) in a one-generation study with Japanese quail (*Coturnix japonica*) / A. M. Jackovitz, et al. *J. Toxicol. Environmental Health*. 2018. P. 718–733.

116. Пругло Є. С. Антиоксидантна активність солей 2-(5-*R*-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3 (25). С. 311–315.

117. Щербина Р. О. Аналіз фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу. *Фармац. часопис*. 2014. № 4. С. 145–150.

118. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло та ін. *Фармац. часопис*. 2010. № 1 (10). С. 61–65.

119. Establishment of diuretic activity indicators for (3-thio-4-*R*-4-*H*-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanols and their derivatives / A. M. Rud et al. *Curr. Issues Pharm. Med.: science and practice*. 2018. Vol. 2. P. 215–219.

120. Shcherbyna, R. O., Parchenko, V. V., Pavlov, S. V., Panasenko, O. I., Knysh, E. H., & Belenichev, I. F. (2011). Neuroprotektivna aktyvnist S-pokhidnykh 1, 2, 4-triazolu [Neuroprotective activity of the 1, 2, 4-triazoleS-derivatives]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 13(1), 94-97.

121. Synthesis, reaction and tuberculostatic activity of N-methyl-N'-(pyrazine-2-carbonyl)-hydrazinecarbodithionic acid methyl ester / K. Gobis, H. Foks, Z. Zwolska, E. Augustynowicz-Kopeć. *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* 2006. Vol. 181, issue 5. P. 965–975.

122. Studies on pyrazine derivatives. XL. Synthesis, reactivity, and tuberculostatic activity of 4-hydroxyalkyl-5-pyrazinyl-4*H*-[1,2,4]-triazole-3-thiones / H. Foks et al. *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* 2004. Vol. 179, issue 12. P. 2519–2526.

123. Synthesis and biological activity of (*Z*) and (*E*) isomers of 3-(3,4-diaryl-1,2,4-triazole-5-yl)prop-2-enoic acid / B. Modzelevska-Banachiewicz et al. *Monatsh. Chem.* 2009. Vol. 140, Iss. 4. P. 439–444.

124. Gumber K., Sidhu A., Kaur R. Sonochemical synthesis of novel magnesium 1,2,4-triazole-1-carbodithioate nanoparticles as antifungals. *Appl. Nanosci.* 2017. Vol. 7. P. 95–100.

125. Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of some new 1*H*-1,2,4-triazole derivatives / B. Kahveci et al. *Rus. J. Org. Chem.* 2008. Vol. 44, issue 12. P. 1816–1820.

126. Two Cu(II)-triadimenol complexes as potential fungicides: synergistic actions and DFT calculations† / J. Li et al. *Royal Soc. Chem.* 2018. Vol. 8. P. 2933–2940.

127. Synthesis, antifungal evaluation and in silico study of novel Schiff bases derived from 4-amino-5(3,5-dimethoxy-phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol / N. S. Hari Narayana Moorthy et al. *Arab. J. Chem.* 2017. Vol. 10, suppl. 2. P. S3239–S3244.

128. Microwave assisted synthesis, antifungal activity, DFT and SAR study of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine derivatives containing hydrazone moieties / M. Jin-Xia et al. *Chem. Central J.* 2016. Vol. 10. P. 9.

129. Design and synthesis of some novel 1,2,4-triazole-3-yl-mercapto derivatives as potential anti-candida agents / A.-I. Pricopie et al. *Farmacia.* 2018. Vol. 66, issue 6. P. 948–958.

130. Two Cu(II) complexes of 1,2,4-triazole fungicides with enhanced antifungal activities / J. Li et al. *Polyhedron.* 2019. Vol. 157. P. 163–169.

131. Danilchenko D. M., Safonov A. A. Diuretic activity of 2-((4-amino-5-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides. *Probl. Pharmacy.* 2017. Vol. 3. P. 517–519.

132. Gotsulya A. S. Actoprotective properties of 7'-((3-thio-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline derivatives. *Probl. Pharmacy.* 2016. Vol. 3. P. 104–107.

133. Амонію 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що виявляє антигіпоксичну активність : пат. на винахід 107909 Україна. МПК С07D 249/08 (2006.01), А61К 31/4196. № а 2014 06741 ; заявл. 16.06.14 ; опубл. 25.02.15, Бюл. № 4.

134. Synthesis, antibacterial, antielastase, antiurease and antioxidant activities of new methoxy substituted bis-1,2,4-triazole derivatives / B. B. Sokmen et al. *J. Enzyme Inhibition Med. Chem.* 2011. Vol. 28. P. 6

135. Synthesis and evaluation of antibacterial and antioxidant activity of novel 2-phenyl-quinoline analogs derivatized at position 4 with aromatically substituted 4H-1,2,4-triazoles / D. Verbanac et al. *J. Enzyme Inhibition Med. Chem.* 2016. Vol. 31. P. 7.

136. Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., & Knysh, Y. H. (2016). Vyvchennia antyoksydantnoi aktyvnosti solei 2-((4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1, 2, 4-triazol-5-il) tio) atsetatnykh kyslot [The studying of antioxidant activity of salts 2-((4-r-3-(morpholinomethylen)-4h-1, 2, 4-triazole-5-yl) thio) acetic acids]. *Ukrainskyi biofarmatsevtychnyi zhurnal*, 1, 37-40.

137. C-Glucopyranosyl-1,2,4-triazol-5-ones: synthesis and inhibition of glycogen phosphorylase / É. Bokor et al. *Carbohydrate Res.* 2015. P. 128–134.

138. Design and synthesis of novel 4-hydrazone functionalized/1,2,4-triazole fused pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives, their evaluation for antifungal activity and docking studies/ N. R. Appha et al. *Med. Chem. Res.* 2019. Vol. 9, issue 28. P. 1509–1528.

139. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities / Bayrak H. et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44, issue 3. P. 1057–1066.

140. Purohit M., Mayur Y. C. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and antimicrobial studies of 1,4-bis(4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)butanes. *Med. Chem. Res.* 2010. Vol. 11. P. 170–175.

141. Udipi R. H., Sudheendra Bh. Design, synthesis and biological activity of certain 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their hydrazino derivatives. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2007. Vol. 28, issue 12. P. 2235–2240.

142. Danilchenko D. M., Parchenko V. V. Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Probl. of Pharmacy.* 2017. N 19. P. 105–107.

143. Deohate P. P., Berad B. N. Synthesis, characterization and antimicrobial study of substituted bis[1,3,4]-oxadiazoline, bis-[1,3,4]-triazole and bis-[1,2,4]-triazole derivatives. *J. Indian. Chem. Soc.* 2008. Vol. 85, Vol. 11. P. 1153–1158.

144. Antimicrobial activities of new indole derivatives containing 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole and carbothioamide / H. Shirinzadeh, S. Süzen, N. Altanlar, A. D. Westwell. *Turkish J. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 15, issue 3. P. 291–297.

145. Antimicrobial activity screening of some hydrazinecarbothioamides and heterocyclic compounds / Ş.-F. Bărbuceanu et al. *Farmacia.* 2016. Vol. 64, issue 2. P. 237–243.

146. Synthesis and antimicrobial activity of 3,5-R-4-(3-(5-nitrofuranyl)-allylidenamino)-1-R₁-4H-1,2,4-triazole halides derivatives / T. S. Brytanova et al. *Probl. of Pharmacy.* 2015. Vol. 2. P. 97–100.

147. The study of antimicrobial activity of 2-((4-R-3-(morpholinomethylene)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts / R. O. Shcherbyna et al. *Probl. of Pharmacy.* 2016. Vol. 4. P. 97–10.

148. Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl-3-thio-1,2,4-triazoles / T. Ihnatova, A. Kaplaushenko, Yu. Frolova, E. Pryhlo. *Pharmacia* 68(1): 129-133, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320>.

149. Farhan M. E., Assy M. G. Heterocyclization of isoniazid: Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrimidine, 1,3-thiazole, 1,2,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole derivatives derived from isoniazid. *Egypt. J. Chem.* 2019. Vol. 62, issue 2. P. 171–180.

150. Chand M., Kaushik R., Chand Jain S. Synthesis and antimicrobial and antioxidant activities of hybrid molecules containing benzotriazole and 1,2,4-triazole. *Turkish J. Chem.* 2018. Vol. 42, issue 6. P. 1663–1677.

151. Молочная железа. Рак и предраковые заболевания / под ред. В. И. Тарутинова. К., 2006. С. 241–248, 366–370.

152. Miller W. R., Eds W. R., Ingle J. N. Endocrine therapy in breast cancer. N.-Y. ; Basel : Marcel Dekker. Inc., 2002. 378 p.

153. Design, synthesis and biological evaluation of novel benzo[4,5]thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazole derivatives as potential anticancer agents / A. H. Abdelazeem et al. *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research*. 2018. Vol. 75, issue 3. P. 625–636.

154. Synthesis and characterization of 1,2,4-triazole containing hydrazide-hydrazones derived from (S)-naproxen as anticancer agents / M. İ. Han et al. *Marmara Pharm. J.* 2018. Vol. 22, issue 4. P. 559–569.

155. Synthesis, activity evaluation, and pro-apoptotic properties of novel 1,2,4-triazol-3-amine derivatives as potent anti-lung cancer agents / Xian-yu Sun et al. *J. Enzyme Inhibition Med. Chem.* 2019. Vol. 34. P. 1210–1217.

156. Design, Docking, and Synthesis of Quinoline-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ones as Potent Anticancer and Antitubercular Agents / S. M. Somagond et al. *Chem. Select.* 2018. Vol. 3. P. 2004–2016.

157. Synthesis, in vitro antioxidant and antimicrobial activities of some novel 3-substitued-4-(3-methoxy-4-isobutyryloxybenzylideneamino)-4,5-dihydro1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives / S Manapa et al. *Ind. J. Chem.* 2020. Vol. 59 B. P. 271–282.

158. Synthesis and Evaluation of the Anticonvulsant Activities of 4-(2-(Alkylthio)benzo[d]oxazol-5-yl)- 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ones / Ming-Xia Song et al. *Molecules*. 2018. Vol. 23. P. 756.

159. Safonov A. A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as Anti-fatigue Substances. *Indonesian J. Pharm.* 2018. Vol. 29, N 3. P. 167–172.

160. Shcherbyna R. O. Synthesis and research of the impact of new derivatives of 4-R-3(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol on cultural attributes of pathogenic *M. bovis*. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2018. Vol. 9.2. P. 70–79.

161. An investigation of supramolecular synthons in 1,2,4-triazole-3(4H)-thione compounds. X-ray crystal structures, energetic and Hirshfeld surface analysis/ A. Saeed et al. *J. Mol. Structure*. 2019. Vol. 1195. P. 796–806.

162. Каплашенко Т. М. Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення в ряду 5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4- R_1 -2,4-дигідро-

3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2016. № 2 (21). С. 20–25.

