

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

САФОНОВ АНДРІЙ АНДРІЙОВИЧ

УДК 547.792'732.03/.04.057

## ДИСЕРТАЦІЯ

СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ І БІОЛОГІЧНІ  
ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ, ЯКІ МІСТЯТЬ ТІОФЕН-2-  
ІЛМЕТИЛЬНИЙ ЗАМІСНИК

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

22 – Охорона здоров'я

226 – Фармація, промислова фармація

Подається на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук

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

\_\_\_\_\_ А. А. Сафонов

## АНОТАЦІЯ

*Сафонов А. А.* Синтез, перетворення, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу, які містять тіофен-2-ілметильний замісник. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія (226 – фармація, промислова фармація). – Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2023.

Дисертаційна робота є комплексною науковою роботою, присвяченою пошуку біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-триазолів, які містять тіофен-2-ілметильний замісник та створенню на їх основі нового, оригінального лікарського засобу з актопротекторною та стреспротекторною дією.

Проведено аналіз та узагальнено дані з літературних джерел останніх років, щодо актуальних методів синтезу та пошуку біологічно активних сполук у ряді похідних 1,2,4-триазолу.

Як фундаментальні структури для реалізації синтетичної стратегії було обрано 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіол. На основі вихідних тіолів отримано 4-((*R*-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли, для яких проведено реакції відновлення та отримано водорозчинні калієві та натрієві солі.

Для отримання нових 4-*R*-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазолів було здійснено реакції алкілування 1-бромалканами, а також реалізовано мікрохвильовий синтез алкілпохідних дією спиртів і каталітичної кількості хлоридної кислоти за допомогою системи Milestone Flexi Wave.

Досліджено взаємодію вихідних тіолів з циклічними галогенпохідними в оптимальних умовах мікрохвильового синтезу.

При взаємодії подвійного надлишку синтезованих тіолів та дигалогеналканів отримували 5,5'-(*R*-диілбіс(сульфанділ))біс(3-(тіофен-2-

ілметил)-4*H*-1,2,4-триазоли. За іншим методом до 5,5'-(*R*-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів (2.91, 2.92) додавали ароматичний альдегід у присутності етанової кислоти.

Розширення бібліотеки 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолів проводили шляхом алкілування синтезованих тіолів 1-хлоретанолом, а також взаємодією 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолу з ароматичними альдегідами.

Для збільшення арсеналу кисневмісних сполук проведено синтез 1-(4-*R*<sub>1</sub>-феніл)-2-(*R*)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів взаємодією синтезованих тіолів з відповідними α-бромкетонами.

Взаємодією 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з кислотою хлоретановою синтезовано 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанові кислоти, дві з яких отримані зустрічним синтезом, а саме взаємодією 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти з гетероциклічними альдегідами.

Синтезовано естери 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот як прямою естерифікацією етанових кислот відповідними спиртами, так із застосуванням для збільшення швидкості реакції системи мікрохвильового синтезу, так і алкілуванням синтезованих тіолів естерами хлоретанової кислоти.

Слідуючи синтетичній стратегії, реакцією гідразинолізу естерів вихідних кислот з додаванням надлишку гідразин гідрату, отримано гідразиди 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот.

Проведено синтез солей 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот з неорганічними та органічними катіонами, які в подальшому можуть виявитись фармакологічно активними агентами.

Досліджено вплив температури та часу нагрівання на утворення продуктів реакції ацилування похідних 4-(*R*-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів із використанням системи мікрохвильового синтезу

Milestone Flexi Wave, в результаті чого отримано нові N-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)ацетаміди.

Проведено циклізацію 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів взаємодією вихідного тіолу **2.4** та ароматичних і гетероциклічних кислот у середовищі фосфорхлороксиду.

Для створення нової бібліотеки 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразидів отримано нові іліденпохідні додаванням ароматичного або гетероциклічного альдегіду або кетону до відповідного ацетогідразиду **3.55** та **3.56**.

Будову отриманих речовин підтверджено на основі комплексу даних сучасних методів аналізу (елементного аналізу, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією, хромато-мас-спектрометріями (LC/MS та GC/MS)) та методами зустрічного синтезу.

Дослідження біологічної дії синтезованих сполук проведено на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм ЗДМУ (керівник д. фарм. н., доцент Щербина Р. О.), на базі віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків, керівник, заступник директора ННІПФ к. б. н. Литкін Д. В., співкерівник дослідження, д. вет. н., доцент Ващик Є. В., відповідальний виконавець, к. б. н., Лар'яновська Ю. Б., аспірант Демяненко Д. В.), кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ (відповідальний виконавець д. фарм. н., доцент Пругло Є. С.), кафедри мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ (відповідальний виконавець к. мед. н., доцент Поліщук Н. М.), кафедри епізоотології та інфекційних хвороб тварин та кафедри рослинництва ДДАЕУ (відповідальні виконавці к. вет. н., доцент Зажарський В. В., Іжболдін О. О.), кафедри аналітичної хімії ЗДМУ (завідувач кафедри д. фарм. н., професор Васюк С. О., к.фарм.н., доц. Медведєва К. П.) та кафедри фізикоїдної хімії ЗДМУ (завідувач кафедри д. фарм. н., професор Каплаушенко А. Г., д. фарм.н., доцент Варинський Б. О.)

Отримано базу даних щодо протимікробної (92/2), протигрибкової (92/9), протитуберкульозної (1/1), аналгетичної (13/2), антигіпоксичної (40), діуретичної (17), актопротекторної (53/9), антирадикальної (10/2), антиоксидантної (10/1) дії похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу з встановленням відповідності біологічного ефекту до функціональних груп синтезованих речовин.

Досліджено *in silico* здатність синтезованих сполук пригнічувати активність протеази M<sup>pro</sup> COVID-19. Виявлено, що сполуки **3.16** та **3.18** мають кращу енергію зв'язування з M<sup>pro</sup> COVID-19 порівняно з іншими біологічно активними сполуками та лігандом порівняння N3 зі значеннями у  $-7,821$  та  $-7,936$  ккал/моль, прогнозованою константою інгібування ( $K_i$ ) у  $1,78$  і  $1,55$  відповідно.

Досліджено та встановлено параметри гострої токсичності синтезованих 4-(*R*-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів експрес методом Прозоровського, а також на моделі гідробіонтів данію (*Danio rerio*) згідно з інструкцією OECD № 203. Уведення до молекули 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу 4-фторбензиліденового (**2.8**) замісника приводить до значного зменшення токсичного ефекту.

Слід також відмітити вихідний тіол **2.4**, який проявляє як протимікробну (*S. Aureus*), так і протигрибкову активність та за своїм ефектом не поступається Флуконазолу. Також введення сполученого з аміногрупою тіофен-2-ілметиленового (**2.17**) або бензиліденового (**2.5**) радикала приводить до високого біологічного ефекту. Перехід до 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів також характеризується появою високого протимікробного ефекту.

Уведення фторбензиліденового (**2.8**) та 3-нітробензиліденового радикала до молекули 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу приводить до появи високої аналгетичної дії.

Наявність замісника, сполученого з аміногрупою в молекулі 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну, в більшості випадків приводить до підвищення антигіпоксичної активності. Щодо фармакологічної активності 2-((4-*R*-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот, то спостерігається зворотній ефект. Така ж сама залежність спостерігається серед солей 2-((4-*R*-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (сполуки з вільною аміногрупою мають вищу активність).

Відмічено, що сполучення з аміногрупою молекули 2-((4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду 2-хлор-6-фторбензиліденового (**4.63**), 3-нітробензиліденового (**4.57**), 4-гідроксибензиліденового (**4.52**) замісника приводить до появи діуретичної активності.

Найактивнішою сполукою серед водорозчинних солей 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти є натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат **3.68**, який перевищує еталонний препарат рибоксин на 54,13%.

Щодо уведення 2-гідроксибензиліденового замісника (**2.6**) до молекули 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу, то можна спостерігати високий антирадикальний ефект, який корелюється при зміні концентрації. Подібну залежність демонструє сполука **3.35** (2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-((тіофен-2-ілметилен)аміно)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота), спостерігається високий антирадикальний ефект при відповідних концентраціях. Слід відзначити сполуку **3.76**, яка є найбільш ефективною відносно ТБК-активних продуктів та проявляє антиоксидантну активність 30,76%.

Для повноти дослідження антиоксидантного потенціалу активного агента натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату було проведено молекулярний докінг, аналіз тестованої речовини з пероксиредоксином, NO-синтазою, НАД(Ф)Н-оксидазою, тирозиназою, NMDA рецептором та гемоксигеназою, а також було визначено параметри сполуки *in*

*silico* ADMET (поглинання, розподіл, метаболізм, виведення і токсичність) для оцінки фармакокінетичних властивостей.

Для проведення поглиблених досліджень було визначено гостру токсичність натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату методом Прозоровського. Встановлено, що максимально обґрунтована доза 5000 мг/кг не приводить до летальних наслідків тварин.

Досліджено вплив «сполуки-лідера» в дозі 5000 мг/кг на біохімічні показники плазми крові. Відмічалось приведення параметрів в норму через 30 днів після уведення. Також проведені гістологічні дослідження органів щурів, які показали морфологічні зміни, що спостерігалися в легенях (змішаний набряк альвеолярно інтерстиційного типу), головному мозку (гіпоксія та пошкодженням нейронів), з боку серцево-судинної системи (ішемія міокарду, та формування лівошлуночкової недостатності), в тканині печінки (ознаки венозної гіперемії).

Проведено розрахунок середньоефективної ( $ED_{50}$ ) дози натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату з використанням поліному Лангранжа та пробіт-аналізу методом найменших квадратів зі значеннями 14,36 мг/кг. Також за допомогою інтерполяції  $ED_{50}$  з тварини на людину встановлено середньо ефективну дозу 2,26 мг/кг (160 мг для середньостатистичної людини).

На основі отриманої бази результатів тестів «Відкрите поле», «Світло-темна камера», «Водний лабіринт Морріса», а також біохімічних та гістологічних досліджень на моделі іммобілізаційного 6-ти год стресу встановлено стреспротекторні властивості сполуки **3.68**.

Вперше досліджено фармакокінетичні показники натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату при внутрішньо-шлунковому уведенні щурам. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) сполуки **3.68** дорівнює 6,06 год.

За допомогою хромато-мас-спектрометричного дослідження плазми дослідних щурів (методу LC/MS) визначено три потенційних метаболіти (m/z 295, 297, 328) речовини **3.68** при внутрішньошлунковому уведенні щурам.

Розроблено проєкт методів контролю якості на потенційну субстанцію натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат для виготовлення нестерильних форм.

*Ключові слова:* 1,2,4-триазол, тіофен, синтез, фізико-хімічні параметри, біологічна активність, фармакологічна активність, гістологічні дослідження.

## ANNOTATION

*Safonov A. A.* Synthesis, transformation, physicochemical and biological properties of 1,2,4-triazole derivatives containing a thiophene-2-ylmethyl substituent . – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of pharmaceutical sciences on a specialty 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy (226 – pharmacy, industrial pharmacy). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2023.

The dissertation is a complex scientific work devoted to the search for biologically active compounds among 1,2,4-triazole derivatives that contain a thiophen-2-ylmethyl substituent and the creation of a new, original medicinal product with actoprotective and stress - protective effects.

The data from literary sources of recent years were analyzed and summarized, regarding to the current methods of synthesis and search for biologically active compounds in a raw of 1,2,4-triazole derivatives.

It was chosen 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol and 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-thiol, as the basic structures for the implementation of the synthetic strategy. Based on the initial compounds, 4-((*R*-idene)amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols were obtained, for



which reduction reactions were carried out and water-soluble potassium and sodium salts were synthesized.

To obtain new 4-R-3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazoles alkylation reactions with 1-bromoalkanes were carried out. Also microwave synthesis of alkyl derivatives was realized by the effect of alcohols and of a catalytic amount of hydrochloric acid using the Milestone Flexi Wave system.

It was investigated the interaction of initial thiols with cyclic halogen derivatives under optimal conditions of microwave synthesis.

During the interaction of a double amount of synthesized thiols and dihaloalkanes 5,5'-(R-diylbis(sulfandiyl))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazoles were obtained. According to the second method, to 5,5'-(R-diylbis(sulfandiyl))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amines (**2.91**, **2.92**) aromatic aldehyde in the ethanoic acid medium was added.

Expansion of the library of 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4-R-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanols was carried out by alkylating the synthesized thiols with 2-chloroethanol or by the reaction of 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanol with aromatic aldehydes.

To increase the arsenal of oxygen-containing compounds, the synthesis of 1-(4-R<sub>1</sub>-phenyl)-2-(R)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethan-ones was realized by the reaction of synthesized thiols with the corresponding  $\alpha$ -bromoketones.

2-((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanoic acids were synthesized by the reaction of 4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with chloroethanoic acid. Two acids were obtained by counter synthesis, namely by the reaction of 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanoic acid with heterocyclic aldehydes.

Esters of 2-((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanoic acids were synthesized, as by direct esterification of ethanoic acids with appropriate alcohols, including using a microwave synthesis system to increase the reaction rate, as well as alkylation of synthesized thiols with esters of chloroethanoic acid.

Following the synthetic strategy, 2-((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanoic acid hydrazides were obtained by the reaction of hydrazinolysis of the starting acids esters.

It was carried out the synthesis of 2-((4-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanoic acids salts with inorganic and organic cations, which may later turn out to be pharmacologically active agents.

The influence of temperature and heating time on the formation of acylation reaction products of 4-(R-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was studied using the microwave synthesis system Milestone Flexi Wave, resulting in new N-R-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)acetamides.

The cyclization of 6-R-3-(thiophen-2-ylmethyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles was carried out by the reaction of the original thiol **2.4** and aromatic or heterocyclic acids in the phosphorus chloride medium.

To create a new library of 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-N'-R-idenacetohydrazides, new ylidene derivatives were obtained by adding an aromatic or heterocyclic aldehyde or ketone to the corresponding acetohydrazide **3.55** and **3.56**.

The structure of the obtained substances was confirmed based on a set of data from modern methods of analysis (elemental analysis, <sup>1</sup>H NMR spectroscopy, chromatography-mass spectrometry (LC/MS and GC/MS)) and counter synthesis methods.

The study of the biological activity of the synthesized compounds was carried out on the basis of the Educational and Scientific Medical Laboratory Center with a vivarium of ZSMU (head of ESVLC, d. pharm. sc, associate professor R. O. Shcherbina), on the basis of the vivarium of the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National Pharmaceutical University (M. Kharkiv, deputy director of NNIPF, c. biol. sc. D. V. Lytkin, co-leader of the study, d. vet. sc., Assoc. Prof. Ye. V. Vashchyk, responsible executor, c. biol. sc., Laryanovska Yu. B., graduate student D.V. Demyanenko), the Department of Clinical pharmacy, Pharmacotherapy and MFE of FPE, ZSMU (leading researcher – d. pharm. sc.,

Assoc. Prof. Ye. S. Pruglo), Department of Microbiology, Virology and Immunology of ZSMU (leading researcher – cand. med. sc., Assoc. Prof. N. M. Polishchuk), Department of Epizootology and Infectious Diseases of Animals and Department of Plant-growing of DSAEU (leading researchers – cand. vet. sc., Assoc. Prof. V. V. Zazharsky, sen. lecturer O. O. Izboldin), the Department of Analytical Chemistry of ZSMU (Head of the Department, d. pharm. sc., Professor S. O. Vasyuk, c. pharm. sc., Assoc. Prof. Medvedeva K. P.) and the Department of Physicocolloid Chemistry of ZSMU (Head of the Department, d. pharm. sc., Professor Kaplaushenko A. G., d. pharm. sc., Assoc. Prof. Varynskyi B. O.)

It was obtained a database for antimicrobial (92/2), antifungal (92/9), antituberculosis (1/1), analgesic (13/2), antihypoxic (40), diuretic (17), actoprotective (53/9), antiradical (10/2), antioxidant (10/1) activity of 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol and 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-thiol derivatives with establishing the correspondence of the biological effect to the functional groups of the synthesized substances.

Researched *in silico* ability of synthesized compounds to inhibit protease activity M<sup>pro</sup> COVID-19. It was found that the compounds **3.16** and **3.18** have a better binding energy with M<sup>pro</sup> COVID-19 compared to other biologically active compounds and the comparison ligand N3 with values of  $-7.821$  and  $-7.936$  kcal/mol, the predicted inhibition constant ( $K_i$ ) in 1.78 and 1.55, respectively.

The acute toxicity parameters of the synthesized 4-(*R*-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiols were studied and established by express method Prozorovsky, as well as on the model of hydrobionts Danio (*Danio rerio*) according to OECD instruction No. 203. The introduction of the 4-fluorobenzylidene (**2.8**) substituent into the 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol molecule leads to a significant reducing the toxic effect.

It should be noted the original thiol **2.4**, which exhibits both antimicrobial (*S. Aureus*) and antifungal activity and is not inferior to Fluconazole in terms of its effect. Also, the introduction of a thiophen-2-ylmethylene (**2.17**) or benzylidene (**2.5**) radical conjugated to an amino group leads to a high biological effect. The transition

to 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amines is also characterized by the appearance of a high antimicrobial effect.

The introduction of fluorobenzylidene and 3-nitrobenzylidene radicals into the 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol molecule leads to the appearance of a high analgesic effect.

The presence of a substituent conjugated to an amino group in the molecule of 3-(nonylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amine in most cases leads to an increase in antihypoxic activity. Regarding the pharmacological activity of 2-((4-*R*-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanoic acids, the effect is reversed. The same dependence is observed among salts of 2-((4-*R*-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanoic acids (compounds with a free amino group have higher activity).

It was noted that the combination with the amino group of the molecule 2-((4-amino-5-*R*-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetohydrazide 2-chloro-6-fluorobenzylidene (**4.63**), 3-nitrobenzylidene (**4.57**), 4-hydroxybenzylidene (**4.52**) substituent leads to the appearance of diuretic activity.

The most active compound among the water-soluble salts of 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanoic acid is 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (**3.68**), which exceeds the reference drug riboxin by 54.13%.

As for the introduction of the 2-hydroxybenzylidene substituent (compound **2.6**) into the 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol molecule, a high antiradical effect can be observed, which is correlated when the concentration changes. A similar dependence is demonstrated by compound **3.35** (2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4-((thiophen-2-ylmethylene)amino)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acid), which demonstrates a high antiradical effect at appropriate concentrations. It should be noted the compound **3.76**, which is the most effective in relation to TBC-active products and exhibits an antioxidant activity of 30.76%.

It was studied the parameters of the compound in silico ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity) to assess pharmacokinetic properties

and to fully investigate the antioxidant potential of the active agent sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, a molecular docking analysis of the tested substances with peroxiredoxin, NO-synthase, NAD(F)H-oxidase, tyrosinase, NMDA receptor and heme oxygenase.

Acute toxicity was identified for in-depth studies of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate by the method of Prozorovsky. It was established that the maximum justified dose of 5000 mg/kg does not lead to lethal consequences in animals.

The influence of the leader compound at a dose of 5000 mg/kg on biochemical indicators of blood plasma was studied. Normalization of parameters was noted 30 days after injection. Histological studies of rat organs were also carried out, which showed morphological changes observed in the lungs (mixed alveolar edema interstitial type), the brain (hypoxia and damage to neurons), in the cardiovascular system (myocardial ischemia and the formation of left ventricular failure), in the liver tissue (signs of venous hyperemia).

The average effective dose ( $ED_{50}$ ) was calculated for sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate using the Langrange polynom and probit analysis using the method of least squares with values of 14.36 mg/kg. Also, with the help of interpolation,  $ED_{50}$  from an animal to a person was established the average effective dose. It is 2.26 mg/kg (160 mg for the statistical average person).

Based on the obtained database of the results of the tests «Open field», «Light-dark chamber», «Morris water maze» and biochemical, histological studies on the model of immobilization 6-hour stress, the stress-protective properties of compound **3.68** were established.

Pharmacokinetic indexes of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate were investigated for the first time when injected intragastrically to rats. The half-life time ( $T_{1/2}$ ) for compound **3.68** is 6.06 hours.

Three potential metabolites (m/z 295, 297, 328) of substance **3.68** were identified using the chromatographic-mass spectrometric study of the plasma of experimental rats (LC/MS method) with intragastric injection to rats.

The methods of quality control for the potential substance sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate for the manufacture of non-sterile forms has been developed.

*Key words:* 1,2,4-triazole, thiophene, synthesis, physicochemical parameters, biological activity, pharmacological activity, histological studies.

#### *Список публікацій здобувача*

1. Протимікробна та протигрибкова дія 4-((*R*-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Н. М. Поліщук, А. А. Сафонов. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 96-100. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

2. Синтез і фізикохімічні властивості 2-(4-((*R*-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Т. О. Самура, А. А. Сафонов. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 4. С. 13-16. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізикохімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

3. Панасенко О. І., Книш Є. Г., Сафонов А. А. Дослідження анагетичної активності 4-((*R*-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 4. С. 23-25. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

4. Сафонов А. А. Актопротекторна активність 4-((*R*-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 2 (43). С. 32-34.

5. Похідні 4-*R*-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів як перспективні антимікробні та протигрибкові речовини / Є. Г. Книш, О. І.

Панасенко, О. М. Камишний, А. А. Сафонов. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 6 (47). С. 86-89. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

6. Книш Є. Г., Панасенко О. І., Сафонов А. А. Synthesis, physical and chemical properties of 2-((4-(R-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids salts. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3. С. 259-264. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

7. Danilchenko D. M., Safonov A. A. Diuretic activity of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. № 4 (103). С. 517-519. (WoS) (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

8. 1,2,4-Triazole Derivatives with Halogen Substituted Fragments, Their Synthesis, Modification and Biological Properties : Review Article / O. A. Bihdan, V. V. Parchenko, R. O. Shcherbyna, A. A. Safonov. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. № 9 (1). P. 22-29. (WoS) (Дисертант приймав участь в аналізі літератури, підготував статтю до друку).

9. Safonov A. A. Synthesis of novel 5,5'-(R-diylbis(sulfanediy))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amines). *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 1 (54). С. 51-54.

10. Safonov A. A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as Anti-fatigue Substances. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2018. Vol. 29, iss. 3. P. 167-172. (Scopus)

11. Safonov A. A., Zazharskiy V. V. Anti-tuberculosis activity research of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3 (31). С. 256-259. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

12. Synthesis and bioactivity of 5-heteryl-1,2,4-triazoles / O. A. Suhak, O. I. Panasenko, Y. G. Knysh, A. A. Safonov. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10 (1). P. 161-172. (Дисертант приймав участь в аналізі літератури, підготував статтю до друку).

13. Safonov A. A. Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020. Vol. 44, № 1. P. 89-98. (Scopus)

14. Safonov A. A. A study of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3 (34). С. 365-370.

15. Safonov A. A. Method of synthesis novel N'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020. Vol. 44, № 2. P. 242-252. (Scopus)

16. Safonov A. A., Nevmyvaka A. V. Synthesis of novel 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thiones derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 11-16. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

17. Safonov A. A., Nevmyvaka A. V. Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 260-264. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

18. Microwave synthesis of 3- and 4-substituted-5-((3-phenylpropyl)thio)-4H-1,2,4-triazoles / A. Safonov, A. Nevmyvaka, O. Panasenko, Y. Knysh. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2021. Vol. 45 (3). P. 457-466. (Scopus) (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

19. Safonov A. A., Nosulenko I. S. Antiradical activity of novel 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Актуальні питання*



*фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 2 (36). С. 162-166. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

20. Safonov A. A., Karpenko Yu. V., Knysh Ye. H. A study of acute toxicity of newly synthesized compound on adult hydrobiont *Danio rerio*. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 1 (35). С. 68-72. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

21. Сафонов А. А., Панасенко О. І. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of 3-(2-bromophenyl)-5-(alkylthio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 3. С. 235-240. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

22. Histological study of a corrective influence of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate on the state of rats liver under conditions of acute immobilization stress / A. Safonov, D. Demianenko, Y. Vashchuk, Y. Larianovska, D. Lytkin, R. Shcherbyna, A. Ocheretniuk, S. Romanova. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2022. Vol. 46 (2). P. 330-341. (Scopus) (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

23. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. О. Варинський, А. А. Сафонов. *Проблеми військової охорони здоров'я* : зб. наук. праць Укр. військово-мед. академії. 2014. Вип. 42. С. 381-385. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

24. Дослідження протимікробної та протигрибкової дії 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, О. М. Камишний., А. А. Сафонов. *Проблеми військової охорони здоров'я* : зб. наук. праць Укр. військово-мед. академії. 2015. Вип. 43. С. 255-

259. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

25. Сафонов А. А. Вивчення гострої токсичності 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів методом *in vivo*. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 2. С. 98-102.

26. Сафонов А. А. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3-4 (43). С. 50-54. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку)

27. Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 31-36. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

28. Пат. на винахід 112615 Україна, МПК С07D 249/08 (2006.01), С07D 285/135 (2006.01), С07D 307/34 (2006.01), С07D 333/04 (2006.01), С07С 13/615 (2006.01), А61К 31/4196 (2006.01), А61Р 31/10 (2006.01). 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіоли, що проявляють протигрибкову активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов, Р. О. Щербина, В. М. Одинцова, В. О. Саліонов. а201508341 ; заявл. 25.08.15 ; опубл. 26.09.16, Бюл. № 18. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

29. Пат. на винахід 112619 Україна, МПК (2016.01) С07D 249/00, А61К 31/00, С07D 249/12 (2006.01), С07D 333/06 (2006.01). Натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє актопротекторну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов. № а201511549 ; заявл. 23.11.15 ; опубл. 26.09.16, Бюл. № 18. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

30. Пат. на винахід 114569 Україна, (20161) С07D 249/00, А61К 31/00, А61Р 7/10. Амонію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-

іл)тіо)ацетат, який проявляє діуретичну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов. № a201600765 ; заявл. 01.02.16 ; опубл. 26.06.17, Бюл. № 12. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

31. Пат. на корисну модель 105219 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють протимікробну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов, А. С. Гоцуля, Н. М. Поліщук. № u201508394 ; заявл. 26.08.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

32. Пат. на корисну модель 105254 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 5-гетерил-1,2,4-триазолів, що проявляють протимікробну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов, Р. О. Щербина, В. М. Одинцова, Н. М. Поліщук. № u201508832 ; заявл. 14.09.15; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

33. Пат. на корисну модель 105273 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють аналгетичну активність / Є. Г. Книш, Р. О. Щербина, В. О. Саліонов, А. А. Сафонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко. № u201509065 ; заявл. 21.09.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

34. Петрук Ю. О., Сафонов А. А. Протимікробна та протигрибкова активність 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук* : матеріали III регіон. наук.-практ. конф. з всеукр. участю. Запоріжжя, 2014. С. 198-199. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез).

35. Погорська К. Е., Панасенко О. І., Сафонов А. А. Синтез та протимікробної та протигрибкової активності 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-

1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2015* : збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Запоріжжя, 2015. С. 160. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

36. Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез, фізико-хімічні властивості 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяч. 100-річчю каф. аналітичної хімії НФаУ, 16 квіт. 2021 р. Х., 2021. С. 171. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

37. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів / Т. І. Шомко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов. *Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2017. С. 370. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

38. Синтез, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду / О. А. Чічур, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов. *Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2017. С. 355. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

39. Синтез, протимікробна та протигрибкова активність естерів 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти / К. С. Пілюгіна, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов. *Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2017. С. 264. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

40. Синтез та вивчення протимікробної та протигрибкової активності похідних 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти /

В. С. Саранча, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов. *Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. X., 2017. С. 294. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

41. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазолів / О. А. Сугак, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України. X., 2016. С. 51. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

42. Actoprotective activity of new derivatives of 4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol / N. V. Rachok, T. A. Samura, Ye. G. Knysh, A. A. Safonov. Vol. 14. *Areas of scientific thought - 2015/2016*. Sheffield science and education LTD, 2015/2016. P. 54-55. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез).

43. In silico study of 4-R-3-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-5-thioles derivatives / A. A. Safonov, A. V. Nevmyvaka, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh, Yu.V. Karpenko. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. X., 2020. С. 63. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез).

44. Knysh Ye. G., Panasenko O. I., Safonov A. A. Diuretik activity of 4-(R-idenamino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols. Vol. 33. *Physics. Chemistry and chemical technology*. Sheffield science and education LTD, 2015. P. 81-82. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез).

45. Kysil A. S., Mozgin D. Y., Safonov A. A. Synthesis and biological activity of new 3-(2-bromophenyl)-5-(R-thio)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazoles. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали II міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяч. 80-річчю з дня народж. проф. В. В. Болотова, 1 лют. 2022 р. X., 2022.

С. 27. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез)

46. Safonov A. A. Biological activity of 4-substituted-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles derivatives. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті акад. УАН О. І. Тихонова. Х., 2020. С. 50-51. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез)

47. Safonov A. A., Rohova Ya. I., Anuar Salma. Directed search of a new biologically active compound among 5-substituted 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Запорізький фармацевтичний форум - 2022* : матеріали Всеукр. наук.-практ. кофн. з міжнар. участю, 17-18 лист. 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 131. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез).

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	27
ВСТУП.....	29
РОЗДІЛ 1 МЕТОДИ СИНТЕЗУ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	39
1.1 Огляд сучасних напрямків синтезу похідних 1,2,4-триазолу.....	39
1.2 Актуальні напрямки функціоналізації та модифікації похідних 1,2,4-триазолу .....	82
1.3 Сучасні тенденції у дослідженні біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу .....	85
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ 4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4H- 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ ТА ЇХ 3-АЛКІЛ(АРИЛ-,ГЕТЕРИЛ-)ТІО- ПОХІДНИХ.....	97
2.1 Синтез вихідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4- триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-5-тіолу.....	97
2.2 Відновлення 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4- триазол-3-тіолів натрій борогідридом .....	105
2.3 Синтез калієвих та натрієвих солей 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)- 4H-1,2,4-триазол-3-тіолів .....	108
2.4 Синтез 4-R-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів	112
2.5 Взаємодія 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з циклічними галогенпохідними .....	126
2.6 Синтез 5,5'-(R-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)- 4H-1,2,4-триазолів).....	132
2.7 Опис експериментів.....	140
ВИСНОВКИ.....	142
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ 2-((4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3- ІЛ)ТІО)ЕТАНОЛІВ, ЕТАНОНІВ, 2-((4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4H-	

1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ЕТАНОВИХ КИСЛОТ ТА ЕСТЕРІВ, ГІДРАЗИДІВ І СОЛЕЙ НА ЇХ ОСНОВІ.....	146
3.1 Реакції утворення 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4- триазол-3-іл)тіо)етанолів.....	146
3.2 Синтез 1-(4-R <sub>1</sub> -феніл)-2-(R)-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4- триазол-3-іл)тіо)етанонів .....	152
3.3 Синтез 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3- іл)тіо)етанових кислот.....	157
3.4 Отримання естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4- триазол-3-іл)тіо)етанових кислот.....	164
3.5 Реакції гідразінолізу естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> - 1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот.....	170
3.6 Реакції солеутворення 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4- триазол-3-іл)тіо)етанових кислот.....	174
3.7 Опис експериментів.....	182
ВИСНОВКИ.....	185
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙ АЦИЛУВАННЯ, ЦИКЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ 4-(R-АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3- ТІОЛІВ ТА УТВОРЕННЯ 2((4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4 <i>H</i> -1,2,4- ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)-N-R <sub>1</sub> -ІДЕН-АЦЕТОГІДРАЗИДІВ.....	187
4.1 Реакції ацилування похідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)- 4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолів з використанням системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave.....	187
4.2 Отримання 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4- b][1,3,4]тіа-діазолів .....	196
4.3 Синтез 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3- іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразидів.....	201
4.4 Опис експериментів.....	214
ВИСНОВКИ.....	215
РОЗДІЛ 5 БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-	



(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ ТА 3-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-1 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТІОЛУ.....	217
5.1 Аналіз прогнозованої біологічної активності похідних 1,2,4-триазолів, що містять тіофен-2-ілметильний замісник. ....	218
5.2 Визначення гострої токсичності отриманих речовин.....	227
5.2.1 Визначення гострої токсичності <i>in vivo</i> експрес-методом В. Б. Прозоровського.....	227
5.2.2. Визначення гострої токсичності <i>in vivo</i> на моделі гідробіонтів данію.....	229
5.3 Вплив похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-5-тіолу на бактерії та грибки.....	234
5.3.1 Дослідження протимікробної та протигрибкової активності сполук методом серійних розведень.....	234
5.3.2 Дослідження впливу синтезованих сполук на мікобактерію штаму <i>M. bovis</i> .....	240
5.4 Дослідження впливу похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолу на центральний компонент ноцицептивної системи.....	244
5.5 Антигіпоксична активність синтезованих сполук.....	247
5.6 Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок.....	251
5.7 Вплив отриманих речовин на втомлюваність щурів.....	255
5.8 Антирадикальна та антиоксидантна активності синтезованих сполук.....	262
5.8.1 Дослідження антирадикальної активності похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолу з 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилом (DPPH) <i>in vitro</i> .....	263
5.8.2 Дослідження антиоксидантної активності методом неферментативної ініціації ВРО солями заліза(II).....	267
ВИСНОВКИ.....	269

РОЗДІЛ 6 ВСТАНОВЛЕННЯ ПАРАМЕТРІВ НЕШКІДЛИВОСТІ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НАТРІЙ 2-((4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТУ .....	271
6.1 Комп'ютерні дослідження 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти ( <b>3.24</b> ) як потенційного антиоксидантного агенту. ....	272
6.2 Дослідження гострої токсичності натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату .....	278
6.3 Встановлення середньо ефективної дози натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату .....	312
6.4 Стреспротекторна активність натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату. ....	316
ВИСНОВКИ.....	333
РОЗДІЛ 7 ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ ТА РОЗРОБКА МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ НА ПОТЕНЦІЙНУ СУБСТАНЦІЮ НАТРІЙ 2-((4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТ ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ НЕСТЕРИЛЬНИХ ФОРМ.....	335
7.1 Вивчення фармакокінетики натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату .....	335
7.2 Встановлення можливих метаболітів досліджуваної сполуки <b>3.68</b> .....	340
7.3 Розробка проєкту методів контролю якості на потенційну субстанцію натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат для виготовлення нестерильних форм .....	342
ВИСНОВКИ.....	357
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	358
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	361
ДОДАТКИ.....	394

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ	– аланінамінотрансфераза;
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт;
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВРО	– вільно-радикальне окиснення;
ГГТП	– гамаглутамілтранспептдаза;
ГЕБ	– гематоенцефалічний бар'єр;
ДК	– дієнові кон'югати;
2,4-ДНФ	– 2,4-динітрофенол;
ДСТУ	– Державний стандарт України;
ДФУ	– Державна фармакопея України;
ЕД <sub>50</sub>	– середньо ефективна доза;
ЕД <sub>макс</sub>	– максимально ефективна доза;
МБцК	– мінімальна бактерицидна концентрація;
МІК	– мінімальна інгібуюча концентрація;
МКП	– мінімальна концентрація препарату;
МФцК	– мінімальна фунгіцидна концентрація;
ПОЛ	– перекисне-окиснення ліпідів;
РСА	– рентгеноструктурний аналіз;
ТУ	– технічні умови;
ТХМ	– тетрахлоретан;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
ЯМР	– ядерний магнітний резонанс;
AUC	– площа під фармакокінетичною кривою;
CAS	– Chemical Abstracts Service;
СІ	– загальний кліренс;
DMSO	– диметилсульфоксид;

GC/MS	– газова хроматографія/мас-спектрометрія;
Kel	– константа елімінації;
LC/MS	– рідинна хроматографія/мас-спектрометрія;
MDA	– малонілдиальдегід;
MW	– мікрохвильове випромінення;
М.ч.	– часток на мільйон;
PASS	– prediction of activity spectra of substances;
T <sub>1/2</sub>	– період напіввиведення;
TBA-AP	– тіобарбітурової кислоти активні продукти;
Vd	– загальний об'єм розподілу;
QSAR	quantitative structure-activity relationship.

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дослідження

Жага людини до нового завжди вела людство до прогресу. З часом з'являються нові винаходи. Серед них можна виділити ту величезну бібліотеку нових речовин, яка поповнюється майже щодня. Досліджуючи це величезне різноманіття сполук, вчені виділяють той алмаз, який у процесі дослідження може стати діамантом фармацевтичної науки.

Роль хіміків-синтетиків, а також фармакологів у створенні нової субстанції, яка б могла слугувати у нагоді людству, не можна недооцінити. Це дуже кропітка, але корисна робота. Аби збільшити вірогідність пошуку нової високоактивної речовини серед широкого арсеналу сполук хіміки намагаються синтезувати речовини на основі ядер гетероциклічних сполук, які вже себе зарекомендували перспективними у створенні нових субстанцій.

Перспективність пошуку нових речовин на основі відомої гетероциклічної системи 1,2,4-триазолу не викликає сумніву та користується попитом вченими всього світу. Серед широкого арсеналу похідних 1,2,4-триазолу вже впроваджені в фармацевтичну практику нові препарати – Dariprazole (офтальмологічний засіб), Sitagliptin (гіпоглікемічний засіб).

Незважаючи на поширеність синтезу похідних 1,2,4-триазолу, слід відзначити, що інформація щодо отримання та фармакологічного дослідження в ряді 1,2,4-триазолів, що містять тіофен-2-ілметильний замісник, а саме похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу практично відсутня. Зважаючи на це, цілеспрямований пошук серед нових безпечних та ефективних речовин в ряді похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу є актуальним та закономірним.

Аналіз масиву даних щодо показників фармакологічної та біологічної активності похідних 5-заміщених 1,2,4-триазол-3-тіолу, які відображені в наукових працях Книша Є. Г., Панасенка О. І., Каплаушенка А. Г., D. Kumudha,

R. R. Reddy, T. Kalavathi та інших науковців показав доцільність синтезу 1,2,4-триазолів, що містять тіофен-2-ілметильний замісник, для створення оригінальних препаратів з високими показниками біологічної дії.

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

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету за темами: «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3,4-дизаміщених 3(5)-тіо-1,2,4-триазолу з антиоксидантною, антигіпоксичною, антимікробною, кардіо- та гепатопротекторною дією» (номер державної реєстрації 0118U007143) та плану держбюджетної НДР за темою «Синтез, модифікація та дослідження властивостей похідних 1,2,4-триазолу з метою створення антимікробного лікарського засобу» (№ держреєстрації 0120U101649). Дисертантом особисто синтезовані похідні 1,2,4-триазолів, що містять тіофен-2-ілметильний замісник, для яких вивчено фізико-хімічні та біологічні властивості.

### **Мета і завдання дослідження**

Основною метою роботи є спрямований пошук нових біологічно-активних речовин на основі похідних 1,2,4-триазолів, що містять тіофен-2-ілметильний замісник, як потенційних лікарських засобів з протимікробною, протигрибковою, протитуберкульозною, анагетичною, антигіпоксичною, діуретичною, актопротекторною, антирадикальною, антиоксидантною діями.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- провести аналіз наукової літератури і на основі отриманих даних розробити препаративні методи синтезу вихідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу;
- синтезувати нові 4-*R*-іденаміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли, для яких провести реакції відновлення та солеутворення;
- розробити методи синтезу 4-*R*-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазолів, а також провести алкілування синтезованих тіолів дигалогеноалканами, циклічними галогенпохідними та хлоретанолом;

- взаємодією синтезованих тіолів з  $\alpha$ -бромкетонами отримати ряд нових 1-(4-R<sub>1</sub>-феніл)-2-(R)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів;
- розробити метод синтезу 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот та отримати на їх основі солі, естери та гідразиди;
- дослідити вплив температури та часу нагрівання на утворення продуктів реакції ацилювання похідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з використанням системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave;
- провести циклізацію 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів взаємодією 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу та ароматичних і гетероциклічних кислот у середовищі фосфорхлороксиду;
- отримати нові 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразиди додаванням ароматичного або гетероциклічного альдегіду або кетону до відповідного ацетогідразиду;
- будову отриманих речовин підтвердити на основі комплексу даних сучасних методів аналізу (елементного аналізу, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією, хромато-мас-спектрометріями (LC/MS та GC/MS));
- для отриманих речовин створити банк даних, щодо біологічної дії синтезованих сполук методами *in silico*, *in vivo* та *in vitro*, а також встановити певні аспекти залежності впливу структури речовин на досліджувану активність. Найбільш фармакологічно-активні речовини рекомендувати для поглиблених досліджень з подальшою можливістю впровадження у фармацію та медицину;
- встановити параметри токсичності «сполуки-лідера», розрахувати показники середньоефективної дози, дослідити вплив найбільш активної речовини на біохімічні та гістологічні показники, а також отримати результати поведінкових тестів на моделі іммобілізаційного 6-год стресу з метою виявлення стреспротекторних властивостей;

– визначити фармакокінетичні параметри й ідентифікувати можливі метаболіти, а також розробити проєкт методів контролю якості для «сполуки лідера».

*Об'єкт дослідження.* Розробка способів синтезу, вивчення реакційної здатності, хімічних, фізико-хімічних, фармакологічних, біологічних, біохімічних та токсикологічних властивостей серед 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу та продуктів їх хімічної модифікації.

*Предмет дослідження.* 4-Аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіол та продукти їх хімічної модифікації.

### **Методи дослідження**

Для синтезу сполук застосовувались загальні методи традиційного органічного синтезу; для підтвердження будови, індивідуальності та ступеня чистоти отриманих речовин використані сучасні фізико-хімічні методи (елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія (LC/MS та GC/MS), <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопія, потенціометрія). Для проведення *in silico* досліджень використовувались програми – MarvinSketch, OpenBabel, плагін DockingPie Vina PyMOL, SWISS ADME. Для дослідження фармакологічної та біологічної дії використовувались методи *in vitro* та *in vivo* скринінгу, біоаналітичні дослідження та методи математичної статистики з використанням персонального ПК та ліцензійного пакету MS Office 365 ProPlus та «Statistica® 6.0».

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше проведено ґрунтовний аналіз у сфері органічного синтезу, а також досліджено особливості будови, фізико-хімічних, біологічних та фармакологічних параметрів похідних 1,2,4-триазолів, що містять тіофен-2-ілметильний замісник. У результаті експериментальних досліджень отримано 270 речовин (з яких 268 вперше) похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу. Будову і



індивідуальність отриманих сполук доведено сучасними фізико-хімічними методами аналізу, а також досліджено протимікробну, протигрибкову, протитуберкульозну, аналгетичну, антигіпоксичну, діуретичну, актопротекторну, антирадикальну, антиоксидантну активності.

Вперше проведено розробку препаративних методів синтезу вихідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу та отримані нові 4-*R*-іденаміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли, для яких вивчені реакції відновлення та солеутворення.

Синтезовані раніше не описані в літературі 4-*R*-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазоли, 3-(*R*-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазоли, 3-((*R*-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміни, 5,5'-(*R*-диілбіс(сульфанди-іл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазоли, а також 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноли.

Обґрунтовано та отримано ряд нових 1-(4-*R*<sub>1</sub>-феніл)-2-(*R*)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів взаємодією синтезованих тіолів з  $\alpha$ -бромкетонами.

Розроблено метод синтезу нових 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот та отримано на їх основі фармакологічно перспективні солі, естери та гідразиди.

Вперше досліджено вплив температури та часу нагрівання на утворення продуктів реакції ацилування похідних 4-(*R*-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з використанням системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave, а також оптимізовано наявні методи циклізації 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з ароматичними або гетероциклічними кислотами у 6-*R*-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли.

Досліджено реакції отримання нових 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-*N'*-*R*-іденацетогідразидів.

Новітніми фізико-хімічними методами аналізу встановлено структуру та індивідуальність отриманих речовин.

Проведено планування й аналіз біологічних та фармакологічних випробувань отриманих речовин та отримано нову базу даних щодо залежності біологічної дії від хімічної структури. Виявлено малотоксичну та фармакологічноактивну сполуку, яку рекомендовано для подальших досліджень з можливістю впровадження у фармацевтичну та медичну практики.

Вперше досліджено параметри гострої токсичності «сполуки-лідера» та вплив високих доз речовини на біохімічні та гістологічні показники, розраховано показники середньоефективної дози. Визначено фармакокінетичні параметри, а також досліджено можливі метаболіти. Експериментально проаналізовано вплив «сполуки-лідера» на біохімічні та гістологічні показники, а також отримано результати поведінкових тестів на моделі іммобілізаційного 6-годинного стресу з метою виявлення стреспротекторних властивостей.

Вперше розроблено проєкт методів контролю якості для найбільш активної субстанції – натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату для виготовлення нестерильних форм.

Наукову новизну дисертаційної роботи підтверджено 3 патентами України на винахід та 3 патентами на корисну модель.

### **Практичне значення отриманих результатів**

Розроблені препаративні методики синтезу нових похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу, встановлені параметри токсичності та фармакологічної активності синтезованих речовин, що дозволяє сформувати ґрунтовну базу даних, якою можуть в подальшому користуватись науковці в процесі створення високоефективних препаратів.

Створення стратегічної основи масиву нових синтетичних речовин дозволило розширити пошук нових сполук із протимікробною, протигрибковою, протитуберкульозною, аналгетичною, антигіпоксичною,

діуретичною, актопротекторною, антирадикальною, антиоксидантною активностями.

На основі комплексних фізико-хімічних та поглиблених фармакологічних досліджень запропоновано потенційний стреспротекторний засіб, який стимулює працездатність натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат.

Для вищевказаної речовини розроблено та апробовано проєкт методів контролю якості, в якому відзначено дані щодо основної характеристики, методів ідентифікації та кількісного визначення основної сполуки та можливих супутніх домішок, належні умови зберігання та граничний термін придатності. Досліджено специфічну активність, гостру токсичність та вплив високих доз речовини на біохімічні та гістологічні показники.

Результати синтезу, а також досліджень біологічної та фармакологічної дії впроваджено в науково-педагогічний процес ряду закладів вищої освіти України: кафедр фармацевтичної хімії, аналітичної хімії, органічної і біоорганічної хімії, біологічної хімії, фізичної та колоїдної хімії Запорізького державного медичного університету; кафедри хімії Запорізького національного університету; кафедри хірургії та акушерства, кафедри загальної та біологічної хімії Полтавської державної аграрної академії; кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології Національного фармацевтичного університету (дод. А.1-А.23).

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням автора. У ході роботи над дисертацією особисто автором здійснено аналіз та узагальнено наявні методи синтезу та біологічну дію в ряді 1,2,4-триазолів, сформульовано мету дослідження, шляхи її реалізації, планування та виконання експериментальної частини роботи, проведено статистичну обробку й узагальнення отриманих результатів, сформульовано основні положення та висновки, які захищаються. Визначено та розроблено науково-методичні

підходи щодо синтетичного напрямку, підтвердження будови та біологічної дії похідних 1,2,4-триазолу, що містять тіофен-2-ілметильний замісник.

Співавторами наукових публікацій є науковці, разом з якими проводилися спільні дослідження фізико-хімічних, біологічних та фармакологічних властивостей синтезованих сполук.

Дослідження біологічної дії синтезованих сполук проведено на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм ЗДМУ (керівник д. фарм. н., доцент Щербина Р. О.), на базі віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету (керівник, заступник директора ННІПФ к. б. н. Литкін Д. В., співкерівник дослідження, д. вет. н., доцент Ващик Є. В., відповідальний виконавець, к. б. н., Лар'яновська Ю. Б., аспірант Демяненко Д. В.), кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ (відповідальний виконавець д. фарм. н., доцент Пругло Є. С.), кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ (відповідальний виконавець к. мед. н., доцент Поліщук Н. М.), кафедрі епізоотології та інфекційних хвороб тварин та кафедрі рослинництва ДДАЕУ (відповідальні виконавці к. вет. н., доцент Зажарський В. В., Іжболдін О. О.), кафедрі аналітичної хімії ЗДМУ (завідувач кафедри д. фарм. н., професор Васюк С. О., к. фарм. н., доц. Медведєва К. П.) та кафедрі фізколоїдної хімії ЗДМУ (завідувач кафедри д. фарм. н., професор Каплаушенко А. Г., д. фарм. н., доцент Варинський Б. О.)

Співавторами наукових праць є науковці, які захистили дисертації: Данільченко Д. М. «Синтез, будова, хімічні перетворення та біологічна активність 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-триазл-3-тіонів» (Запоріжжя, 2018 р.), Одинцова В. М. «Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 3-(адамantan-1-ІЛ)-1*H*-та 3-(адамantan-1-ІЛ)-4-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тіонів» (Запоріжжя, 2018 р.), Пругло Є. С. «Синтез та біологічні властивості 3-*S*-заміщених 5-*Alk*-(*Ar*-,*Het*-)-4(*H*)-*R*-1,2,4-триазолу» (Запоріжжя, 2019 р.), Ващик Є. В. «Теоретично-експериментальне обґрунтування системи контролю асоційованого перебігу псевдомонозу птиці» (Харків, 2019),

Сугак О. А. «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості s-похідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазолів» (Запоріжжя, 2019 р.), Щербина Р. О. «Спрямований синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей нових похідних 4-R-5-(морфолінометил)-3-тіо-1,2,4-тріазолів» (Запоріжжя, 2021 р.), Гоцуля А. С. «Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряду *N*- та *S*-заміщених 1,2,4-тріазол-3-тіолу, які містять ядро піролу, піразолу, пурину та ксантину» Запоріжжя, 2021 р.

### **Апробація матеріалів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на вітчизняних та закордонних науково-практичних конференціях різного рівня: III Регіональна науково-практична конференція з всеукраїнською участю «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (29 листопада 2014 р., Запоріжжя), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю. «Сучасні аспекти медицини і фармації-2015» (14-15 травня 2015 р., Запоріжжя), VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (13-16 вересня 2016 р., Харків), I Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (30-31 березня 2017 р., Харків), IV Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (12-13 берез. 2020 р., Харків), Міжнародна науково-практична дистанційна конференція, присвячена 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (16 квітня 2021 р., Харків), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022» (17-18 листопада 2022 р., Запоріжжя).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр Запорізького державного медичного університету 03 березня 2023 року.

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 47 наукових праць, у тому числі 27 статей (22 статті у наукових фахових виданнях України та інших країн, з яких 5 входять до наукометричної бази Scopus, 2 входять до наукометричної бази Web Of Science), 3 патентів України на винахід та 3 патенти України на корисну модель, 14 тез доповідей.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 426 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, шести розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел та 3 додатків (23 акти впроваджень). Обсяг основного тексту 296 сторінок, робота проілюстрована 60 таблицями, 226 рисунками. Список використаних джерел містить 289 найменувань, з них 100 кирилицею та 189 латиною.

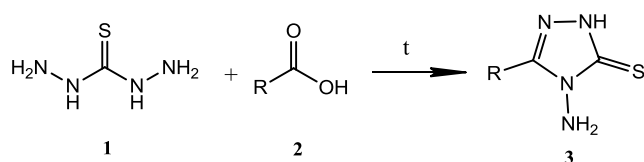
## РОЗДІЛ 1

МЕТОДИ СИНТЕЗУ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

## 1.1 Огляд сучасних напрямків синтезу похідних 1,2,4-триазолу

Хімія гетероциклічних систем є окремою галуззю органічної хімії з довгою історією та великими перспективами. Кільцева система 1,2,4-триазолу безперервно привертає інтерес вчених-хіміків, а також фармацевтів і фармакологів щодо створення нових біологічно активних субстанцій та лікарських засобів через її універсальний потенціал взаємодії з біологічними мішенями та системами. Сьогодні відомо, що похідні 1,2,4-триазолу володіють антибактеріальною, протигрибковою, протизапальною, протисудомною, протівірусною, протитуберкульозною, антиоксидантною та протираковою дією. Також їм притаманна аналгетична, антипротозойна, антипроліферативна, антигіпертензивна, антидепресивна, заспокійлива та антигістамінна активність, а також гепатопротекторна, гіпоглікемічна, діуретична і жарознижувальна дія.

3-Алкіл-, арил- або гетерилпохідні 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу можна синтезувати різноманітним способом. Одним з сучасних методів є нагрівання тіокарбонітрилу з карбоновими кислотами. Хімічна взаємодія проводиться за температури 165-170°C протягом 30 хв (рис. 1.1). Наступний етап передбачає додавання нагрітої до кипіння води з наступним фільтруванням утвореного осаду через 24 год [127, 183, 214, 251]. Нагрівання з алкілкарбоновими кислотами відбувається протягом 4 год [101].



R = метил, етил, *n*-пропіл, індол-3-іл, тіофен-2-іл, 2-гідрокси-2-феніл

Рис. 1.1. Схема синтезу 3-R-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів

Badr S. та Varwa R. M. запропонували метод синтезу 5-нітрофуран-похідного 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу **6** з використанням як вихідних сполук тіокарбонгідразиду **5** та 5-нітрофуран-2-карбонової кислоти за допомогою одностадійної процедури з утворенням цільового продукту реакції з виходом 78% (рис. 1.2). Хімічна взаємодія проводилась на олійній бані при нагріванні до 170-180°C протягом 0,5 год. Продукт реакції **6** мав великий потенціал для подальшої модифікації ароматичними альдегідами, алкіл/арилізотіоціанатами або фенацилбромідами шляхом конденсації з отриманням тіадіазолу або тіадіазинових конденсованих триазолів із сильною цитотоксичністю щодо гепатокарциноми (Нер-G2) та пухлини товстої кишки людини клітинних ліній НСТ-116 [122].

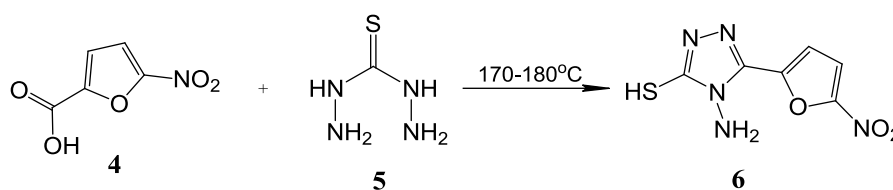


Рис. 1.2. Схема синтезу 4-аміно-5-(5-нітрофуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу

Так само як і карбоксильна група активну участь у формування 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолового фрагмента може виконувати і складноестерна група [101]. Удосконалення даної реакції запропоновано Navabeh N. та ін. [112]. Зазначену взаємодію пропонується каталізувати магнітними наночасточками. Магнітні властивості дозволяють легко відновлювати каталізатор за допомогою зовнішнього магнітного поля. Вибір зазначено наукової групи пав на наночасточки Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, що відомий за своєю порівняно значною каталітичною поверхнею, є екологічно безпечним та нетоксичним. Реакція проводилась у 60% етанолі при нагріванні протягом 30 хв – 1 год. Вихід продукту реакції склав від 92% до 97% (рис. 1.3).



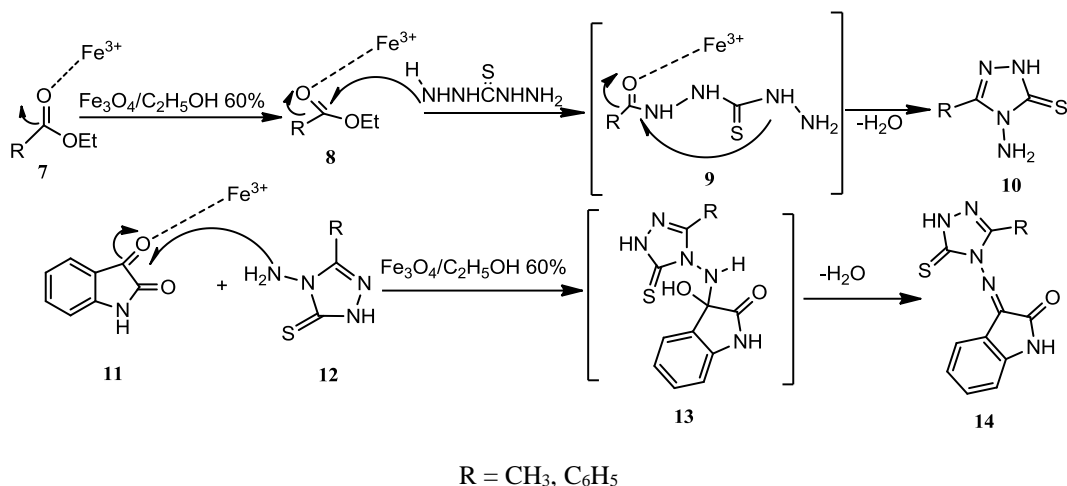
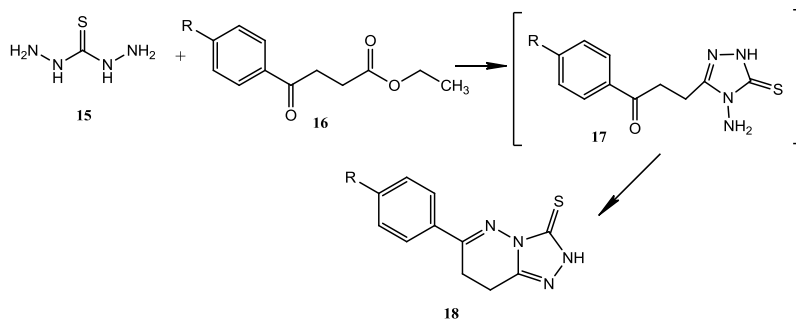


Рис. 1.3. Схема одержання похідних 1,2,4-триазолу з естерів та тіосемікарбазиду за участю нанокаталізатору Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

Один з варіантів залучення карбонільних сполук у реакцію з тіосемікарбазидами розглядає можливість використовувати  $\gamma$ -кетоестери. Зазначене перетворення було досліджено науковою групою Tehrani К. Н. М. Е. та ін. [112]. Реакція проводиться за участю кетоестерів в безводному етанолі при нагріванні до кипіння впродовж однієї доби (рис. 1.4).



R = феніл, 2-гідрокси-2-феніл, тіофен-2-іл, індол-3-іл

Рис. 1.4. Схема взаємодії тіокарбогідразида з етиловим естером  $\gamma$ -кетокарбонових кислот

Проміжний продукт зазначеного хімічного перетворення, а саме 3-(4-аміно-5-тіо-1,2,4-триазол-3-іл)-1-(R-феніл)пропан-1-он виділити не вдається – відбувається внутрішньомолекулярна циклізація з утворенням 6-R-феніл-[1,2,4-триазоло]-[4,3-*b*]піридазин-3-тіонів [112].

На основі реакції нуклеофільного приєднання-відщеплення за активної участі 1,4-дипоксидних тіосемікарбазиду та 2,3,5,6-тетрахлоро-1,4-бензохінону створено ряд діазенілпохідних 1,2,4-триазол-3-тіону. Вихідні сполуки розчинялись в ацетонітрилі з поступовим додаванням трифенілфосфіну та триетиламіну. Реалізація процесу при 80°C дозволяє одержувати продукт з виходом до 88% (рис. 1.5) [152].

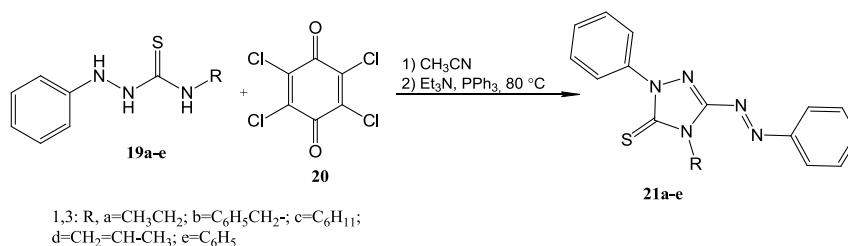


Рис. 1.5. Схема синтезу діазенілпохідних 1,2,4-триазол-3-тіону

Значні можливості під час формування похідних 1,2,4-триазолу надає використання реакції взаємодії амідів та алкіл-, арил- і гетерилкарбонових кислот. Через деякий час до реакційного середовища додається монопохідне гідразину. Перший етап зазначеної взаємодії відбувається за участю суміші 1-(*bis*(диметиламіно)метиле)-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]піридин-3-оксид гексафторофосфату (HATU) та *N,N*-диізопропілетиламіну (DIPEA) в середовищі ДМФА протягом 2-18 год при 25°C. Другий етап передбачає проведення реакції взаємодії з похідними гіразину у півторакратному надлишку в ацетатнокислому середовищі впродовж 1-3 год (рис. 1.6) [211].

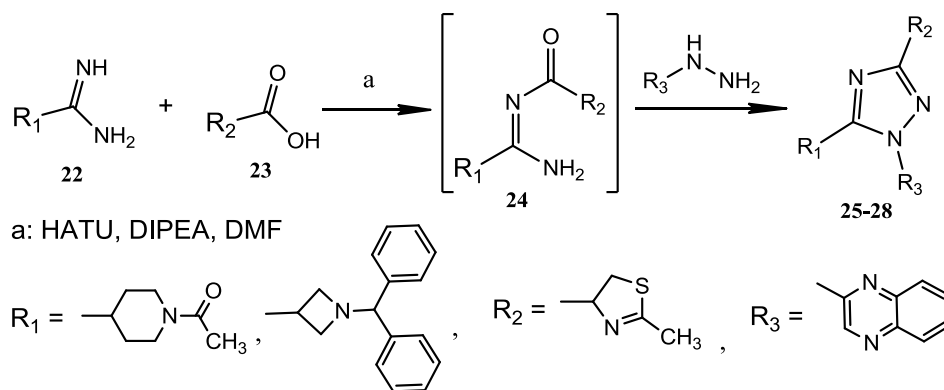


Рис. 1.6. Схема синтезу 1,3,5-похідних 1,2,4-триазолу з амідів та карбонових кислот

З метою створення аналогів триазоловмісних біологічно активних сполук, виділених з грибів *Penicillium paneum*, було розроблено однореакторний метод синтезу дипохідних 1,2,4-триазолу. Наукова група (А. Satyanarayana Reddy та ін.) з метою створення проміжного ациламідину використали як вихідні речовини 4-гідроксифенілетанову кислоту та формамідін гідрохлорид. Було доведено, що присутність основи *N,N*-діізопропілетиламіну сприяє перебігу зазначеної взаємодії. Як реакційне середовище було обрано диметилформамід. І це вибір був пов'язаний з здатністю якісно та повно розчиняти вихідні речовини. Реакція відбувалась без нагрівання з максимальним виходом за 18 год. Використовуючи гідразинілбензенову кислоту з електродонорними та електроакцепторними замісниками у *орто*-, *мета*- та *пара*-положеннях було створено ряд аналогів пеніпанойду А (рис. 1.7) [114].

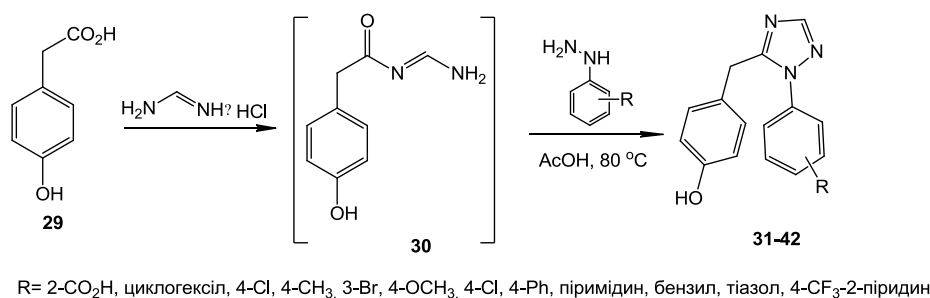


Рис. 1.7. Схема синтезу дипохідних 1,2,4-триазолу з утворенням проміжного ациламідинового похідного

Один з варіантів удосконалення зазначеного хімічного перетворення передбачає використання паладій-каталізованого карбонілювання з метою одержання ациламідинів, які на наступній стадії в реакції взаємодії з гідразинами утворювали відповідні 1,2,4-триазоли [106]. Як джерело чадного газу був використаний твердий молібден гексакарбоніл. Як середовище використовувався ДМФА, реакція проводилась з додаванням триетиламіну при нагріванні до 80-100°C протягом 2 год (рис. 1.8).

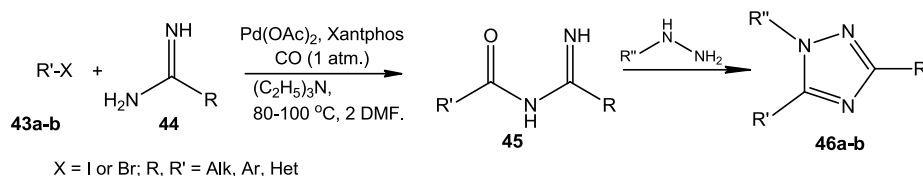


Рис. 1.8. Схема синтезу трипохідних 1,2,4-триазолу

За допомогою аміднів також одержують і дипохідні 1,2,4-триазолу (рис. 1.9). З цією метою використовують взаємодію з диметилформамідом у присутності купрум (II) хлориду та калій *орто*-фосфату при контакті з Оксигеном повітря. Реакція проводиться протягом 14 год при 100°C. Вихід продукту реакції склав від 72% до 92% [132].

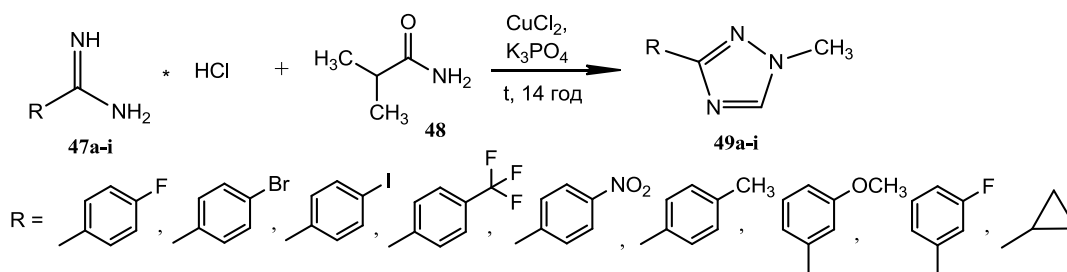
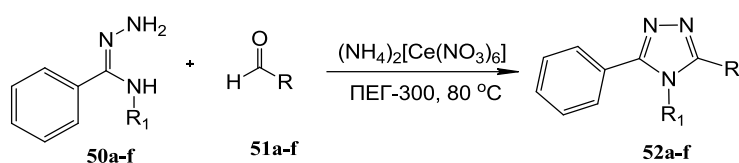


Рис. 1.9. Схема синтезу похідних 1,2,4-триазолу з аміднів та ДМФА

Зручним методом синтезу, що дозволяє одержувати 3,4,5-трипохідні 1,2,4-триазолу, є взаємодія аміднів з ароматичними альдегідами. Так, Mangarao Nakka та ін. дослідили умови перебігу хімічної взаємодії бензальдегіду і його алкіл- та галогензаміщених з *N*-арилбензамідразонами. Як найбільш оптимальний розчинник був запропонований ПЕГ-300, реакція значно прискорювалась у присутності  $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$ . Оптимальною температурою процесу була визнана 80 °C. Реакція завершувалась протягом 1-2 год [234]. Зазначений метод привертає увагу дешевизною каталізатора та еко-безпечним розчинником. (рис. 1.10).

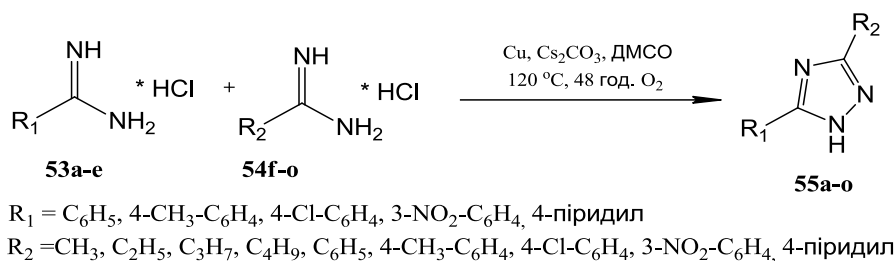


R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,

Рис. 1.10. Схема синтезу 3,4,5-трипохідних 1,2,4-триазолу з амідразонів та альдегідів

Сформувані фрагмент 1,2,4-триазолу також можливо при безпосередній взаємодії молекул амідинів між собою. Зазначене перетворення передбачає нуклеофільну атаку за участі аміногрупи однієї молекули атома Карбону іншої молекули. Реакція проводиться у присутності порошкоподібного Купрума, цезій карбонату в середовищі ДМСО при нагріванні до 120°C протягом 24-48 год. Роль Купрума полягає у формуванні проміжної внутрішньокмплексної сполуки з лігандами реагентів. Вихід продукту хімічної взаємодіє складає інтервал 61-91% (рис. 1.11).



R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-піридил

R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-піридил

Рис. 1.11. Схема синтезу похідних 1,2,4-триазолу з амідинів різної природи при їх безпосередній взаємодії

Порівняльне проведення даної взаємодії в атмосфері N<sub>2</sub> за відсутності порошкоподібного Купрума не дало утворення бажаного продукту реакції [269].

Шлях до одержання похідних 1,2,4-триазолу також може бути прокладений через взаємодію амідинів та нітрилів участю 1,10-фенантролін-функціоналізованої гетерогенної системи у комплексі з купрум(I) бромідом (Phen-MCM-41-CuBr). Процес відбувається у присутності цезій карбонату в

середовищі ДМСО при нагріванні до 120°C протягом 24 год [288]. За таких умов перебігу хімічного процесу вихід продукту реакції сягає 88%. (рис. 1.12).

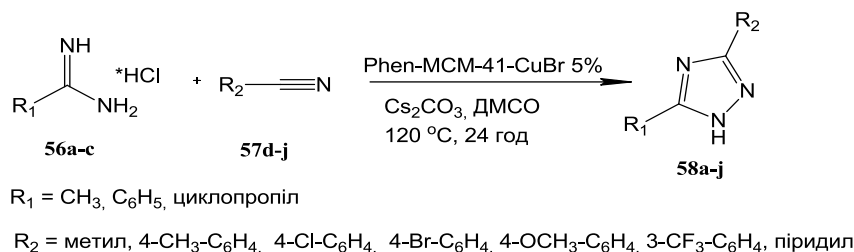


Рис. 1.12. Схема каталізованого комплексом Cu(I) синтезу похідних 1,2,4-триазолу з амідів та нитрилів

Olivier Lorthioir та ін. досить ґрунтовно дослідили одержання похідних 1,2,4-триазолу шляхом взаємодії ароматичних або гетероароматичних амідів, захищених амінокислот та (2-гідроксиетил)гідазину. Реакція відбувається за участю суміші 1-(*bis*(диметиламіно)метилен-1,2,3-триазоло[4,5-*b*])піридин-3-оксид гексафлуорофосфату (HATU) та *N,N*-диізопропілетиламіну (DIPEA) (1,2:3) в середовищі ДМФА протягом 12 год за кімнатної температури. HATU дозволив успішно реалізувати процес ацетилювання аміногрупи вихідного амідину [111]. Утворений продукт реакції на наступній стадії був використаний в реакції взаємодії з 2-гідазиноетанолом. Реакція проводилась в середовищі кислоти етанової при нагріванні до 130°C протягом однієї год. Таким чином вдалось сформувати *трет*-бутил ((1-(2-гідроксиетил)-3-(арил-, гетерил)-1,2,4-триазол-5-іл)метил)карбамат (рис. 1.13).

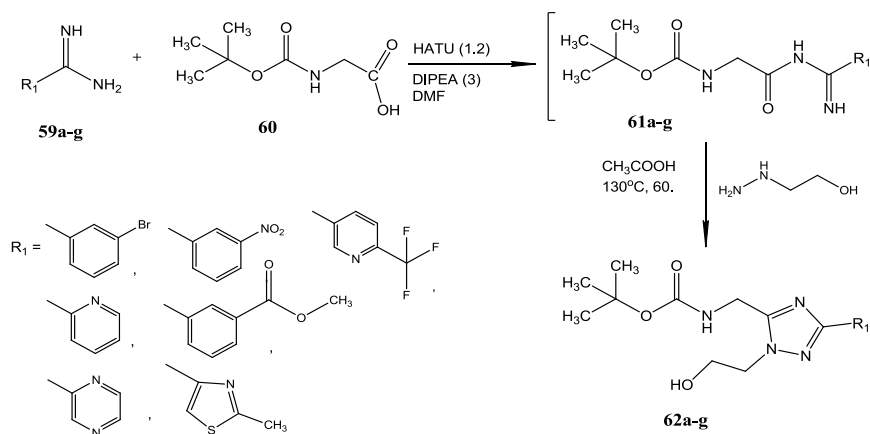


Рис. 1.13. Схема синтезу 1,3,5-трипохідних 1,2,4-триазолу з амідів, амінокислот та (2-гідроксиетил)гідазину

Перспективним у сенсі пошуку біологічно активних сполук є поєднання хінолінового та 1,2,4-триазолового фрагментів. Зазначене комбінювання може в перспективі привести до проявлення антимікробної активності. Зазначений напрямок створення хінолілпохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу було використано науковим колективом під головуванням R. G. Vaghasiya. Для одержання цільового продукту реакції на першій стадії суміш 2-R-6-(R<sub>1</sub>-хінолін)-4-карбонової кислоти та тіонілхлориду в 1,4-діоксані нагрівали протягом 3 годин. З виділеним хлороангідридом 2-R-6-(R<sub>1</sub>-хінолін)-4-карбонової кислоти проводили гідразиноліз. Наступна стадія передбачала активну участь карбон дисульфід та калій гідроксиду у спиртовому середовищі у реакції взаємодії з синтезованим гідразидом 2-R-6-(R<sub>1</sub>-хінолін)-4-карбонової кислоти. Наступний етап роботи передбачав знову взаємодію гідразином в середовищі етанолу [265]. Синтезований продукт реакції було кристалізовано з метанолу (рис. 1.14).

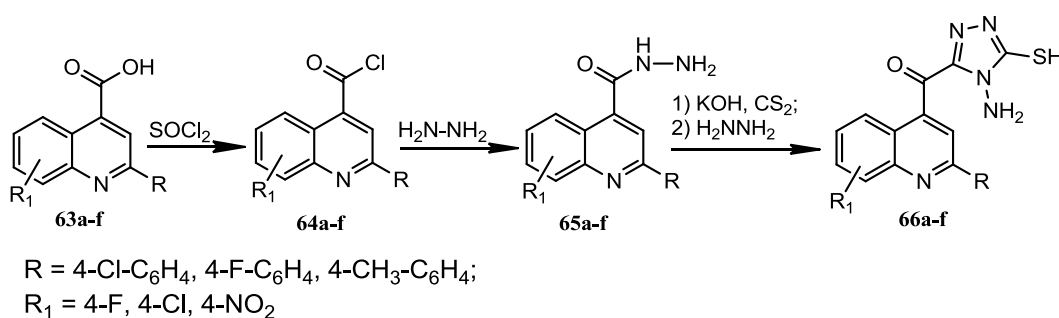


Рис. 1.14. Схема синтезу 4-аміно-5-(6-R<sub>1</sub>-2-(4-R-хінолін-4-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу

Схожа комбінація з 1,2,4-триазоловим циклом представлена у науковій праці турецького наукового колективу під загальним керівництвом Sule Seylan. Шлях одержання цільового продукту пов'язаний з поетапним перетворенням вихідної 1-етил-7-метил-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтириден-3-карбонової кислоти на естер, гідразид, відповідні етил- або бензилгідразинокарботіоаміди з наступною лужною гетероциклізацією. Відмінністю зазначеної роботи від схожих подібних перед усім полягала у використанні мікрохвильового опромінення на всіх етапах створення цільового продукту реакції (рис. 1.15).

Так, класичну стадію естерифікації вдалося скоротити до 15 хв за умови нагрівання до 100°C [179].

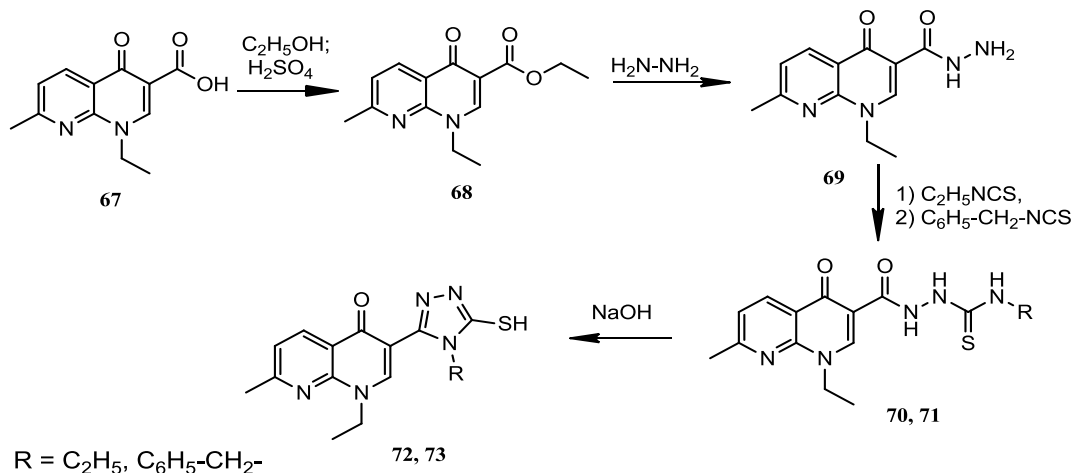


Рис. 1.15. Схема синтезу 1-етил-3-(3-меркапто-4-R-1,2,4-триазол-5-іл)-7-метил-1,8-нафтиридин-4-ону за умов мікрохвильового опромінення

Синтезований 1-етил-3-(3-меркапто-4-R-1,2,4-триазол-5-іл)-7-метил-1,8-нафтиридин-4-он надалі був використаний у реакціях Манніха за участю різноманітних амінів при мікрохвильовому опроміненні, що дозволило одержати ряд сполук з вираженою антимикробною активністю [179].

Жвавий інтерес викликає дослідження властивостей молекул, які поєднують в своїй структурі 1,2,4-триазольний та фторхінолоновий фрагменти. Наприклад, зазначеному напрямку досліджень присвячений ряд наукових праць. Так, в роботі S. Jubie, P. Prabitha, R. Rajesh Kumar та ін. як вихідну речовину було обрано офлоксацин, який було використано в реакції естерифікації з етанолом з наступним гідразінолізом [142]. Наступний етап перетворення був проведений за участі водно-спиртового розчину калій гідроксиду з поступовим додаванням карбон дисульфід. В процесі нагрівання протягом 18 год було сформовано 1,3,4-оксадіазол-3-тіонний фрагмент, який надалі за участю гідразину було трансформовано у 1,2,4-триазол-3-тіонний цикл (рис. 1.16).



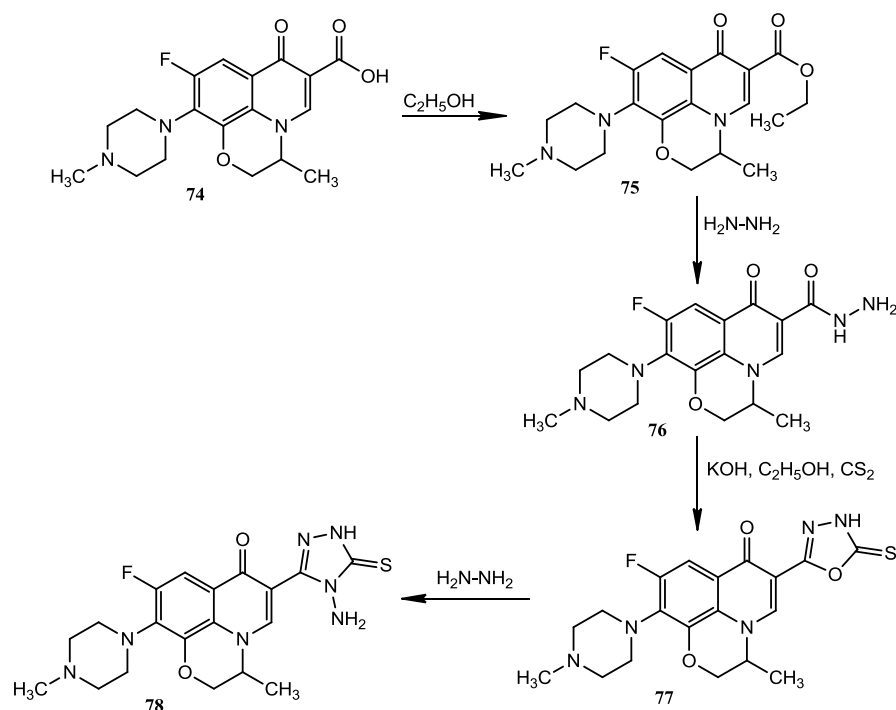


Рис. 1.16. Схема синтезу 6-(4-аміно-3-тіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазол-5-іл)-9-фтооро-3-метил-10-(4-метилпіперазин-1-іл)-2,3-дигідро[1,4]оксазино-[2,3,4-іл]хінолін-7-ону

Сучасна медична хімія значну увагу приділяє створенню на основі безпосередньо поєднаних піримідинового та 1,2,4-триазолового фрагментів біологічно активних субстанцій. Так, в роботі Wu W.-N. Продемонстровано поетапний алгоритм створення цільового продукту, починаючи зі стадії формування піримідинового фрагменту. Як вихідну речовину було використано ціаноацетамід, який за участю фосфор оксихлориду в середовищі ДМФА було перетворено у 2-((диметиламіно)метил)малонітрил та в подальшому трансформовано у 4-аміно-2-метилпіримідин-5-карбонітрил за допомогою ацетоїмідаміду гідрохлориду. В зазначеному продукті реакції ціаногрупа була перетворена у карбоксильну в лужному середовищі з подальшою естерифікацією та гідразинолізом. Із синтезованим 4-аміно-2-метилпіримідин-5-карбогідразидом була проведена реакція з карбон дисульфідом у лужно-спиртовому середовищі (рис. 1.17). Наступна реакція з гідрaziном призвела до

формування цільового 4-аміно-5-(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу [255].

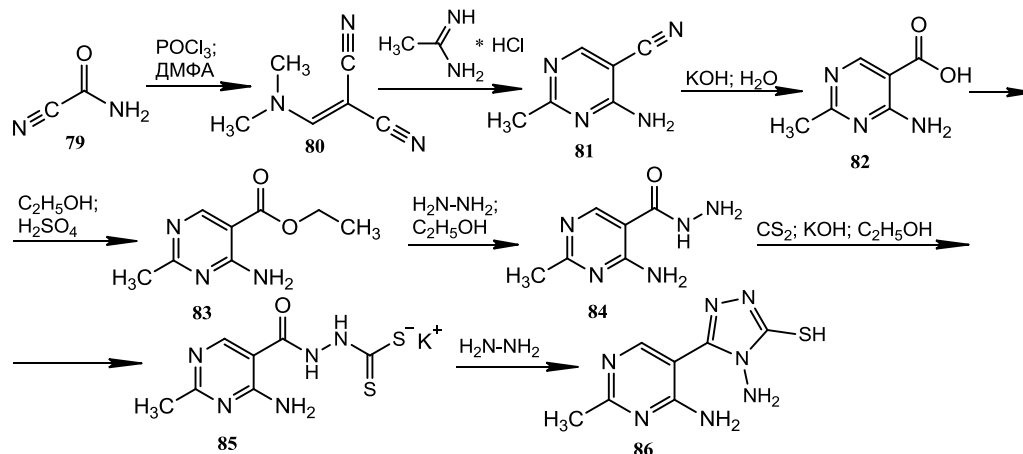


Рис. 1.17. Схема синтезу 4-аміно-5-(4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу

Поєднання 5-амінопіразолового фрагменту з 1,2,4-триазоловим дозволяє одержувати високоперспективні в біологічному плані сполуки.

Так, Fadaly W. A. A. та ін. реалізували на практиці зазначену ідею першочерговим формуванням 5-амінопіразолового синтону в реакціях взаємодії етил-2-ціано-3-етокси-2-бутаноату або етил-2-ціано-3-етоксі-акрилату з еквівалентною кількістю відповідного фенілгідрозину в середовищі безводного етанолу при нагріванні протягом 2 год. Синтезований продукт реакції має естерну групу, що в подальшому дозволило успішно реалізувати гідразиноліз. В подальшому була проведена реакція з фенілізотіоціанатом в середовищі безводного етанолу при нагріванні протягом 2 год. Наступний етап – лужна гетероциклізація за участі водного розчину натрій гідроксиду протягом 4 год при нагріванні [189] (рис. 1.18).

Взаємодія 2,2,2-трихлоретилімідатів з амідразонами ефективно сприяє утворенню 3,4,5-трипохідних 1,2,4-триазолу [270]. Реакція проводиться в середовищі поліетиленгліколю (PEG) у присутності *para*-толуолсульфонової кислоти (PTSA), яка виконує роль каталізатора (рис. 1.19).

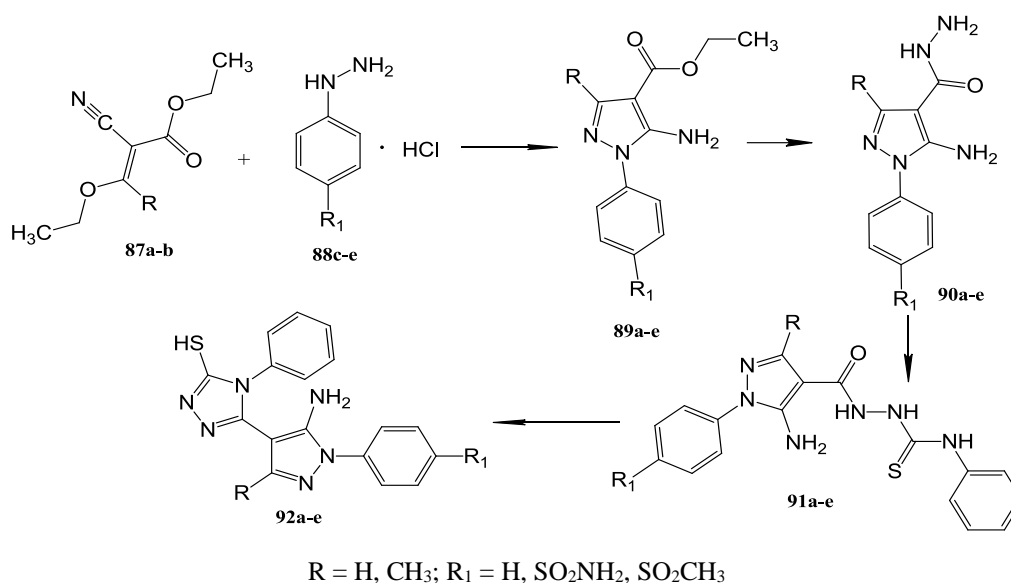


Рис. 1.18. Схема синтезу 5-(5-аміно-3-R-1-(4-R<sub>1</sub>-феніл)піразол-4-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіолу

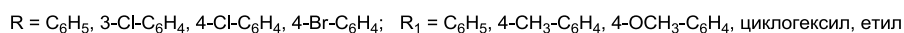
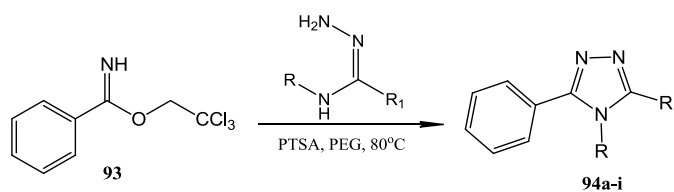


Рис. 1.19. Схема синтезу 3,4,5-трипохідних 1,2,4-триазолу з 2,2,2-трихлороетил імідатів та амідразонів

Mondal S. та ін. запропоновано метод тіоціанування гідразонів за участю амоній персульфату, що дозволяє виділити внутрішні солі 5-меркапто-1,2,4-триазолу. З метою встановлення вірогідного механізму зазначеного хімічного перетворення як вихідну сполуку обрано 1-піперидиніл гідразон з фрагментом бензальдегіду та його похідних. (рис. 1.20). Визначено, що з найбільшим виходом дана реакція відбувається у присутності рівноеквівалентних кількостей амоній тіоціанату (тіоціанатууючий реагент) та амоній персульфату (реагент-окисник) в середовищі 1,2-дихлороетану за кімнатної температури протягом 3 год [187].

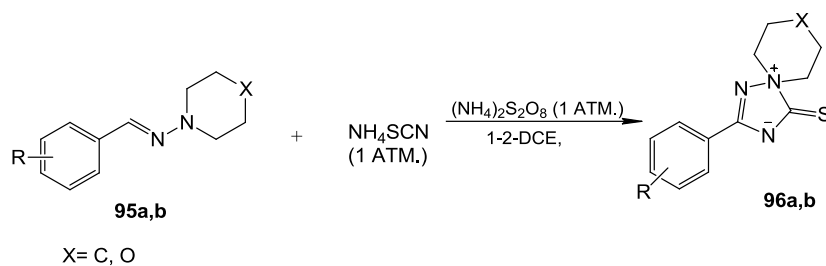


Рис. 1.20. Схема синтезу внутрішніх солей 1,2,4-триазол-3-тіолу

Ashraf A. A. та ін. у своїй роботі описують синтез 1,3,5-трипохідних 1,2,4-триазолу за участю *N*-ариламідразонів та етилазидокарбоксилатів у присутності каталітичної кількості триетиламіну в середовищі безводного етанолу при нагріванні. Реакція ґрунтується на окисленні етанолу за сприянням діетилазодикарбоксилату з трифенілфосфіном у ацетальдегід (реакція Міцунобу), який потім реагує з амідразонами, утворюючи відповідні похідні 1,2,4-триазолу: або з алкільним та арильним замісниками за 3 і 5 положеннями 1,2,4-триазолу або з арильними замісниками за вказаними положеннями. Зазначений процес можна розглядати як циклоконденсацію [2+3] за активної участі окислених форм амідразонів [212]. Змінюючи етанол на толуєн, можна вплинути на переважання арильних замісників за 3 та 5 положеннями триазольного фрагменту (рис. 1.21).

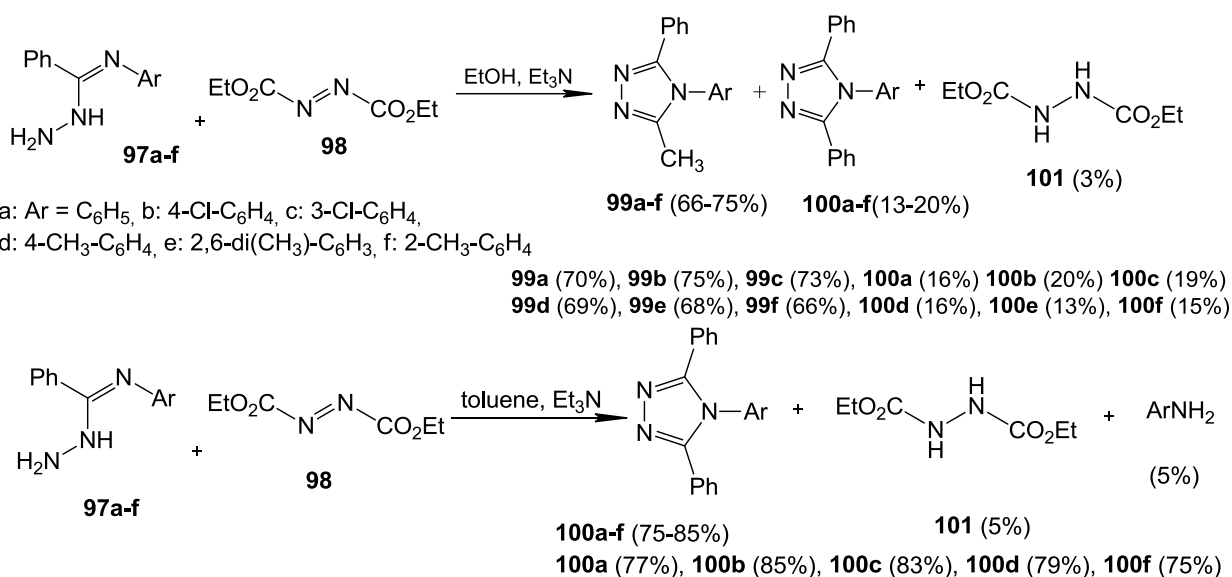


Рис. 1.21. Схема синтезу 1,3,5-трипохідних 1,2,4-триазолу на основі реакції Міцунобу

З метою створення біологічно активної субстанції з протираковою активністю Leila Etami та ін. було синтезовано ряд монопохідних 1,2,4-триазолу. Методологія та напрямок синтетичних досліджень визначались структурою таких відомих лікарських засобів як анастразол та летрозол. Початковий етап передбачав одержання похідних фенацил хлориду в реакції Фріделя-Крафтца ацилюванням моно- та дипохідних бензена хлороацетил хлоридом у присутності алюміній хлориду. Наступний етап полягав у взаємодії продукту реакції ацилювання безпосередньо з 1,2,4-триазолом у присутності натрій гідрогенкарбонату. Подальша функціоналізація одержаних сполук проходила за участю бензил броміду або бензгідріл броміду в присутності натрій гідриду в середовищі ацетонітрилу. Наступне відновлення сполук за методом Гуанг-Мілона дозволило одержати цільові продукти реакції. Перетворення виконувалось за участю гідразин гідрату та калій гідроксиду.

Один з паралельних напрямків запропонованого синтетичного перетворення передбачав вивчення умов реакції взаємодії фенілкарбонільного похідного 1,2,4-триазолу з похідними 2-хлоро-1,2-дифенілетанону та 2-хлоро-1-фенілетанону [143]. Проведені дослідження дозволили з високими виходами одержати 1,3-дифеніл-2-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-1-они (**107a-e**), 1-(1,3-дифенілпропан-2-іл)-1,2,4-триазоли (**108a-c**) та 1,4-дифеніл-2-(1,2,4-триазол-1-іл)бутан-1,4-діони (**109 a-f**) (рис. 1.22).

Досліджено умови формування кумаринілопохідних 1,2,4-триазолу з вихідних 2-((4-метил-2-оксохромен-7-іл)окси)ацетогідрозиду та 2-(7-гідрокси-2-оксохромен-4-іл)ацетогідрозиду за участі різних алкіл- та арилізотіоціанатів [186]. Реакція здійснювалась у евтектичній суміші холін хлориду та сечовини у співвідношенні 1:2 та у суміші холін хлорид : *N*-метилсечовина (1:3) при нагріванні до 80°C. За інших умов внутрішньомолекулярна циклізація не відбувалася (рис. 1.23).

