

научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

Леонтьев Дмитрий Анатольевич (р. 1963). Окончил биологический факультет Харьковского государственного университета (1986). Работает в ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» (1993). Руководитель группы «Валидация методик, стандартные об-

разцы и метрология» отдела ГФУ. К.фарм.н. (1997). Зам. директора ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств» по науке (2005).

Гризодуб Александр Иванович. Д.х.н., профессор, и.о. директора Государственного предприятия «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

УДК 547.79.057:544.146.5

Щербак М.О., Каплаушенко А.Г., Малецький М.М.
Запорізький державний медичний університет

Синтез ряду 3-алкілпохідних 3-тіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів та їх подальше окиснення

Похідні 1,2,4-тріазолу є перспективним класом біологічно активних речовин, про що свідчить велика кількість досліджень вітчизняних і зарубіжних учених. Незважаючи на наявність публікацій в плані синтезу та вивчення хімічних та біологічних властивостей 1,2,4-тріазолів і їх 3-тіопохідних, будова цих сполук, фізико-хімічні та фармакологічні властивості вивчені недостатньо.

В ході роботи нами, на основі квантово-хімічних розрахунків електронної густини атомів 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, спрогнозовано проходження за їх участю реакцій електрофільного заміщення, здійснено синтез 3-алкілпохідних 3-тіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів та проведено їх подальше окиснення. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням фізико-хімічних методів аналізу. Попередні широкі дослідження фармакологічної активності показали, що дані речовини проявляють протигрибкову, протимікробну та актопротекторну активності. На найбільш активну речовину отримано патент України.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, алкілування, окиснення.

Вступ

Одним з найважливіших соціальних та економічних завдань фармацевтичної галузі є впровадження в практику нових лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортними препаратами. Останнім часом особливу увагу привертають дослідження вітчизняних [1-5] і зарубіжних [8, 9] учених, які працюють над пошуком біологічно активних сполук серед гетероциклічних систем, зокрема 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу.

Незважаючи на велику кількість публікацій стосовно синтезу та вивчення хімічних та біологічних властивостей 1,2,4-тріазолів [1-5, 8, 9] і їх 3-тіопохідних, недостатньо вивченими є будова цих сполук, фізико-хімічні та фармакологічні властивості.

У зв'язку з цим вивчення реакційної спроможності та залежності біологічної активності від будови нових 3-алкілтіо(сульфо)-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів є актуальним питанням сучасної медицини і фармації та має теоретичну і практичну значущість.

Мета роботи

Метою нашого дослідження є синтез нових вискоєфективних і малотоксичних речовин – 3-алкілпохідних 3-тіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-

аміно-1,2,4-тріазолів, вивчення їх подальшого окиснення, а також протимікробної, протигрибкової та актопротекторної активності з подальшим встановленням залежності між досліджуваною біологічною дією та особливостями хімічної будови речовин цього класу.

Матеріали і методи дослідження

Отримані нами за описаними в літературі методами [7] 5-(2-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіон (Ia), 5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіон (Iб) та 5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіон (Iв) містять три реакційні центри, що можуть слугувати основою для подальшої модифікації їх молекул. Розглядаючи реакції за участю електрофільних та нуклеофільних агентів, слід зазначити, що дані речовини можуть приєднуватись до молекул сполук Ia-в за рахунок вільних SH- та NH₂-груп, а також за рахунок атомів нітрогену N₁ та N₂ 1,2,4-тріазолового циклу. При цьому задля прогнозування проходження подальших реакцій нами проведені квантово-хімічні розрахунки електронної густини атомів означених функціональних груп, що входять до складу молекул тіонів (Ia-в).

Розрахунки було проведено за методом Х'юкеля з використанням комп'ютерної про-

грами Huper Chem® 10.0. Проведені розрахунки показали (Табл. 1), що найбільшу електро-негативність в молекулах 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів (I а-в) мають атоми двовалентного сульфуру. Електронегативними виявились також атоми нітрогену вільної аміногрупи та атоми N₁ та N₂ 1,2,4-тріазолового циклу. Отже, електрофільні атакуючі частинки, такі, що утворюються при взаємодії обговорюваних сполук з галогеналканами, галогенароматичними та гетероциклічними реагентами, а також галогеналіфатичними кислотами, повинні атакувати в першу чергу сульфгідрильну групу, потім вільну аміногрупу. Атака атомів нітрогену 1,2,4-тріазолового циклу мало ймовірна. При цьому можливе утворення індивідуальних 3-алкілтіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-амінів, 3-алкілтіо-4-алкіламіно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів, 3-тіо-4-алкіламіно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів, або їх сумішей.