163. Kaplaushenko T. M., Panasenko O. I., Kucheryavy Yu. M. Research of the synthetic and chemical properties of 3-alkylsulfonyl-5-(chinoline-2-yl, 2-hydroxychinoline-4-yl)-4-R₁-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2017. Vol. 10, issue 1. P. 1–3.

164. Комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної активності S-похідних 1,2,4-тріазола / А. С. Гоцуля та ін. *Запорозж. мед. журн.* 2008. № 1. С. 122–124.

165. Синтез нових похідних 4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах та їхня протизапальна активність / Ю. Л. Шепета та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. та практики*. 2016. № 1 (20). С. 18–25.

166. Пругло Є. С. Синтез і будова нових алкілпохідних 4-аміно-5-(2-R₁-феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 129–134.

167. Shcherbyna, R. O., Samura, T. O., Kyrychko, B. P., Zvenihorodska, T. V., & Hyrenko, I. V. (2017). The research of ammonium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl) thio) acetate (PKR-177) influence on biochemical indices in rats blood under hepatitis initiated by tetrachloride methane. *Запорозжский медицинский журнал*, (19, № 6), 819-822.

168. Ignatova T. V., Kaplaushenko A. G., Frolova Yu. S. Synthesis and physical-chemical properties of 5-phenethyl-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thioles and their chemical transformations. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* Vol. 9 (2). P. 474–479.

169. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 4-R-5-фенетил-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 28-29 бер. 2018 р. X., 2017. С. 151.

170. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. 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. Дніпро, 2018. С. 76–78.

171. Казицына Л. А., Куплетская Н. Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : МГУ, 1979. 240 с.

172. Нифантьев И. Э., Ивченко П. В. Практический курс спектроскопии ядерного магнитного резонанса : метод. разработка. Москва, 2006. 200 с.

173. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей 2-((5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)нітрилів *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народж. д.фарм.н., проф. О. М. Гайдукевича, м. Харків, 12-13 квіт. 2018 р., X., 2018. С. 55.

174. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. 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. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. Т. 12, № 2 (30). 2019. С. 123–128.

175. Ігнатова Т. В., Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Синтез та прогнозування біологічної активності солей 2-((5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних(пропанових) кислот. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали I міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 5 квіт. 2018 р., X., 2018. С. 135.

176. Samelyuk Y. G. Kaplaushenko A. G.. The synthesis and physicochemical properties of 2-(5-methoxyphenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetonitriles and their

iminoethers. *Журн. органічної та фармац. хімії*. 2015. Т. 13, вип. 3 (51). С. 57–62.

177. Отримання 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідатів / А. О. Токаренко та ін. *Сучасні аспекти медицини і фармації*. 2015. Т. 13. С. 18–25.

178. Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Y. G., Fotina, N. A., Vashchyk, Y. V., & Fotina, T. I. (2016). The study of antimicrobial activity of 2-((4-R-3-(morpholinomethylene)-4H-1,2,4-triazole-5-yl) thio) acetic acid salts. *Запорожский медицинский журнал*, (4), 97-100.

179. Синтез ацетонитрилов и иминоэфиров 2-(4,5-R)-1H-1,2,4-тріазол-3-илтіо)ацетатных кислот / А. М. Рудь та ін. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук : III регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених з всеукр. участю*. Запоріжжя, 2014. С. 202–203.

180. Ignatova T., Kaplaushenko A., Nagornaya N., Avramenko A. Creation, physical and chemical properties of alkyl-2-((5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acet(propan, benz)imidates. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2019. Vol. 12, issue 3. P. 404–406.

181. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Особливості синтезу та встановлення структури сполук в ряду алкіл-2-(4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етан(пропан,бенз)імідатів. *Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів : матеріали IV Всеукр. наук.-техніч. конф., м. Рубіжне, 23-27 квіт. 2018 р., Рубіжне, 2018. С. 84–85.*

182. Актопротекторна активність похідних N-R-3-алкілтіо-5-R1-4H-1,2,4-тріазол-4-амінів / Є. С. Пругло, А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2013. № 3. С. 99–101.

183. Alkylsulfanyl-1,2,4-triazoles, a New Class of Allosteric Valosine Containing Protein Inhibitors. Synthesis and Structure-Activity Relationships / P. Polucci et al. *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56. P. 437–450.

184. Кучерявий Ю. М., Каплаушенко А. Г., Ал Зедан Ф. Синтез 5-(феноксиметил)-4-*R*-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів та їх подальше окиснення до 3-алкілсульфоніл похідних. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2015. № 3. С. 14–18.

185. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез і будова 3-фенетил-4-*R*-5-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19 вер. 2019 р. Х., 2019. С. 73–74.

186. Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H.. Oxford : Pergamon Press, 1979. Copyright 1979 IUPAC.

187. Номенклатурні системи в контексті розвитку теоретичних уявлень в органічній хімії / О. Ковтун та ін. *Проблеми укр. термінології* : зб. наук. праць. 2012. С. 73–77.

188. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Х. : РІРЕГ, 2001. 556 с.

189. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Х. : РІРЕГ, 2004. 1 допов. 520 с.

190. 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. *Запорозж. мед. журн.* 2017. № 1. С. 100–104.

191. Синтез, свойства и биологическая активность 3-(2-пиридил)амино-2-циано- и 3-(2-пиридил)амино-2-ацетилакриламидов / Е. А. Сергеева и др. *Совр. пробл. науки и образования*. 2012. № 4. С. 308–314.

192. The research on creation the dosage form based on 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazol-4-amine / M. A. Shcherbak et al. *Запорозж. мед. журн.* 2014. № 4. С. 82–85.

193. Shaker Raafat M., Aly Ashraf A. Recent trends in the chemistry of 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiones. *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* 2006. Vol. 181, issue 11. P. 2577–2613.

194. Ignatova T. V., Kaplaushenko A. H., Frolova Yu. S. The synthesis, research of 6-((5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridyn-3-yl)-(alkyl, heteryl)methanimines and their derivatives *J. Org. Pharm. Chem.* 2018. Vol. 16, issue 4 (64). P. 11–17.

195. Гуліна Ю. С. Синтез, дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4*H*-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.

196. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез та фізико-хімічні властивості 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну. *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. 115.

197. Shcherbyna, R. O. (2016). THE SYNTHESIS AND PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY IN SILICO FOR NEW ALKYL DERIVATIVES OF 4-R-3-(MORFOLINOMETYLEN)-4*H*-1,2,4-TRIAZOLE-5-THIOLES. *Український біофармацевтичний журнал*, (3), 34-38.

198. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що містять фенетильний замісник у положенні 5. *Журн. органічної та фармац. хімії*. 2020. Т. 18, вип. 2 (70). С. 48–53.

199. Синтез 7-арил-6,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів / Н. В. Світлична та ін. *Журнал органічної та фармац. хімії*. 2014. Т. 12, вип. 1 (45). С. 47–50.

200. Фролова Ю. С. Відновлення (2,3,4)-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4*H*-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.

201. Сравнительное изучение острой токсичности натриевой и алюминиевой солей хондроитина сульфата in silico и in vivo / Е. М. Карпова и др. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9. С. 243–246.

202. Терах Е. И., Просенко А. Е. Прогноз физико-химических свойств и фармакологических эффектов у 2,6-ди-трет-бутилзамещенных тио(амино)алкилфенолов. *Обзоры по клинич. фармакологии и лекарственной терапии* 2012. № 2. С. 14–19.

203. GUSAR-online. URL : <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>

204. Ignatova T. V., Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. N. Computer Providing of Acute Toxicity of Derivatives 5-Phenethyl-4-R-3-Thio(Amino) 1,2,4-Triazole by GUSAR-Online. *Int. Academy J. Web of Scholar*. 2020 Vol. 7 (49). P. 1–5.

205. Ігнатова Т. В., Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Прогнозування біологічної дії сполук похідних 4-R-5-фенетил-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (До 50-річчя заснування ЗДМУ)* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 18-25 квіт. 2018 р., 30 травня 2018 р., Запоріжжя, 2018. С. 152.

206. Березовская И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения. *Химико-токсикологический журн.* 2003. Т. 37, № 3. С. 32–34.

207. Гостра токсичність 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних / М. О. Щербак та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2014. № 3. С. 63–66.

208. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл(3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2015. № 3 (19). С. 57–60.

209. Гостра токсичність, антигіпоксична з термопротекторними властивостями і проти ішемічна активність морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко та ін. *Фармац. журн.* 2010. № 1. С. 62–65.

210. Каплаушенко А. Г. Взаємозв'язок між гострою токсичністю й дослідженими видами фармакологічної активності 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону та їх S-похідних. *Запорозж. мед. журн.* 2010. № 4. С. 80–82.

211. Прозоровский В. Б. О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы. *Журн. общей биологии.* 1960. Т. 21, № 3. С. 221–228.

212. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. *Токсикология новых пром. веществ.* Москва, 1973. Вып. 13. С. 45–71.

213. Пошук нових біологічно активних речовин із протимікробною та протигрибковою активністю в ряду похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів із залишками тіофену / В. О. Саліонов та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2017. № 2. С. 186–190.

214. Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives / Y. J. Mange et al. *Arab. J. Chem.* 2011. Vol. 6. P. 177–181.

215. Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот. *Фармац. журн.* 2008. № 2. С. 67–72.

216. Навашин С. Н., Фомина И. П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982. С. 38–50.

217. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2014 рік. *Ендокринологія.* 2015. Т. 20, № 1. Дод. 1. 38 с.

218. Кучерявий Ю. М. Пошук потенційних протидіабетичних засобів серед деяких 3-тіопохідних 5-(феноксиметил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2016. № 2. С. 15–19.

219. 2-(5-Гетероарил-, арил-4-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетати, що знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету I типу : пат. на винахід 97200 Україна. МПК (2011.01) C07D 231/00, C07D 231/08 (2006.01), C07D 249/12 (2006.01), A61K 31/41 (2006.01). № а 2010 13016 ; заявл. 02.11.10 ; опубл. 10.01.12, Бюл. № 1.

220. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. К. : Авіцена, 2001. 528 с.

221. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Вивчення гіпоглікемічної активності серед солей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтової (пропанової, бензойної) кислот. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вер. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 5.

222. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. 2 изд., перераб. и доп. К. : Морион, 2001. 408 с.

223. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : МедиаСфера, 2002. 312 с.

224. Етанамоніуму 2-(5-фенетил-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє гіпоглікемічну активність / Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова, Є. С. Пругло: пат. на винахід 119312 Україна. C07D 249/00, A61K 31/4196 (2006.01). № а 2018 09428 ; заявл. 18.09.18 ; опубл. 27.05.19, Бюл. № 10.