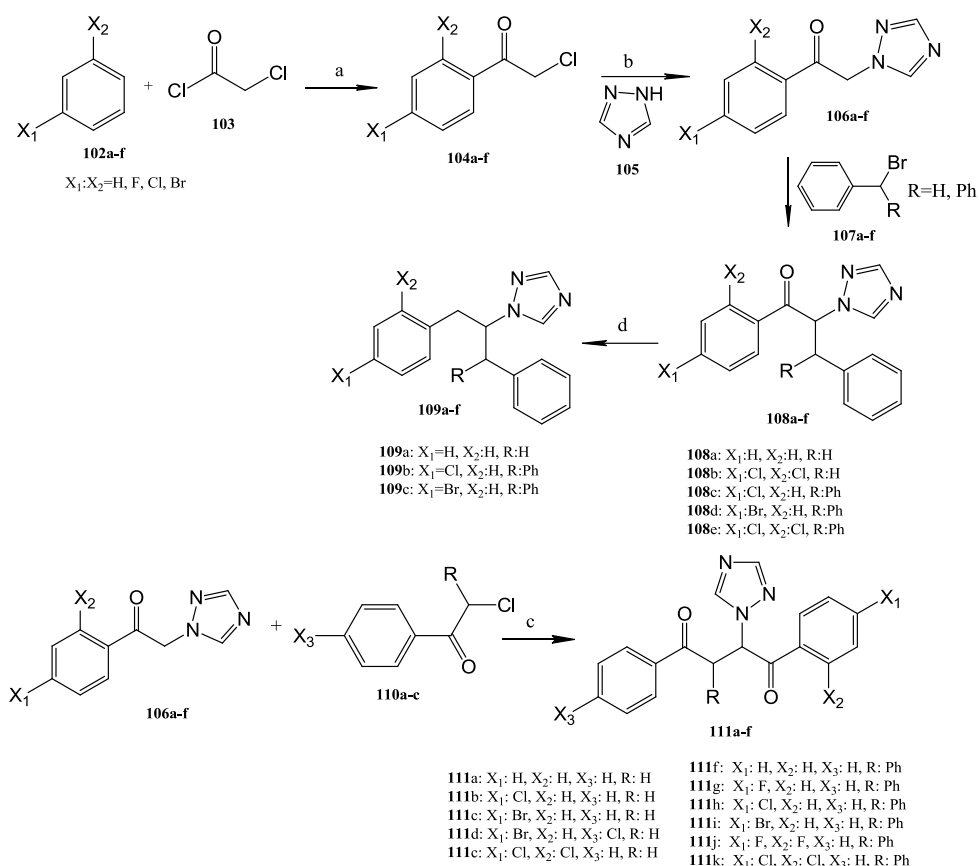


Рис. 1.22. Схема синтезу монопохідних 1,2,4-триазолу з заміщених бензену

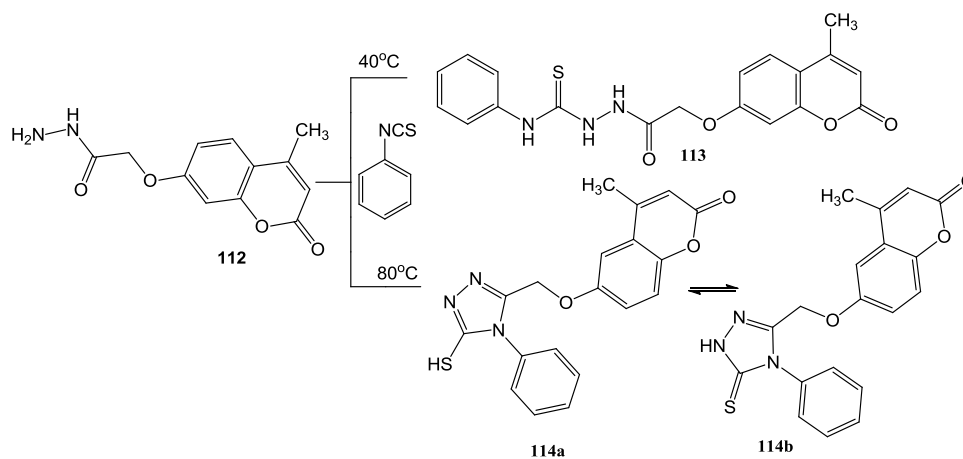


Рис. 1.23. Схема синтезу кумаринілохідних 1,2,4-триазолу в евтектичній суміші холін хлориду та сечовини/*N*-метилсечовини

Реалізація хімічних процесів без застосування розчинників займає особливе місце в органічній хімії. Не винятком у даному випадку є і синтетичні шляхи одержання похідних 1,2,4-триазолу.

Наприклад, за умов відсутності розчинника етоксигрупа в похідному піразолі формули **115a-d** в реакції з ароматичними амінами при нагріванні до 150°C протягом 3 год призводила до утворення проміжного гідразону піразолу формули **116 a-d** і згодом продовжувалась у вигляді внутрішньомолекулярної циклізації з утворенням піразолілпохідного 1,2,4-триазолу формули **116 a-d** (рис. 1.24) [149].

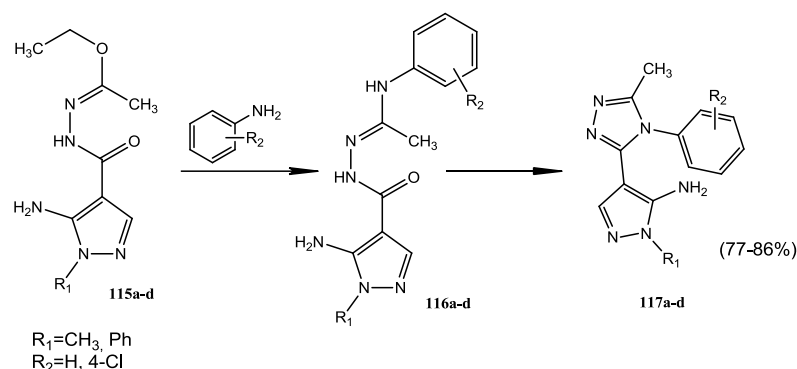


Рис. 1.24. Схема синтезу піразолпохідних 1,2,4-триазолу

Солі срібла як каталізатори здатні сприяти циклізації гідразонів для одержання похідних 1,2,4-триазолу. Під дією карбонату срібла ариламідразон **118a-d** легко пройшов внутрішньомолекулярну циклізацію в кип'ятінні в ацетонітрилі, що дозволило успішно отримати бажаний 1,3,5-тризаміщений 1,2,4-триазол **119a-d** (рис. 1.25) [109]. Цей тип препаративного методу зазвичай використовується для утворення 1,2,4-триазолового фрагменту.

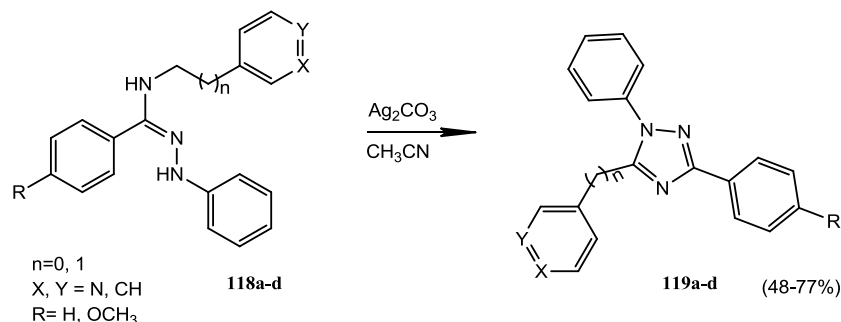


Рис. 1.25. Схема синтезу трипохідних 1,2,4-триазолу за участі каталізатора на основі срібла

Azza A. El-Badawy та ін. запропонували використовувати акрилоїл ізотіоціанат як прекурсор у одержанні ряду нових похідних 1,2,4-триазолу. Як вихідну речовину було використано 2-ціано-3-(1,3-дифенілпіразол-4-іл)акрилоїл хлорид, який в реакції взаємодії з амоній тіоціантом у середовищі безводного ацетонітрилу перетворювався у 2-ціано-3-(1,3-дифенілпіразол-4-іл)акрилоїл ізотіоціанат. Далі одержаний ізотіоціанат в реакції нуклеофільного приєднання фенілгідазину за кімнатної температури утворював 2-ціано-3-(1,3-дифенілпіразол-4-іл)-*N*-(фенілкарбамотіоїл)-акрил-амід, який у подальшій циклізації утворював суміш 3-(1,3-дифенілпіразол-4-іл)-2-(2-феніл-5-тіо-2,5-дигідро-1,2,4-триазол-3-іл)акрило-нітрилу та 6-(1,3-дифенілпіразол-4-іл)-4-оксо-1-(феніламіно)-2-тіогексагідро-піримідин-5-карбонітрил [148].

Триазоловмісна структура була відокремлена шляхом перекристалізації з 1,4-діоксану (рис. 1.26).

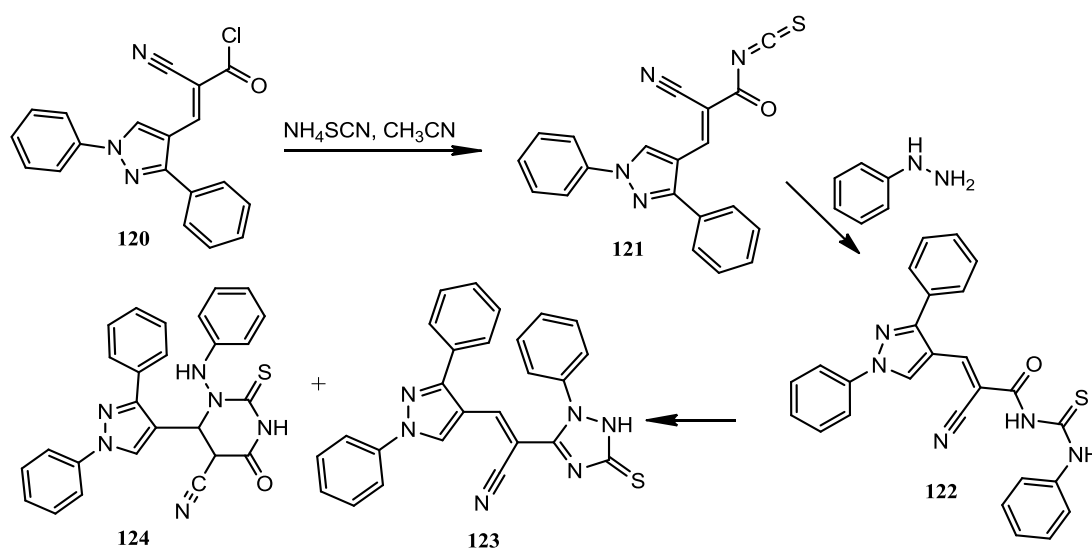


Рис. 1.26. Схема синтезу похідного 1,2,4-триазол-3-тіолу з 2-ціано-3-(1,3-дифенілпіразол-4-іл)акрилоїл хлориду

Поєднання в межах однієї молекули 1,2,3- та 1,2,4-триазолового фрагментів обгрунтовано в роботі Ali Shakir Razzaq та Riyadh J. Nahi. На першому етапі був сформований 1,2,3-триазоловий фрагмент. Для цього азидобензен та його похідні піддавались взаємодії з етилацетоацетатом в середовищі ДМФА в присутності триетиламіну.



Сформовані в такий спосіб 1-фенілпохідні 5-метил-1,2,3-триазол-4-карбогідразиду далі були використані в реакції з фенілізотіоціанатом в середовищі етанолу при нагріванні, що дало змогу одержати відповідні 2-(5-метил-1-феніл-1,2,3-триазол-4-карбоніл)-*N*-фенілгідразинокарботіоаміди.

Далі – лужна гетероциклізація за участі розчину натрій гідроксиду при нагріванні [210]. (рис. 1.27)

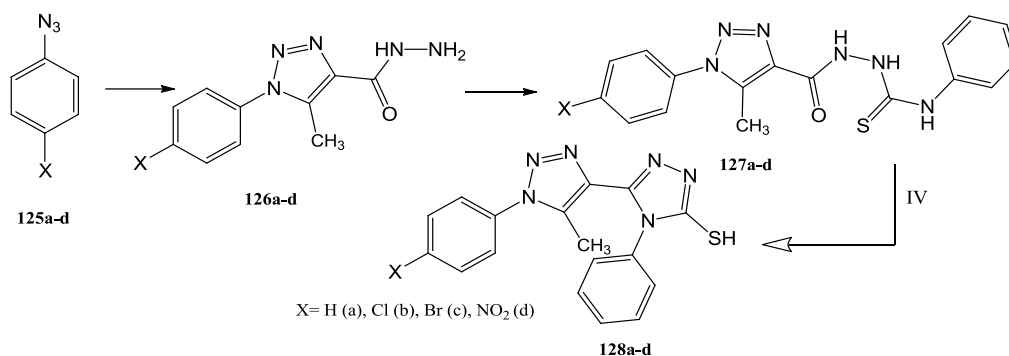
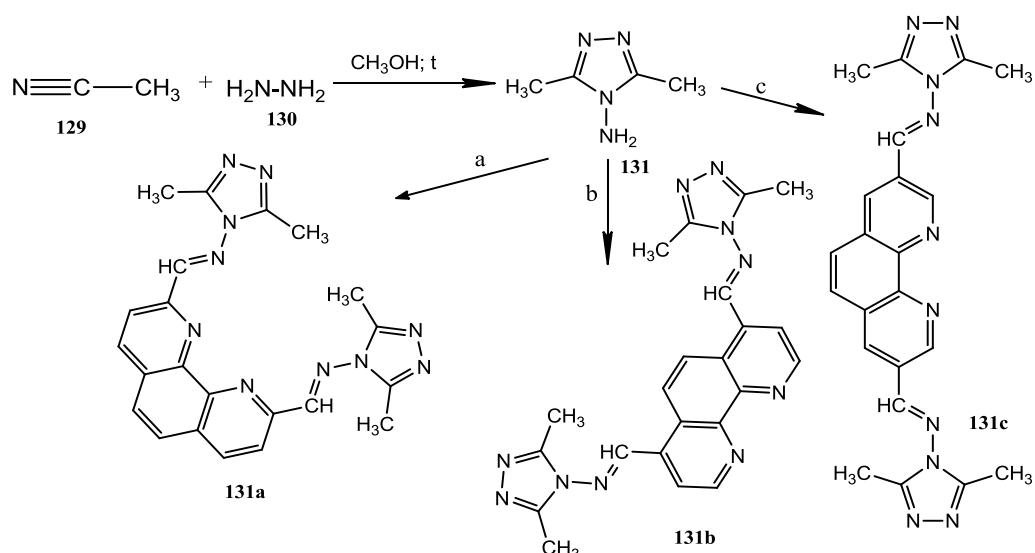


Рис. 1.27. Схема синтезу 5-(5-метил-1-(4-*R*-феніл)-1,2,3-триазол-4-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіолу

Перспективним для досліджень формування ядра 1,2,4-триазолу за участю ціанонітрилу та гідразин гідрату (рис. 1.28). Реакція за участю зазначених реагентів реалізується в середовищі метанолу при нагріванні до 120°C протягом 72 год. Одержаний 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-триазол **131** у подальшому може бути використаний для широкого спектру хімічних трансформацій (рис. 1.28).

Наприклад, цікавою є взаємодія з 2,2'-біпіридин-4,4'-дикарбональдегідом, 2,2'-біпіридин-5,5'-дикарбональдегідом та 2,2'-біпіридин-6,6'-дикарбональдегідом. Реакція проводиться в середовищі метанолу або етанолу при нагріванні протягом 2 год з наступною перекристалізацією в середовищі ацетонітрилу [185].



*a*: 2,2'-біпіридин-4,4'-дикарбональдегід, *b*: 2,2'-біпіридин-5,5'-дикарбон-альдегід,  
*c*: 2,2'-біпіридин-6,6'-дикарбональдегід

Рис. 1.28. Схема синтезу 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-триазолу та основ Шиффа за його участю

Beuzaei H. та ін. визначені оптимальні умови перебігу хімічної взаємодії арил-, гетерилгідразидів з алкіл-, арилізотіоціанатами у середовищі евтектичної суміші калій карбонату з гліцеролом (1:5). Температура реакційного середовища склала 100°C. Нагрівання проводилось в межах 5-10 год [258] (рис. 1.29).

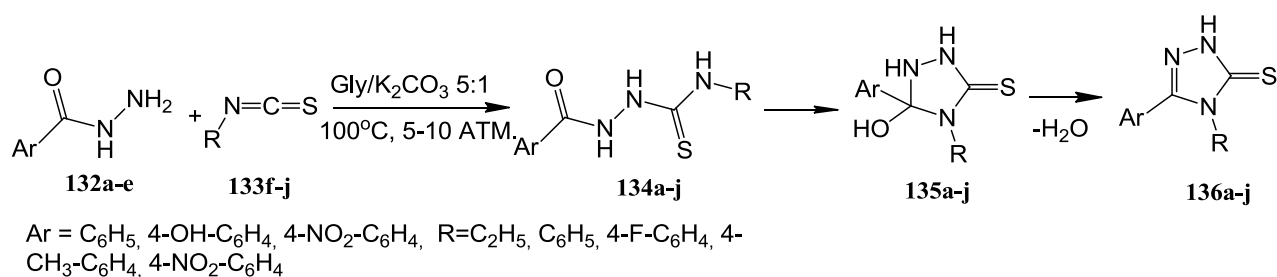


Рис. 1.29. Схема синтезу 4,5-дипохідних 1,2,4-триазол-3-тіону

Введення як замісника до структури 1,2,4-триазолу є досить перспективним напрямком створення потенційних біологічно активних сполук. Одна з останніх робіт саме це і підтверджує. Muhammad Arfan та ін. як вихідну структуру використали 4-метоксибензгідразид, який в реакції з фенілізотіоціанатом при нагріванні в середовищі метанолу протягом 15 хв

перетворювався на відповідний фенілгідразинокарботіоамід. Подальше перемішування 10% розчині натрій гідроксиду протягом 6 год за кімнатної температури успішно сприяло перебігу гетероциклізації. Синтезований тіол в подальшому був використаний для одержання S-аралкілпохідних в середовищі ДМФА у присутності LiH при перемішуванні протягом 6-7 год за кімнатної температури [276] (рис. 1.30)

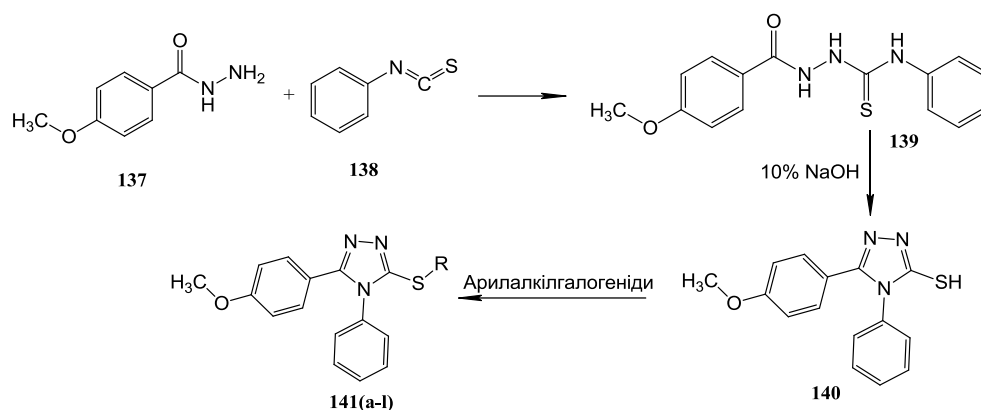


Рис. 1.30. Схема синтезу S-аралкілпохідних 5-(4-метоксифеніл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіолу

Emir Güzel та ін. вирішили поєднали бензімідазоловий та 1,2,4-триазоловий фрагменти, потенціуючи тим самим можливість створення протигрибкового лікарського засобу. Першочергово було сформовано бензімідазоловий фрагмент. Для цього як вихідну речовину було використано метил-4-формілбензоат, який під дією натрій метабісульфіту перетворювався у метил-4-(гідрокси(метилдиметилен- $\lambda^6$ -сульфаніл)-метил)бензоат (рис. 1.31).

Утворений продукт з 3,4-діамінобензонітрилом конденсувався у метил-4-(5-ціанобензо[d]імідазол-2-іл)бензоат. Виділений естер надалі залучався до гідразінолізу, нуклеофільного приєднання фенілізотіоціанату та лужної гетероциклізації. У підсумку окреслені постадійні перетворення сприяли формуванню бажаного 2-(4-(5-меркапто-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)бензо[d]імідазол-5-карбонітрилу [271].

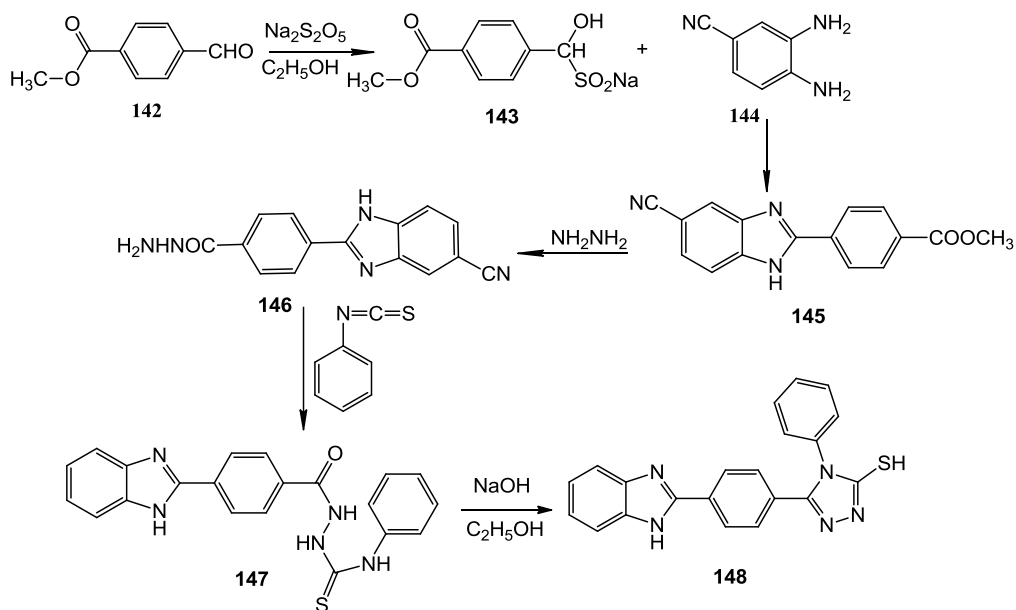


Рис. 1.31. Схема синтезу бензімідазолпохідних 1,2,4-триазол-3-тіолу

Ogunyemi O. Oderinlo та ін. запропонували поєднати фрагменти арилпіролу, піридину та 1,2,4-триазолу для реалізації зазначеного напрямку наукової роботи. Для створення арилпохідного піролу як вихідну структуру було використано гексан-2,5-діон, який в реакції взаємодії з аніліном та його заміщеними без участі розчинника при 160°C протягом 16 год було перетворено на відповідний 2,5-диметил-4-арилпірол. Одержане похідне піролу було залучене у реакцію формілювання Вільсмаєра-Хаака, що дозволило з високим виходом виділити 2,5-диметил-4-арилпірол-3-карбальдегід. Одночасно, ізоніазид у лужно-спиртовому середовищі в реакції взаємодії з карбон дисульфідом при нагріванні протягом 10 год було трансформовано у 1,3,4-оксадіазол-2-тіол. Далі в результаті проведеного гідразінолізу в безводному піридині при нагріванні протягом 10 год зазначену речовину було трансформовано у 5-(піридин-4-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіол, який було залучено у реакцію взаємодію з попереньоодержаним 2,5-диметил-4-арилпірол-3-карбальдегідом. Реакція здійснювалась в середовищі етанолу при нагріванні за наявності каталітичної кількості кислоти етанової [163] (рис. 1.32).

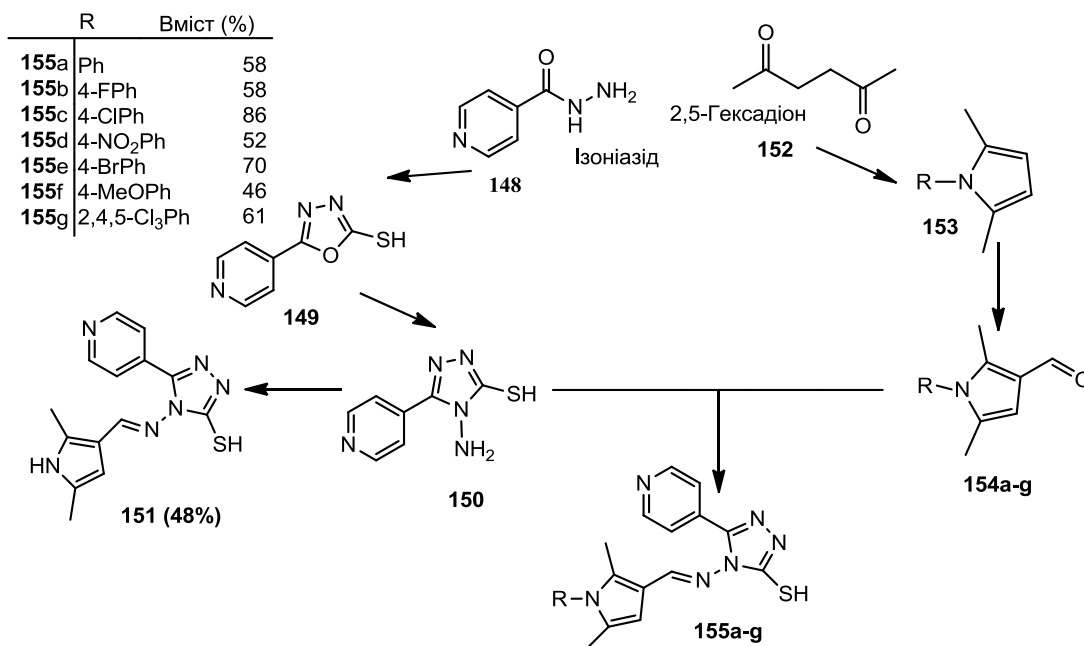


Рис. 1.32. Схема синтезу похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу з фрагментами піролу та піридину

Поєднання 1,2,4-триазолового та піролового фрагментів викликало також зацікавленість колективу науковців під керівництвом Liya D. Funt [277]. На роль вихідних сполук були обрані нітрогеновмісні азирини та 1,2,4-триазолій арилетанони. Реакція ґрунтується на розкритті азиринового кільця та взаємодії з 2-оксо-2-арилетановим замісником 1,2,4-триазолієвого синтону. Реакція реалізовувалась в середовищі 1,2-дихлороетану та ацетонітрилу у присутності триетиламіну при нагріванні та за кімнатної температури. У разі використання ацетонітрилу та проведенні хімічного перетворення за кімнатної температури виходи продукту були вищі. Одержані піролілтриазолій броміди піддавались гідрогендебромованню з частковим відновленням та введенням ковалентнозв'язаного Сульфуру (рис. 1.33). Один з напрямків передбачав використання як джерела Гідрогену натрій формиату. Сам процес відбувався у присутності Cd/C-каталізатору (**159 a-h**). Інший ґуртувався на використання водного розчину калій гідроксиду (**160 a-h**). Уведення сульфуру продемонстровано перемішуванням в середовищі безводного тетрагідрофурану

суспензії піролілтриазолів з дрібноподрібненим Сульфуром в присутності трет-бутоксид калію при 0°C [277].

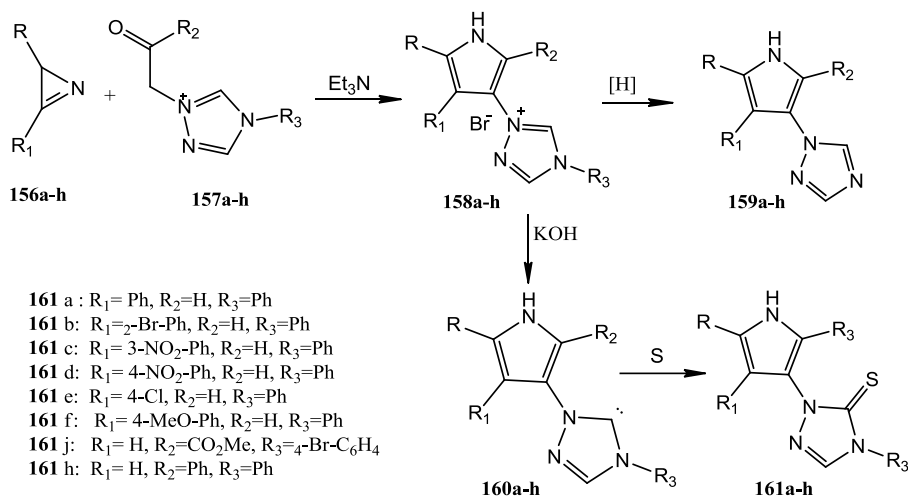


Рис. 1.33. Схема синтезу піролопохідних 1,2,4-триазол-3-тіону

Серед останніх наукових розробок можна відзначити роботу наукового колективу під загальним керівництвом професора Мухаммада Ашрафа. В статті акцентується увага на поєднанні залишку ізоніпекотової кислоти з 1,2,4-триазол-3-тіольним фрагментом та створенні на їх основі речовин з протизапальною активністю. Перший етап роботи полягав у перемішуванні етилізоніпекотата з фенілізоціанатом та наступним додаванням гідрозин гідратом, що дозволило одержати з високим виходом гідрозид зазначеної кислоти. Далі була використана реакція з етилізотіоціанатом та лужна гетероциклізація утвореного проміжного тіосемікарбазиду [154]. Продукт реакції 4-етил-5-(1-фенілкарбамоїлпіперидин)-1,2,4-триазол-3-тіолу (рис. 1.34).

Циклоконденсація за участю тіо- та аміногрупи окресленого структурного фрагменту сприяє появі протиракової активності [250]. Взаємозв'язок 4-аміно-1,2,4-триазолового фрагменту та протипухлинної активності також відстежується в роботі [204]. В роботі розглянуто класичний варіант формування 5-метилпіразол-3-ілових похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу з наступним одержанням основ Шиффа (рис. 1.35).

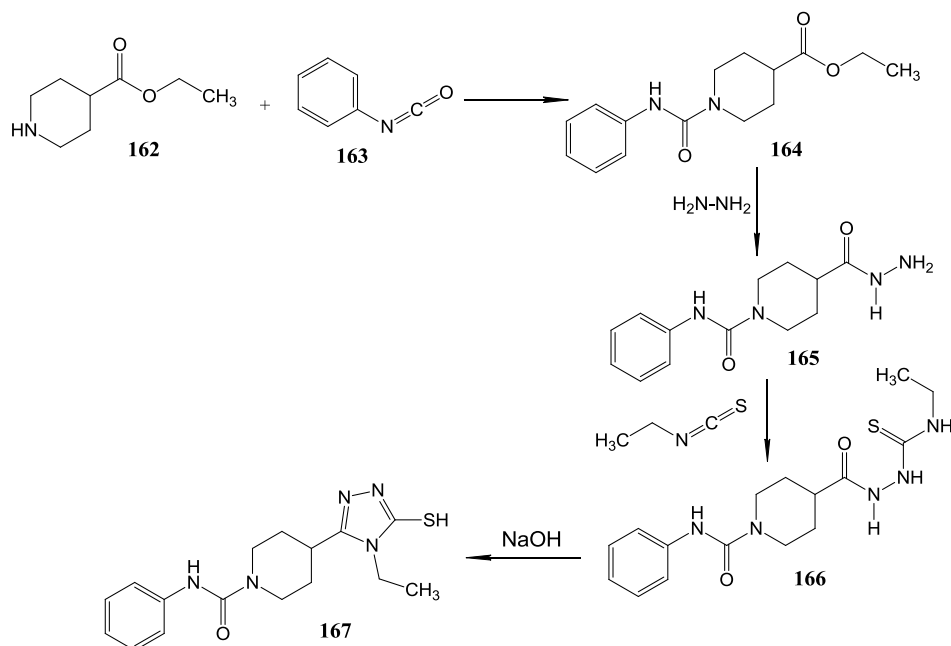


Рис. 1.34. Схема синтезу 4-етил-5-(1-фенілкарбамоїлпіперидин)-1,2,4-триазол-3-тіолу

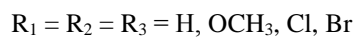
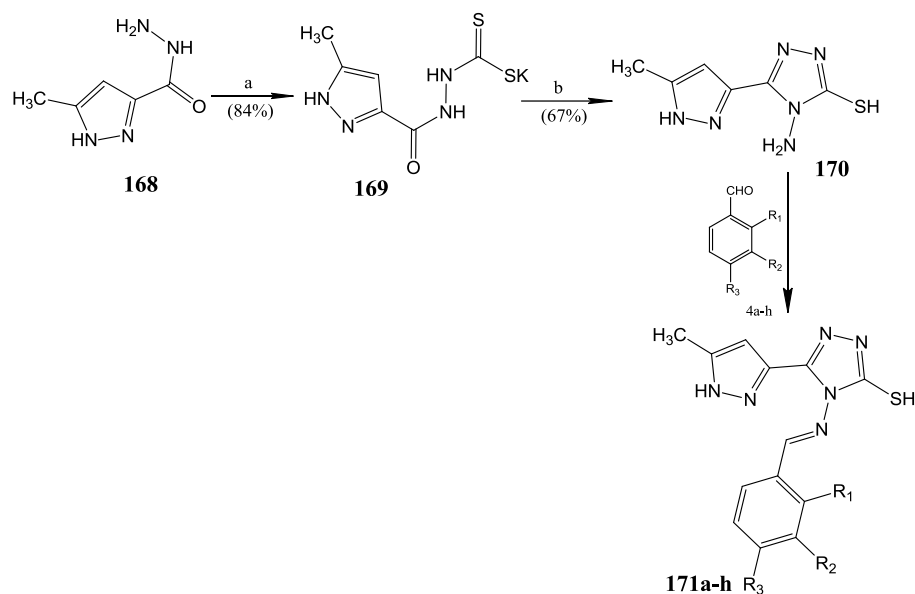


Рис. 1.35. Схема синтезу 5-метилпіразол-3-ілових похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу

Особливу зацікавленість викликає наукова робота, яка представляє собою поетапне формування цільової структури, що поєднує кумариновий та триазоловий фрагменти. Як вихідну сполуку було використано

2-гідроксибензальдегід та його алокси- та галогенопохідні, що в реакції взаємодії з діетилмалонатом з додаванням каталітичної кількості піперидину були трансформовані у ряд етил-2-оксохромен-3 карбоксилати. Одержані естери шляхом гідразинолізу були перетворені в гідразиди. Наступний етап передбачав синтез калієвої солі кумарин тіокарбазинату. З цією метою було використано карбон дисульфід та водно-спиртовий розчин калій гідроксиду. Одержані продукти реакції за допомогою гідразин гідрату були трансформовані у відповідні кумаринопохідні 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу [138].

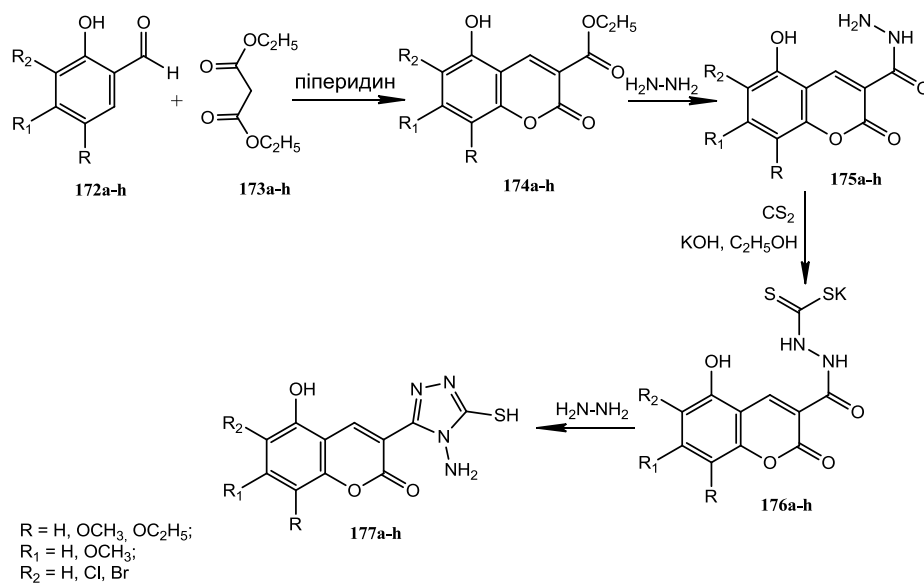


Рис. 1.36. Схема синтезу кумаринопохідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу

Ozge Gorgu та ін. з метою одержати перспективний ряд біоактивних молекул поєднали бензоксазолоновий фрагмент з [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоловою конденсованою системою. Для одержання бажаних продуктів хімічного перетворення як стартову речовину було обрано бензоксазол-2-он, який при взаємодії з бромоетилетаноатом в середовищі ацетону в присутності поташу під впливом мікрохвильового опромінення було перетворено у етил-(2-бензоксазолон-3-іл)ацетат. Утворений естер піддавався кислотному гідролізу за участю кислоти хлоридної, що дозволило виділити відповідну (2-бензоксазолон-3-іл)етанову кислоту. Синтезована карбонова кислота є зручним інтермедіатом для формування 1,2,4-триазолового скелету у реакції з тіокарбогідрозидом, що і було успішно реалізовано. Синтезований



3-[(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-2-бензоксазолон оброблявся бензойною кислотою та її похідними або фенілетановою кислотою, у безпосередній присутності  $\text{POCl}_3$  як циклізуючого агенту під мікрохвильовим опроміненням [182]. За даних умов було одержано 3-[(6-арилпохідні[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил]-2-бензоксазолони та 3-[(6-бензилпохідні[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил]-2-бензоксазолони (рис. 1.37).

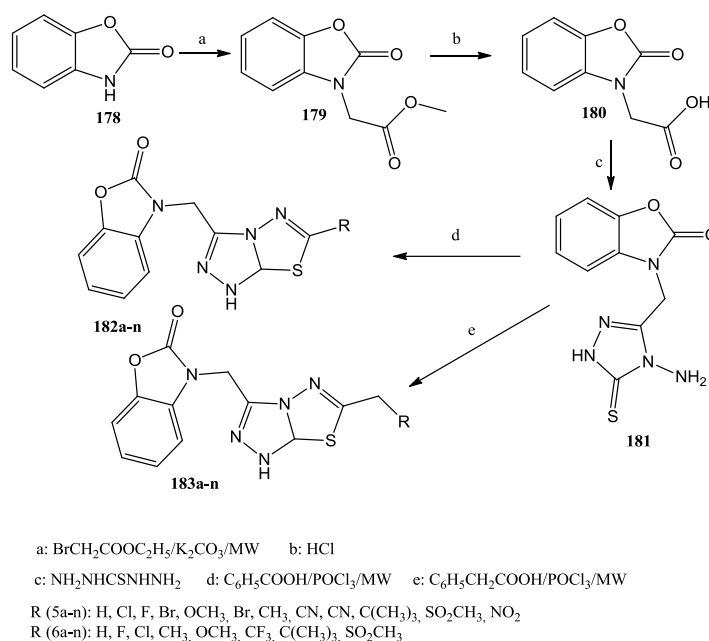


Рис. 1.37. Схема синтезу бензоксазолонопохідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону

У колі інтересів медичної хімії знаходяться також і 3-амінопохідні 1,2,4-триазолу. Серед сучасних напрямків створення зазначених похідних можна відзначити взаємодію ацилгідрозидів з ізотіомочевинами, взаємодією гідразину з *N*-ацилізотіомочевинами при нагріванні в середовищі етанолу і в першому і другому випадках, взаємодією ацилгідрозидів з ціаноамідами та реакцією сполучення *N,N*-диметилгуанідину з бензонітрилом за участі комплексу  $\text{Cu}^+/\text{O}_2$  в середовищі диметилсульфоксиду. У роботі Yunusova S. N. та ін. демонструється шлях одержання 3-діалкіламіно-1,2,4-триазолів за участю ацилгідрозидів та діалкілціанамідів у присутності  $\text{ZnCl}_2$  в середовищі етанолу при нагріванні до  $80^\circ\text{C}$  від 6 до 24 год [104].

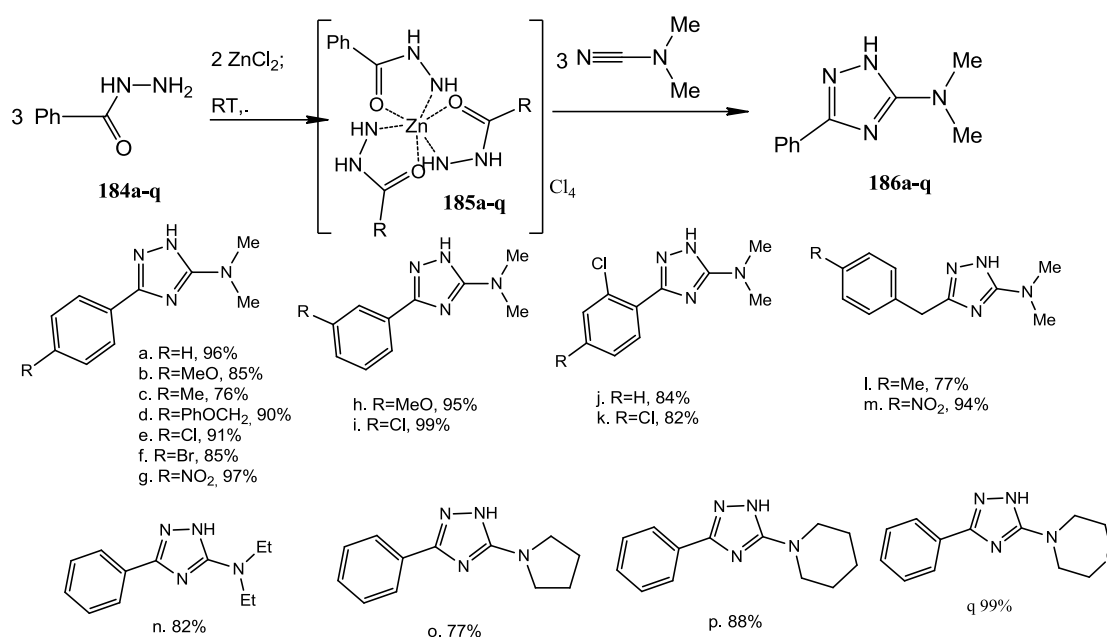


Рис. 1.38. Схема синтезу 3,5-діалкіламіно-1,2,4-триазолів

Інноваційна стратегія створення похідних 1,2,4-триазолу представлена автором у роботі [94]. Доведено, що нагрівання до кипіння протягом 8 год в середовищі бутан-1-олу або ацетонітрилу призводить до циклізації *N*-(2-(фенілокси-(тіо)ацетилгідрозин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів, що дозволило виділити структури з 3-меркапто-1,2,4-триазоловим фрагментом. Заміна фенілокси(тіо) фрагменту на фенільний, в тому числі, і з замісниками різної природи або гетерильний, призводила до втрати можливості циклізуватись з утворенням 1,2,4-триазолового скелету. Але у разі лужної гетероциклізації, за участі натрій гідроксиду, мало місце утворення 3-меркапто-1,2,4-триазолового синтону з втратою карбонілциклоалканового замісника за 4 положенням внаслідок гідролітичних процесів. Подібне тривале нагрівання призводить також до циклізації 2-(циклопропанкарбоніл)-карбонотіоїл)гідрозин-1-карботіоаміду. Продукт зазначеного перетворення – 3-аміно-4-циклопропанкарбоніл-1,5-дигідро-1,2,4-триазол-5-тіон (рис. 1.39).

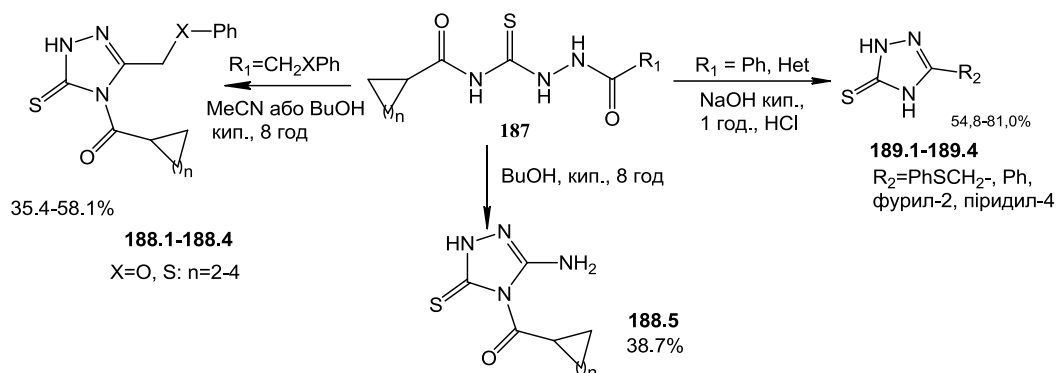


Рис. 1.39. Схема синтезу похідних 1,2,4-триазолу циклізацією *N*-(2-(фенілокси-(тіо)ацетилгідразин-1-карбонотіоїл)циклоалканкарбоксамідів

Достатньо зручним форматом одержання похідних 1,2,4-триазолу є гідролітичне розщеплення піримідинового циклу [96]. Гідролітичне розщеплення конденсованих триазолопіримідинових систем відбувається у середовищі метанол-вода (1:1) у присутності кислоти соляної при нагріванні протягом 0,5-1 год (рис. 1.40).

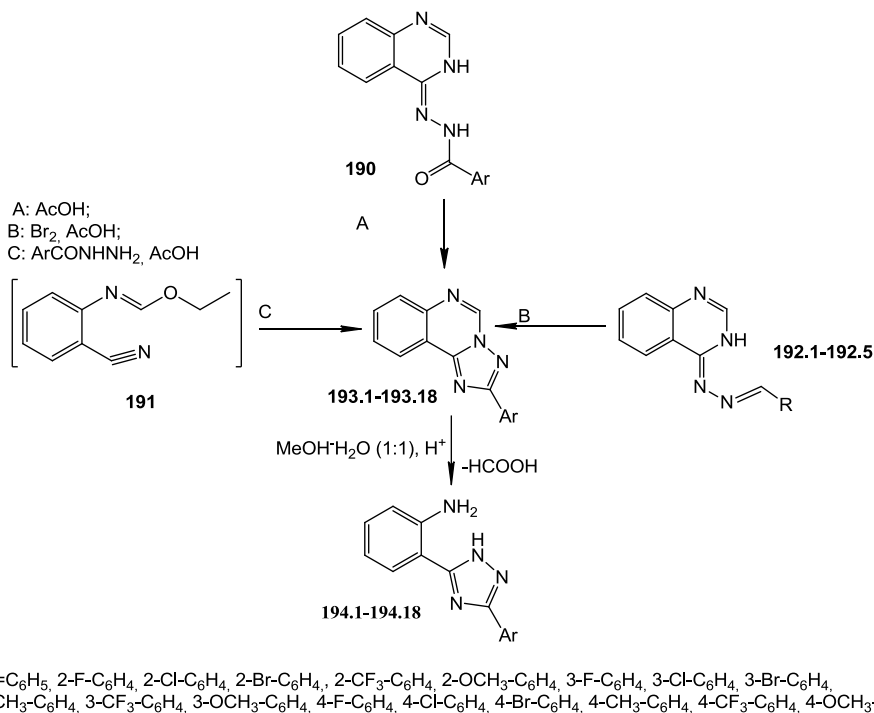


Рис. 1.40. Схема синтезу похідних 1,2,4-триазолу гідролітичним розщепленням піримідинового циклу

Зазначене перетворення дозволило виділити ряд (2-(3-арил-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)амінів.

Своєрідне поєднання гетероциклічних фрагментів висвітлено в роботі El-sayed M. Abdelrehim [151]. Як вихідну речовину було використано 3-ацетил-1-метилпірол, який за участю натрій етаноату та діетилоксалату було перетворено у етил-4-(1-метилпірол-3-іл)-2,4-діоксобутаноат. Одержаний етиловий естер в суміші з фенілгідазином нагрівався в середовищі етанової кислоти, що підсумку дало змогу виділити етил-5-(1-метилпірол-3-іл)-1-фенілпіразол-3-карбоксилат. Синтезований естер в реакції гідазинолізу було перетворено на 5-(1-метилпірол-3-іл)-1-фенілпіразол-3-карбогідразид. Одержана речовина є зручним інтермедіатом для перетворення у 5-[5-(1-метилпіразол-3-іл)-1-фенілпіразол-3-іл][1,3,4]оксадіазол-2-тіол, що вдало було реалізовано за допомогою карбон дисульфід у лужно-спиртовому середовищі. Перетворення оксадіазолового фрагмента було виконано класичним шляхом з використанням 99% розчину гідазин гідрату (рис. 1.41).

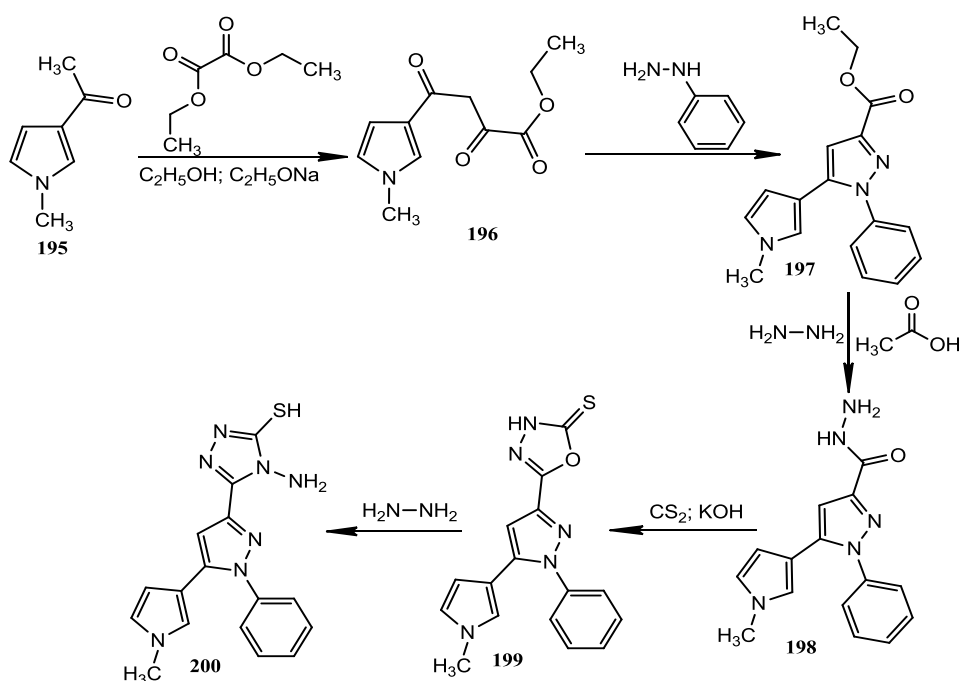


Рис. 1.41. Схема синтезу 4-аміно-5-[5-(1-метилпірол-3-іл)-1-фенілпіразол-3-іл][1,2,4]триазол-3-тіолу

Ünver Y. з колективом науковців запропонував з метою створення нових біологічно активних речовин поєднати в межах однієї структури тіофеновий, триазол-3-оновий та триазол-3-тіоновий фрагменти. Роль вихідної сполуки виконав 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-он, до структури якого за допомогою етилбромоетаноату була введена за 2 атомом Нітрогену триазолового кільця естерна група (рис. 1.42). Реакція реалізовувалась в середовищі абсолютного етанолу в присутності натрій етаноату. Синтезований естер піддавався наступному гідразінолізу. Наступний етап було реалізовано за участю карбон дисульфіді та калій гідроксиду. Використання гідразин гідрату на наступному етапі дозволило одержати цільовий 4-аміно-2-((4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-5-(тіофен-2-ілметил)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-он [274].

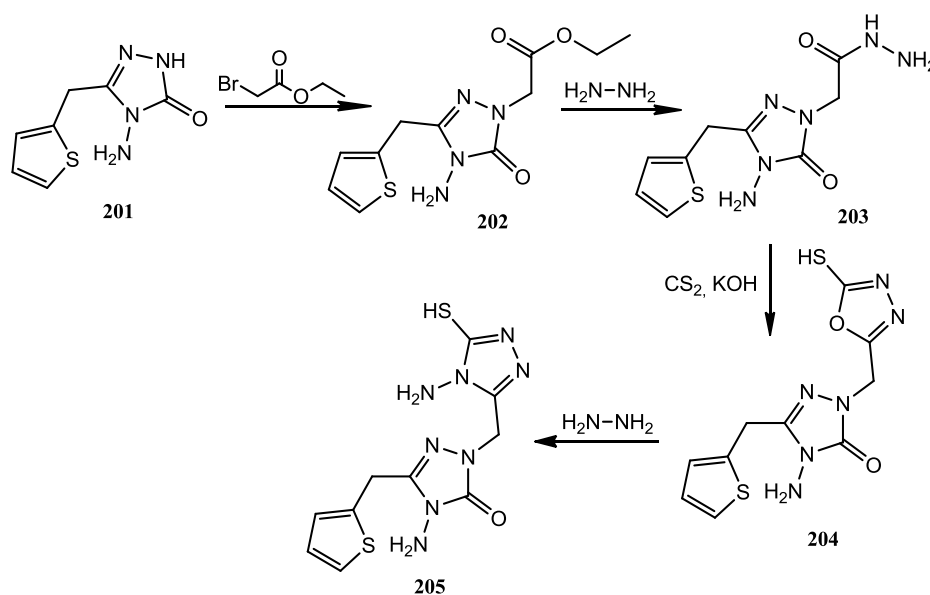


Рис. 1.42. Схема синтезу 4-аміно-2-((4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)-5-(тіофен-2-ілметил)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-ону

Уведення тіофенового фрагмента можна розглянути на прикладі взаємодії 5-метилтіофен-2-карбальдегіду з тіогліколевою кислотою за участі каталітичної кількості L-проліну при нагріванні до 70°C [147]. Після перемішування суміш виливається повільно на подрібнену кригу. Утворений осад промивається водою та сушиться. Синтезована в такий спосіб відповідна дикарбонова

кислота далі в реакції з двома еквівалентами тіокарбонгідрату при нагріванні до 150°C протягом 15 хв формувала *bis*-триазол формули (рис. 1.43)

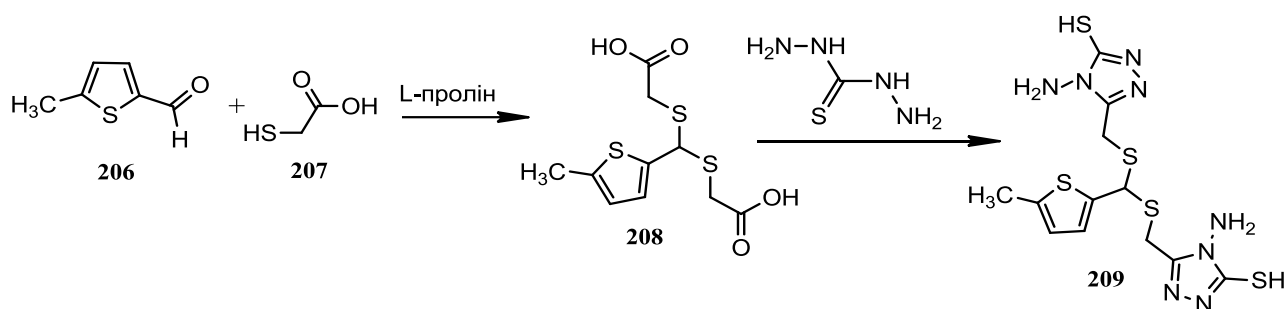


Рис. 1.43. Схема синтезу 5,5'-((((5-метилтіофен-2-іл)метилден)бис-(сульфандііл))бис(метилден))бис(4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу)

Cebeci, Y. U., Bayrak, H., & Şirin, Y. в своїй науковій роботі [125] продемонстрували поетапне формування складної полігетероциклічної системи, яка в своїй структурі поєднує морфоліно- та тіоморфоліновий, тіадіазоловий, а також 1,2,4-триазоловий фрагменти. Шлях формування зазначеної структури починався з формування на основі морфоліну (тіоморфоліну) естеру за участю етилбромоетанату в середовищі етанолу так само як і наступний гідразіноліз. Подальша циклізація у присутності карбон дисульфіді та триетиламіну в середовищі етанолу призводила до утворення оксадіазолового циклу. Далі відбувалось введення нітрильного фрагмента за допомогою акрилонітрилу в присутності триетиламіну в середовищі етанолу. Результат – уведення пропанонітрилового фрагменту до структури молекули, що дозволило його використати на наступній стадії в реакції взаємодії з тіосемікарбазидом в етанолі в присутності трифлуороетанової кислоти, що у підсумку надало можливість сформувати 5-аміно-1,3,4-тіадіазоловий фрагмент. Наступне перетворення 1,3,4-оксадіазолового фрагменту у 1,2,4-триазоловий відбувалось за участю гідразин гідрату (рис. 1.44).

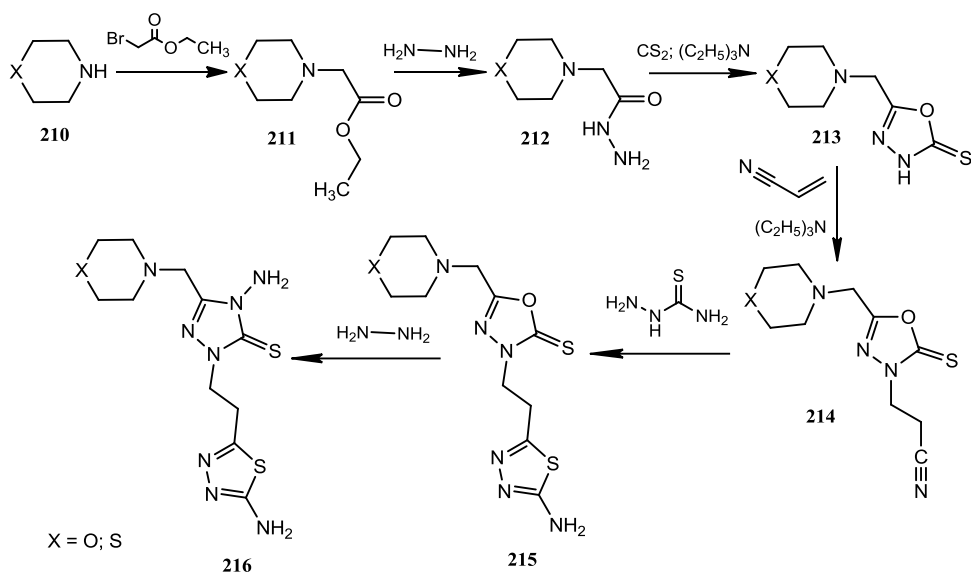


Рис. 1.44. Схема синтезу 4-аміно-2-(2-(5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)етил)-5-(тіо-, морфолінометил)-2,4-дигідро-1,2,4-тріазол-3-тіону

Піримідиновмісні лікарські засоби здатні впливати на значний спектр процесів, які відбуваються в організмі людини. Наприклад, вони здатні впливати на біосинтез піримідинових нуклеотидів. Тому в поєднанні з іншими гетероциклами посилюється можливість у створенні нових біоактивних молекул.

У науковій праці Н. Е. М. Tolan та ін. демонструються результати поєднання зазначеного гетероциклу з 1,2,4-тріазоловим [244]. Як вихідну речовину було використано етил-(1,3-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропіримідин-4-іл)гліцинат.

Наявність естерної групи дозволило використати каскад зручних хімічних перетворень, які передбачали гідразіноліз, приєднання карбон дисульфід у лужно-спиртовому середовищі з наступним гідразінолізом утвореного ксантогенату (рис. 1.45).

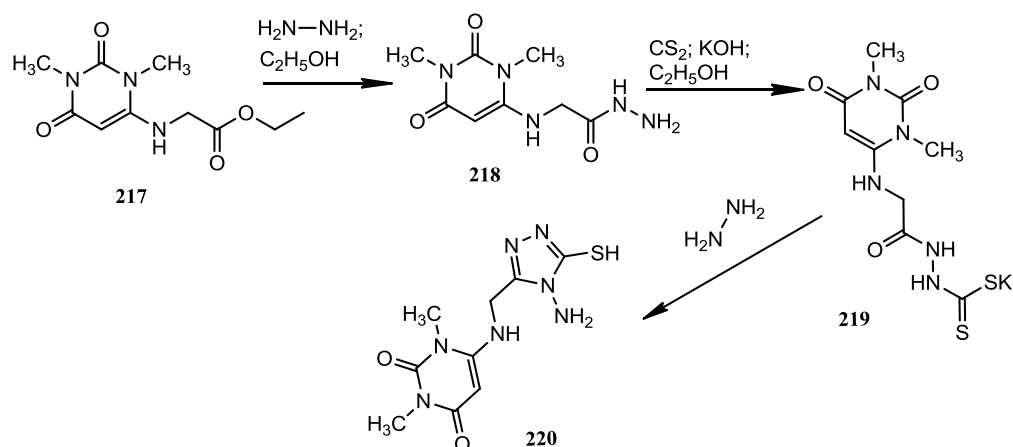


Рис. 1.45. Схема синтезу 6-(((4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-аміно)-1,3-диметилпіримідин-2,4-діону

Поєднання фенілхінолін-2-онового та 1,2,4-триазолового фрагментів можна реалізувати поетапно використовуючи як вихідні речовини анілін та його похідні, які в реакції взаємодії з коричною кислотою в середовищі етанолу за участю нітробензену та кислоти сульфатної утворюють 4-хінолін-2-он та його похідні. На наступній стадії виділяється 2-(2-оксо-4-фенілхінолін-1-іл)етанова кислота та похідні в результаті взаємодії 4-хінолін-2-ону та його похідних з хлороетановою кислотою за участю натрій гідрогенкарбонату та купрум(II) оксиду. Реакція здійснюється у водному середовищі при нагріванні. Наступний етап передбачає використання тіокарбогідрозиду [262] (рис. 1.46).

Поєднання 4-аміно-1,2,4-триазолового фрагмента з нікотинамідним наведено в роботі [119]. Як вихідні сполуки було використано *N*-похідні нікотинамідну формули **226 а-с**. Перший етап було проведено за участю карбон дисульфід, калій гідроксиду у водно-спиртовому розчині з наступним додаванням розведеної кислоти хлоридної до рН 2-3, що дозволило сформувати 2-тіо-1,3,4-оксадіазоловий фрагмент. Наступний етап проходить за участю гідрозин гідрату і супроводжується утворенням 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолового фрагмента (рис. 1.47).



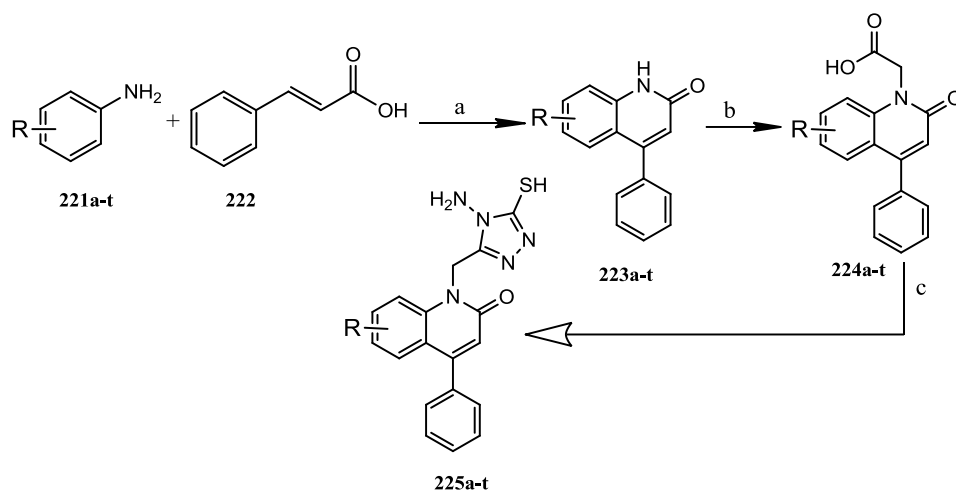


Рис. 1.46. Схема синтезу фенілхінолін-2-онових похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу

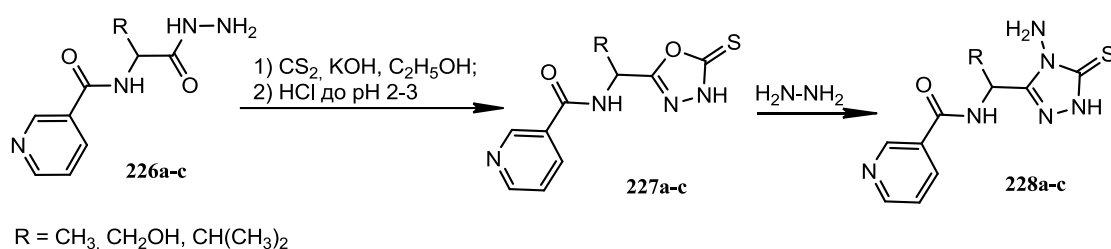


Рис. 1.47. Схема синтезу нікотинамідпохідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу

В роботі [203] показано поєднання 5-флуороіндолін-2-ону з 4-аміно-1,2,4-триазоловим фрагментом. Як вихідну речовину було використано 5-флуороіндолін-2,3-діон, який в реакції взаємодії з 4-амінобензеновою кислотою в середовищі етанолу в присутності каталітичної кількості кислоти етанової при нагріванні утворював 4-((5-флуоро-2-оксоіндолін-3-іліден)-аміно)бензойну кислоту.

Синтезована карбонова кислота в реакції взаємодії з диметиламіном в середовищі етанолу в присутності каталітичної кількості 37% розчину формальдегіду при перемішуванні протягом 3 год за кімнатної температури перетворювалась на 4-(1-((диметиламіно)метил)-5-флуоро-2-оксоіндолін-3-

іліденаміно)бензенову кислоту. Далі утворена сполука в процесі взаємодії з тіокарбогідразидом при нагріванні до 180°C впродовж 2 год формувала 3-((4-(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)іміно)-1-((диметиламіно)метил)-5-флуороіндолін-2-он (рис. 1.48).

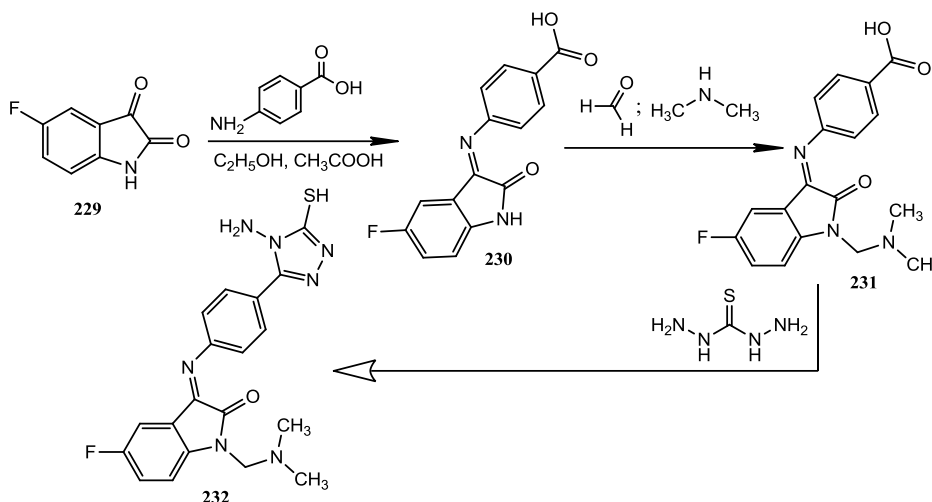


Рис. 1.48. Схема синтезу 3-((4-(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)іміно)-1-((диметиламіно)метил)-5-флуороіндолін-2-ону

Оригінальні підходи до фторовмісних похідних 1,2,4-триазолу були запропоновані Sirei Hu та ін. [177]. Один з напрямків їхньої роботи передбачав одержання 5-трифтор-метил-1,2,4-триазолів з трифторацетімідоїл хлоридів та гідразонів в аеробних окислювальних умовах (рис. 1.49).

Реакція відбувається каскадним перетворенням, що супроводжується активуванням основою утворення зв'язку C-N та утворенням проміжного комплексу шляхом окиснювального зв'язування з йодом (рис. 1.49). Практична реалізація реакції передбачала додавання еквімолекулярної кількості натрій ацетату до суміші 2,2,2-трифторо-*N*-(*para*-толіл)ацетімідоїл хлориду та гідразону в середовищі 1,2-дихлороетану. Одержаний розчин нагрівався при 80°C протягом 3 год. Потім протягом наступних 60 хв було додано еквіваленту кількість йоду. Продукт реакції екстрагувався етилацетатом, висушувався використанням натрій тіосульфату та натрій сульфатом, очищався за допомогою колонкової хроматографії. Вихід продукту реакції складав від 42% до 97% [177].

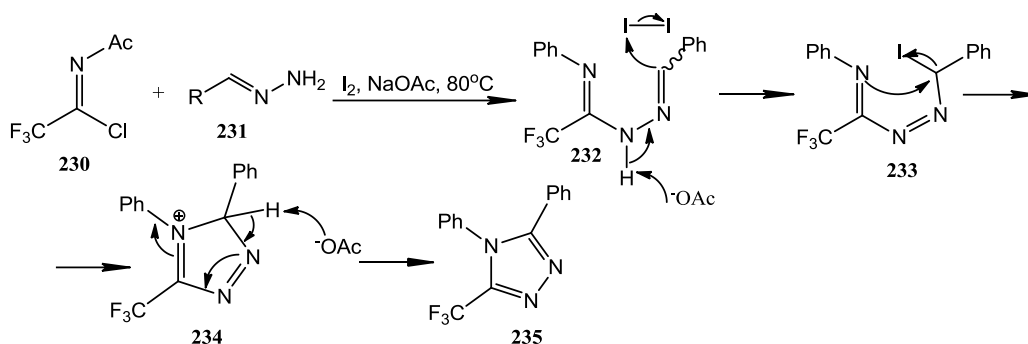
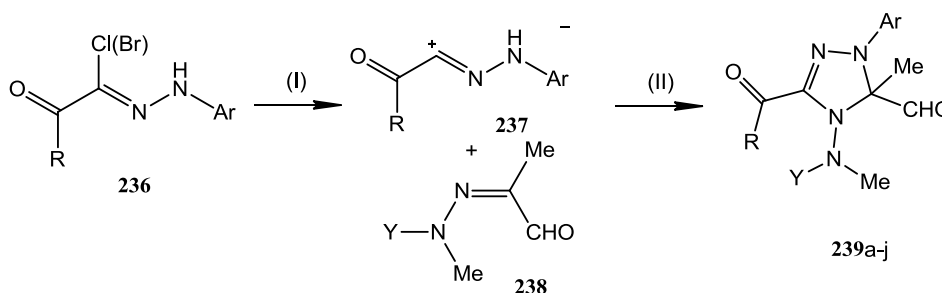


Рис. 1.49. Схема синтезу 5-трифторметил-1,2,4-триазолів йодопосередкованою ануляцією трифторацетимідоїл хлоридів та гідразонів

Схоже перетворення було досліджено та висвітлено в науковій літературі Shiyong Du та ін. Реакція виконувалась в середовищі 1,4-діоксану, в якому попередньо був приготований розчин 2,2,2-трифторо-*N*-(*para*-толіл)ацетимідоїл хлориду та ацетогідразиду у присутності натрій гідрогенкарбонату (рис. 1.50). Суміш нагрівалась до 40°C протягом 12 год. Потім додавався ферум(III) хлорид і нагрівання продовжувалось при 80°C протягом 8 год [129].



(I) Et<sub>3</sub>N, r.t.; (II) ТГФ або діоксан, нагрівання, 12 год.

Ar = 4-X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-

R/Y/X = **239a**: Me/Me/H; **239b**: Me/Me/Cl; **239c**: Me/Ph/Cl; **239d**: Ph/Me/Cl;

**239e**: PhNH/Me/H; **239f**: PhNH/Ph/Br; **239g**: PhNH/Ph/F; **239h**: 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O/Me/Cl;

**239i**: 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S/Me/Cl; **239j**: 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>/Ph/Cl

Рис. 1.50. Схема синтезу 5-трифторметил-1,2,4-триазолів FeCl<sub>3</sub>-опосередкованою каскадною ануляцією трифторацетимідоїл хлоридів та гідразонів

Ліајун Zhang та ін. розроблено безметалевий підхід до синтезу 3-гет-арил-5-трифторметил-1,2,4-триазолів за допомогою окислювальної циклізації легко доступних трифторацетимідогідразидів за допомогою сірки та диметилсульфоксиду з метилгетаренами (рис. 1.51).

Це перетворення відбувається в каскадному опосередкованому сіркою утворенні тіоальдегиду, конденсації, внутрішньомолекулярної циклізації та послідовності окисної ароматизації [149].

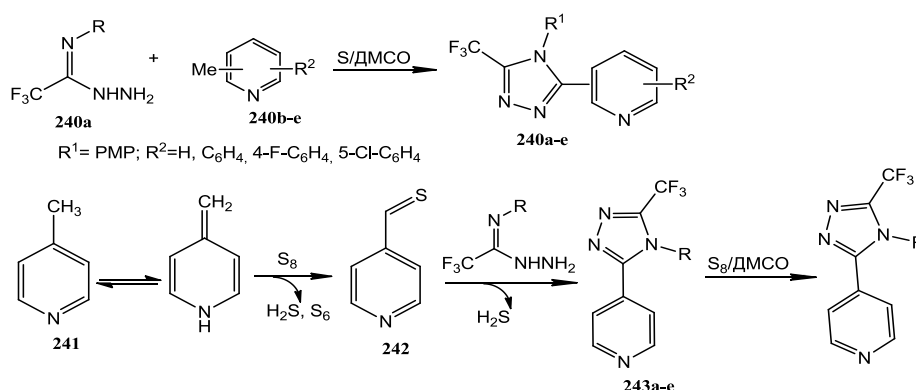


Рис. 1.51. Схема синтезу 5-трифторметил-1,2,4-триазолів за допомогою сірки та диметилсульфоксиду з метилгетаренами

Yu Zhang та ін. ґрунтовно вивчили та реалізували на практиці каталізовану Купрумом реакцію внутрішньомолекулярної декарбонілюючої циклізації ізатинів і трифторацетимідогідразидів для синтезу похідних 2-(5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-іл)аніліну (рис. 1.52).

Це перетворення відбувається через каскадну конденсацію, гідроліз, декарбоксілювання та утворення внутрішньомолекулярного зв'язку С-Н. Отримані продукти 1,2,4-триазолу, що містять вільну аміногрупу, можуть бути легко перетворені в інші корисні сполуки [131].

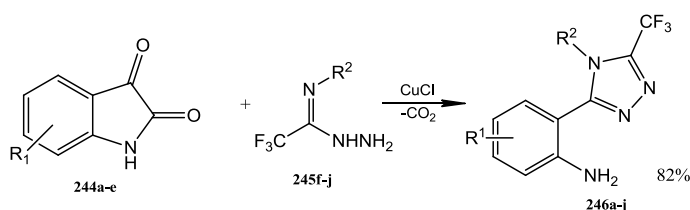


Рис. 1.52. Схема синтезу похідних 2-(5-трифторметил-1,2,4-триазол-3-іл)аніліну

Zeinab Jafarian запропонували синтез 5-діазоарилпохідних 1-арил-заміщених 1,2,4-триазол-3-тіону за участю нанокompatитного каталізатору (рис. 1.53).

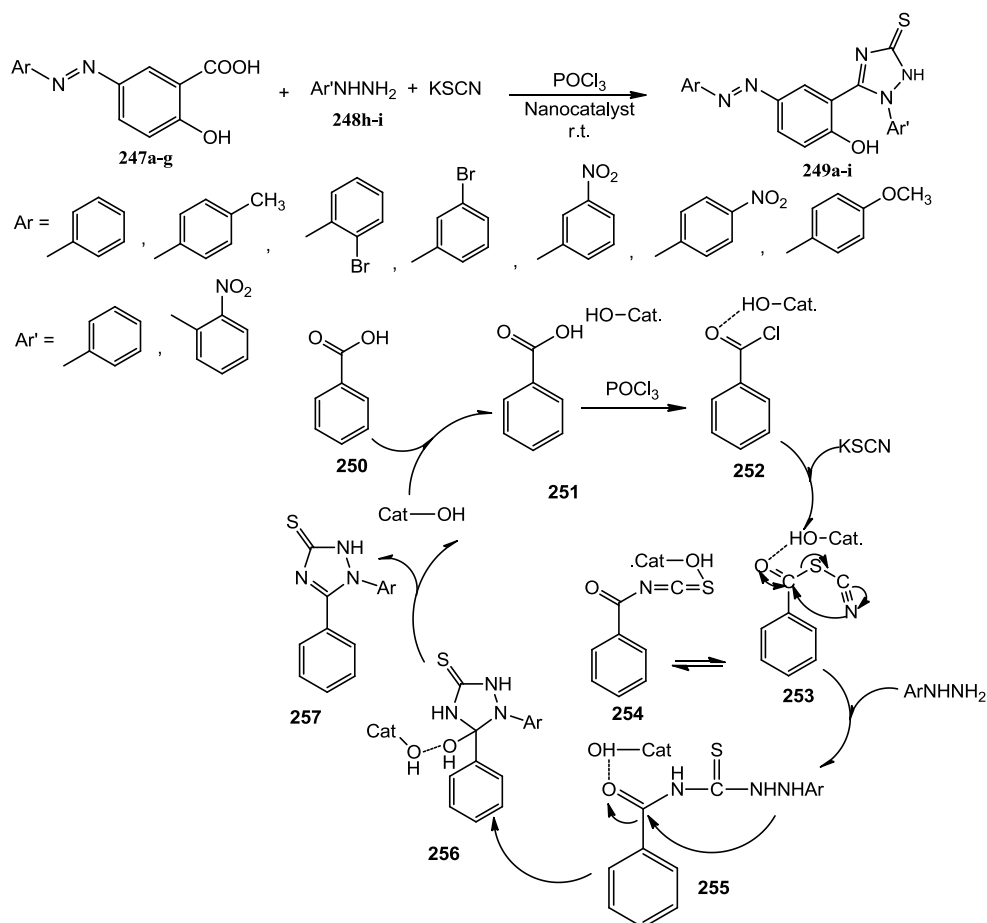


Рис. 1.53. Схема синтезу 5-діазаарилпохідних 1-арилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону за участю нанокompatитного каталізатору

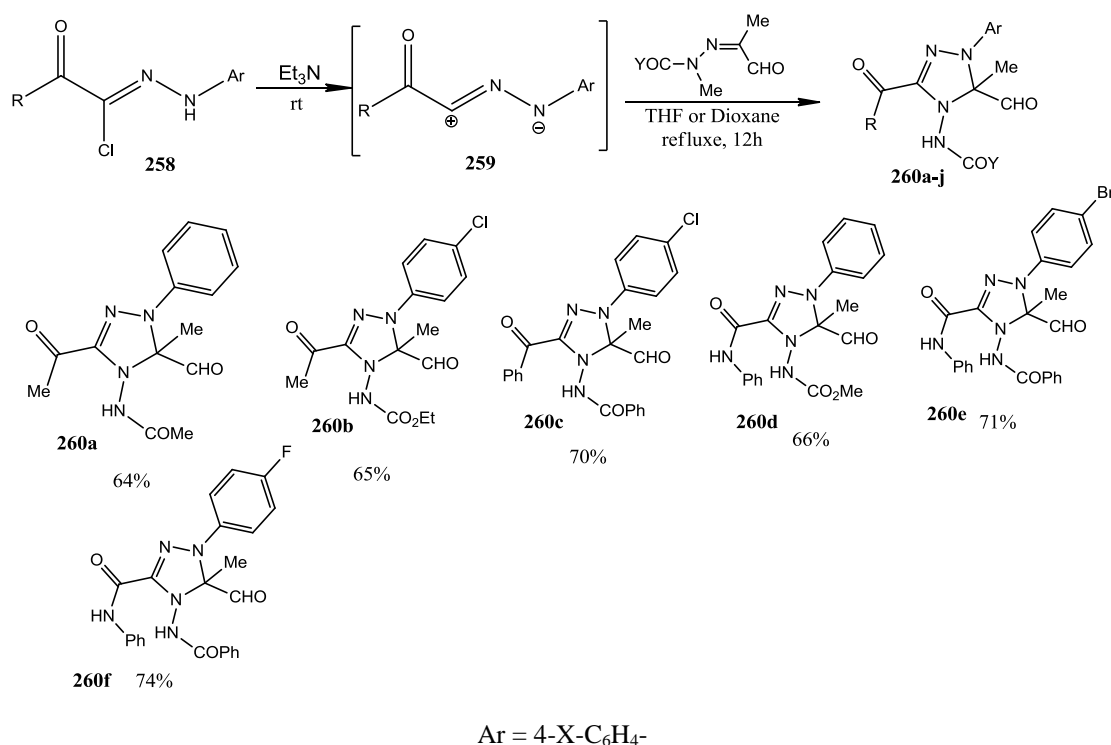
Було досліджено нанокompatитні комплекси з  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Ag}_2\text{S}$ , а також 1,3-ди-*n*-бутилїмідазолїю бромїд та 1,8-діазобїцкло[5.4.0]ундец-7-ен в ролї каталїзаторів [273].

З цїєю метою розчин синтезованого діазопохідного салїцилової кислоти і фосфорил хлориду у еквівалентному співвідношенні перемїшували протягом 3 год при кїмнатній температурї у середовищі 1,2-дихлорметана. Потїм калїй тїоціанат і фенїлгїдразин, а також нанокаталїзатор були доданї до відповідної реакційної сумїші та перемїшанї при кїмнатній температурї протягом 2 год.

Пїсля завершення реакції залишок був отфїльтрований, перекристалїзований з етанолу. У разї застосування нанокаталїзатору на основї  $\text{Ag}_2\text{S}$  вихїд продукту реакції був найвищїй і складав від 88% до 95% (рис. 1.53).

В науковій праці Dalloul H. та ін. досліджено одержання пентапохідних 1,2,4-триазолу нітрилімінів та пірувальдегіду гідрозонів. Реакція відбувалась в середовищі 1,4-діоксану в присутності триетиламіну та гідрозоноіл галідів при перемішуванні протягом 12-16 год за кімнатної температури. Оліїстий продукт реакції кристалізувався при розтирання в середовищі метанолу або етанолу.

Перекристалізація здійснювалась за участю тих самих спиртів. Вихід продукту реакції складав до 74%. Для порівняння досліджено взаємодію пірувальдегіду гідрозонів та гідрозоноіл галідів в присутності триетиламіну в середовищі тетрагідрофурану (рис. 1.54). Реагенти додавались один до одного повільно при перемішуванні за кімнатної температури. Потім реакційне середовище нагрівалось протягом 12 год. Хімічне перетворення супроводжувалось формуванням пентапохідного 1,2,4-триазолу [135].



R/Y/X = **260a**: Me/Ph/H; **260b**: Me/OEt/Cl; **260c**: Me/OMe/Cl; **260d**: Ph/Ph/Cl; **260e**: PhNH/OMe/H; **260f**: PhNH/Ph/Br; **260g**: PhNH/Ph/F; **260h**: 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O/Ph/Cl; **260i**: 2-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>S/Ph/Cl; **260j**: 2-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>/Ph/Cl

Рис. 1.54. Схема синтезу пентапохідних 1,2,4-триазолу

Арилдіазонієві солі як проміжні продукти, які широко використовувалися як джерело азоту для генерації рясних гетероциклічних сполук завдяки таким перевагам як доступність та висока реакційна здатність. У 2020 році Tian et al.

розробили синтез похідних 1,2,4-триазолу шляхом декарбоксилювання та циклізації 2-арил-2-ізоціанату з арилдіазонієвими солями [176]. У цій реакції 1,4-діазоцикло[2.2.2]октан (DABCO) виконував роль слабкої основи (рис. 1.55).

Можливий механізм наведено на рис 1.55. Так, *bis*(арилгідразони) можуть бути перетворені в катіон-радикал **261.1** за допомогою переносу одного електрона (SET) до  $\text{Cu(II)X}_2$ . Базуючись на елімінації  $\text{HX}$ , цей проміжний продукт **261.1** може бути перетворений на **261.2** може призвести до утворення продукту **262.1** шляхом димеризації, який може ізомеризуватися з утворенням проміжного продукту **262.2**. Останній може дати катіон-радикал **262.3** шляхом відновного елімінування елементарної міді через процес SET. Каталітичний цикл може бути завершений шляхом регенерації активних форм  $\text{Cu(II)}$  з відновленого  $\text{Cu(0)}$ , які повторно окислюються повітрям. Це сприяло процесу реагування. Крім того, DABCO не тільки діє як основа, але також відіграє вирішальну роль ефективного ліганду для  $\text{Cu(II)}$ -каталізованої окисної циклізації [176].

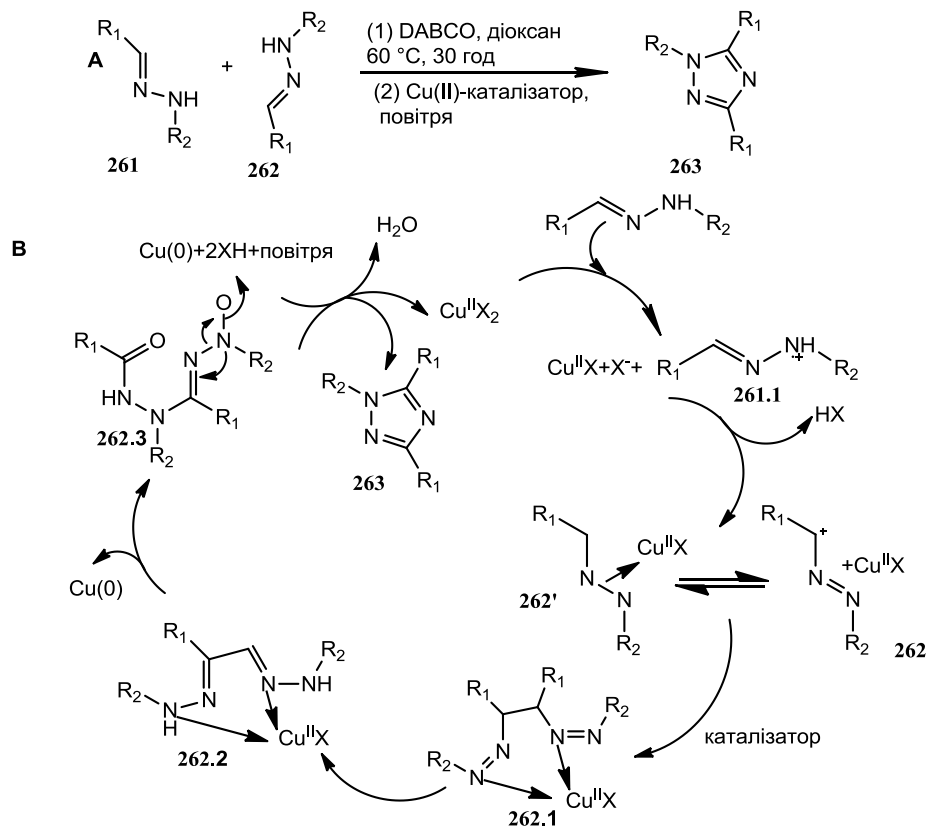


Рис. 1.55. Схема синтезу похідних 1,2,4-триазолу з солей арилдіазонію

Привертають увагу шляхи створення похідних 1,2,4-триазолу, до яких як вихідну речовину використовують  $\alpha$ -амінокислоти. Наприклад, відповідно до наведених результатів в роботі [272], на першій стадії L-цистеїн було перетворено на метиловий естер звичайною реакцією естерифікації за допомогою метанолу та каталітичних кількостей кислоти сульфатної. Подальше трансформування відбувалось за участі гідразин гідрату при 80°C протягом 8 год в середовищі метанолу. Одержаний таким чином 2-аміно-3-сульфанілпропангідразин було трансформовано в калій 2-(2-аміно-3-сульфанілпропанойл)гідразин карботіоат [272]. Одночасно були синтезовані 5-(1-аміноссульфанілетил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіон, 2-(2-аміно-3-сульфанілпропанойл)гідразинкарботіоамід (рис. 1.56). Перший продукт одержано в лужно-спиртовому середовищі за участю карбон дисульфіді та соляної кислоти. Другий – за допомогою калій тіоціанату та хлоридної кислоти [61].

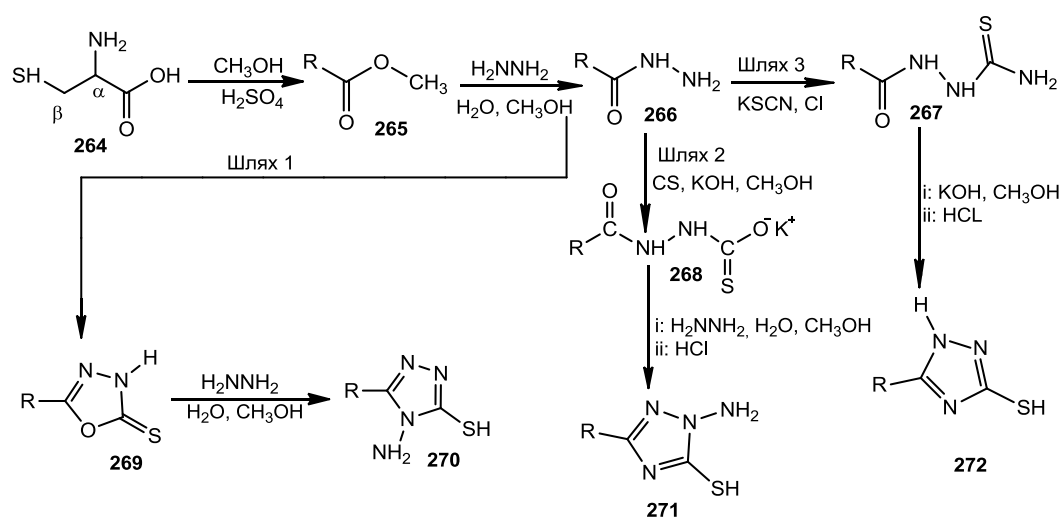


Рис. 1.56. Схема утворення похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу з цистеїну

Al-Sadoni Н. Н. дослідили можливість одержання похідних 1,2,4-триазолу з карбогідрозидним фрагментом. Як вихідні сполуки були використані алкіл- та арилгідрозони, які були перетворені у 1-хлороалкілазопохідні (273.1-2). Наступна трансформація відбувалася за участі стибій(V) хлориду в середовищі 1,2-дихлороетану в температурному інтервалі від -60°C до 23°C. Наступний крок був пов'язаний з залученням до хімічного процесу ацетонітрилу за участю натрій гідрокарбонату та амоніаку [239]. Синтезований 1,2,4-триазоло-



вмісний ацетогідразид вступав у подальше перетворення за трьома напрямками: 1) з сульфанілхлоридами в середовищі хлороформу; 2) з хлорангідрідами кислот в хлороформі; 3) з ізотіоціанатами в толуені. Всі зазначені перетворення відбувалися в присутності піридину за кімнатної температури (рис. 1.57) [239].

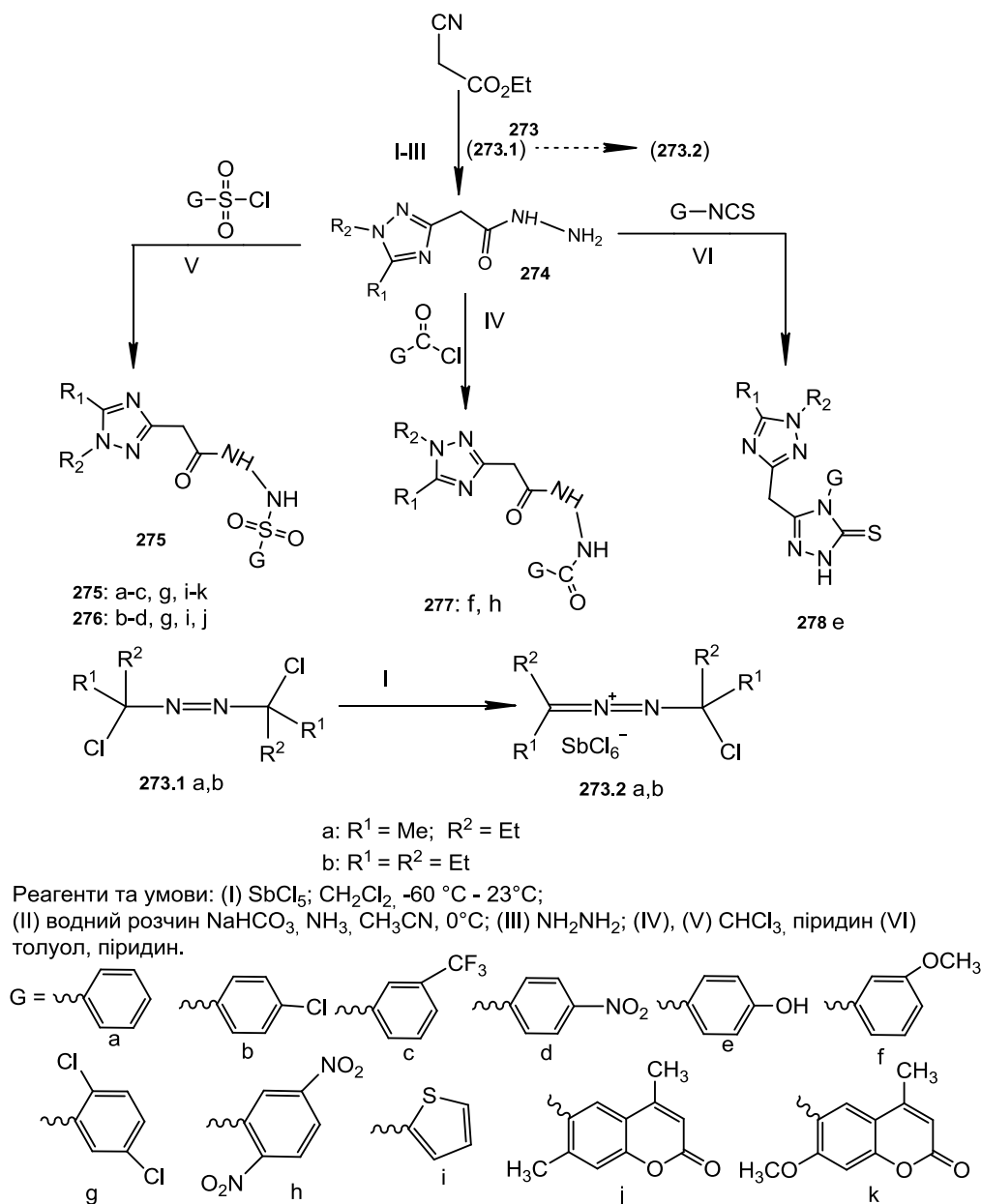


Рис. 1.57. Схема синтезу похідних 1,2,4-триазолу з карбонільним фрагментом

## 1.2 Актуальні напрямки функціоналізації та модифікації похідних 1,2,4-триазолу

З метою пошуку протипухлинних засобів Guo-wei Jiang у співавторстві була проведена структурна модифікація вихідного 4-аміно-1,2,4-триазолу за допомогою 2,4,6-трис-(4-формілфенокси)-1,3,5-триазину, який було попередньо одержано реакцією нуклеофільного заміщення під час взаємодії 4-гідроксибензальдегіду та 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину [204]. Реакція реалізовується в середовищі крижаної етанової кислоти протягом 4 год при нагріванні (рис. 1.58).