Алкідування тіонів (Iа-в) галоїдними алканами (1-бромпропан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромнонан, 1-бромдекан) проводилось нами в середовищі спирта в присутності еквімолекулярної кількості натрію гідроксиду (Рис. 1).

Синтезовані сполуки (IIа-н) являють собою індивідуальні жовті кристалічні речовини, мало розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (IIа-н) очищені з суміші етанол-вода (1:1).

Хроматографування отриманих речовин показало, що дані сполуки є індивідуальними і за своїм елементним складом (Табл. 2) відповідають моноалкілзаміщеним похідним. Вивчення ІЧ- (Табл. 3) та ПМР-спектрів (Табл. 4) остаточно підтверджує проведені розрахунки. При цьому можна з впевненістю сказати, що означена реакція супроводжується утворенням 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів.

На наступному етапі нами здійснено окиснення синтезованих раніше 3-алкілтіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (IIа-е, к-н) 35 % розчином пероксиду водню в середовищі концентрованої ацетатної кислоти (Рис. 1).

Отримані таким чином 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазоли (IIIа-л) являють собою жовті кристалічні речовини, мало розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (IIIа-л) очищені перекристалізацією з ацетатної кислоти. Будову отриманих 3-алкілсульфо-1,2,4-тріазолів встановлено комплексом фізико-хімічних методів аналізу (Табл. 2, 3, 4).

Експериментальна частина

Хімічні назви сполук наведено згідно з номенклатурою IUPAC (1979 р.) і рекомендаціями IUPAC (1993 р.). Температуру плавлення визначили капілярним способом (ДФУ, 2.2.14) на приладі ПТП (М). Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід). ІЧ-спектри записувались у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 1 %) на спектрофотометрі Spesord M-80 в ділянці 4000-500 см⁻¹ (умови сканування: щільна програма – 3.0, стала часу τ = 3 с, час сканування – 33 хв). Таблетки готувались спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням. ПМР-спектри реєструвались на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300», розчинник DMSO-D₆, на внутрішній стандарт – тетраметилсилан, і розшифровувались за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143.

3-алкілтіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазоли (II а-н)

До суміші 0.01 моль (2.37 г) відповідного 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (I) і 0.01 моль (0.04 г) натрію гідроксиду в 20 мл метанолу додають 0.01 моль відповідного галогеналкану (1-бромпропан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромнонан, 1-бромдекан), кип'ятять протягом 30 хв до нейтрального середовища, фільтрують, розчинник випаровують, отримують сполуки IVа-н (Табл. 2).

3-алкілсульфо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазоли (IIIа-л)

Рисунок 1

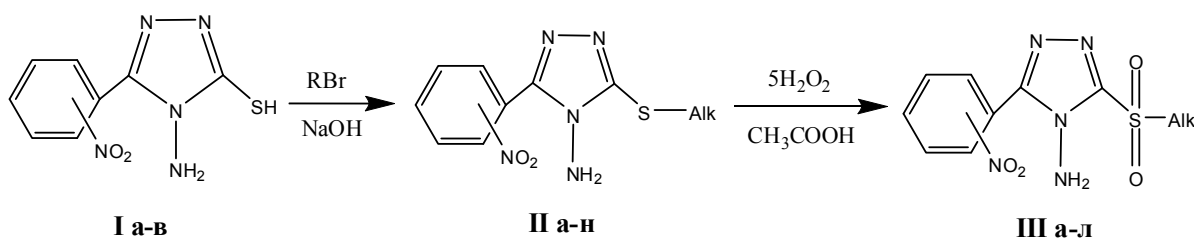
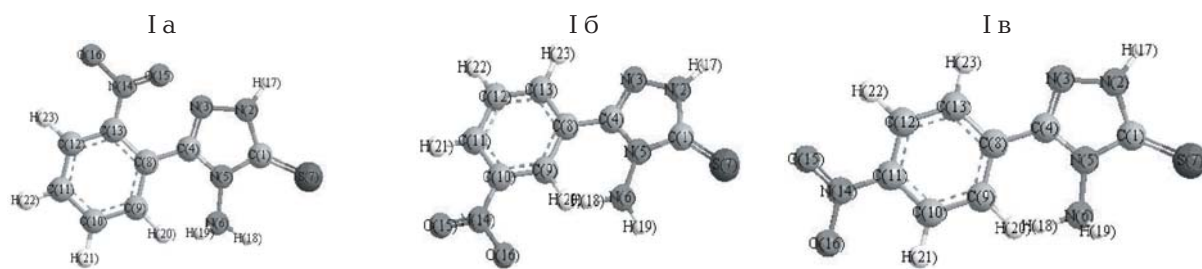