225. Сирова Г. О. Вивчення дозозалежних жарознижуючих властивостей нового лікарського засобу. *Укр. біофармац. журн.* 2009. Т. 1, № 3. С. 8–11.

226. Щербина Р. О. Дослідження жарознижувальної дії нових S-похідних 1,2,4-триазолу, що містять морфолінометиленовий замісник. *Фармац. журн.* 2016. № 3-4. С. 100–104.

227. Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. G. The synthesis and physicochemical properties of alkyl-2-(3-thio-5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-

yl)ethan(propan,benz)imidates. *J. Org. Pharm. Chem.* 2018. Vol. 16, issue 4 (64). P. 11–17.

228. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М. : Медицина, 1974. 143 с.

229. 2-((5-Фенетил-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота, що проявляє жарознижуючу активність / Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова, Є. С. Пругло : пат. на винахід 119311 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196 (2006.01). № а 2018 09425 ; заявл. 18.09.18 ; опубл. 27.05.19, Бюл. № 10.

230. Каплаушенко А. Г., Кравець Д. С., Чадова Л. В. Синтез і антиоксидантна активність N-(2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацето)гідразидів. *Медична хімія.* 2008. № 3 (10). С. 50–53.

231. Synthesis and antitumor activities of new N-(5-benzylthiazol-2-yl)-2-(heteryl-5-ylsulfanyl)-acetamides / Y. V. Ostapiuk et al. *Biopolymers and Cell.* 2018. Vol. 34, issue 1. P. 59–71.

232. Оценка антиоксидантной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г. И. Клебанов и др. *Лаб. дело.* 1988. № 5. С. 59–62.

233. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с внедрением Excel. 2 изд., перераб. и доп. К. : Морион, 2001. 408 с.

234. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно активних сполук при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах *in vitro* : метод. рекомендації / Ю. І. Губський та ін. К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. 26 с.

235. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : МедиаСфера, 2002. 312 с.

236. Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Антигіпоксична активність бензиліденгідразидів 4-R-5-(тіофен2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіооцтової кислоти. *Актуальні питання фармац. і мед.ї науки та практики.* 2017. № 2. С. 147–151.

237. Одинцова В. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І. Синтез, фізико-хімічні властивості, антигіпоксична активність деяких 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіо.

Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. 2018. № 1. С. 17–22.

238. Рудь А. М., Каплаушенко А. Г. Дослідження антигіпоксичної дії похідних (3-тіо-4-*R*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів. *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. 246.

239. Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів : метод. рекомендації / В. Д. Лук'янчук та ін. К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. 26 с.

Додаток А

Таблиця А.1

Фізико-хімічні властивості 5-фенетил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9)

Сполука	R	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід %	Час утримання, хв.
2.7	H	219-220	C ₁₀ H ₉ N ₃ S	50	5,653
2.8	C ₂ H ₅	143-144	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ S	50	8,563
2.9	C ₆ H ₅	>250	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ S	98	5,867

Таблиця А.2

Результати визначення елементного складу 5-фенетил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.7	59,10	4,45	20,69	15,75	59,09	4,46	20,67	15,77
2.8	61,78	6,49	18,00	13,73	61,77	6,48	18,01	13,74
2.9	68,32	5,39	14,91	11,37	68,30	5,37	14,93	11,39

Продовження додатку А

Таблиця А.3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл.	ν_{SH}	$\nu_{C=S}$	ν_{Ar}	ν_{CH} valence
2.7	1570	–	695	1568	3060
2.8	1584	698	678	1590	3582
2.9	1550	675	650	1572	3106

Таблиця А.4

¹H ЯМР спектри 5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
2.7	2.46-2.82 (4H, т, (CH ₂) ₂), 7.19-7.28 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.8	1.31 (3H, т, CH ₃), 2.82-2.88 (4H, т, (CH ₂) ₂), 4.12 (2H, м, CH ₂), 7.19-7.23 (5H, м, C ₆ H ₅), 13.05 (1H, с, SH)
2.9	2.84-2.89 (4H, т, (CH ₂) ₂), 7.19-7.23 (5H, м, C ₆ H ₅), 7.38-7.62 (5H, м, C ₆ H ₅), 13.15 (1H, с, SH)

Продовження додатку А

Таблиця А.5

Фізико-хімічні властивості 2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18)

Сполука	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід,%	Час утримання, хв.
2.10	H	CH ₂ CN	< 250	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ S	15	1,605
2.11	H	C ₂ H ₄ CN	144-145	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ S	88	1,676
2.12	H	C ₆ H ₄ CN-2	140-141	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ S	99	1,675
2.13	C ₂ H ₅	CH ₂ CN	92-94	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ S	97	1,586
2.14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₄ CN	138-139	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ S	85	1,720
2.15	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ CN-2	135-136	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ S	98	1,564
2.16	C ₆ H ₅	CH ₂ CN	77-79	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ S	54	1,543
2.17	C ₆ H ₅	C ₂ H ₄ CN	162-163	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ S	20	1,675
2.18	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ CN-2	180-182	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ S	32	1,458

Продовження додатку А

Таблиця А.6

Результати визначення елементного складу 2-[[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.10	59,01	4,95	22,92	13,11	58,99	4,95	22,93	13,12
2.11	61,76	5,90	20,55	11,79	61,74	5,92	20,57	11,77
2.12	66,62	4,63	18,30	10,45	66,64	4,61	18,29	10,46
2.13	61,74	5,94	20,60	11,78	61,74	5,92	20,59	11,77
2.14	62,93	6,33	19,55	11,19	62,91	6,34	19,56	11,19
2.15	68,26	5,45	16,73	9,57	68,24	5,43	16,75	9,59
2.16	67,48	5,04	17,48	10,00	67,47	5,03	17,49	10,01
2.17	68,25	5,42	16,73	9,61	68,24	5,43	16,75	9,59
2.18	72,25	4,76	14,63	8,36	72,23	4,74	14,65	8,38

Продовження додатку А

Таблиця А.7

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-[{5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$	$\nu_{\text{-CH}_2\text{-}}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{C-S}}$
2.10	1595	1520	2210	2870/2930	670
2.11	1586	1515	2250	2865/2940	695
2.12	1588	1510	2260	2840/2915	650
2.13	1596	1505	2250	2850/2930	640
2.14	1575	1515	2270	2860/2950	700
2.15	1590	1510	2250	2840/2940	705
2.16	1585	1525	2220	2850/2925	680
2.17	1570	1515	2260	2855/2950	690
2.18	1550	1530	2240	2860/2935	685

Продовження додатку А

Таблиця А.8

¹Н ЯМР спектри 2-[{5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
2.10	2.80-2.85 (4H, т, (CH ₂) ₂), 4.40 (2H, м, CH ₂ -CN), 7.19-7.24 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.11	2.81-2.86 (4H, т, (CH ₂) ₂), 3.30-4.05 (4H, м, S-(CH ₂) ₂), 4.40 (2H, м, CH ₂ -CN), 7.19-7.23 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.12	2.82-2.88 (4H, т, (CH ₂) ₂), 7.19-7.60 (10H, м, (C ₆ H ₅) ₂)
2.13	1.30 (3H, т, CH ₃), 2.80-2.86 (4H, т, (CH ₂) ₂), 4.10 (2H, м, CH ₂ -CH ₃), 4.42 (2H, м, CH ₂ -CN), 7.20-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.14	1.35 (3H, т, CH ₃), 2.80 (2H, м, S-CH ₂), 2.82-2.88 (4H, т, (CH ₂) ₂), 3.30 (2H, м, CH ₂ -CN), 4.10 (2H, м, CH ₂ -CH ₃), 7.20-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.15	1.31 (3H, т, CH ₃), 2.80-2.85 (4H, т, (CH ₂) ₂), 4.12 (2H, м, CH ₂ -CH ₃), 7.21-7.26 (5H, м, C ₆ H ₅), 7.44-7.89 (4H, м, C ₆ H ₄)
2.16	2.82-2.88 (4H, т, (CH ₂) ₂), 4.40 (2H, м, CH ₂ -CN), 7.20-7.62 (10H, м, (C ₆ H ₅) ₂)
2.17	2.81 (2H, м, CH ₂ -CN), 2.82-2.88 (4H, т, (CH ₂) ₂), 3.30 (2H, т, S-CH ₂), 7.20-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅), 7.40-7.65 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.18	2.82-2.90 (4H, т, (CH ₂) ₂), 7.20-7.60 (10H, м, (C ₆ H ₅) ₂), 7.65-7.89 (4H, м, C ₆ H ₄)

Продовження додатку А

Таблиця А.9

Фізико-хімічні властивості 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.19-2.24)

Сполука	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Бруто- формула	Вихід, %		Час утриман ня, хв.
					NaOH	HCl	
2.19	H	C ₂ H ₄ COOH	75-76	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	7	90	1,593
2.20	H	C ₆ H ₄ COOH	171-172	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	10	39	1,607
2.21	C ₂ H ₅	CH ₂ COOH	186-187	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S		78	1,675
2.22	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ COOH	123-125	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	15	86	1,534
2.23	C ₆ H ₅	CH ₂ COOH	138-140	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S		82	1,602
2.24	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ COOH	164-165	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₂ S		43	1,608

Продовження додатку А

Таблиця А.10

Результати визначення елементного складу 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.19-2.24)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.19	56,32	5,43	15,17	11,58	56,30	5,45	15,15	11,56
2.20	62,74	4,67	12,93	9,83	62,75	4,65	12,91	9,85
2.21	57,70	5,89	14,44	11,02	57,71	5,88	14,42	11,00
2.22	64,59	5,40	13,09	11,90	64,57	5,42	11,89	9,07
2.23	63,72	5,04	12,39	9,47	63,70	5,05	12,38	9,45
2.24	68,83	4,75	10,49	7,97	68,81	4,77	10,47	7,99

Таблиця А.11

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.19-2.24)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{COO}^-}^{s/as}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{s/as}$
2.19	1485	1610	690	1435/1621	—
2.20	1555	1605	680	1430/1621	—
2.21	1505	1595	600	1420/1610	2864/2940
2.22	1510	1612	693	1400/1615	2865/3000
2.23	1483	1590	678	1445/1600	2850/2940
2.24	1495	1598	690	1433/1620	2870/2840

Продовження додатку А

Таблиця А.12

^1H ЯМР спектри 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.19-2.24)

Сполука	δ , м. ч., TMS
2.19	2.85-3.32 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.25–7.30 (5H, м, C ₆ H ₅); 12.22 (1H, с, COOH)
2.20	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)
2.21	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)
2.22	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)
2.23	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)
2.24	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)

Продовження додатку А

Таблиця А.13

Фізико-хімічні властивості солей 2-[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.25-2.35)