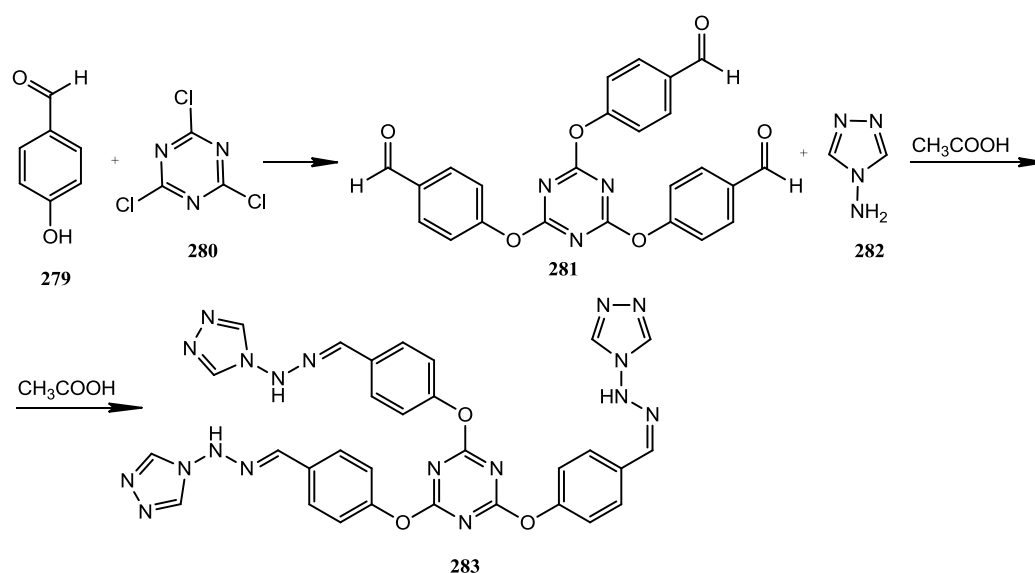


Рис. 1.58. Схема модифікації 4-аміно-1,2,4-триазолу за допомогою 2,4,6-трис-(4-формілфенокси)-1,3,5-триазину

Половкович С. В. у своїх дослідженнях продемонстрував напрямок та особливості взаємодії 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном. Найвищий вихід 2-((4-аміно-5-(метилфураніл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-3-хлоронафталін-1,4-діонів (67-73%) одержують при використанні калій карбонату в етанолі при нагріванні до 40 °С протягом 4 годин. Максимальне значення показників виходу 2-хлоро-3-((3-(метилфураніл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-1,2,4-триазол-4-іл)аміно)нафталін-1,4-

діонів (70-75%) фіксувались при проведенні реакції в середовищі толуєну в присутності триетиламіну при нагріванні до 50°C протягом 4 год.

Зазначені умови синтезу продемонстрували вплив на напрямок атаки N- або S-нуклеофільних центрів 4-аміно-1,2,4-триазолів. Подібним чином в зазначеному хімічному перетворенні також себе поведуть 5-аміно-, 5-нітро-, 5-метокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінони [66] (рис. 1.59).

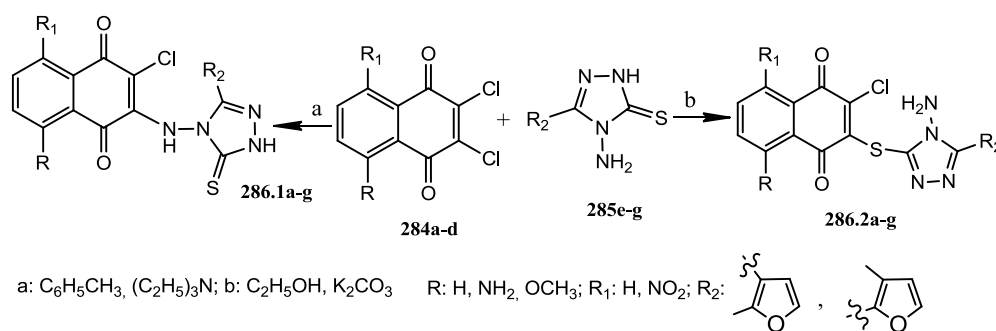


Рис.1.59. Схема взаємодії 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном

Взаємодія 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів з 5-гідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном має більш складний характер та супроводжується утворенням суміші продуктів N- та S-нуклеофільної атаки [66] (рис. 1.60).

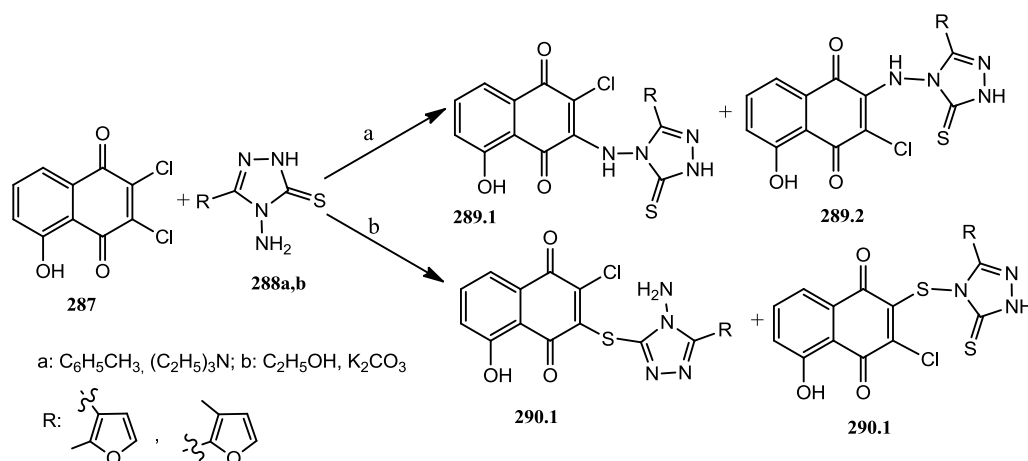


Рис. 1.60. Схема взаємодії 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів з 5-гідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном

4-Аміно-5-гідразиніл-1,2,4-триазол-3-тіол також виявився цікавим напівпродуктом з метою поєднання з різноманітними піразолопохідними. З метою формування похідних зазначеного гетероциклічного фрагменту можна використати ряд карбонільних сполук (ацетофенон, 1-(4-хлорофеніл)етан-1-он, 1-(*para*-толіл)етан-1-он, 3-оксо-3-фенілпропаннітрил, циклогексан-1,3-діоном та його 5,5-дипохідними) (рис. 1.61). Реакція реалізується за участю диметокси-*N,N*-диметилметанаміну в середовищі *орто*-фосфатної кислоти. Остання виконує роль каталізатора [127].

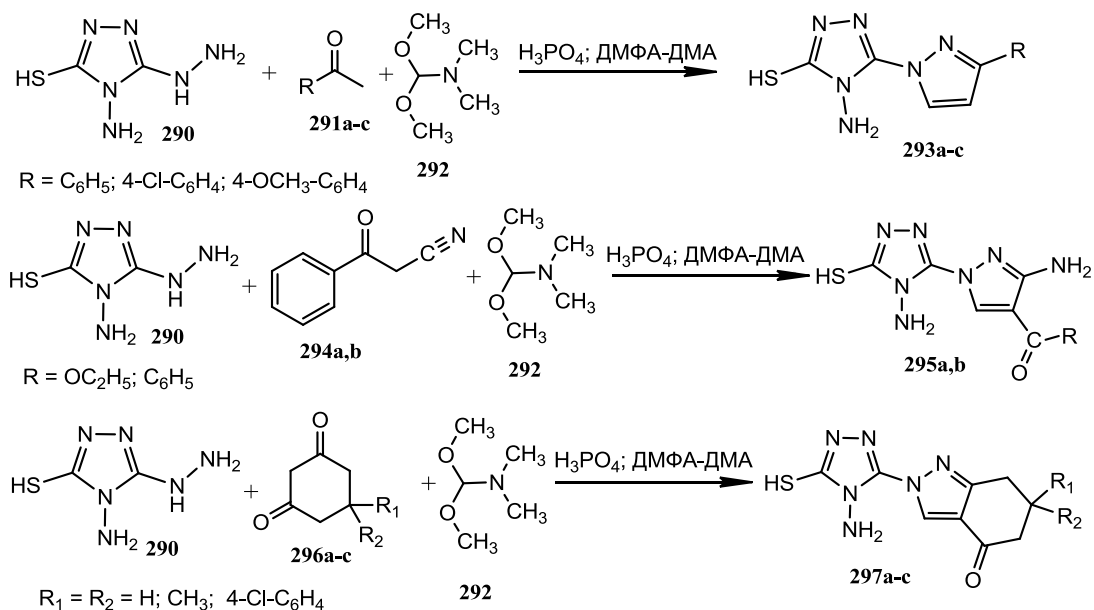


Рис. 1.61. Схема модифікації 4-аміно-5-гідразиніл-1,2,4-триазол-3-тіолу шляхом поєднання з піразоловим фрагментом

Нагріванням бензоїлацетону з еквівалентною кількістю 3-гідразино-5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу та *N,N*-диметилформамід-диметилацеталем в середовищі *орто*-фосфатної кислоти з наступним деацетилюванням у воді призводить до формування 4-аміно-5-(3-фенілпіразол-1-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу (рис. 1.62) [110].

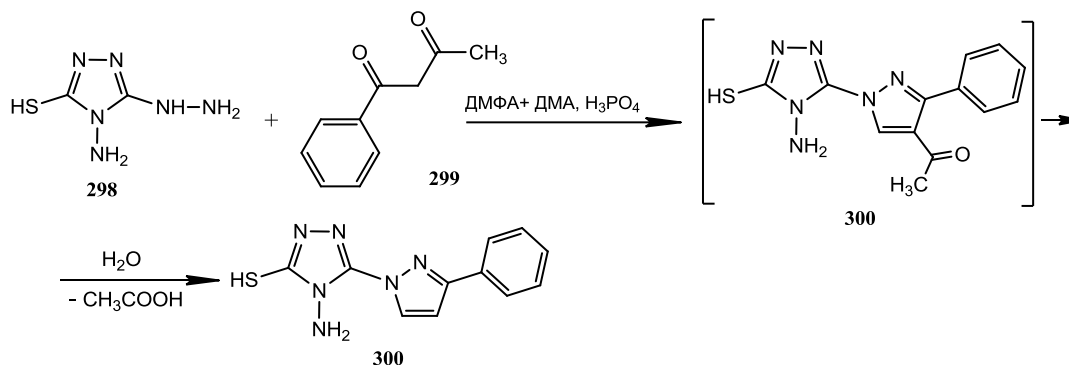


Рис. 1.62. Схема синтезу 4-аміно-5-(3-фенілпіразол-1-іл)- 1,2,4-триазол-3-тіолу

Реакції, які супроводжуються заміною Сульфура на екзоциклічний Нітроген в циклі 1,2,4-триазол-3-тіолу, викликають певний рівень зацікавленості серед науковців. Так, El-Reedy A. A. M. та Soliman N. K. реалізували зазначений напрямок хімічних перетворень у такий спосіб: суміш сполук **301 a, b** та **302 a, b** у молярному співвідношенні 1:1 в середовищі етанол-ДМФА нагрівали до кипіння впродовж 5 год (рис. 1.63). Продукти реакції – кристалічні речовини, які було кристалізовано в середовищі 1,4-діоксану [150].

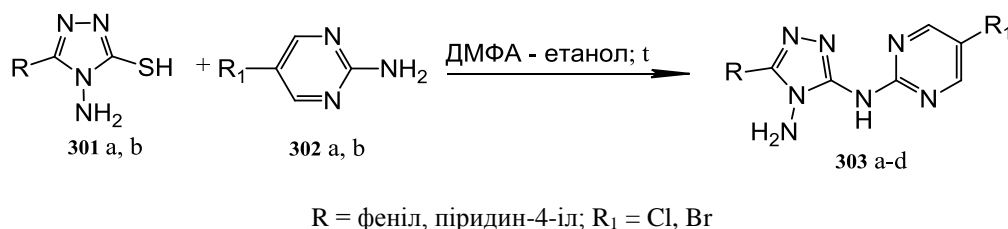


Рис. 1.63. Схема синтезу  $N^3$ -R<sub>1</sub>-5-R-1,2,4-триазол-3,4-діаміну

### 1.3 Сучасні тенденції у дослідженні біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу

Гетероциклічна система 1,2,4-триазолу знаходиться в основі відомих лікарських засобів з протигрибковою (флуконазол, вориконазол, ітраконазол, равуконазол та сертаконазол), нейролептичною (альпразолам, триазолам), протираковою (анастрозол, летрозол), гепато- та кардіопротекторною

активностями (тіотриазолін). Як потужний хелатоутворюючий реагент, що застосовують для зв'язування надлишку іонів Феруму, використовується деферазірокс. Актуальним лікарським засобом, який успішно використовується для полегшення нападів мігрені, є селективний агоніст 5-НТ1 рецепторів ризатриптан.

Серед сучасних досягнень хімії 1,2,4-триазолів – створення ліків із протитуберкульозною активністю [190].

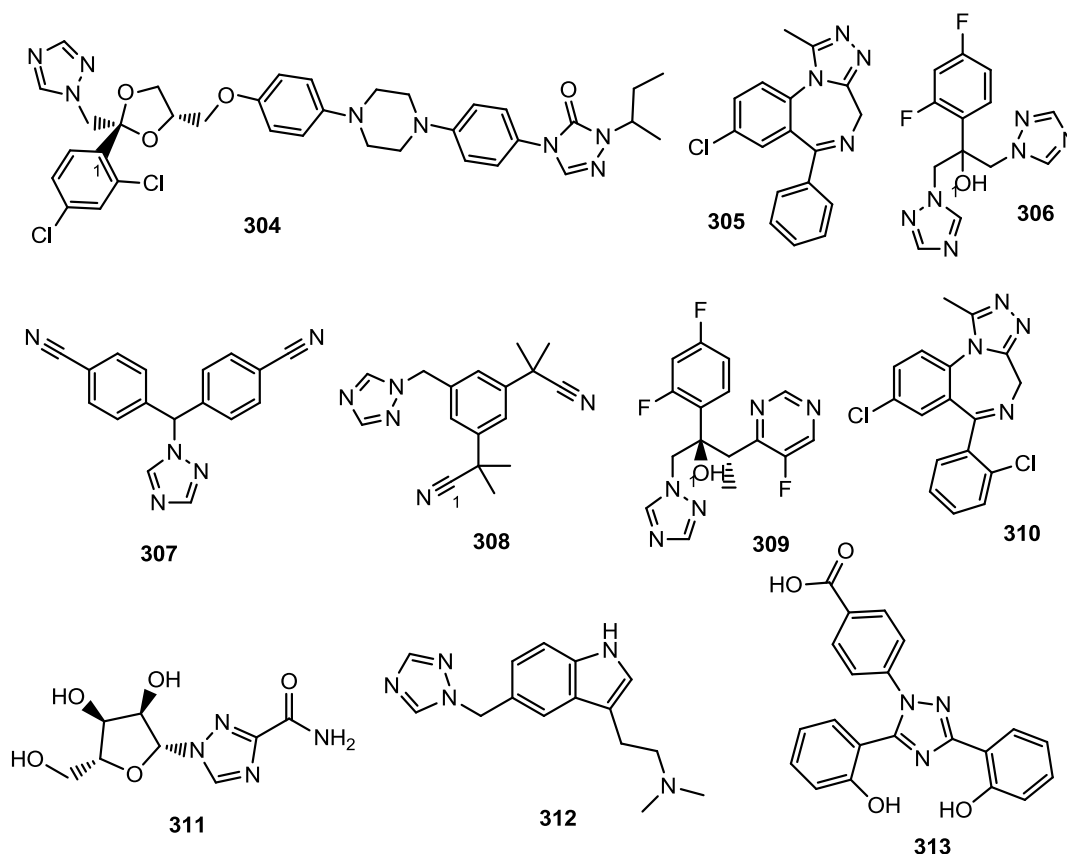


Рис. 1.64. Сучасні лікарські засоби, які створені на основі 1,2,4-триазолу

Şule Seylan синтезував ряд основ Манніха (рис. 1.65), які містять фрагменти хінолонового антибіотику кислоти налідиксової та 1,2,4-триазол-3-тіолу. Виявлені чуттєві до зазначених сполук мікроорганізми, серед яких *E. coli*, *Y. pseudotuberculosis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *B. cereus* і *Mycobacterium smegmatis* [126].

Результати антимікробного скринінгу засвідчили, що сполуки, які містять фрагменти норфлуксацину, ципрофлуксацину або систему 7-аміно-

цефалоспорової кислоти, продемонстрували чудове інгібування бактерій, особливо проти *Mycobacterium smegmatis*, зі значеннями МІК < 1,9 мкг/мл, що краще, ніж у випадку з стандартним препаратом стрептоміцином (МІК = 4 мкг/мл) [126].

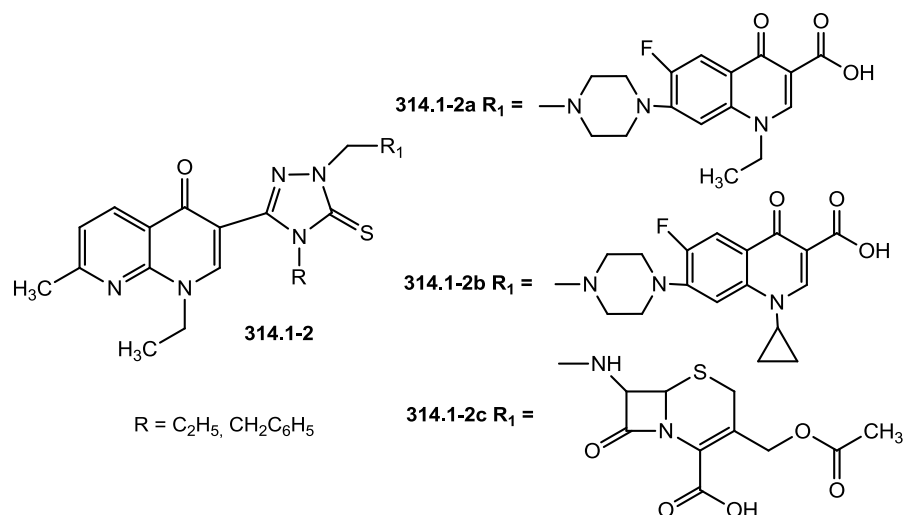


Рис. 1.65. 1,2,4-Триазольні аналоги налідиксової кислоти

У 2018 році Noha G. Mohamed та ін. одержали похідні 3-(5-аміно-1,2,4-триазол-3-іл)нафтиридинону **315–316** (рис. 1.66). Результати антибактеріального скринінгу продемонстрували здатність 3-(5-ацил-амінотриазоліл)- і 3-(5-бензиліден-амінотриазоліл)нафтиридонів (**315**, **316**) проявляти високу активність щодо штаму *Bacillus subtilis*, який був відносно індеферентним до налідиксової кислоти. Крім того, введення Брому у шосте положення карбонового скелету нафтиридинону посилювало антибактеріальну властивість [257].

Аналіз інгібування ДНК-гірази найбільш активних сполук в ряду похідних 3-(5-аміно-1,2,4-триазол-3-іл)нафтиридинону показав, що вони мають помірний або високий інгібуючий ефект. Також показано, що присутність амідної та імінної груп сприяли посиленню зазначеного біологічного ефекту.

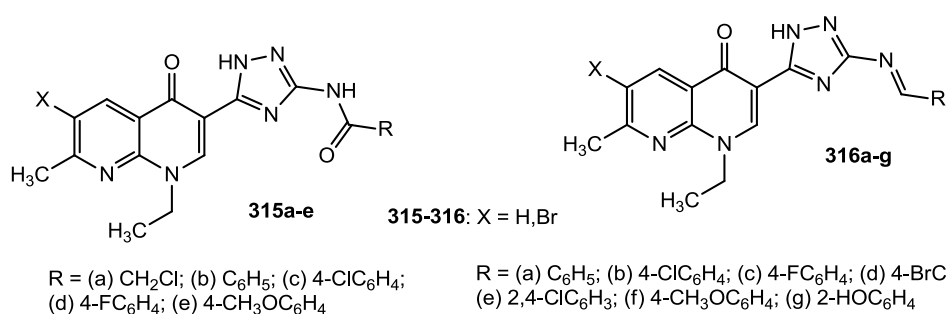


Рис. 1.66. Високоперспективні похідні 1,2,4-триазолу з фрагментом налідиксової кислоти

Поєднання фрагментів 1,2,4-триазолу та фторхінолону позитивно впливає на проявлення антимікробної активності. Так, 1-[(1R,2S)-2-фторциклопропіл]ципрофлоксацин заміщені 1,2,4-триазол-3-тіону **317** (рис. 1.67) продемонстрували виражену активність проти широкого спектру клінічно важливих патогенів (метицилінчутливих та метицилінрезистентних *S. epidermidis*, метицилінчутливих та метицилінрезистентних *S. aureus*, *E. faecalis* та *E. faecium*, а також щодо *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. coacetious*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *S. maltophilia*, *C. freundii*) [140].

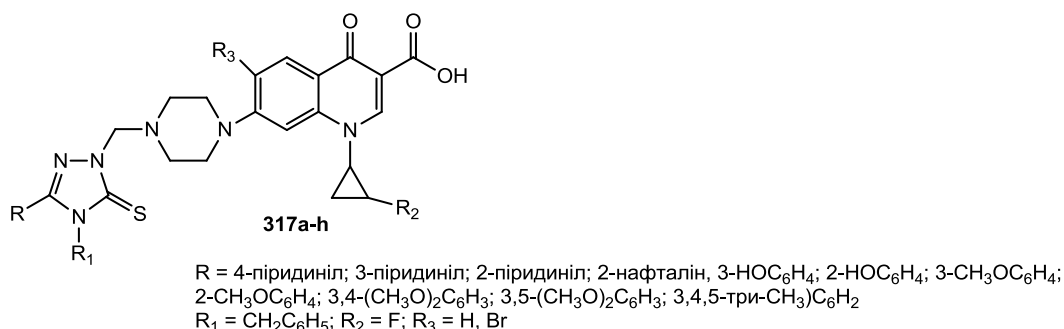


Рис. 1.67. Фторхінолонпохідні 1,2,4-триазол-3-тіону як активні антимікробні агенти

Турецька наукова група (Mermer Arif, Demirci Serpil, Ozdemir Serap Basoglu та ін.) синтезували похідні фенілпіперазинпохідні 5-оксо- та 5-тіоксо-1,2,4-триазолфторхінолонів **318** (рис. 1.68).



Встановлена висока активність проти *E. coli*, *Y. pseudotuberculosis*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *B. cereus*, *M. smegmatis*, що підтвердила мінімальна інгібуюча концентрація у діапазоні 0,12-1,95 мкг/мл [130]. В іншому дослідженні Mermer Arif та ін. виявили позитивний ефект від поєднання фенілпіперазинового, 1,2,4-триазолового та фторхінолонового фрагментів **319** (рис. 1.68).

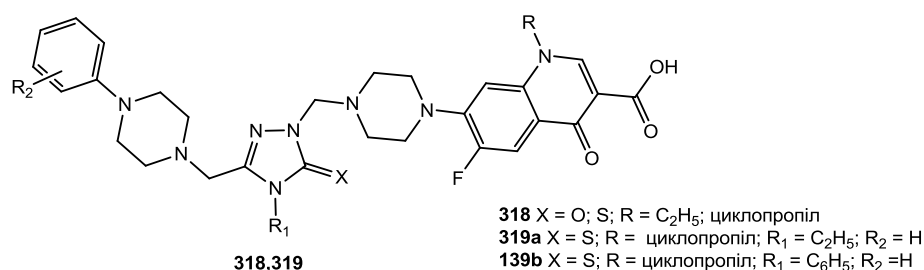


Рис. 1.68. Високоперспективні фторхінолонові гібриди 1,2,4-триазолу

Досліджувані сполуки виявляли досить виражену активність проти *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Mycobacterium smegmatis* зі значеннями МІК у діапазоні від 0,125 до 64 мкг/мл.

Перетворення сполук з утворенням основ Манніха, які у своїй структурі в тому числі мали β-лактамне кільце або фторхінолоновий фрагмент, супроводжувалось значним посиленням антимікробної активності (МІК < 0,24 мкг/мл). Серед найбільш перспективних сполук - 1-циклопропіл-6-фтор-4-оксо-7-[4-((4-етил)- та (4-феніл)-3-[(4-фенілпіперазин-1-іл)-метил]-5-тіоксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазол-1-іл)-метил]піперазин-1-іл]-1,4-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти **319a** і **319b**, які показали відмінні антимікробні властивості [130, 175]. Крім того, ці сполуки продемонстрували хороше інгібування ДНК-гірази зі значеннями IC<sub>50</sub> в діапазоні від 0,134 до 1,84 мкг/мл.

З метою обґрунтування даного явища був проведений молекулярний докінг, який встановив значення найменшою енергії зв'язування лігандів з ключовими рецепторами (- 9,5 ккал/моль). Даний факт підтверджує гарний інгібуючий потенціал проти ДНК-гірази (*E. coli*) [130, 175].

Позитивний вплив від поєднання 1,2,4-триазол-3-тіолового та ципрофлоксацинового фрагментів **320** (рис. 1.69) підтверджений науковим колективом Mohammed H. H. H., Abdelhafez E. M. N., Abbas S. H. та ін. Гібриди утворенні даними фрагментами, які поєднані S-алкановим лінкером, демонструють актуальну антимікробну активність. Результати біологічного скринінгу показали, що наявність в таких структурах незаміщеного фенільного замісника за п'ятим положенням триазолового кільця значно посилює даний вид активності: проти *Mycobacterium smegmatis* (МІК: 3,25 мкг/мл), *Mycobacterium tuberculosis* (МІК: 4-32 мкг/мл). Крім того, поява алільного замісника за четвертим атомом Нітрогену триазолового циклу призводить до посилення чутливості *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* до синтезованих гібридів. Додатково молекулярним докінгом підтверджено можливість пригнічувати гідразу *Mycobacterium* шляхом утворення міжмолекулярного водневого зв'язку між першим атомом Нітроген 1,2,4-триазолового циклу та амінокислотним залишком Arg D 182 активного центру фермента. Це може пояснювати можливість впливу зазначених молекул на [144].

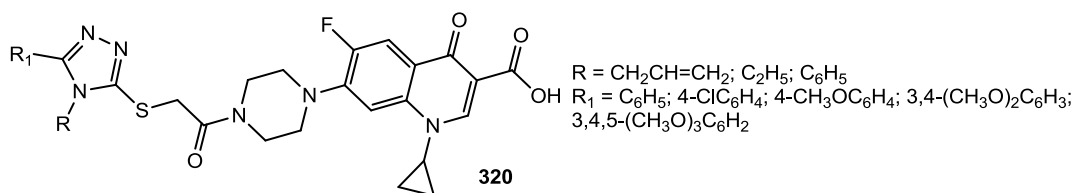


Рис. 1.69. Гібриди 1,2,4-триазолу та норфлоксацину і ципрофлоксацину

Доведено формування *протизапальної активності* шляхом поєднання 1-фенілзаміщеного-5-амінопіразолового та 4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіонного фрагментів. Встановлено, що зазначений тип активності опосередкований пригніченням циклооксигенази-2 [189]. Таку саме активність можна одержати шляхом одержання основ Шиффа за аміногрупою у четвертому положенні 1,2,4-триазолового циклу. Так, Tabinda Azim та ін. *in vivo* довели, що 1-(5-меркапто-4-((піридин-4-ілметил)аміно)-1,2,4-триазол-3-іл)етанол має виражену протизапальну активність, яка проявилась в антипіретичній і

знеболювальній дії [113]. Очікувано зазначений тип фармакологічної відповіді обумовлюється або посилюється наявністю в структурі молекули ацетамідного фрагменту. Не виключенням тут є і похідні 1,2,4-триазолу. Так, у роботі [232] показана протизапальна активність 2-[5-(2-тієніл-4-(1-піроліл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетанілідів. Серед інших подібних за ключовим фрагментом речовин, які виявляють протизапальну дію – похідні 2-(4-феніл-5-(1-фенілкарбамоїл)-піперидин-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетаміду та *N*-(бензо-тіазол-, оксазол-2-іл)-2-[(5-(феноксиметил)-4-арил-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]-ацетаміди [102, 205].

Доведено наявність антикоагулянтних властивостей у ацилпохідних за першим атомом Нітрогену 1,2,4-триазол-5-аміну шляхом впливу (інгібування) на фактори згорнення крові FXIIa, FIIa. Одночасно, не виявлений вплив на фактор FXa та трипсин [107]. Зазначену дію такою проявляють [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]хіназолін-5-они [206].

Поєднання метоксифенільних замісників з фрагментом 1,2,4-триазолу позитивно впливає на формування біологічних властивостей у синтезованих молекул. Так, в ряді *S*-алкілпохідних 4-(4-метоксифеніл)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіолу Sadiq Al-Mansury та ін. виявлені сполуки, які здатні пригнічувати ріст культури клітин раку товстої кишки. Серед синтезованих сполук найбільш перспективною виявився 4-(4-метоксифеніл)-3-(метилтіо)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4*H*-1,2,4-триазол [242]. (рис. 1.70).

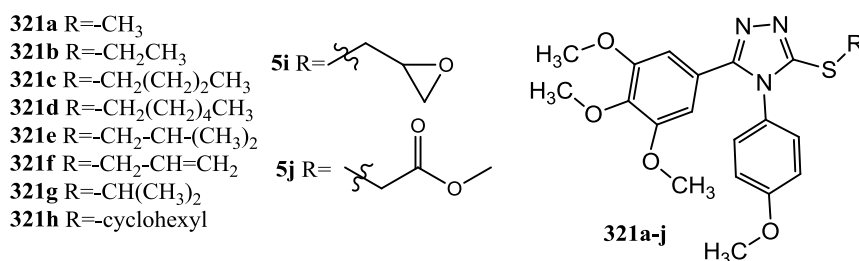


Рис. 1.70. Похідні 1,2,4-триазолу з високим потенціалом протиракової активності

Hayallah Youssif та ін. встановили наявність протиракових властивостей у нових тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів (рис. 1.71). Антипроліферативна

активність доведена щодо чотирьох ліній ракових клітин людини: раку легень (A-549), раку молочної залози (MCF-7), раку підшлункової залози (Panc-1) і товстої кишки (HT-29). Найбільш активна сполука продемонструвала значення  $GI_{50} = 1,37 \text{ мкМ}$ , а також доксорубіцин ( $GI_{50} = 1,13 \text{ мкМ}$ ) [241].

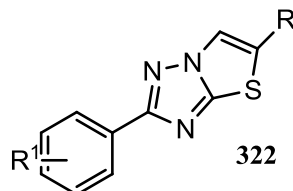


Рис. 1.71. Похідні тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу з антипроліферативною активністю.

Виявлена антипроліферативна активність похідних 1,2,4-триазолспіродієнону (рис 1.72). Активність підтверджена щодо карциноми молочної залози людини (MDA-MB-231), епітеліоїдної карциноми шийки матки людини (HeLa) і недрібноклітинної карциноми легенів (A549). Усі похідні 1,2,4-триазолспіродієнону показали високу активність, а значення  $IC_{50}$  підтвердили, що всі сполуки є більш ефективними, ніж вориностат і бендамустин, які були використані як еталонні стандарти [192]. (рис. 1.72).

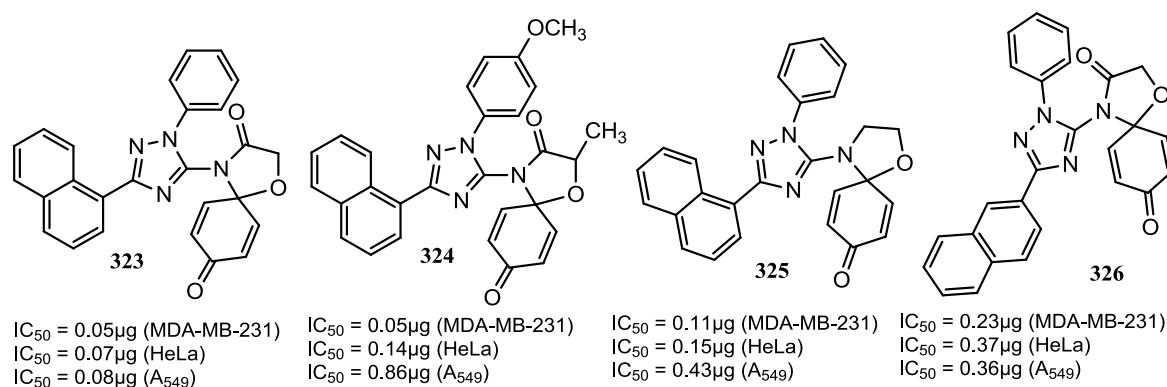


Рис. 1.72. Похідні 1,2,4-триазолспіродієнону з протираковою активністю

Срібловмісні комплекси на основі 1,2,4-триазолокумаринових гібридів є ефективними антиоксидантними та антигемолітичними агентами (рис. 1.73). Аналіз зв'язування вільних радикалів DPPH показав, що зазначені срібні солеподібні комплекси виявляють потужну антиоксидантну дію зі значенням

$IC_{50}$  у діапазоні від  $61 \pm 14$  до  $224 \pm 4$  мкМ. Антигемолітична активність також була досягнута при концентрації 100 мкМ, комплекси демонстрували відсоток лізису еритроцитів у діапазоні від  $2,32 \pm 0,05$  до  $9,47 \pm 0,38\%$  [157].

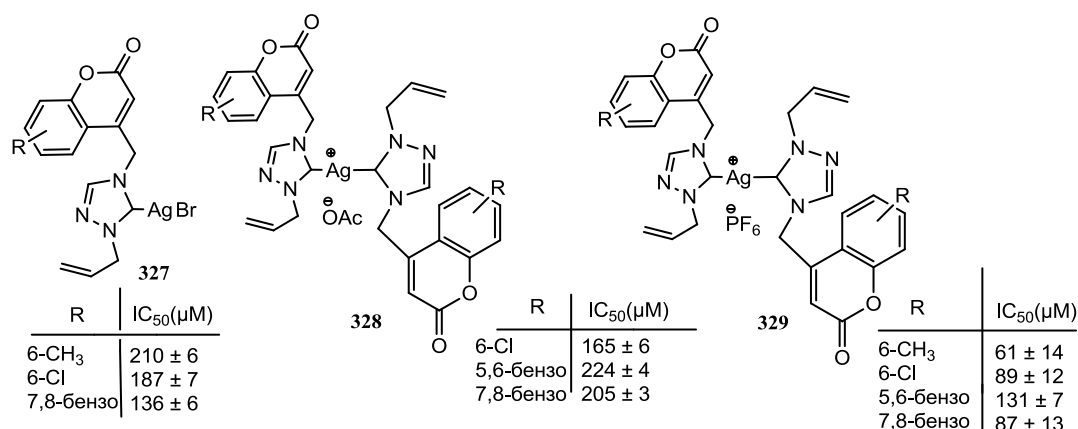


Рис. 1.73. Срібловмісні комплекси кумаринопохідних з 1-аліл-1,2,4-триазолу з антиоксидантною та антигемолітичною дією

Виявлена інгібіторна здатність тiazоло- та бензотiazолопохідних 1,2,4-триазолу щодо альдозоредуктази (рис. 1.74). Найефективніша сполука щодо альдозоредуктази ідентифікована зі значенням константи інгібування  $K_i$   $0,04 \pm 0,01$  мкМ, при цьому кверцетин показав  $K_i = 5,66 \pm 0,66$  мкМ. Цитотоксичні дослідження, які були проведені на клітинній лінії мишачих фібробластів L929, показали, що всі сполуки є нетоксичними [230].

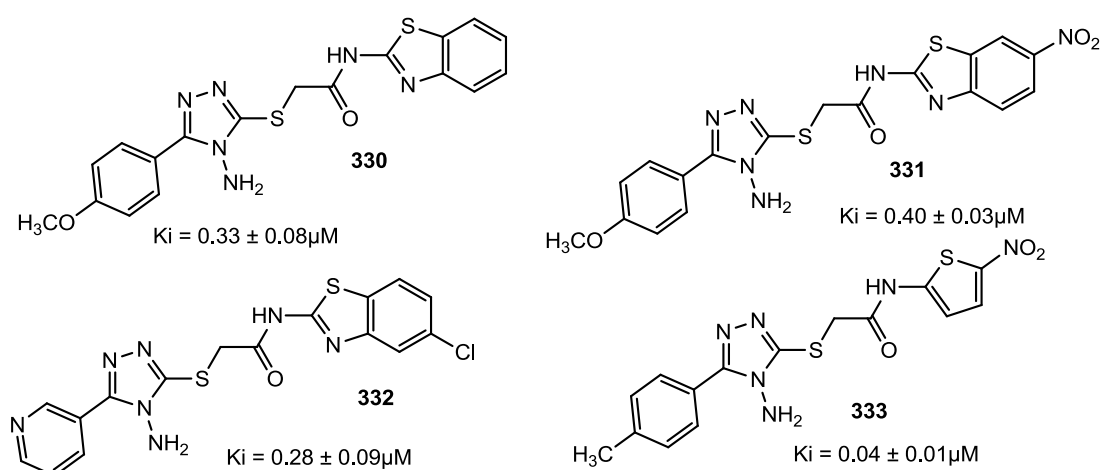


Рис. 1.74. Тiazоло- та бензотiazолопохідні 1,2,4-триазолу як інгібітори альдозоредуктази

Серед похідних 1,2,4-триазолу виявлені сполуки з антихолінестеразною активністю. Серед таких сполук похідні 1,2,4-триазол-3-аміну (рис. 1.75). Результати продемонстрували, що всі випробувані сполуки інгібують ацетилта бутирилхолінестеразу (рис. 1.75). Кінетичні дослідження показали, що дана група амінотриазолів демонструє хорошу інгібаторну активність змішаного типу, але не виявляє селективності між ферментами ацетилхолінестеразою (AChE) та бутирилхолінестеразою (BuChE) [213].

n	AChE IC <sub>50</sub> (µg)	BuChE IC <sub>50</sub> (µg)
3	1.14 ± 0.031	1.79 ± 0.060
4	3.79 ± 0.061	1.63 ± 0.111
5	11.00 ± 0.251	1.65 ± 0.059
6	5.22 ± 0.188	2.21 ± 0.068

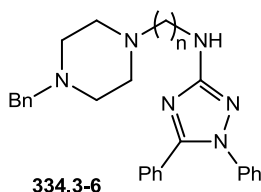


Рис. 1.75. Похідні 1,2,4-триазол-3-аміну як інгібітори холінестерази.

Виявлена антигельмінтна активність у похідних 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу. Наприклад, *N*-(3-(4-бромовеніл)-5-меркапто-1,2,4-триазол-4-іл)-2-(4-метилпепіразин-1-іл)ацетамід виявив виражену активність щодо *Pheretima posthuma* [160]. Верміцидна активність проявилась в концентрації 20 мг/мл.

Серія похідних 4,5-дизаміщених-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіолу продемонструвала можливість проявляти протисудомну активність. Встановлено, що наявність у п'ятому положенні піридин-3-іл- або піридин-4-ільного замісників значно посилює зазначений тип активності [285]. Водночас, зміна природи арильного замісника (бензильний, фенільний, толільний, 4-хлорофенільний) значно не впливала на рівень антиконвульсантного ефекту. Концентрація, яка дозволяла запобігти поширенню судом склала 100 мг/кг.

Такий вид активності також притаманний гідразомам на основі фенацилпохідних 1,2,4-триазолу. Наприклад, *N'*-(1-(2,4-дихлорофеніл)-2-(1,2,4-триазол-1-іл)етиліден)ізонікотиногідрозид виявився найбільш перспективною речовиною для створення біологічно активної субстанції з протисудомною дією [145].

Серед похідних 1,2,4-триазолу виявлені речовини з противірусною активністю. Наприклад, етил-2-((6-(2-хлороетил)-5-метил-7-оксо-1,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридідин-2-іл)тіо)ацетат демонструє високу ефективність у боротьбі з вірусом герпесу 1 типу [158]. Похідні 4-аміно-5-гідразин-1,2,4-триазол-3-тіону також вибірково демонструють зазначену активність, а саме антикоронавірусну [289]. Серед цих сполук найбільшу увагу привертають 4-(циклопент-1-ен-3-іламіно)-5-(2-(4-йодофеніл)гідразиніл)-1,2,4-триазол-3-тіон та його аналог з 4-хлорофенільним замісником [289].

Також серед похідних 1,2,4-триазол-3-тіону з бензенсульфонамідним фрагментом виявлені сполуки з широким спектром противірусної активності. Наприклад, 5-[1-(бензенсульфонамід)-2-фенілетил]-4-[4-хлорофеніл]-2,4-дигідротриазол-3-тіон та його аналог з толільним замісником виявились особливо активними щодо вірусу грипу типу А (H1N1) [275].

Вітчизняними вченими досліджено синтез, а також визначено протимікробну, протигрибкову та актопротекторну активність похідних 3-(2-бромфеніл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів. Серед даного ряду сполук знайдено речовини з високими показниками проти *S. aureus* та *C. Albicans* [77, 224].

Також дослідженням актопротекторної активності займались науковці [1, 3, 19, 72, 156, 225]. Серед найбільш активних речовин з даним видом дії необхідно відзначити солі 2-((4-аміно-5-(арил-, гетерил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот, а *S*-алкілпохідні 1,2,4-триазол-3-тіолу з тетраоловим замісником.

Таким чином, проведений огляд результатів наукової роботи, спрямованої на синтез похідних 1,2,4-триазолу та дослідження їх властивостей дозволяє зробити висновок щодо необхідності подальших досліджень похідних зазначеної гетероциклічної системи. Особливо практично значимими виглядає одержання похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону, які є зручними у синтетичних перетвореннях, але одночасно потребують додаткових досліджень з можливістю вивчення впливу перебігу хімічного процесу більш новітніх умов

постановки хімічної реакції, таких, як мікрохвильове опромінення. Це очіковано призведе до одержання нових сполук із необхідністю встановлення їх біологічного потенціалу.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [77, 103, 224, 225, 249].



## РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ 4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ ТА ЇХ 3-АЛКІЛ(АРИЛ-,ГЕТЕРИЛ-)ТІОПОХІДНИХ

Прогрес ніколи не стоїть на місці. Ще за стародавніх часів знахарі, віщуни, а потім лікарі намагались створювати лікарські засоби для лікування існуючих хвороб для того, щоб допомогти людству. Після багатьох спроб та невдач, іноді вдавалось знайти якийсь дієвий засіб для лікування пацієнтів. Пройшло дуже багато часу, але вчені все ж таки намагаються знайти найкращі та ефективніші ліки.

У створенні нового препарату приймає участь ціла низка вчених від створення фармакологічно активної молекули до проведення доклінічних та клінічних випробувань.

Досить часто для пошуку нових субстанцій, які у перспективі можуть стати новими ліками, застосовуються вже відомі гетероциклічні системи з досить широким спектром біологічної дії. Не винятком є сполуки, що містять у своїй структурі 1,2,4-триазолове ядро [4-6, 16-18].

Так, уведення нових замісників в 5 та 4 положення молекули 1,2,4-триазол-3-тіолу призводить до високих фармакологічних показників [24, 25, 29, 30, 41, 43].

Таким чином, синтез 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів та їх похідних є перспективним у створенні нових біологічно активних речовин.

### 2.1 Синтез вихідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу

Щоб отримати низку речовин, завжди потрібно визначитись з основною речовиною, на базі якої будуть синтезовані ці сполуки.

Вихідні 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіол (**2.2**, **2.4**) було отримано за

описаними в працях [24, 41] методиками. Синтез був проведений відповідно двома методами (А, В) (рис. 2.1).

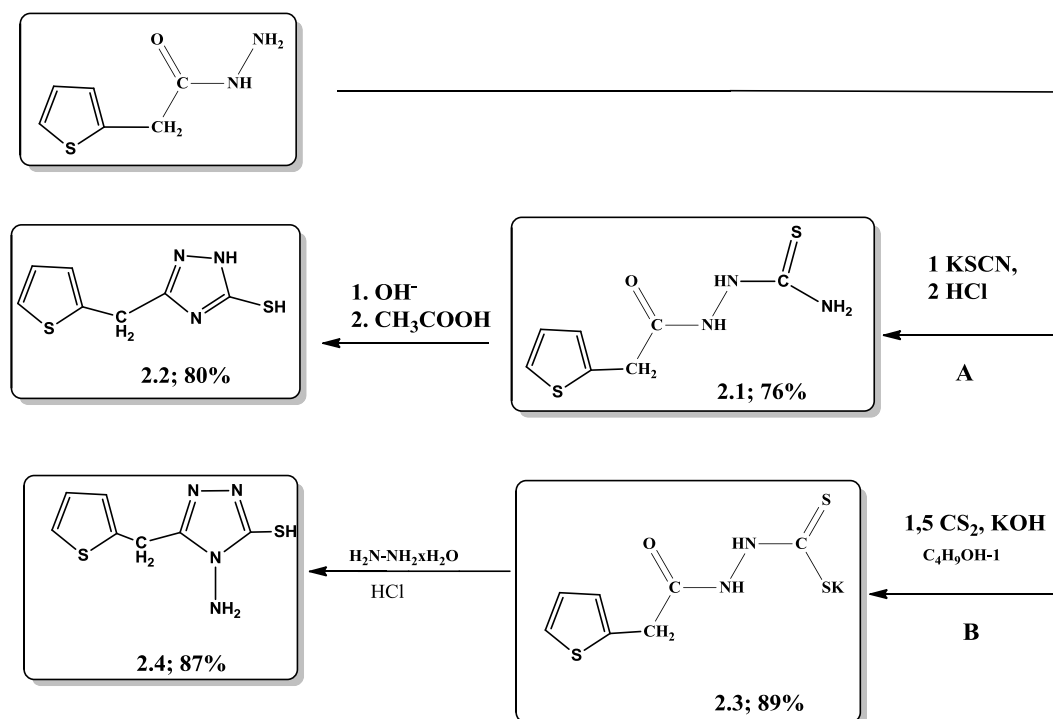


Рис. 2.1. Схема синтезу 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (2.2, 2.4)

Синтез 2-(тіофен-2-ілметил)гідразинкарботіоаміду (2.1) реалізовували взаємодією 2-(тіофен-2-іл)ацетогідразиду (2-thiophen-2-ylacetohydrazide, CAS# 39978-18-2) та калій тіоціанату в середовищі хлоридної кислоти (метод А, рис. 2.1). 3-(Тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-5-тіол (2.2) отримували циклізацією сполуки 2.1 в лужному середовищі та подальшим додаванням етанової кислоти (рис. 2.1).

Калій тіофен-2-ілметилгідразинкарботіоат (2.3) отримували шляхом додавання надлишку карбон дисульфідіду до 2-(тіофен-2-іл)ацетогідразиду (2-thiophen-2-ylacetohydrazide, CAS# 39978-18-2) в розчині калій гідроксиду в 1-бутанолі при постійному перемішування та охолодженні.

4-Аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол (2.4) отримували шляхом 5-ти год кип'ятіння 0,1 моль калій тіофен-2-ілметилгідразинкарботіоату (2.3) в 0,2 моль гідразин гідрату. Розчин

охолоджували, додавали 10 мл холодної дистильованої води та нейтралізували хлоридною кислотою. Утворювався осад білого кольору (87%) (рис. 2.1).

Синтез 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (2.5-2.20) здійснено взаємодією 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (2.4) з ароматичними та гетероциклічними альдегідами і кетонами (бензальдегідом, 2-гідроксибензальдегідом, 4-гідроксибензальдегідом, 4-фторбензальдегідом, 4-метоксибензальдегідом, 2-нітробензальдегідом, 3-нітробензальдегідом, 4-нітробензальдегідом, 4-диметиламінобензальдегідом, 3,4-дифторбензальдегідом, 3,5-диметоксибензальдегідом, 2-хлор-6-фторбензальдегідом, тіофен-2-карбальдегідом, ацетофеноном, 4-фторацетофеноном, 4-аміноацетофеноном) в середовищі етанової кислоти (рис. 2.2).

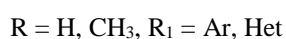
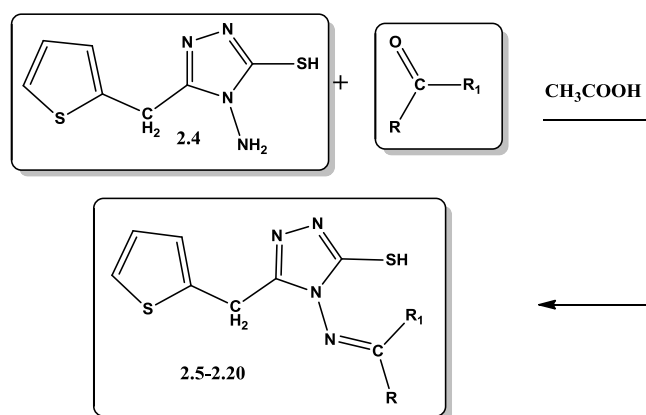
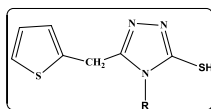


Рис. 2.2 Схема синтезу 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (2.5-2.20)

Структура синтезованих речовин було доведено елементним аналіз та <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією. Також додатково індивідуальність та структура отриманих сполук підтверджувалась хромато-мас-спектрометрією, а саме методами LC/MS та GC/MS (табл. 2.1).

## Структура

## 4-R-5-(тіофен-2ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (2.2, 2.4-2.20)



Сполука	R	Брутто формула
2.2	H	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
2.4	NH <sub>2</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
2.5	бензиліденаміно	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
2.6	2-гідроксибензиліденаміно	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
2.7	4-гідроксибензиліденаміно	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
2.8	4-фторбензиліденаміно	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
2.9	4-метоксибензиліденаміно	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
2.10	2-нітробензиліденаміно	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
2.11	3-нітробензиліденаміно	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
2.12	4-нітробензиліденаміно	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
2.13	4-диметиламінобензиліденаміно	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
2.14	3,4-дифторбензиліденаміно	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
2.15	3,5-диметоксибензиліденаміно	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
2.16	2-хлор-6-фторбензиліденаміно	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClFN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
2.17	тіофен-2-ілметиленаміно	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S <sub>3</sub>
2.18	1-фенілетиліденаміно	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
2.19	1-(4-фторфеніл)етиліденаміно	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
2.20	1-(4-амінофеніл)етиліденаміно	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрі 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (рис. 2.3) реєструються сигнали метиленової групи у вигляді синглету при 4,11 м.ч. (2H), наявні протони тіофенового циклу у

вигляді дублету при 6,68 м.ч. (1H), триплету 6,95 м.ч. (1H), фіксуються сигнали протонів тіофенового (1H) та ароматичного циклу (4H) при 7,59 м.ч. (мультиплет, який складається з 3-х дублетів), сигнали протону метинової групи зв'язаної з аміногрупою при 9,49 м.ч. та протон тіольної групи 13,79 м.ч.

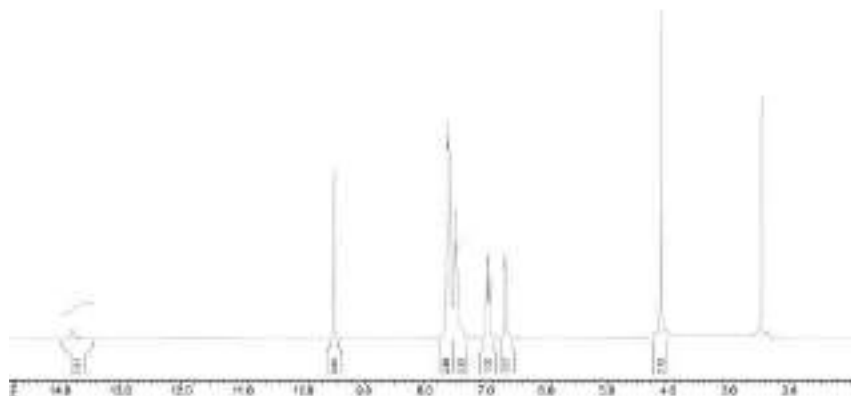


Рис. 2.3.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

На хромато-мас-спектрі сполуки 2.5 (рис. 2.4) (бруто-формула  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}_2$ , мол. маса 300 а.о.м.) спостерігається пік псевдомолекулярного йону  $[\text{M}]^+$  з  $m/z$  301, що відповідає мол. масі 4-(бензиліденаміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

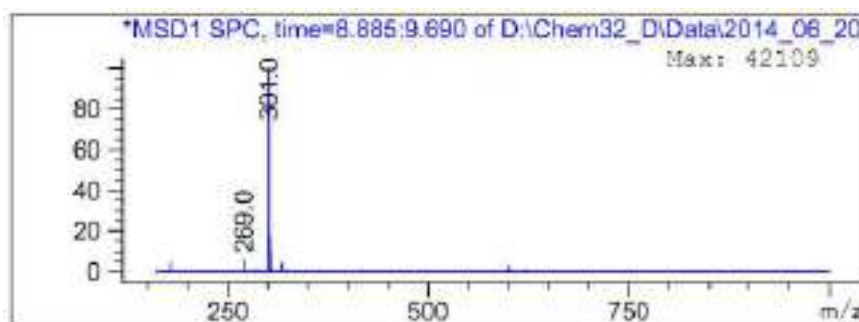


Рис. 2.4. МАС спектр 4-(бензиліденаміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.5**),  $m/z$  (M+1)

**2.2.** Вихід 79.8%; т.пл. 194-196 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  4.15 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.60 (1H, d, thiophen-H), 6.90 (1H, t, thiophen-H), 7.38 (1H, d, thiophen-H), 13,09 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для ( $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{S}_2$ ) : вираховано

C% 42,62, H% 3,58, N% 21,30, S% 32,51, знайдено C% 42,84, H% 3,59, N% 21,24, S% 32,56. МН 197.

**2.4.** Вихід 86.8%; т.пл. 140-142<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.10 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5.75 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.56 (1H, d thiophen-H), 6.90 (1H, t, thiophen-H), 7.24 (1H, d, thiophen-H), 13,01 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : вираховано C% 39,60, H% 3,80, N% 26,39, S% 30,21, знайдено C% 39,78, H% 3,80, N% 26,42, S% 30,24. МН 212.

**2.5.** Вихід 81.6%; т.пл. 168-170<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.03 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.51 (1H, d, thiophen-H), 6.89 (1H, t, thiophen-H), 7.26-7.39 (4H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.73 (2H, d, Ar-H), 9.18 (1H, s, CH). 13,31 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : вираховано C% 55,97, H% 4,03, N% 18,65, S% 21,35, знайдено C% 55,85, H% 4,02, N% 18,69, S% 21,31. МН 300.

**2.6.** Вихід 78.8%; т.пл. 157-159<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.03 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.05-7.25 (5H, m, thiophen-H, Ar-H) 7.37 (1H, d, thiophen-H), 7.47 (1H, d, Ar-H), 9.29 (1H, s, CH), 13,79 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>) : вираховано C% 53,14, H% 3,82, N% 17,71, S% 20,27, знайдено C% 53,02, H% 3,86, N% 17,68, S% 20,24. МН 316.

**2.7.** Вихід 75.1%; т.пл. 142-144<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.12 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.05-7.20 (4H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.37 (1H, d, thiophen-H), 7.43 (2H, d, Ar-H), 9.08 (1H, s, CH), 13,54 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>) : вираховано C% 53,14, H% 3,82, N% 17,71, S% 20,27, знайдено C% 53,35, H% 3,81, N% 17,65, S% 20,21. МН 316.

**2.8.** Вихід 80.3%; т.пл. 196-198<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.11 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.68 (1H, d thiophen-H), 6.95 (1H, t, thiophen-H), 7.44 (2H, d, Ar-H), 7.53 (1H, d, thiophen-H), 7.65 (2H, d, Ar-H), 9.49 (1H, s, CH), 13,79 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : вираховано C% 52,81, H% 3,48, N% 17,60, S% 20,14, знайдено C% 52,86, H% 3,48, N% 17,59, S% 20,11. МН 318.

**2.9.** Вихід 86.3%; т.пл. 170-172<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 3.75 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.08 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.03-7.17 (4H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.30-7.40 (3H, m, Ar-H, thiophen-H), 9.58 (1H, s CH), 13,37 (1H, s, SH). CHNS Розраховано

для ( $C_{14}H_{12}N_4OS_2$ ) : вираховано C% 54,52, H% 4,27, N% 16,96, S% 19,41, знайдено C% 54,64, H% 4,24, N% 16,99, S% 19,45. МН 330.

**2.10.** Вихід 66.3%; т.пл. 161-163<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 3.98 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.77 (1H, d, thiophen-H), 7.01 (1H, d, thiophen-H), 7.30 (1H, d, thiophen-H), 7.61 (1H, m, Ar-H), 7.88 (2H, m, Ar-H), 8.22 (1H, d, Ar-H), 9.38 (1H, s, CH), 13,41 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для ( $C_{14}H_{11}N_5O_2S_2$ ) : вираховано C% 55,95, H% 4,99, N% 20,39, S% 18,67, знайдено C% 56,10, H% 4,97, N% 20,37, S% 18,61. МН 345.

**2.11.** Вихід 86.4%; т.пл. 194-196<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.18 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.81 (1H, d, thiophen-H), 7.06 (1H, t, thiophen-H), 7.23 (1H, d, thiophen-H), 7.80-8.25 (4H, m, Ar-H), 9.31 (1H, s, CH), 13,04 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для ( $C_{14}H_{11}N_5O_2S_2$ ) : вираховано C% 55,95, H% 4,99, N% 20,39, S% 18,67, знайдено C% 56,05, H% 4,98, N% 20,43, S% 18,70. МН 345.

**2.12.** Вихід 68.9%; т.пл. 171-173<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.06 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.91 (1H, d, thiophen-H), 7.10 (1H, t, thiophen-H), 7.33 (1H, d, thiophen-H), 7.78 (2H, d, Ar-H), 8.31 (2H, d, Ar-H), 9.33 (1H, s, CH), 13,17 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для ( $C_{14}H_{11}N_5O_2S_2$ ) : вираховано C% 55,95, H% 4,99, N% 20,39, S% 18,67, знайдено C% 55,74, H% 4,96, N% 20,49, S% 18,67. МН 345.

**2.13.** Вихід 89.9%; т.пл. 222-224<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 2.83 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 4.02 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.62 (2H, d, Ar-H), 7.01 (1H, d, thiophen-H), 7.12 (1H, t, thiophen-H), 7.31-7.39 (3H, m, Ar-H, thiophen-H), 9.05 (1H, s, CH), 13,17 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для ( $C_{16}H_{17}N_5S_2$ ) : вираховано C% 55,95, H% 4,99, N% 20,39, S% 18,67, знайдено C% 56,05, H% 4,98, N% 20,43, S% 18,70. МН 343.

**2.14.** Вихід 85.7%; т.пл. 211-213<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.04 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.02-7.11 (2H, 7.04 (m, thiophen-H, Ar-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 7.37 (1H, d, thiophen-H), 7.45-7.54 (2H, m, Ar-H), 9.23 (1H, s, CH), 13,02 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для ( $C_{14}H_{10}F_2N_4S_2$ ) : вираховано C% 49,99, H% 3,00, N% 16,66, S% 19,06, знайдено C% 49,87, H% 3,02, N% 16,70, S% 19,02. МН 336.

**2.15.** Вихід 85.7%; т.пл. 211-213<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.04 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.02-7.11 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 7.37 (1H, d, thiophen-H), 7.48-7.61 (2H, m, Ar-H), 9.23 (1H, s, CH), 13,02 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : вираховано C% 49,99, H% 3,00, N% 16,66, S% 19,06, знайдено C% 49,87, H% 3,02, N% 16,70, S% 19,02. МН 336.

**2.16.** Вихід 88.3%; т.пл. 146-148<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 4.05 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.01 (1H, d, thiophen-H), 7.12-7.23 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.31-7.43 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.53 (1H, d, Ar-H), 9.30 (1H, s, CH), 13,30 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClFN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : вираховано C% 47,66, H% 2,86, N% 15,88, S% 18,18, знайдено C% 47,62, H% 2,86, N% 15,82, S% 18,24. МН 352.

**2.17.** Вихід 68.4%; т.пл. 201-203<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.98-7.11 (3H, m, thiophen-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 7.32-7.39 (2H, m, thiophen-H), 9.26 (1H, s, CH), 13.24 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S<sub>3</sub>) : вираховано C% 47,03, H% 3,29, N% 18,28, S% 31,39, знайдено C% 47,16, H% 3,29, N% 18,32, S% 31,32. МН 306.

**2.18.** Вихід 76.4%; т.пл. 108-110<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 2.10 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.79 (1H, d, thiophen-H), 7.08 (1H, t, thiophen-H), 7.21-7.37 (4H, m, thiophen-H, Ar-H), 8.32 (2H, m, Ar-H), 13.04 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : вираховано C% 57,30, H% 4,49, N% 17,82, S% 20,40, знайдено C% 57,21, H% 4,48, N% 17,86, S% 20,42. МН 314.

**2.19.** Вихід 79.3%; т.пл. 212-214<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 2.32 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.01 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.99 (1H, d, thiophen-H), 7.11 (1H, t, thiophen-H), 7.26 (2H, d, Ar-H), 7.32 (1H, d, thiophen-H), 7.45 (2H, d, Ar-H), 13.28 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : вираховано C% 54,20, H% 3,94, N% 16,85, S% 19,29, знайдено C% 54,29, H% 3,94, N% 16,80, S% 19,22. МН 332.

**2.20.** Вихід 72.7%; т.пл. 114-116<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 2.12 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.06 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.56 (2H, d, Ar-H), 7.08 (1H, d, thiophen-H), 7.18 (1H, t, thiophen-H), 7.31-7.41 (3H, m, thiophen-H, Ar-H), 13.01 (1H, s, SH).



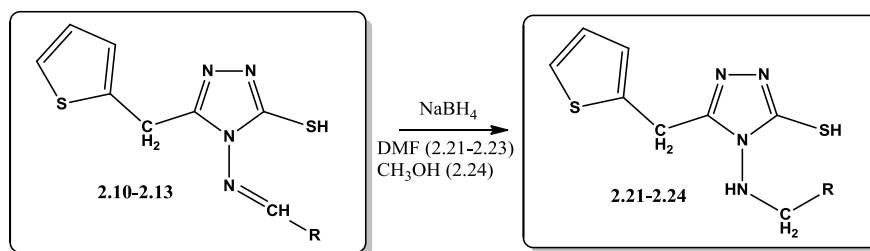
CHNS Розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) : вираховано C% 55,95, H% 4,99, N% 20,39, S% 18,67, знайдено C% 55,86, H% 4,98, N% 20,36, S% 18,64. МН 315.

## 2.2 Відновлення 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів натрій борогідридом

Одним із важливих біохімічних процесів в людському організмі є реакція відновлення. Досліджено, що відновлення 4-((R-іден)аміно)-5-(R)-1,2,4-триазол-3-тіолів приводить до підвищення біологічної дії [67, 81] та створення цілого арсеналу нових основ для потенційних лікарських засобів.

Таким чином, було доцільно синтезувати 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-триазол-3-тіоли відновленням 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.10-2.13**).

Синтез здійснювали в метанольному середовищі для сполуки **2.24** або середовищі ДМФА для сполук **2.21-2.23** додаванням подвійної кількості натрій борогідриду. Суміш залишали на 24 год. Після чого нейтралізували кислотою етановою та екстрагували хлороформом (рис. 2.5, табл. 2.2).

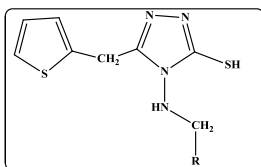


R = 2-нітробензил, 3-нітробензил, 4-нітробензил, 4-диметиламінобензил

Рис. 2.5. Схема синтезу 4-((R)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.21-2.24**)

Структуру отриманих сполук підтверджували елементним аналізом та <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією. Індивідуальність нових речовин підтверджувалась GC/MS.

Структура 4-((R)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів  
(2.21-2.24)



Сполука	R	Брутто формула
<b>2.21</b>	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.22</b>	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.23</b>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.24</b>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>

Мас спектр 4-((4-диметиламінобензил)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (2.24) характеризується молекулярним піком 345,2 (m/z), який відповідає теоретично розрахованій масі (рис. 2.6).

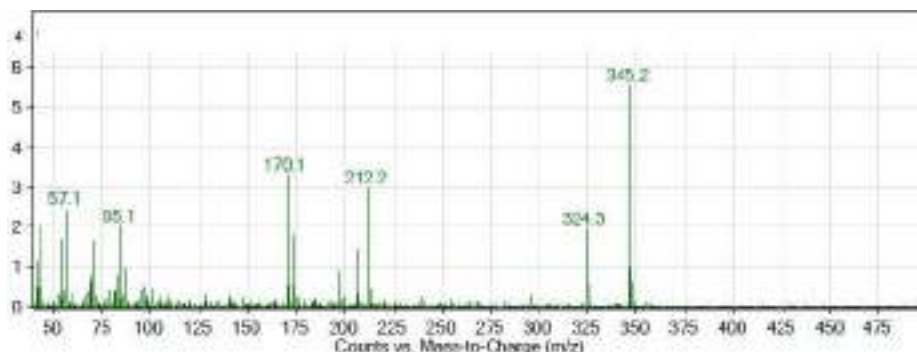


Рис. 2.6. Мас спектр 4-((4-диметиламінобензил)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (2.24)

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрі 4-((2-нітробензил)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (2.21) (рис. 2.7) реєструються сигнали 2-х метиленових груп у вигляді синглетів при 3,71 м.ч. (2H) та 4,12 м.ч. (2H), протони тіофенового циклу фіксуються у вигляді дублету при 6,83 м.ч. (1H), триплету 6,70 м.ч. (1H), фіксуються сигнали тіофенового (1H) та ароматичного циклу (1H) при 7.35-7.44 м.ч. (мультиплет), також протони ароматичного циклу реєструються при 7.12

м.ч (дублет) та 7.64-7.80 м.ч (мультиплет) та протон тіоугрупи 13,79 м.ч. (синглет).

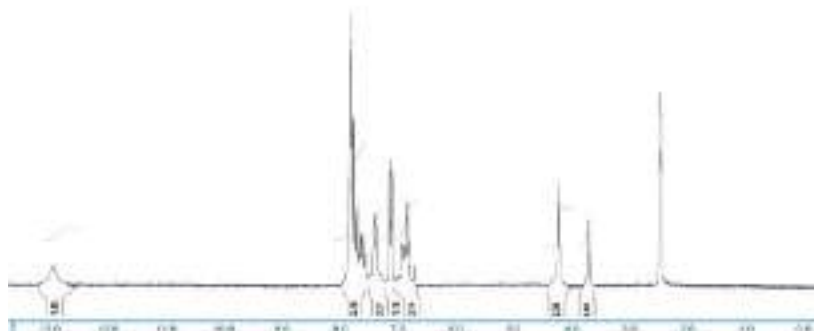


Рис. 2.7.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 4-((2-нітробензил)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.21**)

**2.21.** Вихід 56.1%; т.пл. 156-158 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  3.71 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.12 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.70 (1H, t, thiophen-H), 6.83 (1H, d, thiophen-H), 7.12 (1H, d, Ar-H), 7.35-7.44 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.64-7.80 (1H, m, Ar-H), 12,99 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для ( $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ ) : вираховано C% 48,40, H% 3,77, N% 20,16, S% 18,46, знайдено C% 48,31, H% 3,74, N% 20,18, S% 18,42. МН 347.

**2.22.** Вихід 51.6%; т.пл. 111-113 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  3.78 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.15 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.72 (1H, d, thiophen-H), 6.89 (1H, t, thiophen-H), 7.33-7.48 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.78-8.09 (2H, m, Ar-H), 8.20 (1H, d, Ar-H), 13,09 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для ( $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ ) : вираховано C% 48,40, H% 3,77, N% 20,16, S% 18,46, знайдено C% 48,56, H% 3,77, N% 20,18, S% 18,49. МН 347.

**2.23.** Вихід 54.4%; т.пл. 98-100 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  4.02 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.22 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.84 (1H, d, thiophen-H), 6.99 (1H, t, thiophen-H), 7.31-7.41 (3H, m, thiophen-H, Ar-H), 8.05 (2H, d, Ar-H), 13,02 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для ( $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ ) : вираховано C% 48,40, H% 3,77, N% 20,16, S% 18,46, знайдено C% 48,28, H% 3,73, N% 20,11, S% 18,46. МН 347.

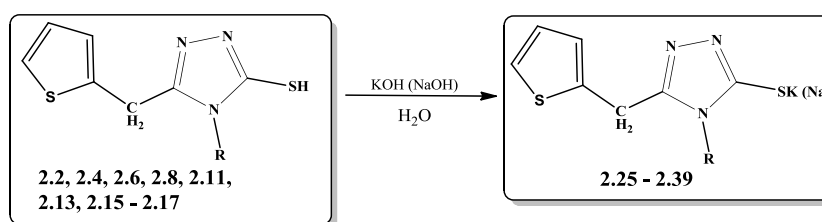
**2.24.** Вихід 66.3%; т.пл. 161-163 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  2.78 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4.12 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.29 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.81 (2H, d, Ar-H), 7.02-

7.18 (3H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.26 (1H, t, thiophen-H), 7.39 (1H, d, thiophen-H), 13,48 (1H, s, SH). CHNS Розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) : вираховано C% 55,62, H% 5,54, N% 20,27, S% 18,56, знайдено C% 55,84, H% 5,56, N% 20,28, S% 18,59. МН 345.

### 2.3 Синтез калієвих та натрієвих солей 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

Відомо, що доросла людина на 65% складається з води. Таким чином, завданням учених є створення розчинних у воді сполук. З літературних джерел [48, 53, 56-58, 94, 97] відомо, що синтез солей приводить до збільшення фармакологічної активності. Розчинні у воді сполуки можна застосовувати не тільки у твердій формі, а й у розведених розчинах, що збільшує біологічну доступність субстанції.

Так, солі **2.25-2.39** синтезують додаванням до вихідних тіолів **2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 2.11, 2.13, 2.15-2.17** еквівалентної кількості калій чи натрій гідроксидів у водному середовищі. Нагрівають до розчинення осаду та фільтрують. Фільтрати випаровують до сухого стану на водяному огрівнику (рис. 2.8, табл. 2.3).

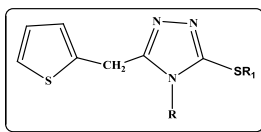


R= H, NH<sub>2</sub>, 4-фторбензиліденаміно, 2-гідроксибензиліденаміно, 3-нітробензиліденаміно, 4-диметиламінобензиліденаміно, 3,5-диметоксибензиліденаміно, 2-хлор-6-фторбензиліденаміно, тіофен-2-ілметиленаміно

Рис. 2.8. Схема синтезу калієвих та натрієвих солей 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.25-2.39**)

## Структура калієвих та натрієвих солей

## 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (2.25-2.39)



Сполука	R	R <sub>1</sub>	Брутто формула
<b>2.25</b>	H	K	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> KN <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.26</b>	H	Na	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>3</sub> NaS <sub>2</sub>
<b>2.27</b>	NH <sub>2</sub>	K	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> KN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.28</b>	NH <sub>2</sub>	Na	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> N <sub>4</sub> NaS <sub>2</sub>
<b>2.29</b>	2-гідроксибензиліденаміно	K	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> KN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>2.30</b>	2-гідроксибензиліденаміно	Na	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> NaOS <sub>2</sub>
<b>2.31</b>	4-фторбензиліденаміно	K	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> FKN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.32</b>	4-фторбензиліденаміно	Na	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> FN <sub>4</sub> NaS <sub>2</sub>
<b>2.33</b>	3-нітробензиліденаміно	K	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> KN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.34</b>	3-нітробензиліденаміно	Na	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> NaO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.35</b>	4-диметиламінобензиліденаміно	Na	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> NaS <sub>2</sub>
<b>2.36</b>	3,5-диметоксибензиліденаміно	Na	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> NaO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.37</b>	2-хлор-6-фторбензиліденаміно	Na	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> ClFN <sub>4</sub> NaS <sub>2</sub>
<b>2.38</b>	тіофен-2-ілметиленаміно	K	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> KN <sub>4</sub> S <sub>3</sub>
<b>2.39</b>	тіофен-2-ілметиленаміно	Na	C <sub>12</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> NaS <sub>3</sub>

Структури сполук **2.25-2.39** підтверджено спектрально. У <sup>1</sup>H ЯМР спектрах натрієвої солі 4-((4-фторбензил)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.32**) наявні хімічні зсуви протонів метильної групи 4.11 м.ч., тіофенового фрагмента у вигляді 2-х дублетів (6.68 м.ч, 7.49 м.ч.) та триплету 6.95 м.ч. Реєструються протони ароматичної групи у вигляді дублету (7.46 м.ч.) і триплету (7.63 м.ч.), протони метинової групи фіксуються при 9.49 м.ч. у

вигляді синглету. Відсутність хімічних зсувів у слабкому полі в межах 12,0-13,5 м.ч. (SH-група) є характерним для синтезованих сполук (рис. 2.9) .

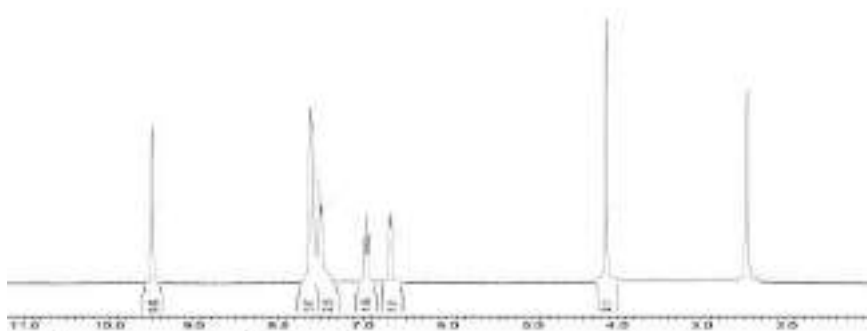


Рис. 2.9.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр натрієвої солі 4-((4-фторбензил)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.32**), м.ч.

**2.25.** Вихід 84.3%; т.пл. 254-256 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  4.17 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.61 (1H, d, thiophen-H), 6.90 (1H, t, thiophen-H), 7.34 (1H, d, thiophen-H). МН 235.

**2.26.** Вихід 81.7%; т.пл. 247-249 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  4.12 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.68 (1H, d, thiophen-H), 6.92 (1H, t, thiophen-H), 7.34 (1H, d, thiophen-H). МН 219.

**2.27.** Вихід 91,1%; т.пл. 193-195 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  4.11 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.75 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 6.58 (1H, d, thiophen-H), 6.92 (1H, t, thiophen-H), 7.26 (1H, d, thiophen-H). МН 250.

**2.28.** Вихід 88,4%; т.пл. 199-201 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  4.06 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.76 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 6.59 (1H, d, thiophen-H), 6.90 (1H, t, thiophen-H), 7.24 (1H, d, thiophen-H). МН 234.

**2.29.** Вихід 82,3%; т.пл. 187-189 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  4.03 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.00-7.22 (5H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.36 (1H, d, thiophen-H), 7.45 (1H, d, Ar-H), 9.22 (1H, s, CH). МН 354.

**2.30.** Вихід 79.8%; т.пл. 191-193 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  4.05 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.99-7.20 (5H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.32 (1H, d, thiophen-H), 7.48 (1H, d, Ar-H), 9.31 (1H, s, CH). МН 338.

**2.31.** Вихід 87.5%; т.пл. 225-227<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.10 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.65 (1H, d, thiophen-H), 6.97 (1H, t, thiophen-H), 7.45 (2H, d, Ar-H), 7.51 (1H, d, thiophen-H), 7.66 (2H, d, Ar-H), 9.48 (1H, s, CH). МН 356.

**2.32.** Вихід 83.4%; т.пл. 234-236<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.11 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.68 (1H, d, thiophen-H), 6.95 (1H, t, thiophen-H), 7.46 (2H, d, Ar-H, ), 7.49 (1H, d, thiophen-H), 7.63 (2H, d, Ar-H), 9.49 (1H, s, CH). МН 340.

**2.33.** Вихід 74,8%; т.пл. 206-208<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.18 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.81 (1H, d, thiophen-H), 7.06 (1H, t, thiophen-H), 7.22 (1H, d, thiophen-H), 7.52 (1H, m, Ar-H), 7.81-8.15 (2H, m, Ar-H), 8.61 (1H, d, Ar-H), 9.35 (1H, s, CH). МН 383.

**2.34.** Вихід 80,1%; т.пл. 241-243<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.17 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.81 (1H, d, thiophen-H), 7.06 (1H, t, thiophen-H), 7.23 (1H, d, thiophen-H), 7.50 (1H, m, Ar-H), 7.80-8.17 (2H, m, Ar-H), 8.61 (1H, d, Ar-H), 9.34 (1H, s, CH). МН 367.

**2.35.** Вихід 86.9%; т.пл. 236-238<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 2.83 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 4.05 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.62 (2H, d, Ar-H), 7.01 (1H, d, thiophen-H), 7.14 (1H, t, thiophen-H), 7.30-7.39 (3H, m, Ar-H, thiophen-H), 9.05 (1H, s, CH). МН 365.

**2.36.** Вихід 81.9%; т.пл. 254-256<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.04 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.00-7.12 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.18 (1H, t, thiophen-H), 7.39 (1H, d, thiophen-H), 7.45 (1H, d, Ar-H), 7.54 (1H, d, Ar-H), 9.25 (1H, s, CH). МН 382.

**2.37.** Вихід 74.6%; т.пл. 191-193<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 4.02 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.99 (1H, d, thiophen-H), 7.12-7.23 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.31-7.43 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.56 (1H, d, Ar-H), 9.30 (1H, s, CH). МН 374.

**2.38.** Вихід 76.5%; т.пл. 229-231<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.08 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.99-7.12 (3H, m, thiophen-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 7.30-7.39 (2H, m, thiophen-H), 9.26 (1H, s, CH). МН 344.

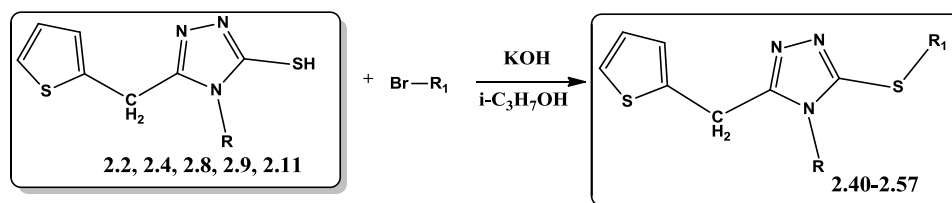
**2.39.** Вихід 79.4%; т.пл. 247-249<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 4.10 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.96-7.13 (3H, m, thiophen-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 7.31-7.39 (2H, m, thiophen-H), 9.26 (1H, s, CH). МН 328.

#### 2.4 Синтез 4-R-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів

Цікавим фактом гетероциклічних молекул є те, що введення в основне ядро різних замісників призводить до зміни фармакологічної активності та появи нових видів біологічної активності [16, 17, 266-268, 280, 281, 284]. Аналіз наукової літератури [247, 248, 264] вказує, що введення алкільних замісників в молекулу 1,2,4-триазол-3-тіолу призводить до розширення спектру фармакологічної дії [202]

Загальновідома методика алкілування тіолів галогеналканами в лужному середовищі [233].

Синтез 4-R-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів був здійснений за методами А і В. За першим методом реакцію реалізовували за описаними методиками [233] додаванням відповідного галогеналкану (1-бромпропану, 1-бромбутану, 1-бромпентану, 1-бромгексану, 1-бромгептану, 1-бромоктану, 1-бромнонану, 1-бромдекану) до тіолів **2.2, 2.4, 2.8, 2.9, 2.11** в середовищі *i*-пропанолу та еквівалентної кількості лугу. Для аналізу отримані сполуки були перекристалізовані із 2-пропанолу. Реакційну суміш кип'ятили до нейтрального середовища (рН=7) з наступним виділенням цільових продуктів (рис. 2.10).



R = H, NH<sub>2</sub>; 4-фторбензиліденаміно, 4-метоксибензиліденаміно,  
3-нітробензиліденаміно R<sub>1</sub> = Alk

Рис. 2.10. Синтез алкілпохідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.40-2.57**)



За методом В синтез здійснювали за допомогою системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave.

Як вихідні матеріали використовували 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли (**2.2**, **2.4**, **2.6**, **2.9**, **2.14**, **2.16**, **2.18**). Реакція була проведена додаванням каталітичної кількості HCl до 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.2**, **2.4**, **2.6**, **2.9**, **2.14**, **2.16**, **2.18**) у спиртовому середовищі. Як спирти були використані метанол, 1-пропанол, 2-пропанол та 1-бутанол (рис. 2.11).

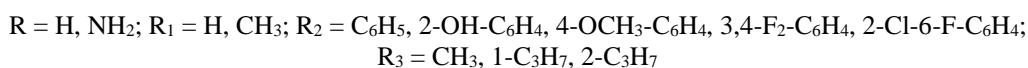
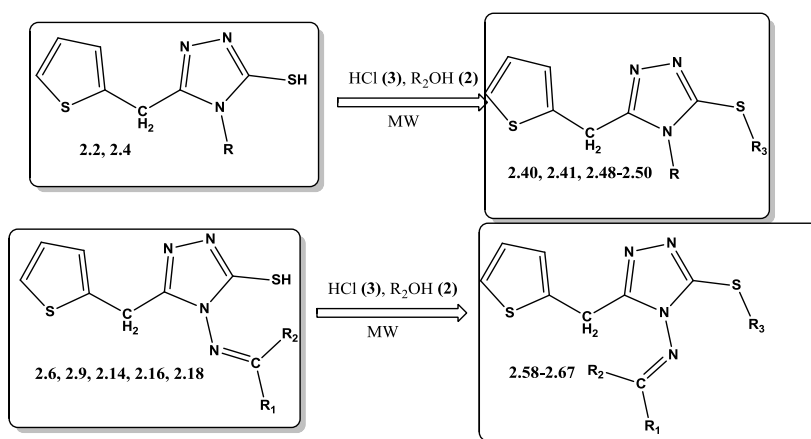


Рис 2.11. Схема синтезу алкілпохідних 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.40**, **2.41**, **2.48-2.50**, **2.58-2.67**)

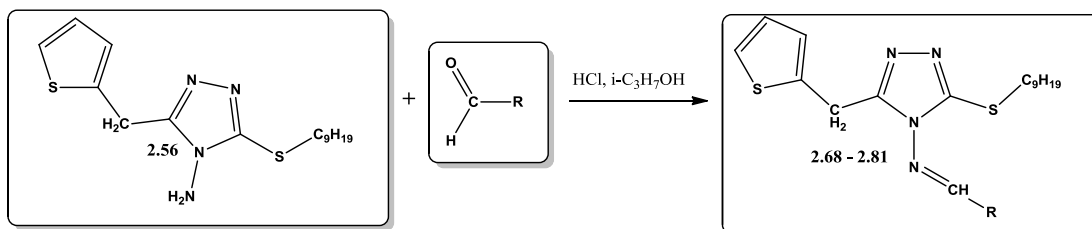
Для досягнення кращих результатів змінювали час та температуру перебігу реакції. Застосовували 3 умови проведення синтезу: за першим методом – температура реакційної суміші 110°C та час нагріву 60 хв, за другим – 50 хв нагрівання при температурі 130°C, третя серія – це 45 хв нагрівання при температурі 150°C. Було вибрано найбільш оптимальний метод, за яким кількісні виходи продуктів реакції були максимальними.

Суміш нагрівали 45 хв при температурі 150°C, тиск 14,4 бар, ΔMW=200 W (рис. 2.12). Повноту перебігу реакції визначали за допомогою газового хроматографа Agilent 7890B з мас-спектрометричним детектором 5977B.



Рис. 2.12. Мікрохвильовий синтез N-R-3-(алкілтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-триазолів

Синтез N-R-іден-3-(нонілтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (**2.68-2.81**) був здійснений взаємодією 3-(нонілтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.56**) з ароматичними та гетероциклічними альдегідами (бензальдегідом, 4-хлорбензальдегідом, 4-фторбензальдегідом, 2-гідроксибензальдегідом, 4-метоксибензальдегідом, 3-нітробензальдегідом, 4-диметиламінобензальдегідом, тіофен-2-карбальдегідом, 5-нітрофурилен-амінобензальдегідом, 2-хлор-6-фторбензальдегідом, 2,4-дифторбензальдегідом, 3,4-дифторбензальдегідом, 2,3-диметоксибензальдегідом, 3,5-диметоксибензальдегідом) в середовищі 2-пропанолу з додаванням хлороводневої кислоти (рис. 2.13).



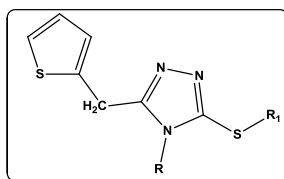
R = бензиліденаміно, 4-хлорбензиліденаміно, 4-фторбензиліденаміно, 2-гідроксибензиліденаміно, 4-метоксибензиліденаміно, 3-нітробензиліденаміно, 4-диметиламінобензиліденаміно, тіофен-2-ілметиленаміно, 5-нітрофуриленаміно, 2-хлор-6-фторбензиліденаміно, 2,4-дифторбензиліденаміно, 3,4-дифторбензиліденаміно, 2,3-диметоксибензиліденаміно, 3,5-диметоксибензиліденаміно

Рис. 2.13. Схема синтезу N-R-іден-3-(нонілтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (**2.68-2.81**)

Таким чином, сполуки **2.40**, **2.41**, **2.49**, були отримані за двома методами. Синтезовані сполуки не дають депресії температури плавлення (табл. 2.4).

## Структура

## 4-R-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів (2.40-2.81)



Сполука	R	R <sub>1</sub>	Брутто формула
1	2	3	4
<b>2.40</b>	H	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.41</b>	H	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.42</b>	H	1-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.43</b>	H	1-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.44</b>	H	1-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.45</b>	H	1-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.46</b>	H	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.47</b>	H	1-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.48</b>	NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.49</b>	NH <sub>2</sub>	1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.50</b>	NH <sub>2</sub>	2- C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.51</b>	NH <sub>2</sub>	1-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.52</b>	NH <sub>2</sub>	1-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.53</b>	NH <sub>2</sub>	1-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.54</b>	NH <sub>2</sub>	1-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.55</b>	NH <sub>2</sub>	1-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.56</b>	NH <sub>2</sub>	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.57</b>	NH <sub>2</sub>	1-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.58</b>	2-гідроксибензиліденаміно	CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>2.59</b>	4-метоксибензиліденаміно	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>2.60</b>	3,4-дифторбензиліденаміно	CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>

Продовж. табл. 2.4

1	2	3	4
<b>2.61</b>	2-хлор-6-фторбензиліденаміно	CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.62</b>	1-фенілетиліденаміно	CH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.63</b>	2-гідроксибензиліденаміно	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>2.64</b>	4-метоксибензиліденаміно	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>2.65</b>	3,4-дифторбензиліденаміно	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.66</b>	2-хлор-6-фторбензиліденаміно	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClFN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.67</b>	1-фенілетиліденаміно	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.68</b>	бензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.69</b>	4-хлорбензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.70</b>	4-фторбензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.71</b>	2-гідроксибензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>2.72</b>	4-метоксибензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>2.73</b>	3-нітробензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.74</b>	4-диметиламінобензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>35</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.75</b>	тіофен-2-ілметиленаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> S <sub>3</sub>
<b>2.76</b>	5-нітрофуриленаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.77</b>	2-хлор-6-фторбензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> ClFN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.78</b>	2,4-дифторбензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.79</b>	3,4-дифторбензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.80</b>	2,3-диметоксибензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.81</b>	3,5-диметоксибензиліденаміно	1-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>

Аналізуючи GS/MS хроматограму в MS спектрі, слід відзначити молекулярний пік зі значенням 226,0 (m/z), що відповідає розрахунковому теоретичному значенню 3-(метилтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.48**) (рис 2.14).

У мас-спектрі (рис. 2.15) є молекулярний пік зі значенням 330,1 (m/z), що відповідає розрахунковому теоретичному значенню 2-(((3-(метилтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу (**2.58**).

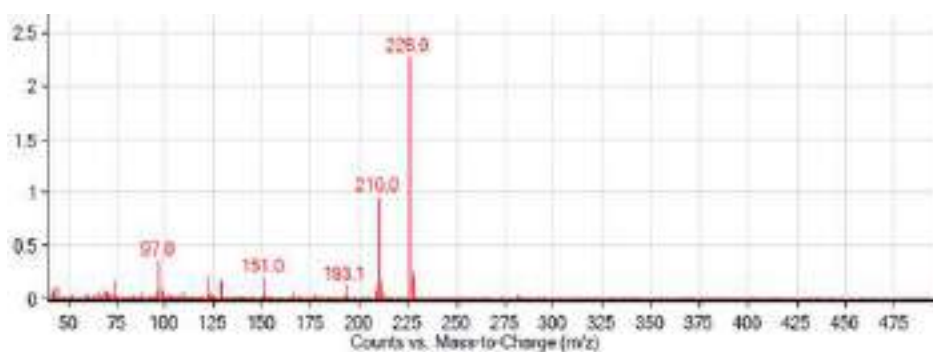


Рис. 2.14. Мас спектр 3-(метилтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.48**)

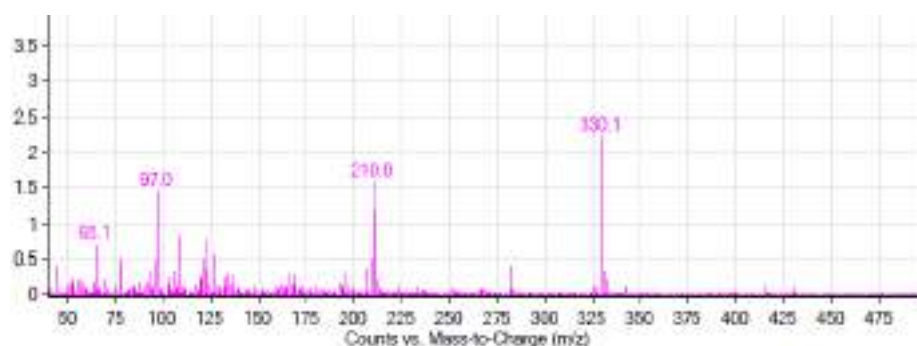


Рис. 2.15. Мас-спектр 2-(((3-(метилтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу (**2.58**)

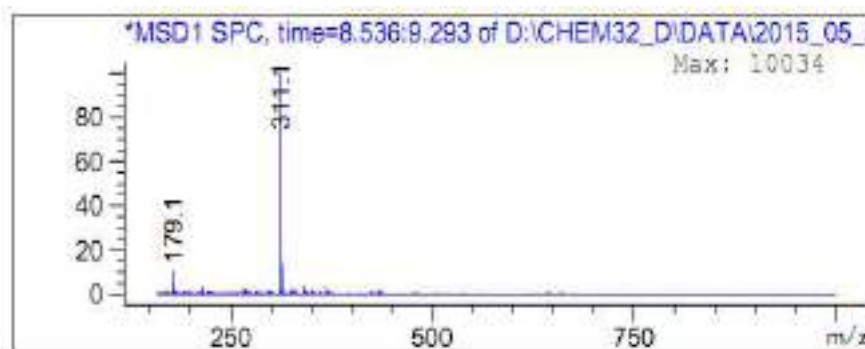


Рис. 2.16. Фрагмент хромото-мас-спектра 3-(гептилтію)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.54**)

На хромато-мас-спектрі сполуки **2.54** (рис. 2.16) (бруто-формула  $C_{14}H_{22}N_4S_2$ , мол. маса 310 а.о.м.) спостерігається пік псевдомолекулярного іона  $[MH]^+$  з  $m/z$  311. Також спостерігається пік розчинника  $m/z$  179 (ДМСО).



Рис. 2.17.  $^1H$  ЯМР спектр 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.56**)

В  $^1H$  ЯМР спектрі 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.56**) наявні сигнали протонів тіофенового кільця, які реєструються в спектрі у вигляді двох дублетів при 7,58 м.ч. (1H) та 7,07 м.ч. (1H) і триплету (1H, 6,90 м.ч.), протони аміногрупи фіксуються у вигляді синглету при 5,71 м.ч. (2H), протони метиленових груп реєструються у вигляді синглету при 4,02 м.ч. (2H), триплету 3,12 м.ч. (2H) та мультиплету 1,75 м.ч. (14H), сигнали протонів метильної групи у вигляді триплету 1,56 м.ч. (3H).