Схема синтезу 3-алкілтіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів та їх подальше окиснення

Таблиця 1

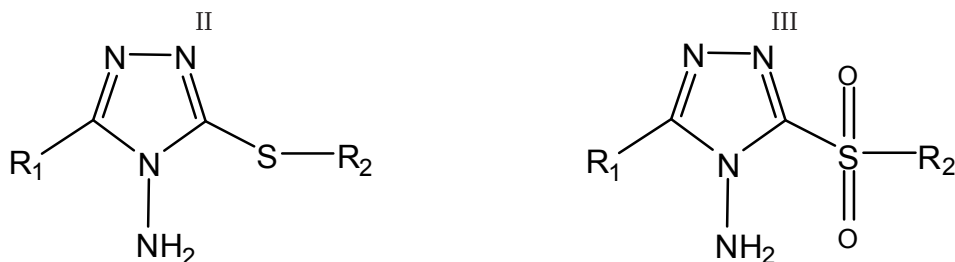
Квантово-хімічні розрахунки 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (I а-в)



Атом	Атомний заряд Сполука I а	Атом	Атомний заряд Сполука I б	Атом	Атомний заряд Сполука I в
N(2)	0.419	N(2)	0.424	N(2)	0.443
N(3)	0.684	N(3)	-0.434	N(3)	-0.426
N(5)	0.601	N(5)	0.606	N(5)	0.609
N(6)	-0.116	N(6)	-0.343	N(6)	-0.335
S(7)	-0.778	S(7)	-0.782	S(7)	-0.779

Таблиця 2

Фізико-хімічні властивості 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних (II а-н, III а-л)



№ Сп.	R ₁	R ₂	T _{пл} , °C	Брутто-формула	R ₁ × 100		Вихід, %	Знайдено, %			Знайдено, %		
					1	2		C	N	S	C	N	S
IIа	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₃ H ₇	119-121	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	51	66	68	47.20	25.01	11.54	47.30	25.07	11.48
IIб	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₁₃	169-171	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	74	89	72	52.33	21.84	9.92	52.32	21.79	9.98
IIв	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₇ H ₁₅	155-157	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	62	68	65	53.68	20.92	9.50	53.71	20.88	9.56
IIд	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₇ H ₁₅	183-185	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	69	73	79	53.70	20.87	9.55	53.71	20.88	9.56
IIе	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₉ H ₁₉	143-145	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	48	61	71	56.27	19.26	8.88	56.17	19.27	8.82
IIж	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₁₀ H ₂₁	160-162	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	72	79	73	57.26	18.53	8.40	57.27	18.55	8.49
IIз	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₃ H ₇	> 200	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	70	82	73	47.26	25.08	11.40	47.30	25.07	11.48
IIк	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₁₃	165-167	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	51	62	87	52.30	21.60	9.90	52.32	21.79	9.98
IIл	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₇ H ₁₅	176-179	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	67	64	98	53.76	20.79	9.54	53.71	20.88	9.56
IIм	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₉ H ₁₉	196-198	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	59	65	55	56.12	19.31	8.90	56.17	19.27	8.82
IIн	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₁₀ H ₂₁	180-182	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	49	71	82	57.26	18.60	8.52	57.27	18.55	8.49
IIIа	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₃ H ₇	135-137	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₄ S	71	78	59	42.48	22.56	10.38	42.44	22.50	10.28
IIIб	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₁₃	122-124	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	70	85	71	47.52	19.81	9.01	47.59	19.83	9.06
IIIв	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₇ H ₁₅	177-119	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	63	67	66	49.14	19.09	8.79	49.04	19.07	8.71
IIIд	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₇ H ₁₅	155-157	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	57	66	48	49.09	19.01	8.79	49.04	19.07	8.71
IIIе	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₉ H ₁₉	112-114	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	58	82	54	51.63	17.72	8.15	51.64	17.72	8.10
IIIж	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₁₃	146-148	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	72	85	47	47.56	19.88	9.16	47.59	19.83	9.06
IIIз	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₇ H ₁₅	187-189	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	52	78	46	49.05	19.06	8.73	49.04	19.07	8.71
IIIк	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₉ H ₁₉	141-142	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	61	86	65	51.59	17.73	8.14	51.64	17.72	8.10
IIIл	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₁₀ H ₂₁	138-140	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	65	77	48	52.76	17.10	7.76	52.81	17.11	7.82