2.26, 2.28, 2.30, 2.31, 2.35

2.32, 2.33

2.27, 2.29, 2.34

Сполука	R	Kat ⁺	T _{пл.} , °C	Брутто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
2.25	H	Na ⁺	139-141	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ NaO ₂ S	70	1,670
2.26	C ₆ H ₅	Na ⁺	126-128	C ₁₈ H ₁₆ N ₃ NaO ₂ S	70	1,508
2.27	C ₂ H ₅	Na ⁺	64-66	C ₁₉ H ₁₈ N ₃ NaO ₂ S	76	1,765
2.28	C ₆ H ₅	K ⁺	97-98	C ₁₈ H ₁₆ KN ₃ O ₂ S	88	1,583
2.29	C ₂ H ₅	K ⁺	109-111	C ₁₉ H ₁₈ KN ₃ O ₂ S	73	1,575
2.30	C ₂ H ₅	1/2Cu ²⁺	155-157	C ₂₆ H ₃₀ CuN ₆ O ₄ S ₂	48	1,604
2.31	C ₂ H ₅	CH ₃ N ⁺ H ₃	142-143	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	42	1,599
2.32	H	C ₂ H ₅ NH ₃ ⁺	132-134	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	62	1,657
2.33	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅ NH ₃ ⁺	83-85	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂ S	64	1,578
2.34	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ NH ₃ ⁺	110-112	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	48	1,685
2.35	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉ N ⁺ H ₃	143-145	C ₁₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	73	1,564

Продовження додатку А

Таблиця А.14

Результати визначення елементного складу солей 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.25-2.35)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.25	-	-	14,05	10,70	52,17	4,71	14,04	10,71
2.26	-	-	11,61	8,85	59,82	4,46	11,63	8,87
2.27	-	-	11,20	8,55	60,79	4,83	11,19	8,54
2.28	-	-	11,15	8,47	57,27	4,27	11,13	8,49
2.29	-	-	10,71	8,17	58,29	4,63	10,73	8,19
2.30	-	-	12,91	9,85	44,23	3,71	12,90	9,84
2.31	61,59	5,98	15,13	8,66	61,60	5,99	15,12	8,65
2.32	55,87	6,86	17,40	9,95	55,88	6,88	17,38	9,94
2.33	62,79	5,78	14,67	8,40	62,81	5,80	14,65	8,38
2.34	63,28	6,56	14,08	8,05	63,29	6,58	14,06	8,04
2.35	59,33	7,75	15,35	8,79	59,31	7,74	15,37	8,80

* Кількісний вміст катіонів Cu^{2+} визначено комплексонометричним титруванням зразків солі 2.30.

Продовження додатку А

Таблиця А.15

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах солей 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.25-2.35)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	N_{Ar}	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{COO}^-}^{s/as}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{s/as}$
2.25	1486	1590	675	1400/1610	2870/3000
2.26	1490	1610	689	1445/1600	–
2.27	1510	1598	675	1436/1615	2860/2960
2.28	1485	1605	685	1400/1625	2870/2940
2.29	1486	1610	675	1400/1600	–
2.30	1510	1600	690	1435/1615	–
2.31	1493	1590	685	1410/1610	2860/3000
2.32	1490	1605	690	1435/1610	2870/2940
2.33	1486	1598	680	1436/1621	–
2.34	1486	1610	685	1400/1625	–
2.35	1510	1605	675	1400/1610	2870/2960

Продовження додатку А

Таблиця А.16

¹Н ЯМР спектри солей 2-[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових, бензойних) кислот (2.25-2.35)

Сполука	δ , м. ч., TMS
2.25	2.80-3.40 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.19–7.25 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.26	2.80-4.02 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.22–7.65 (10H, м, (C ₆ H ₅) ₂)
2.27	1.30 (3H, с, CH ₃); 2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4.12 (2H, м, CH ₂ -N), 7.20–7.24 (5H, м, C ₆ H ₅) 7.40-7.70 (4H, м, C ₆ H ₄)
2.28	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)
2.29	1.30 (3H, с, CH ₃); 2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4.12 (2H, м, CH ₂ -N), 7.20–7.24 (5H, м, C ₆ H ₅) 7.60-8.24 (4H, м, C ₆ H ₄)
2.30	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)
2.31	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)
2.32	1.31-1.61 (6H, с, 2(CH ₃)); 2.75 (2H, м, CH ₂ -COO ⁻), 2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3.40 (2H, м, CH ₂ -NH ₃ ⁺), 3.45 (2H, м, CH ₂ -S), 7.19–7.25 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.33	2.80-4.08 (6H, м, 3(CH ₂)); 7.20–7.70 (10H, м, 2(C ₆ H ₅))
2.34	1.31-1.61 (6H, с, 2(CH ₃)); 2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3.37 (2H, м, CH ₂ -NH ₃ ⁺), 4.12 (2H, м, CH ₂ -N), 7.20–7.25 (5H, м, C ₆ H ₅) 7.40-7.69 (4H, м, C ₆ H ₄)
2.35	1.42 (3H, с, CH ₃); 2.80-4.15 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.20–7.27 (5H, м, C ₆ H ₅)

Продовження додатку А

Таблиця А.17

Фізико-хімічні властивості алкіл-2-[{5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.36-2.45)

Сполука	R	R ₁	Alk	Т. пл., °C	Бруто- формула	Вихід, %	Час утрима ння, хв.
2.36	H	CH ₂	C ₃ H ₇	123-125	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ OS	65	1,555
2.37	H	CH ₂	C ₄ H ₉	112-114	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ OS	77	1,545
2.38	C ₂ H ₅	CH ₂	C ₃ H ₇	133-134	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ OS	13	1,606
2.39	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂	C ₃ H ₇	131-132	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ OS	58	1,645
2.40	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂	C ₄ H ₉	116-118	C ₁₉ H ₂₈ N ₅ OS	47	1,676
2.41	C ₂ H ₅	CH ₂	C ₄ H ₉	128-130	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ OS	67	1,588
2.42	H	C ₆ H ₄	C ₃ H ₇	158-159	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ OS	23	1,635
2.43	H	C ₆ H ₄	C ₄ H ₉	138-139	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ OS	33	1,587
2.44	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄	C ₃ H ₇	> 250	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ OS	40	1,589
2.45	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄	C ₄ H ₉	130-132	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ OS	59	1,675

Продовження додатку А

Таблиця А.18

Результати визначення елементного складу алкіл-2-[[5-фенетил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідатів (2.36-2.45)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.36	51,17	6,63	18,42	10,52	51,18	6,62	18,41	10,53
2.37	60,37	6,97	17,57	10,06	60,35	6,96	17,59	10,07
2.38	61,44	7,26	16,86	9,63	61,42	7,28	16,85	9,64
2.39	62,42	7,58	16,15	9,23	62,40	7,56	16,17	9,25
2.40	63,32	7,84	15,52	8,88	63,30	7,83	15,54	8,89
2.41	62,42	7,54	16,19	9,23	62,40	7,56	16,17	9,25
2.42	65,57	6,07	15,27	8,73	65,55	6,05	15,29	8,75
2.43	66,31	6,37	14,71	8,41	66,29	6,36	14,72	8,43
2.44	66,96	6,62	14,18	8,11	66,98	6,64	14,20	8,13
2.45	67,63	6,92	13,70	7,85	67,62	6,91	13,71	7,85

Продовження додатку А

Таблиця А.19

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах алкіл-2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-
тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідатів (2.36-2.45)**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл	ν_{Ar}	ν_{C-O-C}	$\nu_{-CH_2-}^{s/as}$	ν_{C-S}
2.36	1596	1530	940	2855/2950	650
2.37	1586	1515	940	2865/2940	700
2.38	1585	1510	950	2840/2915	640
2.39	1588	1515	940	2860/2950	695
2.40	1550	1525	940	2870/2930	680
2.41	1590	1510	950	2840/2940	685
2.42	1575	1515	940	2860/2935	705
2.43	1590	1510	940	2850/2925	670
2.44	1570	1520	948	2840/2915	685
2.45	1595	1505	948	2850/2930	690

Продовження додатку А

Таблиця А.201

¹H ЯМР спектри алкіл-2-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)гіо]етан(пропан, бенз)]імідатів (2.36-2.45)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
2.36	1.05-1.70 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 2.80-2.95 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3.60-3.85 (4H, м, CH ₂); 7.25-7.30 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.45 (1H, с, NH=C)
2.37	0.85-1.55 (7H, м, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 2.85-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3.60-3.80 (4H, с, (CH ₂) ₂); 7.27-7.33 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.40 (1H, с, NH=C)
2.38	1.10-1.40 (6H, м, (CH ₃) ₃); 1.80 (2H, м, CH ₂); 2.85-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3.64-4.15 (6H, м, (CH ₂) ₃); 7.15-7.20 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.30 (1H, с, NH=C)
2.39	0.75-1.25 (6H, м, (CH ₃) ₂); 1.75-4.10 (14H, м, (CH ₂) ₇); 7.10-7.24 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.40 (1H, с, NH=C)
2.40	0.75-1.45 (6H, м, (CH ₃) ₂); 1.50-4.15 (16H, м, (CH ₂) ₈); 7.21-7.50 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.43 (1H, с, NH=C)
2.41	1.07-1.35 (6H, м, (CH ₃) ₂); 1.45-2.90 (8H, м, (CH ₂) ₄); 3.45-4.18 (6H, м, (CH ₂) ₃); 7.23-7.42 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.46 (1H, с, NH=C)
2.42	1.35 (3H, м, CH ₃); 1.70-3.60 (8H, м, (CH ₂) ₄); 7.15-7.35 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.40-7.50 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.50 (1H, с, NH=C)
2.43	0.95 (3H, м, CH ₃); 1.45-3.55 (10H, м, (CH ₂) ₅); 7.10-7.40 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.15-7.20 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.45 (1H, с, NH=C)
2.44	1.10-1.35 (6H, м, (CH ₃) ₂); 1.50-4.24 (10H, м, (CH ₂) ₅); 7.15-7.30 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.20-7.35 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.55 (1H, с, NH=C)
2.45	1.05-1.35 (6H, м, (CH ₃) ₂); 1.45-4.20 (10H, м, (CH ₂) ₅); 7.20-7.45 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.25-7.30 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.45 (1H, с, NH=C)

Продовження додатку А

Таблиця А.21

Фізико-хімічні властивості 5-фенетил-4-R-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів (2.46-2.54)

Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Бруто- формула	Вихід, %	Час утриман ня, хв.
2.46	H	CH ₃	>250	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ S	84	1,611
2.47	H	C ₃ H ₇	>250	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ S	14	1,645
2.48	H	C ₄ H ₉	>250	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ S	36	1,568
2.49	H	C ₆ H ₁₃	187-189	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ S	92	1,587
2.50	H	C ₇ H ₁₅	92-94	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ S	19	1,654
2.51	H	C ₉ H ₁₉	73-75	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ S	12	1,674
2.52	H	C ₁₀ H ₂₁	107-109	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ S	80	1,587
2.53	C ₆ H ₅	CH ₃	142-144	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ S	90	1,591
2.54	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	56-58	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ S	90	1,634