**2.40.** Вихід 79.3%; т.пл. 109-111 $^{\circ}C$ ;  $^1HNMR$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta=ppm$ ): 7.33 (1H, d, thiophen-H); 7.02 (1H, t, thiophen-H); 6.88 (1H, d, thiophen-H), 4.17 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.13 (2H, t,  $CH_2$ ), 1.59 (2H, tq,  $CH_2$ ), 0.94 (3H, t,  $CH_3$ ); CHNS Розраховано для ( $C_{10}H_{13}N_3S_2$ ): знайдено C% 50.11, H% 5.45, N% 17.51, S% 26.71; вираховано C% 50.18, H% 5.47, N% 17.56, S% 26.79. МН 239.

**2.41.** Вихід 76.1%; т.пл. 124-126 $^{\circ}C$ ;  $^1HNMR$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta=ppm$ ): 7.34 (1H, d, thiophen-H); 7.01 (1H, t, thiophen-H); 6.89 (1H, d, thiophen-H), 4.15 (2H, s,  $CH_2$ ), 3.12 (2H, t,  $CH_2$ ), 1.29-1.41 (4H, m,  $CH_2$ ), 0.89 (3H, t,  $CH_3$ ); CHNS Розраховано для ( $C_{11}H_{15}N_3S_2$ ): знайдено C% 52.10, H% 5.99, N% 16.60, S% 25.35; вираховано C% 52.14, H% 5.97, N% 16.58, S% 25.31. МН 253.

**2.42.** Вихід 64.9%; т.пл. 131-133<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.31 (1H, d, thiophen-H); 7.05 (1H, t, thiophen-H); 6.87 (1H, d, thiophen-H), 4.11 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.12 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.24-1.39 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 53.79, Н% 6.42, N% 15.72, S% 23.92; вираховано С% 53.90, Н% 6.41, N% 15.71, S% 23.98. МН 267.

**2.43.** Вихід 70.4%; т.пл. 139-141<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.34 (1H, d, thiophen-H); 7.05 (1H, t, thiophen-H); 6.87 (1H, d, thiophen-H), 4.10 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.12 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.22-1.39 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 55.56, Н% 6.77, N% 14.97, S% 22.74; вираховано С% 55.48, Н% 6.80, N% 14.93, S% 22.79. МН 281.

**2.44.** Вихід 72.5%; т.пл. 143-145<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.31 (1H, d, thiophen-H); 7.06 (1H, t, thiophen-H); 6.81 (1H, d, thiophen-H), 4.12 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.10 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.19-1.38 (10H, m, CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 56.71, Н% 7.19, N% 14.24, S% 21.74; вираховано С% 56.91, Н% 7.16, N% 14.22, S% 21.70. МН 295.

**2.45.** Вихід 78.8%; т.пл. 115-117<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.30 (1H, d, thiophen-H); 7.10 (1H, t, thiophen-H); 6.84 (1H, d, thiophen-H), 4.15 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.11 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.19-1.39 (12H, m, CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 58.28, Н% 7.48, N% 13.54, S% 20.68; вираховано С% 58.21, Н% 7.49, N% 13.58, S% 20.72. МН 309.

**2.46.** Вихід 66.3%; т.пл. 127-130<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.33 (1H, d, thiophen-H); 7.02 (1H, t, thiophen-H); 6.84 (1H, d, thiophen-H), 4.15 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.11 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.18-1.41 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 0.88 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 59.61, Н% 7.79, N% 12.91, S% 19.82; вираховано С% 59.40, Н% 7.79, N% 12.99, S% 19.82. МН 323.

**2.47.** Вихід 69.9%; т.пл. 169-171<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.32 (1H, d, thiophen-H); 7.04 (1H, t, thiophen-H); 6.89 (1H, d, thiophen-H), 4.15 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.13 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.17-1.38 (16H, 1.23 (quint, CH<sub>2</sub>), 0.89 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 60.60, Н% 8.10, N% 12.49, S% 19.02; вираховано С% 60.49, Н% 8.06, N% 12.45, S% 19.00. МН 337.

**2.48.** Вихід 89.9%; т.пл. 132-134<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.32 (1H, d, thiophen-H); 6.86 (1H, t, thiophen-H); 6.68 (1H, d, thiophen-H); 5,82 (2H, S, NH<sub>2</sub>); 3.79 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.51 (3H, s, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 43.60, Н% 4.41, N% 24.68, S% 28.36; вираховано С% 43.46, Н% 4.45, N% 24.76, S% 28.34. МН 226.

**2.49.** Вихід 68.2%; т.пл. 65-67<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.32 (1H, d, thiophen-H), 6.88 (1H, t, thiophen-H), 6.68 (1H, d, thiophen-H), 5,82 (2H, S, NH<sub>2</sub>), 3.84 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.13 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.59 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0.95 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 47.40, Н% 5.57, N% 22.05, S% 25.24; вираховано С% 47.22, Н% 5.55, N% 22.03, S% 25.21. МН 254.

**2.50.** Вихід 87.8%; т.пл. 130-132<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.38 (1H, d, thiophen-H); 6.81 (1H, t, thiophen-H); 6.69 (1H, d, thiophen-H); 5,80 (2H, S, NH<sub>2</sub>); 3.82 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.90 (1H, m, CH); 1.23 (6H, d, 2CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 47.34, Н% 5.52, N% 22.10, S% 25.31; вираховано С% 47.22, Н% 5.55, N% 22.03, S% 25.21. МН 254.

**2.51.** Вихід 79.3%; т.пл. 72-74<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.40 (1H, d, thiophen-H); 6.84 (1H, t, thiophen-H); 6.69 (1H, d, thiophen-H); 5.81 (2H, S, NH<sub>2</sub>); 3.82 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.12 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.28-1.41 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 0.89 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 49.34, Н% 6.01, N% 20.98, S% 23.84; вираховано С% 49.22, Н% 6.01, N% 20.87, S% 23.89. МН 268.

**2.52.** Вихід 71.3%; т.пл. 87-89<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.39 (1H, d, thiophen-H); 6.84 (1H, t, thiophen-H); 6.69 (1H, d, thiophen-H); 5.81 (2H, S, NH<sub>2</sub>); 3.82 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.08 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.24-1.40 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 51.23, Н% 6.41, N% 19.88, S% 22.75; вираховано С% 51.03, Н% 6.42, N% 19.84, S% 22.71. МН 282.

**2.53.** Вихід 75.4%; т.пл. 78-80<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.39 (1H, d, thiophen-H); 6.81 (1H, t, thiophen-H); 6.69 (1H, d, thiophen-H); 5.81 (2H, S, NH<sub>2</sub>); 3.82 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.08 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.22-1.35 (8H, m, CH<sub>2</sub>), 0.85 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 55.52, Н% 6.82, N% 18.93, S% 21.68; вираховано С% 52.67, Н% 6.80, N% 18.90, S% 21.63. МН 296.



**2.54.** Вихід 69.5%; т.пл. 94-96<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.32 (1H, d, thiophen-H); 6.87 (1H, t, thiophen-H); 6.64 (1H, d, thiophen-H); 5.82 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 3.82 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.16 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.18-1.39 (10H, m, CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 54.28, Н% 7.12, N% 18.05, S% 20.61; вираховано С% 54.16, Н% 7.14, N% 18.05, S% 20.66. МН 310.

**2.55.** Вихід 74.9%; т.пл. 105-107<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.34 (1H, d, thiophen-H); 6.81 (1H, t, thiophen-H); 6.69 (1H, d, thiophen-H); 5.83 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 3.84 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.16 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.19-1.42 (12H, m, CH<sub>2</sub>), 0.87 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 55.58, Н% 7.49, N% 17.26, S% 19.71; вираховано С% 55.52, Н% 7.45, N% 17.27, S% 19.76. МН 324.

**2.56.** Вихід 81.4%; т.пл. 110-112<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.58 (1H, d, thiophen-H); 7.07 (1H, d, thiophen-H); 6.90 (1H, t, thiophen-H); 5.71 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 4.02 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.12 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.65-1.86 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.56 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 56.84, Н% 7.71, N% 16.64, S% 18.98; вираховано С% 56.77, Н% 7.74, N% 16.55, S% 18.94. МН 338.

**2.57.** Вихід 75.8%; т.пл. 89-91<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.51 (1H, d, thiophen-H); 7.08 (1H, d, thiophen-H); 6.83 (1H, t, thiophen-H); 5.70 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 4.00 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.10 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.62-1.84 (16H, m, CH<sub>2</sub>), 1.42 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 57.78, Н% 8.00, N% 15.93, S% 18.22; вираховано С% 57.91, Н% 8.00, N% 15.89, S% 18.19. МН 352.

**2.58.** Вихід 86.5%; т.пл. 200-202<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.56 (1H, s, CH); 7.64 (1H, d, Ar-H); 7.49 (1H, t, Ar-H); 7.38 (1H, d, thiophen-H); 7.02 (2H, d, Ar-H); 6.76 (1H, t, thiophen-H); 6.68 (1H, d, thiophen-H); 5.31(1H, s, OH); 3.82 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.54 (3H, s, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено С% 54.41, Н% 4.29, N% 16.99, S% 19.42; вираховано С% 54.52, Н% 4.27, N% 16.96, S% 19.41. МН 330.

**2.59.** Вихід 89.1%; м.р. 180-182<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.96 (1H, s, CH); 7.86 (2H, d, Ar-H); 7.39 (1H, d, thiophen-H); 7.08 (2H, d, Ar-H); 6.79 (1H, t, thiophen-H); 6.65 (1H, d, thiophen-H); 3.96 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 3.81 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.55 (3H, s, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено С% 55.86, Н% 4.70, N% 16.29, S% 18.58; вираховано С% 55.79, Н% 4.68, N% 16.27, S% 18.62. МН 344.

**2.60.** Вихід 90.4%; т.пл. 168-170<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.98 (1H, s, CH); 7.82 (1H, m, Ar-H); 7.54 (1H, m, Ar-H); 7.39 (1H, d, thiophen-H); 7.30 (1H, m, Ar-H); 6.79 (1H, t, thiophen-H); 6.64 (1H, d, thiophen-H); 3.80 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.51 (3H, s, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 51.23, Н% 3.44, N% 15.96, S% 18.32; вираховано С% 51.41, Н% 3.45, N% 15.99, S% 18.30. МН 350.

**2.61.** Вихід 86.7%; т.пл. 149-151<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.54 (1H, s, CH); 7.48 (1H, m, Ar-H); 7.39 (1H, d, thiophen-H); 7.24 (2H, m, Ar-H); 6.76 (1H, t, thiophen-H); 6.64 (1H, d, thiophen-H); 3.78 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.57 (3H, s, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 49.02, Н% 3.32, N% 15.28, S% 17.44; вираховано С% 49.11, Н% 3.30, N% 15.27, S% 17.48. МН 366.

**2.62.** Вихід 86.7%; т.пл. 118-120<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.98(2H, d, Ar-H); 7.61(3H, m, Ar-H); 7.42 (1H, d, thiophen-H); 6.76 (1H, t, thiophen-H); 6.68 (1H, d, thiophen-H); 3.80 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.51 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.64 (3H, s, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 58.49, Н% 4.93, N% 17.10, S% 19.48; вираховано С% 58.51, Н% 4.91, N% 17.06, S% 19.52. МН 328.

**2.63.** Вихід 88.9%; т.пл. 154-156<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.54 (1H, s, CH); 7.61 (1H, d, Ar-H); 7.50 (1H, t, Ar-H); 7.39 (1H, d, thiophen-H); 7.04 (2H, d, Ar-H); 6.74 (1H, t, thiophen-H); 6.63 (1H, d, thiophen-H); 5.30(1H, s, OH); 3.84 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.88 (1H, m, CH); 1.24 (6H, d, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено С% 56.91, Н% 5.07, N% 15.65, S% 17.92; вираховано С% 56.96, Н% 5.06, N% 15.63, S% 17.89. МН 358.

**2.64.** Вихід 89.9%; t.пл. 183-185<sup>0</sup>C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.97 (1H, s, CH); 7.85 (2H, d, Ar-H); 7.39 (1H, d, thiophen-H); 7.04 (2H, d, Ar-H); 6.78 (1H, t, thiophen-H); 6.69 (1H, d, thiophen-H); 3.84 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 3.81 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.88 (1H, m, CH); 1.24 (6H, d, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено C% 57.14, H% 5.44, N% 15.08, S% 17.24; вираховано C% 58.08, H% 5.41, N% 15.04, S% 17.22. МН 358.

**2.65.** Вихід 93.5%; t.пл. 205-207<sup>0</sup>C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 10.01 (1H, s, CH); 7.81 (1H, m, Ar-H); 7.50 (1H, m, Ar-H); 7.36 (1H, d, thiophen-H); 7.30 (1H, m, Ar-H); 6.74 (1H, t, thiophen-H); 6.63 (1H, d, thiophen-H); 3.82 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.89 (1H, m, CH); 1.24 (6H, d, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 53.86, H% 4.27, N% 14.81, S% 16.95; вираховано C% 53.95, H% 4.26, N% 14.80, S% 16.94. МН 378.

**2.66.** Вихід 91.2%; t.пл. 217-219<sup>0</sup>C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.55 (1H, s, CH); 7.49 (1H, m, Ar-H); 7.36 (1H, d, thiophen-H); 7.21 (2H, m, Ar-H); 6.75 (1H, t, thiophen-H); 6.64 (1H, d, thiophen-H); 3.79 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.88 (1H, m, CH); 1.22 (6H, d, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 51.61, H% 4.09, N% 14.20, S% 16.27; вираховано C% 51.70, H% 4.08, N% 14.19, S% 16.24. МН 394.

**2.67.** Вихід 91.3%; t.пл. 126-128<sup>0</sup>C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.91(2H, d, Ar-H); 7.56(3H, m, Ar-H); 7.40 (1H, d, thiophen-H); 6.78 (1H, t, thiophen-H); 6.64 (1H, d, thiophen-H); 3.80 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 2.89 (1H, m, CH); 2.51 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.84 (3H, s, CH<sub>3</sub>); 1.24 (6H, d, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 49.02, H% 3.32, N% 15.28, S% 17.44; вираховано C% 49.11, H% 3.30, N% 15.27, S% 17.48. МН 356.

**2.68.** Вихід 52.8%; t.пл. 135-137<sup>0</sup>C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.75 (2H, d, Ar-H), 7.24-7.36 (4H, m, Ar-H, thiophen-H), 6.93 (1H, t, thiophen-H), 6.54 (1H, d, thiophen-H), 4.00 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.04 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.65-1.86 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.26 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 64.86, H% 7.06, N% 13.18, S% 15.00; вираховано C% 64.75, H% 7.09, N% 13.13, S% 15.03. МН 426.

**2.69.** Вихід 57.1%; т.пл. 190-192<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 8.70 (1H, s, CH), 7.44 (2H, d, Ar-H), 7.30 (1H, d, thiophen-H), 6.98-7.18 (4H, m, thiophen-H, Ar-H), 3.95 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.17 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.67-1.89 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.31 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 59.78, Н% 6.36, N% 12.19, S% 13.86; вираховано С% 59.91, Н% 6.34, N% 12.15, S% 13.91. МН 461.

**2.70.** Вихід 61.0%; т.пл. 96-98<sup>0</sup> ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 8.93 (1H, s, CH), 7.37 (2H, d, Ar-H), 7.24 (1H, d, thiophen-H), 6.89-7.09 (4H, m, thiophen-H, Ar-H), 3.99 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.12 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.62-1.89 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.18 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 62.26, Н% 6.54, N% 12.66, S% 14.47; вираховано С% 62.13, Н% 6.57, N% 12.60, S% 14.42. МН 444.

**2.71.** Вихід 63.4%; т.пл. 121-123<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.07 (1H, s, CH), 7.49 (1H, d, Ar-H), 7.36 (1H, d, thiophen-H), 7.03-7.22 (5H, m, thiophen-H, Ar-H), 4.19 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.22 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.66-1.94 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.26 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено С% 62.18, Н% 6.85, N% 12.69, S% 14.53; вираховано С% 62.41, Н% 6.83, N% 12.66, S% 14.49. МН 442.

**2.72.** Вихід 52.1%; т.пл. 132-134<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 8.73 (1H, s, CH), 7.33-7.39 (3H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.05-7.20 (4H, m, thiophen-H, Ar-H), 4.19 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.73 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.22 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.91 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.22 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено С% 63.22, Н% 7.04, N% 12.24, S% 14.00; вираховано С% 63.12, Н% 7.06, N% 12.27, S% 14.04. МН 456.

**2.73.** Вихід 56.3%; т.пл. 120-122<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 8.69 (1H, s, CH), 7.78 (1H, d, Ar-H), 7.37 (1H, d, thiophen-H), 7.04-7.20 (4H, m, thiophen-H), 6.77 (1H, d, Ar-H), 4.12 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.21 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.91 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.21 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 58.41, Н% 6.22, N% 14.89, S% 13.57; вираховано С% 58.57, Н% 6.20, N% 14.85, S% 13.60. МН 471.

**2.74.** Вихід 58.9%; т.пл. 117-119<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.06 (1H, s, CH), 7.31-7.39 (3H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.12 (1H, t, thiophen-H), 7.01 (1H, d, thiophen-H), 6.62 (2H, d, Ar-H), 3.99 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.29 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2.83 (6H, s, CH<sub>3</sub>), 1.69-1.98 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.08 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 63.79, Н% 7.53, N% 14.94, S% 13.68; вираховано С% 63.93, Н% 7.51, N% 14.91, S% 13.65. МН 469.

**2.75.** Вихід 48.1%; т.пл. 115-117<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.26 (1H, s, CH), 7.31-7.39 (2H, m, thiophen-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 6.98-7.11 (3H, m, thiophen-H), 3.92 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.41 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.63-1.99 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.24 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S<sub>3</sub>): знайдено С% 58.18, Н% 6.50, N% 12.94, S% 22.24; вираховано С% 58.30, Н% 6.52, N% 12.95, S% 22.23. МН 432.

**2.76.** Вихід 61.3%; т.пл. 164-166<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 8.69 (1H, s, CH), 7.37 (1H, d, thiophen-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 7.08 (1H, d, thiophen-H), 6.83 (1H, d, Fur-H), 5.97 (1H, d, Fur-H), 3.92 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.41 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.63-1.99 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.24 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 54.48, Н% 5.88, N% 15.21, S% 13.86; вираховано С% 54.64, Н% 5.90, N% 15.17, S% 13.89. МН 461.

**2.77.** Вихід 61.6%; т.пл. 144-146<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.30 (1H, s, CH), 7.53 (1H, d, Ar-H), 7.29-7.43 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.12-7.26 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.01 (1H, d, thiophen-H), 4.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.24 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.91 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.28 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClFN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 57.87, Н% 5.89, N% 11.72, S% 13.34; вираховано С% 57.66, Н% 5.89, N% 11.69, S% 13.39. МН 479.

**2.78.** Вихід 63.7%; т.пл. 74-76<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.30 (1H, s, CH), 7.68 (1H, d, Ar-H), 7.48 (1H, d, Ar-H), 7.37 (1H, d, thiophen-H), 7.13-7.20 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.08 (1H, d, thiophen-H), 4.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.24 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.91 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.28 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 59.79, Н% 6.12, N% 12.13, S% 13.81; вираховано С% 59.71, Н% 6.10, N% 12.11, S% 13.86. МН 462.

**2.79.** Вихід 67.9%; т.пл. 92-94<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.21 (1H, s, CH), 7.51-7.59 (2H, m, Ar-H), 7.37 (1H, d, thiophen-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 7.05-7.11 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 4.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.24 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.64-1.91 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.06 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 59.78, Н% 6.12, N% 12.15, S% 13.93; вираховано С% 59.71, Н% 6.10, N% 12.11, S% 13.86. МН 462.

**2.80.** Вихід 59.4%; т.пл. 108-110<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.32 (1H, s, CH), 7.39 (1H, d, thiophen-H), 7.30 (1H, d, Ar-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 7.08 (1H, d, Ar-H), 7.00 (1H, d, Ar-H), 6.62 (1H, d, thiophen-H), 4.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.78 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.66 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.24 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.69-1.89 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.06 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 61.76, Н% 7.05, N% 11.56, S% 13.13; вираховано С% 61.70, Н% 7.04, N% 11.51, S% 13.18. МН 486.

**2.81.** Вихід 58.3%; т.пл. 152-154<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.24 (1H, s, CH), 7.54 (1H, d, Ar-H), 7.45 (1H, d, Ar-H), 7.35 (1H, d, thiophen-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 7.01-7.11 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 4.09 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.79 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.71 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.24 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.69-1.89 (14H, m, CH<sub>2</sub>), 1.06 (3H, t, CH<sub>3</sub>); CHNS Розраховано для (C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 61.90, Н% 7.07, N% 11.52, S% 13.21; вираховано С% 61.70, Н% 7.04, N% 11.51, S% 13.18. МН 486.

2.5 Взаємодія 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з циклічними галогенпохідними

Дизайн нових речовин передбачає уведення активних замісників у вже відомі гетероциклічні основи для створення біологічно активних сполук [196-201, 232]. Так, уведення циклічних замісників за атомом сульфуру в молекулу 1,2,4-триазол-3-тіолу приводить до появи нових субстанцій, які в перспективі могли б стати біологічно активними речовинами. Взаємодія 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з циклічними галогенпохідними доволі

енерговитратний процес, тому для оптимізації процесу синтезу, збільшення кінцевого виходу продуктів реакції та прискоренню її перебігу була застосована система мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave.

Синтез 3-((2-нітрофеніл)тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазолу (2.82), 3-((2-нітрофеніл)тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну (2.86), 3-((3-фенілпропіл)тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазолу (2.83), 3-((3-фенілпропіл)тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну (2.87), 3-(циклогексилтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол (2.84), 3-(тіофен-2-ілметил)-5-(тіофен-2-ілтіо)-4*H*-1,2,4-триазолу (2.85), 3-(тіофен-2-ілметил)-5-(тіофен-2-ілтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну (2.88) реалізовано взаємодією вихідних тіолів 2.2, 2.4 з 2-нітрохлорбензолом, (3-бромпропіл)бензолом, (бромометил)циклогексаном та 2-хлортіофеном при додаванні еквівалентної кількості натрій гідроксиду в середовищі 2-пропанолу (рис. 2.18, табл. 2.5).

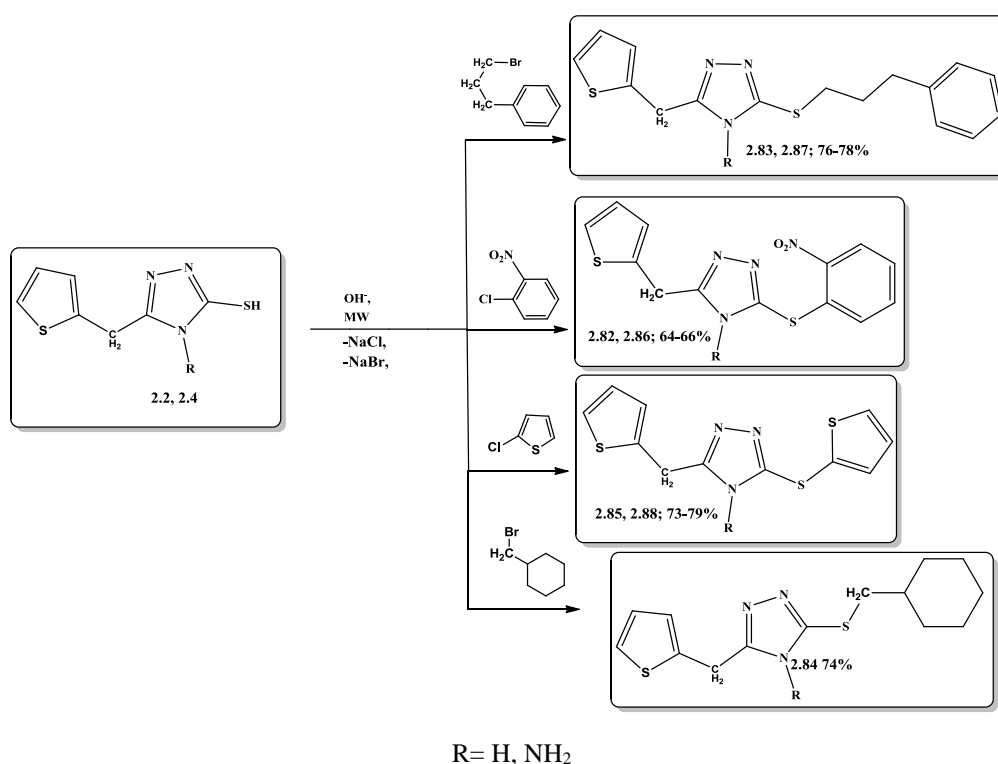
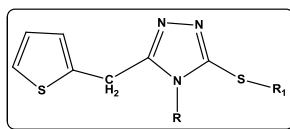


Рис. 2.18. Схема синтезу 3-(*R*-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазолів (2.82-2.85) та 3-((*R*-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів (2.86-2.88)

Структура 3-(R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів (2.82-2.85) та 3-((R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (2.86-2.88)



Сполука	R	R <sub>1</sub>	Брутто формула
<b>2.82</b>	H	2-нітрофеніл	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.83</b>	H	3-фенілпропіл	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.84</b>	H	циклогексилметил	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.85</b>	H	тіофен-2-іл	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S <sub>3</sub>
<b>2.86</b>	NH <sub>2</sub>	2-нітрофеніл	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.87</b>	NH <sub>2</sub>	3-фенілпропіл	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>2.88</b>	NH <sub>2</sub>	тіофен-2-іл	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S <sub>3</sub>

Для вивчення повноти утворення вихідних продуктів було використано різний час протікання реакції. Умови (температура, мікрохвильове випромінювання, тиск) не змінювалися. Температуру реакційної суміші підтримували на рівні 165<sup>0</sup>С, тиск 12,2 бар, MW≈540 Вт.

Для синтезу 3-(R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів (2.82-2.85) та 3-((R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (2.86-2.88) час реакції встановлювали 15 хв, 30 хв і 45 хв. Повноту перебігу реакції визначали за допомогою газового хроматографа Agilent 7890В з мас-спектрометричним детектором 5977В.

Найефективніший спосіб отримання 3-(R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів (2.82-2.85) та 3-((R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (2.86-2.88): температура реакційної суміші становить 165<sup>0</sup>С, тиск 12,2 бар, MW≈540 Вт, час реакції 45 хв (рис 2.19).

Як видно з рис. 2.20, концентрація (3-бромпропіл)бензолу з часом зменшується, і найефективнішим є нагрівання протягом 45 хв (рис. 2.21).





Рис. 2.19. Умови проходження мікрохвильового синтезу 3-(R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів (2.82-2.85) та 3-((R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (2.86-2.88)

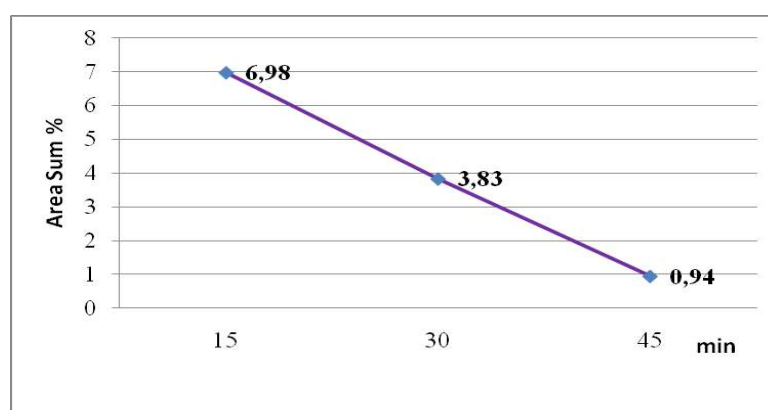


Рис. 2.20. Зміна концентрації (3-бромпропіл)бензолу

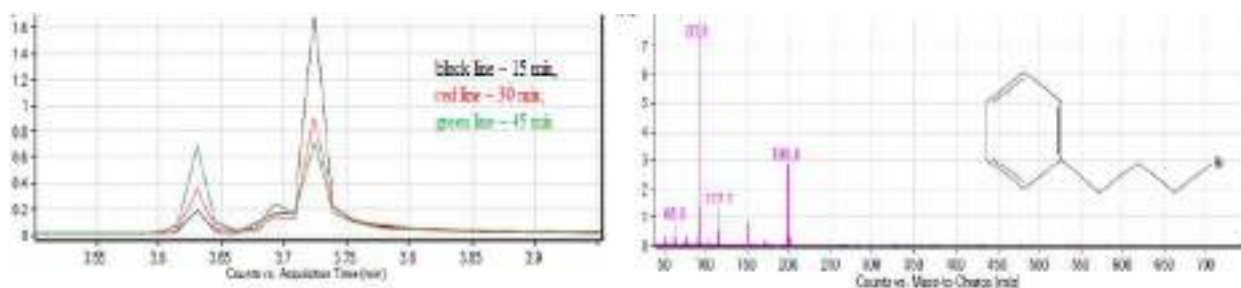


Рис. 2.21. Хроматограма реакційної суміші та мас-спектр (3-бромпропіл)бензолу

З часом концентрація 3-(тіофен-2-ілметил)-4-аміно-5-((3-фенілпропіл)тіо)-4*H*-1,2,4-триазолу також відповідно збільшується, і після 45 хв нагрівання досягається максимальна концентрація (рис. 2.22).

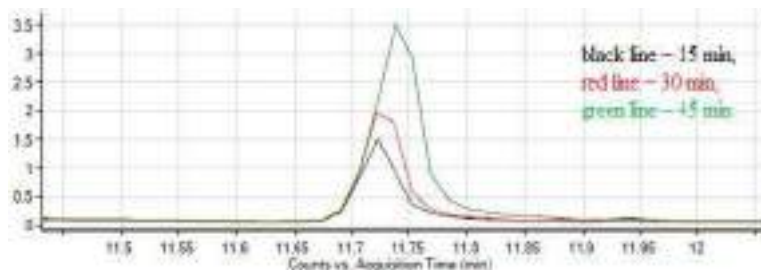


Рис. 2.22. Хроматограма реакційної суміші 3-(тіофен-2-ілметил)-4-аміно-5-((3-фенілпропіл)тіо)-4*H*-1,2,4-триазолу (**2.87**)

Молекулярний пік зі значенням 330,1 (м/з) вказує на 3-(тіофен-2-ілметил)-4-аміно-5-((3-фенілпропіл)тіо)-4*H*-1,2,4-триазолу, що відповідає теоретичному значенню (рис. 2.23).

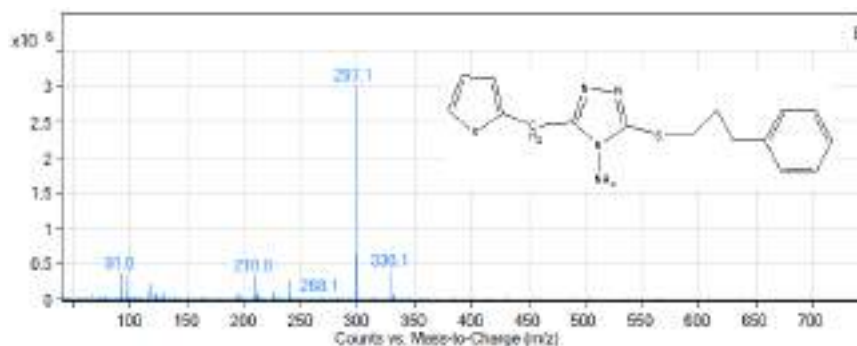


Рис. 2.23. Мас-спектр 3-(тіофен-2-ілметил)-4-аміно-5-((3-фенілпропіл)тіо)-4*H*-1,2,4-триазолу

**2.82.** Вихід 66.3%; т.пл. 212-214<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.07 (1H, m, Ar-H), 7.43-7.71 (3H, m, Ar-H), 7.34 (1H, d, thiophen-H), 7.10 (1H, t, thiophen-H), 7.18 (1H, d, thiophen-H), 4.01 (2H, s, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 49.16, Н% 3.19, N% 17.64, S% 20.18; вираховано С% 49.04, Н% 3.17, N% 17.60, S% 20.14 МН 318.

**2.83.** Вихід 78.8%; т.пл. 164-166<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.09-7.43 (8H, m, Ar-H, thiophen-H), 4.05 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.19 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 2.62 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.92 (2H, t, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 61.04, Н% 5.46, N% 13.34, S% 20.35; вираховано С% 60.92, Н% 5.43, N% 13.32, S% 20.33 МН 315.

**2.84.** Вихід 74.7%; т.пл. 158-160<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.37 (1H, d, thiophen-H), 7.10-7.30 (2H, m, thiophen-H), 4.05 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.16 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 1.20-1.49 (11H, m, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 57.39, Н% 6.51, N% 14.29, S% 21.88; вираховано С% 57.30, Н% 6.53, N% 14.32, S% 21.85 МН 293.

**2.85.** Вихід 73.5%; т.пл. 171-173<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.50 (1H, d, thiophen-H), 7.31-7.43 (2H, m, thiophen-H), 7.05-7.26 (3H, m, thiophen-H), 4.11 (2H, s, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S<sub>3</sub>): знайдено С% 47.18, Н% 3.26, N% 15.06, S% 34.41; вираховано С% 47.29, Н% 3.25, N% 15.04, S% 34.43 МН 279.

**2.86.** Вихід 64.1%; т.пл. 238-240<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.07 (1H, d, Ar-H), 7.43-7.71 (3H, m, Ar-H), 7.33 (1H, d, thiophen-H), 7.16 (1H, t, thiophen-H), 6.98 (1H, d, thiophen-H), 5.71 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 4.13 (2H, s, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 46.69, Н% 3.35, N% 21.01, S% 19.26; вираховано С% 46.83, Н% 3.33, N% 21.01, S% 19.24 МН 333.

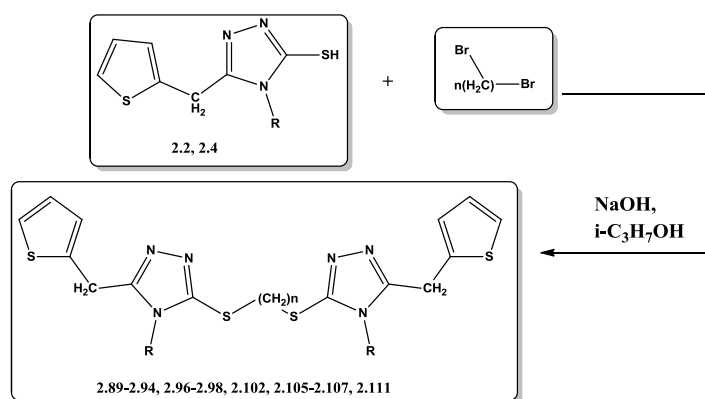
**2.87.** Вихід 76.8%; т.пл. 174-176<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 7.50 (2H, m, Ar-H); 7.37 (1H, d, thiophen-H); 7.26 (3H, m, Ar-H); 6.81 (1H, t, thiophen-H); 6.64 (1H, d, thiophen-H); 5.86 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 3.88 (2H, s, CH<sub>2</sub>); 3.11 (2H, t, CH<sub>2</sub>); 2.66 (2H, t, CH<sub>2</sub>); 2.04 (2H, m, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 57.98, Н% 5.47, N% 16.99, S% 19.48; вираховано С% 58.15, Н% 5.49, N% 16.95, S% 19.48 МН 330.

**2.88.** Вихід 79.3%; т.пл. 186-188<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.54 (1H, d, thiophen-H), 7.31-7.43 (2H, m, thiophen-H), 7.10-7.30 (3H, m, thiophen-H), 5.89(2H, s, NH<sub>2</sub>), 4.15 (2H, s, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S<sub>3</sub>): знайдено С% 44.92, Н% 3.46, N% 19.05, S% 32.69; вираховано С% 44.87, Н% 3.42, N% 19.03, S% 32.67 МН 294.

## 2.6 Синтез 5,5'-(R-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів

Відомо [49-52, 62, 63, 88], що на біологічну та фармакологічну активність 1,2,4-триазолів впливають замісники за 3,4 та 5 положенням 1,2,4-триазолового циклу. Так, створення 5,5'-(R-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів приведе до розширення бібліотеки нових синтетичних похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів та допоможе дослідити залежність фармакологічної активності від замісників за 1,2,4-триазоловим ядром.

Синтез 3-(тіофен-2-ілметил)-5-((3-((5-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)R)тіо)-1H-1,2,4-триазолів (**2.89**, **2.90**) та 5,5'-(R-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (**2.91-2.94**, **2.96-2.98**, **2.102**, **2.105-2.107**, **2.111**), де R – пропіл або бутіл, здійснювали взаємодією подвійної кількості відповідних вихідних тіолів **2.2** та **2.4** з одинарною кількістю 1,3-дибромпропану або 1,4-дибромбутану. Спочатку при нагріванні в середовищі 2-пропанолу з додаванням еквівалентної кількості натрію гідроксиду розчиняли вихідні речовини та додавали 1,3-дибромпропан або 1,4-дибромбутан. Суміш кип'ятили 5 год. (рис. 2.24).



R = H, NH<sub>2</sub>, (2-нітробензил)аміно, (3-нітробензилиден)аміно, (4-нітробензилиден)аміно,  
(4-диметиламінобензил)аміно; n = 2, 3, 4

Рис. 2.24. Схема синтезу 3-(тіофен-2-ілметил)-5-((3-((5-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)R)тіо)-1H-1,2,4-триазолів (**2.89**, **2.90**) та 5,5'-(R-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (**2.91-2.94**, **2.96-2.98**, **2.102**, **2.105-2.107**, **2.111**)

Для розширення арсеналу біс-похідних 1,2,4-триазолу було синтезовано 5,5'-(R-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(N-R-іден-3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміни (**2.93-2.111**). Сполуки **2.93-2.111** синтезовано за двома методами.

За першим методом до 5,5'-(R-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (**2.91, 2.92**) додавали ароматичний альдегід (2-гідроксибензальдегід (**2.103**), 4-гідроксибензальдегід (**2.95, 2.104**), 2,3-диметоксибензальдегід (**2.99, 2.108**), 3,4-диметоксибензальдегід (**2.100, 2.109**), 3,5-диметоксибензальдегід (**2.101, 2.110**)) у присутності етанової кислоти (рис. 2.25). Отримані речовини перекристалізували з 2-пропанолу для аналізу.

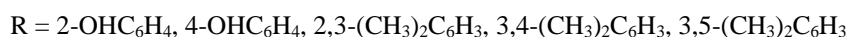
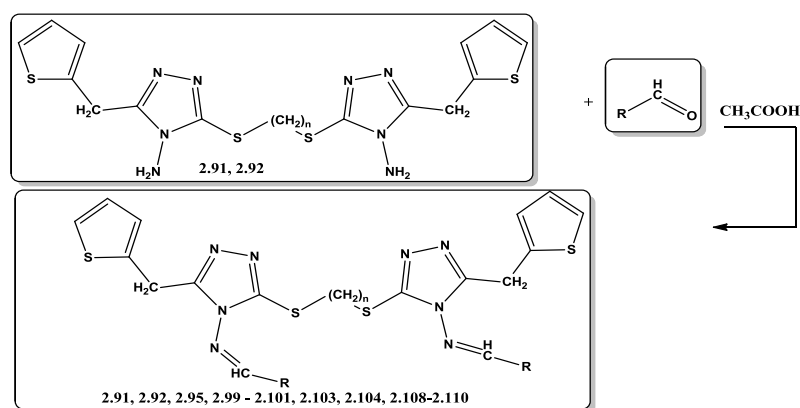
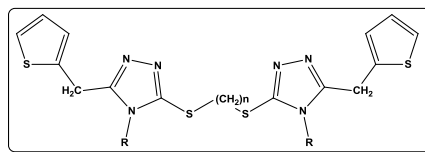


Рис. 2.25. Схема синтезу 5,5'-(R<sub>1</sub>-диілбіс(сульфандиіл))біс(N-R-іден-3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (**2.91, 2.92, 2.95, 2.99-2.101, 2.103, 2.104, 2.108-2.110**)

За другим методом 5,5'-(R<sub>1</sub>-диілбіс(сульфандиіл))біс(N-R-3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміни (**2.93, 2.94, 2.96-2.98, 2.102, 2.105-2.107, 2.111**) отримані взаємодією подвійної кількості 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.11, 2.12, 2.22, 2.24**) з одинарною кількістю 1,2-дихлоретану або 1,3-дибромпропану або 1,4-дибромбутану при нагріванні в середовищі 2-пропанолу та натрію гідроксиду (рис. 2.24). Сполуки **2.95, 2.96** отримані зустрічним синтезом.

Структура всіх синтезованих речовин доведена комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементний аналіз, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопія, ВЕРХ-МС (табл. 2.6).

Структура 5,5'-(R-диілбіс(сульфандил))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів (2.89-2.111)



Сполука	n	R	Брутто формула
<b>2.89</b>	3	H	$C_{17}H_{18}N_6S_4$
<b>2.90</b>	4	H	$C_{18}H_{20}N_6S_4$
<b>2.91</b>	3	NH <sub>2</sub>	$C_{17}H_{20}N_8S_4$
<b>2.92</b>	4	NH <sub>2</sub>	$C_{18}H_{22}N_8S_4$
<b>2.93</b>	2	(2-нітробензил)аміно	$C_{30}H_{28}N_{10}O_4S_4$
<b>2.94</b>	2	(4-диметиламінобензил)аміно	$C_{34}H_{40}N_{10}S_4$
<b>2.95</b>	3	(4-гідроксибензиліден)аміно	$C_{31}H_{28}N_8O_2S_4$
<b>2.96</b>	3	(3-нітробензиліден)аміно	$C_{31}H_{26}N_{10}O_4S_4$
<b>2.97</b>	3	(4-нітробензиліден)аміно	$C_{31}H_{26}N_{10}O_4S_4$
<b>2.98</b>	3	(4-диметиламінобензил)аміно	$C_{35}H_{42}N_{10}S_4$
<b>2.99</b>	3	(2,3-диметоксибензиліден)аміно	$C_{35}H_{36}N_8O_4S_4$
<b>2.100</b>	3	(3,4-диметоксибензиліден)аміно	$C_{35}H_{36}N_8O_4S_4$
<b>2.101</b>	3	(3,5-диметоксибензиліден)аміно	$C_{35}H_{36}N_8O_4S_4$
<b>2.102</b>	3	(2-нітробензил)аміно	$C_{31}H_{30}N_{10}O_4S_4$
<b>2.103</b>	4	(2-гідроксибензиліден)аміно	$C_{32}H_{30}N_8O_2S_4$
<b>2.104</b>	4	(4-гідроксибензиліден)аміно	$C_{32}H_{30}N_8O_2S_4$
<b>2.105</b>	4	(3-нітробензиліден)аміно	$C_{32}H_{28}N_{10}O_4S_4$
<b>2.106</b>	4	(4-нітробензиліден)аміно	$C_{32}H_{28}N_{10}O_4S_4$
<b>2.107</b>	4	(4-диметиламінобензил)аміно	$C_{36}H_{44}N_{10}S_4$
<b>2.108</b>	4	(2,3-диметоксибензиліден)аміно	$C_{36}H_{38}N_8O_2S_4$
<b>2.109</b>	4	(3,4-диметоксибензиліден)аміно	$C_{36}H_{38}N_8O_2S_4$
<b>2.110</b>	4	(3,5-диметоксибензиліден)аміно	$C_{36}H_{38}N_8O_2S_4$
<b>2.111</b>	4	(2-нітробензил)аміно	$C_{32}H_{32}N_{10}O_4S_4$

На хромато-мас-спектрах речовини **2.95** (рис. 2.26) (формула  $C_{31}H_{28}N_8O_2S_4$ , М 672) спостерігається пік псевдомолекулярного іона  $[MH]^+$   $m/z$  673.

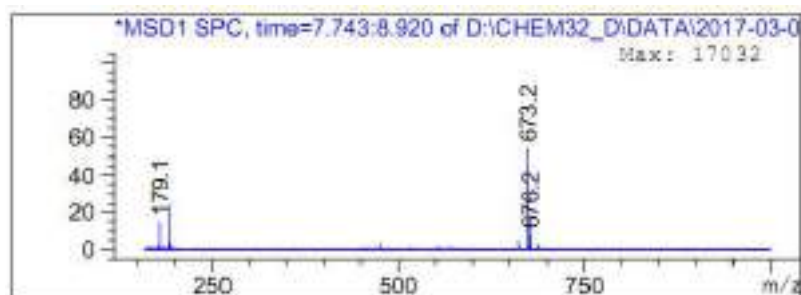


Рис. 2.26. Фрагмент ВЕРХ-МС 4,4'-((5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандііл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-5,4-диіл))біс(азаніліліден))біс(метаніліліден)) дифенол (**2.95**)

В  $^1H$  ЯМР спектрі 5,5'-(бутан-1,4-диілбіс(сульфандііл))біс(N-(3,4-диметоксибензиліден)-3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.109**) є видимі сигнали протонів метиленових груп, які закріплені у вигляді синглету при 9,78 м.ч. (2H), протонів ароматичного циклу, у вигляді дублетів при 7,51 м.ч. (2H), 7,40 м.ч. (2H), 7,10 м.ч. (2H), сигнали тіофенового кільця, які реєструються в діапазоні у вигляді двох дублетів при 7,32 м.ч. (2H), 6,89 м.ч. (2H) і триплету (2H, 7,04 м.ч.), протони метильної групи закріплені у вигляді синглету при 3,82 м.ч. (12H), метиленові групи зареєстровані у вигляді синглету при 3,79 м.ч. (4H), триплет при 3,12 (4H) та 1,71 м.ч. (4H) (рис. 2.27).

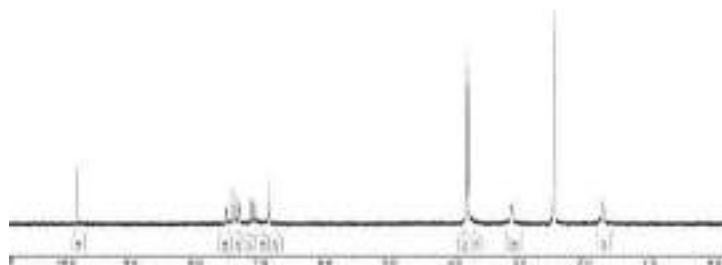


Рис. 2.27.  $^1H$  ЯМР спектр 5,5'-(бутан-1,4-диілбіс(сульфандііл))біс(N-(3,4-диметоксибензиліден)-3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.109**)

**2.89.** Вихід 68.4 %; т.пл. 184-186<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.89-1.93 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.04-3.25 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4.10 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.25 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.98 (2H, d, thiophen-H), 7.19 (2H, t, thiophen-H), 7.40 (2H, d, thiophen-H); CHNS розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>S<sub>4</sub>): знайдено С% 47.10, Н% 4.15, N% 19.39, S% 29.55; вираховано С% 46.98, Н% 4.17, N% 19.34, S% 29.51 МН 434.

**2.90.** Вихід 74.1 %; т.пл. 205-207<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.88-1.93 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.04-3.36 (6H, m, CH<sub>2</sub>), 4.12 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.29 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6.99 (2H, d, thiophen-H), 7.20 (2H, t, thiophen-H), 7.40 (2H, d, thiophen-H); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>S<sub>4</sub>): знайдено С% 48.03, Н% 4.46, N% 18.76, S% 28.60; вираховано С% 48.19, Н% 4.49, N% 18.73, S% 28.59 МН 448.

**2.91.** Вихід 69 %; т.пл. 228-229<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.89-1.95 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.02-3.12 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 4.12 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.29 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5,81 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.86 (2H, d, thiophen-H), 7.10 (2H, t, thiophen-H), 7.31 (2H, d, thiophen-H); CHNS розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>S<sub>4</sub>): знайдено С% 43.84, Н% 4.34, N% 24.19, S% 27.63; вираховано С% 43.94, Н% 4.34, N% 24.12, S% 27.60 МН 464.

**2.92.** Вихід 73 %; т.пл. 226-227<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.83-1.92 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 3.11 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.03 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.41 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 5,86 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 6.87 (2H, d, thiophen-H), 7.10 (2H, t, thiophen-H), 7.30 (2H, d, thiophen-H); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>S<sub>4</sub>) : знайдено С% 44.99, Н% 4.64, N% 23.43, S% 26.81; вираховано С% 45.16, Н% 4.63, N% 23.41, S% 26.79 МН 478.

**2.93.** Вихід 63,5 %; т.пл. 111-113<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 3.50 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.15 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 4.51 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.87 (2H, d, thiophen-H), 7.10 (2H, t, thiophen-H), 7.35-7.61 (6H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.69 (2H, d, Ar-H), 8.05 (2H, d, Ar-H); CHNS розраховано для (C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub>): знайдено С% 49.79, Н% 3.96, N% 19.45, S% 17.84; вираховано С% 49.98, Н% 3.92, N% 19.43, S% 17.79 МН 720.

**2.94.** Вихід 76,3 %; т.пл. 105-107<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 2.76 (12H, s, CH<sub>3</sub>), 3.48 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.11-4.25 (8H, 4.16 (s, CH<sub>2</sub>), 4.20 (s, CH<sub>2</sub>)),



6.84 (4H, d, Ar-H), 7.10-7.33 (8H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.48 (2H, d, thiophen-H); CHNS розраховано для ( $C_{34}H_{40}N_{10}S_4$ ): знайдено С% 56.89, Н% 5.61, N% 19.55, S% 17.88; вираховано С% 56.95, Н% 5.62, N% 19.53, S% 17.89 МН 717.

**2.95.** Вихід 84,1 %; т.пл. 181-183<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.84-1.90 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.37 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.09 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 7.06-7.25 (6H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.30-7.54 (8H, m, Ar-H, thiophen-H), 9.08 (2H, s, CH); CHNS розраховано для ( $C_{31}H_{28}N_8O_2S_4$ ) : знайдено С% 55.43, Н% 4.22, N% 16.68, S% 19.09; вираховано С% 55.34, Н% 4.19, N% 16.65, S% 19.06 МН 672.

**2.96.** Вихід 72,4 %; т.пл. 164-166<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.69 (2H, quint, CH<sub>2</sub>), 3.31 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.02 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.99 (2H, d, thiophen-H), 7.13-7.34 (6H, m, thiophen-H, Ar-H)), 7.79 (2H, d, Ar-H), 8.09 (2H, d, Ar-H), 8.61 (2H, t, Ar-H), 9.31 (2H, s, CH); CHNS розраховано для ( $C_{31}H_{26}N_{10}O_4S_4$ ): знайдено С% 51.02, Н% 3.60, N% 19.14, S% 17.58; вираховано С% 50.94, Н% 3.59, N% 19.16, S% 17.55 МН 730.

**2.97.** Вихід 73,8 %; т.пл. 171-173<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.88-1.96 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.35 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.13 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 7.02 (2H, d, thiophen-H), 7.10 (2H, t, thiophen-H), 7.36 (2H, d, thiophen-H), 7.78 (4H, d, Ar-H), 8.30 (4H, d, Ar-H), 9.33 (2H, s, CH); CHNS розраховано для ( $C_{31}H_{26}N_{10}O_4S_4$ ): знайдено С% 50.99, Н% 3.58, N% 19.17, S% 17.52; вираховано С% 50.94, Н% 3.59, N% 19.16, S% 17.55 МН 730.

**2.98.** Вихід 71,4 %; т.пл. 59-61<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.81-1.88 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.79 (12H, s, CH<sub>3</sub>), 3.48 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.11 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 4.24 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.84 (4H, d, Ar-H), 7.10-7.33 (8H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.48 (2H, d, thiophen-H); CHNS розраховано для ( $C_{35}H_{42}N_{10}S_4$ ): знайдено С% 57.39, Н% 5.76, N% 19.17, S% 17.58; вираховано С% 57.50, Н% 5.79, N% 19.16, S% 17.54 МН 730.

**2.99.** Вихід 82,9 %; т.пл. 166-168<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.86-1.94 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.32 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.70-3.83 (12H, 3.75 (s, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, CH<sub>3</sub>)), 3.95 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.64 (2H, d, Ar-H), 6.90-7.02 (4H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.12-7.54 (6H, m, thiophen-H, Ar-H), 9.32 (2H, s, CH); CHNS розраховано для

(C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub>): знайдено С% 55.02, Н% 4.75, N% 14.75, S% 16.88; вираховано С% 55.24, Н% 4.77, N% 14.73, S% 16.85 МН 761.

**2.100.** Вихід 72,3 %; т.пл. 144-146<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.80-1.90 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.32 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.70-3.83 (12H, 3.75 (s, CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, CH<sub>3</sub>)), 3.95 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.69 (2H, d, Ar-H), 6.86-6.99 (4H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.08-7.49 (6H, m, thiophen-H, Ar-H), 9.32 (2H, s, CH); CHNS розраховано для (C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub>): знайдено С% 55.15, Н% 4.76, N% 14.74, S% 16.88; вираховано С% 55.24, Н% 4.77, N% 14.73, S% 16.85 МН 761.

**2.101.** Вихід 78,4 %; т.пл. 137-139<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.74 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 3.17 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.82 (12H, s, CH<sub>3</sub>), 3.89 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.19 (2H, d, Ar-H), 6.78 (2H, d, Ar-H), 6.89 (2H, d, thiophen-H), 7.04 (2H, t, thiophen-H), 7.32 (2H, d, thiophen-H), 7.51 (2H, d, Ar-H), 9.28 (2H, s, CH); CHNS розраховано для (C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub>): знайдено С% 55.35, Н% 4.77, N% 14.70, S% 16.84; вираховано С% 55.24, Н% 4.77, N% 14.73, S% 16.85 МН 761.

**2.102.** Вихід 74,8 %; т.пл. 98-100<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.84 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 3.50 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.15 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 4.51 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 7.09 (2H, d, thiophen-H), 7.27 (2H, t, thiophen-H), 7.35-7.59 (6H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.67 (2H, d, Ar-H), 8.01 (2H, d, Ar-H); CHNS розраховано для (C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S<sub>4</sub>): знайдено С% 50.49, Н% 4.10, N% 19.02, S% 17.41; вираховано С% 50.66, Н% 4.11, N% 19.06, S% 17.45 МН 734.

**2.103.** Вихід 81,9 %; т.пл. 150-152<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.90 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 3.42 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.09 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 4.51 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.89 (2H, d, thiophen-H), 7.02 (2H, d, Ar-H), 7.12 (2H, t, thiophen-H), 7.22 (4H, d, Ar-H), 7.46 (2H, d, Ar-H), 7.48 (2H, d, thiophen-H), 9.29 (2H, s, CH); CHNS розраховано для (C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S<sub>4</sub>): знайдено С% 50.49, Н% 4.10, N% 19.02, S% 17.41; вираховано С% 55.95, Н% 4.10, N% 16.31, S% 18.67 МН 687.

**2.104.** Вихід 73,2 %; т.пл. 126-128<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.40 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.39 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.13 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.99-7.26 (6H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.31-7.54 (8H, m, Ar-H, thiophen-H), 9.48 (2H, s, CH); CHNS

розраховано для ( $C_{32}H_{30}N_8O_2S_4$ ): знайдено С% 55.84, Н% 4.41, N% 16.35, S% 18.69; вираховано С% 55.95, Н% 4.40, N% 16.31, S% 18.67 МН 686.

**2.105.** Вихід 76,1 %; т.пл. 135-137<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.32 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.35 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.08 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.96 (2H, d, thiophen-H), 7.13-7.54 (6H, m, thiophen-H, Ar-H), 7.79 (2H, d, Ar-H), 8.09 (2H, d, Ar-H), 8.61 (2H, t, Ar-H), 9.27 (2H, s, CH); CHNS розраховано для ( $C_{32}H_{28}N_{10}O_4S_4$ ): знайдено С% 51.44, Н% 3.76, N% 18.81, S% 17.23; вираховано С% 51.60, Н% 3.79, N% 18.80, S% 17.22 МН 744.

**2.106.** Вихід 71,1 %; т.пл. 104-106<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.48 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 3.30 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.13 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 7.02 (2H, d, thiophen-H), 7.10-7.36 (4H, m, thiophen-H), 7.78 (4H, d, Ar-H), 8.30 (4H, d, Ar-H), 9.33 (2H, s, CH); CHNS розраховано для ( $C_{32}H_{28}N_{10}O_4S_4$ ): знайдено С% 51.81, Н% 3.79, N% 18.84, S% 17.18; вираховано С% 51.60, Н% 3.79, N% 18.80, S% 17.22 МН 744.

**2.107.** Вихід 70,8 %; т.пл. 70-72<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.61 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 2.86 (12H, s, CH<sub>3</sub>), 3.41 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.99 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 4.36 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.84 (4H, d, Ar-H), 7.10-7.33 (8H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.40 (2H, d, thiophen-H) CHNS розраховано для ( $C_{36}H_{44}N_{10}S_4$ ): знайдено С% 58.15, Н% 5.97, N% 18.84, S% 17.23; вираховано С% 58.03, Н% 5.95, N% 18.80, S% 17.21 МН 745.

**2.108.** Вихід 83,4 %; т.пл. 171-173<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.56 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.37 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.70-3.83 (12H, 3.75 (s, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, CH<sub>3</sub>)), 3.95 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.64 (2H, d, Ar-H), 7.06 (2H, d, Ar-H), 7.11-7.54 (8H, m, thiophen-H, Ar-H), 9.39 (2H, s, CH); CHNS розраховано для ( $C_{36}H_{38}N_8O_4S_4$ ): знайдено С% 55.88, Н% 4.95, N% 14.49, S% 16.52; вираховано С% 55.79, Н% 4.94, N% 14.46, S% 16.55 МН 775.

**2.109.** Вихід 74,5 %; т.пл. 155-157<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.71 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.12 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.79 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 3.82 (12H, s, CH<sub>3</sub>), 6.89 (2H, d, thiophen-H), 7.04 (2H, t, thiophen-H), 7.10 (2H, d, Ar-H), 7.32 (2H, d, thiophen-H), 7.40 (2H, d, Ar-H), 7.51 (2H, d, Ar-H), 9.78 (2H, s, CH); CHNS

розраховано для ( $C_{36}H_{38}N_8O_4S_4$ ): знайдено С% 55.63, Н% 4.93, N% 14.47, S% 16.56; вираховано С% 55.79, Н% 4.94, N% 14.46, S% 16.55 МН 775.

**2.110.** Вихід 78,8 %; т.пл. 147-149<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.67 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.19 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.74 (12H, s, CH<sub>3</sub>), 3.99 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.18 (2H, d, Ar-H), 6.72 (2H, d, Ar-H), 6.93 (2H, d, thiophen-H), 7.08 (2H, t, thiophen-H), 7.32 (2H, d, thiophen-H), 7.48 (2H, dd, Ar-H), 9.68 (2H, s, CH); CHNS розраховано для ( $C_{36}H_{38}N_8O_4S_4$ ): знайдено С% 55.67, Н% 4.92, N% 14.43, S% 16.53; вираховано С% 55.79, Н% 4.94, N% 14.46, S% 16.55 МН 775.

**2.111.** Вихід 69,3 %; т.пл. 130-132<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 1.59 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 3.48 (4H, t, CH<sub>2</sub>), 4.02 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 4.51 (4H, s, CH<sub>2</sub>), 6.87 (2H, d, thiophen-H), 7.10 (2H, d, thiophen-H), 7.35-7.59 (6H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.67 (2H, d, Ar-H), 8.06 (2H, d, Ar-H); CHNS розраховано для ( $C_{32}H_{32}N_{10}O_4S_4$ ): знайдено С% 50.49, Н% 4.10, N% 19.02, S% 17.41; вираховано С% 50.66, Н% 4.11, N% 19.06, S% 17.45 МН 749.

## 2.7 Опис експериментів

Фізико-хімічні властивості отриманих сполук вивчали за методиками, наведеними в ДФУ [11-13]. Хімічні реагенти, що використовуються в органічному синтезі, закуповувалися у постачальників реактивів ТОВ «НВП «УКРОРГСИНТЕЗ» та ТОВ НВФ «СІНБІАС» з відповідними сертифікатами якості від виробників.

За допомогою приладу OptiMelt MPA100 (до 400<sup>0</sup>С з роздільною здатністю 0,1<sup>0</sup>С) з платиновим датчиком RTD визначали температуру плавлення (метод відкритого капіляра).

Для визначення елементного складу нових речовин був використаний універсальний аналізатор Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід).

Використовуючи прилад спектрометр Varian MR-400 в DMSO-d<sub>6</sub> (внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS)) записували ЯМР-спектри <sup>1</sup>H та

$^{13}\text{C}$  (400 МГц та 100 МГц). За допомогою програми ADVASP <sup>TM</sup> Analyzer (Umatek International Inc.) аналізували отримані результати, хімічні зсуви відображені у м.ч. ( $\delta$  шкала) [169].

Використання газового хроматографа (GC/MS) Agilent 7890B з мас-спектрометричним детектором 5977B дозволило виділити та контролювати індивідуальність нових речовин. Довжина хроматографічної колонки DB-5ms 30 м x 250 мкм x 0,25 мкм. Газ-носії (гелій) зі швидкістю – 1,6 мл/хв. Поділ потоку – 1:50. Об'єм інжекції – 0,5 мкл. Загальний час хроматографування – 10 хв. Температура: блоку введення проб – 230°C → 12°C/с → 275°C; термостата: програмована, 70°C (затримка 1 хв) → 10°C/хв → 270°C (затримка 4 хв); інтерфейсу ГХ/МС – 280°C; джерела іонів – 230°C; квадрупольного мас-аналізатора – 150°C. Тип іонізації: EI при енергії електронів 70 eV. Діапазон масових чисел, що був сканований: 40-500  $m/z$ . Визначення компонентів здійснювалось за допомогою бібліотеки мас-спектрів NIST14.

Також використовували рідинний хроматограф (LC/MS) Agilent 1260 Infinity HPLC System (автосамплер, дегазатор, термостат колонки, бінарний насос, діодно-матричний детектор; одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 з іонізацією в електро-спреї (ESI); OpenLAB CDS Software).

Для мікрохвильового синтезу використовували Milestone Flexi Wave (система мікрохвильового синтезу), що має такі технічні характеристики: ротор – SK-15, мін. об'єм – 10 мл, макс. об'єм – 100 мл, макс. температура – 300°C, макс. робочий тиск – 100 бар, макс. час витримки 220°C – 30 хв) [179-182, 184].

*Синтез 2-(тіофен-2-ілметил)гідразинокарботіоаміду (2.1).* До 1 моль калій тіоціанату, розчиненому в 100 мл води, та 2 моль хлоридної кислоти додають 0,5 моль 2-(тіофен-2-іл)ацетогідрозиду (2.0). Нагрівають до кипіння на водяному огрівнику протягом 4 год при постійному перемішуванні. Після охолодження осад відфільтровують. Отримана речовина представляє собою св. жовту кристалічну сполуку.

*Синтез калій тіофен-2-ілметилгідразинкарботіоату (2.3).* В колби об'ємом 1000 мл, обладнану змішувачем та термометром, додають 0,32 моль

2-(тіофен-2-іл)ацетогідразиду (**2.0**), 600 мл 1-бутанолу, в якому попередньо розчинили 0,48 моль калій гідроксиду. Колбу ставлять на подрібнену кригу та перемішують розчин (температура суміщі  $\leq 8^{\circ}\text{C}$ ). До розчину по краплинах додають 0,48 моль карбон дисульфїду. Утворюється осад жовтого кольору. Суміш перемішують ще протягом 14 год при кімнатній температурі. Потім відфільтровують. Промивають диетиловим етером. Отримують речовину жовтого кольору. Сполуку перекристалізують з 1-пропанолу.

*Синтез 3-(тіофен-2-ілметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-тіолу (2.2).* До 0,2 моль 2-(тіофен-2-ілметил)гідразинокарботіоамїду (**2.1**) додають 150 мл води та 0,3 моль калій гідроксиду. Кип'ятять протягом 3-х год. Розчин охолоджують та додають етанову кислоту до нейтрального середовища. Утворюється осад білого кольору, який відфільтровують та промивають великою кількістю води очищеної.

*Синтез 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу (2.4).* 0,1 Моль калій тіофен-2-ілметилгідразинкарботіоату (**2.3**) кип'ятять протягом 5-ти год в 0,2 моль гідразин гідрату. Розчин охолоджують, додають 10 мл холодної очищеної води та нейтралізують хлоридною кислотою. Утворюється осад білого кольору.

*Синтез 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів (2.5-2.20).* 0,01 Моль 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.4**) розчиняють при нагріванні в середовищі етанової кислоти, додають 0,01 моль відповідного ароматичного або гетероциклічного альдегіду чи кетону (бензальдегідом (**2.5**), 2-гідроксibenзальдегідом (**2.6**), 4-гідроксibenзальдегідом (**2.7**), 4-фторбензальдегідом (**2.8**), 4-метоксибензальдегідом (**2.9**), 2-нітробензальдегідом (**2.10**), 3-нітробензальдегідом (**2.11**), 4-нітробензальдегідом (**2.12**), 4-диметиламінобензальдегідом (**2.13**), 3,4-дифторбензальдегідом (**2.14**), 3,5-диметоксибензальдегідом (**2.15**), 2-хлор-6-фторбензальдегідом (**2.16**), тіофен-2-карбальдегідом (**2.17**), ацетофеноном (**2.18**), 4-фторацетофеноном (**2.19**), 4-аміноацетофеноном (**2.20**)) перемішують. Після охолодження випадає осад, який відфільтровують та висушують на повітрі.

*Синтез 4-((R)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів*

(**2.21-2.24**). До 0,01 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.10-2.13**) в метанольному середовищі (**2.24**) або середовищі ДМФА (сполуки **2.21-2.23**) повільно додавали 0,02 моль натрій борогідриду. Суміш залишали на 24 год. Після чого нейтралізовували кислотою етановою та екстрагували хлороформом. Хлороформний розчин випаровували при кімнатній температурі. Речовини перекристалізовували з 2-пропанолу.

*Синтез калієвих та натрієвих солей 4-R-5-(тіофен-2ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (2.25-2.39).* До 0,01 моль вихідних тіолів **2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 2.11, 2.13, 2.15-2.17** додають еквівалентну кількість калій (**2.25, 2.27, 2.29, 2.31, 2.33, 2.38**) чи натрій (**2.26, 2.28, 2.30, 2.32, 2.34-2.37, 2.39**) гідроксидів в водному середовищі. Нагрівають до розчинення осаду та фільтрують. Фільтрати випаровують до сухого стану на водяному огрівнику

*Синтез 4-R-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів (2.40-2.57).* У термостійкій колбі об'ємом 50 мл 0,01 моль тіолу **2.2, 2.4, 2.8, 2.9, 2.11** розчиняють в 30 мл 2-пропанолу та 0,01 моль калій гідроксиду. Додають 0,01 моль галогеналкану (1-бромпропану, 1-бромбутану, 1-бромпентану, 1-бромгексану, 1-бромгептану, 1-бромоктану, 1-бромнонану, 1-бромдекану) та кип'ятять до утворення нейтрального середовища. Суміш випаровують. Для аналізу отримані сполуки були перекристалізовані із 2-пропанолу.

*Синтез алкілпохідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (2.40, 2.41, 2.48-2.50, 2.58-2.67).* У тефлонову ємність додають 0,01 моль 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.2, 2.4, 2.6, 2.9, 2.14, 2.16, 2.18**) метанол (**2.48, 2.58-2.62**), 1-пропанол (**2.40**), 2-пропанол (**2.50, 2.63 – 2.67**) та 1-бутанол (**2.41**) та каталітичну кількість кислоти хлоридної. Ємність завантажують до системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave. Застосовували 3 умови проведення синтезу: за першим методом – температура реакційної суміші 110°C та час нагріву 60 хв, за другим – 50 хв, температура 130°C, третя серія – це 45 хв, температура 150°C. Найбільш оптимальний спосіб – нагрівання 45 хв при температурі 150°C, тиск 14,4 бар,  $\Delta MW=200$  W. Розчини випаровують. Сполуки перекристалізовують з 2-пропанолу.

*Синтез N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (2.68-2.81).* 0,005 моль 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.56**) розчиняли при нагріванні в середовищі 2-пропанолу з додаванням хлороводневої кислоти. Додавали еквівалентну кількість ароматичного або гетероциклічного альдегіду (бензальдегід, 4-хлорбензальдегід, 4-фторбенз-альдегід, 2-гідрокси-бензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-диметиламіно-бензальдегід, тіофен-2-карбальдегід, 5-нітрофуриленаміно-бензальдегід, 2-хлор-6-фторбензальдегід, 2,4-дифторбензальдегід, 3,4-ди-фторбензальдегід, 2,3-диметокси-бензальдегід, 3,5-диметоксибензальдегід) та залишали охолоджуватись. Утворювався осад, який відфільтровували та перекристалізували з 2-пропанолу.

*Синтез 3-(R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів (2.82-2.85) та 3-((R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (2.86-2.88).* У тефлонову ємність для мікрохвильового синтезу додають 0,01 моль вихідного тіолу **2.2**, **2.4** 30 мл 2-пропанолу, еквівалентну кількість натрій гідроксиду та 0,01 моль 2-нітрохлорбензолу або (3-бромпропіл)бензолу, або (бромометил)циклогексану, або 2-хлортіофену. Ємність завантажують до системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave з наступними умовами: температура реакційної суміші – 165°C, тиск – 12,2 бар, MW≈540 Вт, час реакції 45 хв. Випаровують. Осад перекристалізовують з 2-пропанолу.

*Синтез 3-(тіофен-2-ілметил)-5-((3-((5-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)R)тіо)-1H-1,2,4-триазолів (2.89, 2.90) та 5,5'-(R-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (2.91-2.94, 2.96-2.98, 2.102, 2.105-2.107, 2.111)*

*Метод А.* В термостійкій колбі об'ємом 50 мл 0,01 моль тіолу **2.2** або **2.4** розчиняють в 30 мл 2-пропанолу та 0,01 моль натрію гідроксиду при нагріванні. Додають 0,005 моль 1,2-дихлоретану 1,3-дибромпропану або 1,4-дибромбутану. Суміш кип'ятять 5 год. Розчин випаровують. Осад перекристалізовують з 2-пропанолу.



*Метод В.* 0,005 Моль 5,5'-(*R*-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.91**, **2.92**) розчиняють при нагріванні в 30 мл етанової кислоти та додають 0,01 моль ароматичного альдегіду (2-гідроксибензальдегід (**2.103**), 4-гідроксибензальдегід (**2.95**, **2.104**), 2,3-диметоксибензальдегід (**2.99**, **2.108**), 3,4-диметоксибензальдегід (**2.100**, **2.109**), 3,5-диметоксибензальдегід (**2.101**, **2.110**)). Після охолодження випадають осади кристалічних речовин, які перекристалізують з 2-пропанолу.

## ВИСНОВКИ

1. З метою утворення бази для отримання арсеналу фармакологічно активних сполук проведено синтез вихідних 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів та водорозчинних калієвих і натрієвих солей.

2. Для отримання нових 4-*R*-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазолів було проведено реакції алкілування як з 1-бромалканами, так і спиртами з додаванням хлоридної кислоти, як каталізатора (мікрохвильовий синтез).

3. Досліджено взаємодію вихідних тіолів з циклічними галогенпохідними в оптимальних умовах мікрохвильового синтезу.

4. При взаємодії подвійного надлишку синтезованих тіолів та дигалогеналканів отримували 5,5'-(*R*-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазолі. За другим методом до 5,5'-(*R*-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів (**2.91**, **2.92**) додавали ароматичний альдегід у присутності етанової кислоти.

5. Комплексом методів, а саме елементним аналізом, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією, хромато-мас-спектрометрією (LC/MS та GC/MS) доведено будову отриманих речовин.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [65, 79, 82, 84, 90, 184, 217, 220].

## РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ 2-((4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ЕТАНОЛІВ, ЕТАНОНІВ, 2-((4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ЕТАНОВИХ КИСЛОТ ТА ЕСТЕРІВ,  
ГІДРАЗИДІВ І СОЛЕЙ НА ЇХ ОСНОВІ

Як показує практика [208, 209] серед багатьох синтезованих сполук [215, 216, 229] тільки деякі проявляють біологічну або фармакологічну активність. Більшість з цих сполук або недостатньо досліджені, або взагалі не є біологічно активними [235-237]. Таким чином, аби знайти перлину, яка б віділялась серед інших своєю активністю та низькою токсичністю, необхідно синтезувати цілий ряд сполук. Це в подальшому може допомогти наступникам зпрогнозувати синтез та введення замісників в базисну молекулу.

Проаналізувавши літературні джерела [73-74, 85, 91], слід відзначити, що одним із перспективних класів сполук є кисневмісні речовини.

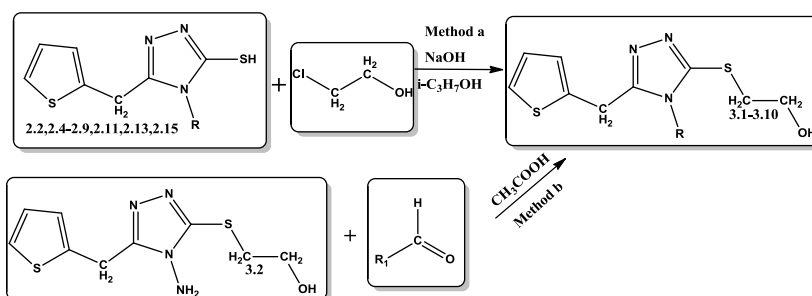
### 3.1 Реакції утворення 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолів

Аналіз наукових даних вказує на те, що наявність гідроксильної групи може призводити до підвищення фармакологічної активності [54, 55, 193]. Також, вченими вже синтезовано 1,2,4-триазол-3-ілтіоетаноли, які зарекомендували себе як активні сполуки. Таким чином, було синтезовано нові 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноли (**3.1-3.10**).

За першим методом реакцію здійснювали в середовищі 2-пропанолу додаванням еквівалентної кількості 2-хлоретанолу до відповідного тіолу **2.2, 2.4-2.9, 2.11, 2.13, 2.15** та кип'ятінні. 4-(R)-5-(Тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіоли попередньо розчиняли при нагріванні з розчином нарій гідроксиду в 2-пропанолі (Метод а) (рис. 3.1).

За другим методом до синтезованого за першим методом 2-((4-аміно-5-

(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолу (3.2) додавали еквівалентну кількість ароматичного альдегіду в середовищі етанової кислоти (Метод b) (рис. 3.1).



R = H, NH<sub>2</sub>, бензиліденаміно, (2-гідроксибензиліден)аміно, (4-гідроксибензиліден)аміно, (4-метоксибензиліден)аміно, (3-нітробензиліден)аміно, (4-фторбензиліден)аміно, (4-диметиламінобензиліден)аміно, (3,5-диметоксибензиліден)аміно

R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-N(CH<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

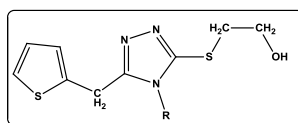
Рис. 3.1. Схема синтезу 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-R-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолів (3.1-3.10)

Сполуки 3.6 та 3.9 синтезовані за двома методами. Отримані у такий спосіб речовини не дають депресії температури плавлення. При цьому кількісні виходи вищі за методом b (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

### Структура

#### 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-R-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолів (3.1-3.10)



Сполука	R	Брутто формула
1	2	3
3.1	H	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>
3.2	NH <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
3.3	(бензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
3.4	(2-гідроксибензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
3.5	(4-гідроксибензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>

1	2	3
3.6	(4-метоксибензиліден)аміно	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
3.7	(3-нітробензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
3.8	(4-фторбензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
3.9	(4-диметиламінобензиліден)аміно	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>
3.10	(3,5-диметоксибензиліден)аміно	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>

Структура синтезованих 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолів (**3.1-3.10**) підтверджена комплексом фізико-хімічних методів.

Аналіз GC-хроматограм речовини **3.2** (2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанол) вказує на наявність індивідуального піку (час утримування 7.652 min (рис. 3.2).

MS-спектр 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолу (**3.2**) характеризується молекулярним піком 256,9 (m/z), що відповідає теоретично розрахованій масі зазначеної речовини (рис. 3.3).

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрі 4-(((3-((2-гідроксиетил)тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу (**3.5**) наявні сигнали протонів гідрокси групи, які реєструються у вигляді синглету при 2.81 м.ч, метиленових груп, які фіксуються у вигляді триплету (3.51 м.ч.), синглету (3.81 м.ч.) та дублету (4.33 м.ч.). Також реєструються сигнали протонів тіофенового кільця при 6.77 м.ч (триплет) та ароматичного кільця у вигляді 2-х мультиплетів при 7.18-6.92 м.ч. та 7.58-7.26 м.ч. (рис. 3.4).

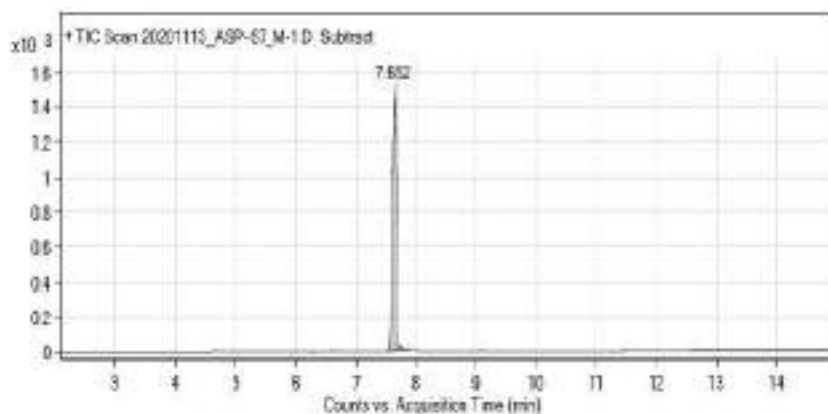


Рис. 3.2. GC-хроматограма 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолу (**3.2**), min

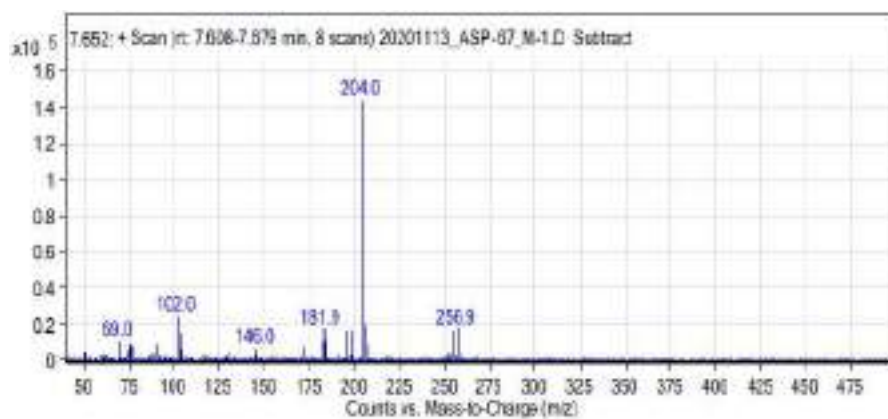


Рис. 3.3. MS спектр 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолу (**3.2**), m/z

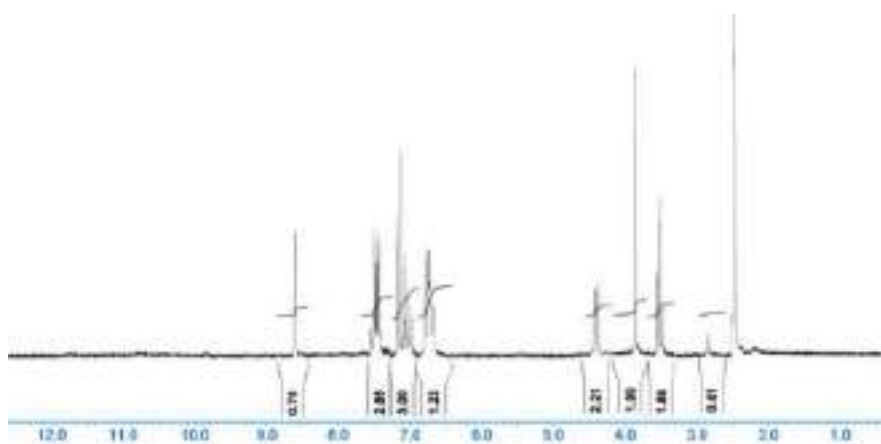


Рис. 3.4. <sup>1</sup>H ЯМР спектр 4-(((3-((2-гідроксиетил)тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенол (**3.5**)

**3.1.** Вихід 61,6 %; *t.пл.* 81-83<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.28 (d, 1H, H-3, thiophen-H), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen-H), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen-H), 4.16 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.54 (t, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.43 (s, 1H, OH); CHNS розраховано для (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 44.86, Н% 4.62, N% 14.38, S% 26.49; вираховано С% 44.79, Н% 4.59, N% 17.41, S% 26.57 МН 241.

**3.2.** Вихід 63,9 %; *t.пл.* 67-69<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen-H), 6.88 (d, 1H, H-5, thiophen-H), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen-H), 5.82 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.26 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.49 (t, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.46 (s, 1H, OH); CHNS розраховано для (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 42.24, Н% 4.75, N% 21.88, S% 25.06; вираховано С% 42.17, Н% 4.72, N% 21.86, S% 25.02 МН 256.

**3.3.** Вихід 71,2 %; *t.пл.* 124-126<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.56 (s, 1H, CH), 7.74 – 7.69 (dd, 2H, H-2,6, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen-H), 7.42 – 7.36 (m, 3H, H-3,4,5, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen-H), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen-H), 4.33 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.51 (t, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.45 (s, 1H, OH); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 55.64, Н% 4.69, N% 16.24, S% 18.66; вираховано С% 55.79, Н% 4.68, N% 16.27, S% 18.62 МН 344.

**3.4.** Вихід 65,2 %; *t.пл.* 138-140<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.53 (s, 1H, CH), 7.58 – 7.51 (m, 2H, H-3, thiophen-H, H-6, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33 – 7.26 (m, 1H, H-4, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.98 – 6.90 (m, 3H, H-5, thiophen-H, H-3,5, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen-H), 4.32 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.51 (t, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.46 (s, 1H, OH); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 53.49, Н% 4.49, N% 15.51, S% 17.74; вираховано С% 53.31, Н% 4.47, N% 15.54, S% 17.79 МН 360.

**3.5.** Вихід 67,8 %; *t.пл.* 98-100<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.58 (s, 1H, CH), 7.58 – 7.26 (m, 3H, H-3, thiophen-H, H-2,6, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.18 – 6.92 (m, 3H, H-5, thiophen-H, H-3,5, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen-H), 4.33 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.51 (t, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.81 (s, 1H, OH); CHNS

розраховано для ( $C_{16}H_{16}N_4O_2S_2$ ) : знайдено С% 53.20, Н% 4.46, N% 15.57, S% 17.76; вираховано С% 53.31, Н% 4.47, N% 15.54, S% 17.79 МН 360.

**3.6.** Вихід 82,1 %; т.пл. 155-157<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.66 (s, 1H, CH), 7.76 – 7.70 (dd, 2H, H-2,6, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen-H), 7.07 – 7.02 (dd, 2H, H-3,5, 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.93 (d, 1H, H-5, thiophen-H), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen-H), 4.34 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3,78 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (t, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.49 (s, 1H, OH): CHNS розраховано для ( $C_{17}H_{18}N_4O_2S_2$ ) : знайдено С% 54.63, Н% 4.81, N% 14.99, S% 17.16; вираховано С% 54.52, Н% 4.84, N% 14.96, S% 17.13 МН 374.

**3.7.** Вихід 82,3 %; т.пл. 171-173<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.14 (s, 1H, CH), 8.60 (t, 1H, H-2, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.26 (d, 1H, H-4, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.98 (d, 1H, H-6, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.68 (t, 1H, H-5, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.57 (d, 1H, H-3, thiophen-H), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen-H), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen-H), 4.33 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.53 (t, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.49 (s, 1H, OH): CHNS розраховано для ( $C_{16}H_{15}N_5O_3S_2$ ) : знайдено С% 49.45, Н% 3.89, N% 18.01, S% 16.49; вираховано С% 49.34, Н% 3.88, N% 17.98, S% 16.47 МН 389.

**3.8.** Вихід 77,6 %; т.пл. 149-151<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.64 (s, 1H, CH), 7.75 – 7.69 (dd, 2H, H-2,6 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.53 (d, 1H, H-3, thiophen-H), 7.16 – 7.10 (dd, 2H, H-3,5 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.87 (d, 1H, H-5, thiophen-H), 6.78 (t, 1H, H-4, thiophen-H), 4.33 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.51 (t, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.48 (s, 1H, OH): CHNS розраховано для ( $C_{16}H_{15}FN_4OS_2$ ) : знайдено С% 52.91, Н% 4.18, N% 15.49, S% 17.66; вираховано С% 53.02, Н% 4.17, N% 15.46, S% 17.69 МН 362.

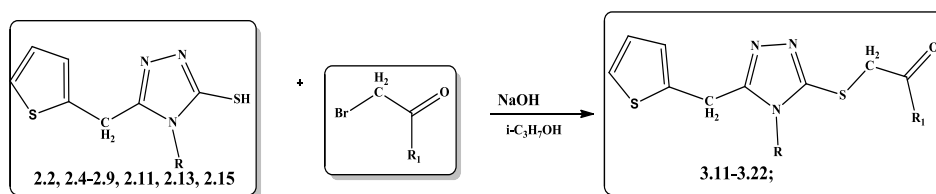
**3.9.** Вихід 70,3 %; т.пл. 194-196<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.63 (s, 1H, CH), 7.58 – 7.51 (m, 3H, H-2,6, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen-H), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen-H), 4.33 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.51 (t, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.92 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.56 (s, 1H, OH): CHNS розраховано для ( $C_{18}H_{21}N_5OS_2$ ) : знайдено С% 55.87, Н% 5.44, N% 18.06, S% 16.59; вираховано С% 55.79, Н% 5.46, N% 18.07, S% 16.55 МН 387.

**3.10.** Вихід 70,3 %; *t*.пл. 81-83<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.62 (s, 1H, CH), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen-H), 6.93 – 6.86 (m, 3H, H-2,6, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, H-5, thiophen-H), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen-H), 6.46 (t, 1H, H-4, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 4.34 (d, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.84 – 3.80 (m, 6H, 2OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.52 (t, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.51 (s, 1H, OH): CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 53.31, Н% 4.97, N% 13.89, S% 15.84; вираховано С% 53.45, Н% 4.98, N% 13.85, S% 15.85 МН 404.

### 3.2 Синтез 1-(4-R<sub>1</sub>-феніл)-2-(R)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів

Уведення атому Оксигену в молекулу може призвести до неочікуваних позитивних наслідків [123]. Особливо, якщо Оксиген знаходиться у вигляді функціональної кето- групи.

Для розширення бібліотеки нових похідних 5-(тіофен2-ілметил)-1,2,4-триазол-3-тіолів було синтезовано ряд 1-(4-R<sub>1</sub>-феніл)-2-(R)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів (**3.11-3.22**). Реакцію здійснювали додаванням еквівалентної кількості α-бромкетону (2-бromo-1-(4-флуоро-феніл)етанон, 2-бromo-1-(4-метокси-феніл)етанон) до відповідного тіолу (**2.2, 2.4-2.9, 2.11, 2.13, 2.15**) попередньо розчиненому в лужному розчині 2-пропанолу. Суміш кип'ятили до встановлення нейтрального середовища (рис. 3.5).



R = H, NH<sub>2</sub>, бензилденаміно, (2-гідроксибензиліден)аміно, (4-гідроксибензиліден)аміно,  
 (4-метоксибензиліден)аміно, (3-нітробензиліден)аміно, (4-фторбензиліден)аміно,  
 (4-диметиламінобензиліден)аміно, (3,5-диметоксибензиліден)аміно;  
 R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>-4

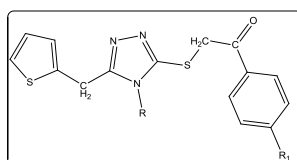
Рис. 3.5. Схема синтезу 1-(4-R<sub>1</sub>-феніл)-2-(R)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів (**3.11-3.22**)



Вагомим етапом у створенні нової молекули є підтвердження будови нових речовин. Структура сполук **3.11-3.22** підтверджена фізико-хімічними методами аналізу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Структура 1-(4-R<sub>1</sub>-феніл)-2-(R)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів (3.11-3.22)**



Сполука	R	R <sub>1</sub>	Брутто формула
<b>3.11</b>	H	F	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> OS <sub>2</sub>
<b>3.12</b>	H	OCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.13</b>	NH <sub>2</sub>	F	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>3.14</b>	NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.15</b>	(бензиліден)аміно	F	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>3.16</b>	(2-гідроксибензиліден)аміно	F	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.17</b>	(4-гідроксибензиліден)аміно	F	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.18</b>	(4-метоксибензиліден)аміно	F	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.19</b>	(3-нітробензиліден)аміно	F	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.20</b>	(4-фторбензиліден)аміно	F	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>3.21</b>	(4-диметиламінобензиліден)аміно	OCH <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.22</b>	(3,5-диметоксибензиліден)аміно	F	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрі сполуки **3.18** спостерігаються чіткі сигнали протонів метиної групи при 8.99 м.ч., які фіксуються у вигляді синглету, також на спектрі реєструються сигнали протонів ароматичного кільця (дублети – 8.05 м.ч., 7.45 м.ч., 7.36 м.ч., 7.11 м.ч.) та характерні сигнали тіофенового циклу (дублети – 7.40 м.ч., 7.08 м.ч. та триплет – 7.16 м.ч.). Сигнали протонів метиленових групи фіксуються у вигляді синглетів при 4.38 м.ч. та 3.99 м.ч. відповідно. На спектрі 1-(4-фторфеніл)-2-((4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-

(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанону чітко наявний сигнал метильної групи у вигляді синглету при 3.75 м.ч. (рис. 3.6).

Для MS-спектру 1-(4-фторфеніл)-2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)етанону (**3.11**) характерна наявність молекулярного піку 333,0 (m/z), що відповідає теоретично розрахованій масі зазначеної речовини (рис. 3.7).



Рис. 3.6. <sup>1</sup>H ЯМР спектр 1-(4-фторфеніл)-2-((4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанону (**3.18**)

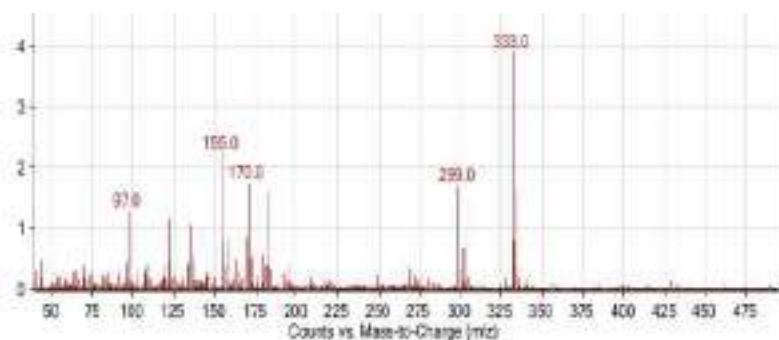


Рис. 3.7. MS спектр 1-(4-фторфеніл)-2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)етанону (**3.11**), m/z

**3.11.** Вихід 74,4 %; t.пл. 208-210<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.13 – 8.07 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.42 – 7.34 (m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.28 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.86 (s, 1H, NH, triazole), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.82 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено C% 54.09, H% 3.62, N% 12.63, S% 19.19; вираховано C% 54.04, H% 3.63, N% 12.60, S% 19.23 МН 333.

**3.12.** Вихід 78,2 %; t.пл. 174-176<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.97 – 7.91 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.28 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.11 – 7.05 (m,

2H, H-3,5, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.84 (s, 1H, NH, triazole), 6.74 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.84 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено C% 55.68, H% 4.36, N% 12.14, S% 18.53; вираховано C% 55.63, H% 4.38, N% 12.16, S% 18.56 МН 345.

**3.13.** Вихід 71,5 %; т.пл. 134-136<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.11 – 8.06 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.53 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.41 – 7.35 (m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.75 (t, 1H, H-4, thiophen), 6.38 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.79 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено C% 51.62, H% 3.79, N% 16.11, S% 18.44; вираховано C% 51.71, H% 3.76, N% 16.08, S% 18.41 МН 348.

**3.14.** Вихід 76,6 %; т.пл. 181-183<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.97 – 7.91 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.08 – 7.03 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.89 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 6.38 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.78 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено C% 53.41, H% 4.48, N% 15.56, S% 17.73; вираховано C% 53.31, H% 4.47, N% 15.54, S% 17.79 МН 360.

**3.15.** Вихід 78,9 %; т.пл. 207-209<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.57 (s, 1H, CH=N), 8.12 – 8.07 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.74 – 7.68 (m, 2H, H-2,6, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.42 – 7.34 (m, 5H, H-3,4,5, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.78 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.85 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено C% 60.64, H% 3.91, N% 12.90, S% 14.72; вираховано C% 60.53, H% 3.93, N% 12.83, S% 14.69 МН 436.

**3.16.** Вихід 81,6 %; т.пл. 193-195<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.95 (s, 1H, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.51 (s, 1H, CH=N), 8.13 – 8.08 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.58 – 7.51 (m, 2H, H-3, thiophen, H-6, H-6, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.42 – 7.34 (m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33 (t, 1H, H-4, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.99-6.93 (m, 2H, H-3,5, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.88 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.75 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.84 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено C% 58.30, H% 3.81, N% 12.41, S% 14.21; вираховано C% 58.39, H% 3.79, N% 12.38, S% 14.17 МН 452.

**3.17.** Вихід 82,4 %; t.пл. 218-220<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.78 (s, 1H, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.62 (s, 1H, CH=N), 8.13 – 8.07 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.58 – 7.51 (m, 3H, H-3, thiophen, H-2,6, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.44 – 7.37 ((m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.94 – 6.88 (m, 3H, H-5, thiophen, H-3,5, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.86 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 58.45, Н% 3.77, N% 12.40, S% 14.18; вираховано С% 58.39, Н% 3.79, N% 12.38, S% 14.17 МН 452.