Таблиця 3

ІЧ-спектри 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних (II а-н, III а-л)

№ сполуки	$V_{C=N}$ у циклі	V_{Ar}	$V_{s/as\ NO_2}$	V_{C-S}	$V_{s/as\ -CH_2-}$	$V_{s/as\ -CH_3}$	$V_{R_2-SO_2}$
IIa	1519	1607	1360/1520	626	2855/2920	2828/—	—
IIб	1485	1605	1340/1510	652	—/2815	2830-2960	—
IIв	1485	1610	1350/—	676	—/2917	—/2975	—
IIд	1495	1605	1360/1515	642	2867/2915	—/2955	—
IIе	1490	1600	1336/1510	678	2870/2935	—/2970	—
IIж	1525	1610	1342/—	677	2856/2936	—/2967	—
IIз	1519	1613	1350/1515	633	—/2916	2830/—	—
IIк	1470	1605	1360/1510	626	2860/2909	—/2958	—
IIл	1488	1607	1344/1522	645	2845/2926	2830/2960	—
IIм	1485	1606	1336/1510	676	2864/2923	—/2955	—
IIн	1485	1606	1342/1514	677	2850/2918	—/2965	—
IIIa	1520	1610	1345/—	652	2846/2940	2823/2975	1140
IIIб	1485	1600	1362/1512	687	2867/—	—/2975	1134
IIIв	1490	1603	1340/—	677	2865/2935	2817/2972	1124
IIIд	1485	1607	1356/—	649	2846/—	—/2956	1158
IIIе	1493	1610	1344/1510	658	2870/2917	—/2950	1128
IIIж	1488	1608	1360/1510	676	2854/—	—/2975	1132
IIIз	1485	1600	1336/1521	653	—/2915	—/2963	1141
IIIк	1485	1611	1348/1535	623	2842/2920	2815/2956	1152
IIIл	1490	1607	1365/1546	614	2868/2931	2821/2978	1128

Таблиця 4

ПМР-спектри 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних (II а-н, III а-л)

№ сполуки	NH_2 (2H, c)	Ar (4H, м)	CH_3 (3H, т)	$-CH_2-CH_3$ (2H, м)	Інші $-CH_2-$ (2H, т)
IIa	5.71	7.66-8.04	0.84	1.68	3.03
IIб	5.73	7.61-8.01	0.85	1.29	1.25-3.07
IIв	5.72	7.59-7.99	0.81	1.25	1.22-3.01
IIд	5.69	7.74-8.58	0.87	1.27	1.27-2.99
IIе	5.62	7.71-8.62	0.88	1.24	1.29-3.08
IIж	5.72	7.67-8.59	0.89	1.28	1.24-2.97
IIз	5.75	8.01-8.27	0.84	1.37	3.05
IIк	5.68	8.03-8.25	0.85	1.22	1.99-2.96
IIл	5.65	8.04-8.28	0.82	1.24	1.21-3.02
IIм	5.74	7.98-8.27	0.79	1.26	1.27-3.04
IIн	5.76	8.01-8.28	0.86	1.23	1.24-3.11
IIIa	5.64	7.65-8.01	0.92	1.53	3.12
IIIб	5.60	7.64-7.96	0.78	1.30	1.18-3.11
IIIв	5.59	7.58-8.05	0.83	1.29	1.24-3.09
IIIд	5.58	7.66-8.64	0.87	1.27	1.20-3.12
IIIе	5.61	7.79-8.61	0.72	1.24	1.27-3.13
IIIж	5.63	8.03-8.31	0.84	1.21	1.19-3.07
IIIз	5.67	7.91-8.23	0.82	1.27	1.29-3.12
IIIк	5.57	8.01-8.34	0.83	1.23	1.26-3.02
IIIл	5.61	8.08-8.21	0.92	1.29	1.17-3.05

До суміші 0.005 моль (1.18 г) відповідного 3-алкілтіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолу (II а-е, к-н) у 10 мл концентрованої кислоти ацетатної додають 0.025 моль (2.65 мл) розчину пероксиду водню. Залишають на 5 діб. Осади продуктів реакції відфільтровують, при цьому отримують сполуки III а-л (Табл. 2).