Продовження додатку А

Таблиця А.22

Результати визначення елементного складу 5-фенетил-4-*R*-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів (2.46-2.54)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.46	60,24	5,97	19,18	14,62	60,25	5,98	19,16	14,62
2.47	63,13	6,94	16,98	12,95	63,12	6,93	16,99	12,96
2.48	64,34	7,32	16,10	12,25	64,33	7,33	16,08	12,27
2.49	66,41	8,02	14,24	11,33	66,40	8,01	14,25	11,34
2.50	67,27	8,28	13,87	10,57	67,28	8,30	13,85	10,56
2.51	68,82	8,84	12,66	9,68	68,84	8,82	12,68	9,66
2.52	69,50	9,04	12,17	9,29	69,52	9,04	12,16	9,28
2.53	69,14	5,81	14,20	10,85	69,12	5,80	14,22	10,86
2.54	70,54	6,53	12,99	9,93	70,55	6,54	12,99	9,91

Продовження додатку А

Таблиця А.23

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-фенетил-4-*R*-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів (2.46-2.54)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	ν_{Ar}	$\nu_{-\text{CH}_2-}^{\text{s/as}}$	$\delta_{\text{CH}_2}^{\text{as}} \delta_{\text{CH}_2}^{\text{s}}$	$\nu_{\text{C-S}}$
2.46	1550	1515	2865/2940	1442/1376	685
2.47	1575	1510	2865/2940	1449/1384	700
2.48	1585	1515	2860/2950	1440/–	680
2.49	1570	1515	2840/2940	1442/1380	695
2.50	1588	1530	2870/2930	1449/1382	705
2.51	1590	1525	2855/2950	1447/1385	680
2.52	1585	1515	2860/2935	1440/–	705
2.53	1590	1510	2855/2950	1440/1387	700
2.54	1586	1530	2840/2915	1430/–	685

Продовження додатку А

Таблиця А.24

 ^1H ЯМР спектри 5-фенетил-4-*R*-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів (2.46-2.54)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
2.46	2.49 (3H, м, CH ₃); 2.82-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.19-7.24 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.47	0.95 (3H, м, CH ₃); 1.40-3.10 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.20-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.48	0.92 (3H, м, CH ₃); 1.45-3.15 (10H, м, 5(CH ₂)); 7.20-7.26 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.49	0.88 (3H, м, CH ₃); 1.31-2.90 (14H, м, 7(CH ₂)); 7.19-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.50	0.85 (3H, м, CH ₃); 1.28-2.95 (16H, м, 8(CH ₂)); 7.20-7.24 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.51	0.85 (3H, м, CH ₃); 1.25-2.98 (20H, м, 10(CH ₂)); 7.19-7.24 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.52	0.88 (3H, м, CH ₃); 1.26-2.90 (22H, м, 11(CH ₂)); 7.19-7.24 (5H, м, C ₆ H ₅)
2.53	2.50 (3H, м, CH ₃); 2.80-2.86 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.20-7.60 (10H, м, 2(C ₆ H ₅))
2.54	0.95 (3H, м, CH ₃); 1.40-3.10 (8H, м, 4(CH ₂)); 7.15-7.65 (10H, м, 2(C ₆ H ₅))

Продовження додатку А

Таблиця А.25

**Фізико-хімічні властивості 5-фенетил-4-*R*-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів
(2.55-2.58)**

Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
2.55	H	CH ₃	191-192	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	44	4,315
2.56	H	C ₄ H ₉	176-178	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	48	4,564
2.57	H	C ₉ H ₁₉	103-105	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	47	4,476
2.58	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	82-84	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	46	5,097

Таблиця А.26

Результати визначення елементного складу 5-фенетил-4-*R*-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.55-2.58)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.55	52,55	5,23	16,73	12,75	52,57	5,21	16,72	12,76
2.56	57,33	6,55	14,30	10,92	57,32	6,53	14,32	10,93
2.57	62,79	8,05	11,55	8,81	62,78	8,04	11,56	8,82
2.58	64,19	5,97	11,84	9,00	64,20	5,96	11,82	9,02

Продовження додатку А

Таблиця А.27

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-фенетил-4-R-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.55-2.58)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	ν_{Ar}	$\nu_{-\text{CH}_2-}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{R}_1\text{SO}_2}$	$\nu_{\text{C-S}}$
2.55	1590	1525	2870/2930	1343	685
2.56	1585	1510	2840/2915	1376	700
2.57	1550	1530	2840/2940	1338	680
2.58	1570	1515	2855/2950	1368	695

Таблиця А.28

^1H ЯМР спектри 5-фенетил-4-R-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.55-2.58)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
2.55	2.68 (3H, м, CH_3); 2.82-2.88 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 7.19-7.24 (5H, м, C_6H_5)
2.56	0.90 (3H, м, CH_3); 1.30-3.15 (10H, м, 5 (CH_2)); 7.20-7.25 (5H, м, C_6H_5)
2.57	0.88 (3H, м, CH_3); 1.26-3.15 (20H, м, 10 (CH_2)); 7.20-7.26 (5H, м, C_6H_5)
2.58	0.90 (3H, м, CH_3); 1.56-3.13 (8H, м, 4 (CH_2)); 7.19-7.62 (10H, м, 2 (C_6H_5))

Додаток Б

Таблиця Б.1

Фізико-хімічні властивості 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.1, 3.2)

Сполука	R	T _{пл.} , °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.1	C ₂ H ₅	119-120	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ S	98	4,867
3.2	C ₆ H ₅	164-165	C ₂₁ H ₁₉ N ₅ S	98	4,768

Таблиця Б.2

Результати визначення елементного складу 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.1, 3.2)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.1	62,72	5,88	21,54	9,86	62,74	5,89	21,52	9,85
3.2	67,56	5,14	18,74	8,56	67,54	5,13	18,75	8,58

Продовження додатку Б

Таблиця Б.3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.1, 3.2)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	ν_{Ar}	$\nu_{-\text{CH}_2-}^{\text{s/as}}$	ν_{NH_2}	$\nu_{\text{C-S}}$
3.1	1550	1525	2840/2915	3310	700
3.2	1585	1530	2855/2950	3340	695

Таблиця Б.4

^1H ЯМР спектри 6-(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.1, 3.2)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
3.1	1.30 (3H, м, CH_3); 2.80-2.90 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.10 (2H, с, N- CH_2); 6.75 (2H, с, NH_2); 6.94–7.41 (3H, м, piperidine); 7.19-7.23 (5H, м, C_6H_5)
3.2	2.80-2.90 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 6.72 (2H, с, NH_2); 6.94–7.41 (3H, м, piperidine); 7.19-7.62 (10H, м, 2(C_6H_5))

Продовження додатку Б

Таблиця Б.5

Фізико-хімічні властивості 6-(((5-метилен-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів (3.3-3.14)

Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.3	C ₂ H ₅	CH ₂	78-79	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ S	69	7,280
3.4	C ₂ H ₅	CHCH ₃	112-113	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ S	84	6,678
3.5	C ₂ H ₅	CHC ₆ H ₅	203-205	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ S	90	6,786
3.6	C ₂ H ₅	CHC ₆ H ₄ F-4	116-117	C ₂₄ H ₂₂ FN ₅ S	65	8,301
3.7	C ₂ H ₅	CHC ₆ H ₄ OH-2	111-112	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ OS	75	7,567
3.8	C ₂ H ₅	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -2	128-129	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ OS	75	7,345
3.9	C ₆ H ₅	CH ₂	94-96	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ S	98	8,564
3.10	C ₆ H ₅	CHCH ₃	114-115	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ S	79	7,765
3.11	C ₆ H ₅	CHC ₆ H ₅	112-113	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ S	40	8,568
3.12	C ₆ H ₅	CHC ₆ H ₄ F-4	109-110	C ₂₈ H ₂₂ FN ₅ S	70	8,345
3.13	C ₆ H ₅	CHC ₆ H ₄ OH-2	193-194	C ₂₈ H ₂₃ N ₅ OS	81	8,456
3.14	C ₆ H ₅	CHC ₆ H ₄ OCH ₃ -2	126-127	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ OS	61	7,789

Продовження додатку Б

Таблиця Б.6

Результати визначення елементного складу 6-[[(5-метилєн-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів (3.3-3.14)****

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.3	64,05	5,70	20,77	9,48	64,07	5,68	20,75	9,50
3.4	64,95	6,00	19,95	9,10	64,93	6,02	19,93	9,12
3.5	69,72	5,63	16,92	7,74	69,71	5,61	16,94	7,75
3.6	66,82	5,12	16,25	7,41	66,80	5,14	16,23	7,43
3.7	67,12	5,41	16,28	7,46	67,11	5,40	16,30	7,46
3.8	67,72	5,69	15,78	7,21	67,70	5,68	15,79	7,23
3.9	68,53	4,98	18,16	8,34	68,55	4,97	18,17	8,32
3.10	69,14	5,31	17,52	8,03	69,15	5,30	17,53	8,02
3.11	72,84	5,03	15,19	6,94	72,86	5,02	15,17	6,95
3.12	70,15	4,60	14,58	6,71	70,13	4,62	14,60	6,69
3.13	70,43	4,84	14,67	6,70	70,42	4,85	14,66	6,71
3.14	70,84	5,14	14,27	6,50	70,85	5,13	14,25	6,52

Продовження додатку Б

Таблиця Б.7

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 6-[[5-метилен-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів (3.3-3.14)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}					
	$\nu_{\text{C=N cycle}}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{s/as}$	$\nu_{\text{C-S}}$	Amide I	Amide II	ν_{Ar}
3.3	1580	2820, 2930	685	1695	1620	1530
3.4	1596	2840, 2915	706	1698	1615	1515
3.5	1605	2865, 2915	700	1710	1620	1515
3.6	1535	2861, 2910	680	1720	1590	1525
3.7	1590	2870, 3000	697	1705	1610	1530
3.8	1595	2870, 2970	695	1695	1620	1515
3.9	1598	2840, 2940	698	1705	1620	1510
3.10	1610	2825, 2945	690	1710	1625	1510
3.11	1610	2845, 2950	700	1720	1620	1530
3.12	1589	2870, 2940	708	1705	1610	1515
3.13	1598	2842, 2920	705	1710	1610	1510
3.14	1586	2845, 2915	705	1705	1605	1515

^1H ЯМР спектри 6-[[(5-метилен-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл**]-
(алкіл-, арил)]метанімінів (3.3-3.14)**