**3.18.** Вихід 83,1 %; t.пл. 196-198<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.05 (s, 1H, CH=N), 8.13 – 8.07 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.76 – 7.70 (H-2,6, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.41 – 7.35 (m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.06 – 7.00 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 0H), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.86 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 59.09, Н% 4.51, N% 11.93, S% 13.74; вираховано С% 58.96, Н% 4.52, N% 11.96, S% 13.69 МН 468.

**3.19.** Вихід 80,7 %; t.пл. 167-169<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.13 (s, 1H, CH=N), 8.60 (t, 1H, H-2, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.26 (d, 1H, H-2, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.13 – 8.07 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.99 (d, 1H, H-6, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.68 (t, 1H, H-5, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.40 – 7.34 (m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.75 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.83 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 54.81, Н% 3.36, N% 14.57, S% 13.57; вираховано С% 54.87, Н% 3.35, N% 14.54, S% 13.32 МН 481.

**3.20.** Вихід 74,0 %; t.пл. 149-151<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.70 (s, 1H, CH=N), 8.12 – 8.07 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.75 – 7.69 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.42 – 7.34 (m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.17 – 7.09 (m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.84 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено С% 58.18, Н% 3.58, N% 12.37, S% 14.14; вираховано С% 58.14, Н% 3.55, N% 12.33, S% 14.11 МН 454.

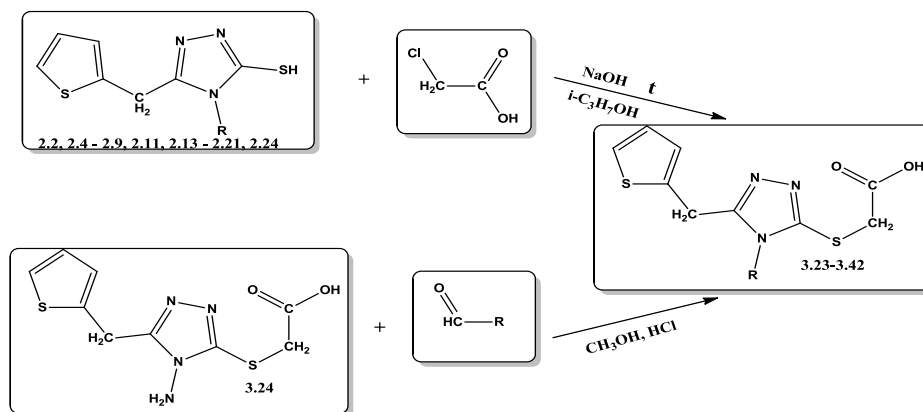
**3.21.** Вихід 75,8 %; *t*.пл. 171-173<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.62 (s, 1H, CH=N), 7.97 – 7.91 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.55 – 7.50 (m, 3H, H-3, thiophen, H-2,6, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.09 – 7.03 (m, 2H, H-3,5, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 6.74 – 6.68 (m, 2H, H-3,5, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.83 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.92 (s, 6H, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 61.17, Н% 5.14, N% 14.27, S% 13.07; вираховано С% 61.08, Н% 5.13, N% 14.25, S% 13.04 МН 491.

**3.22.** Вихід 79,1 %; *t*.пл. 214-216<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.59 (s, 1H, CH=N), 8.13 – 8.07 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.42 – 7.34 (m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.93 – 6.86 (m, 2H, H-2,6, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 6.46 (t, 1H, H-4, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 4.84 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 6H, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 61.17, Н% 5.14, N% 14.27, S% 13.07; вираховано С% 58.05, Н% 4.26, N% 11.28, S% 12.91 МН 496.

### 3.3 Синтез 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот

Загальновідомим є той факт, що активним компонентом лікарського засобу, який за своєю структурою є сіллю органічної кислоти, виступає саме аніон цієї кислоти [256]. Таким чином, синтез органічних кислот 1,2,4-триазолу є досить актуальним і перспективним щодо створення нових препаратів, які в подальшому можна зробити водорозчинними.

2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанові кислоти **3.23-3.35, 3.38-3.42** синтезовані додаванням монохлоретанової кислоти до еквівалентної кількості відповідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.2, 2.4-2.9, 2.11, 2.13-2.21, 2.24**), попередньо розчинених в розчині 2-пропанолу та натрію гідроксиду (рис. 3.8).



R = H, NH<sub>2</sub>, бензилденаміно, (2-гідроксибензиліден)аміно, (4-гідроксибензиліден)аміно, (4-метоксибензиліден)аміно, (3-нітробензиліден)аміно, (4-фторбензиліден)аміно, (4-диметиламінобензиліден)аміно, (3,5-диметоксибензиліден)аміно

Рис. 3.8. Схема синтезу 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (**3.23-3.42**)

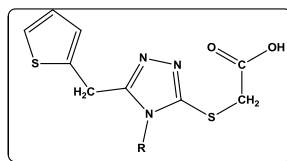
Синтез кислот **3.36**, **3.37** був реалізований зустрічним методом, додаванням гетероциклічного альдегіду (5-нітрофуран-2-карбальдегіду та 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриальдегіду) до кислоти **3.24** в середовищі метанолу та каталітичної кількості кислоти хлоридної (табл. 3.3).

Структуру 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот підтверджено комплексом фізико-хімічних методів.

На хромато-мас-спектрі сполуки **3.34** (рис. 3.9) (бруто-формула C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>, мол. маса 410 а.о.м.) спостерігається пік псевдомолекулярного йону [MH]<sup>+</sup> з m/z 411.

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрі 2-((4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти (**3.30**) (рис. 3.10) наявні сигнали 2-х метиленових груп, які реєструються в спектрі у вигляді синглетів при 3,52 м.ч. (2H) та 4,13 м.ч. (2H), протони тіофенового циклу фіксуються у вигляді дублету при 6,69 м.ч. (1H), триплету 6,96 м.ч. (1H), при 7,56 м.ч. наявний мультиплет, який складається з 3-х дублетів (сигнали тіофенового (1H) та ароматичного циклу (4H)), сигнали протону метинової групи, зв'язаної з аміногрупою при 9,50 м.ч. та протон карбоксильної групи 11,27 м.ч.

**Структура 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (3.23-3.42)**



Сполука	R	Брутто формула
<b>3.23</b>	H	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.24</b>	NH <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.25</b>	(бензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.26</b>	(2-гідроксибензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.27</b>	(4-гідроксибензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.28</b>	(4-метоксибензиліден)аміно	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.29</b>	(3-нітробензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.30</b>	(4-фторбензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.31</b>	(4-диметиламінобензиліден)аміно	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.32</b>	(3,5-диметоксибензиліден)аміно	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.33</b>	(3,4-дифторбензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.34</b>	(2-хлор-6-фторбензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.35</b>	(тіофен-2-ілметиліден)аміно	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>3</sub>
<b>3.36</b>	((5-нітрофуран-2-іл)метиліден)аміно	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.37</b>	((5-нітрофуран-2-іл)алліліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.38</b>	(1-фенілетиліден)аміно	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.39</b>	(1-(4-амінофеніл)етиліден)аміно	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.40</b>	(1-(4-фторфеніл)етиліден)аміно	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.41</b>	(2-нітробензил)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.42</b>	(4-диметиламінобензил)аміно	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>

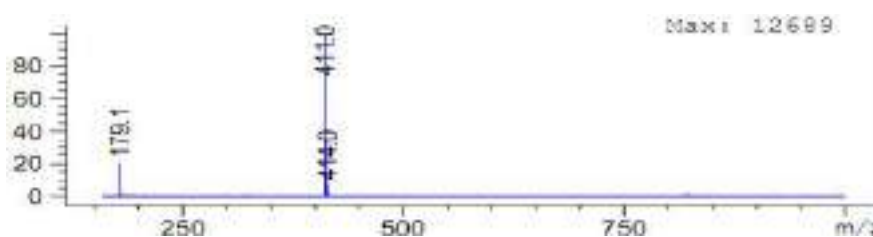


Рис. 3.9. Фрагмент хромото-мас-спектру 2-((4-((2-хлор-6-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти (**3.34**)

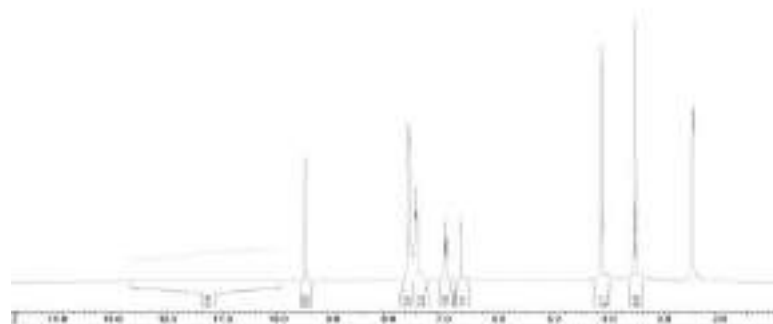


Рис. 3.10.  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр 2-((4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти (**3.30**)

**3.23.** Вихід 81,4 %; *t*.пл. 189-191 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  11.44 (s, 1H, COOH), 7.34 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 5.90 (s, 1H, NH), 4.23 (s, 2H, SCH $_2$ ), 4.10 (s, 2H, CH $_2$ ); CHNS розраховано для (C $_9$ H $_9$ N $_3$ O $_2$ S $_2$ ): знайдено C% 42,26, H% 3,54, N% 16,49, S% 25,17; вираховано C% 42,34, H% 3,55, N% 16,46, S% 25,12 МН 255.

**3.24.** Вихід 71,3 %; *t*.пл. 178-179 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  11.26 (s, 1H, COOH), 7.52 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 6.38 (s, 2H, NH $_2$ ), 4.28 (s, 2H, SCH $_2$ ), 4.05 (s, 2H, CH $_2$ ); CHNS розраховано для (C $_9$ H $_{10}$ N $_4$ O $_2$ S $_2$ ): знайдено C% 39,45, H% 3,71, N% 20,78, S% 23,79; вираховано C% 39,99, H% 3,73, N% 20,73, S% 23,72 МН 270.

**3.25.** Вихід 69,3 %; *t*.пл. 123-125 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  11.27 (s, 1H, COOH), 8.57 (s, 1H, CH=N), 7.71 (d, 2H, H-2,6, C $_6$ H $_5$ ), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.42 – 7.34 (m, 3H, H-3,4,5, C $_6$ H $_5$ ), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.32 (s, 2H, SCH $_2$ ), 4.09 (s, 2H, CH $_2$ ); CHNS розраховано



для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 53,69, Н% 3,92, N% 15,71, S% 17,82; вираховано С% 53,61, Н% 3,94, N% 15,63, S% 17,89 МН 358.

**3.26.** Вихід 74,4 %; т.пл. 154-156<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.25 (s, 1H, COOH), 10.67 (s, 1H, OH), 8.52 (s, 1H, CH=N), 7.56 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.49 (d, 1H, H-6, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33 (t, 1H, H-4, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.94 – 6.87 (m, 3H, H-5, thiophen, H-3,5, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.78 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.34 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 51,24, Н% 3,74, N% 14,99, S% 17,09; вираховано С% 51,32, Н% 3,77, N% 14,96, S% 17,13 МН 374.

**3.27.** Вихід 84,7 %; т.пл. 90-92<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.26 (s, 1H, COOH), 8.64 (s, 1H, CH=N), 7.58 – 7.51 (m, 3H, H-3, thiophen, H-2, 6, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.94 – 6.88 (m, 3H, H-5, thiophen, H-3, 5, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.31 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 51,48, Н% 3,76, N% 14,92, S% 17,16; вираховано С% 51,32, Н% 3,77, N% 14,96, S% 17,13 МН 374.

**3.28.** Вихід 74,7 %; т.пл. 95-97<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.25 (s, 1H, COOH), 8.65 (s, 1H, CH=N), 7.76 – 7.70 (m, 2H, H-2, 6, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.58 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.06 – 7.00 (m, 2H, H-3, 5, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.32 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 52,62, Н% 4,15, N% 14,45, S% 16,57; вираховано С% 52,56, Н% 4,15, N% 14,42, S% 16,51 МН 388.

**3.29.** Вихід 62,6 %; т.пл. 149-151<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.26 (s, 1H, COOH), 9.13 (s, 1H, CH=N), 8.60 (t, 1H, H-2, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.26 (d, 1H, H-4, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.99 (d, 1H, H-6, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.67 (d, 1H, H-5, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.56 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.78 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.30 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 4.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 47,51, Н% 3,24, N% 17,31, S% 15,93; вираховано С% 47,63, Н% 3,25, N% 17,36, S% 15,90 МН 403.

**3.30.** Вихід 65,4 %; t.пл. 222-224<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.27 (s, 1H, COOH), 9.50 (s, 1H, CH=N), 7.75 – 7.52 (m, 2H, H-2, 6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1H, H-3, thiophen), 7.17 – 7.09 (m, 2H, H-3, 5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.96 (t, 1H, H-5, thiophen), 6.69 (d, 1H, H-4, thiophen), 4.13 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 51,18, Н% 3,47, N% 14,83, S% 17,08; вираховано С% 51,05, Н% 3,48, N% 14,88, S% 17,04 МН 376.

**3.31.** Вихід 72,3 %; t.пл. 248-250<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.39 (s, 1H, COOH), 8.64 (s, 1H, CH=N), 7.57 – 7.49 (m, 3H, H-3, thiophen, H-2,6, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.92 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.79 (t, 1H, H-4, thiophen), 6.76 – 6.68 (m, 2H, H-3,5, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.91 (s, 6H, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 53,92, Н% 4,77, N% 17,49, S% 15,91; вираховано С% 53,85, Н% 4,77, N% 17,44, S% 15,97 МН 401.

**3.32.** Вихід 72,4 %; t.пл. 142-144<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.32 (s, 1H, COOH), 8.62 (s, 1H, CH=N), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.01 (d, 2H, H-2,6, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.91 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.79 (t, 1H, H-4, thiophen), 6.48 (t, 1H, H-4, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 6H, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 51,78, Н% 4,33, N% 13,35, S% 15,36; вираховано С% 51,66, Н% 4,34, N% 13,39, S% 15,32 МН 418.

**3.33.** Вихід 64,2 %; t.пл. 185-187<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.35 (s, 1H, COOH), 8.72 (s, 1H, CH=N), 7.70 – 7.51 (m, 3H, H-2,6, 3,4-(F)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, H-3, thiophen), 7.37 (d, 1H, H-5, 3,4-(F)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.78 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 48,76, Н% 3,09, N% 14,24, S% 16,27; вираховано С% 48,72, Н% 3,07, N% 14,20, S% 16,26 МН 394.

**3.34.** Вихід 68,1 %; t.пл. 115-117<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.36 (s, 1H, COOH), 8.81 (s, 1H, CH=N), 7.52 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.41 – 7.29 (m, 2H, H-3,4 2-Cl-6-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.19 (d, 1H, H-5, 2-Cl-6-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.92 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.80 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); CHNS

розраховано для ( $C_{16}H_{12}ClFN_4O_2S_2$ ): знайдено С% 46,70, Н% 2,94, N% 13,62, S% 15,65; вираховано С% 46,77, Н% 2,94, N% 13,64, S% 15,61 МН 410.

**3.35.** Вихід 69,8 %; т.пл. 129-131<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.38 (s, 1H, COOH), 8.74 (s, 1H, CH=N), 7.65 (d, 1H, H-5, CH-thiophen), 7.52 (d, 1H, H-3, CH-thiophen), 7.41 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.17 (t, 1H, H-4, CH-thiophen), 6.89 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.79 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.11 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для ( $C_{14}H_{12}N_4O_2S_3$ ): знайдено С% 46,19, Н% 3,30, N% 15,31, S% 26,44; вираховано С% 46,14, Н% 3,32, N% 15,37, S% 26,39 МН 364.

**3.36.** Вихід 71,4 %; т.пл. 158-160<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.37 (s, 1H, COOH), 8.65 (s, 1H, CH=N), 7.73 (d, 1H, H-4, CH-furan), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.25 (d, 1H, H-3, CH-furan), 6.93 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.79 (t, 1H, H-4, CH-thiophen), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для ( $C_{14}H_{11}N_5O_5S_2$ ): знайдено С% 42,90, Н% 2,83, N% 17,76, S% 16,34; вираховано С% 42,74, Н% 2,82, N% 17,80, S% 16,30 МН 364.

**3.37.** Вихід 62,1 %; т.пл. 182-184<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.39 (s, 1H, COOH), 8.63 (d, 1H, CH=N), 7.53 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.45 (d, 1H, H-4, CH-furan), 7.05 – 6.95 (m, 3H, CH=CH-furan, H-3 furan), 6.92 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для ( $C_{16}H_{13}N_5O_5S_2$ ): знайдено С% 45,67, Н% 3,13, N% 16,74, S% 15,31; вираховано С% 45,82, Н% 3,12, N% 16,70, S% 15,29 МН 419.

**3.38.** Вихід 65,2 %; т.пл. 149-151<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.36 (s, 1H, COOH), 7.60 (t, 2H, CH=N, H-3, thiophen), 7.43 – 7.37 (m, 2H, H-2,6 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.27 – 7.20 (m, 2H, H-3,4,5 C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 6.95 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.79 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.51 (s, 1H, CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); CHNS розраховано для ( $C_{17}H_{16}N_4O_2S_2$ ): знайдено С% 54,70, Н% 4,33, N% 15,09, S% 17,29; вираховано С% 54,82, Н% 4,33, N% 15,04, S% 17,22 МН 372.

**3.39.** Вихід 69,1 %; т.пл. 163-165<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.39 (s, 1H, COOH), 7.54 (t, 2H, CH=N, H-3, thiophen), 7.09 (d, 2H, H-2,6 4-NH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.92 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.76 (t, 1H, H-4, thiophen), 6.61 (d, 2H, H-

3,5 4-NH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.15 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.54 (d, 1H, CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-4-NH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 52,54, Н% 4,46, N% 18,02, S% 16,52; вираховано С% 52,69, Н% 4,42, N% 18,07, S% 16,55 МН 387.

**3.40.** Вихід 74,1 %; t.пл. 59-61<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.37 (s, 1H, COOH), 7.58 (t, 2H, CH=N, H-3, thiophen), 7.34 – 7.27 (d, 2H, H-2,6 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.16 – 7.06 (d, 2H, H-3,5 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.89 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.77 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.56 (d, 1H, CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-4-F); CHNS розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 52,24, Н% 3,83, N% 14,32, S% 16,47; вираховано С% 52,29, Н% 3,87, N% 14,35, S% 16,42 МН 390.

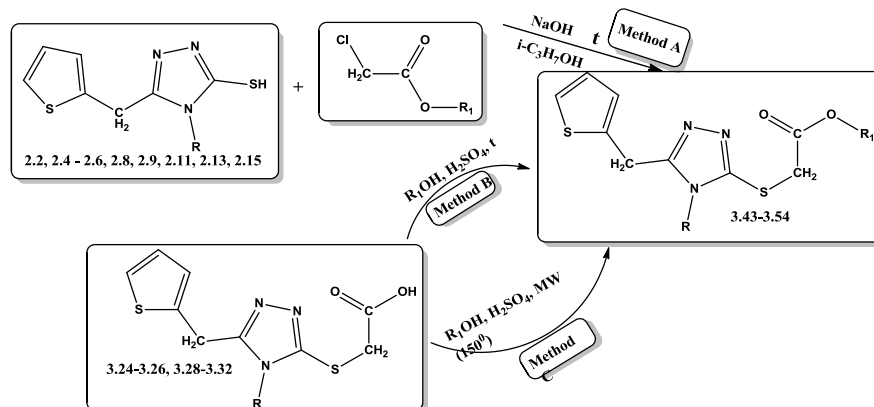
**3.41.** Вихід 64,6 %; t.пл. 216-218<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.40 (s, 1H, COOH), 9.04 (t, 1H, CH=N), 8.04 (d, 1H, H-3, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.88 (d, 1H, H-6, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.74 – 7.59 (m, 2H, H-4,5 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.52 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.93 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.79 (t, 1H, H-4, thiophen), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 47,28, Н% 3,76, N% 17,25, S% 15,80; вираховано С% 47,40, Н% 3,73, N% 17,27, S% 15,82 МН 405.

**3.42.** Вихід 67,2 %; t.пл. 128-130<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.38 (s, 1H, COOH), 8.66 (t, 1H, CH=N), 7.68 – 7.60 (m, 2H, H-2,6 4-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.89 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.76 (t, 1H, H-4, thiophen), 6.75 – 6.68 (m, 2H, H-3,5 4-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (s, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.93 (s, 6H, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 53,68, Н% 5,24, N% 17,34, S% 15,85; вираховано С% 53,58, Н% 5,25, N% 17,36, S% 15,89 МН 403.

#### 3.4 Отримання естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот

Наступним етапом роботи був синтез естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот **3.43-3.54**. Сполуки **3.47-3.49**, **3.51**, **3.52** синтезовані трьома методами. За першим методом було

здійснено алкілювання відповідних тіолів **2.2, 2.4-2.6, 2.8, 2.9, 2.11, 2.13, 2.15**, які попередньо розчинили в лужному розчині 2-пропанолу, естерами монохлоретанової кислоти та подальшому кип'ятінні до встановлення нейтрального середовища (рис. 3.11).



R = H, NH<sub>2</sub>, бензилденаміно, (2-гідроксibenзилден)аміно, (4-метоксибензилден)аміно, (3-нітробензилден)аміно, (4-фторбензилден)аміно, (4-диметиламінобензилден)аміно, (3,5-диметоксибензилден)аміно, R<sub>1</sub> = 1-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 2-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, 2-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 2-C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>

Рис. 3.11. Схема синтезу естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот **3.43-3.54**

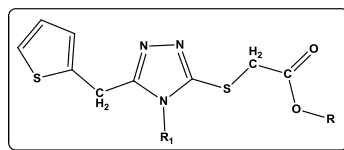
Для втілення другого методу використовували кислоти **2.24-2.26**, які кип'ятили в спирті з додаванням каталітичної кількості кислоти сульфатної. Мінусом цього методу є доволі тривале кип'ятіння. Для пришвидшення реакції використовували метод С. Для нагрівання використовували систему мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave. Суміш підігрівали протягом 45 хв при температурі 150°C.

Слід відмітити, що за методом С кількісні виходи продуктів реакції дещо вищі, ніж за методом А та В.

Будову речовин **3.43-3.54** доведено елементним аналізом, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією та GC/MS методом (табл. 3.4).

Індивідуальність сполуки **3.47** (ізопропіл 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату) доведено за допомогою GC/MS (рис. 3.12-3.13) (час утримування 7.208 min). При цьому маса молекулярного піку складає 312.0 m/z.

**Структура естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот 3.43-3.55**



Сполука	R	R <sub>1</sub>	Брутто формула
3.43	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
3.44	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
3.45	2-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
3.46	2-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
3.47	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	NH <sub>2</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
3.48	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(бензиліден)аміно	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
3.49	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(2-гідроксибензиліден)аміно	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
3.50	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(4-метоксибензиліден)аміно	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
3.51	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(3-нітробензиліден)аміно	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
3.52	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(4-фторбензиліден)аміно	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
3.53	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(4-диметиламінобензиліден)аміно	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
3.54	2-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	(3,5-диметоксибензиліден)аміно	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>

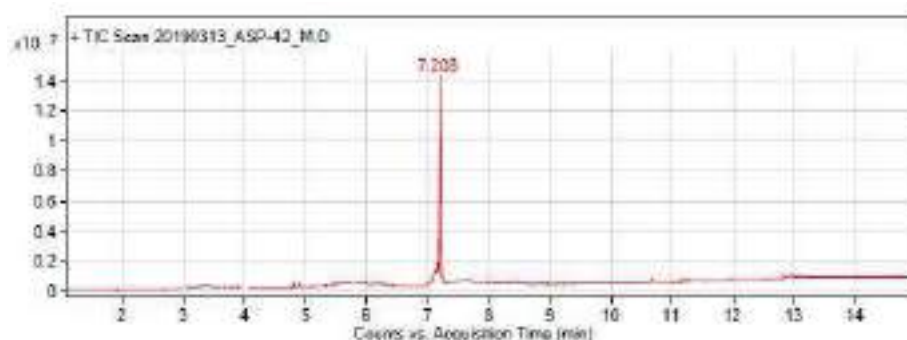


Рис. 3.12. GC-хроматограма ізопропіл 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (3.47), min

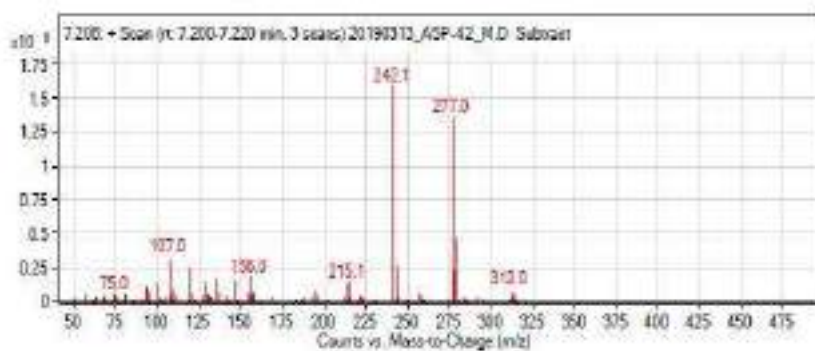


Рис. 3.13. MS спектр ізопропіл 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.47**),  $m/z$

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі ізопропіл 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетату (**3.43**) наявні сигнали протонів 2-х метильних груп, які реєструються у вигляді дублету при 1,38 м.ч., 2-х метиленових груп, які фіксуються синглетами при 3,46 м.ч. та 4,05 мч, сигнали протонів метинової групи реєструються у вигляді мультиплету (4,81 м.ч.). Сигнали протонів тіофенового кільця реєструються у вигляді 2-х дублетів 6,89 м.ч. та 7,84 м.ч. та триплету 7,50 м.ч. (рис. 3.14)



Рис. 3.14.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр ізопропіл 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетату (**3.43**)

**3.43.** Вихід 67,4 %; т.пл. 43-45 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  7.84 (d, 1H, thiophen), 7.50 (t, 1H, thiophen), 6.89 (d, 1H, thiophen), 4.79 – 4.83 (m, 1H, CH), 4.05 (s, 2H, CH $_2$ ), 3.46 (s, 2H, CH $_2$ ), 1.38 (d, 6H, CH $_3$ ); CHNS розраховано для (C $_{12}$ H $_{15}$ N $_3$ O $_2$ S $_2$ ): знайдено C% 48,41, H% 5,06, N% 14,16, S% 21,60; вираховано C% 48,46, H% 5,08, N% 14,13, S% 21,56 МН 297.

**3.44.** Вихід 77,0 %; т.пл. 49-51<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.88 (d, 1H, thiophen), 7.54 (t, 1H, thiophen), 6.93 (d, 1H, thiophen), 4.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73-1.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 48,34, Н% 5,07, N% 14,11, S% 21,57; вираховано С% 48,46, Н% 5,08, N% 14,13, S% 21,56 МН 297.

**3.45.** Вихід 61,1 %; т.пл. 56-58<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.80 (d, 1H, thiophen), 7.53 (t, 1H, thiophen), 6.89 (d, 1H, thiophen), 4.16 – 4.20 (m, 1H, CH), 4.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.53-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 0.94 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 50,19, Н% 5,48, N% 13,54, S% 20,56; вираховано С% 50,14, Н% 5,50, N% 13,49, S% 20,59 МН 311.

**3.46.** Вихід 59,4 %; т.пл. 81-83<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.79 (d, 1H, thiophen), 7.52 (t, 1H, thiophen), 6.91 (d, 1H, thiophen), 4.11 – 4.16 (m, 1H, CH), 4.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.55-1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.28-1.32 (m, 5H, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 51,58, Н% 5,89, N% 12,90, S% 19,75; вираховано С% 51,67, Н% 5,88, N% 12,91, S% 19,71 МН 325.

**3.47.** Вихід 68,5 %; т.пл. 88-90<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.79 (d, 1H, thiophen), 7.44 (t, 1H, thiophen), 6.92 (d, 1H, thiophen), 5.82 (s, 1H, NH<sub>2</sub>), 4.76 – 4.81 (m, 1H, CH), 4.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.32 (d, 6H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 46,01, Н% 5,17, N% 17,96, S% 20,55; вираховано С% 46,13, Н% 5,16, N% 17,93, S% 20,53 МН 312.

**3.48.** Вихід 76,2 %; т.пл. 101-103<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.18 (1H, s, CH), 7.73 (2H, d, Ar-H), 7.24-7.38 (4H, m, Ar-H, thiophen-H), 6.92 (d, 1H, thiophen), 4.76 – 4.81 (m, 1H, CH), 4.01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.32 (d, 6H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 57,05, Н% 5,04, N% 13,98, S% 16,05; вираховано С% 56,98, Н% 5,03, N% 13,99, S% 16,01 МН 400.

**3.49.** Вихід 71,4 %; т.пл. 79-81<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.21 (1H, s, CH), 7.47 (1H, d, Ar-H), 7.39 (1H, d, thiophen-H), 7.09-7.28 (5H, m,



thiophen-H, Ar-H), 4.78 – 4.80 (m, 1H, CH), 4.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.32 (d, 6H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 54,70, Н% 4,87, N% 13,41, S% 15,36; вираховано С% 54,79, Н% 4,84, N% 13,45, S% 15,40 МН 416.

**3.50.** Вихід 65,5 %; t.пл. 125-127<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.51 (1H, s, CH), 7.28-7.38 (3H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.04-7.19 (4H, m, thiophen-H, Ar-H), 4.76 – 4.82 (m, 1H, CH), 4.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (d, 6H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 55,86, Н% 5,17, N% 13,04, S% 14,93; вираховано С% 55,79, Н% 5,15, N% 13,01, S% 14,90 МН 430.

**3.51.** Вихід 71,6 %; t.пл. 144-146<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.21 (1H, s, CH), 7.81-8.25 (4H, m, Ar-H), 7.26 (1H, d, thiophen-H), 7.07 (1H, t, thiophen-H), 6.81 (1H, d, thiophen-H), 4.79 – 4.87 (m, 1H, CH), 4.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.33 (d, 6H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 51,28, Н% 3,29, N% 15,75, S% 14,36; вираховано С% 51,22, Н% 4,30, N% 15,72, S% 14,39 МН 430.

**3.52.** Вихід 74,8 %; t.пл. 105-107<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.40 (1H, s, CH), 7.68 (2H, d, Ar-H), 7.56 (1H, d, thiophen-H), 7.44 (2H, d, Ar-H), 7.05 (1H, t, thiophen-H), 6.69 (1H, d, thiophen-H), 4.74 – 4.80 (m, 1H, CH), 4.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.30 (d, 6H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 54,41, Н% 4,59, N% 13,43, S% 15,37; вираховано С% 54,53, Н% 4,58, N% 13,39, S% 15,32 МН 418.

**3.53.** Вихід 63,1 %; t.пл. 73-75<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.19 (1H, s, CH), 7.30-7.38 (3H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.11 (1H, t, thiophen-H), 7.06 (1H, d, thiophen-H), 6.62 (2H, d, Ar-H), 4.76 – 4.84 (m, 1H, CH), 4.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.32 (d, 6H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 56,88, Н% 5,67, N% 15,76, S% 14,43; вираховано С% 56,86, Н% 5,68, N% 15,79, S% 14,46 МН 443.

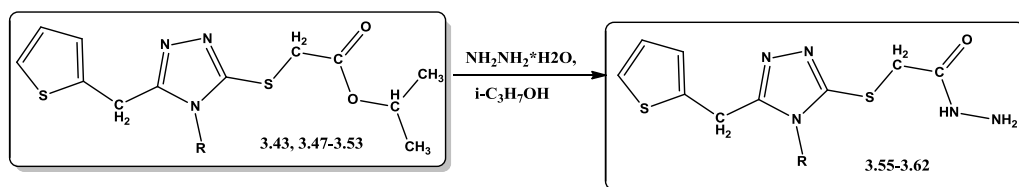
**3.54.** Вихід 74,5 %; t.пл. 53-55<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.18 (1H, s, CH), 7.46-7.60 (2H, m, Ar-H), 7.37 (1H, d, thiophen-H), 7.17 (1H, t, thiophen-H), 7.01-7.13 (2H, m, thiophen-H, Ar-H), 4.71 – 4.79 (m, 1H, CH), 4.02 (s,

2H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39 (d, 6H, CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 54,71, H% 5,27, N% 12,14, S% 13,95; вираховано C% 54,76, H% 5,25, N% 12,16, S% 13,92 МН 460.

### 3.5 Реакції гідразинолізу естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот

У створенні нових молекул, які б могли в перспективі стати лікарськими засобами, першочергове значення відіграють замісники та активні групи [32, 98-100].

Загальновідомим є той факт, що гідразидна група є дуже реакційно здатною і може слугувати містком для подальшого створення нових молекул [73]. Так наступним етапом дослідження було створення нових гідразидів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (**3.55-3.62**). Синтез був здійснений за стандартною методикою гідразинолізу естерів вихідних кислот з додаванням надлишку гідразин гідрату при кип'ятінні (рис. 3.15).

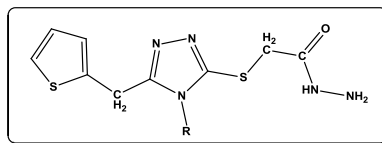


R = H, NH<sub>2</sub>, бензиліденаміно, (2-гідроксибензиліден)аміно, (4-метоксибензиліден)аміно, (3-нітробензиліден)аміно, (4-фторбензиліден)аміно, (4-диметиламінобензиліден)аміно

Рис. 3.15. Схема синтезу гідразидів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (**3.55-3.62**)

Для підтвердження структури отриманих гідразидів **3.55-3.62** був обраний елементний аналіз, GC/MS та <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопія (табл. 3.5).

Структура гідразидів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (3.55-3.62)



Сполука	R	Брутто формула
<b>3.55</b>	H	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>
<b>3.56</b>	NH <sub>2</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>
<b>3.57</b>	(бензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>
<b>3.58</b>	(2-гідроксибензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.59</b>	(4-метоксибензиліден)аміно	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.60</b>	(3-нітробензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.61</b>	(4-фторбензиліден)аміно	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>
<b>3.62</b>	(4-диметиламінобензиліден)аміно	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> OS <sub>2</sub>

Характерним для <sup>1</sup>H ЯМР спектру 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду (**3.56**) є наявність ушириного синглету, який проявляється при 7.95 м.ч. та двопротонного синглету при 1.98 м.ч., які характерні для протонів гідрозидної групи. Також наявні протони метиленових груп, що реєструються двопротонними синглетами при 3.60 м.ч. та 4.09 м.ч. Реєструється аміногрупа у вигляді двопротонного синглету при 5,81 м.ч. Характерним є наявність протонів тіофенового кільця, яке фіксується двома дублетами 6,94 м.ч., 7,41 м.ч. та триплетом при 7.18 м.ч. (рис. 3.16).

Також характерною ознакою для MS спектру 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду (**3.55**) є наявність піку 269,1 m/z, що співпадає з теоретично розрахованою молекулярною масою цієї речовини (рис. 3.17).

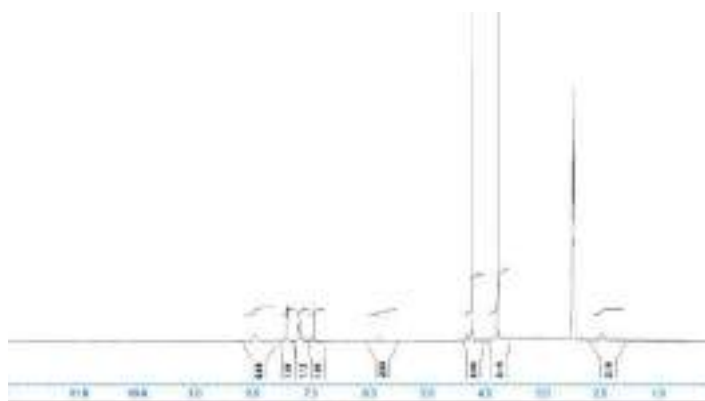


Рис. 3.16.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразид (**3.56**), м.ч.

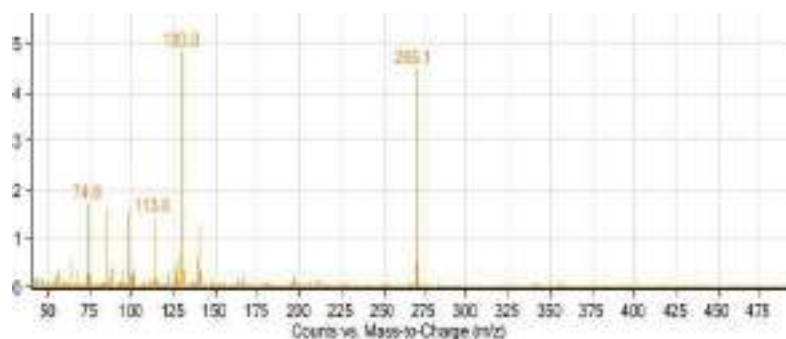


Рис. 3.17. MS спектр 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідразид (**3.55**), m/z

**3.55.** Вихід 72,8 %;  $t_{\text{пл.}}$  124-126 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  7,96 (1H, s, NH), 7.46 (d, 1H, thiophen), 7.13 (t, 1H, thiophen), 6.89 (d, 1H, thiophen), 4.05 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,99 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ); CHNS розраховано для ( $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}_2$ ): знайдено C% 40,10, H% 4,10, N% 26,05, S% 23,79; вираховано C% 40,13, H% 4,12, N% 26,00, S% 23,81 МН 269.

**3.56.** Вихід 78,3 %;  $t_{\text{пл.}}$  143-145 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  7,95 (1H, s, NH), 7.41 (1H, d, thiophen-H), 7.18 (1H, t, thiophen-H), 6.94 (1H, d, thiophen-H), 5,81 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ), 4.09 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.60 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 1,98 (2H, s,  $\text{NH}_2$ ); CHNS розраховано для ( $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_6\text{OS}_2$ ): знайдено C% 38,09, H% 4,26, N% 29,57, S% 22,54; вираховано C% 38,01, H% 4,25, N% 29,55, S% 22,55 МН 284.

**3.57.** Вихід 64,5 %;  $t_{\text{пл.}}$  190-192 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  9.14 (1H, s, CH), 7,99 (1H, s, NH), 7.76 (2H, d, Ar-H), 7.21-7.36 (4H, m, Ar-H),

thiophen-H), 6.90 (d, 1H, thiophen), 4.02 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.56 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2.02 (2H, s, NH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено C% 51,50, H% 4,32, N% 22,57, S% 17,19; вираховано C% 51,59, H% 4,33, N% 22,56, S% 17,22 МН 372.

**3.58.** Вихід 71,3 %; t.пл. 164-166<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.11 (1H, s, CH), 7,98(1H, s, NH), 7.46 (1H, d, Ar-H), 7.35 (1H, d, thiophen-H), 7.05-7.26 (5H, m, thiophen-H, Ar-H), 4.04 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.62 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 1,96 (2H, s, NH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено C% 49,42, H% 4,15, N% 21,66, S% 16,50; вираховано C% 49,47, H% 4,15, N% 21,63, S% 16,51 МН 388.

**3.59.** Вихід 70,9 %; t.пл. 157-159<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.46 (1H, s CH), 8,01 (1H, s, NH), 7.27-7.39 (3H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.03-7.17 (4H, m, thiophen-H, Ar-H), 4.03 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.66 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2,03 (2H, s, NH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 50,82, H% 4,50, N% 20,86, S% 15,89; вираховано C% 50,73, H% 4,51, N% 20,88, S% 15,93 МН 402.

**3.60.** Вихід 73,5 %; t.пл. 215-217<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.28 (1H, s, CH), 7,97 (1H, s, NH), 7.79-7.93 (4H, m, Ar-H), 7.26 (1H, d, thiophen-H), 7.05 (1H, t, thiophen-H), 6.77 (1H, d, thiophen-H), 4.01 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.54 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2,02 (2H, s, NH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 46,12, H% 3,63, N% 23,46, S% 15,39; вираховано C% 46,03, H% 3,62, N% 23,49, S% 15,36 МН 417.

**3.61.** Вихід 81,8 %; t.пл. 79-77<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.35 (1H, s, CH), 7,98 (1H, s, NH), 7.67 (2H, d, Ar-H), 7.54 (1H, d, thiophen-H), 7.41 (2H, d, Ar-H), 7.04 (1H, t, thiophen-H), 6.72 (1H, d thiophen-H), 4.00 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.62 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 1,99 (2H, s, NH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено C% 49,09, H% 3,84, N% 21,55, S% 16,38; вираховано C% 49,22, H% 3,87, N% 21,52, S% 16,42 МН 390.

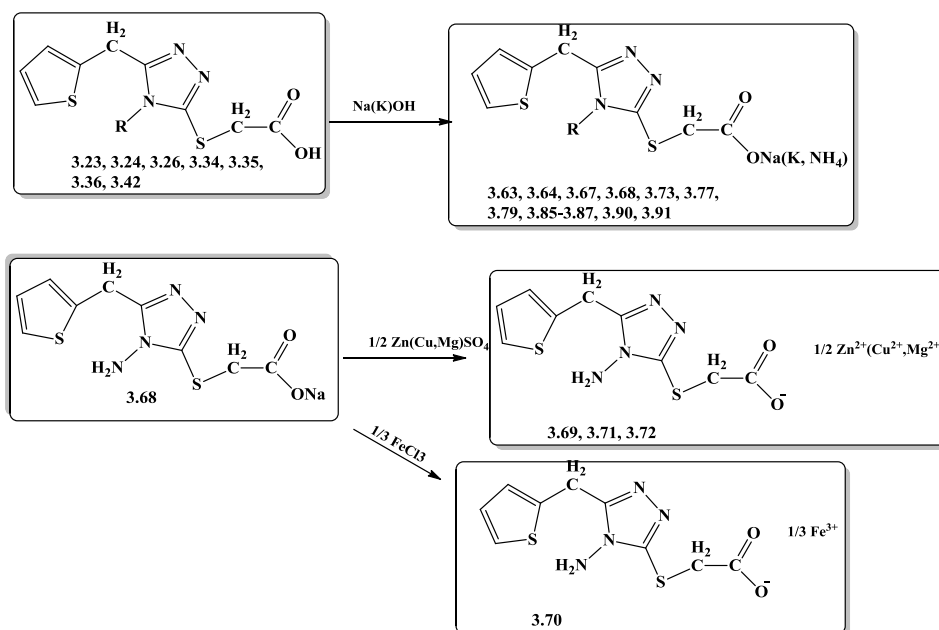
**3.62.** Вихід 83,4 %; t.пл. 101-103<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.21 (1H, s, CH), 7,91 (1H, s, NH), 7.29-7.39 (3H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.10 (1H, t, thiophen-H), 7.01 (1H, d, thiophen-H), 6.67 (2H, d, Ar-H), 3.99 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.54

(2H, s, CH<sub>2</sub>), 1,92 (2H, s, NH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено C% 52,11, H% 5,08, N% 23,64, S% 15,45; вираховано C% 52,03, H% 5,09, N% 23,60, S% 15,43 МН 415.

### 3.6 Реакції солеутворення 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот

Необхідність у створенні водорозчинних сполук виникає у зв'язку з тим, що більша частина організму людини складається з води. Синтез солей з органічними та неорганічними катіонами може розв'язати питання розчинності утворених молекул. Диссоціація солей на катіони і аніони також позитивно впливає на підвищення фармакологічної дії отриманих сполук в порівнянні з вихідними кислотами. Таким чином, синтез солей 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот є необхідною та перспективною складовою синтетичної роботи.

Утворення солей 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот здійснювали за стандартними методиками реакціями нейтралізації та заміщення. Калієві, натрієві та амонієві солі 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (3.63, 3.64, 3.67, 3.68, 3.73, 3.77, 3.79, 3.85-3.87, 3.90, 3.91) синтезовані додаванням основ до відповідних кислот (3.23, 3.24, 3.26, 3.34, 3.35, 3.36, 3.42) в водному середовищі та подальшому випаровуванні. Цинкова (3.72), магнієва (3.71), мідна (3.69), залізна (3.70) солі 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот отримані реакцією заміщення катіону натрію катіоном цинку або магнію, або купруму, або феруму(III) при кімнатній температурі (рис. 3.18).

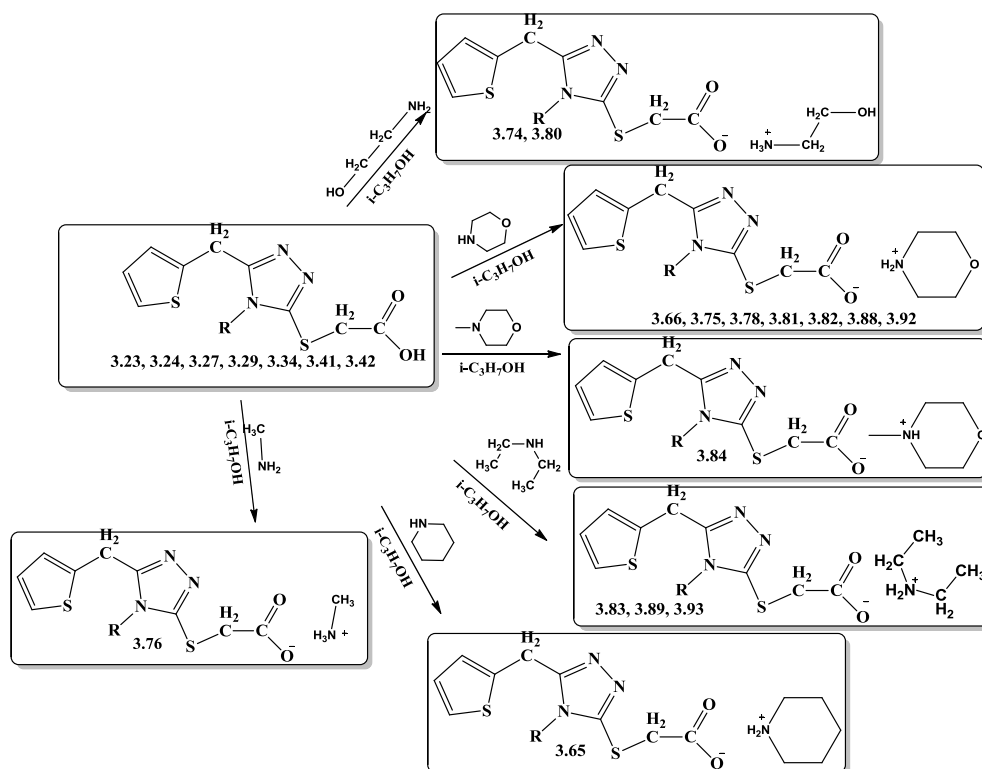


R = H, NH<sub>2</sub>, (2-хлор-6-фторбензиліден)аміно, (2-гідроксибензиліден)аміно, (4-гідроксибензиліден)аміно, (3-нітробензиліден)аміно, (тіофен-2-ілметил)аміно, ((5нітрофуран-2-іл)метил)аміно, (4-диметиламінобензиламіно)

Рис. 3.18. Схема отримання солей 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (**3.63, 3.64, 3.67-3.73, 3.77, 3.79, 3.85-3.87, 3.90, 3.91**) з неорганічними катіонами

Також були синтезовані солі з органічними катіонами: 2-гідроксиетанамонієва (**3.74, 3.80**), морфолінієва (**3.66, 3.75, 3.78, 3.81, 3.82, 3.88, 3.92**), метилморфолінієва (**3.84**), метиламонієва (**3.76**), диетиламонієва (**3.83, 3.89, 3.93**), піперидинієва (**3.65**) солі 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот. Синтез реалізовували додаванням органічної основи до відповідних кислот (**3.23, 3.24, 3.27, 3.29, 3.34, 3.41, 3.42**) в середовищі 2-пропанолу підігрівуючи на водяному огрівнику до розчинення суміші та подальшому випаровуванні (рис. 3.19, табл. 3.6).

Як і у попередніх випадках, структуру нових синтезованих сполук доведено використанням комплексу фізико-хімічних методів. Слід зауважити, що для деяких солей використання елементного аналізу, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та GC/MS є дещо ускладненим. Для солей з неорганічними катіонами використовуючи <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопію слід враховувати тільки хімічні зсуви протонів, які характерні лише кислотним залишкам в молекулах солей.

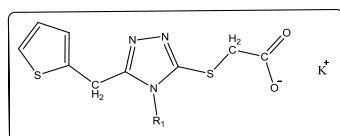


R = H, NH<sub>2</sub>, (2-хлор-6-фторбензиліден)аміно, (4-гідроксибензиліден)аміно, (3-нітробензиліден)аміно, (2-нітробензил)аміно, (4-диметиламінобензиламіно)

Рис. 3.19. Схема отримання солей 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (3.74, 3.80, 3.66, 3.75, 3.78, 3.81, 3.82, 3.88, 3.92, 3.84, 3.76, 3.83, 3.89, 3.93, 3.65) з органічними катіонами

Таблиця 3.6

**Структура солей 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (3.63-3.93)**



Сполука	R <sub>1</sub>	К	Брутто формула
1	2	3	4
<b>3.63</b>	H	K	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> KN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.64</b>	H	Na	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>3.65</b>	H	піперидиній	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>



1	2	3	4
3.66	H	морфоліній	$C_{13}H_{18}N_4O_3S_2$
3.67	NH <sub>2</sub>	K	$C_9H_9KN_4O_2S_2$
3.68	NH <sub>2</sub>	Na	$C_9H_9N_4NaO_2S_2$
3.69	NH <sub>2</sub>	Cu	$C_{18}H_{18}CuN_8O_4S_4$
3.70	NH <sub>2</sub>	Fe	$C_{27}H_{27}FeN_{12}O_6S_6$
3.71	NH <sub>2</sub>	Mg	$C_{18}H_{18}MgN_8O_4S_4$
3.72	NH <sub>2</sub>	Zn	$C_{18}H_{18}N_8O_4S_4Zn$
3.73	NH <sub>2</sub>	NH <sub>4</sub>	$C_9H_{13}N_5O_2S_2$
3.74	NH <sub>2</sub>	2-гідроксиетанамоній	$C_{11}H_{17}N_5O_3S_2$
3.75	NH <sub>2</sub>	морфоліній	$C_{13}H_{19}N_5O_3S_2$
3.76	NH <sub>2</sub>	метиламоній	$C_{10}H_{15}N_5O_2S_2$
3.77	(2-хлор-6-фторбензиліден)аміно	Na	$C_{16}H_{11}ClFN_4NaO_2S_2$
3.78	(2-хлор-6-фторбензиліден)аміно	морфоліній	$C_{20}H_{21}ClFN_5O_3S_2$
3.79	(2-гідроксибензиліден)аміно	Na	$C_{16}H_{13}N_4NaO_3S_2$
3.80	(4-гідроксибензиліден)аміно	2-гідроксиетанамоній	$C_{18}H_{21}N_5O_4S_2$
3.81	(4-гідроксибензиліден)аміно	морфоліній	$C_{20}H_{23}N_5O_4S_2$
3.82	(3-нітробензиліден)аміно	морфоліній	$C_{20}H_{22}N_6O_5S_2$
3.83	(3-нітробензиліден)аміно	диетиламоній	$C_{20}H_{24}N_6O_4S_2$
3.84	(3-нітробензиліден)аміно	метилморфоліній	$C_{21}H_{24}N_6O_5S_2$
3.85	(тіофен-2-ілметилен)аміно	K	$C_{14}H_{11}KN_4O_2S_3$
3.86	(тіофен-2-ілметилен)аміно	Na	$C_{14}H_{11}N_4NaO_2S_3$
3.87	((5-нітрофуран-2-іл)метилен)аміно	Na	$C_{14}H_{10}N_5NaO_5S_2$
3.88	(2-нітробензил)аміно	морфоліній	$C_{20}H_{24}N_6O_5S_2$
3.89	(2-нітробензил)аміно	диетиламоній	$C_{20}H_{26}N_6O_4S_2$
3.90	(4-диметиламінобензил)аміно	K	$C_{18}H_{20}KN_5O_2S_2$
3.91	(4-диметиламінобензил)аміно	Na	$C_{18}H_{20}N_5NaO_2S_2$
3.92	(4-диметиламінобензил)аміно	морфоліній	$C_{22}H_{30}N_6O_3S_2$
3.93	(4-диметиламінобензил)аміно	диетиламоній	$C_{22}H_{32}N_6O_2S_2$

У хромато-мас-спектрі сполуки **3.77** наявний пік псевдомолекулярного іона  $[MH]^+$  з  $m/z$  410 (Брутто формула  $C_{16}H_{11}ClFN_4NaO_2S_2$ , mol. wt. 432) (рис. 3.20). Він відповідає 2-(4-((2-хлор-6-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат аніону (Мол. маса. 409).

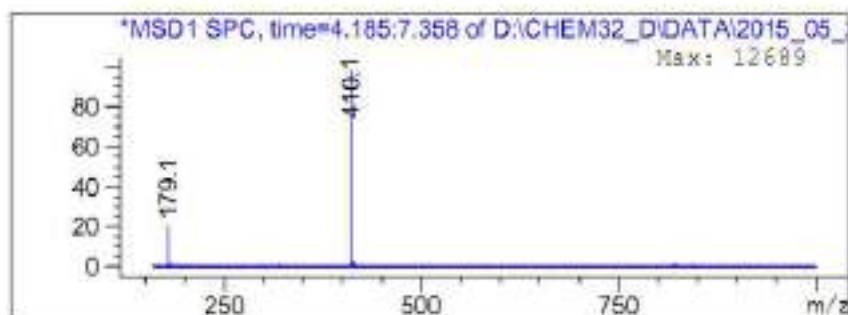


Рис. 3.20. Фрагмент хромато-мас спектру натрій 2-(4-((2-хлор-6-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.77**)

В  $^1H$ -ЯМР спектр натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.68**) спостерігаються сигнали протонів двох метиленових груп, які реєструються в спектрі у вигляді синглету при 3,52 м.ч. (2H) і 4,13 м.ч. у формі синглету (2H) при 5,71 м.ч, протони тіофенового циклу фіксуються у вигляді дублетів при 6,68 м.ч (1H), 7,50 м.ч (1H) і триплету (6,96 м.ч 1 H). Характерною ознакою солі є відсутність протону карбоксильної групи (рис. 3.21).



Рис. 3.21.  $^1H$ -ЯМР спектр натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.68**)

**3.65.** Вихід 73,5 %; t.пл. 91-93<sup>0</sup>C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.25-9.20 (m, 1H, NH-piperidine), 7.95 (s, 1H, NH-triazole), 7.34 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.90 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.25 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.44 – 3.35 (m, 4H, H-2,6-piperidine), 2.30 – 2.15 (m, 4H, H-3,5-piperidine), 1.70-1.64 (m, 2H, H-4-piperidine); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 49,28, H% 5,94, N% 16,49, S% 18,44; вираховано C% 49,39, H% 5,92, N% 16,46, S% 18,84 МН 340.

**3.66.** Вихід 78,1 %; t.пл. 147-149<sup>0</sup>C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 10.58 (s, 1H, NH-morpholine), 7.93 (s, 1H, NH-triazole), 7.28 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.76 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.27 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.16 – 4.05 (m, 4H, H-3,5-morpholine), 3.60 – 3.52 (m, 4H, H-2,6-morpholine). CHNS розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 45,68, H% 5,33, N% 16,49, S% 18,44; вираховано C% 45,60, H% 5,30, N% 16,36, S% 18,73 МН 342.

**3.74.** Вихід 74,3 %; t.пл. 198-200<sup>0</sup>C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.14 (t, 2H, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)-OH), 7.32 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.95 (s, 2H, N-NH<sub>2</sub>), 4.65 (t, 1H, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)-OH), 4.24 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.94-3.86 (m, 2H, NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 3.36 – 3.26 (m, 2H, NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); CHNS розраховано для (C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 39,77, H% 5,19, N% 21,16, S% 19,37; вираховано C% 39,86, H% 5,17, N% 21,13, S% 19,35 МН 331.

**3.75.** Вихід 83,4 %; t.пл. 223-225<sup>0</sup>C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.27-9.21 (m, 1H, NH-piperidine), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.77 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.93 (s, 2H, N-NH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.19 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.54 – 3.45 (m, 4H, H-2,6-piperidine), 2.35 – 2.22 (m, 4H, H-3,5-piperidine), 1.68-1.59 (m, 2H, H-4-piperidine); CHNS розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 43,59, H% 5,34, N% 19,63, S% 17,97; вираховано C% 43,68, H% 5,36, N% 19,59, S% 19,94 МН 357.

**3.76.** Вихід 81,8 %; t.пл. 184-186<sup>0</sup>C; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.26 (t, 2H, NH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7.57 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79

(d, 2H, H-4, thiophen), 5.94 (s, 2H, N-NH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.62 (s, 3H, NH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 39,80, Н% 5,01, N% 23,28, S% 21,31; вираховано С% 39,85, Н% 5,02, N% 23,24, S% 21,28 МН 301.

**3.78.** Вихід 70,0 %; t.пл. 148-150<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 10.57 (s, 1H, NH-morpholine), 8.65 (d, 1H, CH=N), 8.40 (d, 1H, CH=N), 7.53 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.41 (m, 2H, H-3,4, 2-Cl-6-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.19 (d, 1H, H-5, 2-Cl-6-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.90 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.75 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.20 – 4.05 (m, 4H, H-3,5-morpholine), 3.62 – 3.52 (m, 4H, H-2,6-morpholine); CHNS розраховано для (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 48,11, Н% 4,24, N% 14,04, S% 12,91; вираховано С% 48,24, Н% 4,25, N% 14,06, S% 12,88 МН 497.

**3.80.** Вихід 76,1 %; t.пл. 178-180<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.63 (s, 1H, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.12 (t, 2H, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)-OH), 8.67 (d, 1H, CH=N), 7.66 – 7.60 (m, 2H, H-2,6, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.51 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.95 – 6.88 (m, 3H, H-3,5, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.63 (t, 1H, NH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)-OH), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.20 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.97-3.91 (m, 2H, NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH), 3.39 – 3.28 (m, 2H, NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 49,56, Н% 4,87, N% 16,10, S% 14,75; вираховано С% 49,64, Н% 4,86, N% 16,08, S% 14,72 МН 435.

**3.81.** Вихід 84,3 %; t.пл. 219-221<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 10.58 (s, 1H, NH-morpholine), 9.60 (s, 1H, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.65 (d, 1H, CH=N), 7.63 – 7.56 (m, 2H, H-2,6, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.50 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.97 – 6.92 (m, 2H, H-3,5, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.88 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.76 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.18 – 4.09 (m, 4H, H-3,5-morpholine), 3.59 – 3.51 (m, 4H, H-2,6-morpholine); CHNS розраховано для (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 52,11, Н% 5,03, N% 15,19, S% 13,92; вираховано С% 52,04, Н% 5,02, N% 15,17, S% 13,89 МН 461.

**3.82.** Вихід 70,8 %; t.пл. 233-235<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 10.57 (s, 1H, NH-morpholine), 9.15 (d, 1H, CH=N), 8.47(t, 1H, H-2, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>),

8.12 (t, 1H, H-4, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.04 (t, 1H, H-6, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.65 (t, 1H, H-5, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.21 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.20 – 4.05 (m, 4H, H-3,5-morpholine), 3.62 – 3.52 (m, 4H, H-2,6-morpholine); CHNS розраховано для (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 48,84, Н% 4,51, N% 17,19, S% 13,04; вираховано С% 48,97, Н% 4,52, N% 17,13, S% 13,07 МН 490.

**3.83.** Вихід 75,6 %; t.пл. 175-177<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.87 (t, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.13 (d, 1H, CH=N), 8.50 (t, 1H, H-2, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.10 (t, 1H, H-4, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.02 (t, 1H, H-6, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.63 (t, 1H, H-5, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.52 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.93 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.77 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.33 – 3.21 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.55-1.47 (m, 6H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 50,47, Н% 5,08, N% 17,66, S% 13,41; вираховано С% 50,40, Н% 5,08, N% 17,63, S% 13,46 МН 476.

**3.84.** Вихід 68,4 %; t.пл. 210-212<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.15 (d, 1H, CH=N), 8.52 (t, 1H, H-2 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.11 (t, 1H, H-4 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.03 (t, 1H, H-6 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.65 (t, 1H, H-5 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.26 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.70-3.61 (m, 4H, H-2,6-morpholine), 3.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-N-morpholine) 2.04 – 1.84 (m, 4H, H-3,5-morpholine); CHNS розраховано для (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 50,07, Н% 4,76, N% 16,67, S% 12,74; вираховано С% 49,99, Н% 4,79, N% 16,66, S% 12,71 МН 504.

**3.88.** Вихід 78,9 %; t.пл. 183-185<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 10.56 (s, 1H, NH-morpholine), 9.07 (d, 1H, CH=N), 8.04 (t, 1H, H-3 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.89 (t, 1H, H-6, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.74 – 7.61 (m, 2H, H-4,5, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.53 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.89 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.77 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.17 – 4.05 (m, 4H, H-3,5-morpholine), 3.60 – 3.49 (m, 4H, H-2,6-morpholine); CHNS розраховано для (C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 48,73, Н% 4,92, N% 17,10, S% 13,01; вираховано С% 48,77, Н% 4,91, N% 17,06, S% 13,02 МН 492.

**3.89.** Вихід 67,5 %; t.пл. 201-203<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.85 (t, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 9.05 (d, 1H, CH=N), 8.03 (t, 1H, H-3 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.87 (t, 1H, H-6 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.78 – 7.63 (m, 2H, H-4,5 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.51 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.30 – 3.19 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.61-1.50 (m, 6H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 50,30, Н% 5,50, N% 17,59, S% 13,36; вираховано С% 50,19, Н% 5,48, N% 17,56, S% 13,40 МН 478.

**3.92.** Вихід 69,4 %; t.пл. 249-251<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 10.57 (s, 1H, NH-morpholine), 8.66 (d, 1H, CH=N), 7.69 – 7.60 (m, 2H, H-2,6, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.52 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.90 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 6.75 – 6.68 (2H, H-3,5, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 4.19 – 4.05 (m, 4H, H-3,5-morpholine), 3.56 – 3.49 (m, 4H, H-2,6-morpholine), 2.97 (s, 6H, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 54,01, Н% 6,18, N% 17,14, S% 13,02; вираховано С% 53,86, Н% 6,16, N% 17,13, S% 13,07 МН 490.

**3.93.** Вихід 79,2 %; t.пл. 225-227<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): 9.87 (t, 1H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 8.64 (d, 1H, CH=N), 7.65 – 7.58 (m, 2H, H-2,6 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.49 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.93 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.80 (d, 2H, H-4, thiophen), 6.73 – 6.67 (2H, H-3,5 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.24 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.31-3.23 (m, 4H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.95 (s, 6H, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 1.55-1.46 (m, 6H, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 55,29, Н% 6,75, N% 17,68, S% 13,47; вираховано С% 55,43, Н% 6,77, N% 17,63, S% 13,45 МН 476.

### 3.7 Опис експериментів

*Синтез 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолів (3.1-3.10).* Метод а. В термостійкій колбі об'ємом 50 мл розчиняють 0,01 моль тіолу **2.2**, **2.4-2.9**, **2.11**, **2.13**, **2.15** в 30 мл 2-пропанолу та 0,01 моль натрій

гідроксиду. Додають еквівалентну кількість 2-хлоретанолу та кип'ятять до встановлення нейтрального середовища. Суміш випаровують, отримані речовини перекристалізують з 2-пропанолу.

Метод б. В термостійкій колбі об'ємом 50 мл розчиняють 0,01 моль 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолу (**3.2**) в середовищі етанової кислоти та додають 0,01 моль відповідного ароматичного альдегіду (бензальдегід, 2-гідроксибензальдегід, 4-гідроксибензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-фторбензальдегід, 4-диметиламінобензальдегід, 3,5-диметоксибензальдегід) перемішують до розчинення та залишають охолоджуватись. Після охолодження випадає осад, який відфільтровують та перекристалізують з 2-пропанолу.

*Синтез 1-(4- $R_1$ -феніл)-2-(R)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів (3.11-3.22).* В термостійкій колбі об'ємом 50 мл розчиняють 0,01 моль тіолу **2.2**, **2.4-2.9**, **2.11**, **2.13**, **2.15** в 30 мл 2-пропанолу та 0,01 моль натрій гідроксиду. Додають 0,01 моль  $\alpha$ -бромкетону (2-бromo-1-(4-флуорофеніл)етанон, 2-бromo-1-(4-метокси-феніл)етанон). Суміш кип'ятять до встановлення нейтрального середовища. Після чого випаровують. Речовини перекристалізують з 2-пропанолу.

*Синтез 2-((4-(R-Аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (3.23-3.35, 3.38-3.42).* В термостійкій колбі об'ємом 50 мл розчиняють 0,01 моль тіолу (**2.2**, **2.4-2.9**, **2.11**, **2.13-2.21**, **2.24**) в 30 мл 2-пропанолу та 0,01 моль натрій гідроксиду. Додають 0,01 монохлоретанової кислоти та кип'ятять 4 год. Після охолодження розчин відфільтровують. Отримані сполуки перекристалізують з 2-пропанолу.

*Синтез 2-((4-(R-Аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (3.36, 3.37).* В термостійкій колбі об'ємом 50 мл 0,01 моль кислоти **3.24** розчиняють при нагріванні в 30 мл метанолу та каталітичної кількості кислоти хлоридної додають 0,01 моль гетероциклічного альдегіду (5-нітрофуран-2-карбальдегіду та 3-(5-нітрофуран-2-іл)акриральдегіду). Після

охолодження випадають кристалічні осади, які відфільтровують та перекристалізують з 2-пропанолу.

*Синтез естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (3.43-3.54).* Сполуки **3.47-3.49, 3.51, 3.52** синтезовані трьома методами.

Метод а. В термостійкій колбі об'ємом 50 мл розчиняють 0,01 моль тіолу **2.2, 2.4-2.6, 2.8, 2.9, 2.11, 2.13, 2.15** в 30 мл 2-пропанолу та 0,01 моль натрій гідроксиду. Додають 0,01 моль відповідного естеру монохлоретанової кислоти (пропілетаноату, 2-пропілетаноату, 2-бутилетаноату, 2-пентилетаноату) та кип'ятять до встановлення нейтрального середовища. Розчин випаровують. Отримані таким чином сполуки перекристалізують з метанолу.

Метод б. В термостійкій колбі об'ємом 50 мл до 0,01 моль кислоти **2.24-2.26** додавали 30 мл відповідного спирту та каталітичну кількість кислоти сульфатної. Кип'ятили від 18 до 48 год (в залежності від спирту). Суміш випаровували та отримували кристалічні речовини.

Метод с. В тефлоновій посудині до 0,01 моль кислоти **2.24-2.26** додавали 30 мл відповідного спирту та каталітичну кількість кислоти сульфатної. Посудину завантажують до системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave з наступними умовами: температура реакційної суміші – 150°C, час реакції 45 хв. Для пришвидшення реакції використовували метод С.

*Синтез 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-ацетогідрозиду.* До 0,01 моль ізопропіл 2-((4-R-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.43, 3.47-3.53**) додають 30 мл і-пропанолу і 0,015 моль гідрозин гідрату. Кип'ятять 5 год. Випаровують. Перекристалізують із 2-пропанолу.

*Синтез калієвої, натрієвої та амонієвої солі 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот (3.63, 3.64, 3.67, 3.68, 3.73, 3.77, 3.79, 3.85-3.87, 3.90, 3.91).* 0,01 моль вихідної кислоти (**3.23, 3.24, 3.26, 3.34, 3.35, 3.36, 3.42**) розчиняють в водному середовищі з додаванням еквівалентної кількості відповідної основи. Розчин випаровують.



*Синтез цинкової (3.72), магнієвої (3.71), мідної (3.69), залізної (3.70) солі 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот.* До 0,01 моль солі **3.68** 0,005 моль цинку сульфату або магній сульфату, або купрум сульфату, або 0,0033 моль ферум(III) сульфату при кімнатній температурі. Утворюється осад, який відфільтровують та просушують на повітрі.

*Синтез 2-гідроксиетанамонієвої (3.74, 3.80), морфолінієвої (3.66, 3.75, 3.78, 3.81, 3.82, 3.88, 3.92), метилморфолінієвої (3.84), метиламонієвої (3.76), диетиламонієвої (3.83, 3.89, 3.93), піперидинієвої (3.65) солі 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот.* В термостійкій колбі об'ємом 50 мл до 0,01 моль кислоти (**3.23, 3.24, 3.27, 3.29, 3.34, 3.41, 3.42**) додають 30 мл 2-пропанолу та 0,01 моль відповідної органічної основи (2-гідроксиетанамін, морфолін, метилморфолін, метиламоній, диетиламоній піперидиній), підігріваючи на водяному огрівнику до розчинення суміші та подальшому випаровуванні. Отримані сполуки перекристалізують з 2-пропанолу.

## ВИСНОВКИ

1. Вперше отримано 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноли шляхом алкілування синтезованих тіолів, а також взаємодією 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолу з ароматичними альдегідами.

2. Проведено синтез 1-(4-R<sub>1</sub>-феніл)-2-(R)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів взаємодією синтезованих тіолів з відповідними α-бромкетонами.

3. Взаємодією 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з кислотою хлоретановою синтезовано 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанові кислоти. Дві з яких отримані зустрічним синтезом, а саме взаємодією 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти з гетероциклічними альдегідами.

4. Синтезовано естери 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот як прямою естерифікацією етанових кислот відповідними спиртами, в тому числі із застосуванням для збільшення швидкості реакції системи мікрохвильового синтезу, так і алкілуванням синтезованих тіолів естерами хлоретанової кислоти.

5. Реакцією гідразинолізу естерів вихідних кислот із додаванням надлишку гідразин гідрату отримано гідразиди 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот.

6. Проведено синтез солей 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот з неорганічними та органічними катіонами, які можуть у подальшому вивченні виявитися фармакологічно активними агентами.

7. Будову синтезованих речовин підтверджено даними елементного аналізу, <sup>1</sup>H-спектроскопією, хромато-мас-спектрометрією (LC/MS та GC/MS).

За матеріалами розділу опубліковано роботи [28, 86, 87, 89].

## РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙ АЦИЛУВАННЯ, ЦИКЛІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ 4-(R-АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ ТА УТВОРЕННЯ 2((4-R-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)-N-R<sub>1</sub>-ІДЕН-АЦЕТОГІДРАЗИДІВ

Утворення нових циклічних сполук досить часто призводить або до появи, або до підвищення фармакологічної активності [21, 108, 137, 246, 252, 259]. В літературних джерелах [41, 120, 139, 254] також наведено велику кількість досліджень щодо доцільності синтезу класу ацетогідрозидів. Відомо, що в даному ряді знайдені речовини з протимікробною, антигіпоксичною, актопротекторною та іншими видами біологічної активності.

Таким чином, було доцільним синтезувати циклічні похідні 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів та 2((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N-R<sub>1</sub>-іден-ацетогідрозиди.

4.1 Реакції ацилування похідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з використанням системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave

Відомим є той факт [24, 81], що ацилування похідних 4-(R-аміно)-5-(R<sub>1</sub>)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів за різних умов може проходити з утворенням різних продуктів реакції. Таким чином, метою дослідження було простежити вплив температури та часу нагрівання на утворення продуктів реакції ацилування похідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з використанням системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave.

До 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.49-2.53**, **2.56**) додають оцтовий ангідрид та нагрівають у системі мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave при температурі 150°C та 700W протягом 15 хв (рис. 4.1).

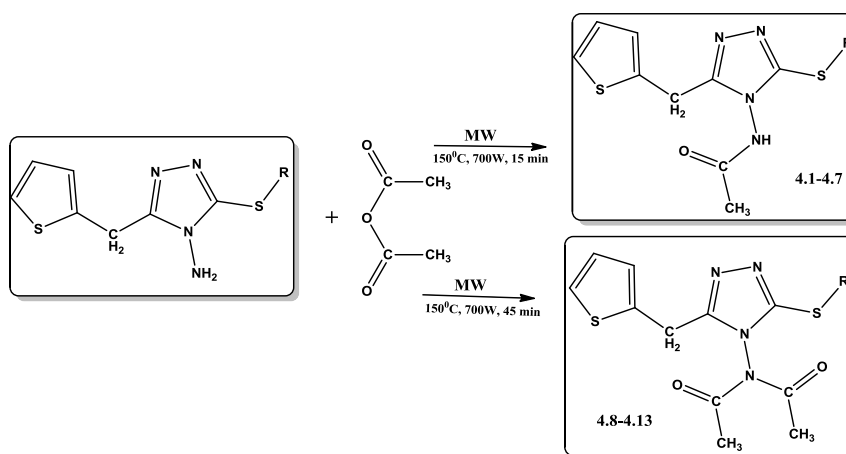


Рис. 4.1. Схема отримання N-(3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)ацетамідів (**4.1-4.7**), N-ацетил-N-(3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)ацетамідів (**4.8-4.13**)

Зміна часу нагрівання до 45 хв приводить до утворення нових продуктів реакції, а саме N-ацетил-N-(3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)ацетамідів (**4.8-4.13**).

Відомо, що в кислому середовищі тіопохідні 1,2,4-триазолу знаходяться в формі тіону. Отже, ацилування 4-((R-аміно)-3-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-5-тіону відбувається не тільки за аміногрупою, а й за N4 атомом триазолового циклу (рис. 4.2).

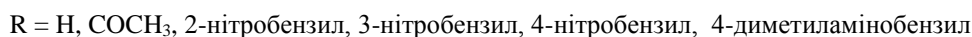
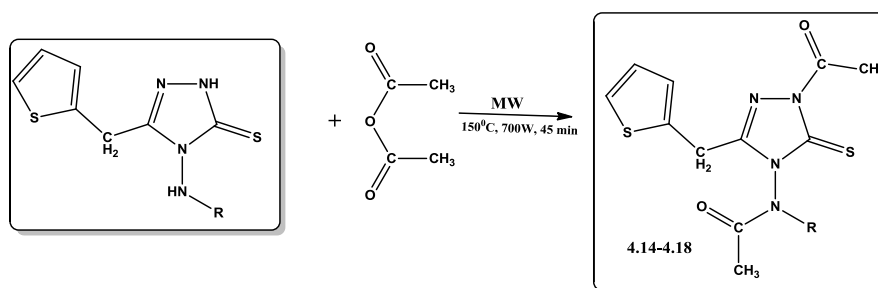


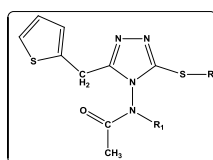
Рис. 4.2. Схема синтезу N-(1-ацетил-3-(тіофен-2-ілметил)-5-тіоксо-1H-1,2,4-триазол-4-іл)-N(R)ацетамідів (**4.14-4.18**)

Структура синтезованих речовин підтверджена комплексним застосуванням елементного аналізу,  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопії та GC/MS (табл. 4.1-4.2).

Щодо структури та індивідуальності *N*-(3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)ацетаміду (**4.6**), то за допомогою методу GC/MS (рис. 4.3-4.4) визначено наявний пік з часом утримування 13.606 хв. В мас-спектрі (рис. 4.4) сполуки присутній молекулярний пік з масою 380.1  $m/z$ , що відповідає теоретичній масі сполуки **4.6**.

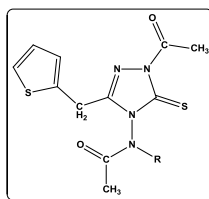
Таблиця 4.1

**Структура *N*-(3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)ацетамідів(4.1-4.7), *N*-ацетил-*N*-(3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)ацетамідів(4.8-4.13)**



Сполука	R	R <sub>1</sub>	Брутто формула
4.1	H	H	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
4.2	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
4.3	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
4.4	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
4.5	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
4.6	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
4.7	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	H	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
4.8	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
4.9	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
4.10	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
4.11	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
4.12	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
4.13	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>

Структура N-(1-ацетил-3-(тіофен-2-ілметил)-5-тіоксо-1*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-N-(*R*)ацетамідів (4.14-4.18)



Сполука	R	Брутто формула
<b>4.14</b>	COCH <sub>3</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.15</b>	2-нітробензил	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.16</b>	3-нітробензил	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.17</b>	4-нітробензил	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.18</b>	4-диметиламінобензил	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>

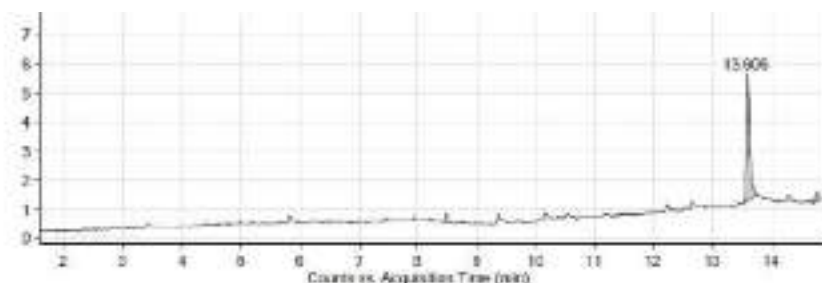


Рис. 4.3. GC-хроматограма N-(3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)ацетаміду (4.6), min

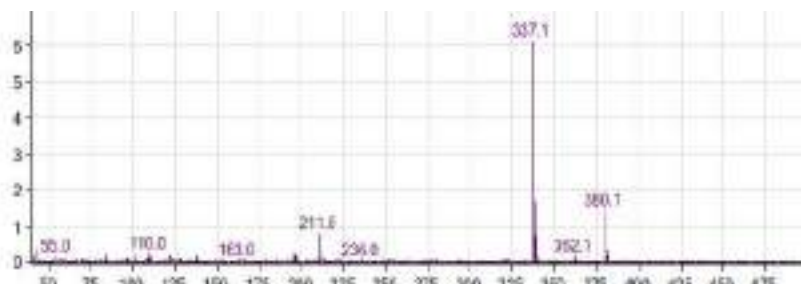


Рис. 4.4. MS спектр N-(3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)ацетаміду (4.6), m/z

Структуру та індивідуальність N-ацетил-N-(3-(децилтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)ацетаміду (**4.13**) (рис. 4.5-4.6) доведено за допомогою GC/MS. Так, наявний пік з масою 436.3 (рис. 4.6) відповідає теоретичній молекулярній масі сполуки (час утримування 12.850 хв.

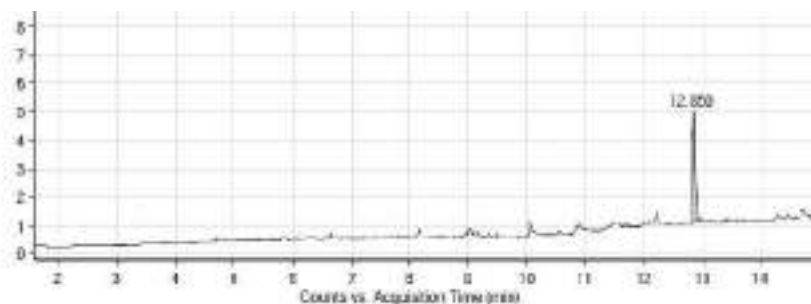


Рис. 4.5. GC-хроматограма N-ацетил-N-(3-(децилтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)ацетаміду (**4.13**), min

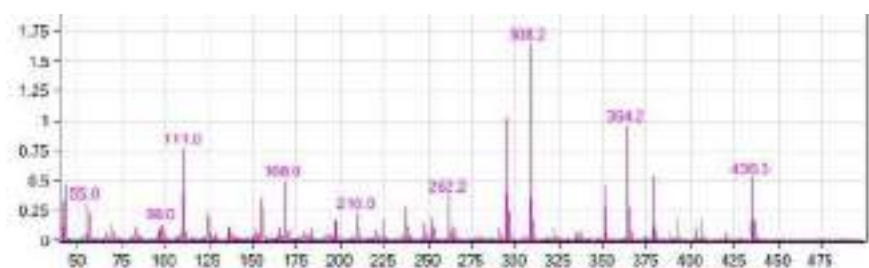


Рис. 4.6. MS спектр N-ацетил-N-(3-(децилтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)ацетаміду (**4.13**), m/z

Для спектру N-(1-ацетил-3-(тіофен-2-ілметил)-5-тіоксо-1*H*-1,2,4-триазол-4(5*H*)-уі)-N-(4-нітробензил)ацетаміду (**4.17**) характерно наявність хімічних зсувів у вигляді дублетів ароматичного кільця при 8.09 та 8.68 м.ч. відповідно. Протони тіофенового кільця проявляються як однопротонний триплет при 7.36 м.ч. та мультиплет при 6.96 м.ч. Протони метиленових групи резонують у вигляді двох синглетів при 4.64 м.ч. та 3.82 м.ч. Також характерна наявність протонів метильних груп у вигляді синглету при 1.89 (рис. 4.7).

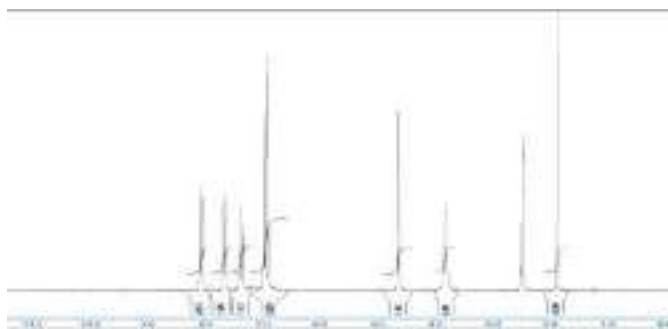


Рис. 4.7.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр N-(1-ацетил-3-(тіофен-2-ілметил)-5-тіоксо-1H-1,2,4-тріазол-4(5H)-у1)-N-(4-нітробензил)ацетаміду (**4.17**), м.ч.

**4.1.** Вихід 74,1 %; т.пл. 138-140 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  12.19 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.39 (s, 1H, SH), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.29 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CO})$ ); CHNS розраховано для ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}_2$ ): знайдено C% 42,39, H% 3,98, N% 22,05, S% 25,23; вираховано C% 42,50, H% 3,96, N% 22,03, S% 25,22 МН 254.

**4.2.** Вихід 58,2 %; т.пл. 78-80 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  11.33 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.57 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.93 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.80 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.12 (t, 2H, S- $\text{CH}_2$ ), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CO})$ ), 1.75-1.69 (m, 2H, S- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 1.05 (t, 3H, S-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_3$ ); CHNS розраховано для ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}_2$ ): знайдено C% 48,71, H% 5,42, N% 18,96, S% 21,66; вираховано C% 48,62, H% 5,44, N% 18,90, S% 21,64 МН 296.

**4.3.** Вихід 64,9 %; т.пл. 109-110 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  11.31 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.26 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.16 (t, 2H, S- $\text{CH}_2$ ), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CO})$ ), 1.70-1.63 (m, 2H, S- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 1.46 – 1.33 (m, 2H, S-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 0.92 (t, 3H, S-( $\text{CH}_2$ ) $_3$ - $\text{CH}_3$ ); CHNS розраховано для ( $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}_2$ ): знайдено C% 50,42, H% 5,86, N% 18,08, S% 20,61; вираховано C% 50,30, H% 5,84, N% 18,05, S% 20,66 МН 310.

**4.4.** Вихід 56,7 %; т.пл. 143-145 $^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  11.34 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7.57 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.11 (t, 2H, S- $\text{CH}_2$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{CO})$ ), 1.78 – 1.65 (m, 2H, S- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ - $\text{CH}_3$ ), 1.46 – 1.31 (m, 4H, S-( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_2$ -



CH<sub>3</sub>), 0.89 (t, 3H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено С% 51,93, Н% 6,23, N% 17,24, S% 19,81; вираховано С% 51,81, Н% 6,21, N% 17,27, S% 19,76 МН 324.

**4.5.** Вихід 62,5 %; т.пл. 129-131<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.31 (s, 1H, NH), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.89 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.81 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.12 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(CO)), 1.72-1.65 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.43 – 1.23 (m, 6H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, 3H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено С% 53,13, Н% 6,57, N% 16,54, S% 18,98; вираховано С% 53,22, Н% 6,55, N% 16,55, S% 18,95 МН 338.

**4.6.** Вихід 66,8 %; т.пл. 101-103<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.32 (s, 1H, NH), 7.58 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.11 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(CO)), 1.75–1.68 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.41 – 1.30 (m, 12H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (m, 3H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено С% 56,68, Н% 7,45, N% 14,69, S% 16,82; вираховано С% 56,81, Н% 7,42, N% 14,72, S% 16,85 МН 380.

**4.7.** Вихід 71,3 %; т.пл. 123-125<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.33 (s, 1H, NH), 7.57 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.80 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>(CO)), 1.76-1.65 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.39-1.32 (m, 2H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.29 – 1.19 (m, 12H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.90 (m, 3H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено С% 57,74, Н% 7,68, N% 14,16, S% 16,29; вираховано С% 57,83, Н% 7,66, N% 14,20, S% 16,25 МН 394.

**4.8.** Вихід 49,4 %; т.пл. 134-136<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.59 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.90 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.12 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 6H, (COCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.80-1.73 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.05 (t, 3H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 49,56, Н% 5,34, N% 16,57, S% 18,99; вираховано С% 49,68, Н% 5,36, N% 16,55, S% 18,95 МН 338.

**4.9.** Вихід 52,3 %; t.пл. 189-191<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.57 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.77 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.16 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 6H, (COCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.69-1.63 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.46 – 1.33 (m, 2H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.92 (t, 3H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 50,99, Н% 5,74, N% 15,92, S% 18,23; вираховано С% 51,11, Н% 5,72, N% 15,90, S% 18,19 МН 352.

**4.10.** Вихід 58,2 %; t.пл. 171-172<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.56 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.11 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 6H, (COCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.77 – 1.64 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.48 – 1.32 (m, 4H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.90 (t, 3H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 52,46, Н% 6,07, N% 15,31, S% 17,54; вираховано С% 52,43, Н% 6,05, N% 15,29, S% 17,50 МН 366.

**4.11.** Вихід 60,9 %; t.пл. 117-119<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.58 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.80 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.12 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.24 (s, 6H, (COCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.69-1.65 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.45 – 1.24 (m, 6H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.94 (t, 3H, (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 53,69, Н% 6,36, N% 14,77, S% 16,86; вираховано С% 53,66, Н% 6,36, N% 14,72, S% 16,85 МН 380.

**4.12.** Вихід 54,7 %; t.пл. 111-113<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.56 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.22 (s, 6H, (COCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.77-1.69 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.40 – 1.31 (m, 12H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.89 (m, 3H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 56,91, Н% 7,19, N% 13,28, S% 15,13; вираховано С% 56,84, Н% 7,16, N% 13,26, S% 15,17 МН 422.

**4.13.** Вихід 63,1 %; t.пл. 164-166<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.55(d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4,

thiophen), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.11 (t, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.25 (s, 6H, (COCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.78-1.66 (m, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.41-1.32 (m, 2H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.29 – 1.18 (m, 12H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.88 (m, 3H, S-(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>-CH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 57,84, Н% 7,36, N% 12,81, S% 14,74; вираховано С% 57,77, Н% 7,39, N% 12,83, S% 14,69 МН 436.

**4.14.** Вихід 68,8 %; t.пл. 121-123<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.30 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.95 (d, 2H, H-4, thiophen), 6.76 (d, 1H, H-3, thiophen), 3.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.52 (s, 3H, N<sup>2</sup>-COCH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, N-(COCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 46,02, Н% 4,18, N% 16,59, S% 18,93; вираховано С% 46,14, Н% 4,17, N% 16,56, S% 18,95 МН 338.

**4.15.** Вихід 55,7 %; t.пл. 166-168<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.98 (d, 1H, H-3, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.89 (d, 1H, H-6, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.62 (t, 1H, H-5, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.32 (d, 2H, H-5, thiophen), 7.03 (t, 1H, H-4, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.93 (d, 2H, H-4, thiophen), 6.75 (d, 1H, H-3, thiophen), 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.50 (s, 3H, N<sup>2</sup>-COCH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3H, 3H, N-COCH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 50,23, Н% 3,98, N% 16,21, S% 14,92; вираховано С% 50,10, Н% 3,97, N% 16,23, S% 14,86 МН 431.

**4.16.** Вихід 73,9 %; t.пл. 96-98<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.56 (t, 1H, H-2, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.74 (d, 1H, H-6, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.58 (t, 1H, H-5, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.49 (d, 1H, H-4, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.30 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.95 (d, 2H, H-4, thiophen), 6.76 (d, 1H, H-3, thiophen), 3.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.49 (s, 3H, N<sup>2</sup>-COCH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, 3H, N-COCH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 50,16, Н% 3,97, N% 16,25, S% 14,88; вираховано С% 50,10, Н% 3,97, N% 16,23, S% 14,86 МН 431.

**4.17.** Вихід 61,2 %; t.пл. 78-80<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.19 – 8.12 (m, 2H, H-3,5, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.86 – 7.79 (m, 2H, H-2,6, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.29 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.93 (d, 2H, H-4, thiophen), 6.77 (d, 1H, H-3, thiophen), 3.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.51 (s, 3H, N<sup>2</sup>-COCH<sub>3</sub>), 2.26 (s, 3H, 3H, N-COCH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 49,96, Н% 3,99, N% 16,24, S% 14,88; вираховано С% 50,10, Н% 3,97, N% 16,23, S% 14,86 МН 431.

**4.18.** Вихід 69,4 %;  $t_{пл}$ . 189-191<sup>0</sup>С; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  7.58 – 7.51 (m, 2H, H-2,6, 4-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.31 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.95 (d, 2H, H-4, thiophen), 6.79 – 6.72 (m, 3H, H-3, thiophen, H-3,5, 4-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.98 (s, 6H, 4-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 2.53 (s, 3H, N<sup>2</sup>-COCH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, 3H, N-COCH<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено С% 55,99, Н% 5,42, N% 16,34, S% 14,95; вираховано С% 55,92, Н% 5,40, N% 16,30, S% 14,93 МН 431.

#### 4.2 Отримання 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів

Синтез нових речовин, гетероциклічних похідних, на сьогодні набуває все більшого значення в наукових дослідженнях різних країн світу [165, 167, 168, 253, 261, 263, 278]. Продовжуючи пошук перспективної сполуки був синтезований ряд 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів (**4.19-4.30**). Реакцію реалізовували при кип'ятінні вихідного тіолу **2.4** та ароматичних і гетероциклічних кислот у середовищі POCl<sub>3</sub> (рис. 4.8).

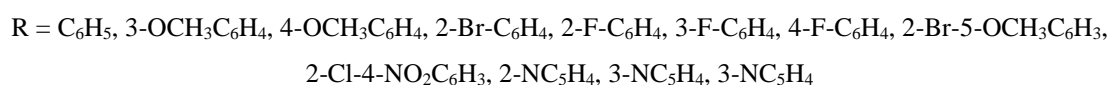
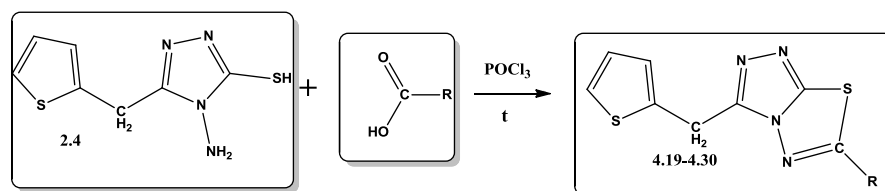
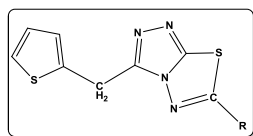


Рис. 4.8. Схема синтезу 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів (**4.19-4.30**)

Після годинного кип'ятіння суміш виливали на лід та нейтралізували розчином амоніаку, після чого утворювались осади. Їх відфільтровували, промивали діетиловим етером та висушували на повітрі (табл. 4.3).

Для дослідження структури речовин **4.19-4.30** використовували елементний аналіз, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопію та хроматографічний метод GC/MS.

Структура 6-**R**-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-**b**][1,3,4]тіадіазолів  
(4.19-4.30)



Сполука	R <sub>1</sub>	Брутто формула
<b>4.19</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.20</b>	3-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.21</b>	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.22</b>	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.23</b>	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.24</b>	3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.25</b>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> FN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.26</b>	2-Br-5-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>4</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.27</b>	2-Cl-4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.28</b>	2-NC <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.29</b>	3-NC <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.30</b>	4-NC <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрі 6-феніл-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-**b**][1,3,4]тіадіазолу (**4.19**) (рис. 4.9) наявні сигнали протонів ароматичного циклу, які фіксуються у вигляді дублету при 8,29 м.ч. (2H) та мультиплету 7,50 м.ч. (3H), також наявні сигнали протонів тіофенового кільця, які реєструються в спектрі у вигляді дублету 6,84 м.ч. (1H), триплету (1H, 7,18 м.ч.) та мультиплету 7,50 м.ч. (1H), протони метиленової групи фіксуються у вигляді синглету при 4,03 м.ч. (2H).

Аналізуючи GC/MS спектр (рис. 4.10-4.11) 6-(4-фторфеніл)-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-**b**][1,3,4]тіадіазолу (**4.25**) слід відмітити індивідуальну сполуку з часом утримування 11.188 min. (молекулярний пік з масою 316.0 m/z.).

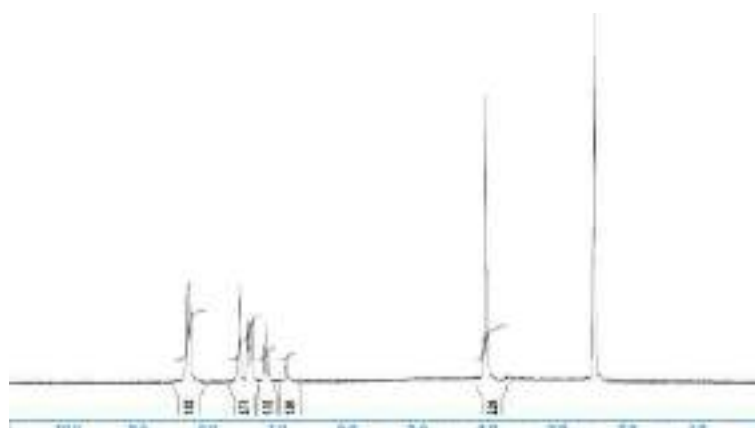


Рис. 4.9.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 6-феніл-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолу (**4.19**), м.ч.