Результати та їх обговорення

В результаті синтетичної роботи нами отримані невідомі раніше 3-алкілпохідні 3-тіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів, для яких досліджено реакцію окиснення. В результаті синтетичної роботи отримано 20 нових сполук, будову яких підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (Табл. 2), ІЧ-спектроскопії (Табл. 3), ПМР-спектроскопії (Табл. 4).

Попередні дослідження фармакологічної активності показали, що дані речовини проявляють протигрибкову, протимікробну та актопротекторну активності. На найбільш активну речовину отримано патент України [6]. Продовжується встановлення показників токсичності отриманих речовин.

Висновки

1. Синтезовано ряд нових 3-алкілпохідних 3-тіо(сульфо)-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів.

2. Структуру синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням фізико-хімічних методів аналізу.

3. Проведено попередні дослідження протимікробної, протигрибкової та актопротекторної активності отриманих речовин.

4. Проводиться встановлення показників токсичності всіх отриманих речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Георгиевский Г.В. Биологическая активность производных 1,2,4-триазола // Фармаком. — 2006. — № 3. — С. 27-31.
2. Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола // Запорожский медицинский журнал. — 2011. — № 1. — С. 58-69.
3. Каплаушенко А.Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону: Дис. ... доктора фарм. наук. — Запоріжжя, 2012. — 349 с.
4. Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. ... доктора фарм. наук. — Харьков, 1987. — 350 с.
5. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. доктора фарм. наук. — К., 2005. — 396 с.
6. Пат. 83483 Україна, МПК6 С 07 D 249/00, А 61 К 31/41. 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-ілміно)

метил)-2-метокси-6-нітрофеніл, що виявляє протимікробну та протигрибкову активність / Щербак М.О., Каплаушенко А.Г., Камишний О.М., Поліщук Н.М. — № у 2013 04354 Заявл. 08.04.2013; Опубл. 10.09.2013, Бюл. № 17.

7. Щербак М.О., Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення 5-(3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики. — Запоріжжя, 2013 (12). — № 2. — С. 129.

8. Demirayak Seref, Benkli Kadnye, Gilven Kiyemet. Synthesis and antimicrobial activities of some 3-arylamino-5-[2-(substituted 1-imidazolyl)ethyl]-1,2,4-triazole derivatives // Eur. J. Med. Chem. — 2000. — Vol. 35, № 11. — P. 1037-1040.

9. Jyoti Sharma, Shamim Ahmadb, M. Shamsher Alam. Bioactive Triazoles: A potential review // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. — 2012. — Vol. 4 (12). — P. 5157-5164.

УДК 547.79.057:544.146.5

Резюме

Щербак М.А., Каплаушенко А.Г., Малецький Н.Н.

Запорожский государственный медицинский университет

Синтез ряда 3-алкилпроизводных 3-тио-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолов и их дальнейшее окисление

Производные 1,2,4-триазола являются перспективным классом биологически активных веществ, о чем свидетельствует большое количество исследований отечественных и зарубежных ученых. Несмотря на наличие публикаций в плане синтеза и изучения химических и биологических свойств 1,2,4-триазолов и их 3-тиопроизводных, строение этих соединений, физико-химические и фармакологические свойства изучены недостаточно.

В ходе работы нами на основе квантово-химических расчетов электронной плотности атомов 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонов спрогнозировано прохождение реакций электрофильного замещения с их участием, осуществлен синтез 3-алкілпроізводных 3-тіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолов и проведено их дальнейшее окисление. Строение синтезированных соединений подтверждено комплексным использованием физико-химических методов анализа. Предыдущие широкие исследования фармакологической активности показали, что данные вещества проявляют противогрибковую, противомикробную и актопротекторную активности. На наиболее активное вещество получен патент Украины.

Ключевые слова: 1,2,4-тріазол, алкілювання, окислення.

UDC 547.79.057:544.146.5

Summary

Sherbak M.A., Kaplaushenko A.G., Maleckii N.N.

Zaporizhzhia State Medical University

Synthesis of 3-alkyl derivatives of 3-thio-5-(2-,3-,4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazoles and their further oxidation

1,2,4-triazole derivatives are a promising class of biologically active substances, that is demonstrated by large number of domestic and foreign scientists' researches. Despite on publications of the synthesis, chemical and biological properties of 1,2,4-triazole and 3-thioderivatives, the structure of these compounds, physicochemical and pharmacological properties are studied insufficiently. We predicted the electrophilic substitution reactions with quantum-chemical calculations of atom electron density of 5-(2-,3-,4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiones and carried out the synthesis of 3-alkyl derivatives 3-thio-5-(2-,3-,4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazoles. The structure of the synthesized compounds has been confirmed by comprehensive usage of physical-chemical methods of analysis.