Сполука	δ , м.ч., ТМС
3.3	1.30 (3H, м, CH ₃); 2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4.12 (2H, м, CH ₂ -CH ₃); 7.20-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.40-8.10 (3H, м, piperidine); 9.15 (2H, с, N=CH ₂)
3.4	0.87 (3H, д, N=CH-CH ₃); 1.31 (3H, м, CH ₃); 2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4.12 (2H, м, CH ₂ -CH ₃); 7.20-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.40-8.10 (3H, м, piperidine); 8.10 (2H, с, N=CH)
3.5	0.87 (3H, д, N=CH-CH ₃); 1.31 (3H, м, CH ₃); 2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4.12 (2H, м, CH ₂ -CH ₃); 7.20-7.60 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 7.40-8.10 (3H, м, piperidine); 8.10 (2H, с, N=CH ₂)
3.6	1.30 (3H, м, CH ₃); 2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4.10 (2H, м, CH ₂ -CH ₃); 7.20-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.30-7.90 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.40-8.10 (3H, м, piperidine); 9.15 (2H, с, N=CH ₂)
3.7	1.30 (3H, м, CH ₃); 2.80-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3.77 (3H, с, O-CH ₃); 4.10 (2H, м, CH ₂ -CH ₃); 7.19-7.23 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.39-8.10 (3H, м, piperidine); 8.70 (1H, с, N=CH)
3.8	1.30 (3H, м, CH ₃); 2.80-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3.77 (3H, с, O-CH ₃); 4.10 (2H, м, CH ₂ -CH ₃); 7.19-7.23 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.39-8.10 (3H, м, piperidine); 8.70 (1H, с, N=CH)
3.9	2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.20-7.60 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 7.40-8.10 (3H, м, piperidine); 9.15 (2H, с, N=CH ₂)
3.10	0.87 (3H, с, CH ₃); 2.82-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.20-7.60 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 7.40-8.10 (3H, м, piperidine); 8.10 (1H, с, N=CH)
3.11	2.82-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.20-7.80 (15H, м, 3(C ₆ H ₅)); 7.40-8.10 (3H, м, piperidine); 8.70 (1H, с, N=CH)
3.12	2.80-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.19-7.62 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 7.39-8.10 (3H, м, piperidine); 7.30-7.90 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.75 (1H, с, N=CH)
3.13	2.82-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 6.90-7.60 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.20-7.60 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 7.40-8.10 (3H, м, piperidine); 8.70 (1H, с, N=CH)
3.14	2.80-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3.77 (3H, с, O-CH ₃); 7.10-7.40 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.19-7.62 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 7.39-8.10 (3H, м, piperidine); 8.70 (1H, с, N=CH)

Продовження додатку Б

Таблиця Б.9

Фізико-хімічні властивості 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (3.15-3.19)

Сполука	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	Час утриман ня, хв.
3.15	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	137-138	C ₂₄ H ₂₅ N ₅ S	13	8,986
3.16	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ OH-2	112-113	C ₂₄ H ₂₃ N ₅ OS	52	9,764
3.17	C ₆ H ₅	CH ₃	78-79	C ₂₂ H ₂₁ N ₅ S	58	8,898
3.18	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ F-4	123-124	C ₂₈ H ₂₄ FN ₅ S	72	9,453
3.19	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₄ OH-2	164-165	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ OS	91	8,786

Таблиця Б.10

Результати визначення елементного складу 6-(((5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (3.15-3.19)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
3.15	69,35	6,04	16,87	7,73	69,37	6,06	16,85	7,71
3.16	66,78	5,85	16,25	7,42	66,80	5,84	16,23	7,43
3.17	68,18	5,47	18,06	8,28	68,19	5,46	18,07	8,27
3.18	69,82	5,03	14,56	6,64	69,83	5,02	14,54	6,66
3.19	70,10	5,23	14,62	6,70	70,12	5,25	14,60	6,68

Продовження додатку Б

Таблиця Б.11

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 6-[[5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (3.15-3.19)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$\nu_{\text{C=N cycle}}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{s/as}$	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{C-N-}}$	ν_{Ar}
3.15	1595	2845, 2920	695	3300	1530
3.16	1605	2825, 2930	700	3250	1515
3.17	1590	2830, 2960	708	3400	1525
3.18	1598	2865, 2940	698	3350	1530
3.19	1600	2864, 2950	700	3400	1530

Продовження додатку Б

Таблиця Б.12

^1H ЯМР спектри 6-[[(5-фенетил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл**]-
(алкіл-, арил)]метанамінів (3.15-3.19)**

Сполука	δ , м.ч., TMS
3.15	1.30 (3H, м, CH ₃); 2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4.12 (2H, м, CH ₂ -CH ₃); 4.30 (2H, с, HN-CH ₂); 6.15 (1H, с, HN-CH ₂); 6.94-7.50 (3H, м, piperidine); 7.19-7.31 (10H, м, 2(C ₆ H ₅))
3.16	1.30 (3H, м, CH ₃); 2.80-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4.12 (2H, м, CH ₂ -CH ₃); 4.45 (2H, с, HN-CH ₂); 6.10 (1H, с, HN-CH ₂); 6.70-7.12 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.94-7.50 (3H, м, piperidine); 7.19-7.23 (5H, м, C ₆ H ₅);
3.17	2.70 (2H, с, HN-CH ₃); 2.80-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 5.88 (1H, с, HN-CH ₂); 6.94-7.50 (3H, м, piperidine); 7.19-7.62 (10H, м, 2(C ₆ H ₅))
3.18	2.80-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4.32 (2H, с, HN-CH ₂); 6.10 (1H, с, HN-CH ₂); 6.94-7.50 (3H, м, piperidine); 7.07-7.40 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.19-7.62 (10H, м, 2(C ₆ H ₅))
3.19	2.82-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 4.30 (2H, с, HN-CH ₂); 6.15 (1H, с, HN-CH ₂); 6.94-7.50 (3H, м, piperidine); 7.07-7.40 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.20-7.62 (10H, м, 2(C ₆ H ₅))

Продовження додатку Б

Таблиця Б.13

Фізико-хімічні властивості 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.20)

Сполука	$T_{пл}, ^\circ C$	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.20	146-147	$C_{10}H_{12}N_4$	98	5.988

Таблиця Б.14

Результати визначення елементного складу 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.20)

Сполука	Знайдено, %			Обчислено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
3.20	63,83	6,42	29,75	63,81	6,43	29,77

Таблиця Б.15

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.20)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$\nu_{C=N}$ цикл.	ν_{Ar}	$\nu_{-CH_2-}^{s/as}$	ν_{NH_2}	$\nu_{C=HN}$
3.20	1590	1530	2840/2955	3380	3200

Продовження додатку Б

Таблиця Б.16

¹H ЯМР спектр 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.20)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
3.20	2.82-2.88 (4H, м, (CH ₂) ₂); 5.58 (2H, с, NH ₂); 7.19-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅)

Таблиця Б.17

Фізико-хімічні властивості 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.21-3.28)

Сполука	R	Т. пл., °C	Бруто- формула	Вихід, %	Час утриман ня, хв.
3.21	CH ₃	123-124	C ₁₂ H ₁₄ N ₄	65	4,567
3.22	C ₆ H ₅	183-184	C ₁₇ H ₁₆ N ₄	59	5,009
3.23	C ₆ H ₄ F-4	235-236	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄	48	4,799
3.24	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	116-117	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂	100	5,786
3.25	C ₆ H ₄ OH-2	120-121	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	55	4,876
3.26	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	109-110	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O	47	5,078
3.27	C ₆ H ₃ OCH ₃ -2-OH-4	122-123	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂	28	5,008
3.28	C ₇ H ₅ O ₂	146-147	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	45	4,987

Продовження додатку Б

Таблиця Б.18

**Результати визначення елементного складу 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-
1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.21-3.28)**

Сполука	Знайдено, %			Обчислено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
3.21	67,28	6,58	26,15	67,27	6,59	26,15
3.22	73,90	5,82	20,28	73,89	5,84	20,27
3.23	69,39	5,14	19,02	69,37	5,14	19,04
3.24	63,52	4,72	21,80	63,54	4,71	21,79
3.25	69,84	5,54	19,16	69,85	5,52	19,17
3.26	70,59	5,90	18,29	70,57	5,92	18,29
3.27	67,06	5,62	17,40	67,07	5,63	17,38
3.28	67,50	5,02	17,49	67,49	5,03	17,49

Продовження додатку Б

Таблиця Б.19

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-фенетил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл-1-
(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.21-3.28)**

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}			
	$\nu_{C=N \text{ cycle}}$	$\nu_{CH_2}^{s/as}$	$\nu_{CH=N}$	ν_{Ar}
3.21	1580	2820, 2910	3380	1510
3.22	1610	2855, 2950	3340	1525
3.23	1592	2822, 2950	3330	1530
3.24	1585	2825, 2960	3340	1515
3.25	1605	2820, 2926	3350	1510
3.26	1585	2820, 2910	3380	1525
3.27	1590	2852, 2950	3330	1530
3.28	1580	2870, 2950	3380	1525

Продовження додатку Б

Таблиця Б.20

¹H ЯМР спектри 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.21-3.28)

Сполука	δ , м.ч., TMS
3.21	0.87 (3H, c, CH ₃); 2.81-2.93 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.22-7.30 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.10 (1H, c, N=CH)
3.22	2.81-2.93 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.22-7.70 (10H, м, 2(C ₆ H ₅)); 9.05 (1H, c, N=CH)
3.23	2.80-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.19-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.30-7.90 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.71 (1H, c, N=CH)
3.24	2.81-2.93 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.20-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.70-8.50 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.75 (1H, c, N=CH)
3.25	2.82-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 7.20-7.25 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.32-7.90 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.75 (1H, c, N=CH)
3.26	2.80-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3.77 (3H, c, O-CH ₃); 7.07-7.45 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.19-7.23 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.71 (1H, c, N=CH)
3.27	2.80-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 3.77 (3H, c, O-CH ₃); 6.47-6.96 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.19-7.23 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.71 (1H, c, N=CH)
3.28	2.80-2.90 (4H, м, (CH ₂) ₂); 6.05-7.54 (4H, м, benzodioxole); 7.19-7.23 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.71 (1H, c, N=CH)

Продовження додатку Б

Таблиця Б.21

Фізико-хімічні властивості 5-фенетил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.29-3.33)

Сполука	R	Т. пл., °C	Бруто- формула	Вихід, %	Час утриман ня, хв.
3.29	C ₆ H ₅	146-147	C ₁₇ H ₁₈ N ₄	60	11,634
3.30	C ₆ H ₄ F-4	113-114	C ₁₇ H ₁₇ FN ₄	24	11,457
3.31	C ₆ H ₄ OH-2	>250	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O	50	10,987
3.32	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	46-47	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂	22	10,879
3.33	C ₆ H ₃ OCH ₃ -2-OH-4	149-150	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂	24	11,345

Таблиця Б.22

Результати визначення елементного складу 5-фенетил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.29-3.33)