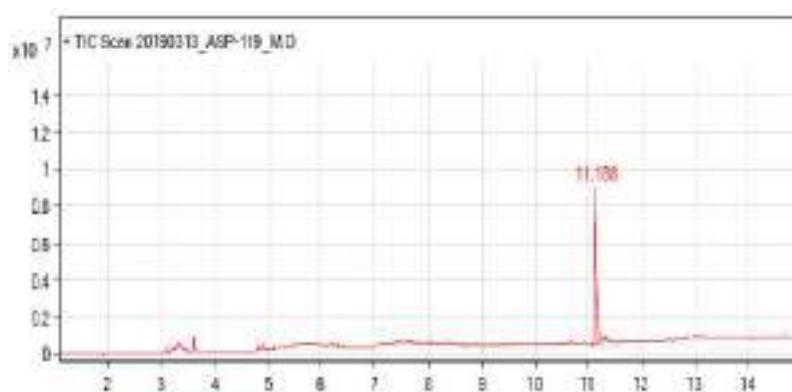


Рис. 4.10. GC-хроматограма 6-(4-фторфеніл)-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолу (**4.25**), min

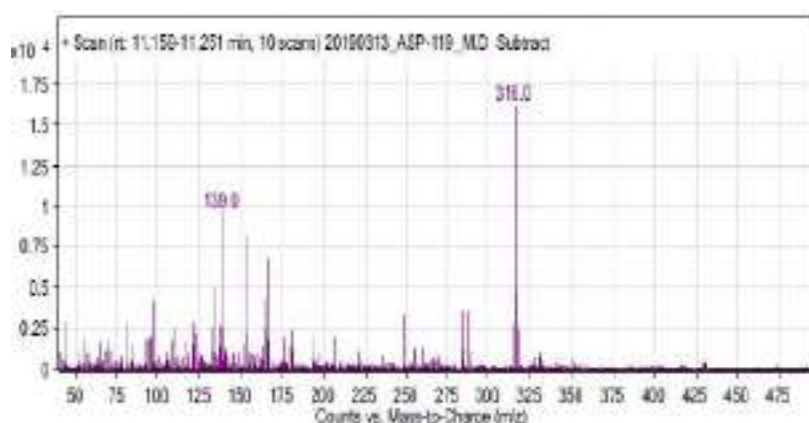


Рис. 4.11. MS спектр 6-(4-фторфеніл)-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолу (**4.25**), m/z

**4.19.** Вихід 72,1 %; т.пл. 189-191<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.29 (2H, d, Ar-H), 7.50 (4H, m, Ar-H, thiophen-H), 7.18 (1H, t, thiophen-H), 6.84 (1H, d, thiophen-H), 4.03 (2H, s, CH<sub>2</sub>): CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 56.49, Н% 3.36, N% 18.82, S% 21.54; вираховано С% 56.35, Н% 3.38, N% 18.78, S% 21.49 МН 298.

**4.20.** Вихід 68,3 %; т.пл. 135-137<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.72 (d, 1H, H-6, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.43 – 7.33 (m, 2H, H-2,5, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.98 – 6.89 (m, 2H, H-4, thiophen, H-4, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 54.75, Н% 3.67, N% 17.02, S% 19.57; вираховано С% 54.86, Н% 3.68, N% 17.06, S% 19.53 МН 328.

**4.21.** Вихід 62,6 %; т.пл. 161-163<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.89 – 7.82 (m, 2H, H-2,6, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.52 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.01 – 6.95 (m, 2H, H-3,5, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.81 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 54.92, Н% 3.66, N% 17.08, S% 19.51; вираховано С% 54.86, Н% 3.68, N% 17.06, S% 19.53 МН 328.

**4.22.** Вихід 77,8 %; т.пл. 267-269<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.86 – 7.77 (m, 2H, H-3,6, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.53 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.45 – 7.32 (m, 2H, H-4,5, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 44.46, Н% 2.43, N% 14.89, S% 17.06; вираховано С% 44.57, Н% 2.40, N% 14.85, S% 17.00 МН 377.

**4.23.** Вихід 77,4 %; т.пл. 202-204<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.87 (d, 1H, H-6, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.56 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.47 (t, 1H, H-4, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35-7.26 (m, 2H, H-3,5, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.89 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 53.21, Н% 2.84, N% 17.68, S% 20.24; вираховано С% 53.15, Н% 2.87, N% 17.71, S% 20.27 МН 316.

**4.24.** Вихід 81,8 %; t.пл. 245-247<sup>0</sup>C ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.81 (d, 1H, H-6, 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.64 (d, 1H, H-2, 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) 7.55– 7.48 (m, 2H, H-5, 3-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H-3, thiophen), 7.20 (d, 1H, H-4, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.80 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено C% 53.02, H% 2.86, N% 17.72, S% 20.28; вираховано C% 53.15, H% 2.87, N% 17.71, S% 20.27 МН 316.

**4.25.** Вихід 74,5%; t.пл. 183-185<sup>0</sup>C ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.01 – 7.93 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.53 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.24 – 7.14 (m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено C% 53.26, H% 2.89, N% 17.65, S% 20.31; вираховано C% 53.15, H% 2.87, N% 17.71, S% 20.27 МН 316.

**4.26.** Вихід 67,9%; t.пл. 227-229<sup>0</sup>C ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 7.68 (d, 1H, H-3, 2-Br-5-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.29 (d, 1H, H-6, 2-Br-5-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.95 – 6.85 (m, 2H, H-4, 2-Br-5-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, 2-Br-5-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено C% 44.16, H% 2.72, N% 13.78, S% 15.71; вираховано C% 44.23, H% 2.72, N% 13.76, S% 15.74 МН 407.

**4.27.** Вихід 70,2%; t.пл. 255-257<sup>0</sup>C ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.44 (d, 1H, H-3, 2-Cl-4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 8.20 (d, 1H, H-5, 2-Cl-4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.98 (d, 1H, H-6, 2-Cl-4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.52 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено C% 44.58, H% 2.12, N% 18.57, S% 16.91; вираховано C% 44.50, H% 2.13, N% 18.54, S% 16.97 МН 377.

**4.28.** Вихід 72,4%; t.пл. 160-162<sup>0</sup>C ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.71 (d, 1H, H-6, pyridine), 8.04 (d, 1H, H-3, pyridine), 7.95 (t, 1H, H-4, pyridine), 7.58 – 7.49 (m, 2H, H-3, thiophen, H-5, pyridine), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) :



знайдено С% 52.01, Н% 3.01, N% 23.36, S% 21.45; вираховано С% 52.16, Н% 3.03, N% 23.39, S% 21.42 МН 299.

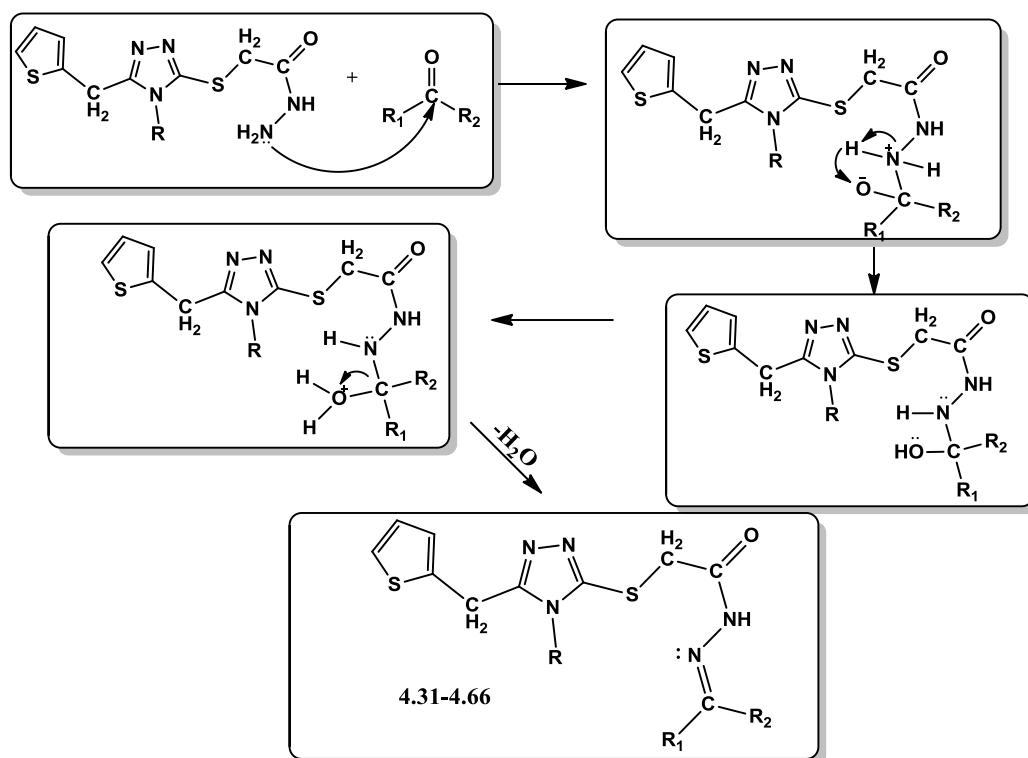
**4.29.** Вихід 66,4%; *t.*пл. 177-179<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 9.14 (d, 1H, H-2, pyridine), 8.76 – 8.69 (m, 1H, H-6, pyridine), 8.33 (d, 1H, H-4, pyridine), 7.58 – 7.46 (m, 2H, H-5, pyridine, H-3, thiophen), 6.90 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 52.28, Н% 3.03, N% 23.38, S% 21.38; вираховано С% 52.16, Н% 3.03, N% 23.39, S% 21.42 МН 299.

**4.30.** Вихід 75,3%; *t.*пл. 209-211<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.67 – 8.62 (m, 2H, H-3,5, pyridine), 7.91 – 7.85 (m, 2H, H-2,6, pyridine), 7.53 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.93 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 52.22, Н% 3.06, N% 23.42, S% 21.36; вираховано С% 52.16, Н% 3.03, N% 23.39, S% 21.42 МН 299.

### 4.3 Синтез 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-*N*'-*R*-іденацетогідразидів

Отримання 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-*N*'-*R*-іденацетогідразидів (**4.31-4.66**) здійснювалося за стандартними описаними в літературних джерелах [24, 41] методиками. Відомо, що дана реакція відбувається в кислому середовищі.

Синтез сполук **4.31-4.66** реалізовували з додаванням ароматичного або гетероциклічного альдегіду або кетону до відповідного ацетогідразиду **3.55** та **3.56** в середовищі 2-пропілового спирту та каталітичної кількості кислоти хлоридної. Використання як середовища кислоти етанової не призводило до значної зміни кількісних виходів продуктів реакції (рис. 4.12).

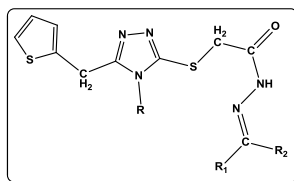


R = H, NH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-OHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,3-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-Br-4-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Тіофен-2-іл, 5-NO<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O, 3-NC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>; R<sub>2</sub> = H, CH<sub>3</sub>

Рис. 4.12. Схема синтезу 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іден-ацетогідразидів (4.31-4.66)

Вихідні сполуки розчиняли при нагріванні в спиртово-кислому середовищі, після чого додавали еквівалентну кількість ароматичного (бензальдегід, 2-бромбензальдегід, 2-гідроксибензальдегід, 4-гідроксибензальдегід, 2-хлорбензальдегід, 4-хлорбензальдегід, 4-фторбензальдегід, 3-метоксибензальдегід, 2-нітробензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-диметиламінобензальдегід, 2,4-диметилбензальдегід, 2,3-диметоксибензальдегід, 3,4-диметоксибензальдегід, 3,5-диметоксибензальдегід, 3-бром-4-фторбензальдегід, 2-хлор-6-фторбензальдегід) або гетероциклічного альдегіду (тіофен-2-карбальдегід, 5-нітрофуральдегід, піридин-3-карбальдегід), або кетону (4-метоксиацетофенону, 1-(тіофен-2-іл)етанону). Через 24 год осад, що утворився, відфільтровували та промивали діетиловим етером (табл. 4.4).

Структура 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразидів



Сполука	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Брутто формула
1	2	3	4	5
<b>4.31</b>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.32</b>	H	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.33</b>	H	2-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.34</b>	H	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.35</b>	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.36</b>	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.37</b>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> FN <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.38</b>	H	3-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.39</b>	H	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.40</b>	H	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.41</b>	H	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.42</b>	H	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.43</b>	H	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.44</b>	H	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.45</b>	H	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.46</b>	H	3-Br-4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> BrFN <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.47</b>	H	Тіофен-2-іл	H	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>3</sub>
<b>4.48</b>	H	5-NO <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	H	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.49</b>	H	3-NC <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.50</b>	NH <sub>2</sub>	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.51</b>	NH <sub>2</sub>	2-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>

1	2	3	4	5
<b>4.52</b>	NH <sub>2</sub>	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.53</b>	NH <sub>2</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.54</b>	NH <sub>2</sub>	3-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.55</b>	NH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.56</b>	NH <sub>2</sub>	2-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.57</b>	NH <sub>2</sub>	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.58</b>	NH <sub>2</sub>	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N <sub>7</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.59</b>	NH <sub>2</sub>	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.60</b>	NH <sub>2</sub>	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.61</b>	NH <sub>2</sub>	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.62</b>	NH <sub>2</sub>	3-Br-4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> BrFN <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.63</b>	NH <sub>2</sub>	2-Cl-6-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClFN <sub>6</sub> OS <sub>2</sub>
<b>4.64</b>	NH <sub>2</sub>	Тіофен-2-іл	CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> OS <sub>3</sub>
<b>4.65</b>	NH <sub>2</sub>	5-NO <sub>2</sub> -C <sub>4</sub> H <sub>2</sub> O	H	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>7</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
<b>4.66</b>	NH <sub>2</sub>	3-NC <sub>5</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>7</sub> OS <sub>2</sub>

Комплексом сучасних методів аналізу встановлювали структуру синтезованих 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразидів (**4.31-4.66**).

На хромато-мас-спектрі сполуки **4.56** (рис. 4.13) (бруто-формула C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, мол. маса 417 а.о.м.) спостерігається пік псевдомолекулярного йону [MH]<sup>+</sup> з m/z 418.

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрі 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(3-метоксибензиліден)ацетогідразиду (**4.57**) (рис. 4.14) наявні сигнали протонів метинової групи, які фіксуються у вигляді синглету при 8,67 м.ч. (1H), протони ароматичного циклу у вигляді синглету при 7,42 (1H) мультиплету 7,32 (2H), дублету 7,06 (1H), сигнали тіофенового кільця, які реєструються в спектрі у вигляді двох дублетів при 7,40 м.ч. (1H) та 6,91 м.ч. (1H) і триплету (1H, 7,11 м.ч.), протони аміногрупи фіксуються у вигляді синглету при 5,95 м.ч.

(2H), протони метильних груп реєструються у вигляді двох синглетів при 3,79 (2H), 3,75 м.ч. (2H).

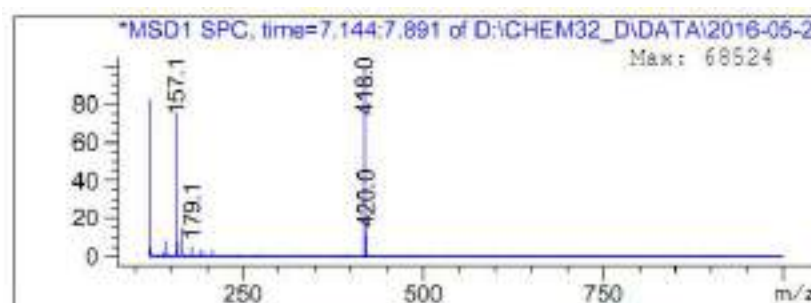


Рис. 4.13. Фрагмент хромато-мас-спектру 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(2-нітробензиліден)ацетогідразиду (**4.56**)

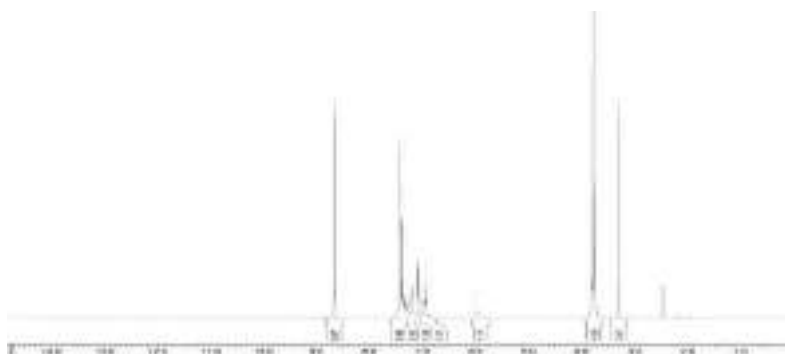


Рис. 4.14.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(3-метоксибензиліден)ацетогідразиду (**4.57**)

**4.31.** Вихід 70,3%;  $t_{\text{пл}}$  56-58 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  11.21 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.20 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.74-7.70 (m, 2H, H-2,6, C $_6$ H $_5$ ), 7.53 – 7.39 (m, 4H, H-3,4,5, C $_6$ H $_5$ , NH triazol), 7.32 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.16 (s, 2H, CH $_2$ ), 4.08 (s, 2H, S-CH $_2$ ); CHNS розраховано для (C $_{16}$ H $_{15}$ N $_5$ OS $_2$ ) : знайдено C% 53.70, H% 4.21, N% 19.56, S% 17.96; вираховано C% 53.76, H% 4.23, N% 19.59, S% 17.94 МН 357.

**4.32.** Вихід 78,8%;  $t_{\text{пл}}$  114-116 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ =ppm):  $\delta$  11.41 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.29 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.74 – 7.63 (m, 2H, H-3,6, 2-Br-C $_6$ H $_4$ ), 7.49 (s, 1H, NH triazol), 7.36 (t, 1H, H-5, 2-Br-C $_6$ H $_4$ ), 7.32 – 7.22 (m,

2H, 1H, H-3, thiophen, H-4, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.90 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено C% 44.12, H% 3.25, N% 16.09, S% 14.72; вираховано C% 44.04, H% 3.23, N% 16.05, S% 14.70 МН 436.

**4.33.** Вихід 69,5%; t.пл. 188-190<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.54 (s, 1H, C-NH-N=CH), 10.58 (s, 1H, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.06 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.60 – 7.54 (m, 1H, H-6, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.47 (s, 1H, NH triazol), 7.34 – 7.25 (m, 2H, H-3, thiophen, H-4 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.98 – 6.87 (m, 3H, H-5, thiophen, H-3,5, 2-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 51.37, H% 4.03, N% 18.69, S% 17.13; вираховано C% 51.46, H% 4.05, N% 18.75, S% 17.17 МН 373.

**4.34.** Вихід 73,2%; t.пл. 180-182<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.20 (s, 1H, C-NH-N=CH), 9.55 (s, 1H, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.21 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.57 – 7.53 (m, 2H, H-2,6, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.46 (s, 1H, NH triazol), 7.28 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.95 – 6.84 (m, 3H, H-5, thiophen, H-3,5, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>): знайдено C% 51.52, H% 4.08, N% 18.81, S% 17.19; вираховано C% 51.46, H% 4.05, N% 18.75, S% 17.17 МН 373.

**4.35.** Вихід 74,1%; t.пл. 161-163<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.41 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.17 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.73 – 7.63 (m, 1H, H-3, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.56 – 7.50 (m, 1H, H-6, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.49 (s, 1H, NH triazol), 7.45 – 7.38 (m, 2H, H-4,5, 2-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.32 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено C% 49.12, H% 3.63, N% 17.91, S% 16.39; вираховано C% 49.04, H% 3.60, N% 17.87, S% 16.36 МН 391.

**4.36.** Вихід 78,9%; t.пл. 189-191<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.20 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.21 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.67 – 7.57 (m, 4H, H-2,3,5,6, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.48 (s, 1H, NH triazol), 7.29 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.77 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>): знайдено C% 49.12, H% 3.62,

N% 17.89, S% 16.38; вираховано C% 49.04, H% 3.60, N% 17.87, S% 16.36 МН 391.

**4.37.** Вихід 76,7%; т.пл. 166-168<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.22 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.19 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.80 – 7.73 (m, 2H, H-2,6, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.50 (s, 1H, NH, triazol), 7.30 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.22-7.19 (m, 2H, H-3,5, 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.89 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.05 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено C% 51.25, H% 3.78, N% 18.68, S% 17.12; вираховано C% 51.19, H% 3.76, N% 18.65, S% 17.08 МН 375.

**4.38.** Вихід 76,6%; т.пл. 85-87<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.19 (s, 1H, C-NH-N=CH), 7.99 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.49 (s, 1H, NH triazol), 7.39 (d, 1H, H-6, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.35 (t, 1H, H-5, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.28 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.16 (t, 1H, H-2, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.98 – 6.89 (m, 2H, H-4, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено C% 52.72, H% 4,45, N% 18,09, S% 16,57; вираховано C% 52.69, H% 4.42, N% 18.07, S% 16.55 МН 387.

**4.39.** Вихід 72,6%; т.пл. 124-126<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.38 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.59 (s, 1H C-NH-N=CH), 8.03 (d, 1H, H-6, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.97 (d, 1H, H-3, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.73 – 7.59 (m, 2H, H-4,5, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.51 (s, 1H, NH, triazol), 7.30 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.10 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено C% 47,79, H% 3,53, N% 20,90, S% 15,91; вираховано C% 47.75, H% 3.51, N% 20.88, S% 15.93 МН 402.

**4.40.** Вихід 70,9%; т.пл. 98-100<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.25 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.50 – 8.45 (m, 1H, H-2 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.32 (s, 1H C-NH-N=CH), 8.12 (d, 1H, H-4, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.06 (d, 1H, H-6, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.70 (t, 1H, H-5, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.47 (s, 1H, NH triazol), 7.31 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.89 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.80 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, S-

CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 47,70, Н% 3,53, N% 20,91, S% 15,96; вираховано С% 47.75, Н% 3.51, N% 20.88, S% 15.93 МН 402.

**4.41.** Вихід 78,8%; т.пл. 121-123<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.20 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.21 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.60 – 7.53 (m, 2H, H-2,6, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.49 (s, 1H, NH, triazol), 7.29 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 6.76 – 6.68 (m, 2H, H-3,5, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 4.13 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.03 (s, 6H, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 53,91, Н% 5,05, N% 20,99, S% 16,03; вираховано С% 53.98, Н% 5.03, N% 20.98, S% 16.01 МН 400.

**4.42.** Вихід 68,7%; т.пл. 106-108<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.24 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.29 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.51 (s, 1H, NH triazol), 7.47– 7.44 (m, 1H, H-6, 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.32 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.16 – 7.06 (m, 2H, H-3,5, 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.90 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3H, C<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3H, C<sup>4</sup>-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 56,12, Н% 4,99, N% 18,20, S% 16,61; вираховано С% 56.08, Н% 4.97, N% 18.17, S% 16.64 МН 385.

**4.43.** Вихід 75,3%; т.пл. 131-132<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.27 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.30 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.49 (s, 1H, NH triazol), 7.33 – 7.25 (m, 2H, H-6, 2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, H-3, thiophen), 7.18 (t, 1H, H-5 2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.10 (d, 1H, H-4, 2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.29 – 2.25 (m, 6H, 2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 51,84, Н% 4,57, N% 16,79, S% 15,40; вираховано С% 51.78, Н% 4.59, N% 16.77, S% 15.36 МН 417.

**4.44.** Вихід 79,9%; т.пл. 167-169<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.21 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.17 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.54 – 7.50 (m, 1H, H-6, 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.47 (s, 1H, NH triazol), 7.33 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.89 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.33 – 2.28 (m, 6H, 3,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) :



знайдено С% 51,87, Н% 4,62, N% 16,81, S% 15,38; вираховано С% 51.78, Н% 4.59, N% 16.77, S% 15.36 МН 417.

**4.45.** Вихід 74,8%; т.пл. 140-142<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.23 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.07 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.48 (s, 1H, NH triazol), 7.30 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.23 (d, 2H, H-2,6, 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.01 (t, 1H, H-4, 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.05 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.28 (s, 6H, 3,5-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 51,74, Н% 4,56, N% 16,76, S% 15,39; вираховано С% 51.78, Н% 4.59, N% 16.77, S% 15.36 МН 417.

**4.46.** Вихід 68,0%; т.пл. 148-150<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.20 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.22 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.85 (t, 1H, H-2, 3-Br-4-F-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.66 (d, 1H, H-6, 3-Br-4-F-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.49 (s, 1H, NH triazol), 7.32 – 7.22 (m, 2H, H-3, thiophen, H-5 3-Br-4-F-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.90 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.76 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.06 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrFN<sub>5</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 42,36, Н% 2,86, N% 15,44, S% 14,09; вираховано С% 42.30, Н% 2.88, N% 15.41, S% 14.11 МН 454.

**4.47.** Вихід 67,2%; т.пл. 111-113<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 10.83 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.58 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.80 (d, 1H, H-5, N-CH-thiophen), 7.48 (s, 1H, NH triazol), 7.43 (d, 1H, H-3, N-CH-thiophen), 7.32 (d, 1H, H-3, CH<sub>2</sub>-thiophen), 7.23 (d, 1H, H-4, N-CH-thiophen), 6.92 (d, 1H, H-5, CH<sub>2</sub>-thiophen), 6.79 (d, 1H, H-4, CH<sub>2</sub>-thiophen), 4.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.09 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>OS<sub>3</sub>) : знайдено С% 46,31, Н% 3,61, N% 19,29, S% 26,49; вираховано С% 46.26, Н% 3.60, N% 19.27, S% 26.46 МН 363.

**4.48.** Вихід 74,2%; т.пл. 158-160<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.31 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.16 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.72 (d, 2H, H-4, furan), 7.47 (s, 1H, NH triazol), 7.29 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.16 (d, 2H, H-3, furan), 6.90 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 4.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.08 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 42,92, Н% 3,07, N% 21,47, S% 16,36; вираховано С% 42.85, Н% 3.08, N% 21.42, S% 16.34 МН 392.

**4.49.** Вихід 71,2%; т.пл. 101-103<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.01 (s, 1H, C-NH-N=CH), 9.07 (t, 1H, H-2, pyridine), 8.62 (d, 1H, H-4, pyridine), 8.37 (s, 1H C-NH-N=CH), 8.32-8.28 (m, 1H, H-6, pyridine), 7.51 (s, 1H, NH triazol), 7.45– 7.40 (m, 1H, H-5, pyridine), 7.25 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.91 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.80 (d, 1H, H-4, thiophen), 4.16 – 4.09 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 50,29, Н% 3,91, N% 23,48, S% 17,92; вираховано С% 50.26, Н% 3.94, N% 23.45, S% 17.89 МН 358.

**4.50.** Вихід 81,3%; т.пл. 162-164<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.41 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.29 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.74 – 7.63 (m, 2H, H-3,6, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.58 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.36 (t, 1H, H-4, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.26 (t, 1H, H-5, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.92 (d, 1H, H-5, CH<sub>2</sub>-thiophen), 6.79 (, 1H, H-4, CH<sub>2</sub>-thiophen), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 42,72, Н% 3,34, N% 18,58, S% 14,22; вираховано С% 42,58, Н% 3,35, N% 18,62, S% 14,21 МН 451.

**4.51.** Вихід 68,3%; т.пл. 203-205<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.54 (s, 1H, C-NH-N=CH), 10.58 (s, 1H, OH), 8.06 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.58 – 7.48 (m, 2H, H-3, thiophen, H-6, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.30 (d, 1H, H-4, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.98 – 6.87 (m, 2H, H-5, 2-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.93 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 49,41, Н% 4,13, N% 21,63, S% 16,54; вираховано С% 49,47, Н% 4,15, N% 21,63, S% 16,51 МН 388.

**4.52.** Вихід 74,3%; т.пл. 184-186<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.19 (s, 1H, C-NH-N=CH), 9.54 (s, 1H, OH), 8.21 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.58 – 7.49 (m, 3H, H-3, thiophen, H-2,6, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.96 – 6.85 (m, 3H, H-5, thiophen, H-3,5, 4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 49,38, Н% 4,15, N% 21,57, S% 16,53; вираховано С% 49,47, Н% 4,15, N% 21,63, S% 16,51 МН 388.

**4.53.** Вихід 76,0%; т.пл. 179-181<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.51 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.32 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.68 – 7.60 (m, 1H, H-6, 2-

F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.58 – 7.44 (m, 2H, H-3, thiophen, H-4, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.32 (t, 1H, H-5, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.11 (d, 1H, H-3, 2-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.92 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.93 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 49,34, Н% 3,85, N% 21,55, S% 16,41; вираховано С% 49,22, Н% 3,87, N% 21,52, S% 16,42 МН 390.

**4.54.** Вихід 79,8%; т.пл. 67-69<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.14 (s, 1H, C-NH-N=CH), 7.98 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.58 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.43 (d, 1H, H-6, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33 (t, 1H, H-5, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.16 (t, 1H, H-2, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.98 – 6.90 (m, 2H, H-4, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H-5, thiophen), 6.81 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.94 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 50,61, Н% 4,53, N% 20,90, S% 15,95; вираховано С% 50,73, Н% 4,51, N% 20,88, S% 15,93 МН 402.

**4.55.** Вихід 61,3%; т.пл. 194-196<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.19 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.21 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.60 – 7.51 (m, 3H, H-2,6, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H-3, thiophen), 7.12 – 7.05 (m, 2H, H-2,6, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.89 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.97 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.95 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 51,92, Н% 4,85, N% 20,24, S% 15,38; вираховано С% 51,90, Н% 4,84, N% 20,18, S% 15,40 МН 416.

**4.56.** Вихід 75,4%; т.пл. 168-170<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.38 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.56 (s, 1H C-NH-N=CH), 8.03 (d, 1H, H-6, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.97 (d, 1H, H-3, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.73 – 7.59 (m, 2H, H-4,5, 2-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.57 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.90 (d, 1H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 46,12, Н% 3,61, N% 23,51, S% 15,40; вираховано С% 46,03, Н% 3,62, N% 23,49, S% 15,36 МН 417.

**4.57.** Вихід 82,7%; т.пл. 174-176<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 8.67 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.56 – 7.28 (m, 2H, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1H, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, d, 1H, thiophen), 7.11 (t, 2H, H-4, thiophen), 7.06 (d, 1H, 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 6.91 (d, 1H, H-

5, thiophen), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 46,12, Н% 3,61, N% 23,49, S% 15,32; вираховано С% 46,03, Н% 3,62, N% 23,49, S% 15,36 МН 417.

**4.58.** Вихід 73,5%; t.пл. 196-198<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.19 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.20 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.62 – 7.54 (m, 3H, H-2,6, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, H-3, thiophen), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.77 (d, 2H, H-4, thiophen), 6.72 – 6.65 (m, 2H, H-3,5, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 52,17, Н% 5,07, N% 23,63, S% 15,48; вираховано С% 52,03, Н% 5,09, N% 23,60, S% 15,43 МН 415.

**4.59.** Вихід 67,7%; t.пл. 111-113<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.25 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.32 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.56 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.48– 7.45 (m, 1H, H-6, 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.17 – 7.08 (m, 2H, H-3,5, 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 2.33 (s, 3H, C<sup>2</sup>-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, C<sup>4</sup>-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 53,84, Н% 5,01, N% 20,93, S% 16,04; вираховано С% 53,98, Н% 5,03, N% 20,98, S% 16,01 МН 400.

**4.60.** Вихід 75,8%; t.пл. 148-150<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.51 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.07 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.58 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.29 (d, 1H, H-6, 2,3-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.12 (t, 1H, H-5, 2,3-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.95 – 6.85 (m, 2H, H-4, 2,3-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 6H, 2,3-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 49,87, Н% 4,63, N% 19,45, S% 14,85; вираховано С% 49,98, Н% 4,66, N% 19,43, S% 14,83 МН 432.

**4.61.** Вихід 74,8%; t.пл. 147-149<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.17 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.18 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.55 (d, 1H, H-3, thiophen), 6.92– 6.87 (m, 3H, H-2,6, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, H-5, thiophen), 6.77 (d, 2H, H-4, thiophen), 6.46 (t, 1H, H-4, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 5.94 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.22 (s, 2H,

CH<sub>2</sub>), 3.98 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 6H, 3,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 49,90, Н% 4,64, N% 19,47, S% 14,87; вираховано С% 49,98, Н% 4,66, N% 19,43, S% 14,83 МН 432.

**4.62.** Вихід 81,4%; t.пл. 145-147<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.21 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.22 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.85 (t, 1H, H-2, 3-Br-4-F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.66 (d, 1H, H-6, 3-Br-4-F- C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.27 (d, 1H, H-5, 3-Br-4-F- C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> ), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.78 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 41,02, Н% 3,03, N% 17,93, S% 13,64; вираховано С% 40,94, Н% 3,01, N% 17,91, S% 13,66 МН 469.

**4.63.** Вихід 79,2%; t.пл. 157-159<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.63 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.35 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.58 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.40 – 7.27 (m, 2H, H-3,4, 2-Cl-6F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.21 (d, 1H, H-5, 2-Cl-6F-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 6.91 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.93 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.96 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>6</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 45,07, Н% 3,30, N% 19,81, S% 15,07; вираховано С% 45,23, Н% 3,32, N% 19,78, S% 15,09 МН 424.

**4.64.** Вихід 60,5%; t.пл. 98-100<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 10.81 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.60 (s, 1H C-NH-N=CH), 7.82 (d, 1H, H-5, N-CH-thiophen), 7.58 (d, 1H, H-3, CH<sub>2</sub>-thiophen), 7.45 (d, 1H, H-3, N-CH-thiophen), 7.34 (d, 1H, H-3, CH<sub>2</sub>-thiophen), 7.25 (d, 1H, H-4, N-CH-thiophen), 6.90 (d, 1H, H-5, CH<sub>2</sub>-thiophen), 6.76 (d, 1H, H-4, CH<sub>2</sub>-thiophen), 5.95 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.23 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>); CHNS розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>OS<sub>3</sub>) : знайдено С% 45,98, Н% 4,11, N% 21,45, S% 24,52; вираховано С% 45,90, Н% 4,11, N% 21,41, S% 24,51 МН 392.

**4.65.** Вихід 67,6%; t.пл. 145-147<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.33 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.19 (s, 1H, C-NH-N=CH), 7.74 (d, 2H, H-4, furan), 7.56 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.18 (d, 2H, H-3, furan), 6.92 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.79 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.94 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.99 (s, 2H, S-

CH<sub>2</sub>)CHNS розраховано для (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>) : знайдено С% 41,15, Н% 3,24, N% 24,04, S% 15,78; вираховано С% 41,27, Н% 3,22, N% 24,06, S% 15,74 МН 407.

**4.66.** Вихід 58,3%; т.пл. 129-131<sup>0</sup>С ; <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ=ppm): δ 11.03 (s, 1H, C-NH-N=CH), 9.08 (t, 1H, H-2 pyridine), 8.61 (d, 1H, H-4, pyridine), 8.39 (s, 1H, C-NH-N=CH), 8.33-8.29 (m, 1H, H-6, pyridine), 7.54 (d, 1H, H-3, thiophen), 7.48 – 7.40 (m, 1H, H-5, pyridine), 6.93 (d, 2H, H-5, thiophen), 6.81 (d, 2H, H-4, thiophen), 5.96 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>)CHNS розраховано для (C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>OS<sub>2</sub>) : знайдено С% 48,27, Н% 4,03, N% 26,23, S% 17,20; вираховано С% 48,24, Н% 4,05, N% 26,25, S% 17,17 МН 373.

#### 4.4 Опис експериментів

*Синтез N-(3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)ацетамідів (4.1-4.7), N-ацетил-N-(3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)ацетамідів (4.8-4.13).* В тефлонову посудину додають 0,01 моль 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.49-2.53, 2.56**) та 15 мл оцтового ангідриду. Посудину завантажують до системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave за таких умов: температура реакційної суміші – 150<sup>0</sup>С, MW≈700 Вт, час реакції 15 хв. Суміш, що утворилася, випаровують, промивають діетиловим етером.

*Синтез N-ацетил-N-(3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)ацетамідів (4.8-4.13).* В тефлонову посудину додають 0,01 моль тіолу (**2.4, 2.21-2.24**) та 15 мл оцтового ангідриду. Посудину завантажують до системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave з такими умовами: температура реакційної суміші – 150<sup>0</sup>С, MW≈700 Вт, час реакції 45 хв. Суміш, що утворилася випаровують, промивають діетиловим етером.

*Синтез 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів (4.19-4.30).* В термостійкій колбі об'ємом 50 мл до 0,01 моль вихідного тіолу **2.4** додають 0,01 моль ароматичної (бензойна, 3-метоксибензойна, 4-метоксибензойна, 2-бромбензойна, 2-фторбензойна, 3-фторбензойна, 4-фтор-

бензойна, 2-бром-5-метоксибензойна, 2-хлор-4-нітробензойна) або гетероциклічної (2-піридинкарбонова, 3-піридинкарбонова, 4-піридинкарбонова) кислоти та 20 мл  $\text{POCl}_3$ . Реакцію здійснюють при кип'ятінні протягом 1 год. Суміш після охолодження виливають на лід та нейтралізують розчином амоніаку, після чого утворюється осад. Його відфільтровують, промивають диетиловим етером та висушують на повітрі. Перекристалізують з суміші 1-бутанол : ДМФА.

*Синтез 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразидів.* 0,01 Моль 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразид розчиняють при нагріванні в 20 мл і-пропілового спирту і  $\text{HCl}$ , додають 0,01 моль ароматичного або гетероциклічного альдегіду (бензальдегід, 2-бромбензальдегід, 2-гідроксибензальдегід, 4-гідроксибензальдегід, 2-хлорбензальдегід, 4-хлорбензальдегід, 4-фторбензальдегід, 3-метоксибензальдегід, 2-нітробензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-диметиламінобензальдегід, 2,4-диметилбензальдегід, 2,3-диметоксибензальдегід, 3,4-диметоксибензальдегід, 3,5-диметоксибензальдегід, 3-бром-4-фторбензальдегід, 2-хлор-6-фторбензальдегід) або гетероциклічного альдегіду (тіофен-2-карбальдегід, 5-нітрофуральдегід, піридин-3-карбальдегід), або кетону (4-метоксиацетофенону, 1-(тіофен-2-іл)етанону). Через 24 год осад, що утворився, відфільтровують та промивають діетиловим етером.

## ВИСНОВКИ

1. Досліджено вплив температури та часу нагрівання на утворення продуктів реакції ацилування похідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів з використанням системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave

2. Проведено циклізацію 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів взаємодією вихідного тіолу **2.4** та ароматичних і гетероциклічних кислот в середовищі фосфорхлороксиду.

3. Для створення нової бібліотеки 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразидів отримано нові іліденпохідні додаванням ароматичного або гетероциклічного альдегіду або кетону до відповідного ацетогідразиду **3.55** та **3.56**.

4. Будову отриманих речовин підтверджено на основі комплексу даних сучасних методів аналізу (елементного аналізу, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією, хромато-мас-спектрометріями (LC/MS та GC/MS))

За матеріалами розділу опубліковані роботи [**Ошибка! Источник ссылки не найден.**, 80, 83, 223].



## РОЗДІЛ 5

## БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ ТА 3-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ТІОЛУ

Проведення біологічного та фармакологічного аналізу похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-тіолу було з урахуванням вимог наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» та настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008» з обов'язковим дотриманням норм GLP «Належної лабораторної практики» [14, 15, 33, 35, 37, 39, 40, 146, 159, 287]. Щодо досліджень *in vivo* (з використанням лабораторних тварин), то вони погоджені та затверджені відповідними місцевими комісіями з використання тварин та етичної експертизи «Application to Committee on Animal Use and Ethical Review» з відповідальним підходом та з відсутністю безпідставного вчинення шкоди життю та здоров'ю тварин. Обробку отриманих даних щодо біологічних та фармакологічних досліджень проводили з використанням сучасних статистичних підходів та методів аналізу: персональній ПК з використанням ліцензійного пакету MS Office 365 ProPlus та «Statistica® 6.0». Для встановлення достовірності міжгрупових відмінностей використовували t-критерій Стьюдента, критерій узгодженості Колмогорова-Смирнова, U-критерій Уїтні-Манна та Крускала-Уолліса [27, 31]. Також було задіяно методи кореляційного аналізу та метод найменших квадратів.

## 5.1 Аналіз прогнозованої біологічної активності похідних 1,2,4-триазолів, що містять тіофен-2-ілметильний замісник

Наприкінці 2019 року людство зіткнулося з проблемою, яка за масштабом охопила всю земну кулю. Це гострий респіраторний коронавірус (SARS-CoV-2). Пошук нових ліків для лікування цієї тяжкої хвороби триває по цей день. Одним рішень є вакцинація. Але не припиняється пошук ліків, які могли б ефективно впливати на вірус SARS-CoV-2. Існує велика кількість завдань, які можна досліджувати для розробки нових препаратів від COVID-19, які включають як структурні, так і неструктурні білки. Було доведено, що основна протеаза ( $M^{pro}$ ) зберігається серед більшостей штамів коронавірусів і головним чином відповідає за реплікацію вірусу. Відомим є той факт, що розробка нових терапевтичних лікарських засобів традиційним методом є досить кропітким та дорогим у *in vivo* та *in vitro* дослідженнях, тому запропоновані комп'ютеризовані технології *in silico*, які допомагають утворити комплексний підхід до розробки нових препаратів набувають все більшого поширення. Таким чином, стало доцільним проведення скринінгу серед синтезованих речовин та виявлення потенційного інгібітора протеази  $M^{pro}$  COVID-19. Також, досліджено, чи задовольняють лідери правило п'яти Ліпінського (RO5) і властивості ADME-Tox [121].

Нещодавні дослідження довели, що основна протеаза  $M^{pro}$  SARS-CoV-2 складається з трьох доменів, а саме домену I (залишки 8–101), домену II (залишки 102–184) і домену III (залишки 201–303), як і інші коронавіруси,  $M^{pro}$  SARS-CoV-2 також складається з каталітичної діади Cys145-His41, розташованої в щілині між доменом I і доменом II, і саме ця діада демонструє протеазну активність.

Структуру лігандів намальовано і переведено у форматі SMILES було отримано за допомогою MarvinSketch, яка є у вільному доступі. Ліганди були перетворені у формат sdf за допомогою програмного забезпечення OpenBabel. Рентгенівська кристалографічна структура основної протеази ( $M^{pro}$ , PDB ID:

6LU7) COVID-19 була завантажена з бази даних Protein Data Bank (PDB). Структура білка була підготовлена шляхом видалення співкристалізованих молекул ліганду та води, і додавання полярних атомів водню разом із об'єднаними зарядами атомів Колмана.

Плагін DockingPie Vina в PyMOL використовувався для виконання дослідження стикування, візуалізації та конвертації білка і лігандів у формат pdbqt. Нативний ліганд N3 був обраний для виявлення центру Grid Box з координатами (X; Y; Z) –10,76; 12,56; 68,87 та розміром  $26 \times 26 \times 26$  Å. Потім параметри генетичного алгоритму використовували для виконання стикування за допомогою 10 прогонів стикування. Основі амінокислотні залишки (A:Cys145, A:Met165, A:Asn142, A:Leu141, A:Glu166, A:Gly143, A:Cys145, A:His164, A:Thr190, A:Gln189, A:His163, A:His41) які беруть участь у стикуванні були гнучкими.

Фармакокінетичні властивості, включаючи площу полярної поверхні та AlogP, спостерігали за допомогою веб-сервера SWISS ADME. Веб-сервер admetSAR використовувався для визначення поглинання, розподілу, метаболізму, виведення та токсичності лігандів.

Як потенційні ліганди обрали сполуки різних класів похідних 1,2,4-триазолів, що містять тіофен-2-ілметильний замісник (рис. 5.1).

На рис. 5.2 зображено графік енергії зв'язування обраних лігандів та їх прогнозоване значення рКі. Віртуальний скринінг показав лише дві сполуки, які мали вищу енергію зв'язку ніж ліганд порівняння inhibitor N3 (N-[(5-метилізоксазол-3-іл)карбоніл]аланіл-L-валіл-N~1~-((1R,2Z)-4-(бензилокси)-4-оксо-1-[[3R)-2-окспіролідін-3-іл]метил}бут-2-еніл)-L-лейцинамід), значення якого дорівнювало –7,821 ккал/моль. Сполука **3.16** мала значення вільної енергії ( $\Delta G$ ) –7,936 ккал/моль, а сполука **3.18** –7,853 ккал/моль.

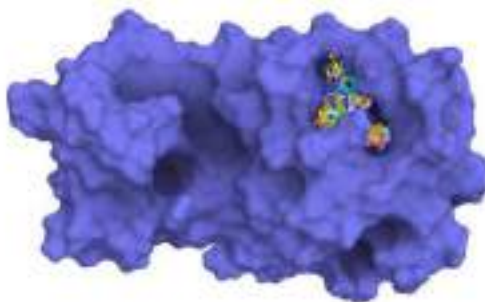


Рис. 5.1. Кристалічна структура  $M^{pro}$  COVID-19 та конфорація похідних 1,2,4-триазолів, що містять тіофен-2-ілметильний замісник після докінгу

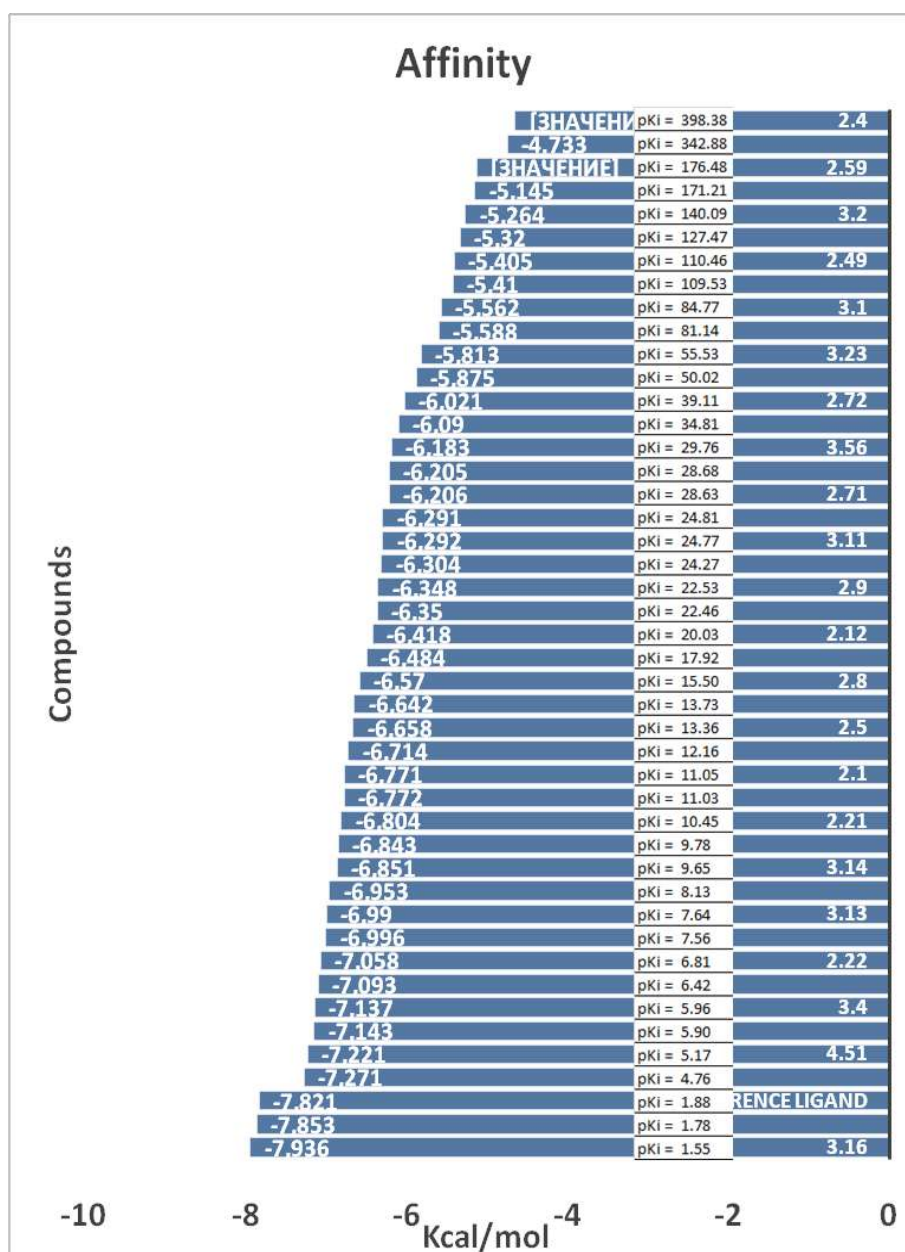


Рис. 5.2. Оцінки стикування досліджуваних похідних 1,2,4-триазолів, що містять тіофен-2-ілметильний замісник

Доведено, що більшість лігандів з найвищими оцінками докінгу блокували активний сайт M<sup>pro</sup> SARS-CoV-2, зв'язуючись з амінокислотними залишками Glu 166 і Cys 14. Сполуки **3.16** і **3.18** мають як гідрофобні групи (тіофен, тіометиленовий лінкер, фторфеніл, триазол), так і полярні замісники, що можуть бути донорами або акцепторами водневого зв'язку.

Взаємодія сполуки **3.16** з протеазою продемонструвала високу афінність зв'язування, оскільки вписується всередину внутрішньої ділянки протеази на межі між доменом I і доменом II. Основна взаємодія між сполукою **3.16** і білком 6LU7 характеризується п'ятьма водневими зв'язками:

– між гідроксильною групою сполуки **3.16** та групою NH (імідазольне кільце) залишку His41 і C=O групи залишку His164 з відстанню 2.9 Å та 2.2 Å відповідно;

– акцептором водневого зв'язку виступає карбонільна група для двох аміногруп Ser144 (2.2 Å) та Cys145 (2.3 Å).

– амінокислотний залишок Glu166 зв'язується з NH групою з відстанню 2.5 Å.

Також були присутні Pi-Pi T-образні взаємодії для імідазольного ароматичного кільця His41 між 2-гідроксифенілом та 4-фторфенілом та гідрофобний зв'язок між 2-гідроксифенілом та Met165 (рис. 5.3).

Розташування ліганду **3.18** у активному сайті білка обумовлено взаємодією переважно із тими залишками, що описані вище. Для стабілізації комплексу приймають участь водневі зв'язки Glu166 (2.2 Å) з NH-CH<sub>2</sub> лінкером, карбонільної групи **3.18** з Ser (2.5 Å) і Gly (2.4 Å). У свою чергу 4-фторфенільне та 4-метоксифенільне кільця зв'язуються з His41 за рахунок Pi-Pi T-подібної взаємодії. Також залишок His41 утворює гідрофобні контакти з метилом у метоксі групі. Pi-сульфур зв'язок спостерігався для тіометиленового лінкеру та залишку His163 (рис. 5.4).

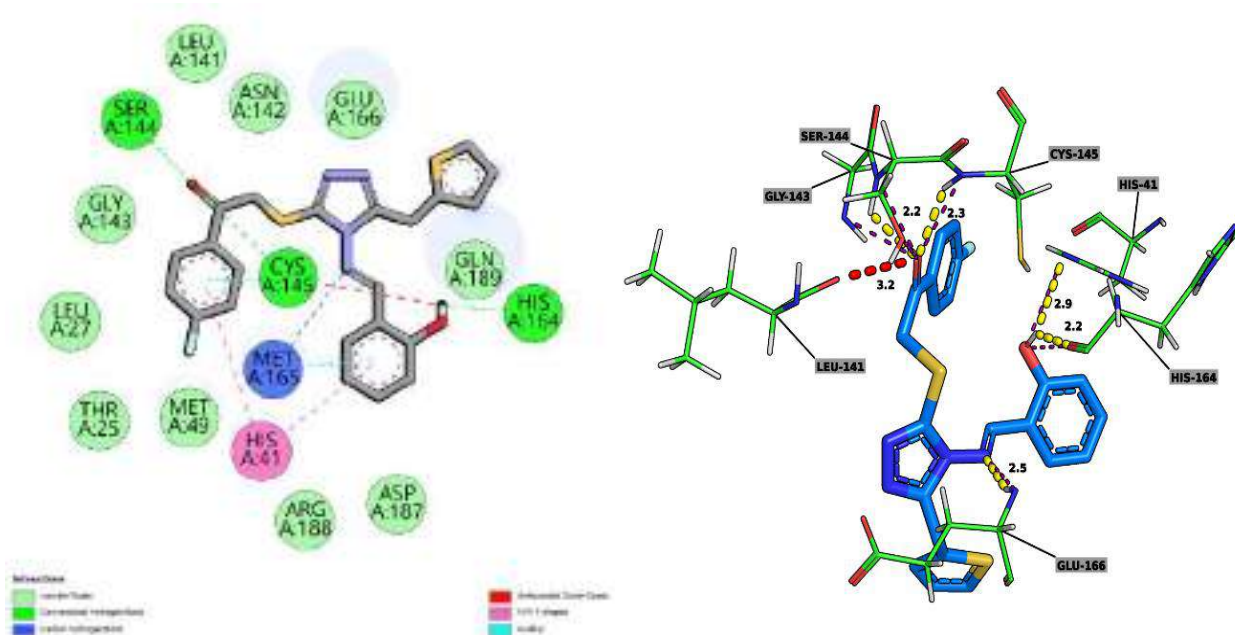


Рис. 5.3. 2D та 3D поверхня взаємодії гідрофобних і Н-зв'язків для ліганду **3.16** та протеази 6LU7

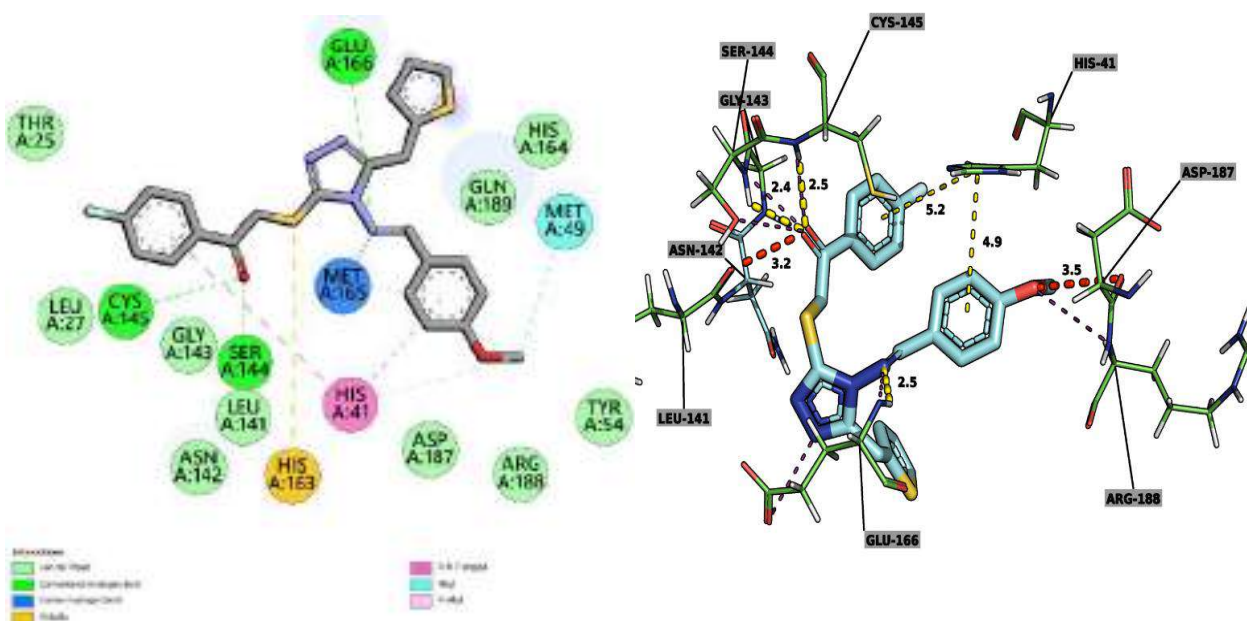


Рис. 5.4. Візуалізація док-аналізу зв'язування 1N3U зі сполукою **3.18** з M<sup>pro</sup> COVID-19

Далі було перевірено фармакінетику ADME, поглинання, розподіл, виведення та токсичність вибраних біологічно активних сполук за допомогою швейцарського сервера admetSAR, результати яких наведено в табл. 5.1-5.3.

Сполуки **3.16** та **3.18** продемонстрували властивості, що вказують на їх потенціал для використання як терапевтичних засобів. Їх молекулярні маси становили менше 500 Дальтон, і вони демонстрували менше п'яти донорів водневих зв'язків і менше десяти акцепторів. Значення ALogP також відповідали правилу Ліпінського (табл. 5.1). Площа полярної поверхні для двох досліджуваних хітів 3.16 та 3.18 дорівнювала 133.91 Å<sup>2</sup> та 122.91 Å<sup>2</sup> відповідно, що вказує на прийнятну проникність молекул у мембрани.

*Таблиця 5.1*

#### Аналіз схожості сполук **3.16** та **3.18** з ліками

Показники схожості з ліками	Сполука <b>3.16</b>	Сполука <b>3.18</b>
TPSA	133.91 Å <sup>2</sup>	122.91 Å <sup>2</sup>
Молекулярна вага	452,54	466,56
AlogP	4.63	4.94
Акцептор Н-зв'язку	8	8
Донор Н-зв'язку	1	0
Обертів зв'язки	8	9
Порушення правила Ліпінського	ні	ні

Аналізуючи параметри поглинання та розподілу, було виявлено, що всі ліганди позитивно впливають на кишкову абсорбцію людини та проходять гематоенцефалічний бар'єр (табл. 5.2). Однак вони були не проникними через Сасо-2 та мали низьку біодоступність при пероральному прийомі. Жоден з лігандів не був субстратом Р-глікопротеїну, але всі вони були інгібіторами Р-глікопротеїну.

**Фармакокінетичний профіль поглинання, метаболізму і розподілу  
досліджуваних сполук 3.16, 3.18**

Прогнозова- ний профіль ADMET	Сполука <b>3.16</b>	Сполука <b>3.18</b>	Прогнозова- ний профіль ADMET	Сполука <b>3.16</b>	Сполука <b>3.18</b>
	значення /ймовірність	значення /ймовірність		значення /ймовірність	значення /ймовірність
Кишкова абсорбція людини	+/0,9938	+/0,9958	інгібітор Р-глікопротеїну	+/0,6327	+/0,8100
САСО-2	-/0,8282	-/0,7148	Р-гліко- протеїновий субстрат	-/0,6680	-/0,6428
Гематоенце- фалічний бар'єр	+/0,9250	+/0,8500	СYP3A4 субстрат	+/0,6008	+/0,6387
Біодоступ- ність для людини при пероральному прийомі	-/0,6143	-/0,6429	СYP2C9 субстрат	-/1,0000	-/0,8054
Субклітинна локалізація (мітохондрії)	+/0,6757	+/0,5954	СYP2D6 субстрат	-/0,8416	-/0,8282
Інгібітор OATP2B1	-/0,7172	-/1,0000	інгібування СYP3A4	+/0,6704	+/0,6284
Інгібітор OATP1B1	+/0,8507	+/0,8672	інгібування СYP2C9	+/0,6059	+/0,7231
Інгібітор OATP1B3	+/0,9361	+/0,9382	інгібування СYP2C19	+/0,6540	+/0,8530
Інгібітор MATE1	-/0,8600	-/0,9200	інгібування СYP2D6	-/0,8285	-/0,7140
інгібітор OCT2	-/0,6000	-/0,5750	інгібування СYP1A2	+/0,6969	+/0,8616
Інгібітор BSEP	+/0,9488	+/0,9801	–	–	–



Ліганди **3.16** та **3.18** розподілені в мітохондріальних субклітинних ділянках. Зв'язування їх з переважною більшістю транспортних білків плазми становило >80%. Обидва ліганди були субстратами CYP3A4, і жоден з них не був субстратом CYP2C9 та CYP2D6. Також ці сполуки можуть бути інгібіторами основних цитохромів P450, окрім CYP2D6 з вірогідністю >60%. Дослідження прогнозованої токсичності показало, що сполуки **3.16** та **3.18** мають III ступінь гострої токсичності при пероральному прийомі (табл. 5.3).

Обидва ліганди підтвердили токсичність у тесті Еймса з вірогідністю до 56%. Жоден з лігандів не був потенційним канцерогеном, і також вони показали високу токсичність для риб і токсичність ТП і високу вірогідність до інгібування hERG. Прогнозований LD<sub>50</sub> сполук для щурів коливався від 1,95 до 2,01 моль/кг.

Дослідження *in silico* показали, що всі досліджувані біологічно активні сполуки мають енергію зв'язування з M<sup>pro</sup> COVID-19 у діапазоні від -4,644 до -7,936 ккал/моль. Значення енергії зв'язування – 6 ккал/моль була притаманна 33 сполукам, що вважається верхнім пороговим значенням для дослідження зв'язування ліганду. Але зв'язування нативного ліганду N3 з двома каталітичними залишками (His41 і Cys145) вважалось основним фактором, що визначає здатність інгібітора пригнічувати активність протеази M<sup>pro</sup> COVID-19. Сполуки **3.16** та **3.18** мають кращу енергію зв'язування з M<sup>pro</sup> COVID-19 порівняно з іншими біологічно активними сполуками та лігандом порівняння N3 зі значеннями у -7,821 та -7,936 ккал/моль, прогнозованою константою інгібування (K<sub>i</sub>) у 1,78 і 1,55 відповідно. Також результати дослідження ADMET характеризують хіти **3.16** та **3.18** як потенційні інгібітори, що мають кілька корисних фізико-хімічних властивостей з точки зору сприятливих значень logP, і топологічної площі полярної поверхні. Прогноз токсичності вказує на потребу подальшого вивчення *in vitro/in vivo* або структурної модифікації. Наведені дані підтверджують можливість сполук **3.16** та **3.18** бути потенційними інгібіторами білка 6LU7, однак для підтвердження терапевтичної здатності лідерів в моделі *in vivo* необхідні подальші молекулярно-динамічні дослідження.

**Фармакокінетичний профіль токсичності досліджуваних сполук 3.16, 3.18**

Прогнозований профіль ADMET	Сполука 3.16	Сполука 3.18	Прогнозований профіль ADMET	Сполука 3.16	Сполука 3.18
	значення /ймовірність	значення /ймовірність		значення /ймовірність	значення /ймовірність
Мутагенез Еймса	+/0,5300	+/0,5600	гостра пероральна токсичність (с)	III/0,5812	III/0,5762
Гепатотоксичність	+/0,7051	+/0,5500	зв'язування з рецептором естрогену	+/0,8903	+/0,9228
Сенсибілізація шкіри	-/0,8215	-/0,8330	зв'язування з рецептором андрогену	+/0,5886	+/0,6461
Респіраторна токсичність	+/0,6889	+/0,6667	зв'язування з рецепторами щитоподібної залози	+/0,5975	+/0,7393
Репродуктивна токсичність	+/0,6111	+/0,6444	канцерогенність (бінарна)	-/0,8140	-/0,8038
Мітохондріальна токсичність	+/0,7750	+/0,7500	зв'язування ароматази	+/0,7727	+/0,7163
Нефротоксичність	+/0,5146	+/0,4722	водна токсичність для риб	+/0,9714	+/0,9703
Інгібування hERG	+/0,7214	+/0,7063	LD <sub>50</sub> моль/кг	1.95	2.01

## 5.2 Визначення гострої токсичності отриманих речовин

5.2.1 Визначення гострої токсичності *in vivo* експрес-методом за В. Б. Прозоровським. Визначення гострої токсичності *in vivo* було проведене на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ (завідувач кафедри – д. мед. н., професор Білай І. М., відповідальний виконавець – д. фарм. н., доцент Пругло Є. С).

Для вивчення гострої токсичності нових 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів використовували табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським [9, 18, 92]. Використання доз для введення тваринам обумовлювались розміщеними в логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD<sub>50</sub> та їх похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу. Для дослідження однієї дози речовини використовували 4 групи тварин по 2 тварини на дозу.

Проаналізувавши вихідні дані щодо гострої токсичності синтезованих речовин зроблено висновки, що всі сполуки відносяться до 4-го класу токсичності за К. К. Сидоровим (табл. 5.4).

Їх токсичність становить в межах 357±28 – 1250±220 мг/кг. Встановлено найтоксичнішу речовину серед досліджуваних, це 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.4**) його LD<sub>50</sub> становить 357±28 мг/кг. Щодо найменш токсичної сполуки 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.8**) то його LD<sub>50</sub> становить 1250±220 мг/кг.

Проаналізувавши дані щодо залежності гострої токсичності від будови досліджуваних речовин було виявлено ряд закономірностей (рис. 5.5).

Уведення в молекулу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу 3-нітробензиліденового (**2.11**) замісника, 4-диметиламінобензиліденового (**2.13**), 2-хлор-6-фторбензиліденового (**2.16**) призводить до збільшення гострої токсичності.

**Гостра токсичність 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів**

Сполука	$LD_{50} \pm S_{LD50}$ , мг/кг
<b>2.4</b>	357±28
<b>2.5</b>	995±173
<b>2.8</b>	1250±220
<b>2.9</b>	790±137
<b>2.11</b>	566±68
<b>2.13</b>	627±109
<b>2.14</b>	898±71
<b>2.15</b>	714±56
<b>2.16</b>	576±174
<b>2.17</b>	714±56
<b>2.18</b>	566±45
<b>2.19</b>	661±64

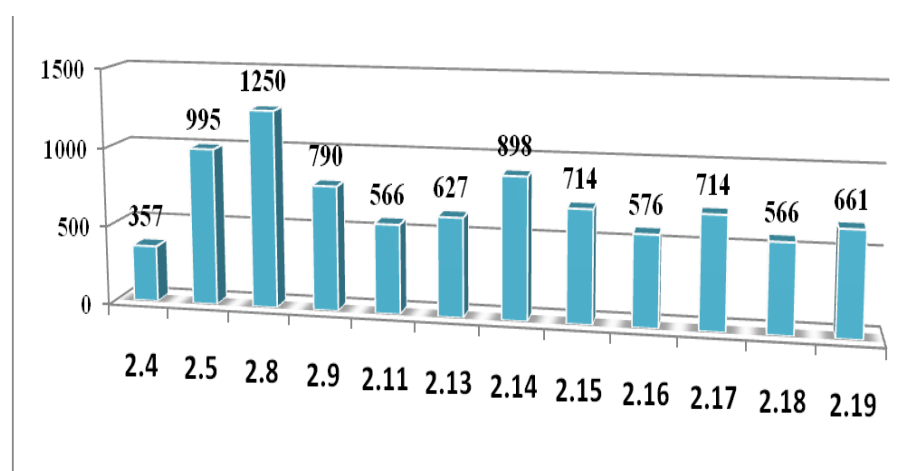


Рис. 5.5. Гостра токсичність 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

Заміна 2-хлор-6-фторбензиліденового замісника в молекулі 4-((2-хлор-6-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.16**) на 4-фторбензиліденовий (**2.8**), 3,4-дифторбензиліденовий (**2.14**), 4-метоксибензиліденовий (**2.9**), 3,5-диметоксибензиліденовий (**2.15**) приводить до подальшого зниження токсичності.

Уведення метильного замісника (**2.18, 2.19**) в молекули 4-(бензиліден-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 4-((4-фторбензиліден)-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу призводить до збільшення токсичності.

Аналіз результатів дослідження гострої токсичності 12 нових 4-(*R*-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів показав, що всі сполуки належать до 4-го класу токсичності за К.К. Сидоровим. Виявлено найбільш токсичну сполуку 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол та найменш токсичну речовину 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.8**).

5.2.2 Визначення гострої токсичності *in vivo* на моделі гідробіонтів даніо. Визначення гострої токсичності LC50 натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату проводили *in vivo* на моделі гідробіонтів даніо (*Danio rerio*) згідно з інструкцією OECD № 203 (Fish, Acute Toxicity Test) для тестування хімічних сполук (тест на гостру токсичність на рибах з 10.12.2009).

В експерименті використовували рибу 2-місячного віку довжиною  $11,8 \pm 0,1$  мм і масою  $2,6 \pm 0,2$  г. Концентрація досліджуваної сполуки становила від 5,0 до 100,0 мг/л. Дорослих *Danio rerio* зберігали у вентильованих акваріумах з вуглецевою фільтрованою водопровідною водою ( $pH=7,3 \pm 0,3$ ; 95% CI) при температурі  $26,5^\circ\text{C}$ . Цю збагачену киснем воду використовували для експериментів. Перед дослідом риби пройшли акліматизацію, смертність була не більше 1 особини на 500. Досліджувані водорозчинні сполуки розчиняли в дистильованій воді. Кожен міні-акваріум з певною дозою препарату містив не менше 7 особин *Danio rerio*. Під час експериментів риб

тримали на дієті протягом тестових 96 год, а їх смертність перевіряли кожні 24, 48, 72 і 96 год.

Ступінь токсичності досліджуваних сполук визначали за класифікацією Д. Р. Пасіно [222]. Риба вважається мертвою, якщо немає видимих рухів (наприклад, рухів зябрами) і якщо дотик до стебла хвоста не викликає реакції. Мертву рибу видаляли за допомогою спостереження та реєстрували смертність.

Гостра токсичність LC50 (96 год) 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату натрію становить 4,5364 мг/л. Кожні 24, 48, 72 і 96 год смертність вносилися в табл. 5.5.

Таблиця 5.5

### Залежність смертності Zebrafish від концентрації речовини

Концентрація, мг/л	Кількість смертей / %			
	24 год	48 год	72 год	96 год
5	0	2/29	2/29	3/42
10	0	0	1/14	0
18	0	0	0	2/29
34	0	0	1/14	2/29
65	0	1/14	0	1/14
100	0	1/14	0	2/29

Дослідивши смертність тварин через відповідні проміжки часу, можна зробити висновки про зв'язок «смертність - період часу». Табл. 5.5 показує, що найбільша смертність риби спостерігається в останній день спостереження (96 год). Це можна пояснити накопиченням сполуки в організмі тварин. (рис. 5.6).

Через 48 год настає гостре отруєння, про що свідчить загибель тварин при високих концентраціях. За отриманими даними побудовано графіки залежності концентрації від відсотка загибелі риби (рис. 5.7-5.9). Потім розраховували відповідні значення LC50 натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату.

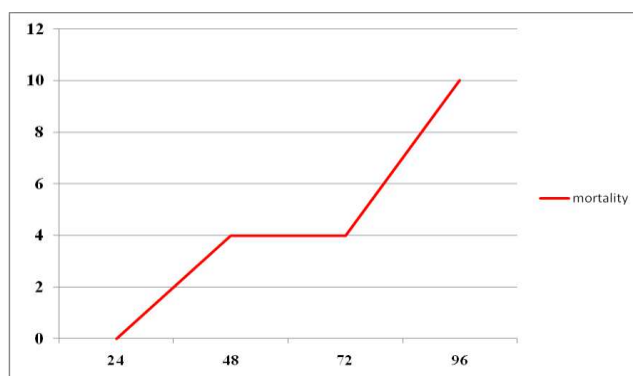


Рис. 5.6. Залежність смертності Zebrafish від часу

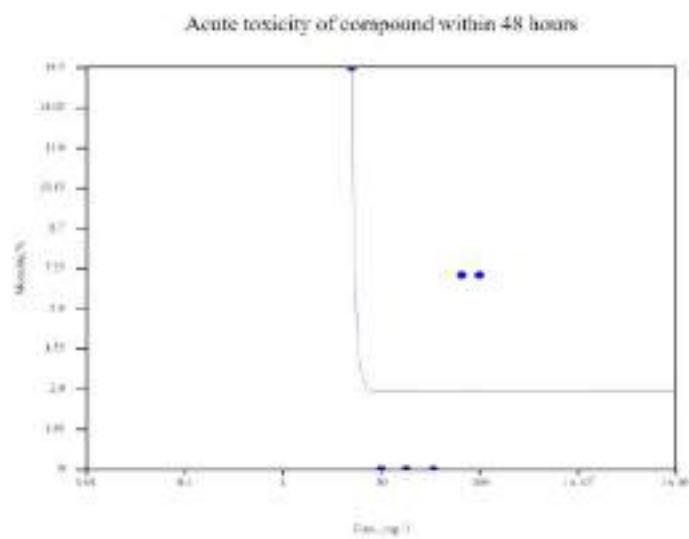


Рис. 5.7. Гостра токсичність сполук протягом 48 год

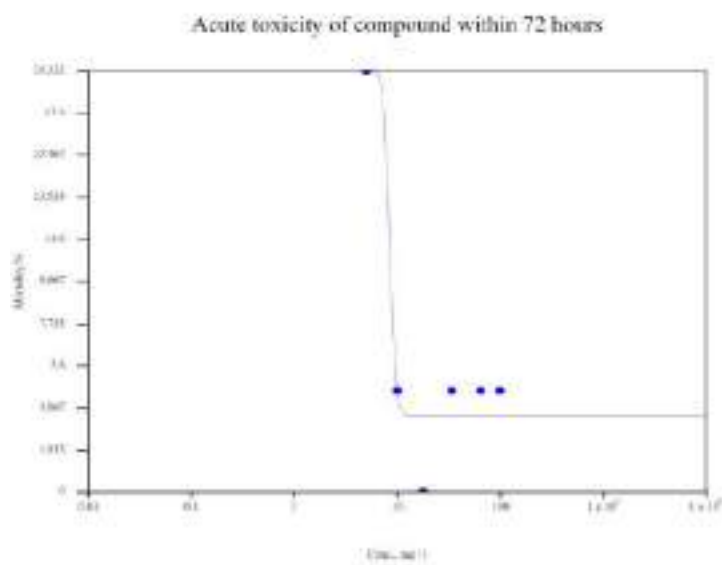


Рис. 5.8. Гостра токсичність сполук протягом 72 год

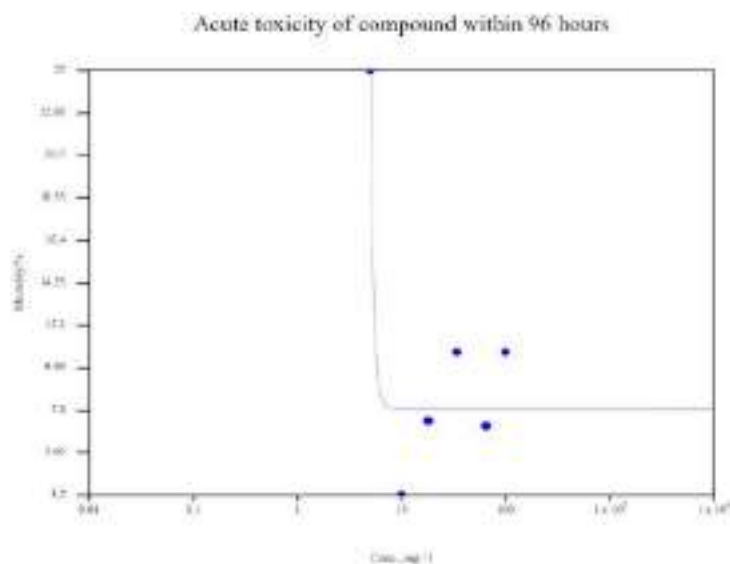


Рис. 5.9. Гостра токсичність сполук протягом 96 год

Проаналізувавши вихідні дані, можна зробити висновок, що гостра токсичність LC50 (48 год) досліджуваної сполуки становить 4,1129 мг/л, гостра токсичність LC50 (72 год) – 8,4888 мг/л, гостра токсичність LC50 (96 год) – 4,5364 мг/л.

Рівняння для розрахунку смертності з урахуванням певної концентрації сполуки через 96 год:






$$\text{Смертність (\%)} = 7,8506 + \frac{91,1372 - 7,8506}{1 + \left(\frac{\text{концентрація, мг/л}}{4,5364}\right)^{13,8741}}$$

За даними гострої токсичності LC50 (96 год) 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату натрію, який за класифікацією D. R. Passino та співавторів дозволяє віднести його до помірно токсичних сполук.

При низьких концентраціях (5-10 мг/л) досліджуваної речовини спостерігався екзофтальм (набряк в орбітальних ямках, що призводить до опуклості одного або обох очей). У деяких випадках спостерігалось посилення спонтанної активності (табл. 5.6).



## Візуальне спостереження за піддослідними тваринами після смерті

Концентрація, мг/л	96 год
5	
10	0
18	
34	
65	
100	

Клінічні ознаки в середньому діапазоні концентрацій (18-65 мг/л) відзначалися появою петехій (плями розміром з головку). У деяких особин спостерігалися гематоми (ділянка крові) внаслідок внутрішньошкірної або підслизової кровотечі у риб, а також надмірне утворення слизу.

Вплив високих концентрацій (100 мг/л) на водний організм риб *Danio rerio* викликав набряк черевної порожнини через накопичення рідини.

Гостра токсичність  $LC_{50}$  *in vivo* натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату була досліджена на водній моделі (на рибках *Danio rerio*). Найбільша смертність риби припадає на останній день спостереження (96 год), що зумовлено накопиченням речовини. Найбільша кількість смертей при мінімальній концентрації натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату. Гостра токсичність  $LC_{50}$  (96 год) досліджуваної речовини становить 4,5364 мг/л.

5.3 Вплив похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу на бактерії та грибки

Зараження організму бактеріями або грибами є дуже серйозним захворюванням, яке потрібно швидко і ефективно лікувати [115, 116, 141, 161, 170, 191, 194, 195, 238, 240, 243]. Резистентність мікроорганізмів до вже існуючих речовин спонукає вчених отримувати нові сполуки, з якими ці бактерії або гриби ще не стикались.

5.3.1 Дослідження протимікробної та протигрибкової активності сполук методом серійних розведень. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу проводили методом «серійних розведень» [36]. Для приготування серійних розведень використовували бульйон Мюлер-Хінтона в об'ємі 1 мл. Визначення МІК проводили при відсутності видимого росту в пробірці з МКП. Для визначення МБ<sub>ц</sub>К, МФцК спостерігали за відсутністю росту на агарі. Диметилсульфоксид використовували для розчинення сполук.

Бактерії використовували за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Для порівняння застосовували відомі препарати ХЛОРГЕКСЕДИН-ЗДОРОВ'Я® (Україна) та ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ® (Україна) [128].

Загалом було досліджено 92 речовини. Отриманий банк даних був проаналізований і на основі вихідного аналізу вибрано найбільш активні сполуки. Більшість сполук є бактеріонеутральними, але незважаючи на це знайдено досить вагомий результат.

Найбільш активною сполукою, яка проявляє протимікробну активність відносно *Staphylococcus aureus* є **2.4**. Вихідний тіол виявився найбільш ефективною сполукою серед тіолів проти грампозитивних бактерій.

Меншою активністю володіє 4-((1-(феніл)етиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.18**). При заміні 1-(феніл)-етиліденового

заміснику на тіофен-2-ілметиленовий (2.17) або 4-диметил-амінобензиліденовий (2.13) відбувається зниження біологічної активності.

Розгляд даних отриманих від дослідження протигрибкової активності тіолів слід також відмітити вихідний тіол 2.4, який за своїм ефектом не поступається Флуконазолу. Також уведення сполученого з аміногрупою тіофен-2-ілметиленового (2.17) або бензиліденового (2.5) замісника приводить до високого біологічного ефекту. Уведення 4-диметил-амінобензиліденового (2.13) замісника призводить до значного зниження активності. Загалом спостерігається тенденція до високої протигрибкової активності серед 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів.

Розглядаючи протимікробну активність 2-((4-R-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, слід виділити найбільш активну сполуку, яка проявляє протимікробну активність відносно *Staphylococcus aureus* – 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-ацетатна кислота (3.24). МІК 31,25 мкг/мл.

Уведення замісників, сполучених з аміногрупою в молекулу 3.24, наприклад, бензиліденового замісника (3.25) призводить до зменшення активності відносно *Staphylococcus aureus* та підвищення протимікробної дії відносно грам негативної бактерії *Escherichia coli*. МІК 62,5 мкг/мл.

Детальний аналіз протигрибкової дії 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот показує, що 2 нові синтезовані сполуки наближаються за дією до препарату порівняння Флуконазол. Сама ж 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (3.24) перевищує дію еталонного препарату. Для сполуки 3.25 МІК 31,25 мкг/мл, мінімальна фунгіцидна концентрація 31,25 мкг/мл. Уведення замість бензиліденового замісника 4-диметил-амінобензиліденовий (сполука 3.31) в молекулу 2-((4-(бензиліденаміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти приводить до підвищення протигрибкової активності (табл. 5.7).

**Результати протимікробної та протигрибкової активності  
похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу та  
3-(тіофен-2-ілметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-тіолу**

Сполука	Результати досліджень							
	Протимікробна активність						Проти-грибкова активність	
	<i>E. coli</i> АТСС 25922		<i>S. aureus</i> АТСС 25923		<i>P. aeruginosae</i> АТСС 27853		<i>C. albicans</i>	
	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МФЦК, МКГ/МЛ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хлор-гексидин	–	25,0	–	18,8	–	200	–	–
Флуконазол	–	–	–	–	–	–	15,6	31,25
<b>2.2</b>	125	250	125	250	62,5	125	62,5	125
<b>2.4</b>	125	250	7,8	15,6	62,5	125	15,6	15,6
<b>2.5</b>	125	125	125	250	62,5	125	15,6	15,6
<b>2.6</b>	250	250	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5
<b>2.8</b>	125	125	125	250	62,5	250	15,6	31,25
<b>2.9</b>	125	250	250	250	62,5	125	62,5	125
<b>2.10</b>	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125
<b>2.11</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	15,6	31,25
<b>2.12</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.13</b>	125	125	62,5	250	125	250	31,25	62,5
<b>2.14</b>	125	250	125	250	125	250	31,25	31,25
<b>2.15</b>	125	250	125	250	125	125	62,5	125
<b>2.16</b>	125	250	125	250	62,5	125	62,5	125
<b>2.17</b>	125	125	62,5	250	62,5	250	15,6	15,6
<b>2.18</b>	125	250	31,25	250	62,5	125	31,25	31,25
<b>2.19</b>	125	250	125	125	62,5	125	125	125

Продовж. табл. 5.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>2.20</b>	125	125	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.21</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
<b>2.22</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>2.23</b>	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.24</b>	125	250	62,5	125	125	250	31,25	62,5
<b>2.29</b>	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
<b>2.30</b>	125	250	125	250	125	250	62,5	125
<b>2.31</b>	125	250	62,5	125	125	250	62,5	125
<b>2.32</b>	125	250	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.34</b>	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
<b>2.36</b>	125	250	125	250	125	250	62,5	125
<b>2.37</b>	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
<b>2.38</b>	125	250	125	250	62,5	125	62,5	125
<b>2.49</b>	125	250	125	250	62,5	125	62,5	125
<b>2.51</b>	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>2.53</b>	125	250	31,25	62,5	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.54</b>	31,25	62,5	7,8	15,6	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.55</b>	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.56</b>	125	250	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
<b>2.57</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	15,6	31,25
<b>2.69</b>	125	250	62,5	125	125	250	31,25	62,5
<b>2.72</b>	125	250	15,6	31,26	125	250	31,25	62,5
<b>2.73</b>	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>2.96</b>	62,5	125	125	250	31,25	62,5	62,5	125
<b>2.97</b>	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5
<b>2.98</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
<b>2.102</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
<b>2.105</b>	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	62,5	62,5
<b>2.106</b>	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5

Продовж. табл. 5.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>2.107</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	31,25	31,25
<b>2.111</b>	62,5	125	15,6	31,25	62,5	125	31,25	31,25
<b>3.24</b>	125	250	31,25	62,5	250	250	15,6	15,6
<b>3.25</b>	125	250	125	500	125	125	62,5	62,5
<b>3.26</b>	125	250	125	250	125	250	125	125
<b>3.29</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
<b>3.30</b>	250	250	62,5	125	125	250	125	125
<b>3.31</b>	62,5	250	125	250	125	125	15,6	31,25
<b>3.32</b>	125	250	125	250	125	250	125	125
<b>3.33</b>	250	250	125	125	125	250	125	125
<b>3.34</b>	125	250	125	250	125	250	125	125
<b>3.35</b>	250	250	125	250	125	250	125	125
<b>3.39</b>	125	250	125	250	125	250	125	125
<b>3.45</b>	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>3.56</b>	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>3.64</b>	125	250	125	250	62,5	125	62,5	125
<b>3.66</b>	125	250	125	250	62,5	125	62,5	125
<b>3.67</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>3.68</b>	250	500	125	250	62,5	125	125	125
<b>3.69</b>	125	250	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125
<b>3.73</b>	250	250	125	250	125	250	125	125
<b>3.77</b>	125	250	250	250	125	250	125	125
<b>3.78</b>	125	250	250	250	125	250	125	125
<b>3.79</b>	125	125	125	250	62,5	125	125	125
<b>3.82</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
<b>3.83</b>	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125
<b>3.84</b>	62,5	125	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
<b>3.87</b>	125	250	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
<b>3.88</b>	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125

Продовж. табл. 5.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>3.89</b>	62,5	125	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125
<b>3.90</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>3.92</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>3.93</b>	62,5	125	62,5	125	62,5	125	62,5	125
<b>4.50</b>	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>4.51</b>	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
<b>4.53</b>	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
<b>4.55</b>	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
<b>4.56</b>	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>4.57</b>	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>4.58</b>	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
<b>4.59</b>	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>4.60</b>	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>4.61</b>	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>4.62</b>	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>4.63</b>	125	250	125	250	62,5	125	62,5	125
<b>4.64</b>	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
<b>4.65</b>	125	250	–	–	62,5	125	15,6	31,25

Також було досліджено протигрибкову дію 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів і встановлено найбільш активну субстанцію щодо бактерії *S. Aureus* серед досліджених, це речовина **2.54** (МІК 7,8 мкг/мл).

Виявлено вплив алкільного замісника на антибактеріальні можливості синтезованих сполук. При заміні гексильного замісника при атомі Сульфуру на нонільний та уведення в молекулу 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну 4-метоксибензиліденового замісника (**2.72**) приводить до збільшення протимікробної активності щодо грампозитивних мікроорганізмів (МІК 15,6 мкг/мл).

Також слід відмітити протигрибкові властивості 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів та виділити сполуку **2.57** (МІК 15,6 мкг/мл). Щодо цього, то спостерігається пряма залежність від збільшення алкільного ланцюга серед 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів. На підставі з вищесказаного можна стверджувати, що найбільш активною речовиною є сполука з децильним замісником (сполука **2.57**).

На створення загальної картини протимікробних та протигрибкових властивостей синтезованих сполук впливає детальне охоплення різних класів сполук та пошук серед них найбільш ефективних. Таким чином, серед 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-*N'*-*R*-ацетогідразидів знайдено субстанцію з високим протигрибковим ефектом. Сполука **4.65** зарекомендувала себе на рівні з препаратом порівняння (МІК 15,6 мкг/мл).

Для 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-*N'*-*R*-ацетогідразидів також досліджено протигрибкову дію. Отримано банк даних відносно їх активності. Аналіз показав, що більшість з них проявляють помірну протигрибкову дію. Щодо найбільш активної речовини то це сполука **4.65**.

5.3.2 Дослідження впливу синтезованих сполук на мікобактерію штаму *M. bovis*. Однією з головних проблем сучасної медицини та фармації є захворювання, викликані мікробними інфекціями, а саме мікобактеріями. Різноманітність сучасних антибіотиків вражає. Але дуже мало препаратів, які могли б ефективно знищувати мікобактерію туберкульозу [38, 279, 280].

Культивування та накопичення біомаси штаму *M. bovis* проводили на яєчному поживному середовищі. До середовища додавали 5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.2**) в концентраціях 0,1%, 0,5%, 1%.

Аналіз та оцінку колоній проводили за кількістю, пігментацією, формою, розміром, консистенцією, поверхнею, блиском, прозорістю та емульгуванням у фізіологічному розчині.

Виявлення впливу концентрації досліджуваної сполуки на швидкість росту культури відбувалось при 37°C. Для цієї мети було обрано *M. bovis*, яку культивували при 37°C разом із сполукою **2.2** у вказаних вище концентраціях у



термостаті протягом трьох місяців при рН 6,5 (десять пробірок з кожною концентрацією препарату) та рН 7,1 (десять пробірок з кожною концентрацією препарату). Як контроль використовували *M. bovis* без додавання речовини.

Дані щодо культуральних властивостей *M. bovis* 100 пасажу, який культивували на середовищі з рН 7,1, що також містить досліджувану сполуку у трьох концентраціях наведено у табл. 5.8.

Досліджуючи ріст культури у контрольній групі на середовищі з рН 7,1 при 37°C, слід відзначити, що дослідження росту культури до 7-ї доби не визначали.

Аналіз результатів табл. 5.8 показав, що у всіх (0,1%, 0,5% та 1%) концентраціях сполуки **2.2** протягом спостереження відмічається відсутність росту *M. bovis* культури 100 пасажів (90 днів). Ці дані свідчать про наявну туберкулостатичну дію препарату.

З табл. 5.9 видно, що при зміні рН 7,1 на рН 6,5 не змінюється протимікробні властивості досліджуваної речовини в різних концентраціях. Відзначається відсутність зростання патогенного штаму *M. bovis* 100 пасажів за весь період спостереження для всіх досліджуваних (0,1%, 0,5% та 1,0%) концентрацій. Отже, можна зробити висновок, що 0,1%, 0,5% та 1,0% концентрація сполуки **2.2** впливає на культуральні властивості патогенного штаму *M. bovis* при рН 6,5, що можна відмітити як туберкулостатичну дію.

Порівнюючи сполуку **2.2** з ізоніазидом, можна зробити певні висновки відносно 0,1% та 0,5% концентрація еталонного препарату, який при низьких концентраціях не пригнічує ріст патогенних *M. bovis* 100-го пасажу.

Аналіз отриманих даних показав, що дія речовини **2.2** в різних концентраціях при рН 6,5 та рН 7,1 не відрізняється. Для всіх досліджуваних концентрацій відзначалась відсутність зростання патогенного штаму. Таким чином, 0,1%, 0,5% та 1,0% концентрація сполуки **2.2** активно впливає на культуральні властивості патогенного штаму *M. bovis* стримуючи ріст, та може мати туберкулостатичну дію.

**Характеристика культуральних властивостей *M. bovis* 100 пасажів, який культивують на середовищі (рН 7.1, 37°C)**

7 день дослідження			
Контроль	концентрація сполуки <b>2.2</b>		
	0,1%	0,5%	1%
Шорсткий наліт	ріст відсутній	ріст відсутній	ріст відсутній
14 день дослідження			
Контроль	концентрація сполуки <b>2.2</b>		
	0,1%	0,5%	1%
Шорсткий наліт та поодинокі білі колонії за лінією посіву	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
30 день дослідження			
Контроль	концентрація сполуки <b>2.2</b>		
	0,1%	0,5%	1%
Суцільний ріст. Гладенькі, дрібні колонії білуватого кольору	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
60 день дослідження			
Контроль	концентрація сполуки <b>2.2</b>		
	0,1%	0,5%	1%
Суцільний ріст. Гладенькі, дрібні колонії білуватого кольору	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
90 день дослідження			
Контроль	концентрація сполуки <b>2.2</b>		
	0,1%	0,5%	1%
Суцільний ріст	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту

**Характеристика культуральних властивостей *M. bovis* 100 пасажів,  
культивують на середовищі з рН 6,5 при 37°C**

7 день дослідження			
Контроль	концентрація сполуки <b>2.2</b>		
	0,1%	0,5%	1%
Поодинокі колонії за лінією посіву	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
14 день дослідження			
Контроль	концентрація сполуки <b>2.2</b>		
	0,1%	0,5%	1%
Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
30 день дослідження			
Контроль	концентрація сполуки <b>2.2</b>		
	0,1%	0,5%	1%
Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
60 день дослідження			
Контроль	концентрація сполуки <b>2.2</b>		
	0,1%	0,5%	1%
Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту
90 день дослідження			
Контроль	концентрація сполуки <b>2.2</b>		
	0,1%	0,5%	1%
Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	відсутність росту	відсутність росту	відсутність росту

#### 5.4 Дослідження впливу похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу на центральний компонент ноцицептивної системи

Визначення впливу похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу на центральний компонент ноцицептивної системи проведено на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ (завідувач кафедри – д. мед. н., професор Білай І. М., відповідальний виконавець – д. фарм. н, доцент Пругло Є. С.).

Біль – це нестерпне відчуття, якого хочеться позбутись якомога швидше. Відомо великий арсенал вже існуючих анальгетиків, але більшість з них потребує вдосконалення у зв'язку з великою кількістю побічних дій.

Для дослідження впливу похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу на центральний компонент ноцицептивної системи використовували групу білих нелінійних щурів (160-230 г) на моделі термічного подразнення кінцівок – «гаряча пластина» [69].

Для визначення початкового больового порогу похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу на моделі «гаряча пластина» як подразник використовувалась закріплена металева пластина з температурою 55°C. Обчислювали час відповідної реакції (виплигування, облизування лапок, писк). Після уведення тваринам вищевказаних речовин враховували швидкість цієї ж реакції.

Анальгетичний ефект описується за здатністю отриманих сполук змінювати поріг больової чутливості дослідних щурів порівняно з контрольними і виражається у відсотках. Формула для розрахунку анальгетичної активності:

$$AA = \frac{\Delta T_d - \Delta T_k}{\Delta T_k} \times 100\%,$$

де AA – анальгетична активність, %;

$\Delta T_d$  – різниця у латентному періоді відповідної реакції у групі дослідних тварин до та після уведення потенційного анальгетика;

$\Delta T_k$  – різниця в латентному періоді відповідної реакції в групі контрольних тварин до та після уведення розчинника.