Previous extensive studies of pharmacological activity have shown that these substances exhibit antifungal, antimicrobial and actoprotective. On the most active compound the patent of Ukraine has been obtained.

Keywords: 1,2,4-triazole, alkylation, oxidation.

Щербак Марина Олексіївна. Асистент кафедри фізикоїдної хімії ЗДМУ.

Каплаушенко Андрій Григорович. Д.фарм.н. (2012), доцент (2012), завідувач кафедри фізикоїдної хімії ЗДМУ.

Малецький Микола Миколайович. К.фарм.н. (2010), асистент кафедри технології ліків ЗДМУ.

Технологія лікарських засобів

УДК 615.014.21

Рибчук В.О., Штейнгарт М.В.
ТОВ «ФармаСтарт»

Фармацевтична композиція твердих лікарських форм, що забезпечує зміну фазового стану і стабільність летких рідин

Найбільш значних змін у технології і технологічному обладнанні потребує виготовлення твердих лікарських форм, особливо таблеток, з субстанціями, які в звичайних умовах є рідинами рослинного походження. Для рідких компонентів корвалолу досліджується можливість отримання порошкоподібного стану утворенням комплексу з β -циклодекстрином. Визначено співвідношення компонентів комплексу, умови здійснення реакції, оптимальне технологічне обладнання, що прийнятне в лабораторних і в промислових умовах виробництва. Визначені допоміжні речовини, які дозволяють виготовляти таблетки і тверді капсули без попередньої грануляції порошків.

Ключові слова: тверді лікарські форми, грануляція, леткі рідини.

Вступ

Вибір технології виготовлення твердих лікарських форм таблеток, гранул та капсул, застосоване обладнання та оптимальні параметри його роботи в значній мірі залежать від фазового стану лікарських субстанцій, їх доз та фізико-хімічних властивостей. Найбільш значних змін у технології і технологічному обладнанні потребує виготовлення твердих лікарських форм, особливо таблеток, з субстанціями, які в звичайних умовах є рідинами, при цьому їх кількість достатньо велика, щоб впливати на технологічні параметри, і, крім того, коли ці рідини є леткими і мають різні кількісні показники цієї леткості. Для виготовлення ліків з таких субстанцій та їх сумішей зазвичай використовують рідкі лікарські форми: рідини, розчини, краплі, інколи аерозолі, м'які желатинові капсули, які часто не забезпечують тривалих строків зберігання.

На даний час на фармацевтичному ринку поширені кілька лікарських засобів, що мають у своєму складі леткі рідкі субстанції. Це, зокрема, такі препарати: «Валоседан», «Фітоседатин», «Валокормід», «Корвалдин», «Валокордин» та «Корвалол».

«Валоседан» — комбінований лікарський засіб, що містить екстракт валеріани, настойки хмелю, шипшини та ревеню, барбітал натрію, спирт етиловий та воду дистильовану.

Препарат проявляє заспокійливу, седативну дію і пропонується при неврозах і неврозоподібних станах [1].

«Фітоседатин» — лікарський засіб у формі розчину, який містить спиртовий екстракт суміші лікарських рослин (глід, хміль, меліса, кропива собача звичайна, ехінацея, валеріана), а також гліцин, сорбіт і воду. Препарат проявляє седативну дію [1].

«Валокормід» — комбінований лікарський засіб у формі крапель, що містить настойки валеріани, конвалії та беладони (красавки), натрію бромід, ментол та воду дистильовану. Препарат проявляє заспокійливу та спазмолітичну дію і рекомендується для застосування при серцево-судинних неврозах, які супроводжуються брадикардією [1].

«Корвалдин» — комбінований лікарський засіб у формі крапель, що містить етиловий ефір α -бромізовалеріанової кислоти, фенобарбітал, олію м'яти перцевої, олію хмелю, суміш спирта етилового 96 % з водою очищеною. Засіб «Корвалдин» застосовують при стенокардичних та псевдостенокардичних станах, тахікардії, неврозах з підвищеною роздратованістю, вазомоторних розладах, при безсонні, спазмах кишечника [1].

«Валокордин» — комбінований лікарський засіб у формі крапель, що містить етиловий ефір