Сполука	Знайдено, %			Обчислено, %		
	C	H	N	C	H	N
3.29	73,36	6,53	20,11	73,35	6,52	20,13
3.30	68,89	5,77	18,93	68,90	5,78	18,91
3.31	69,39	6,15	19,02	69,37	6,16	19,03
3.32	63,14	5,29	21,68	63,15	5,30	21,66
3.33	66,63	6,22	17,28	66,65	6,21	17,27

Продовження додатку Б

Таблиця Б.23

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-
(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.29-3.33)**

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}			
	$\nu_{\text{C=N cycle}}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{s/as}$	$\nu_{\text{CH}_2-\text{NH}}$	ν_{Ar}
3.29	1592	2870, 2950	3250	1525
3.30	1580	2830, 2960	3305	1530
3.31	1592	2822, 2965	3258	1515
3.32	1605	2825, 2930	3400	1510
3.33	1610	2850, 2965	3400	1530

Продовження додатку Б

Таблиця Б.24

^1H ЯМР спектри 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.29-3.33)

Сполука	δ , м.ч., TMS
3.29	2.81-2.93 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.35 (2H, с, $\text{HN}-\underline{\text{CH}_2}$); 6.80 (1H, с, $\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}$); 7.19-7.32 (10H, м, $2(\text{C}_6\text{H}_5)$)
3.30	2.80-2.90 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.35 (2H, с, $\text{HN}-\underline{\text{CH}_2}$); 6.80 (1H, с, $\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}$); 7.07-7.40 (4H, м, C_6H_4); 7.19-7.23 (5H, м, C_6H_5)
3.31	2.80-2.95 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.38 (2H, с, $\text{HN}-\underline{\text{CH}_2}$); 6.80 (1H, с, $\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}$); 6.70-7.15 (4H, м, C_6H_4); 7.22-7.30 (5H, м, C_6H_5)
3.32	2.82-2.90 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 4.35 (2H, с, $\text{HN}-\underline{\text{CH}_2}$); 6.80 (1H, с, $\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}$); 7.20-7.25 (5H, м, C_6H_5); 7.70-8.30 (4H, м, C_6H_4)
3.33	2.80-2.90 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 3.77 (3H, с, $\text{O}-\text{CH}_3$); 4.35 (2H, с, $\text{HN}-\underline{\text{CH}_2}$); 6.80 (1H, с, $\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}$); 6.47-6.96 (3H, м, C_6H_3); 7.19-7.23 (5H, м, C_6H_5)

Продовження додатку Б

Таблиця Б.25

Фізико-хімічні властивості *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.34-3.36)

Сполука	R	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.34	H	119-120	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ S	96	8,331
3.35	CH ₃	109-110	C ₁₂ H ₁₅ N ₅ S	54	8,126
3.36	C ₂ H ₅	123-124	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ S	52	8,236

Таблиця Б.26

Результати визначення елементного складу *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.34-3.36)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.34	53,44	5,28	28,30	12,98	53,42	5,30	28,32	12,96
3.35	55,16	5,80	26,79	12,26	55,15	5,79	26,80	12,27
3.36	56,72	6,20	25,45	11,62	56,70	6,22	25,43	11,64

Продовження додатку Б

Таблиця Б.27

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.34-3.36)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}			
	$\nu_{\text{C=N cycle}}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{s/as}$	$\nu_{\text{C-S}}$	ν_{Ar}
3.34	1592	2852, 2950	670	1530
3.35	1610	2855, 2950	670	1510
3.36	1585	2870, 2950	667	1515

Таблиця Б.28

^1H ЯМР спектри *N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.34-3.36)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
3.34	2.81-2.88 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 7.19-7.23 (5H, м, C_6H_5); 9.53 (2H, с, $(\text{NH})_2\text{-C=S}$); 13.25 (1H, с, NH-C-)
3.35	0.72 (3H, с, N-CH_3); 2.80-2.88 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 7.20-7.23 (5H, м, C_6H_5); 14.15 (2H, с, $(\text{NH})_2\text{-C=S}$)
3.36	1.55 (2H, м, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$); 2.82-2.88 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$); 7.20-7.25 (5H, м, C_6H_5); 14.15 (2H, с, $(\text{NH})_2\text{-C=S}$)

Додаток Д
Додаток В

Таблиця В.1

**Прогнозування гострої токсичності похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-
1,2,4-тріазолу за допомогою GUSAR-online прогноза на щурах**

Сполука	LD ₅₀ внутрішньо брюшинно, мг/кг	LD ₅₀ внутрішнь овенно, мг/кг	LD ₅₀ перораль но, мг/кг	LD ₅₀ підшкір но, мг/кг	Клас токсичності
2.7	124,200	135,300	827,400	503,300	4
2.8	207,400	82,530	533,500	322,300	4
2.9	366,300	103,100	828,800	321,300	4
2.10	285,700	123,500	332,900	400,100	4
2.14	356,900	64,700	435,500	586,000	4
2.17	397,600	87,420	941,900	492,900	4
2.19	919,200	222,000	1152,000	733,500	4
2.22	218,400	351,200	1910,000	969,500	4
2.23	786,900	79,520	603,500	604,000	4/5
2.27	437,600	154,700	1135,000	1217,000	4-5
2.28	447,100	150,200	960,200	481,800	4
2.30	362,100	124,100	763,900	1028,000	4
2.33	384,500	384,500	384,500	384,500	4-5
2.35	364,500	364,500	364,500	364,500	4-5
2.36	748,100	88,510	951,700	1045,000	4-5
2.37	658,000	85,940	966,600	2396,000	4-5
2.42	714,400	74,000	1421,000	1607,000	4-5
2.43	608,400	70,360	1495,000	1400,000	4-5
2.46	257,400	121,900	590,500	287,400	4-5

Продовження додатку В

2.49	608,400	70,360	1495,000	1400,000	4-5
2.52	498,900	73,650	605,200	831,700	4-5
2.54	484,600	56,140	783,200	490,600	4
3.4	333,200	98,400	482,500	2145,000	4-5
3.9	432,600	88,860	959,700	480,600	4
3.14	895,000	148,100	965,100	1450,000	4-5
3.15	552,900	85,580	1199,000	1416,000	4-5
3.18	523,300	135,300	775,000	936,000	4-5
3.19	478,800	144,700	808,600	1080,000	4
3.21	162,300	81,440	1128,000	428,900	4
3.24	360,300	124,800	471,600	671,600	4
3.28	386,900	88,840	1392,000	840,500	4
3.29	328,700	89,250	709,800	540,500	4
3.31	370,700	116,400	591,500	855,700	4
3.33	382,500	96,240	744,600	1845,000	4
3.34	277,900	118,500	1147,000	301,000	4
3.36	357,000	73,610	478,800	356,300	4

Продовження додатку В

Таблиця В.2

**Протимікробна та протигрибкова активність в ряду 5-фенетил-4-*R*-3-
тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу**

Сполуки	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i> бактеріостатич на/ бактерицидна дія (мкг/мл)	<i>E. coli</i> бактеріостатич на/ бактерицидна дія (мкг/мл)	<i>C. Albicans</i> бактеріостатич на/ бактерицидна дія (мкг/мл)	<i>Ps. Aeruginosa</i> бактеріостатичн а/ бактерицидна дія (мкг/мл)
1	2	3	4	5
Етакриди ну лактат	50 / 400	50 / 50	25 / -	50 / 50
2.23	50 / 50	100 / 100	100 / 100	100 / 200
2.24	50 / 100	100 / 200	100 / 100	50 / 200
2.26	25 / 50	50 / 100	50 / 100	50 / 100
2.31	25 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
2.35	12,5 / 50	50 / 100	50 / 50	100 / 200
2.45	50 / 200	100 / 100	50 / 50	50 / 100
3.8	12,5 / 50	50 / 100	50 / 50	100 / 200
3.10	25 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
3.25	100 / 200	50 / 100	100 / 100	100 / 200
3.26	50 / 100	100 / 100	25 / 50	50 / 100
3.35	50 / 100	50 / 100	100 / 100	100 / 200

Продовження додатку В

Таблиця В.3

Гіпоглікемічна дія похідних 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу

Сполука	Середній вміст глюкози у крові щурів, М±м ммоль/л	Співвідношення у порівнянні з контрольною групою, Δ%
Контроль	9,64±0,241	100
Глімепірид	5,36±0,401	-44,38
2.30	5,53±0,188	-42,70
2.33	4,96±0,410	-48,56
2.35	5,91±0,407	-38,76
2.57	8,45±0,481	-12,38
3.24	9,98±0,314	3,45

Продовження додатку В

Таблиця В.4

Результати дослідження антипіретичної активності в ряду 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу та його похідних

№ сполуки	Середня ректальна температура щурів, М±м	t	P	Зниження ректальної температури щурів по відношенню до контрольної групи, Δ%
Контроль	39,06±0,398	–	–	100
Ацетилсаліцилова кислота	37,84±0,121	2,92	0,022283323	-3,11
2.8	38,43±0,119	1,51	0,173586499	-1,61
2.13	39,52±0,024	1,15	0,287353377	1,17
2.23	37,13±0,127	4,62	0,002419531	-4,93
2.33	39,97±0,097	2,23	0,060565338	2,34
3.20	39,84±0,087	1,93	0,094794632	2,01
3.35	38,66±0,129	0,96	0,370346042	-!,02

Продовження додатку В

Таблиця В.5

Результати дослідження антиоксидантної активності синтезованих сполук

Сполука	Оптична щільність ($\lambda = 232$ нм) $M \pm m$ (n = 7)	АОА, %
Контроль	0.6731±0.004	0
Вітамін С	0.4485±0.0018	33,41
2.8	0.4515±0.0139	33,06
2.9	0.6464±0.0108	-2,48
2.17	0.584±0.0141	5,02
2.15	0.6405±0.011	2,49
2.22	0.5209±0.0134	32,53
2.31	0.4806±0.0174	38,79
2.56	0.5802±0.0183	16,44
3.8	0.5005±0.015	26,5
3.28	0.451±0.0138	42,49
Контроль	0.6891±0.0058	0
Вітамін С	0.4447±0.0015	34,77
2.23	0.523±0.013	19,56
2.26	0.5248±0.0111	22,43
2.38	0.581±0.008	20,41
2.45	0.4405±0.016	32,4
2.50	0.5115±0.0117	27,04
3.10	0.5105±0.0095	22,63

Продовження додатку В

Таблиця В.6

Результати дослідження антигіпоксичної активності в ряду 5-фенетил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу та його похідних

Сполука	Середня тривалість життя, $M \pm m$	Активність відносно контролю, %
Контроль	56.8±0.8	—
Мексидол	90.8±4.46	59,86
2.8	80.2±2.85	41,2
2.19	80.0±1.88	40,85
2.23	104.2±4.56	83,45
2.28	89.0±4.35	56,69
2.35	80.0±2.74	40,85
2.38	88.4±3.39	55,63
3.28	117.0±1.82	105,99

Додаток Е

Інститут хімічних технологій
СНУ ім. В. Даля (м. Рубіжне)


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ІХТ СНУ
ІМ. В. Даля (м. Рубіжне)
к.хім.н, доцент
Павло АНДРЕСВ
« 28 » вересня 2020 р.