Аналіз отриманих даних щодо впливу синтезованих сполук на центральний компонент ноцицептивної системи дав змогу стверджувати, що наявність замісників за 1,2,4-три-азоловим ядром, а саме сполучення з аміногрупою R-бензиліденового замісника або уведення алкільного замісника за тіогрупою впливає на характер фармакологічної активності (табл. 5.10). Схожа залежність корелюється за іншими фармакологічними активностями.

Найбільший аналгетичний ефект серед вперше синтезованих речовин показує сполука **2.11** (4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол), який перевищує препарат порівняння анальгін на 88,19% (рис. 5.10).

Отже, отримання 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.8**) приводить до підвищення аналгетичної активності на 130,64%, що перевищує еталон порівняння. Якщо ж замінити 4-фторбензиліденовий замісник на 1-(феніл)етиліденовий (**2.18**), це призведе до зниження ефекту.

Ще більше зниження відбувається, якщо увести в молекулу 4-((1-фенілетиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.18**) замість 1-фенілетиліденового замісника 4-диметиламінобензиліденовий (**2.13**), або тіофен-2-ілметиленовий (**2.17**), або 2-хлор-6-фторбензиліден (**2.16**), або 3,4-дифторбензиліденовий (**2.14**). Щодо 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.4**), то його аналгетичний ефект негативний.

Введення за тіогрупою алкільних замісників показало цікаві результати. Так уведення пропільного замісника (**2.49**) приводить до позитивного аналгетичного ефекту. Дія сполуки **2.49** знаходиться майже на рівні з еталонним препаратом. Підвищення довжини карбонового ланцюга призводить до зниження активності. Винятком виступає гептильний замісник, який також показує вагомні результати, але не перевищує препарат порівняння (рис. 5.11).

**Анальгетична активність похідних  
4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу**

Сполука	Середня різниця у латентному періоді до відповідної реакції, $M \pm m$	Анальгетична активність, $\Delta\%$	Ефект
Контроль	1,87±0,24	0	-
Анальгін	4,30±0,162	129,34	-
<b>2.4</b>	1,17±0,097	-45,70	↓↓
<b>2.8</b>	4,32±0,45	130,64	↑↑↑
<b>2.11</b>	5,95±0,28	217,53	↑↑↑
<b>2.13</b>	1,17±0,155	-37,58	↓
<b>2.14</b>	1,23±0,141	-42,99	↓
<b>2.16</b>	1,29±0,151	-40,41	↓
<b>2.17</b>	1,31±0,176	-39,15	↓
<b>2.18</b>	3,81±0,515	76,46	↑↑
Контроль	1,61±0,22	-	-
Анальгін	2,66±0,469	64,60	-
<b>2.49</b>	2,54±0,809	57,52	↑
<b>2.53</b>	1,81±0,695	12,39	↔
<b>2.54</b>	2,37±0,558	46,90	↑
<b>2.55</b>	1,97±0,633	22,12	↔
<b>2.57</b>	1,47±1,131	-8,85	↔

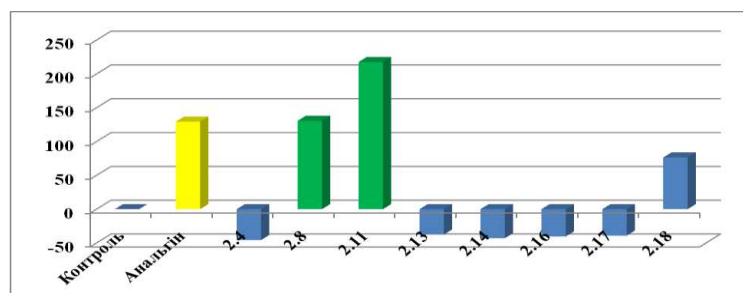


Рис. 5.10. Анальгетична активність 4-((*R*-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів

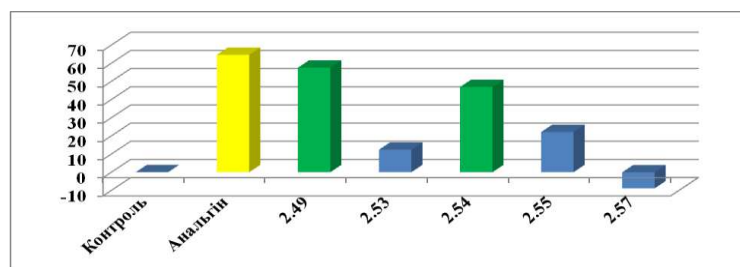


Рис. 5.11. Анальгетична активність 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазолів

В результаті проведених досліджень нових синтезованих сполук було встановлено, що 2 сполуки перевищують еталон порівняння анальгін. Найактивнішою сполукою серед вперше синтезованих речовин є 4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.11**), який перевищує препарат порівняння анальгін на 88,19%.

### 5.5 Антигіпоксична активність синтезованих сполук

Визначення антигіпоксичного ефекту нових речовин проведено на базі кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ (завідувач кафедри – д. мед. н., професор Білай І. М., відповідальний виконавець – д. фарм. н, доцент Пругло Є. С).

Для розширення потенціалу фармакологічно активних речовин було досліджено антигіпоксичну активність у ряді похідних 1,2,4-триазолу, які містять тіофен-2-ілметильний замісник.

На білих нелінійних щурах (200-260 г) визначали антигіпоксичну активність похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією (табл. 5.11). У скляні банки однакового об'єму поміщали тварин та герметично закривали і перевертали уверх дном. Ємності ставили у кювету з водою для попередження надходження повітря. Для порівняння фармакологічного ефекту використовувували мексидол [7]. Контрольній групі був уведений ізотонічний розчин натрію хлориду.

Таблиця 5.11

**Антигіпоксична активність похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-тіолу**

Сполука	Час, с	Антигіпоксична активність, %	Ефект
1	2	3	4
Контроль	62.0±1.13	0	-
Мексидол	90.57±1.66	46,08	-
<b>2.51</b>	56.14±0.84	-9,45	↓
<b>2.53</b>	63.86±1.24	3	↔
<b>2.54</b>	63.43±1.32	2,3*	↔
<b>2.55</b>	52.57±1.49	-15,21	↓
<b>2.56</b>	56.57±1.02	-8,76	↓
<b>2.57</b>	57.43±1.4	-7,37	↓
<b>2.76</b>	55.43±1.49	-10,6*	↓
Контроль	58.86±1.21	0	-
Мексидол	85.71±1.94	45,63	-
<b>2.68</b>	63.43±0.7	7,77	↑
<b>2.70</b>	62.14±1.42	5,58	↔
<b>2.71</b>	53.14±1.24	-9,71	↓
<b>2.72</b>	66.71±1.24	13,35	↑
<b>2.73</b>	66.71±0.57	13,35	↑
<b>2.74</b>	63.49±1.37	7,78	↑
<b>2.75</b>	58.57±1.49	-0,49	↔
<b>2.77</b>	53.57±1.26	-8,98	↓
<b>2.79</b>	63.14±1.21	7,28*	↑
<b>2.81</b>	59.43±1.58	0,97	↔
Контроль	61.86±1.3	0	-
Мексидол	89.71±2.23	45,03	-
<b>3.25</b>	48.71±0.76	-21,25	↓↓
<b>3.26</b>	62.43±0.98	0,92	↔



Продовж. табл. 5.11

1	2	3	4
<b>3.28</b>	69.29±1.01	12,01	↑
<b>3.30</b>	63.71±1.57	3	↔
<b>3.31</b>	54.71±0.84	-11,55	↓
<b>3.32</b>	61.57±1.2	-0,46	↔
<b>3.33</b>	53.43±1.29	-13,63	↓
<b>3.34</b>	51.71±1.27	-16,4	↓
<b>3.35</b>	54.57±1.26	-11,78	↓
<b>3.38</b>	67.14±1.1	8,55	↑
Контроль	57.86±1.27	0	-
Мексидол	85.86±2.17	48,4	-
<b>3.24</b>	66.29±1.1	14,57	↑
<b>3.36</b>	56.71±1.25	-1,98	↔
<b>3.37</b>	56.43±1.23	-2,47	↔
<b>3.39</b>	59.43±0.93	2,72	↔
<b>3.40</b>	62.0±1.56	7,16	↔
<b>3.68</b>	65.29±1.6	12,84*	↑
<b>3.73</b>	69.29±1.22	19,75	↑
<b>3.77</b>	60.0±1.4	3,7	↔
<b>3.78</b>	62.71±1.25	8,4	↔
<b>3.79</b>	60.0±1.29	3,7	↔
Контроль	62.0±1.13	0	-
Мексидол	90.57±1.66	46,08	-
<b>3.47</b>	53.86±1.24	-13,13	↓
<b>3.56</b>	57.29±1.15	-7,6	↓
<b>3.87</b>	64.14±1.4	3,46	↔

Примітка. \* –  $p > 0,05$  по відношенню до контролю

У ході роботи було визначено антигіпоксичний ефект похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу. Загалом досліджено 40 сполук з різних класів.

На основі отриманих даних зроблено певні висновки відносно антигіпоксичної дії синтезованих речовин та впливу різних замісників з ядром 1,2,4-триазолу на антигіпоксичну активність (рис. 5.12).

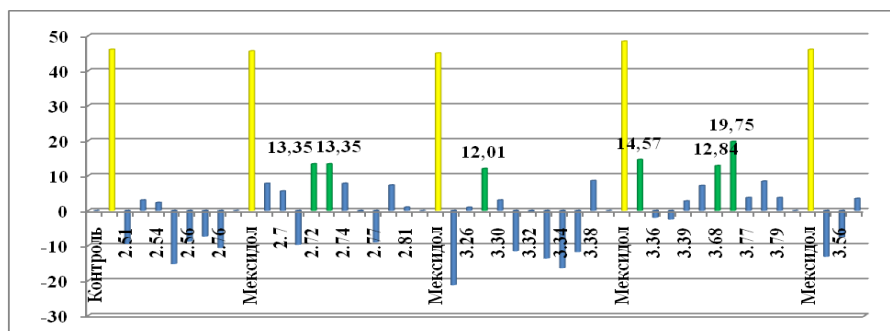


Рис. 5.12. Антигіпоксична активність похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу

Дослідження антигіпоксичної дії 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів показало, що даний клас сполук або майже не впливає на цю активність (**2.53**, **2.54**) або зменшує антигіпоксичний ефект (**2.51**, **2.55-2.57**).

Наявність замісника, сполученого з аміногрупою в молекулі 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну, в більшості випадків приводить до підвищення антигіпоксичної активності. Так, уведення бензиліденамінового (**2.68**), 4-метоксибензиліденамінового (**2.72**), 3-нітробензиліденамінового (**2.73**), 4-диметиламінобензиліденамінового (**2.74**), 3,4-дифторбензиліденамінового (**2.79**) замісників підвищує антигіпоксичний ефект сполук. Заміна на інші замісники призводить або до зникнення ефекту, або до його зниження.

Детальний аналіз отриманих даних щодо фармакологічної активності 2-((4-*R*-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)етанових кислот показав, що найбільш активними сполуками серед даного ряду є речовини **3.24**

і **3.28**. Наявність вільної аміногрупи збільшує антигіпоксичний ефект, а сполучення її з різними замісниками призводить до зниження ефекту.

Така ж сама залежність спостерігається серед солей 2-((4-R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот. Сполуки **3.68** та **3.73** є найбільш ефективними. Заміна катіона натрію на катіон амонію приводить до незначного збільшення фармакологічної дії.

Перехід до етерів 2-((4-R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот призводить до зниження антигіпоксичної дії.

Той самий ефект реєструється при отриманні гідрозидів 2-((4-R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот.

Провівши детальний аналіз даних, можна зробити певні висновки. Серед усіх досліджених сполук жодна не перевищує еталонний препарат, але можна виділити 5 сполук. Сполуки **2.72**, **2.73**, **3.24**, **3.28**, **3.68**, **3.73** проявляють помірний антигіпоксичний ефект.

Сполука **3.68** проявляє антигіпоксичну дію 12,84%, що разом з її актопротекторними властивостями має позитивний результат.

## 5.6 Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок

Вплив синтезованих сполук на видільну функцію нирок досліджувався на базі кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ (завідувач кафедри – д. мед. н., проф. Білай І. М., відповідальний виконавець – д. фарм. н, доцент Пругло Є. С.).

Функцію нирок в організмі людини не можна недооцінити. Це як фільтр в акваріумі заповненому рибами. Всім відомо, що через деякий час цей акваріум без сильного фільтру стане брудним і всі мешканці загинуть. Тому розробка нових діуретичних засобів є одним з першочергових завдань сучасних хіміків-синтетиків. Таким чином, вивчення впливу отриманих речовин на видільну функцію нирок зараз є актуальним завданням.

Однією з відомих фармакологічних активностей є встановлення впливу речовин на видільну функцію нирок (табл. 5.12). Для цього був використаний метод Є. Б. Берхіна [2]. За 2 год до експерименту піддослідних тварин витримували без їжі та води. Синтезовані сполуки внутрішньошлунково вводили у вигляді водної суспензії, а через 30 хв вводили питну воду за методикою. Сечу збирали через 2 і 4 год експерименту.

Щодо еталонних препаратів, то ними слугували «Гіпотіазид» Санофі-Авентіс Україна® та «Фуросемід» Дарниця®, контрольній групі вводили дистильовану воду.

З табл. 5.12 чітко видно, що похідні 2-((4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів виявляли помірну діуретичну активність. Після використання цих результатів встановлено деякі закономірності залежності «структура-дія».

Уведення замісників 2-хлор-6-фторбензиліден (**4.63**), 3-нітробензиліден (**4.57**), 4-гідроксибензиліден (**4.52**) у 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразид зумовлював появу діуретичної активності. Цікаво, що вплив на видільну функцію нирок даних сполук збільшується з часом. Вже після 240 хв спостерігається збільшення активності, що можна пояснити пролонгацією ефекту досліджуваних речовин (рис. 5.13).

Сполуки **4.37**, **4.51**, **4.54-4.56**, **4.59**, **4.61**, **4.62**, **4.64**, **4.66** не впливали на видільну функцію нирок. Детально проаналізувавши вихідні дані, слід відзначити сполуки **4.54**, **4.65**, які на першому етапі взяття проб (120 хв) майже не збільшують об'єм сечі, хоча на другому етапі (240 хв) спостерігається помірний діуретичний ефект.

Для сполуки **4.61** спостерігається цікава залежність зменшення діуретичного ефекту з часом, що не корелюється з іншими сполуками.

**Діуретична активність похідних  
4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу**

Сполука	120 хв, M±m, мл	Δ % до контролю	240 хв, M±m, мл	Δ % до контролю	Ефект
Контроль	1,41±0,096	-	2,01±0,118	-	-
Фуросемід	3,96±0,395	156,38	5,90±0,169	203,77	-
Гіпотіазид	2,51±0,271	77,88	3,63±0,251	80,14	-
4.52	1,81±0,171	28,28	2,74±0,157	36,17	↑
4.57	1,76±0,195	24,24	3,13±0,180	55,32	↑
4.56	1,77±0,185	25,25	2,43±0,202	20,57	-
4.59	1,51±0,256	7,07	2,21±0,222	9,93	-
4.61	1,81±0,269	28,28	2,33±0,228	15,60	-
4.63	1,80±0,170	27,27	3,04±0,203	51,06	↑
Контроль	1,56±0,223	-	2,23±0,186	-	
4.37	1,61±0,256	3,67	2,60±0,194	16,67	-
4.50	1,54±0,233	-0,92	2,37±0,254	6,41	↓
4.55	1,64±0,184	5,50	2,36±0,205	5,77	-
4.58	1,54±0,107	-0,92	2,43±0,253	8,97	↓
4.60	1,49±0,225	-4,59	2,26±0,247	1,28	↓
4.62	1,60±0,196	2,75	2,24±0,181	0,64	-
4.66	1,73±0,211	11,01	2,50±0,166	12,18	-
Контроль	1,46±0,143	-	2,46±0,113	-	-
4.51	1,66±0,199	13,73	3,06±0,416	24,42	-
4.54	1,51±0,220	3,92	3,03±0,104	23,26	-
4.64	1,71±0,155	17,65	3,00±0,188	22,09	-
4.65	1,43±0,185	-1,96	2,87±0,206	16,86	↓

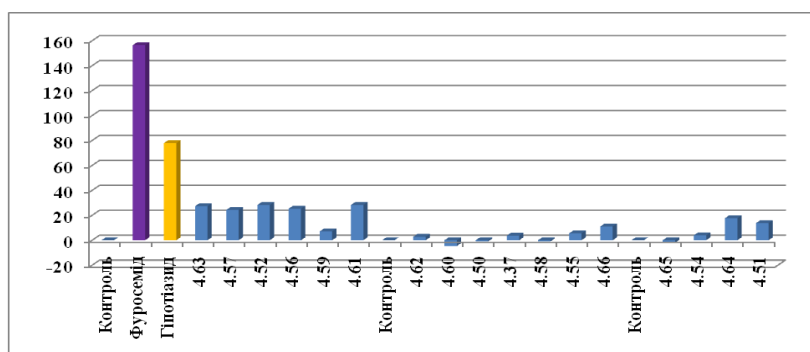


Рис. 5.13. Вплив похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу на видільну функцію нирок (120 хв)

Також серед досліджуваних речовин знайдено сполуки, які знижують діурез тварин. Досліджено, що уведення в молекулу 2-((4-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду 2,3-диметоксибензиліденового (**4.60**), 2-бромбензиліденового (**4.50**), 4-диметиламінобензиліденового (**4.58**), 5-нітрофуран-2-ілметиленового (**4.65**) замісників призводило до зниження діуретичного ефекту. Хоча зниження коливається майже на рівні контролю. Для більшості вищеперерахованих сполук це зниження нівелюється після 240 хв (рис. 5.14).

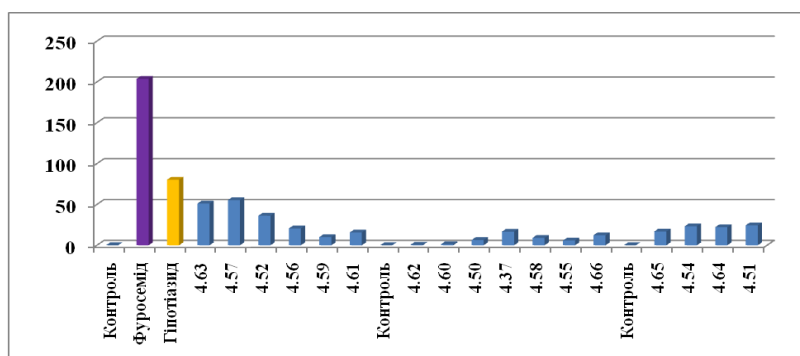


Рис. 5.14. Вплив похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу на видільну функцію нирок (240 хв)

Загалом досліджено 17 нових сполук і можна зробити висновок, що синтезовані сполуки виявляють помірну діуретичну активність. Так сполучення з аміногрупою молекули 2-((4-аміно-5-R-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду 2-хлор-6-фторбензиліденового (**4.63**), 3-нітробензиліденового (**4.57**),

4-гідроксибензиліденового (4.52) заміснику призводить до появи діуретичної активності.

### 5.7 Вплив отриманих речовин на втомлюваність щурів

Визначення актопротекторного ефекту отриманих речовин проведено на базі ННМЛЦ ЗДМУ (відповідальний виконавець – д. фарм. н, доцент Пругло Є. С.). Також дослідження проведені на базі лабораторії ДЗ «Відділкової клінічної лікарні ст. Полтава» СТГО «Південна залізниця» спільно з професором кафедри хірургії та акушерства Полтавської державної аграрної академії, д. вет. н. Киричком Б. П., к. вет. н. Звенігородською Т. В., головним лікарем ДЗ «Відділкової клінічної лікарні ст. Полтава» Бондаренком В. М.

Для встановлення впливу синтезованих речовин на втомлюваність щурів використовували метод примусового плавання [70]. Щурам масою 200-260 г до хвоста фіксували навантаження в 10% від ваги тварини. Виснаження щурів реєстрували під час плавання (10-ти с занурення тварин під воду). Величина шару води в ємності великого розміру перевищувала 60 см при температурі води 30-35°C. Уведення досліджуваних сполук в дозі 100 мг/кг і еталону порівняння (рибоксин) відбувалось внутрішньочеревно за 20 хв до початку занурення тварин. Реєстрація часу запливу – в с.

Було проведено вивчення актопротекторної дії 53 нових сполук (табл. 5.13).

Досліджуючи 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли (2.4-2.6, 2.8, 2.11, 2.13, 2.14, 2.16-2.18), слід виділити 3 сполуки, що перевищують еталоний препарат рибоксин (рис. 5.15).

Таблиця 5.13

**Актопротекторна активність похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-5-тіолу**

Сполука	Середня тривалість примусового плавання щурів, M±m	Актопротекторна активність, Δ%	Ефект
1	2	3	4
Контроль	210,29±6,327	0	-
Рибоксин	259,57±18,009	23,44	-
<b>2.4</b>	229,29±5,975*	9,04	↔
<b>2.5</b>	251,43±5,268	19,57	↑
<b>2.6</b>	256,43±5,407	21,94	↑
<b>2.8</b>	180,57±3,854	-14,13	↓
<b>2.11</b>	151,71±5,149	-27,85	↓
<b>2.13</b>	234,43±3,504	11,48	↔
<b>2.16</b>	354,57±13,275	68,61	↑
<b>2.17</b>	338,29±11,763	60,87	↑
<b>2.18</b>	200,00±2,889*	-4,89	↓
Контроль	142,86±3,569	0	-
Рибоксин	176,86±5,663	23,80	-
<b>2.14</b>	1,23±0,141	-42,99	↑
Контроль	230,43±7,840	-	-
Рибоксин	281,29±21,450	22,07	-
<b>2.51</b>	111,29±14,708	-51,70	↓
<b>2.52</b>	120,71±7,377	-47,61	↓
<b>2.53</b>	194,43±11,487	-15,62	↓
<b>2.54</b>	189,29±16,614	-17,85	↓
<b>2.56</b>	225,86±9,364*	-1,98	↔



Продовж. табл. 5.13

1	2	3	4
<b>2.57</b>	190,71±13,298	-17,23	↓
Контроль	230,43±7,840	-	-
Рибоксин	281,29±21,450	22,07	-
<b>2.68</b>	241,43±11,311*	4,77	↔
<b>2.70</b>	282,71±22,319	22,69	↑
<b>2.72</b>	307,29±10,851	33,35	↑
<b>2.73</b>	206,14±20,080*	-10,54	↓
<b>2.74</b>	303,71±11,271	31,80	↑
<b>2.75</b>	165,57±14,374	-28,15	↓
<b>2.77</b>	321,14±6,120	39,37	↑
Контроль	241.71±3.38	0	-
Рибоксин	304.0±5.06	25.77	-
<b>3.63</b>	319.29±8.62	32.09*	↑
<b>3.64</b>	212.29±6.08	-12.17*	↓
<b>3.66</b>	168.57±9.81	-30.26	↓↓
Контроль	142,86±3,56	0	-
Рибоксин	176,86±5,66	23,80	-
<b>3.68</b>	257,00±5,29	79,90	↑↑↑
Контроль	245.43±2.81	0	-
Рибоксин	315.29±5.56	28,46	-
<b>4.32</b>	295.29±8.41	20,31	↑↑
<b>4.33</b>	305.0±8.71	24,27	↑↑
<b>4.35</b>	271.29±8.5	10,54	↑
<b>4.48</b>	221.86±9.05	-9,6	↓
Контроль	241.71±3.38	0	-

Продовж. табл. 5.13

1	2	3	4
Рибоксин	304.0±5.06	25,77	-
<b>4.43</b>	237.43±7.64	-1,77	↔
<b>4.42</b>	224.43±4.97	-7,15	↓
<b>4.45</b>	260.86±3.9	7,92	↑
Контроль	241.0±4.4	0	-
Рибоксин	310.43±3.47	28,81	-
<b>4.34</b>	267.57±9.64	11,03	↑
<b>4.36</b>	245.57±6.33	0,19	↔
<b>4.38</b>	280.14±9.3	16,24	↑
<b>4.40</b>	199.71±7.95	-17,13	↓
<b>4.44</b>	264.14±9.28	9,6	↑
Контроль	250.14±2.82	0	-
Рибоксин	318.43±5.02	27,3	-
<b>4.31</b>	233.86±6.15	-6,51	↓
<b>4.37</b>	272.57±7.99	8,97	↑
<b>4.39</b>	268.43±7.83	7,31	↑
<b>4.41</b>	220.43±9.91	-11,88	↓
<b>4.46</b>	283.57±9.11	13,36	↑
<b>4.47</b>	269.57±9.4	7,77	↑
<b>4.49</b>	158.43±3.56	-36,66	↓↓
Контроль	230,43±7,8	0	-
Рибоксин	281,29±21,4	22,07	-
<b>4.53</b>	221,75±8,8*	-3,77	↓
<b>4.54</b>	239,00±7,3	3,72	↔
<b>4.56</b>	224,86±14,4*	-2,42	↓

Продовж. табл. 5.13

1	2	3	4
<b>4.58</b>	241,29±10,9	4,71	↔
<b>4.59</b>	215,86±24,49*	-6,32	↓
<b>4.60</b>	237,29±15,09*	2,98	↔
<b>4.63</b>	308,71±12,1	33,97	↑↑

Примітка. \* –  $p > 0,05$  по відношенню до контролю

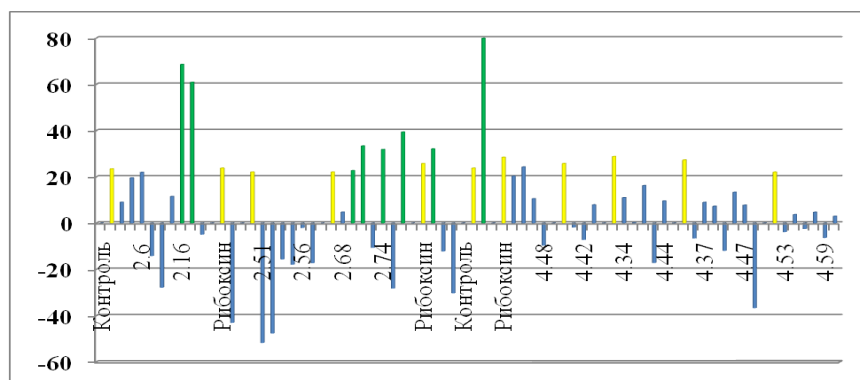


Рис. 5.15. Актопротекторна активність похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу

Дослідження актопротекторної дії 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу показало, що сполука практично не проявляє актопротекторної активності. Уведення 4-фторбензиліденового (**2.8**) та 3-нітробензиліденового (**2.11**) замісника призводить до зменшення фармакологічного ефекту.

Заміна 3-нітробензиліденового замісника тіофен-2-ілметиленовим (**2.17**) або 2-хлор-6-фторбензиліденовим (**2.16**) приводить до збільшення актопротекторної активності. Уведення 3,4-дифторбензиліденового (**2.14**) замісника в молекулу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу приводить до зменшення втомлюваності тварин. Сполуки **2.18**, **2.13**, **2.8** практично не проявляють актопротекторного ефекта або мають дещо знижену дію.

Найбільш активною речовиною серед 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів є сполука **2.16**, яка перевищує препарат порівняння рибоксин на 45,17%.

Провівши детальний аналіз даних, щодо актопротекторного ефекту від дії на організм щурів 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів, слід зазначити, що цей ряд сполук не виявляє актопротекторної дії (**2.56**) або збільшує втомлюваність тварин (**2.51-2.54, 2.57**).

На актопротекторну активність також впливає наявність замісника, сполученого з аміногрупою. Так уведення в молекулу 3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну 4-фторбензиліденового (**2.70**) або 4-(диметиламіно)бензиліденового (**2.74**), або 4-метоксибензиліденового (**2.72**), або 2-хлор-6-фторбензиліденового (**2.77**) замісників приводить до підвищення актопротекторної дії синтезованих речовин.

При заміні 2-хлор-6-фторбензиліденового 3-нітробензиліденовим замісником у молекулі N-(2-хлор-6-фторбензиліден)-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну (**2.77**) відбувається зниження фармакологічного ефекту.

Виявлено найбільш активну сполуку серед R-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів. Це N-(2-хлор-6-фторбензиліден)-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амін (**2.77**), який перевищує еталон та його актопротекторний ефект становить 39,37%.

Детальний аналіз актопротекторної дії солей 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової та 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)етанової кислот показав доволі цікаві результати. Найбільш активною сполукою серед водорозчинних солей 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти є натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат **3.68**, який перевищує еталонний препарат на 54,13%, що є доволі вагомим результатом.

Провівши аналіз серед синтезованих солей 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)етанової кислоти, слід виділити сполуку **3.63** (калію 2-((3-

(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат), яка перевищує препарат порівняння рибоксин на 6,32%.

Заміна катіона калію катіоном натрію (**3.64**) в молекулі 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетату призводить до зниження біологічної активності.

Уведення морфоліну (**3.66**), як катіона в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетату призводить до різкого зниження фармакологічного ефекту.

Щодо актопротекторної активності R-іден-2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідразидів слід зазначити, що сполуки цієї серії як посилюють, так і знижують актопротекторний ефект.

Слід зазначити, що сполуки **4.32**, **4.33**, **4.38** знижують стомлюваність досліджуваних щурів і мають актопротекторний ефект 20,31%, 24,27% і 16,24% відповідно. Але незважаючи на позитивний результат, ці сполуки не перевершують препарат порівняння рибоксин.

Уведення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідразидів 4-хлорбензиліденового замісника (сполука **4.36**) або 2,3-диметоксибензиліденового (сполука **4.43**) не впливає на актопротекторну дію. Заміна зазначених вище замісників на 2-хлорбензиліденовий (**4.35**), 4-фторбензиліденовий (**4.37**), 2-нітробензиліденовий (**4.39**), 4-гідроксибензиліденовий (**4.34**), 3-бром-4-фторбензиліденовий (**4.46**), 3,4-диметоксибензиліденовий (**4.44**), 3,5-диметоксибензиліденовий (**4.45**) приводить до помірного актопротекторного ефекту.

Уведення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідразидів бензиліденового замісника (**4.31**), 3-нітробензиліденового (**4.40**), 4-диметиламінобензиліденового (**4.41**), 2,4-диметилбензиліденового негативно впливає на стомлюваність щурів, а введення піридин-3-ілметиленового замісника значно знижує актопротекторну дію.

Було проведено дослідження 53 нових сполук. 8 сполук (**2.16**, **2.17**, **2.70**, **2.72**, **2.74**, **2.77**, **3.63**, **3.68**) перевищують еталонний препарат.

Найактивнішою речовиною серед 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів є сполука **2.16**, яка перевищує препарат порівняння рибоксин на 45,17%.

Серед R-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів також визначено найбільш активну сполуку, це N-(2-хлор-6-фторбензиліден)-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-4-амін (**2.77**) (ефект становить 39,37%).

Дослідивши водорозчинні солі 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти, відмічено найактивнішу сполукою – натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат **3.68**, який перевищує еталонний препарат на 54,13%. Взявши до уваги всі переваги фізико-хімічних та фармакологічних властивостей даної речовини, виявилось доцільним подальше проведення фармакологічних досліджень для сполуки **3.68**. Сполука **3.63** (калію 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат) найбільш ефективна серед солей 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)етанової кислоти та перевищує препарат порівняння рибоксин на 6,32%. Заміна катіона калію катіоном натрію приводить до зниження біологічної активності.

Щодо актопротекторної активності R-іден-2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідрозидів, то слід зазначити, що сполуки цієї серії як посилюють, так і знижують актопротекторний ефект.

## 5.8 Антирадикальна та антиоксидантна активності синтезованих сполук

Ще з середини минулого століття розпочався процес вивчення вільних радикалів (вільнорадикальна теорія старіння 1956 р.). Завдяки численним дослідженням вдалося виявити вплив вільних радикалів як на клітини організму і відповідно розвиток різних захворювань, так і на організм в цілому [117, 118, 245].

У результаті таких досліджень сформулювався термін антиоксиданти, тобто сполуки, які зменшують і запобігають дії вільних радикалів.

5.8.1 Дослідження антирадикальної активності похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилом (DPPH) *in vitro*. Дослідження антирадикальної активності базується на взаємодії похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилом (DPPH) *in vitro*. DPPH відомий як стабільний вільний радикал. Колір його спиртових розчинів інтенсивно-фіолетовий ( $\lambda_{\text{max}}=517$  нм). Взаємодія DPPH зі сполуками, які здатні поглинати вільні радикали, призводить до утворення нових продуктів, мають жовтий колір. Ці речовини не поглинають світло вищезгаданої довжини хвилі. Дослідження проводили за методикою [34, 155]. Антирадикальну активність (АРА) розраховували за формулою:

$$\text{ARA}\% = (A_{\text{DPPH}} - A_d) / A_{\text{DPPH}} \times 100\%$$

У разі негативного значення АРА у % оцінювали як 0. Оптичну густина вимірювали спектрофотометром ULAB 108UV.

Таким чином вивчено антирадикальну активність 10 нових похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу. Більшість досліджуваних речовин демонструють антирадикальну активність проти DPPH. Сполука **2.4** є найбільш активною в концентрації  $1 \times 10^{-3}$  М і за антирадикальною дією близька до аскорбінової кислоти (табл. 5.14).

В результаті проведеної роботи досліджено антирадикальну дію похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та встановлено залежність «структура-ефект». Найбільш активною сполукою є 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.4**), який в концентрації  $1 \times 10^{-3}$  М володіє антирадикальним ефектом у 88,89%. При зниженні концентрації до  $1 \times 10^{-4}$  М, також знижується антирадикальна активність до 53,78%. (табл. 5.14).

**Антирадикальна активність похідних  
4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу**

Сполука	Антирадикальна активність, %		Ефект
	$1 \times 10^{-3}$ М	$1 \times 10^{-4}$ М	
Аскорбінова кислота	92,23	87,77	-
<b>2.4</b>	88,89	53,78	↑↑↑
<b>2.6</b>	73,91	72,14	↑↑
<b>2.8</b>	78,26	57,65	↑
<b>2.17</b>	75,68	66,99	↑
<b>2.20</b>	74,24	60,06	↑
<b>3.24</b>	3,06	2,90	↓
<b>3.26</b>	78,26	45,73	↑
<b>3.30</b>	72,46	69,08	↑
<b>3.35</b>	78,42	78,10	↑↑
<b>3.39</b>	10,31	6,44	↓

Уведення 4-фторбензиліденового радикала (**2.8**) в молекулу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу призводить до незначного зниження активності (рис. 5.16). Розведення розчину до  $1 \times 10^{-4}$  М також знижує антирадикальну дію (рис. 5.17).

Така ж картина спостерігається при уведенні в молекулу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу тіофен-2-ілметиленового (**2.17**) та 1-(4-амінофеніл)етіліденового (**2.20**) радикалів.

Щодо уведення 2-гідроксибензиліденового радикала (**2.6**) в молекулу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу, то можна спостерігати високий антирадикальний ефект, який зберігається при зміні концентрації (рис. 5.18).



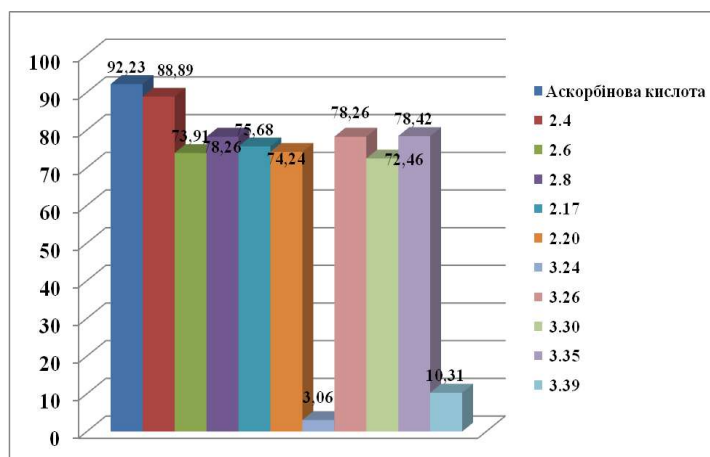


Рис. 5.16. Антирадикальна активність похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу ( $1 \times 10^{-3}$  M)

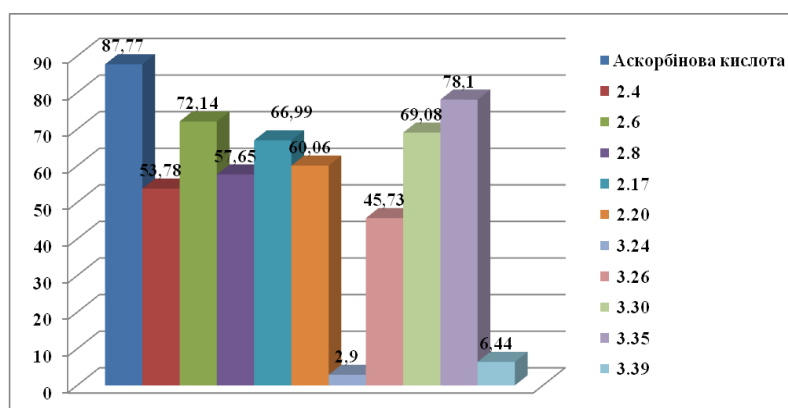


Рис. 5.17. Антирадикальна активність похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу ( $1 \times 10^{-4}$  M)

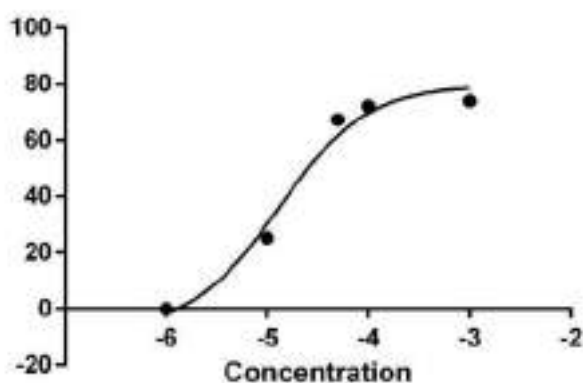


Рис. 5.18. Залежність антирадикальної активності сполуки 2.6 від концентрації

Подібну залежність демонструє сполука **3.35** (2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-((тіофен-2-ілметилен)аміно)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)оцтова кислота), яка демонструє антирадикальний ефект 78,42% ( $1 \times 10^{-3}$  М) і 78,10% ( $1 \times 10^{-4}$  М) при відповідних концентраціях (рис. 5.19).

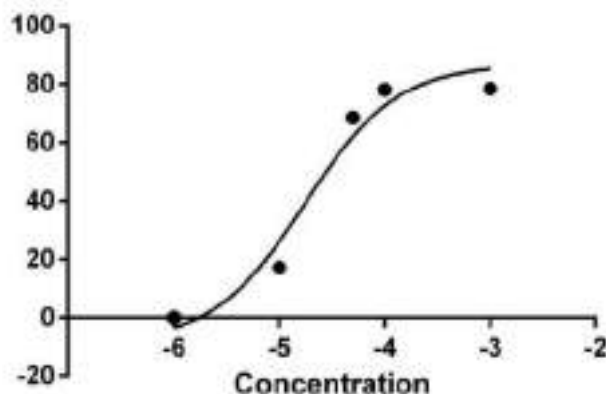


Рис. 5.19. Залежність антирадикальної активності сполуки **3.35** від концентрації

Перетворення на 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-((R)аміно)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанову кислоту майже ніяким чином не впливає на антирадикальну активність, крім сполуки **3.39**. При цьому антирадикальна активність значно знижується.

Найбільш активною сполукою є 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.4**), який у концентрації  $1 \times 10^{-3}$  М проявляє антирадикальну дію у 88,89%. Зниження концентрації до  $1 \times 10^{-4}$  М призводить до зниження антирадикальної активності до 53,78%.

Зроблено деякі висновки щодо залежності «структура-ефект» між похідними 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу:

Сполучення 4-фторбензиліденового радикала (**2.8**) з аміногрупою призводить до незначного зниження активності. В свою чергу заміна на 2-гідроксибензиліденовий радикал (**2.6**) приводить до високого антирадикального ефекту, який майже не змінюється зі зменшенням концентрації.

Перехід до 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-((R)аміно)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот майже не впливає на антирадикальну активність, за винятком сполуки **3.39**.

5.8.2 Дослідження антиоксидантної активності методом неферментативної ініціації ВРО солями заліза(II). Дослідження антиоксидантної активності проводили на суспензії яєчних ліпопротеїдів (СЯЛ), яка готувалася шляхом гомогенізації яєчного жовтка з фосфатним буфером (рН=7,4). До суспензії додавали похідні 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу в концентрації  $10^{-3}$  моль/л (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

**Антиоксидантна активність солей 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів та солей 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот**

Сполука	Оптична густина	Антиоксидантна активність	Ефект
Контроль	0.6772±0.0044	0	-
Аскорбінова кислота	0.1882±0.0011	72,20	-
<b>2.36</b>	0.5053±0.0085	25,38	↑↑
<b>3.68</b>	0.6237±0.0112	7,89	↔
<b>3.73</b>	0.4844±0.0135	28,47	↑↑
<b>3.74</b>	0.5177±0.0097	23,56	↑↑
<b>3.75</b>	0.5837±0.0107	13,8	↔
<b>3.76</b>	0.4689±0.0103	30,76	↑↑
<b>3.77</b>	0.5144±0.0124	24,03	↑
<b>3.78</b>	0.4822±0.012	28,8	↑↑
<b>3.79</b>	0.5739±0.0103	15,26	↑
<b>3.85</b>	0.5577±0.0143	17,64	↑

Додаванням розчину  $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$  ініціюювали реакцію вільнорадикального окиснення. Отриману суміш настоювали 60 хв при  $37^\circ\text{C}$ . Для зупинки реакцію використовували 20% розчин трихлоретанової кислоти з трилоном Б. Суміш центрифугували протягом 30 хв. Після чого до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК) додавали отриману надосадову рідину. Потім кип'ятили на водяній бані протягом 60 хв. Екстрагування забарвленого комплексу ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) проводили 1-бутанолом. Концентрацію ТБК-АП визначали за допомогою спектрофотометру.

Формула для визначення антиоксидантної активності (у відсотках):

$$AOA = \frac{E_{\text{контроль}} - E_{\text{дослід}}}{E_{\text{контроль}}} \cdot 100\%$$

де АОА- антиоксидантна активність, %

$E_{\text{контроль}}$  – оптична густина контрольного розчину;

$E_{\text{дослід}}$  – оптична густина розчину, що містив досліджувану сполуку (вітамін С).

Антиоксидантну активність було вивчено для водорозчинних солей 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів та солей 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот. Загалом було досліджено 10 нових сполук (рис. 5.20). Проаналізувавши вихідні дані, зроблено висновки відносно залежності активності від радикалів та катіонів в молекулі нових синтезованих сполук. Сполука **2.36** проявляє доволі високий антиоксидантний ефект порівняно з іншими досліджуваними сполуками.

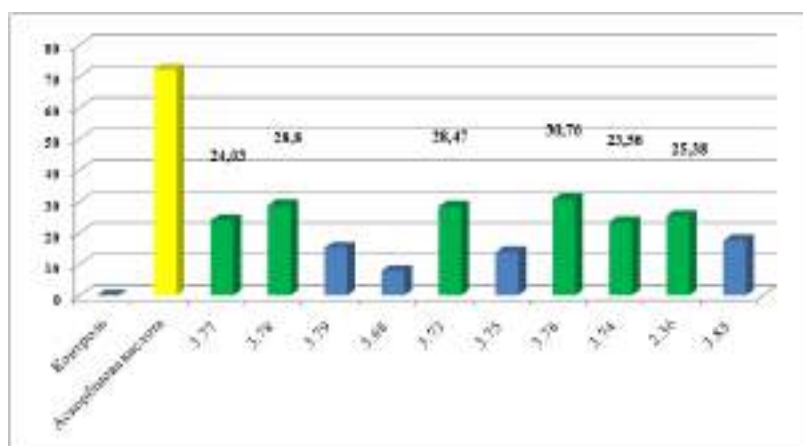


Рис. 5.20. Антиоксидантна активність солей 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів та солей 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот

Слід відзначити сполуку **3.76**, яка є найефективнішою відносно ТБК-активних продуктів.

Заміна катіона метиламонію на катіон моноетаноламонію (**3.74**) або амонію (**3.73**) призводить до зниження ефекту. Також спостерігається залежність зниження активності при уведенні катіонів морфоліну (**3.75**) та натрію (**3.68**). Названі сполуки проявляють помірний антиоксидантний ефект.

Щодо сполучення аміногрупи з 2-хлор-6-фторбензиліденовим радикалом, то слід відмітити доволі високі результати у сполученні з катіонами натрію (**3.77**) або морфолінію (**3.78**).

Заміна вищевказаного радикала за аміногрупою на 2-гідроксибензиліденовий (**3.79**) або тіофен-2-ілметиленовий (**3.85**) дещо знижує фармакологічний ефект.

## ВИСНОВКИ

1. Досліджено *in silico* здатність синтезованих сполук пригнічувати активність протеази M<sup>pro</sup> COVID-19. Виявлено, що сполуки **3.16** та **3.18** мають кращу енергію зв'язування з M<sup>pro</sup> COVID-19 порівняно з іншими біологічно активними сполуками та лігандом порівняння N3 зі значеннями у -7,821 та

–7,936 ккал/моль, прогнозованою константою інгібування ( $K_i$ ) у 1,78 і 1,55 відповідно.

2. Досліджено та встановлено параметри гострої токсичності синтезованих 4-(*R*-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів за експрес методом Прозоровського, а також на моделі гідробіонтів данію (*Danio rerio*) згідно з інструкцією OECD № 203. На основі отриманих даних виявлено певні закономірності впливу структури речовин на токсичні характеристики.

3. Отримано базу даних щодо протимікробної (92/2), протигрибкової (92/9), протитуберкульозної (1/1), аналгетичної (13/2), антигіпоксичної (40), діуретичної (17), актопротекторної (53/9), антирадикальної (10/2), антиоксидантної (10/1) дії похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу з встановленням відповідності біологічного ефекту до функціональних груп синтезованих речовин.

За матеріалами розділу опубліковані роботи [8, 10, 20, 44-47, 59-61, 64, 65, 68, 71, 75-77, 82, 83, 87, 89, 90, 136, 172, 218, 219, 221, 222, 225-227].

## РОЗДІЛ 6

## ВСТАНОВЛЕННЯ ПАРАМЕТРІВ НЕШКІДЛИВОСТІ ТА СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НАТРІЙ 2-((4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТУ

Стрімкий розвиток сучасного світу та постійна зміна умов для спокійного проживання призводить до постійних стресових ситуацій та зниженню стрес протекторної функції організму. Існує величезна кількість заспокійливих, як природного так і синтетичного характеру [32], але більшість з них призводить також до зниження фізичної та розумової активності.

Існують лікарські засоби, які по своїй природі допомагають організму справлятися з наслідками стресу та, наряду з цим, підвищувати фізичну та розумову здатність людини [32].

Проблема у створенні стреспротекторної сполуки полягає в тому, що більшість сполук є токсичними і їх вживання призводить до ще більш згубних наслідків.

Зацікавленість викликають Нітрогеномісні сполуки, особливо ті, які у своєму складі містять аміногрупу. Набагато легше створювати нову сполуку на основі вже відомих гетероциклічних систем, так як введення радикалів призводить до підвищення, або до появи нових видів активностей. Похідні 1,2,4-триазолу вже зарекомендували себе як низькотоксичні та високоактивні сполуки [4-6].

Зважаючи на вже доступні та опрацьовані дані щодо біологічної та фармакологічної активності похідних 1,2,4-триазолу, що містять тіофен-2-ілметильний замісник, запропоновано нову, активну речовину натрій 2-((4-аміно-5-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.68**). Також при відборі кандидата на роль сполуки лідера дотримувались важливих фармацевтичних критеріїв (висока фармакологічна дія, низька токсичність, розчинність субстанції у воді).

6.1 Комп'ютерні дослідження 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти (**3.24**) як потенційного антиоксидантного агенту.

Сьогодні молекулярний докінг використовується як теоретичний інструмент для вивчення інгібування ферментів, які негативно впливають на антиоксидантну активність, наприклад NO-синтази і NAD(P)H-оксидази та пероксидази, які відповідають за генерацію АФК. Відомо, що при фармакологічному дослідженні солей біологічну активність має як катіон, так і аніон досліджуваної сполуки. Для докінг аналізу сполуки **3.68** був обраний активний агент, у вигляді 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти (**3.24**).

Ці дослідження мало на меті дослідити антиоксидантний потенціал активного агенту за допомогою молекулярного докінгу з пероксиредоксином (PDB: 3MNG), NO-синтазою (PDB: :6NGJ), НАД(Ф)Н-оксидазою (PDB: 2CDU), тирозиназою (PDB: 3NM8), NMDA рецептором (PDB: 4KFQ) та гемоксигеназою (PDB: 1N3U), використовуючи їх нативні ліганди, що були спільнокристалізовані, як позитивний контроль. Також, параметри *in silico* ADMET (поглинання, розподіл, метаболізм, виведення і токсичність) сполуки було визначено для оцінки фармакокінетичних властивостей.

Докінг-дослідження досліджуваного агента було проведено на шести ферментах що відповідають за регуляцію АФК(Н), щоб визначити найкращу активність через взаємодію з активними центрами ферменту. Спільнокристалізовані нативні ліганди були повторно приєднанні для перевірки протоколу докінгу. Було оцінено міжмолекулярні взаємодії між нативними лігандами, сполукою **3.24** і рецептором-мішенню.

Створення Grid Box для вказання області докінгу відбувалось на основі визначеного зв'язаного ліганду у плагіні DockingPie програми PyMol з координатами табл. (6.1).



**Співкристалізовані ліганди обраних ферментів, їх координати і розміри  
Grid Box**

Рецептор	Ліганд	Координати центру Grid Box	Розмір Grid Box
Пероксидаза (PDB: 3MNG)	(4S,5S)-1,2-дитіан-4,5-діол	7.96 x 42.45 y 32.35 z	16 x 16 y 16 z
NO-синтаза (PDB: :6NGJ)	6-(3-фтор-5-(3-(метиламіно)проп-1-ін-1-іл)фенетил)-4-метилпіридин-2-амін	10.92 x 2.92 y 27.24 z	22 x 22 y 26 z
НАД(Ф)Н- оксидаза (PDB: 2CDU)	Аденозин-5'-дифосфат	19.12 x -5.23 y -0.07 z	22 x 22 y 22 z
Тирозиназа (PDB: 3NM8)	5-гідрокси-2-(гідроксиметил)-4H-піран-4-он	1.68 x 9.88 y 54.96 z	30 x 14 y 32 z
NMDA- рецептор GluN1 (PDB: 4KFQ)	1-сульфаніл[1,2,4]триазоло[4,3-a]хіноксалін-4(5H)-он	27.51 x 34.68 y 46.90 z	18 x 18 y 18 z
Гемоксигеназа (PDB: 1N3U)	протопорфірин IX	25.92 x 17.39 y -36.81 z	22 x 18 y 20 z

Вільні енергії зв'язку ( $\Delta G$ ) для речовин, прикріплених до ферментів, показані на табл. 6.2, де відображено найкращі позиції, отримані в аналізі молекулярного докінгу. Чим нижче значення  $\Delta G$  тим більш значна взаємодія між рецептором і лігандами з антиоксидантною здатністю. Кислота продемонструвала найкращу спорідненість зв'язування порівняно з контролем (5-гідрокси-2-(гідроксиметил)-4H-піран-4-он) проти тирозинази (PDB: 3NM8), з високим балом докінгу ( $-7,199$  ккал/моль). Для докінгу використовувався активний сайт, де відбувається інгібування койевою кислотою.

Оцінка стикування кислоти **3.24** з обраними білками

Сполука	Енергія зв'язування $\Delta G$ (ккал/моль)					
	6NGJ	4KFQ	1N3U	3NM8	3NMG	2CDU
Сполука <b>3.24</b>	-7.024	-6.874	-6.357	-7.199	-3.556	-6.779
(4S,5S)-1,2-Дитіан-4,5-діол	-9.723	-	-	-	-	-
1-Сульфаніл[1,2,4]- триазоло[4,3-а]хіноксалін- 4(5H)-он	-	-8.451	-	-	-	-
Протопорфірин IX	-	-	-10.478	-	-	-
5-Гідрокси-2-(гідроксиметил)- 4H-піран-4-он	-	-	-	-6.959	-	-
(4S,5S)-1,2-Дитіан-4,5-діол	-	-	-	-	-3.708	-
Аденозин-5'-дифосфат	-	-	-	-	-	-10.364

Розташування 5-гідрокси-2-(гідроксиметил)-4H-піран-4-ону у активному сайті білка обумовлено взаємодією із залишками на вході активного центру: Phe197, Pro201, Asn205 і Arg209. У нашому випадку, при стикуванні сполуки **3.24** з ферментом, можна відмітити участь у зв'язуванні тих самих амінокислотних залишків.

На рис. 6.1 показано взаємодію сполуки **3.24** з тирозиназою 3NM8. Для стабілізації конформації приймають участь водневі зв'язки утворені між карбоксильною групою та His60 і His42 з відстанню у 3.0 і 3.1 А відповідно. Н-зв'язок був присутній між амінокислотним залишком Asn205 (3.2 А) та першим Нітрогеном 1,2,4-триазолового циклу. Також аміногрупа в четвертому положенні 1,2,4-триазолової системи була донором водневого зв'язку для залишку Gly216 з відстанню 2.8 А. His208 та Phe197 утворюють  $\pi$ -Сульфур контакт з тіометиленовим лінкером та сульфуром у фармакофорі тіофену

відповідно. Єдина електростатична взаємодія для даного механізму зв'язування у вигляді  $\pi$ -катіон контакту була притаманна позитивно зарядженому нітрогену Arg209 з поляризуємою P<sub>i</sub>-електронною хмарою ароматичного кільця тіофену. Такі гідروفобні взаємодії як  $\pi$ -алкіл та  $\pi$ - $\pi$  T-подібний зв'язок спостерігалась для залишків Pro201 та Phe197 і тіофеном відповідно.

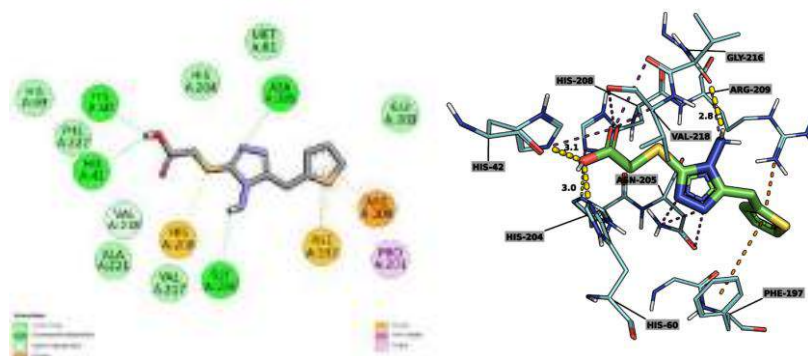


Рис. 6.1. Двовимірна та трьохвимірна модель взаємодії зв'язування сполуки **3.24** після розрахунків докінгу в кишені зв'язування тирозинази

Загалом, сполуку **3.24** можна вважати цікавим кандидатом для подальших молекулярно-динамічних досліджень, щоб дослідити його поведінку в симуляції і стабільність утвореного комплексу.

Шість фізико-хімічних параметрів, включаючи ліпофільність (LIPO), розмір (SIZE), полярність (POLAR), нерозчинність (INSOLU), ненасиченість (INSATU) і гнучкість (FLEX), були передбачені для досліджуваних сполук за допомогою радарної діаграми біодоступності swissadme (<http://www.swissadme.ch/>) [134] (рис. 6.2).



Рис. 6.2. Фармакокінетичні характеристики сполуки **3.24** у вигляді радару біодоступності

Сполука **3.24** показала хорошу оцінку біодоступності, порушуючи лише параметр ненасиченості і полярності, що є прийнятним. Розраховане консенсусне значення  $\log P$  дорівнювало 1,14. Протестована кислота відповідає правилу Ліпінського, не показуючи жодного порушення.

Результати узагальнені в табл. 6.3-6.4 і демонструють ADMET властивості досліджуваної сполуки.

Було виявлено, що сполука **3.4** позитивно впливає на кишкову адсорбцію, має гарну біодоступність при пероральному прийомі та вірогідно проходить гематоенцефалічний бар'єр, і вірогідність не зв'язування її з ферментом Caco-2 менше 70%, що є прийнятним. Щодо розподілу, то речовина демонструє вірогідне інгібування транспортних білків плазми OATP1B1 та OATP1B3. Прогностичні дані показали, що кислота не є інгібітором ізоферментів цитохрому P450 CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 і CYP3A4, тобто вони не перешкоджатимуть біотрансформації лікарських засобів, які метаболізуються ферментами CYP450.

Аналіз токсичності показав, що кислота **3.24** має III клас токсичності з  $LD_{50}$  у 2.13 моль/кг (табл. 6.4).

Ліганд **3.24** не був канцерогенним, нефротоксичним та не проявляв мутагенез Еймса, однак мав вірогідність проявляти гепатотоксичність, репродуктивну та респіраторну токсичність. Кислота показала водну токсичність для риб та низьку токсичність для медоносних бджіл і ракоподібних. Також досліджувана сполука була слабким інгібітором каналу hERG.

У результаті аналізована сполука **3.24** може розглядатись як потенційний терапевтичний препарат з гарною пероральною доступністю та прийнятною мірою поглинання і розподілу, при цьому зв'язуючись з фармакокінетичними транспортерами. Профіль біодоступності та відповідність правилу Ліпінського також доводять перспективність обраної в якості перспективного терапевтичного джерела.

**Фармакокінетичний профіль поглинання, метаболізму і розподілу  
кислоти 3.24**

Прогнозований профіль ADMET	Кислота	Прогнозований профіль ADMET	Кислота	Прогнозований профіль ADMET	Кислота
	значення /ймовірність		значення /ймовірність		значення /ймовірність
Кишкова абсорбція людини	+/0,9279	інгібітор OATP1B3	+/0,9393	CYP2C9 субстрат	-/1,0000
CACO-2	-/0,6975	інгібітор MATE1	-/0,8600	CYP2D6 субстрат	-/0,8877
Гематоенцефалічний бар'єр	+/0,8250	інгібітор OCT2	-/0,6428	інгібування CYP3A4	-/0,8856
Біодоступність для людини при пероральному прийомі	+/0,5857	інгібітор BSEP	-/0,8250	інгібування CYP2C9	-/0,8497
Субклітинна локалізація (мітохондрії)	+/0,6688	інгібітор Р-гліко-протеїну	-/0,9591	інгібування CYP2C19	-/0,8562
Інгібітор OATP2B1	-/1,0000	Р-гліко-протеїновий субстрат	-/0,9028	інгібування CYP2D6	-/0,8760
Інгібітор OATP1B1	+/0,9147	CYP3A4 субстрат	-/0,5762	інгібування CYP1A2	-/0,7435

Таблиця 6.4

**Фармакокінетичний профіль токсичності кислоти 3.24**

Прогнозований профіль ADMET	Кислота	Прогнозований профіль ADMET	Кислота	Прогнозований профіль ADMET	Кислота
	значення /ймовірність		значення /ймовірність		значення /ймовірність
1	2	3	4	5	6
Мутагенез Еймса	-/0,6100	подразнення очей	-/0,9871	зв'язування з глюкокортикоїдними рецепторами	+/0,8641

Продовж. табл. 6.4

1	2	3	4	5	6
Гепато-токсичність	+/0,7250	гостра пероральна токсичність (с)	III/0,5151	інгібування hERG	-/0,3663
Сенсибілізація шкіри	-/0,8539	зв'язування з рецептором естрогену	+/0,5485	водна токсичність для риб	+/0,8034
Респіраторна токсичність	+/0,8222	зв'язування з рецептором андрогену	-/0,7074	токсичність медоносних бджіл	-/0,8497
Репродуктивна токсичність	+/0,8667	зв'язування з рецепторами щитовидної залози	+/0,5658	біодеградація	-/0,7000
Мітохондріальна токсичність	+/0,8125	канцерогенність (бінарна)	-/0,8000	водна токсичність ракоподібних	-/0,6600
Нефротоксичність	-/0,8185	зв'язування ароматази	-/0,5401	LD <sub>50</sub> моль/кг	<b>2.13</b>

Беручи до уваги результат фармакокінетики та профіль зв'язування кислоти з цільовою метою у вигляді тирозинази, ця сполука може бути визнана придатним антиоксидантним агентом для подальшого процесу розробки.

## 6.2 Дослідження гострої токсичності натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату

Дослідження проведені на базі ННМЛЦ ЗДМУ (відповідальний виконавець – д. фарм. н., доцент Пругло Є. С.).

Для визначення гострої токсичності використовували щурів масою 220 – 240 г, з дотриманням умов «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» [35, 37, 39]. Гостру токсичність (LD<sub>50</sub>) визначали за методом В. Прозоровського [18] після проведення попереднього PASSonline скринінгу за GUSAR (табл. 6.5) [207].

Основа методу – це пропозиція використовувати речовину в дозах, котрі розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1. Для розрахунку можливих достовірних результатів ЛД<sub>50</sub> та їх похибок використовували програму пробіт-аналізу.

Лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза четвертого класу токсичності (малотоксичні речовини) з урахуванням шляху введення. Для внутрішньошлункового введення ця доза складає 5000 мг/кг маси тіла. Якщо при цьому не спостерігається загибелі, введення більшої дози, як правило, є недоцільним.

Таблиця 6.5

### PASSonline скринінг гострої токсичності щурів за GUSAR

Щур IP ЛД <sub>50</sub> log <sub>10</sub> (ммоль/кг)	Щур IV ЛД <sub>50</sub> log <sub>10</sub> (ммоль/кг)	Щур Oral ЛД <sub>50</sub> log <sub>10</sub> (ммоль/кг)	Щур SC ЛД <sub>50</sub> log <sub>10</sub> (ммоль/кг)
0,568 out of AD	0,290 in AD	0,500 in AD	0,411 out of AD
Щур IP ЛД <sub>50</sub> (мг/кг)	Щур IV ЛД <sub>50</sub> (мг/кг)	Щур Oral ЛД <sub>50</sub> (мг/кг)	Щур SC ЛД <sub>50</sub> (мг/кг)
995,100 out of AD	524,800 in AD	851,800 in AD	694,000 out of AD

Статистичний пакет програм «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc, № AXXR712D833214FAN5) використовували для опрацювання результатів дослідження. Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Kolmogorov – Smirnov (D) та Lilliefors, Shapiro-Wilk (W). Якщо ж розподіл відрізнявся від нормального чи аналізу порядкових змінних використовували Mann – Whitney U. Для двох непов'язаних вибірок і для більшого числа вибірок – критерій Kruskal – Wallis H із наступним порівнянням за Games – Howell. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при рівні значущості не менше ніж 0,05 [27, 31].

Щодо спостереження за клінічними показниками щурів описати основні критерії. При збільшенні дози у піддослідних тварин збільшувалась частота

дихання, рухома активність була знижена тільки у однієї тварини при збільшенні дози до 5000 мг/кг.

Не спостерігалось збільшення слиновиділення та екскрементів у піддослідних щурів порівняно з контрольною групою. Блювання та судом також не спостерігалось. Щодо офтальмологічних ознак у щурів, то при детальному огляді тварин не було знайдено жодних ознак побічної дії на очі.

Уведення сполуки **3.68** в концентрації 5000 мг/кг зменшує концентрацію сечовини в плазмі крові на 0,521 ммоль/л (табл. 6.6, рис. 6.3). Через 30 днів після уведення речовини в дозі 5000 мг/кг рівень сечовини відновлюється до рівня контролю [42].

Рівень загального білірубіну також знижується на 3,893 мкмоль/л при уведенні речовини **3.68** в дозі 5000 мг/кг (табл. 6.7, рис. 6.4). Після 30 днів також спостерігається відновлення показників білірубіну до рівня контролю.

При уведенні сполуки **3.68** також спостерігається зниження прямого білірубіну на 3,011 мкмоль/л, але вже після 30 денного терміну значення прямого білірубіну відновлюється до показників контрольної групи. (табл. 6.8, рис. 6.5).

При дослідженні плазми крові на глюкозу, слід відмітити збільшення показників на 2,263 ммоль/л (**3.68** в дозі 5000 мг/кг). Відмічається відновлення показників до рівня контролю після 30 днів (табл. 6.9, рис. 6.6).

Показник антимікросомальних антитіл (АМС) також змінюється при введенні досліджуваної сполуки. Відбувається збільшення на 102,158 од/л (табл. 6.10, рис. 6.7).

При уведенні натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату в дозі 5000 мг/кг спостерігається збільшення кальцію на 0,997 ммоль/л. Через 30 днів вміст кальцію в крові повертається до рівня контролю. (табл. 6.11, рис. 6.8).



**Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів  
(сечовина)**

Показник	Контроль	Дослідна група 1 (доза 5000 мг/кг)	Дослідна група 2 (доза 5000 мг/кг) аналіз через 30 днів
M±m	7.85±0.01	7.33±0.01	7.77±0.02
M±sem	7.85±0.02	7.33±0.02	7.77±0.05
% to mean control	0	-6,63	-1,08
% to Me control	0	-6,81	-1,23
ks-test	p<0.001	p<0.001	p<0.001
shapiro	p>0.05	p>0.05	p>0.05

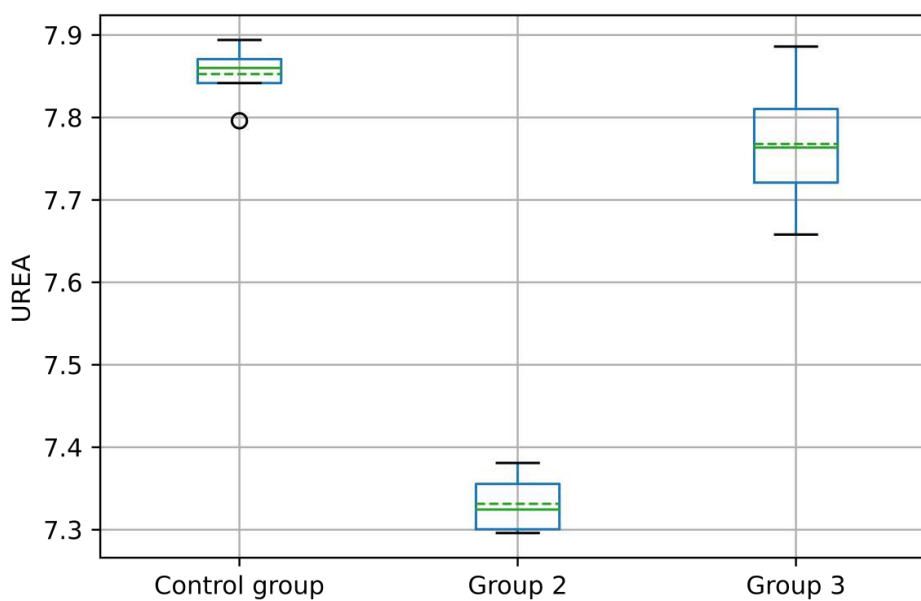


Рис. 6.3. Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів (сечовина)

**Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів  
(загальний білірубін)**

Показник	Контроль	Дослідна група 1 (доза 5000 мг/кг)	Дослідна група 2 (доза 5000 мг/кг) аналіз через 30 днів
M±m	9.57±0.03	5.67±0.03	9.48±0.03
M±sem	9.57±0.09	5.67±0.08	9.48±0.08
% to mean control	0	-40,7	-0,9
% to Me control	0	-41,44	-1,77
ks-test	p<0.001	p<0.001	p<0.001
shapiro	p>0.05	p>0.05	p>0.05

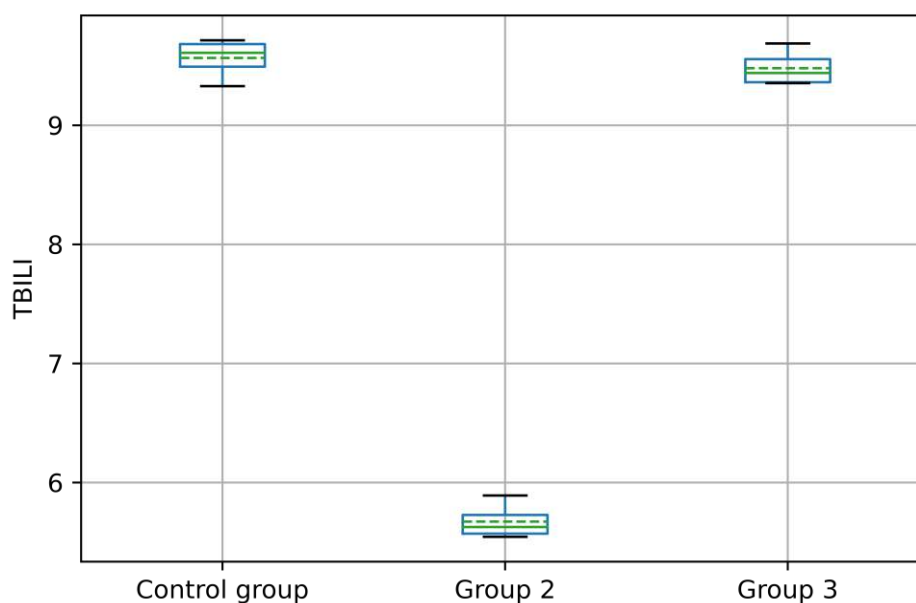


Рис. 6.4. Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів (загальний білірубін)

**Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів  
(прямий білірубін)**

Показник	Контроль	Дослідна група 1 (доза 5000 мг/кг)	Дослідна група 2 (доза 5000 мг/кг) аналіз через 30 днів
M±m	5.48±0.03	2.47±0.04	5.59±0.04
M±sem	5.48±0.09	2.47±0.11	5.59±0.13
% to mean control	0	-54,95	2,05
% to Me control	0	-55,82	3,23
ks-test	p<0.001	p<0.001	p<0.001
shapiro	p>0.05	p>0.05	p>0.05

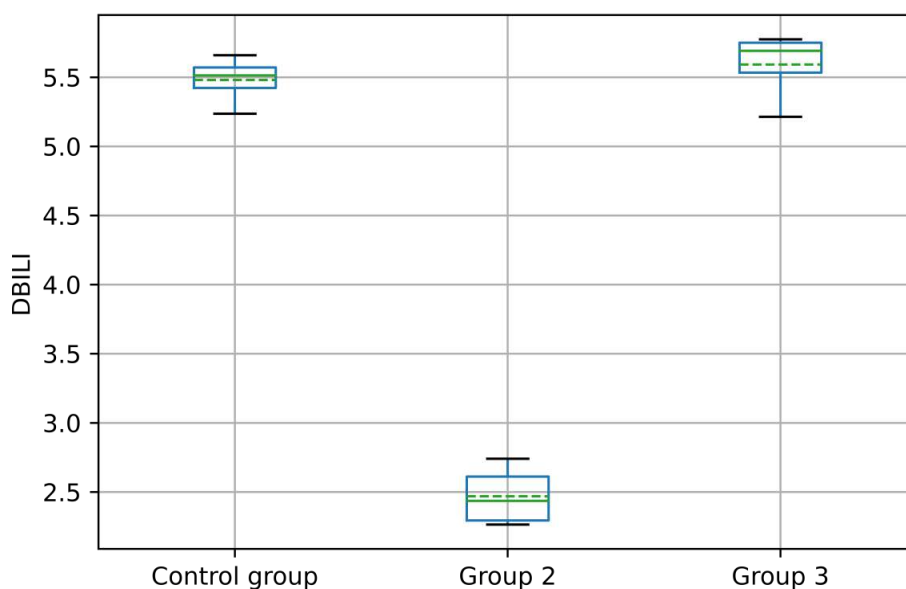


Рис. 6.5. Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів (загальний білірубін)

**Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів  
(глюкоза)**

Показник	Контроль	Дослідна група 1 (доза 5000 мг/кг)	Дослідна група 2 (доза 5000 мг/кг) аналіз через 30 днів
M±m	5.27±0.01	7.31±0.04	5.25±0.02
M±sem	5.27±0.04	7.31±0.13	5.25±0.05
% to mean control	0	38,74	-0,26
% to Me control	0	38,93	0,24
ks-test	p<0.001	p<0.001	p<0.001
shapiro	p>0.05	p>0.05	p>0.05

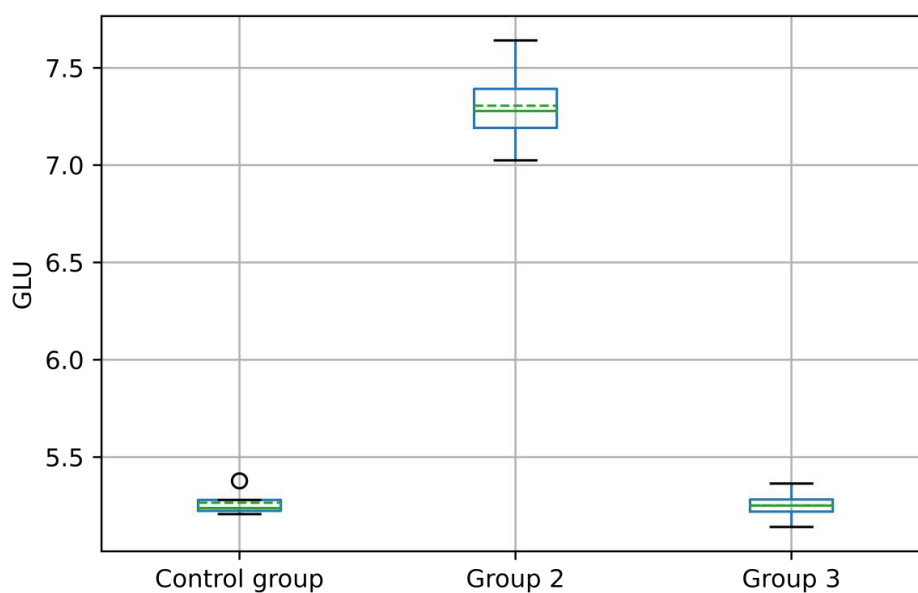


Рис. 6.6. Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів (глюкоза)

**Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів  
(антимікросомальні антитіла)**

Показник	Контроль	Дослідна група 1 (доза 5000 мг/кг)	Дослідна група 2 (доза 5000 мг/кг) аналіз через 30 днів
M±m	1352.66±3.43	1454.81±4.11	1357.2±4.67
M±sem	1352.66±10.28	1454.81±12.33	1357.2±14.0
% to mean control	0	7,55	0,34
% to Me control	0	7,81	0,62
ks-test	p<0.001	p<0.001	p<0.001
shapiro	p>0.05	p>0.05	p>0.05

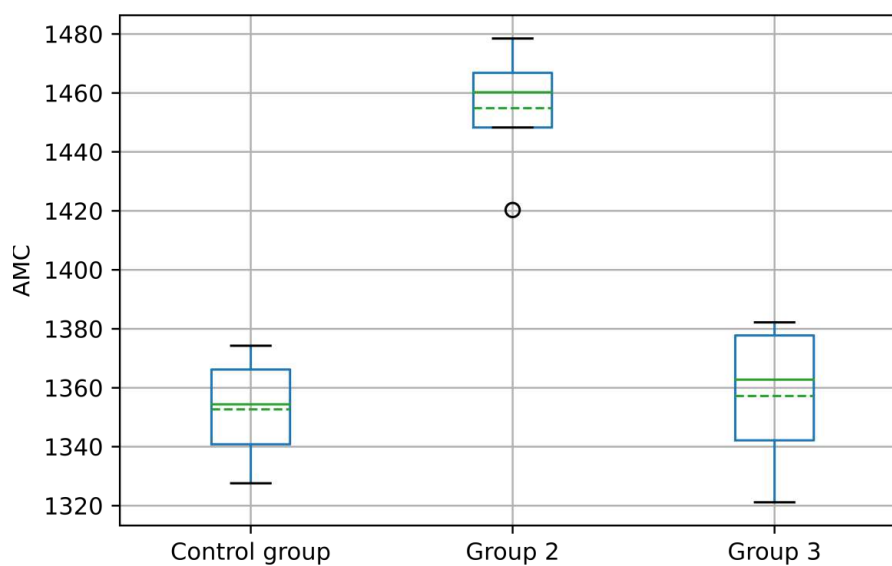


Рис. 6.7. Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів (антимікросомальні антитіла)

**Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів  
(Ca)**

Показник	Контроль	Дослідна група 1 (доза 5000мг/кг)	Дослідна група 2 (доза 5000мг/кг) аналіз через 30 днів
M±m	2.56±0.02	3.55±0.05	2.6±0.02
M±sem	2.56±0.05	3.55±0.14	2.6±0.06
% to mean control	0	39,02	1,7
% to Me control	0	41,83	1,34
ks-test	p<0.001	p<0.001	p<0.001
shapiro	p>0.05	p>0.05	p>0.05

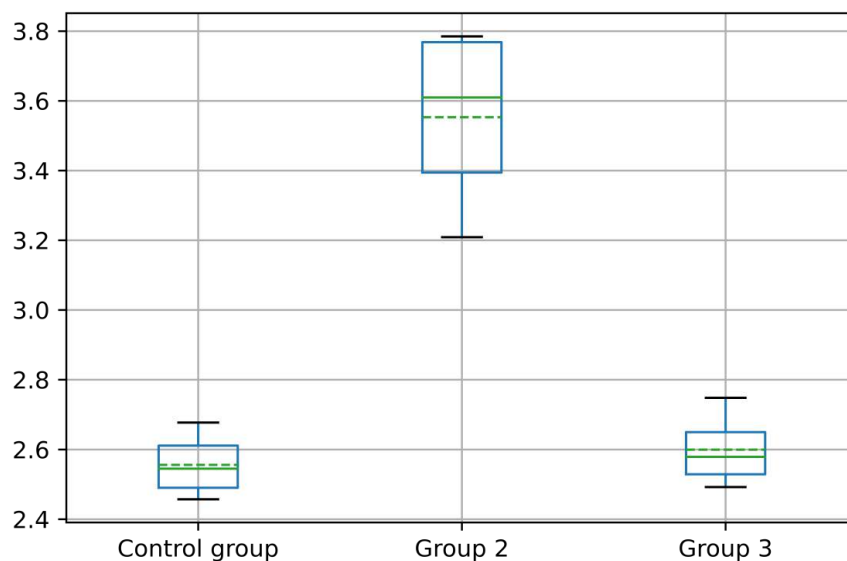


Рис. 6.8. Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів (Ca)

Показники АЛТ при уведенні досліджуваної речовини (5000 мг/кг) зменшуються втричі до показника 13,436 од/л. Після 30-денного терміну показники АЛТ майже відновлюються до рівня контролю (табл. 6.12, рис. 6.9).

При дослідженні рівня АСТ в крові слід відмітити, що уведення натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату в дозі 5000 мг/кг знижує рівень АСТ на 29,063 од/л. Після 30 днів показники також відновлюються (табл. 6.13, рис. 6.10).

Також при уведенні дослідної речовини **3.68** відбувається незначне підвищення лужної фосфатази (ALP) на 3,383 од/л. Після 30-ти денного терміну рівень ALP знижується до рівня контролю (табл. 6.14, рис. 6.11).

Таблиця 6.12

**Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів  
(аланінамінотрансфераза)**

Показник	Контроль	Дослідна група 1 (доза 5000 мг/кг)	Дослідна група 2 (доза 5000 мг/кг) аналіз через 30 днів
M±m	38.27±0.12	13.44±0.09	35.22±0.19
M±sem	38.27±0.36	13.44±0.28	35.22±0.57
% to mean control	0	-64,89	-7,98
% to Me control	0	-65,38	-8,26
ks-test	p<0.001	p<0.001	p<0.001
shapiro	p>0.05	p>0.05	p>0.05

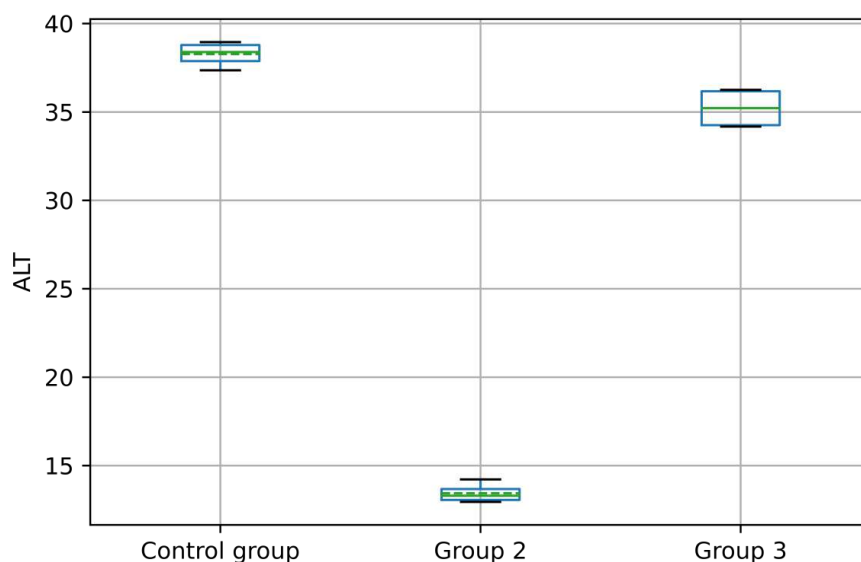


Рис. 6.9. Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів (аланінамінотрансфераза)

Таблиця 6.13

**Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів  
(аспартатамінотрансферази)**

Показник	Контроль	Дослідна група 1 (доза 5000 мг/кг)	Дослідна група 2 (доза 5000 мг/кг) аналіз через 30 днів
M±m	76.43±0.25	47.37±0.17	77.46±0.19
M±sem	76.43±0.75	47.37±0.5	77.46±0.56
% to mean control	0	-38,02	1,35
% to Me control	0	-38,23	0,63
ks-test	p<0.001	p<0.001	p<0.001
shapiro	p>0.05	p>0.05	p>0.05



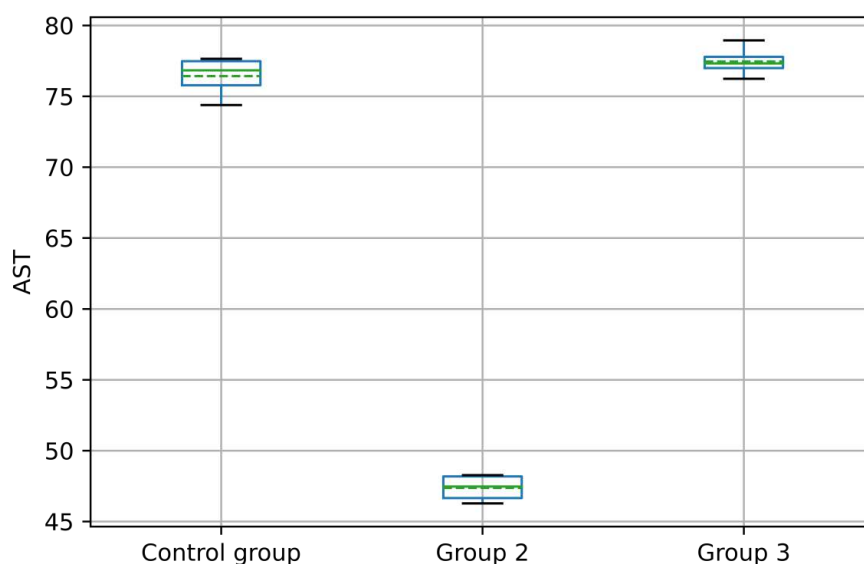


Рис. 6.10. Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів (аспартатамінотрансферази)

Таблиця 6.14

**Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів (лужної фосфатази)**

Показник	Контроль	Дослідна група 1 (доза 5000 мг/кг)	Дослідна група 2 (доза 5000 мг/кг) аналіз через 30 днів
M±m	96.08±0.09	99.46±0.15	96.49±0.08
M±sem	96.08±0.27	99.46±0.44	96.49±0.23
% to mean control	0	3,52	0,43
% to Me control	0	3,64	0,36
ks-test	p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001
shapiro	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05

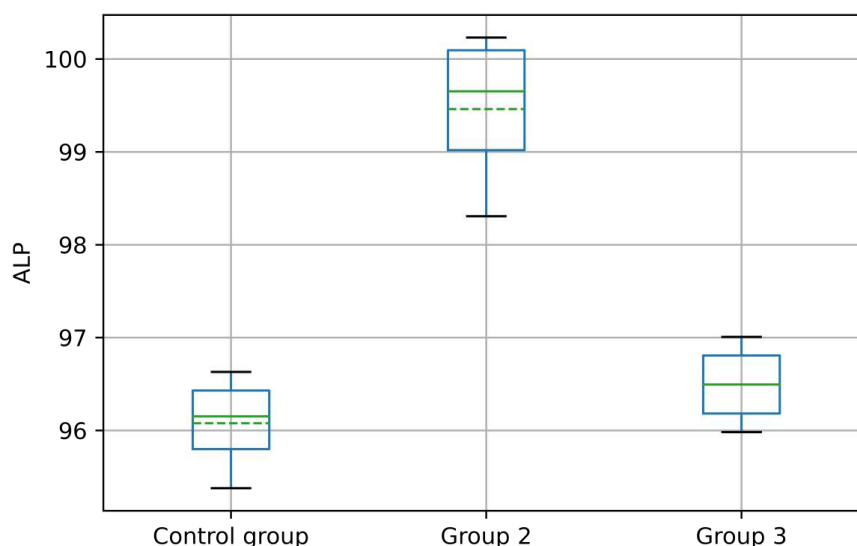


Рис. 6.11. Статистична обробка даних біохімічного дослідження плазми крові щурів (лужної фосфатази)

### *Гістологічні дослідження внутрішніх органів щурів*

#### *Головний мозок*

Маса в досліджуваній групі становила: від 1,28 до 1,46 г. Макроскопічно півкулі світло-сірого кольору, набряклі, борозни та звивини візуалізуються не чітко, м'яка мозкова оболонка сіро-білого кольору, з чітко контуруючими повнокровними судинами. На розрізі чітко диференціюється сіра та біла речовина. В білій речовині півкуль та в проекції бокових шлуночків по всій її площі мають місце дрібні крововиливи (рис. 6.12) та повнокров'я судин, тканина мозку м'яка, прилипає до леза ножа.

При дослідженні мозку контрольної групи тварин, маса органу становила 1,30 г. Макроскопічно півкулі мали світло-сірий колір, плотно-еластичної консистенції, з чіткою візуалізацією борозн та звивин, м'яка мозкова оболонка сіро-білого кольору завтовшки 0,1 мм, без наявності повнокровних судин. На розрізі чітко візуалізували сіру та білу речовину, гомогенної структури (рис. 6.12).



Рис. 6.12. Права півкуля головного мозку з локусами крововиливів в проекції бокового шлуночка (зліва). Головний мозок в сагітальному розрізі в проекції бокових шлуночків (справа)

Дослідження мозочка та стовбуру серед експериментальних тварин та серед контрольної групи не виявило макроскопічних змін.

При гістологічному дослідженні тканини головного мозку експериментальних тварин (доза 1000 мг/кг) було виявлено наступні зміни: поодинокі нейрони з базофільною цитоплазмою та хроматолізом ядер, розгалужена система відростків збережена. В багатьох нейронах визначається вакуолярна дистрофія цитоплазми, окремі групи клітин без ядер «нейрони тіні», пікнотично змінені, базофільні (гістологічні ознаки селективної загибелі нейронів). У мікроглії перинейрональний і периваскулярний сателітоз. Капілярна система збережена, в просвітах капілярів визначаються еритроцити (рис. 6.13).

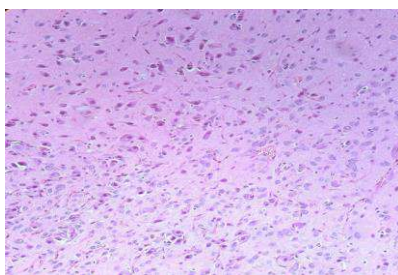


Рис. 6.13. Хроматоліз нейронів с формуванням «клітин-тіней» (верхня частина фото). Зб.х400. Заб. Гематоксилін і еозин

При мікроскопічному дослідженні експериментальних тварин (доза 5000 мг/кг) визначали поодинокі нейрони з еозинофільною цитоплазмою та хроматолізом ядер, розгалужена система відростків частково збережена. В багатьох нейронах визначається вакуолярна дистрофія цитоплазми (більше

50%), окремі групи клітин без ядер, пікнотично змінені, базофільні (гістологічні ознаки селективної загибелі нейронів). У мікроглії визначаються локуси гліофіброзу, та перинейронального і периваскулярного сателітозу. Капілярна система збережена, в просвітах капілярів визначаються еритроцити (рис. 6.14).



Рис. 6.14. Селективна загибель нейронів с формуванням колабованих (еозинофільних) нейронів, на фоні помірного інтерстиційного набряку мозку. Зб.х400. Заб. Гематоксилін і еозин

Серед контрольної групи гістоархітектоніка кори типової будови, чітко визначається гістологічна пошаровість коркових структур. Нейрони з розгалуженою системою відростків та ядрами, в поодиноких клітинах визначається вакуолярна дистрофія. Мікроглія достатня за своєю клітинною будовою, визначається дифузна мінімальна лимфоцитарная інфільтрація тканини. Капілярна мережа не змінена, в просвіті визначаються еритроцити (рис. 6.15).

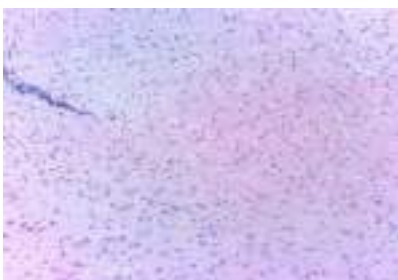


Рис. 6.15. Типова будова мікроглії головного мозку щура. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

Дослідження мозочка серед щурів (доза 1000 мг/кг): Гістоструктура та пошаровість мозочка збережена, гранулярний шар чітко виражений,

грушоподібні нейрони – клітини Пуркін'є типової гістологічної будови (рис. 6.16).



Рис. 6.16. Частковий хроматоліз клітин Пуркін'є, понаровість збережена. 36.х400. Заб. Гематоксилін і еозин

Дослідження мозочка серед щурів (доза 5000 мг/кг): Капілярна система збережена, в просвітах капілярів визначаються еритроцити. Гістоструктура та пошаровість мозочка збережена, гранулярний слой чітко виражений, грушоподібні нейрони – клітини Пуркін'є типової гістологічної будови (рис. 6.17).

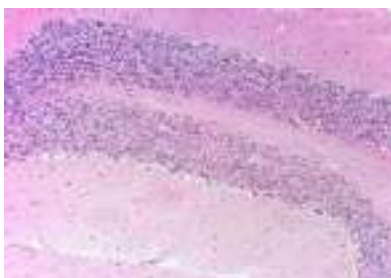


Рис. 6.17. Випадіння та хроматоліз клітин Пуркін'є. 36.х400. Заб. Гематоксилін і еозин

Мікроскопічне дослідження контрольної групи Гістоархітектоніка мозочка типової будови, чітко визначається диференціювання на сіру і білу речовини (у співвідношенні 1:3). Нейрони з розгалуженою системою відростків, типової будови (рис. 6.18). Стовбур мозку типової гістоструктури з достатнім розподілом мікрогліальних елементів і візуалізацією провідних шляхів з упорядкованою структурою.



Рис. 6.18. Типова стратифікація мозошка щура. 3б.х400. Заб. Гематоксилін і еозин

### *Серцево-судинна система*

Маса серця досліджуваної групи тварин становила 0,9 до 1,1 г. Макроскопічно серце червоно-багряного кольору, щільно еластичної консистенції, коронарні судини повнокровні, з чітким візуальним ходом. При розрізі в порожнинах шлуночків виявляється кров, стінки міокарду без макроскопічної патології, червоного кольору. Передсердя візуально без делятації, типової конфігурації (рис. 6.19).

При дослідженні серця контрольної групи, маса органу складала від 1,0 до 1,1 г, візуально макроскопічної патології не виявлено, орган відповідав анатомічній будові, червоно-сірого кольору, з чіткою візуалізацією коронарних судин, при розрізі передсердя типової конфігурації, шлуночки типової будови в порожнинах містили кров (рис. 6.19).



Рис. 6.19. Проекція лівого шлуночка серця досліджуваної тварини (зліва). Проекція лівого шлуночка серця контрольної групи (справа)

При мікроскопічному дослідженні дослідної групи (1000 мг/кг) щурів було виявлене наступне: в міокарді визначаються зони дезорганізації кардіоміоцитів зі збереженням поперекової смугастості міофібрил, цитоплазма багатьох клітин еозинофільна, глибока. Визначаються одиничні локуси крововиливів

субендокардіально. Симпластична структура не збережена, локальні ознаки білкової дистрофії кардіоміоцитів, дрібна капілярна мережа ектазована (рис. 6.20).

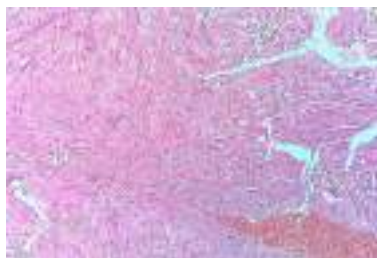


Рис. 6.20. Білкова та вакуолярна дистрофія кардіоміоцитів, зони крововиливів. Зб.х200. Заб. Гематоксиліном і еозином

При патоморфологічному дослідженні серця щурів, котрим вводили (5000 мг/кг) досліджуваного препарату, виявляли наступне гістологічна структура міокарду порушена за рахунок дезорганізації кардіоміоцитів, які набувають хвилеподібної структури, визначаються зони кардіоміоцитів з втратою поперекової смугастості міофібрил, цитоплазма еозинофільна, глибока, місцями гомогенна. Симпластична будова порушена, у поодиноких кардіоміоцитах визначаються ядра в стані каріопікнозу і каріолізу. Гістологічні прояви міжклитинного набряку, дрібна капілярна мережа ектазована, повнокровна, зони еритродіapedзу (рис. 6.21).