Лабораторна методика отримання
1-(БЕНЗО[D][1,3]ДІОКСОЛ-5-ІЛ)-N-(5-ФЕНЕТИЛ-4H-1,2,4-
ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)МЕТАНІМІН

Строк дії не обмежений

Продовження додатку Е

УКНД 71.040.30

ДКПП 24.14.3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

Інституту хімічних технологій
СНУ ім. В. Даля (м. Рубіжне)

к.хім.н, доцент

Павло АНДРЕЄВ

" 08 " вересня 2020 р.

**1-(БЕНЗО[D][1,3]ДІОКСОЛ-5-ІЛ)-N-(5-ФЕНЕТИЛ-4H-1,2,4-
ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)МЕТАНІМІН
(ЧИСТИЙ)
ТЕХНІЧНІ УМОВИ
ТУ У 24.1- 01975472- 006:2020
(Вводяться вперше)**

Литера О

Термін введення 2020-10-05

На партію об'ємом 10 кг

Розроблено
Начальник лабораторії

Продовження додатку Е

ПРОЕКТ

Заявник, країна Запорізький державний медичний університет,
Україна

Виробник, країна Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

1-(benzo[*d*][1,3]dioxole-5-yl)-*N*-(5-phenethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methanimine

1-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-*N*-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)метанімін

порошок (субстанція) для виробництва стерильних лікарських засобів

Продовження додатку Е

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор з науково-педагогічної роботи
Луганського державного медичного
університету

д. біол. н., д. мед. н., проф.

С. М. Смірнов

“10” _____ 2020 р.

**Акт впровадження**

- 1. Найменування для впровадження:** 2-((5-Фенетил-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота, що проявляє жарознижуючу активність
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
- 3. Автори:** Ігнатова Т.В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю.С., Пругло Є.С.
- 4. Джерело інформації:** Пат. на винахід № 119311 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196 (2006.01). 2-((5-Фенетил-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота, що проявляє жарознижуючу активність / Ігнатова Т.В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю.С., Пругло Є.С. № а 2018 09425; заявл. 18.09.2018; опубл. 27.05.2019, Бюл. № 10.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою промислової фармації Луганського державного медичного університету, 2020 рік. Протокол № 4 від 27 листопада 2020 р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження

В.о. завідувача кафедри
промислової фармації,
к. т. н., доцент

А. С. Бушуєв

Продовження додатку Е

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор з наукової роботи
 Запорізького державного медичного
 університету
 д. мед. н. проф. В. О. Туманський
 _____ 20__ р.



Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що містять фенетильний замісник у положенні 5.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізіологічної хімії.
3. **Автори:** Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С.
4. **Джерело інформації:** Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що містять фенетильний замісник у положенні 5. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2020. Т. 18, вип. 2 (70). С. 48-53
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, 2020 рік. Протокол № 3 від К. 10 2020 р.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
 фармацевтичної хімії,
 д. фарм. н., професор



Л. І. Кучеренко

Продовження додатку Е



Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** The synthesis, research of 6-((5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridyn-3-yl)-(alkyl,heteryl) methanimines and their derivatives
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
- 3. Автори:** Ігнатова Т.В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю.С.
- 4. Джерело інформації:** The synthesis, research of 6-((5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridyn-3-yl)-(alkyl,heteryl) methanimines and their derivatives. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2018. Vol. 16, Iss. 4 (64). P. 11-17.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, 2020 рік. Протокол № 4 від 26. 10 2020р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження

Доцент кафедри
клінічної фармації, фармакотерапії,
фармакогнозії та фармацевтичної хімії,
д. фарм. н.

Є. С. Пругло

Продовження додатку Е

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

В.о. професора з навчальної роботи
 Національного авіаційного університету
 проф. Іоанніс А.



2020 р.

Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Етанамоніуму 2-(5-фенетил-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє гіпоглікемічну активність
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізколоїдної хімії.
3. **Автори:** Ігнатова Т.В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю.С., Пругло Є.С.
4. **Джерело інформації:** Пат. на винахід № 119312 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196 (2006.01). Етанамоніуму 2-(5-фенетил-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє гіпоглікемічну активність / Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С., Пругло Є. С. № а 2018 09428; заявл. 18.09.2018; опубл. 27.05.2019, Бюл. № 10.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою хімії і хімічної технології Національного авіаційного університету, 2020 рік. Протокол № 14 від 23 листопада 2020 р.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач хімії і
 хімічної технології,
 д. хім. н., професор

А. Г. Галстян

Продовження додатку Е

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Перший проректор
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
А. Р. Гришик проф. Ерстенюк Г.М.
 “ ” 20 р .

Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** 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.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
3. **Автори:** Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова.
4. **Джерело інформації:** 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. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. Т. 12, № 2(30). 2019. С. 123–128.
5. **Ким і коли впроваджено:** в учбовий і науковий процес кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету, 2020 рік. Протокол № 4 від 23 листопада 2020 р.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-іонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри фармації,
 д. фарм. н., професор



А. Р. Гришик

Продовження додатку Е

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор,
Наконечний Андрій Йосипович
“ ___ ” _____ 20__ р.



Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Synthesis and physical-chemical properties of 5-phenethyl-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-thioles and their chemical transformations.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
3. **Автори:** Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова.
4. **Джерело інформації:** Synthesis and physical-chemical properties of 5-phenethyl-4-R-4*H*-1,2,4-triazole-3-thioles and their chemical transformations. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. № 9(2). P. 474-479.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії Львівського національного медичного університету, імені Данила Галицького
Протокол № ___ від _____ 2020 р.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальна за впровадження

Завідувачка кафедри
загальної, біонеорганічної,
фізикоїдної хімії
д. фарм. н., доцент

Драпак І. В.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Ignatova T. V., Kaplaushenko A. G., Frolova Yu. S. Synthesis and physical-chemical properties of 5-phenethyl-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thioles and their chemical transformations. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2020. Vol. 9 (2). P. 474–479. (Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

2. Ignatova T. V., Kaplaushenko A. H., Frolova Yu. S. The synthesis, research of 6-((5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridyn-3-yl)-(alkyl, heteryl) methanimines and their derivatives. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2018. Vol. 16, issue 4 (64). P. 11–17. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

3. Creation, physical and chemical properties of alkyl-2-((5-phenethyl-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acet(propan, benz)imidates / T. Ignatova, A. Kaplaushenko, N. Nagornaya, A. Avramenko. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research*. 2019. Vol. 12, issue 3. P. 404–406. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

4. 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. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2 (30). С. 123–128. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

5. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що містять фенетильний замісник у положенні 5. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2020. Т. 18,

Продовження додатку Е

вип. 2 (70). С. 48–53. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

6. Ignatova T. V., Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. H. Computer Providing of Acute Toxicity of Derivatives 5-Phenethyl-4-R-3-Thio(Amino) 1,2,4-Triazole by GUSAR-Online. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2020. Vol. 7 (49). P. 1–5. (Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

7. Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl-3-thio-1,2,4-triazoles / T. Ignatova, A. Kaplaushenko, Yu. Frolova, E. Pryhlo. *Pharmacia* 68(1): 129-133, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320> (Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

8. Пат. на винахід 119311 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196 (2006.01). 2-((5-Фенетил-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота, що проявляє жарознижувачу активність / Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова, Є. С. Пругло. № а 2018 09425 ; заявл. 18.09.18 ; опубл. 27.05.19, Бюл. № 10. (Дисертанткою проведено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент).

9. Пат. на винахід 119312 Україна, С07D 249/00, А61К 31/4196 (2006.01). Етанамоніуму 2-(5-фенетил-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє гіпоглікемічну активність / Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова, Є. С. Пругло. № а 2018 09428 ; заявл. 18.09.18 ; опубл. 27.05.19, Бюл. № 10. (Дисертанткою проведено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент).

10. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 4-R-5-фенетил-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*

Продовження додатку Е

: матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 28-29 бер. 2018 р. X., 2017. С. 151. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

11. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. 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. Дніпро, 2018. С. 76–78. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

12. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей 2-((5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)нітрилів *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 80-річчю з дня народж. д.фарм.н., проф. О.М. Гайдукевича. м. Харків, 12-13 квіт. 2018 р., X., 2018. С. 55. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

13. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Особливості синтезу та встановлення структури сполук в ряду алкіл-2-(4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етан(пропан,бенз)імідатів. *Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів* : матеріали IV Всеукр. наук.-техніч. конф., м. Рубіжне, 23-27 квіт. 2018 р. Рубіжне, 2018. С. 84–85. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

14. Ігнатова Т. В., Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Синтез та прогнозування біологічної активності солей 2-((5-фенетил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних(пропанових) кислот. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження* : матеріали I міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 5 квіт. 2018 р., X., 2018. С. 135. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

Продовження додатку Е

15. Ігнатова Т. В., Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Прогнозування біологічної дії сполук похідних 4-*R*-5-фенетил-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації (До 50-річчя заснування ЗДМУ)* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 18-25 квіт. 2018 р., 30 трав. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 152. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку)*.

16. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Вивчення гіпоглікемічної активності серед солей 2-((4-*R*-5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтової (пропанової, бензойної) кислот. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 27-28 вер. 2018 р. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2018. С. 5. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку)*.

17. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез та фізико-хімічні властивості 5-фенетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну. *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. 115. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку)*.

18. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез і будова 3-фенетил-4-*R*-5-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19 вер. 2019 р. Х., 2019. С. 73–74. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку)*.

Додаток Є

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. I Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 28-29 березня, форма участі – доповідь на секційному засіданні).

2. XVI Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії «До 100-річчя Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара» (Дніпро, 21-24 травня 2018 р., форма участі – публікація тез).

3. Всеукр. науково-практичної конференція з міжнародною участю, присвяч. 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, проф. О. М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 12-13 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез).

4. IV Всеукр. науково-технічної конференція «Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів» (Рубіжне, 23-27 квітня 2018 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні).

5. I міжнар. наук.-практ. інтернет-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 5 квітня 2018 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні).

6. Всеукр. наук.-практ. конф. «Актуальні питання сучасної медицини і фармації (До 50-річчя заснування ЗДМУ)» (Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез).

7. VII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 27-28 вересня 2018 р., форма участі – публікація тез).

Продовження додатку Є

8. III Міжнар. наук.-практ. конф. «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 14-15 березня 2019 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні).

9. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України (Харків, 19 вересня 2019 р., форма участі – публікація тез).