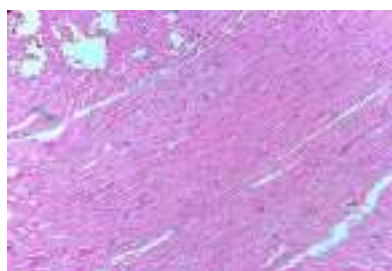


Рис. 6.21. Селективне пошкодження кардіоміоцитів з втратою поперекової смугастості та набуття хвилеподібної форми повнокрів'я в ектазованих капілярах. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

При дослідженні групи умовного контролю виявлено: кардіоміоцити типових розмірів, поперечна смугастість і сімпластична структура збережена у всіх клітинах. Ядра типових розмірів, овальної форми, базофільні мають 1-2 ядерця (рис. 6.22). Пейсмейкерні клітини провідної системи серця типової гістологічної структури, округлої форми, зі світлою оксифільною цитоплазмою і центрованим ядром. Капілярна мережа міокарда спала, ендотеліоцити типової гістологічної будови, в просвіті визначаються поодинокі еритроцити. Ендокард типової гістологічної будови, складається з одного шару ендотеліоцитів, визначаються поодинокі сполучнотканинні волокна по ходу кардіоміоцитів і навколо великих магістральних судин.

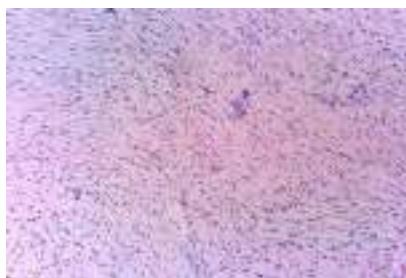


Рис. 6.22. Гістологічна картина міокарду щура (контрольна група). 36.х200. Заб. Гематоксилін і еозин.

### *Дихальна система*

В усіх випадках в групі дослідження грудної порожнини не було виявлено випоту, за анатомічною будовою типової структури. При дослідженні дихальної системи щурів з досліджуваної групи маса правої легені становила від 0,63 до 1,2 г, маса лівої легені становила від 0,61 до 1,4 г. При макроскопічному дослідженні поверхня легень злегка горбиста, легені збільшені у розмірах, набряклі, поверхня їх має неоднорідний колір від сіро-білого до яскраво червоного (рис. 6.23), на розрізі з крупних бронхів та самої тканини легень виділяється піниста рідина (макрознаки альвеолярного набряку), крупні судини повнокровні, виділяється рідка темно-червоного кольору кров. Легенева



артерія без макроскопічних візуальних змін. Структура бронхів та трахеї без макроскопічних змін.

Дослідження контрольної групи встановило наступне, маса правої легені складала від 0,8 до 0,9 г, маса лівої легені складала 0,7 г. Поверхня легень гладенька, сіро-білого кольору, на розрізі сірого кольору, гомогенної структури, видимі макроскопічно бронхи типової структури, судини з залишками крові (рис. 6.23).

Легенева артерія без макроскопічних візуальних змін. Структура бронхів та трахеї без макроскопічних змін.



Рис. 6.23. Неоднорідна (плямиста) поверхня правої легені досліджуваної тварини (зліва). Фрагмент легені контрольної групи (справа)

При мікроскопічному дослідженні легень в групі досліджуваних тварин (1000 мг/кг) виявили наступні патогістологічні параметри змін в інтерстиціальному просторі локуси крововиливів та еритродіapedзу, зменшення дихального простору альвеол за рахунок потовщення стінок альвеол, частково збережені альвеолоцити I та II порядку (рис. 6.24). Ознаки помірної інтерстиціальної пневмонії з формування помірної фолікулоподібної запальної інфільтрації навколо бронхів середнього калібру з їхньою ектазією.

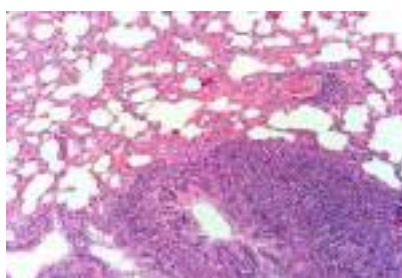


Рис. 6.24. Формування фолікулоподібної інфільтрації навколо бронху малого калібру. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

При дослідженні групи щурів, яким вводили 5 г/кг досліджуваного препарату, гістологічно визначається зменшення дихального простору альвеол за рахунок формування в інтерстиції міжальвеолярного фіброзу, стінки альвеол потовщені, частково збережені альвеолоцити I та II порядку, частина клітин зрушені в просвіт альвеол (рис. 6.25). Ознаки тяжкої бронхопневмонії з формування вираженої фолікулоподібної запальної інфільтрації навколо бронхів крупного та середнього калібру з їхньою ектазією та атрофією епітелію. В інтерстиціальному просторі локуси крововиливів та еритродіapedезу з формуванням локусів гемосидерофагів округлої форми, в цитоплазмі яких визначаються дрібнодисперсні гранули світло-коричневого кольору. В судинах середнього калібру визначаються ознаки фібриноїдного некрозу в системі інтима-медія.

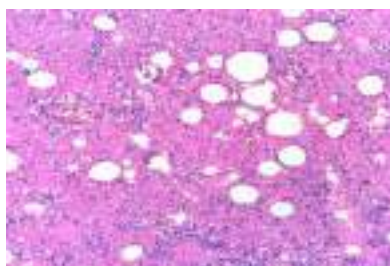


Рис. 6.25. Зменшення альвеолярного простіру та формування локусів інтерстиціального запалення з формуванням лімфо-макрофагальної інфільтрації та локусів фібриноїдного некрозу. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

При дослідженні контрольної групи щурів повітряні ходи збережені, визначається типова будова альвеол з наявністю альвеолоцитів I і II порядку, пори Кона не змінені. В міжальвеолярних просторах наявність поодиноких лімфоцитів і макрофагів (рис. 6.26).

Судинна мережа типової гістоструктури, бронхи великого, середнього і дрібного калібру, з наявністю псевдобагатошарового епітелію, слизпродукуюча функція збережена.



Рис. 6.26. Типове гістологічна будова повітряного простору альвеол (контрольна група). Зб. x200. Заб. Гематоксилін і еозин

### *Селезінка*

При макроскопічному аналізі досліджуваної групи щурів, маса органу складала від 0,67 до 1,0 г, макроскопічно селезінка мала лінійну форму, гладеньку поверхню, темно-червоного кольору, еластичної консистенції (рис. 6.27). На розрізі орган рихлої структури, з темно вишневою пульпою, гомогенної структури, без видимих макроскопічних змін. Зішкрібок пульпа не дає.



Рис. 6.27 Макроскопічна структура селезінки досліджуваної групи (зліва). Макроскопічна структура селезінки контрольної групи (справа)

При макроскопічному дослідженні селезінки контрольної групи, маса органу складала 1,0 г, мала лінійну форму, поверхня гладенька, капсула не потовщена 0,1 см, сіро-білого кольору. На розрізі червона пульпа вишневого кольору, гомогенної структури, без видимих макроскопічних змін (рис. 6.27). Зішкрібок пульпа не дає.

При гістологічному дослідженні селезінки, в групі щурів, яким вводили (1000 мг/кг) досліджуваної речовини виявили наступне: червона пульпа з дрібними локусами крововиливів і наявністю одиничних гемосідерофагов. Біла пульпа з вираженими ознаками проліферативної активності, визначається

зональний розподіл фолікулів на мантийну і центральну зони, в стінці одиничних центральних артерій гістологічно визначається гиаліноз (рис. 6.28).

Потовщення фіброзної капсули, з частковою дезорганізацією трабекулярної структури. Червона пульпа повнокровна з широкими полями крововиливів і наявністю одиничних гемосідерофагов, які мають у своїй цитоплазмі скупчення пігменту коричневого кольору (гемосидерину). Біла пульпа з ознаками проліферативної активності, визначається зональний розподіл фолікулів на мантийну і центральну зони, в стінці одиничних центральних артерій гістологічно визначається гиаліноз (рис. 6.29).

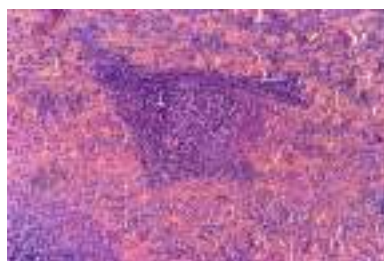


Рис. 6.28. Гіперплазія білої пульпи з ознаками проліферативної активності, в мантийній зоні фолікула визначається центральна артерія з гіалінозом. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин



Рис. 6.29. Крововиливи в червону пульпу селезінки, біла пульпа з ознаками проліферативної активності, в мантийній зоні фолікула визначається центральна артерія з гіалінозом. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

Капсула селезінки типової будови. Трабекулярні вени і артерії типової гістоструктури. Червона пульпа з домінуванням еритроцитів з рівномірним повнокрів'ям – селезінкові тяжі і венозні синуси типові. У білій пульпі чітко

візуалізуються два компоненти: периартеріальні синуси зі скупченням Т-лімфоцитів навколо пульпарної артерії типової будови і лімфоїдні вузлики з ексцентричним розташуванням фолікулярних артерій. Фолікули за гістоструктурою типові, з чітким розділом на мантийну зону і гермінативні центри (рис. 6.30).



Рис. 6.30. Гістологічна будова червоної та білої пульпи селезінки щура (контрольна група). Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

#### *Шлунково-кишковий тракт*

При макроморфологічному дослідженні шлунка досліджуваної групи та групи умовного контролю суттєвих змін з боку слизової не було виявлено.

При дослідженні тонкої та товстої кишок серед щурів досліджуваної та контрольної групи макроскопічних змін не було виявлено, структура та положення різних відділів кишківника без суттєвих змін.

Гістологічна будова шлунка в групі щурів, яким вводили 1000 мг/кг досліджуваної речовини виявило наступне власна пластинка слизової фундального відділу шлунка з ознаками помірної вогнищевої лімфо-макрофагальної запальної інфільтрації в межах власної слизової, залози без атрофії, слизоутворююча функція збережена (рис. 6.31). М'язовий шар з ознаками гіпертрофії та формуванням локусів дифузної лімфо-макрофагальної запальної інфільтрації, судини ектазовані і повнокровні.



Рис. 6.31. Слизова фундального відділу шлунка з достатнім слизоутворенням залоз. та формуванням слабкої лейкоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

При дослідженні групи щурів, котрим вводили 5000 мг/кг препарату виявили наступне: Власна пластинка слизової антрального відділу шлунку з ознаками локальної атрофії, слизоутворююча функція залоз частково збережена, формуванням помірної дифузної лейкоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації в межах власної слизової та розповсюдженням процесу на власну м'язову пластинку слизової. М'язовий шар типової гістологічної структури, судини ектазовані і повнокровні (рис. 6.32).



Рис. 6.32. Власна пластинка слизової фундального відділу шлунка зі зменшенням слизоутворюючої функції залоз, локальні ерозії та формуванням помірної лейкоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

Патогістологічне дослідження групи умовного контролю: власна пластинка слизової фундального відділу шлунка типової гістоструктури, слизопродуюча функція залоз збережена по всій площі слизової (рис. 6.33).

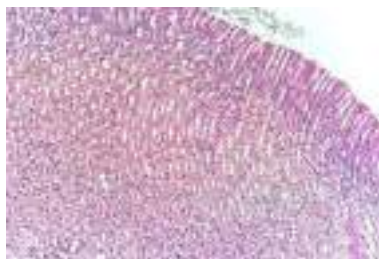


Рис. 6.33. Типова гістологічна будова залоз власної пластинки слизової фундального відділу шлунка щура. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

Залози фундального відділу з достатньою кількістю паріетальних і обкладкових клітин. У межах власної пластинки слизової присутня субепітеліальна мінімальна дифузна лімфо-макрофагальна запальна інфільтрація (відповідає нормі), власна м'язова пластинка не потовщена, визначається на всій площі гістологічного зрізу. У підслизовому шарі типове розташування судин без пошкодження їх стінок. Серозна оболонка типової гістоструктури.

Гістологічні ознаки тотальної атрофії власної пластинки слизової тонкої кишки з вкороченням крипт, слизоутворююча здатність залоз знижена, майже не візуалізуються келихоподібні клітини. Формування тяжкої дифузної лейкоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації в межах власної слизової з наявністю поодиноких еозинофілів в інфільтраті. Серозна оболонка без патологічних ознак (рис. 6.34).



Рис. 6.34. Власна пластинка слизової тонкої кишки з локусами некрозу апікальних відділів ворсин та формуванням тяжкої дифузної лейкоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації. Зб. х200. Заб. Гематоксилін і еозин

Фрагменти власної пластинки слизової тонкої кишки з порушенням гістоструктури за рахунок некрозу апікальних відділів крипт (рис. 6.35). Формування тяжкої дифузної лейкоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації в межах власної слизової з наявністю поодиноких еозинофілів в інфільтраті. Гіпертрофія м'язового шару з повнокрів'ям судин. Серозна оболонка без патологічних ознак.



Рис. 6.35. Власна пластинка слизової тонкої кишки з локусами некрозу апікальних відділів ворсин з формуванням тяжкої дифузної лейкоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

Фрагменти власної пластинки слизової тонкої кишки з типовою будовою ворсин, слизоутворююча функція збережена, достатня. В стромі ворсин визначаються поодинокі субепітеліальні лімфоцити. Чітко візуалізується циркулярний і поздовжній м'язові шари без порушення їх структури (рис. 6.36).



Рис. 6.36. Фрагменти власної пластинки слизової тонкої кишки щура (контрольна група). Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

### *Печінка*

При дослідженні печінки експериментальної групи маса органу складала від 7,10 до 9,4 г. Макроскопічно капсула напружена, сіруватого кольору,



поверхня органа гладка, макроскопічно мають місце зони нерівномірного повнокрів'я (макроскопічні ознаки формування мускатної печінки), на розрізі тканина органу нагадує мускатний горіх, колір паренхіми строкатий, жовтувато-коричневий. Крупні судини та жовчні протоки порожні (рис. 6.37).

Дослідження печінки групи умовного контролю: мала масу від 8,1 до 8,9 г, капсула органу без змін, поверхня гладка, коричневого кольору, щільно еластичної структури. На розрізі гомогенної структури коричневого кольору (рис. 6.37).



Рис. 6.37. Макроскопічні прояви «мускатної» печінки, досліджувана група (ліворуч). Макроскопічна структура печінки контрольної групи (праворуч)

При дослідженні експериментальної групи щурів (1000 мг/кг) гістологічно було виявлене наступне структура печінки порушена за рахунок формування помірних ознак венозного повнокрів'я мускатна печінка (рис. 6.38).

Простори Діссе локально розширені, в яких спостерігаються дрібні локуси лімфоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації. Гістологічна декомплексація гексагональних дольок печінки.



Рис. 6.38. Гістологічні ознаки венозного повнокрів'я печінкових дольок. 36.x200. Заб. Гематоксилін і еозин

Гістоструктура печінки порушена за рахунок формування помірного дрібнокрапельного вогнищевого стеатозу гепатоцитів переважно перипортальних зон печінкових дольок, одиничні центролобулярні вени розширені (рис. 6.39). Капсула Глісона потовщена з ознаками помірного субкапсулярного фіброзу. Простори Діссе локально розширені, в яких спостерігаються дрібні локуси лімфоцитарно-макрофагальної запальної інфільтрації.



Рис. 6.39. Формування тотального дрібнокрапельного стеатозу гепатоцитів. 3б.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

При дослідженні печінки контрольної групи: гістоструктура типова, з формуванням гексагональних печінкових дольок. Центролобулярні вени типової гістоструктури, повнокровні. Портальні тріади (артерія, вена, жовчний капіляр) типової гістоструктури, укладені в сполучнотканинну строму. Гепатоцити на всій площі печінкових дольок типової будови, полігональної форми мають центровані ядра з наявністю одного або двох ядерець (рис. 6.40). Простори Діссе не розширені в їх просвітах визначаються поодинокі сегментоядерні лейкоцити та лімфоцити. Капсула Глісона типова не потовщена.



Рис. 6.40. Типова гістоструктура портальної тріади печінкової дольки щура (контрольна група). 3б.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

### *Вилочкова залоза*

При дослідженні контрольної групи щурів, маса залози складала від 0,29 до 0,30 г, орган мав білий колір, долькову структуру, поверхня гладенька та гомогенна, на розрізі сіро-білого кольору, гомогенної структури з дрібними точковими крововиливами.

При дослідженні експериментальної групи щурів маса тимусу складала від 0,32 до 0,34 г, поверхня органу гладенька, сіруватого кольору, еластичної консистенції. На розрізі все досліджені органи мали білувато-сірий колір, гомогенну структуру з дрібними крововиливами в тканину, макроскопічно візуальної патології та змін не було виявлено.

При гістологічному вивченні експериментальної групи щурів, яким вводили 1000 мг/кг досліджуваної речовини, стратифікація кіркової та мозкової речовини частково втрачалася, прослідковувалися зони гіперплазії Т-лімфоцитів мозкової речовини з переважним формуванням крупних лімфоцитів. Мантійна зона мала типову гістологічну будову (рис. 6.41).



Рис. 6.41. Зони гіперплазії мозкової речовини вилочкової залози, досліджувана група щурів. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

При гістологічному дослідженні групи щурів, яким вводили 5000 мг/кг досліджуваної речовини спостерігали порушення стратифікації мозкової та кіркової речовини тимусу, з переважною пролиферативною активністю медулярних зон та активним поділом всередині мозкових Т-лімфоцитів, в міждолькових просторах формування локусів помірного септального фіброзу.

Збережені ділянки мозкової речовини не формували тілець Гассаля, але мали поодинокі тонкостінні ектазовані судини капілярного типу.

Кіркова речовина у стані гіперплазії, збільшена у своєму співвідношенні до мозкової (2:1), з активними центрами поділу лімфоцитів, формуванням поодиноких дрібних судин капілярного типу (рис. 6.42).

При дослідженні контрольної групи, тимус мав типову гістологічну будову з чітким диференціюванням на кіркову та медулярну зони, без формування тілець Гассаля, судинний апарат був представлений поодинокими судинами капілярного типу в міждолькових фіброзних септах. Жирова тканина не порушувала структуру органу, була сформована по периферії (рис 6.43).



Рис. 6.42. Активна мультифокальна гіперплазія мозкової та кіркової речовини, тимус досліджуваної групи щурів. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин



Рис. 6.43. Типова гістологічна будова виличкової залози, контрольна група щурів. Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

### *Нирки та наднирники*

При макроскопічному дослідженні нирок щурів в експериментальній групі маса правої нирки складала від 0,87 до 1,0 г, маса лівої нирки складала від 0,87 до 0,9 г, зовні нирки мали гладеньку поверхню, сіро-червоного кольору, еластичної консистенції, капсуля сірого кольору 0,1 мм завтовшки, знімалася легко. На розрізі чітко візуалізували коркову та мозкову речовини, кірковий

шар сіро-рожевого кольору, в мозковому шарі повнокров'я пірамід, які малі багряно-червоний колір (рис. 6.44).

Надирники в жировій капсулі типової гістологічної будови, поверхня гладенька сірого кольору, на розрізі чіткої візуалізації на кірковому та мозковому шарах не спостерігали, в паренхімі множинні дрібні крововиливи.

При макроскопічному дослідженні нирок контрольної групи щурів, маса правої та лівої нирки становила від 0,9 до 1,0гр, візуально ніякої патології та анатомічних змін не спостерігали. Органи мали правильну бобовидну форму, поверхня гладка, еластична, капсула сіра завтовшки 0,1 мм, на розрізі органу чітко контурують кірковий та мозковий шари рожевого кольору в співвідношенні (1:2). Надирники в жировій клітковини, сіро-рожевого кольору, на розрізі з крововиливами в паренхіму (рис. 6.44).



Рис. 6.44. Макроструктура нирки досліджуваної групи щурів (ліворуч). Макроскопічна структура нирки контрольної групи (праворуч)

При гістологічному вивченні експериментальної групи щурів, яким вводили 1000 мг/кг досліджуваної речовини, гістологічно виявили наступне: В кірковій речовині – громерулярний апарат з ознаками зменшення сечових просторів гломерул, петлі капілярів спалі. Мезангіальний клубочковий компонент не візуалізується. Базальна мембрана на всій своїй довжині збережена. Позагломерулярний патерн: проксимальні канальці з наявністю циліндричного епітелію без втрати облямівки – просвіт вільний. Дистальні канальці і вивідні трубочки з наявністю кубічного епітелію (рис. 6.45). Шунтуючі судини ектазовані, їх просвіти заповнені кров'ю. У мозковій

речовині нирки визначаються локуси слабого перитубулярного фіброзу та формування слабкої дифузної лімфо-макрофагальної запальної інфільтрації.

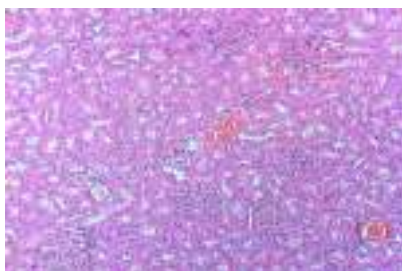


Рис. 6.45. Кіркова речовина нирки з формуванням локусів слабкої лімфо-макрофагальної запальної інфільтрації. Гістологічні ознаки повнокрів'я судин. 36.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

При дослідженні групи щурів, яким вводили 5000 мг/кг речовини, гістологічно виявляли наступні зміни: В кірковій речовині – в гломерулярному апараті сечові простори зменшені або практично не візуалізуються, петлі капілярів з ознаками оклюзії. Мезангіальний клубочковий компонент практично не візуалізується. Базальна мембрана на всій своїй довжині збережена (рис. 6.46).

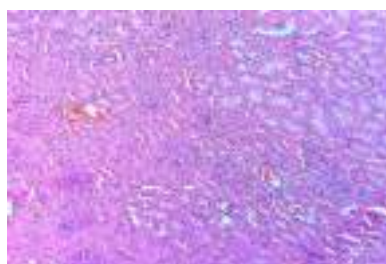


Рис. 6.46. Кіркова речовина нирки з ознаками формуванням локусів помірної лімфо-макрофагальної запальної інфільтрації, ознаки повнокрів'я судин. 36.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

Позагломерулярний патерн: проксимальні каналці з наявністю циліндричного епітелію з частковою втратою облямівки – просвіт вільний. Дистальні каналці і вивідні трубочки з наявністю кубічного епітелію.

Шунтуючі судини ектазовані їх просвіти заповнені кров'ю. У мозковій речовині нирки визначаються локуси слабого перитубулярного фіброзу.

При дослідженні контрольної групи в кірковій речовині – гломерулярний апарат нирки типової гістологічної структури, сечові простори достатні, петлі капілярів типові з наявністю еритроцитів (рис. 6.47).

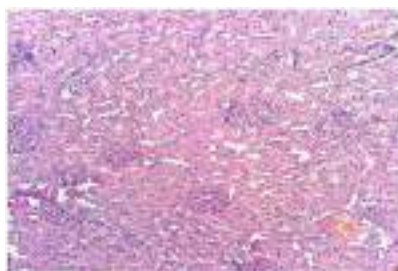


Рис. 6.47. Кіркова речовина нирки щура типової гістологічної будови (контрольна група). Зб.х200. Заб. Гематоксилін і еозин

Визначається мезангіальний клубочковий компонент. Базальна мембрана на всій своїй довжині збережена. Позагломерулярний патерн типової гістологічної будови, проксимальні каналці з наявністю циліндричного епітелію зі збереженою облямівкою – просвіт вільний. Дистальні каналці і вивідні трубочки з наявністю кубічного епітелію. Петлі Генле типової гістоструктури представлені одношаровим пласким епітелієм, чітко візуалізуються.

У мозковій речовині нирки визначаються локуси слабого перитубулярного фіброзу (відповідає нормі).

В проаналізованих випадках експериментальної групи щурів, яким вводили 1000 мг/кг досліджуваної речовини в порівнянні з контрольною групою – найбільш яскраві патоморфологічні зміни спостерігалися в головному мозку – у вигляді гіпоксії нейронів та інтерстиційного набряку. Враховуючи зміни з боку серцево-судинної системи в поодиноких випадках виявляли гіпоксичні зміни та формування зон нерівномірного повнокрів'я – непрямі ознаки формування лівошлуночкової недостатності. В поодиноких випадках

були виявлені зміни в слизовій шлунка та тонкій кишці у вигляді хронічних форм гастриту та ентериту. У нирках спостерігалися мінімальні морфологічні зміни кіркової та мозкової речовини, які не впливали на загальний стан функціонування.

В проаналізованих випадках експериментальної групи щурів, яким вводили 5000 мг/кг та в процесі післядії речовини спостерігали більш глибокі морфологічні зміни, які спостерігалися в легенях – за типом змішаного набряку альвеолярно інтерстиційного типу зменшенням дихального простору за рахунок формування ДВС-синдрому, в поодиноких альвеолах прослідковувалися гіалінові мембрани.

В головному мозку спостерігалися зміни, які характеризувалися гіпоксією та пошкодженням нейронів, формування інтерстиційного набряку. Враховуючи зміни з боку серцево-судинної системи у вигляді ознак ішемії міокарду, та формування лівошлуночкової недостатності, в тканині печінки спостерігали ознаки венозної гіперемії (мускатну печінку) з формуванням помірного ступеня дрібнокрапельного стеатозу.

В поодиноких випадках було виявлено зміни в слизовій шлунку та тонкій кишці у вигляді тяжких хронічних форм гастриту та ентериту без атрофії слизової оболонки зі збереженням слизоутворюючої функції. У нирках спостерігалися мінімальні морфологічні зміни кіркової та мозкової речовини, які не впливали на загальний функціональний стан.

### 6.3 Встановлення середньо ефективної дози натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату

Розрахунок розміру експериментальних вибірок обчислено за формулою [190] де, стандартне відхилення в попередніх дослідженнях (розрахунки проведені модулем pandas для мови програмування python) (рис. 6.48) ( $\pm 14$  с), очікуваний розмір ефекту (значення інтерквартильного діапазону Q3-Q1)



складатиме 22,5 с, а саме розмір вибірки  $n = 2 \cdot 14_2 (1.96 + 0.842)_2 / 22,5_2 = 6,08$ , тобто 6 тварин на досліджувану групу (табл. 6.15, рис. 6.48).

Таблиця 6.15

## Описова статистика у попередніх дослідженнях

Показник	Контроль	Рибоксин	Сполука <b>3.68</b>
Значення	142,8571	176,8571	257
std	9,44155	14,98253	14
sem	3,56857	5,662864	5,291503

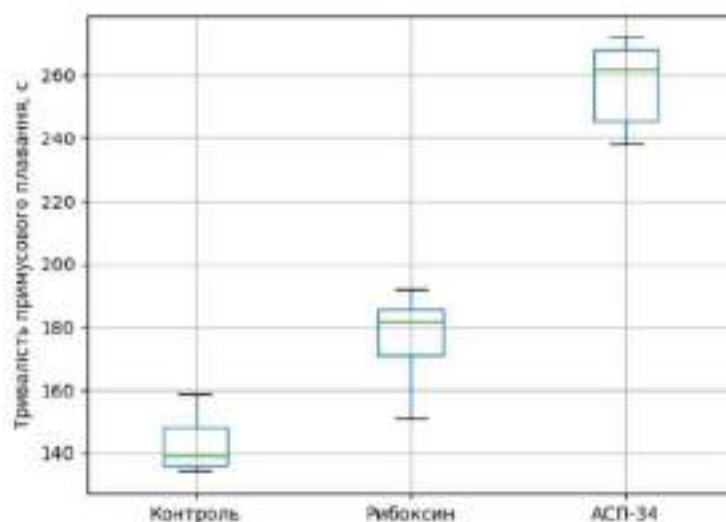


Рис. 6.48. Актопротекторна дія натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.68**)

Для встановлення  $ED_{50}$  використано 6 експериментальних груп, 5 груп отримували  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{5}$ ,  $\frac{1}{10}$ ,  $\frac{1}{20}$ ,  $\frac{1}{30}$  від 100 мг/кг, котра застосовувалась у попередніх дослідженнях та контрольна група, яка отримувала розчинник.

Для оцінки виявлення актопротекторного ефекту було прийнято вважати виявлення ефекту як такого у тварин з тривалістю примусового плавання, що перевищує максимальне значення контрольної групи. А розрахунок % ефективності контрольної групи за формулою Аббота:

$$p_i^{\text{кор}} = \frac{P_i - P_c}{100 - p_c} \cdot 100\%$$

де  $p_i^{\text{кор}}$  – виправлений відсоток ефективності в дослідній групі;

$p_c$  – відсоток ефективності в контрольній групі;

$p_i$  – відсоток ефективності в дослідній групі.

Розрахунки середньої ефективної дози провели згідно методу пробіт аналізу, екстраполяцію та розрахунок єдиноразової дози для фармако-технологічних досліджень провели по Риболовлеву.

Дослідження показали, що при застосуванні в дозі 100 мг/кг ефект його дії виявлявся у всіх тварин (100%) кожної з дослідних груп. Тому, для визначення середньої ефективної дози було додатково досліджено його дію за умов застосування 3.3, 5, 10, 20 та 50 мг/кг (табл 6.16).

*Таблиця 6.16*

### Ефективність сполуки 3.68

Доза мг/кг	% ефективності	% за поправкою Аббота
Контроль	16,67	0
3,33	33,33	19,99
5	50	33,99
10	33,33	19,99
20	66,67	60,00
50	83,33	79,99
100	100	100

Розрахунок середньооефективної дози проводився за методом пробіт-аналізу, дані наведені в табл. 6.17.

Виходячи з отриманих даних залежності ефективності від застосованої дози була побудована екстрапольована пряма, яку розраховували методом найменших квадратів (інтерпольована за поліномом Лангранжа) (рис. 6.49).

Таблиця 6.17

**Середньоефективна доза натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (3.68), розрахована за методом пробіт-аналізу (n=6)**

ED <sub>16</sub> , мг/кг	ED <sub>84</sub> , мг/кг	ED <sub>100</sub> , мг/кг	ED <sub>50</sub> , мг/кг
2,44	84,59	119,71	14,36

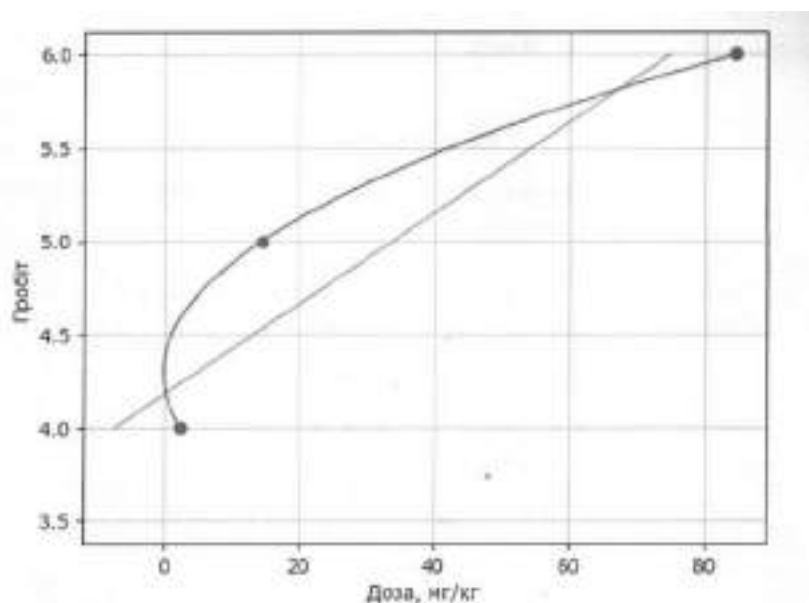


Рис. 6.49. Залежність доза введенної речовини – ефективність

Для розрахунку доз для клінічних випробувань та перерахунку на людину було застосовано константи біологічної дії за Риболовлевим. (табл 6.18).

Таблиця 6.18

### **Перерахунок середньоефективної дози сполуки 3.68 для людини**

ED <sub>16</sub> , мг/кг	ED <sub>84</sub> , мг/кг	ED <sub>50</sub> , мг/кг
0,38	13,31	2,26

Якщо взяти до уваги, що вага середньостатистичної людини – 70 кг, то розрахунок дози для людини 160 мг, що становить середньоефективну дозу.

Таким чином, дослідження, щодо розробки таблеткованої форми доцільно проводити в розрахунку 160 мг субстанції на таблетку.

#### 6.4 Стреспротекторна активність натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату

Дослідження стрес-протекторних властивостей проводили на 28 білих аутбредних щурах самках на базі віварію Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, а також спільно з науковцями Сумського національного аграрного університету (аспірант Демяненко Д. В.) [14, 15]. Всі етапи дослідження проведені згідно Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» (Протокол Комісії з біоетики № 6 від 08.06.2021 р.) [35, 37].

Поділ тварин на 4 експериментальні групи відбувався після періоду адаптації за показником мінімізації відмінностей середньої маси тіла (по 7 тварин у кожній):

- Негативний контроль (НК) – щури, які не підлягали іммобілізаційному стресу;
- Позитивний контроль (ПК) – щури, які підлягали іммобілізаційному стресу;
- Референтна група (РЗ) – щури, які на тлі іммобілізаційного стресу отримували референс-зразок;
- Експериментальна група (ТЗ) – щури, які на тлі іммобілізаційного стресу отримували тест-зразок.

Враховуючи результати попередніх досліджень для сполуки **3.68**, було обрано дозу 100 мг/кг, яка вже продемонструвала наявність актопротекторних властивостей. Як препарат порівняння використовували комерційний лікарський засіб з доведеними анксиолітичним, стрес-протекторним, ноотропним та антиоксидантним ефектами мебікар (Адаптол®). Діапазон

еквівалентних для експериментальних тварин доз референтного зразка (62 мг/кг – 155 мг/кг) був визначений із урахуванням міжвидової різниці маси та площі поверхні тіла, враховуючи добові терапевтичні дози для клінічного використання [23].

Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково розведені водою очищеною (20 мг/мл). Засоби вводили щодня впродовж 5 днів. Через 1 год після останнього уведення, проводили моделювання іммобілізаційного 6 год стресу [22, 93]. Через 1 год після моделювання стресу тварин піддавали серії тестувань «Відкрите поле», «Світло-темна камера», «Водний лабіринт Морріса». Поведінкові тести проводили згідно загальноприйнятих методів у спрощених модифікаціях.

Тест «відкрите поле» є стандартним для визначення функціонування ЦНС у лабораторних тварин [22, 124]. Після попереднього утримання без світла тварин поміщали в середину устаткування «відкрите поле» (розмір – 75x75 см, висота бічної стінки – 30 см, кількість квадратів поля – 25, діаметр отворів на перетинах – 3 см). Спостерігали за твариною протягом 3 хв та реєстрували показники рухово-дослідницької активності, а також емоційної реактивності (рухову горизонтальну та вертикальну активність, орієнтовно-дослідницьку активність, кількість фекальних болюсів, уринацій, актів грумінгу, розраховували загальну суму активностей).

Тест «Світло-темна камера» (використовується для виявлення анксиолітичних властивостей досліджуваних засобів) проводили для оцінки поведінки щурів в умовах змінної стресогенності з можливістю вільного вибору комфортних умов. Тварин поміщали в темну камеру (розмір – 56x43x62) та реєстрували показники поведінки та дослідницької активності протягом 3 хв. В ході тесту фіксували кількість переходів між камерами та загальний час знаходження в кожній окремій камері.

Аби оцінити гіпокамп-асоційованих процесів за умов стресового навантаження, застосовували тест «водний лабіринт Морріса». За 24 год до початку уведення засобів проводили 2 серії навчання. Тварин поміщали в

круглий басейн ( $d=120$  см), наповнений водою ( $27^{\circ}\text{C}$ ). На бортах ємності розташовані мітки різної форми та кольору, які тварина могла б бачити під час плавання. Інших просторових орієнтирів окрім міток в басейні і в кімнаті для випробувань не було. В центрі однієї з четвертин басейну знаходився п'єдестал, платформа якого була на рівні з водою, покриваючи його на  $0,5$  см. Під час тренувальних випробувань щура по черзі поміщали в 3 протилежні четвертини басейну та впродовж  $120$  с давали змогу вибратися на платформу, якщо за цей час щур не виходив на п'єдестал його переміщували туди власноруч. Після  $30$  с знаходження на платформі щура забирали з установки. Під час контрольного випробування проводили підфарбовування води в басейні харчовим барвником, яка покривала платформу на  $0,5$  см. Через це під час плавання її не було видно щурам. При контрольному випробуванні фіксували час знаходження щуром платформи, що лімітувалося  $2$  хв на спробу [286].

Через  $39$  год після завершення іммобілізації щурів піддавали евтаназії гуманним методом в  $\text{CO}_2$ -камері. Термін перед евтаназією був обумовлений строком прояву змін на етапі стрес-реакція [146]. Цільну кров забирали за допомогою шприца з нижньої порожнистої вени. Сироватку крові отримували шляхом центрифугування при  $1500$  g впродовж  $10$  хв на рефрижераторній центрифугі Eppendorf 5702R (Eppendorf, Germany). Усі отримані зразки сироватки зберігалися при  $-20^{\circ}\text{C}$  [178]. Тварин препарували, хірургічно вилучали наднирники, тимус, зважували їх, розраховували масовий коефіцієнт за формулою:

$$M_o/M_T \times 100,$$

де  $M_o$  – маса вилученого органа;

$M_T$  – маса тіла тварини.

Готували  $10\%$  гомогенат в стандартному PBS-буфері з фрагменту печінки, який використовували для подальшого біохімічного аналізу. Центральну долю печінки фіксували для подальших гістологічних досліджень в

10% розчині формальдегіду, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Отримані за допомогою санного мікротому зрізи монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном та еозином.

В сироватці і гомогенаті печінки визначали вміст маркерів антиоксидантно-прооксидантної системи: кількісний вміст дієнових кон'югатів (ДК), реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактанти), а також активність каталази та супероксиддисмутази (СОД). Верифікацію результатів біохімічних досліджень (абсорбції) проводили фотометричними методами на фотоелектроколориметрі КФК-3 та спектрофотометрі СФ-46.

Отримані результати виражали у вигляді середнього арифметичного значення (М) та стандартної помилки середнього (SEM) або мінімального й максимального значення (min÷max) й у вигляді медіани (Me) з нижнім та верхнім квантилями (Q25; Q75) в залежності від характеру розподілу вибірок та аспектів репрезентації даних. Для порівняння вибірок використовували параметричні апріорні (критерій Краскела-Уоллеса) й апостеріорні (U-тест Манна-Уїтні) методи аналізу. Вірогідність відмінностей визначали за рівнем значущості  $p < 0,05$ . Статистична обробка проведена із використанням базового пакету програм MS Excel 2007 та IBM SPSS Statistics 22 [27, 164].

Тест «Відкрите поле» є стандартним випробуванням для визначення впливу препарату на центральну нервову систему. Зазвичай, для значущої зміни локомоторної, орієнтовно-дослідницької та психо-емоційної поведінки тварин в експерименті потребується хронічний вплив стресогенного чинника, проте в певних випадках і після гострого стресу можна спостерігати прояви стресової поведінки тварин, яка в першу чергу пов'язана зі зменшенням рухової активності, що можна інтерпретувати як страх перед потраплянням в ситуацію, що провокує повторення стресу.

Так в даному дослідженні гострий іммобілізаційний стрес протягом 6 год сприяв лише зменшенню локомоторної активності, що виражалось у зменшенні середньої кількості пройдених квадратів поля на 32,6% ( $p < 0,05$ ) проти НК). Всі

інші показники, в тому числі й суми активностей не виявляли відмінностей від інтактної норми (табл. 6.19).

Таблиця 6.19

**Вплив сполуки 3.68 на поведінку щурів в тесті «Відкрите поле» за умов гострого іммобілізаційного стресу (n=7, M (Min÷Max))**

Показники	Негативний контроль	Позитивний контроль	Референс-зразок	Тест-зразок
Латентний період, с	6,43 (1÷21)	6,29 (3÷16)	31,00 (2÷180)	7,14 (1÷15)
Кількість перетинань квадратів	19,71 (9÷27)	13,29 (3÷24)*	11,00 (0÷19)*	14,57 (3÷28)
Кількість вертикальних стійок	6,29 (0÷15)	2,71 (0÷5)	2,57 (0÷8)	4,29 (0÷10)
Кількість зазирань у нірки	1,29 (0÷3)	1,14 (0÷4)	0,29 (0÷1)	1,00 (0÷4)
Кількість дефекацій	1,71 (0÷5)	1,57 (0÷5)	0,43 (0÷1)	1,29 (0÷3)
Кількість уринацій	1,29 (0÷6)	1,86 (0÷6)	1,00 (0÷4)	1,14 (0÷3)
Кількість умивань	1,43 (0÷3)	1,00 (0÷3)	2,00 (0÷4)	0,86 (0÷2)
Сума емоційної активності	4,43 (0÷14)	4,43 (0÷13)	3,43 (2÷4)	3,29 (0÷7)
Загальна сума активностей	31,71 (20÷44)	21,57 (7÷30)	17,29 (4÷32)*	23,14 (3÷39)

Примітка. \* – відмінності статистично значущі щодо значень групи НК,  $p < 0,05$  (U-критерій Манна-Уїтні)

На тлі застосування референтного препарату мебікар спостерігалось ще більше зменшення параметра пройдених квадратів, ніж у нелікованих тварин з групи ПК. Зменшення цього локомоторного показника складало 44,2% у порівнянні з аналогічним параметром тварин групи негативного контролю ( $p < 0,05$ ). Разом з цим також спостерігалось вірогідне зменшення суми всіх



активностей відносно групи НК на 45,5%, чого не помічалось навіть у тварин групи ПК. Такий ефект референтного засобу на стресованих тварин може пояснюватися його транквілізуючими властивостями та здібністю пригнічувати центральну нервову систему. Такі особливості фармакодинаміки підтверджуються інформацією з інструкції до застосування засобу й результатами подальших поведінкових тестів [174].

Речовина **3.68** не виявляла додаткового пригнічуваного ефекту та нормалізувала всі досліджувані параметри тестування до рівня тварин групи негативного контролю ( $p > 0,05$ ), тим самим корегувала наслідки стресогенного впливу, що свідчить про виражені стрес-протекторні властивості.

Імобілізаційний стрес впродовж 6 год сприяв класичним проявам стресової поведінки тварин в тесті «Світло-темна камера». Результати отримані в ході тесту представлені в табл. 6.20.

Таблиця 6.20

**Вплив сполуки 3.68 на поведінку щурів в тесті «Світло-темна камера» за умов гострого іммобілізаційного стресу (n=7, Me (Q25; Q75))**

Показники	Негативний контроль	Позитивний контроль	Референс-зразок	Тест-зразок
Зазирання в отвір	3,00 (3; 4)	2,00* (0; 3)	1,00* (0; 1)	2,00* (0; 3)
Переходів повністю	1,00 (1; 1)	1,00 (0; 1)	0,00* (0; 1)	1,00 (0; 1)
Світла камера, с	46,00 (30; 55)	11,00* (6; 42)	180,00*/** (77; 180)	136,00** (14; 180)
Темна камера, с	134,00 (125; 150)	169,00* (138; 174)	0,00*/** (0; 103)	44,00** (0; 166)

Примітки: \* – відмінності статистично значущі щодо значень групи НК,  $p < 0,05$  (U- критерій Манна-Уїтні);  
\*\* – відмінності статистично значущі щодо значень групи ПК,  $p < 0,05$  (U- критерій Манна-Уїтні).

У тварин в групі позитивного контролю, на відміну від інтактних, вірогідно зменшувалася кількість спроб перейти між камерами, вірогідно зменшувався час перебування в освітленій камері й відповідно збільшувалася перевага знаходження в темній камері ( $p < 0,05$ ), що вказує на значний вплив модельного стресу.

На тлі застосування референтного зразка, навпаки – тварини практично ігнорували перебування в темній камері, та весь час знаходилися у світлій. Така поведінка, з одного боку, свідчить про значні анксиолітичні властивості препарату порівняння, що підтверджується інформацією в інструкції до лікарського засобу. Проте отриманий ефект не можна назвати коригуючим, оскільки зміни були надто кардинальними і нівелювали не тільки продепресивний ефект іммобілізаційного стресу, а й призводили до змін переваги місця навіть у порівнянні зі здоровими тваринами ( $p < 0,05$ ).

В свою чергу досліджуваний тест-зразок в дозі 100 мг/кг також виявлявся у помітній анксиолітичний ефект, при цьому всі зміни відбувалися лише відносно тварин групи позитивного контролю ( $p < 0,05$ ), а від аналогічних показників в групі НК вірогідних відмінностей не спостерігалось, що вказує на виражену стрес-протекторну дію.

Враховуючи попередні стресу цикли навчання, після 6-ти год іммобілізації відмічалось статистично значуще зростання медіанного показника часу, який витрачався тваринами для пошуку платформи, практично в 2,5 раза порівняно з аналогічним значенням в групі негативного контролю (табл. 6.21).

Застосування референтного засобу Мебікар не викликало значних змін тривалості пошуку платформи порівняно з аналогічним показником в групі позитивного контролю, хоча визначалась тенденція до помірного зменшення.

Водночас, застосування речовини **3.68** дозволяло вірогідно зменшити латентний час пошуку платформи у стресованих тварин ( $p < 0,05$  проти ПК), що може вказувати на покращення консолідації просторової пам'яті на тлі гострого стресу.

**Вплив речовини 3.68 на поведінку щурів в тесті «Лабіринт Морріса» за умов гострого іммобілізаційного стресу (n=7, Me (Q25; Q75))**

Показники	Негативний контроль	Позитивний контроль	Референс-зразок	Тест-зразок
Латентний час пошуку платформи, с	17,00 (13; 39)	42,00* (38; 47)	35,30 (21; 42)	31,00** (21; 37)

Примітки: \* – відмінності статистично значущі щодо значень групи НК,  $p < 0,05$  (U- критерій Манна-Уїтні);  
 \*\* – відмінності статистично значущі щодо значень групи ПК,  $p < 0,05$  (U- критерій Манна-Уїтні).

Отримані в даному тесті результати вказують на потенційну можливість тест-зразка покращувати просторову пам'ять та інші когнітивної функції за умов специфічних неврологічних патологій, що обумовлює перспективність подальшого вивчення цієї сполуки.

Вилучення органів, чутливих до дії стресу, є важливим етапом верифікації ефектів досліджуваних засобів. І хоча, одного епізоду гострого стресу не завжди буває достатньо для вагомій зміні маси відповідних органів, цей етап дослідження все одно дає змогу відслідити наявність тропності засобу до них.

На тлі одноразового епізоду гострого іммобілізаційного стресу не відзначали жодних макроскопічних змін, що могли б проявитися за такий короткий період. Внутрішні органи тварин групи ПК візуально не відрізнялися від таких, вилучених в умовноздорових тварин. Визначення масових коефіцієнтів також не продемонструвало відмінностей даних параметрів обох контрольних групах (табл. 6.22).

На тлі застосування референтного зразка Мебікар в дозі 100 мг/кг відмічалось помітне вірогідне збільшення масового коефіцієнта печінки порівняно з НК (на 16,7%), так і порівняно з ПК (на 9,8%); вірогідне збільшення масового коефіцієнта наднирників порівняно з НК на 23,3%; а також значуще

збільшення тимуса – на 27,9% ( $p < 0,05$  проти НК). Така непередбачувана зміна масових коефіцієнтів внутрішніх органів може свідчити як про високу тропність препарату до цих органів та бути одним з аспектів фармакодинаміки, так і може свідчити про особливості токсикодинаміки лікарського засобу.

Таблиця 6.22

**Вплив сполуки 3.68 на коефіцієнти маси внутрішніх органів щурів за умов гострого іммобілізаційного стресу (n=7, M (min÷max))**

Показники	Негативний контроль	Позитивний контроль	Референс-зразок	Тест-зразок
Печінка	2,87 (2,32÷3,13)	3,05 (2,66÷3,37)	3,35*/** (3,03÷4,01)	3,13* (2,62÷3,58)
Наднирники	0,030 (0,028÷0,032)	0,034 (0,026÷0,049)	0,037* (0,029÷0,048)	0,032 (0,021÷0,042)
Тимус	0,070 (0,049÷0,083)	0,068 (0,058÷0,080)	0,087** (0,068÷0,144)	0,065# (0,055÷0,088)

Примітки: \* – відмінності статистично значущі щодо значень групи НК,  $p < 0,05$  (U- критерій Манна-Уїтні);

\*\* – відмінності статистично значущі щодо значень групи ПК,  $p < 0,05$  (U- критерій Манна-Уїтні);

# – відмінності статистично значущі щодо значень групи РЗ,  $p < 0,05$  (U- критерій Манна-Уїтні).

Досліджувана сполука **3.68** не призводила до значущих змін масових коефіцієнтів окремих внутрішніх органів, що в загальному пулі отриманих даних можна інтерпретувати як позитивний аспект профілю безпеки даної речовини.

За умов патології через 39 год у тварин прогнозовано спостерігалися порушення роботи про-/антиоксидантної системи, що віддзеркалювалося у дисбалансі утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів та активності

ферментів-регуляторів окисно-відновних реакцій. Результати біохімічних вимірювань наведені в табл. 6.23 [26, 153, 174].

Таблиця 6.23

**Вплив сполуки 3.68 на біохімічні показники антиоксидантної системи сироватки крові та тканин печінки щурів за умов гострого іммобілізаційного стресу (n=7, M±SEM)**

Показники	Негативний контроль	Позитивний контроль	Референс-зразок	Тест-зразок
в сироватці крові				
Каталаза, мкмоль/(хв·л)	11,97±0,40	13,29±1,18	13,00±1,05	14,70±1,72
ТБК-реактанти, мкмоль/л	0,244±0,027	0,335±0,034*	0,293±0,047	0,229±0,020**
ДК, мкмоль/л	0,245±0,024	0,379±0,037*	0,283±0,035**	0,291±0,032**
СОД, ум. од. (% інгібування)	59,24±5,61	48,69±5,96	54,34±4,75	52,93±8,12
в гомогенаті печінки				
Каталаза, мкмоль/(хв·г)	2,46±0,07	1,96±0,08*	2,06±0,10*	2,07±0,10*
ТБК-реактанти, мкмоль/л	43,77±7,29	61,54±9,83	55,31±4,95	54,76±4,73
ДК, мкмоль/л	65,94±5,51	97,73±6,93*	82,47±6,10*	83,83±3,38*/**
СОД, ум. од. (% інгібування)	40,45±4,40	34,11±4,30	37,09±3,03	38,34±4,37

Примітки: \* – відмінності статистично значущі щодо значень групи НК,  $p < 0,05$  (U- критерій Манна-Уїтні);

\*\* – відмінності статистично значущі щодо значень групи ПК,  $p < 0,05$  (U- критерій Манна-Уїтні).

Так, у тварин групи позитивного контролю на тлі гострого стресового впливу відмічалось вірогідне істотне збільшення вмісту ДК в сироватці крові на 54,7% порівняно з інтактними тваринами, при цьому також відмічалась

тенденція до збільшення ТБК-активних речовин на 37,3%. В гомогенаті печінки тварин в групі ПК статистично зменшувалася активність каталази на 20,3% та зростав вміст дієнових кон'югатів на 48,2% ( $p < 0,05$  проти НК).

Застосування референтного засобу мебікар не призводило до значущих змін в маркерах про-/антиоксидантної системи в тканинах печінки стресованих тварин, проте в сироватці крові відзначалося вірогідне зменшення вмісту ДК на 24,5% порівняно з нелікованими тваринами.

Натомість застосування сполуки **3.68** в профілактичному режимі в дозі 100 мг/кг сприяло певним корективним терапевтичним змінам як в сироватці крові, так й в гомогенаті тканини печінки. На тлі застосування сполуки лідер в сироватці самиць щурів вірогідно зменшувався вміст ТБК-реактантів на 31,6% та вміст ДК на 23,2% у порівнянні з аналогічними показниками в групі ПК ( $p < 0,05$ ). Разом з цим в паренхімі печінки також відмічалось помірне зменшення вмісту дієнових кон'югатів на 14,2% ( $p < 0,05$  проти НК).

Як показала мікроскопія, у інтактних щурів з групи негативного контролю тканина печінки мала типову для даного виду тварин будову. Часточки не відділені одна від одної сполучнотканинними прошарками. Межа їх визначена тріадами. Зони тріад (портальних трактів) вузькі. Часточки створені системою печінкових пластинок (балок), які з'єднуються між собою. Самі пластинки склалися з одного ряду гепатоцитів, які розташовані достатньо регулярними радіальними тяжами. Найбільш виражено радіальний напрям тяжів клітин централобулярно. Гепатоцити мали характерну полігональну форму, межа їх достатньо чітка. Ядра клітин правильної круглястої форми, розташовані центрально. Гетерогенність розміру ядер у межах фізіологічної норми. Переважна більшість ядер містила одне достатньо велике ядерце, два та більше – значно ріже. Доволі часто зустрічалися двоядерні гепатоцити. Цитоплазма гепатоцитів рівномірно пофарбована, оптично щільна, у перинуклеарній зоні видні невеликі скупчення дрібнозернистого базofilного матеріалу. Ніякі включення, що видні у цитоплазмі на світлооптичному рівні, не визначалися, мітозів у клітинах не

видно. Просвіт внутрішньочасточкових синусоїдальних гемокапілярів звичайний, як правило, в ньому не містилася кров, спостерігали помірну кількість лімфоїдних клітин. Зірчасті ретикулоендотеліоцити (клітини Купфера) без особливостей. Стан епітелію жовчних протоків та ендотелію термінальних гілок кровоносних судин (вени, артерії) в тріадах, а також ендотелію других кровоносних судин у межах норми (рис. 6.50).

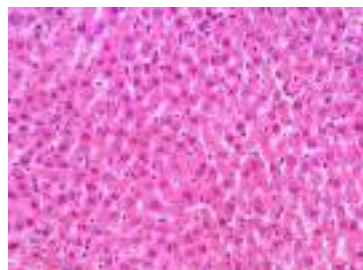


Рис. 6.50. Печінка інтактного щура. Радіальна спрямованість тяжів гепатоцитів не порушена, просвіт гемокапілярів нормальний, не містить крові. Гематоксилін-еозин. x200

Через 39 год після 6-ти год іммобілізаційного стресу цитоархітектоніка печінки щурів вогнищево порушена – виявлено ознаки дисконкомплексації гепатоцитів з втратою їх радіальної орієнтації. Переважно більш уражені перипортальні зони часточок та периваскулярні ділянки. Самі гепатоцити цих ділянок з різної виразності дистрофічними (гідропична, балонна дистрофія в поєднанні з ліпідною дистрофією) змінами. Деякі з клітин у стані розпаду (рис. 6.51).

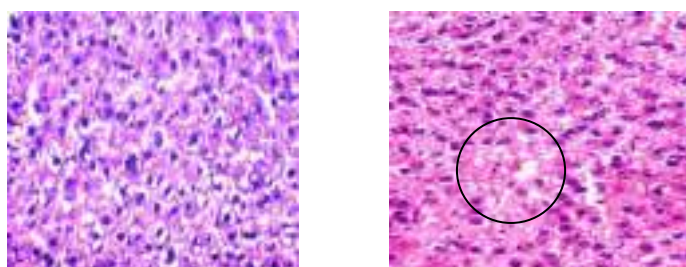


Рис. 6.51. Печінка щура через 39 год іммобілізаційного стресу: порушення радіальної орієнтації гепатоцитів, балонно-ліпідна дистрофія клітин (ліворуч); розпад деяких гепатоцитів (праворуч). Гематоксилін-еозин. x250

Простежена виразна венозна повнокровність. Вогнищево синусоїдальні кровоносні капіляри виразно розширені, повнокровні, відмічено складж еритроцитів (рис. 6.52).

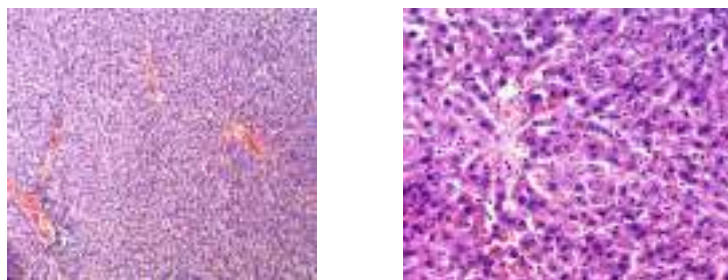


Рис. 6.52. Печінка щура через 39 год іммобілізаційного стресу: виразна повнокровність венозних судин (x100) (ліворуч); розширення та повнокровність кровоносних капілярів (x200) (праворуч). Гематоксилін-еозин

Крім того, у частини тварин виявлялися різні за виразністю круглоклітинні інфільтрати периваскулярно та навкруги тріад, осередки некрозу гепатоцитів з клітинною інфільтрацією загиблих клітин (рис. 6.53).

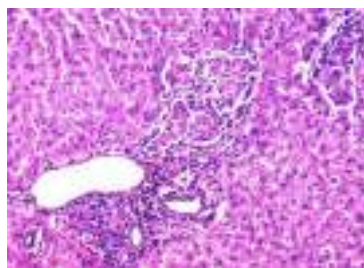


Рис. 6.53. Печінка щура через 39 год іммобілізаційного стресу. Виразна круглоклітинна інфільтрація в зоні тріади, осередки некрозу гепатоцитів з клітинною інфільтрацією загиблих клітин. Гематоксилін-еозин. x200

Відмічено зменшення двоядерних гепатоцитів, більш помітне поруч з ділянками порушення цитоархітектоніки паренхіми, збільшення клітин з ознаками апоптозу (інтенсивно еозинофільна цитоплазма та пікнотичне ядро), поява гепатоцитів з гіпертрофічними ядрами (рис. 6.54).

На тлі застосування тест-зразка у 66,7% щурів відмічені певні структурні зсуви, які направлені у бік нормалізації цитоархітектоніки печінкової



паренхіми. Так, відмічена більш виразна структурна орієнтація гепатоцитів, контурувалася їх балочна будова, а самі осередки порушення були звужені (рис. 6.55).

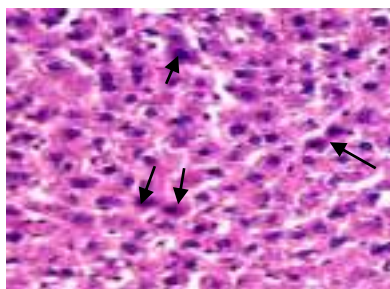


Рис. 6.54. Печінка щура через 39 год іммобілізаційного стресу. Збільшення клітин з ознаками апоптозу (стрілки), поява клітин з гіпертрофічними ядрами, зменшення двоядерних гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. x400

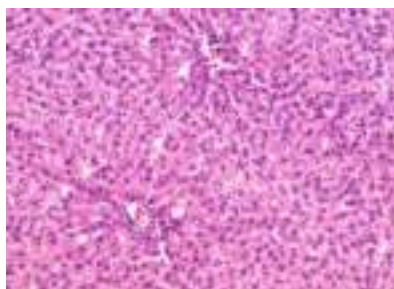


Рис. 6.55. Печінка щура, якому вводили тест-зразок до іммобілізаційного стресу. Більш виразна структурна орієнтація гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. x200

Менш виражені дистрофічні зміни гепатоцитів, відсутні круглоклітинні інфільтрати периваскулярно та навкруги тріад, осередки некрозу гепатоцитів. Значно менша венозна повнокровність, наявність двоядерних клітин збільшена (рис. 6.56).

Отримані мікроскопічні дані свідчать про наявність доволі ефективного захисту печінкової паренхіми цих щурів при профілактичному введенні дослідженого тест-зразка. У решти тварин ознаки стресорного пошкодження

печінкової паренхіми на стадії тривоги були більш виразні, за виразністю вони наближені до контрольних (позитивний контроль) показників (рис. 6.57).

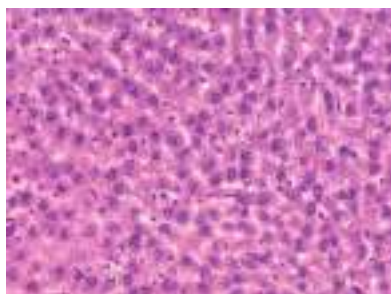


Рис. 6.56. Печінка щура, якому вводили тест зразок до іммобілізаційного стресу. Зменшення виразності дистрофії гепатоцитів, венозної повнокровності синусоїдальних капілярів. Гематоксилін-еозин. x250

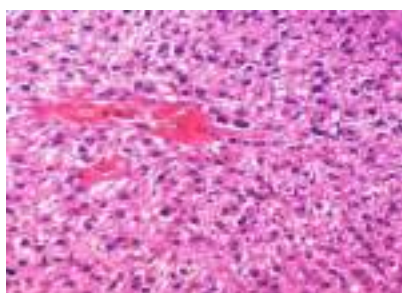


Рис. 6.57. Печінка щура, якому вводили тест-зразок до іммобілізаційного стресу. Виразність ознак стресорного пошкодження печінкової паренхіми на стадії тривоги майже на рівні контрольної патології. Гематоксилін-еозин. x250

Після профілактичного введення референс-препарату у 60% щурів відмічена більш виразна балкова орієнтація гепатоцитів (хоча самі зони порушення цитоархітекτονіки були ще доволі великі). В цих зонах виявлялися як гепатоцити без ознак дистрофії, так і змінені паренхіматозні клітини, однак виразність дистрофічних змін була знижена порівняно з контрольною патологією. У більшості щурів помічена доволі виразна повнокровність венозних судин, синусоїдальних капілярів (рис. 6.58).

У досліджуваних тварин також помічені різні за виразністю осередки некрозу гепатоцитів (рис. 6.59).

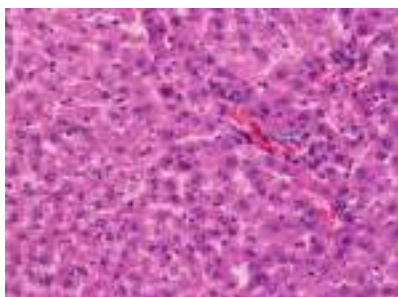


Рис. 6.58. Печінка щура, якому вводили референс-препарат до іммобілізаційного стресу. Більш виразна балкова орієнтація гепатоцитів, зменшення проявів дистрофії клітин, венозна повнокровність венозних структур. Гематоксилін-еозин. х250

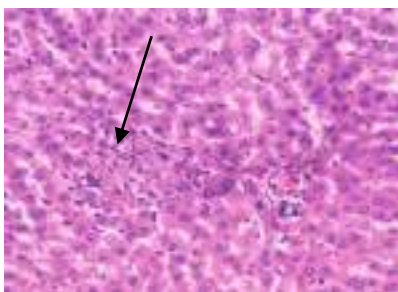


Рис. 6.59. Печінка щура, якому вводили референс-препарат до іммобілізаційного стресу. Осередок некрозу гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. х250

У більшості щурів відмічено помірно-слабку круглоклітинну інфільтрацію периваскулярно (рис. 6.60).

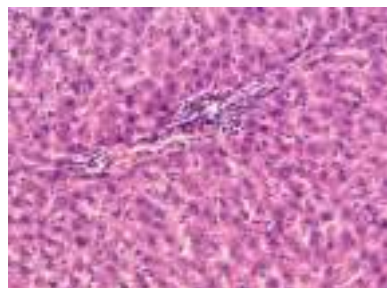


Рис. 6.60. Печінка щура, якому вводили референс-препарат до іммобілізаційного стресу. Помірна інфільтрація структур портального тракту. Гематоксилін-еозин. х250

Результати дослідження демонструють наявність вірогідних стрес-протекторних властивостей у речовини **3.68** на моделі гострого іммобілізаційного стресу, який відтворювали протягом 6 год.

В тестах «Відкрите поле», «Світло-темна камера» та «Лабіринт Морріса» тест-зразок в дозі 100 мг/кг за умов профілактичного введення протягом 5 днів до індукції контрольної патології був здатний корегувати наслідки впливу іммобілізаційного стресу на центральну нервову систему. Оскільки, практично всі досліджувані параметри під впливом даного засобу поверталися в норму та не відрізнялися від аналогічних параметрів тварин групи негативного контролю, в даному випадку ефект можна вважати істотно стрес-протекторним, на відміну від препарату порівняння, стрес-протекторні ефекти якого були спричинені саме транквілізуючої дією та стали наслідками пригнічення роботи центральної нервової системи.

Водночас речовина **3.68** не призводила до значущих відмінностей масових коефіцієнтів внутрішніх органів, на відміну від препарату порівняння, що разом з помітним ефектом може свідчити про сприятливий профіль безпеки засобу.

Крім того, на тлі гострого стресу під впливом препарату визначалося вірогідне зменшення маркерів перекисного окиснення ліпідів у сироватці та печінці тварин, що вказує на наявність опосередкованих антиоксидантних та мембранопротекторних властивостей засобу.

Як видно з описаної і поданої мікроскопічної картини тест-зразок в певній мірі знижував ступінь стресорного пошкодження печінки наприкінці стадії тривоги стрес-реакції. За виразністю позитивного впливу на гістологічний стан печінкової паренхіми він дещо перевищував ефективність препарату порівняння [93].

Враховуючи вищенаведене, дана речовина продемонструвала наявність фармакологічного ефекту й може бути рекомендована для подальших поглиблених фармакологічних досліджень з метою розробки лікарського засобу.

## ВИСНОВКИ

1. Для повноти дослідження антиоксидантного потенціалу активного агента натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату було проведено молекулярний докінг аналіз тестованої речовини з пероксиредоксином (PDB: 3MNG), NO-синтазою (PDB: :6NGJ), НАД(Ф)Н-оксидазою (PDB: 2CDU), тирозиназою (PDB: 3NM8), NMDA рецептором (PDB: 4KFQ) та гемоксигеназою (PDB: 1N3U), а також було визначено параметри сполуки *in silico* ADMET (поглинання, розподіл, метаболізм, виведення і токсичність) для оцінки фармакокінетичних властивостей.

2. Для проведення поглиблених досліджень було визначено гостру токсичність натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату за методом Прозоровського. Встановлено, що максимально обгрунтована доза 5000 мг/кг не призводить до летальних наслідків тварин.

3. Досліджено вплив сполуки-лідера в дозі 5000 мг/кг на біохімічні показники плазми крові. Відмічалось приведення параметрів в норму через 30 днів після уведення. Також проведені гістологічні дослідження органів щурів, які показали морфологічні зміни, які спостерігалися в легенях (змішаний набряк альвеолярно інтерстиційного типу), головному мозку (гіпоксія та пошкодженням нейронів), з боку серцево-судинної системи (ішемія міокарду, та формування лівошлуночкової недостатності), в тканині печінки (ознаки венозної гіперемії).

4. Проведено розрахунок середньо ефективної ( $ED_{50}$ ) дози натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату з використанням поліному Лангранжа та пробіт-аналізу методом найменших квадратів зі значеннями 14,36 мг/кг. Також за допомогою інтерполяції  $ED_{50}$  з тварини на людину встановлено середньо ефективну дозу 2,26 мг/кг (160 мг для середньостатистичної людини).

5. На основі отриманої бази результатів тестів «Відкрите поле», «Світло-темна камера», «Водний лабіринт Морріса», а також біохімічних та

гістологічних досліджень на моделі іммобілізаційного 6-годинного стресу встановлено стреспротекторні властивості сполуки **3.68**.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [105, 162, 166].

## РОЗДІЛ 7

ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ АСПЕКТІВ ТА РОЗРОБКА  
МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ НА ПОТЕНЦІЙНУ СУБСТАНЦІЮ НАТРІЙ  
2-((4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТ  
ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ НЕСТЕРИЛЬНИХ ФОРМ

Підготовка досьє на майбутній лікарський засіб включає в себе багато аспектів, а саме дослідження фармакокінетичних можливостей речовини, встановлення метаболітів майбутнього препарату, а також розробку методів контролю якості.

## 7.1 Вивчення фармакокінетики натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату

Дослідження фармакокінетичних властивостей сполуки є невід'ємним процесом у створенні лікарського засобу. На основі отриманих даних будується схема прийому діючої речовини та встановлюється період напіввиведення [231, 279].

Дослідження проведено спільно з к. фарм. н. доцентом Михайлюком Є. О., д. фарм. н., професором Каплаушенком А. Г., к. фарм. н., доцентом Варинським Б. О. на базі навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм ЗДМУ та кафедри фізикоїдної хімії ЗДМУ.

Дослідження проведено на щурах лінії Вістар. Упродовж експерименту для тварин був обмежений доступ до харчування, але не обмежене споживання води. Дослідження проводили відповідно до національних «Загально етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, Франція, 1985), а також згідно з директивою Ради ЄС [146]. Робота виконана з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)».

Субстанцію натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат вводили у дозі 100 мг/кг перорально в ізотонічному розчині, за допомогою жорсткого зонду.

Для оцінки фармакокінетичних властивостей сполуки **3.68** було обчислено ряд параметрів. Для розрахунку основного фармакокінетичного параметру (площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC)) застосовували формулу:

$$AUC = \frac{c_1}{2} * \Delta t_1 + \frac{c_1+c_2}{2} * \Delta t_2 + \frac{c_2+c_3}{2} * \Delta t_3 + \dots + AUC_{ост} ,$$

де  $AUC_{ост}$  – відношення останнього визначення концентрації сполуки до константи елімінації.

Також розраховували загальний кліренс (cl), який відображає швидкість звільнення від препарату одиниці об'єму біорідини, як відношення дози (D) до AUC

$$cl = \frac{D}{AUC} \text{ (мл/год)}$$

Визначення константи елімінації (Kel) (характеризує зниження концентрації препарату на кінцевій ділянці фармакокінетичної кривої) здійснювали за формулою:

$$Kel = \frac{\ln \frac{C_{max}}{C_{ост}}}{T_{ост} - T_{max}} \text{ (год}^{-1}\text{)} ,$$

де  $C_{max}$  та  $T_{max}$  – максимальна визначена концентрація та час цього визначення;

$C_{ост}$  та  $T_{ост}$  - останні занчення концентарції та часу дослідження.



Об'єм (загальний об'єм розподілу ( $V_d$ )), при розподілі в якому, препарат мав би ту ж концентрацію, що і в плазмі крові) розраховували за формулою:

$$V_d = \frac{cl}{K_{el}} \text{ (мл)}$$

Для повноти та узагальнення даних також було визначено час, в період якого концентрація досліджуваної речовини в крові знижується вдвічі (період напіввиведення ( $T_{1/2}$ )):

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{K_{el}} \text{ (год)}$$

*Хроматографічні умови.* Розділення проводили за допомогою системи Agilent 1260 Infinity HPLC (Agilent Technologies, Німеччина), яка складається з бінарного насоса, дегазатора, термостатного колонного відсіку, автосамплера, детектора діодного масиву). Для збору отриманих даних використовували програму Open LAB CDS. Колонка ZORBAX RX-SIL (50×4,6, 1,8 мкм). Температура колонки 40°C. Рухома фаза – 70% ацетонітрилу (0,1% HCOOH): 30% H<sub>2</sub>O (100 мМ HCOONH<sub>4</sub>). Швидкість потоку рухомої фази – 0,400 мл / хв.

Для ідентифікації метаболіту уведений обсяг становив 20 мкл, а для дослідження фармакокінетики – 2 мкл.

*Умови мас-спектрометрії.* Agilent 6120 моноквадрольний мас-спектрометра з іонізацією в електроспреї (ESI). Сканування проводили в діапазоні m/z 100-1000 для ідентифікації метаболіту. SIM-режим для фармакокінетичного дослідження застосовувався при m/z 274 і m/z 547. Напруга фрагментатору – 10V. Позитивна полярність. Температура газу осушувачу 300 °C. Тиск розпилювача 40 psi. Швидкість потоку газу 10 л/хв.

Визначення концентрації сполуки **3.68** проводили протягом 24 год, а попередній час визначення розрахований від логарифму 24 за основою 10 з інтервалом 0,5 (табл 7.1).

Таблиця 7.1

**Розрахунок часу забору крові після введення натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату в крові**

$\lg_{10}(\text{год})$	1,38	1,13	0,88	0,38	-0,12	-0,62
$10^{\lg_{10}(\text{год})}$ , год	24	13,50	7,59	2,40	0,76	0,24

Таким чином, на основі отриманих даних визначення концентрації натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату в сироватці крові проводили протягом 0.25 (15 хв), 0.75 (45 хв), 2.5, 7.5, 13.5 та 24 год.

Так, у результаті дослідження встановлено, що в сироватці крові щурів максимальна концентрація введеної речовини досягала практично відразу після введення, а саме протягом 15 хв з середнім значенням на рівні 0,469 мкг/мл (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

**Концентрація натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату в крові, мкг/мл**

С, мкг/мл	0,469	0,416	0,307	0,225	0,077	0,031
Час, год	0,25	0,75	2,5	7,5	13,5	24

В результаті експерименту були визначені середньоарифметичні значення концентрації натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату в крові щурів. Так, із даних, наведених в табл. 7.2 та рис. 7.1, видно, що максимальна концентрація досліджуваної сполуки спостерігалась вже на 15 хв після її введення тваринам.

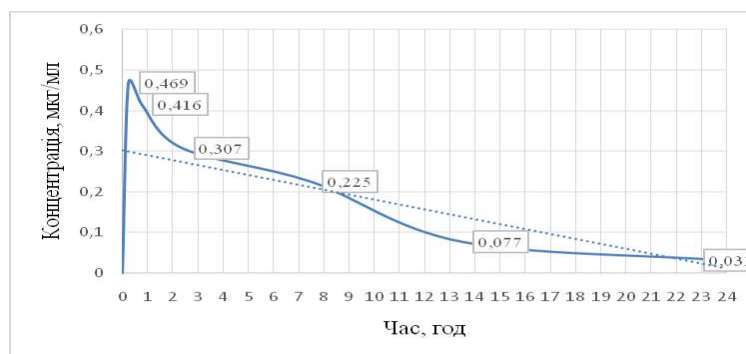


Рис. 7.1. Значення концентрації натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату в крові в залежності від часу

Після цього концентрація знижується моноекспоненціально, це свідчить, що розподіл та елімінація відбуваються з однаковою швидкістю.

Основні фармакокінетичні параметри, розраховані залежно від концентрації сполуки в плазмі щурів від часу (табл. 7.3), показують не високе значення періоду напіввиведення ( $T_{1/2}=6,06$  год). Площа під фармакокінетичною кривою становить  $AUC=3,7088$  мкг·год / мл.

Таблиця 7.3

**Фармакокінетичні параметри при застосуванні натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату**

Показник	Значення
AUC, мкг·год/мл	3,7088
AuC ost	0,2711
$\ln(C_{max}/C_{post})$	2,7166
$K_{el}$ , год <sup>-1</sup>	0,1143
$T_{1/2}$ , год	6,0624
Cl, мл/год	26,9629
$V_d$ , л/кг	235,8223

Вивчено фармакокінетичні показники натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.68**) при внутрішньо-шлунковому введенні щурам. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) сполуки **3.68** дорівнює 6,06 год.

## 7.2 Встановлення можливих метаболітів досліджуваної сполуки **3.68**

Значним аспектом у підготовці нової сполуки на шляху створення лікарського засобу є визначення метаболізму активної речовини [231], що в подальшому може роз'яснити механізми фармакологічної дії, а також спрогнозувати побічні ефекти.

Для встановлення можливих метаболітів натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату проведено хроматографічне дослідження методом рідинної хроматографії плазми щурів, яким уводили досліджувану сполуку. На хроматограмах, отриманих при уведенні сполуки в різний час, спостерігається 3 різних піки (рис. 7.2).

Сполука, яка фіксується при 0.697 хв, має псевдомолекулярний іон з масою 295,0  $m/z$ ., що може вказувати на циклізацію кислоти та ацилування (рис 7.2).

Щодо піку псевдомолекулярного іону з масою 297,0  $m/z$ ., то він реєструється при 0.696 хв. Щодо даного піку, то можна припустити відновлення кислотного залишку до альдегіду та ацилування (рис. 7.3).

Також відмічено 3-й пік псевдомолекулярного іону з масою 328,0  $m/z$ , який фіксується при 0,752 хв. Відбувається як ацилування, так і метилування нативної речовини (рис. 7.4).

На основі отриманих хроматографічних та мас-спектрів визначені можливі метаболіти показників натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату при внутрішньошлунковому уведенні щурам.

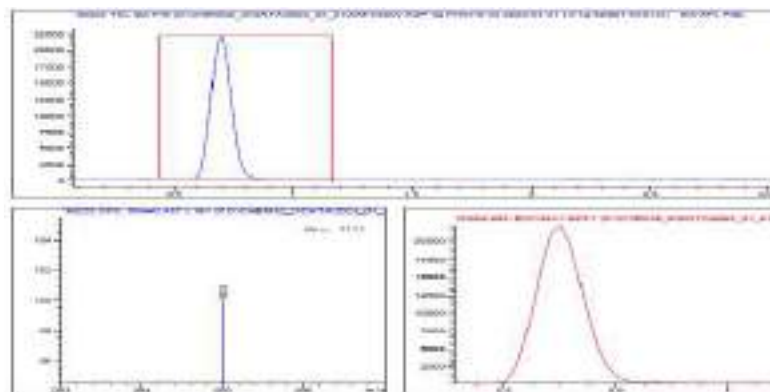


Рис. 7.2. Хроматограмма та мас-спектр плазми тварини при уведенні натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-іл-3)тіо)ацетату (час утримання 0.697 хв)

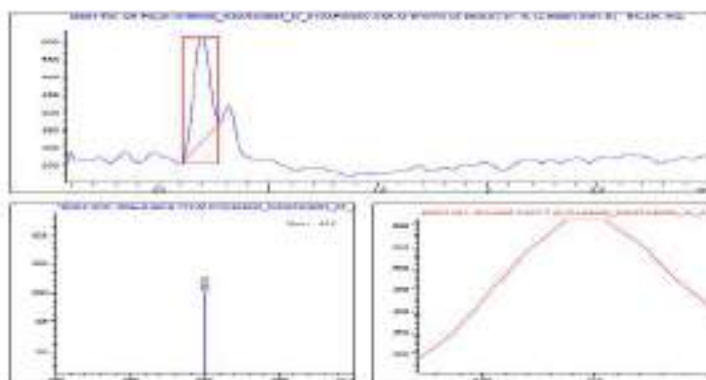


Рис. 7.3. Хроматограмма та мас-спектр плазми тварини при уведенні натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-іл-3)тіо)ацетату (час утримання 0.696 хв)

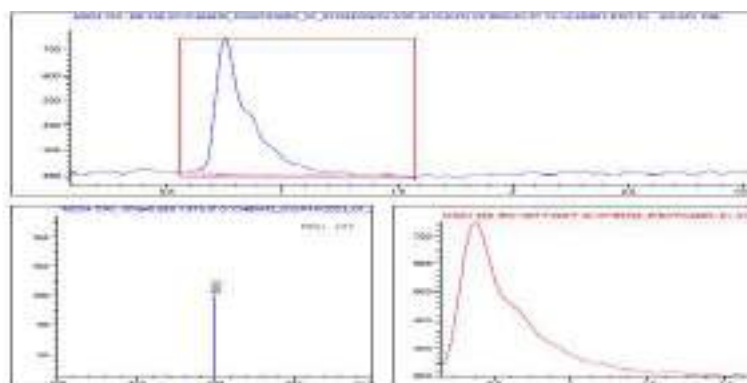


Рис. 7.4. Хроматограмма та мас-спектр плазми тварини при уведенні натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-іл-3)тіо)ацетату (час утримання 0.752 хв)

7.3 Розробка проекту методів контролю якості на потенційну субстанцію натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат для виготовлення нестерильних форм

Розробку методів контролю якості субстанції натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату проведено спільно з науковцями кафедри аналітичної хімії ЗДМУ (завідувач кафедри д. фарм. н., професор Васюк С. О., к.фарм.н., доц. Медведєва К. П.) та фізколоїдної хімії ЗДМУ (завідувач кафедри д. фарм. н., професор Каплаушенко А. Г., к. фарм.н., доцент Варинський Б. О.) (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

**Специфікація для порошку (субстанції) натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату**

Найменування показника	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис	кристалічний порошок св. жовтого кольору	п. 1, візуально
Розчинність	легко розчинний у воді <i>P</i> , мало розчинний у хлороформі <i>P</i>	п. 2, ДФУ, 1.4
Ідентифікація	1.1 ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати спектру робочого стандартного зразка натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату	п. 3, 3.1 ІЧ-спектрометрія, ДФУ 2.2.24
	1.2 температура плавлення >300°C (натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат)	ДФУ 2.2.15
	1.3 температура плавлення 178-179°C (2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанова кислота)	ДФУ 2.2.15
	1.4 позитивна реакція на сірку	хімічний хімічний
	1.5 позитивна реакція на натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат з реактивом Драгендорфа*	

Продовж. табл. 7.4

1	2	3
	1.6 позитивна реакція на катіон натрію 1.7 позитивна реакція на катіон натрію 1.8 позитивна реакція на катіон натрію	хімічний, ДФУ 2.3.1 хімічний, ДФУ 2.3.1 хімічний, ДФУ 2.3.1
Прозорість розчину	розчин 0,1 г субстанції в 10 мл води має бути прозорого кольору	п. 4, ДФУ 2.2.1
Кольоровість розчину	розчин 0,1 г субстанції в 10 мл води має бути безбарвним	п. 5, ДФУ 2.2.2
pH	6,54 (при 24,1°C)	п. 6, ДФУ 2.2.3
Кристалічність	порошок повинен бути кристалічним	п. 7
Кількісне визначення	від 98,01% до 100,20 % м/в у перерахунку на натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат	п. 8, неводне титрування з потенціометричною фіксацією кінця титрування, ДФУ 2.2.20
Супутні домішки: 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат	0,1 %	п. 9, рідинна хроматографія, ДФУ 2.2.29
Залишкові розчинники: <i>i</i> -пропанол	не більше 5000 ppm	п. 10, газова хроматографія, ДФУ 2.2.28
Вода	не більше 1,0% (м/в)	п. 11, метод К. Фішера, ДФУ 2.5.12
Мікробіологічна чистота	в 1 г субстанції допускається наявність загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше 100 (бактерій і грибів сумарно), не допускається <i>Staphylococcus aureus</i> і <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	п. 12 ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 категорія 2

## Методи контролю

### натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат

#### 1. Опис

Кристалічний порошок світло-жовтого кольору

#### 2. Розчинність

Добре розчинний у воді Р, мало розчинний у хлороформі Р. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 1.4 «Розчинність».

#### 3. Ідентифікація

##### 3.1. ІЧ-спектрометрія (ДФУ 2.2.24)

З 300-400 мг ретельно здрібненого калію броміду Р розтирають близько 5 мг субстанції. Суміш пресують для утворення дисків, перед цим ретельно перетираючи, домагаючись необхідної однорідності. ІЧ-спектр субстанції записують у дисках з калію броміду Р в області від  $4000\text{см}^{-1}$  до  $600\text{ см}^{-1}$ .

5 мг Робочого стандартного зразка натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату розтирають з 300-400 мг ретельно здрібненого калію броміду Р. Суміш пресують для утворення дисків, перед цим ретельно перетираючи, домагаючись необхідної однорідності. Записують ІЧ-спектр робочого стандартного зразка натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату у дисках з калію броміду Р в області від  $4000\text{см}^{-1}$  до  $600\text{ см}^{-1}$ .

ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати спектру робочого стандартного зразка натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату.

3.2 Температура плавлення (ДФУ 2.2.15)  $>300^{\circ}\text{C}$  (натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат)

3.3 1 г Субстанції розчиняють у 20 мл води Р і додають 5 мл оцтової кислоти Р, утворюється білий осад, який відфільтровують, промивають двічі 10 мл води Р і висушують при температурі від  $100^{\circ}\text{C}$  до  $105^{\circ}\text{C}$ . Температура плавлення (ДФУ 2.2.15) осаду має бути  $178-179^{\circ}\text{C}$  (2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанова кислота)



3.4 1 г Речовини поміщають в пробірку з термостійкого скла і нагрівають до появи бурого газу. Відчутно запах сульфур(II) оксиду (сірка).

3.5 Близько 1 г субстанції розчиняють у 20 мл води Р. До 1 мл отриманого розчину додають 1 краплю реактиву Драгендорфа\* та збовтують. Утворюється кристалічний осад оранжевого кольору (2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат).

\*Реактив Драгендорфа. 8 г. основного нітрату вісмуту розчиняють у 20 мл. нітратної кислоти ( $\rho=1,18\text{г/см}^3$ ). Одержаний розчин вливають у розчин калій йодиду (27,2 г) у воді (30 мл). Через декілька днів розчин відфільтровують та розбавляють водою очищеною до 100 мл.

3.6 0,1 г Досліджуваної речовини розчиняють у 2 мл води Р. До отриманого розчину або до 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 2 мл розчину калію карбонату Р (150 г/л) та нагрівають; осад не утворюється. До розчину додають 4 мл розчину калію піроантимонату Р і нагрівають до кипіння, після чого охолоджують у льодяній воді і, за необхідності, протирають внутрішні стінки пробірки скляною паличкою; утворюється густий білий осад.

3.7 Наважку досліджуваної речовини, еквівалентну близько 2 мг натрій-іона ( $\text{Na}^+$ ) розчиняють у 0,5 мл води Р. До одержаного розчину або до 0,5 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 1,5 мл метоксифенілетанової кислоти реактиву Р, охолодження проводять у льодяній воді протягом 30 хв; утворюється об'ємний кристалічний осад білого кольору. Суміш поміщають у воду при перемішуванні протягом 5 хв (температура  $20^\circ\text{C}$ ); осад не зникає. Додавання до суміші 1 мл розчину аміаку розведеного Р1 призводить до розчинення осаду. До отриманого розчину додають 1 мл розчину амонію карбонату Р; утворення осаду не відбувається.

3.8 Натрієва сіль, змочена кислотою хлористоводневою Р і внесена в безбарвне полум'я, забарвлює його у жовтий колір.

#### 4. Прозорість розчину

Розчин 0,1 г субстанції в 10 мл води має бути прозорим (ДФУ 2.2.1)

### 5. Кольоровість розчину (ДФУ 2.2.2)

Забарвлення розчину, приготованого для випробування «Прозорість розчину», має бути не інтенсивнішим за еталон В<sub>9</sub>.

### 6. рН (ДФУ 2.2.3)

0,2 г речовини розчиняють в 20,0 мл води, вільної від вуглецю діоксиду.  
рН розчину 6,54 (при 24,1°C)

### 7. Кристалічність

Апаратура: поляризаційний мікроскоп, мінеральна олія, скляна пластинка.

Процедура: помістити декілька кристаликів досліджуваного зразка в мінеральну олію на чистій скляній пластинці. Досліджувати приготовану суміш за допомогою поляризаційного мікроскопа. Якщо частка показує подвійне заломлення променя в положенні, коли обертається столик мікроскопа, то зразок є кристалічним.

### 8. Кількісне визначення

8.1 *Кількісне визначення натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату методом неводного титрування з потенціометричною фіксацією точки кінця титрування (2.2.20).*

Точну наважку (близько 0,0700 г) субстанції розчиняють у 15 мл кислоти оцтової безводної і титрують 0,1000 М розчином кислоти хлорної потенціометрично. 1 мл 0,1000 М розчину кислоти хлорної відповідає 14,62 мг субстанції.

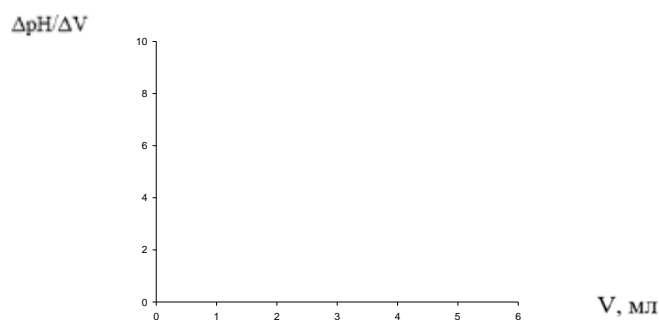


Рис. 7.5. Крива неводного потенціометричного титрування натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату

$$a_1 = 0,06265 \text{ г}; V_1 = 4,20 \text{ мл}$$

$$a_2 = 0,06615 \text{ г}; V_2 = 4,50 \text{ мл}$$

$$a_3 = 0,07142 \text{ г}; V_3 = 4,90 \text{ мл}$$

$$M_3 = M_M \cdot f_e = 292,3 \cdot \frac{1}{2} = 146,2 \text{ г/моль}$$

$$w = \frac{C_T \cdot V_T \cdot M_3}{a \cdot 1000} \cdot 100\% = \frac{0,1000 \cdot 4,20 \cdot 146,2}{0,06265 \cdot 1000} \cdot 100\% = 98,01\%$$

$$w = \frac{C_T \cdot V_T \cdot M_3}{a \cdot 1000} \cdot 100\% = \frac{0,1000 \cdot 4,50 \cdot 146,2}{0,06615 \cdot 1000} \cdot 100\% = 99,45\%$$

$$w = \frac{C_T \cdot V_T \cdot M_3}{a \cdot 1000} \cdot 100\% = \frac{0,1000 \cdot 4,90 \cdot 146,2}{0,07142 \cdot 1000} \cdot 100\% = 100,3\%$$

Середнє:

$$\bar{X} = 99,25\%$$

Стандартне відхилення:

$$S = 1,1576$$

Дисперсія:

$$S^2 = 0,3400$$

Стандартне відхилення середнього результату:

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}} = \frac{1,1576}{1,73} = 0,669$$

Довірчий інтервал:

$$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = \bar{X} \pm \frac{t(95\%, n-1) \cdot S}{\sqrt{n}} = 99,25 \pm \frac{4,3027 \cdot 1,1576}{1,73} = 99,25 \pm 2,88$$

Відносна похибка середнього результату:

$$\bar{\varepsilon} = \frac{\Delta\bar{X}}{\bar{X}} \cdot 100\% = \frac{2,88}{99,25} \cdot 100\% = 2,90$$

8.2 Кількісне визначення натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату методом рідинної хроматографії (ДФУ 2.2.29)

Реактиви: ацетонітрил кваліфікації «для ВЕРХ», кислота мурашина, вода деіонізована.

Робочі стандартні зразки: натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (АФІ).

Умови хроматографування:

- колонка –  $\varnothing 4,6 \times 30$  мм, октадецилсилікагельний сорбент, 1,8 мкм;
- температура колонки – 35°C;
- рухома фаза А – H<sub>2</sub>O – 0,1% HCOOH;
- рухома фаза В – CH<sub>3</sub>CN – 0,1% HCOOH;
- потік – 400 мкл/хв;
- ізократичний режим – рухома фаза А – рухома фаза В (80:20);
- об'єм проби – 2 мкл;
- детектор – діодно-матричний, довжина хвилі 232 нм.

*Приготування рухомої фази А.* 1,00 мл кислоти мурашиної вносять до мірної колби місткістю 1000,0 мл, розчиняють у 100 мл води високоочищеної, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують.

*Приготування рухомої фази В.* 1,00 мл кислоти мурашиної вносять до мірної колби місткістю 1000,0 мл, розчиняють у 100 мл ацетонітрилу, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують.

*Приготування стандартних розчинів.* Близько 100 мг (точна наважка) робочого стандартного зразка натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату вносять до мірної колби місткістю 100,0 мл, розчиняють у 50 мл води, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та ретельно перемішують.

*Приготування розчину робочого стандартного зразка АФІ (розчин порівняння).* Близько 100 мг (точна наважка) робочого стандартного зразка натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату вносять до мірної колби місткістю 100,0 мл, розчиняють у 50 мл води, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та ретельно перемішують.

*Приготування досліджуваного розчину.* Приблизно 100 мг (точна наважка) досліджуваного зразка субстанції АРІ додають до мірної колби 100,0 мл, розчиняють у 50 мл води деіонізованої, доводять об'єм розчину до позначки

тим же розчинником і ретельно перемішують.

Вміст натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату в субстанції *X*, %, визначають за формулою:

$$X = \frac{S_x \times m_{st} \times P \times 100}{S_{st} \times m_x \times (100 - w)}$$

де  $S_x$  – середнє значення площі піку натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату для хроматограм досліджуваного розчину;

$S_{st}$  – середнє значення площі піку натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату для хроматограм розчину робочого стандартного зразка;

$m_{st}$  – маса наважки робочого стандартного зразка натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату, г;

$m_x$  – маса наважки досліджуваного зразка субстанції, г;

$P$  – вміст основної речовини в робочому стандартному зразку, %;

$w$  – вміст води в субстанції, %.

#### Приклад:

Наважку досліджуваної субстанції масою 0.1011 г розчиняли в деіонізованій воді в мірної колбі на 100,00 мл та доводили водою до мітки.

Наважку робочого стандартного зразка масою 0.1004 г розчиняли в деіонізованій воді в мірної колбі на 100,00 мл та доводили водою до мітки.

Хроматографували розчин порівняння та випробувальний розчин по 5 разів (рис 7.6).



Рис. 7.6. Хроматограма розчину активного фармацевтичного інгредієнту 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату

Отримані результати зведені в табл 7.5.

Таблиця 7.5

**Результати порівняння дослідного розчину та розчину порівняння**

Проба	Площа піків, дослідний розчин	Площа піків, розчин порівняння
1	8836.91602	9195.59863
2	9112.19629	9025.20996
3	9139.93262	8929.64063
4	9177.43555	9119.52734
5	9221.79785	9134.0293
Середнє значення	9097.655666	9080.801172

Вміст води в субстанції визначено 2.65%.

Вміст основної речовини в робочому стандартному зразку становить:  
99.25%

Розрахунок вмісту АФІ в субстанції:

$$X = \frac{9097.6 * 0.1004 * 99.25 * 100}{9080.8 * 0.1011 * (100 - 2.65)} = 101.4\%$$

Таким чином, запропонована методика дозволяє визначити кількісний вміст АФІ в субстанції.

### 9. Супутні домішки

Випробування проводять методом рідинної хроматографії ( ДФУ 2.2.29) п. 7 даних «Методів контролю якості...».

Випробування проводять методом високоефективної рідинної хроматографії з діодно-матричною детекцією.

Реактиви: ацетонітрил кваліфікації «для ВЕРХ», кислота форміатна (100%), високоочищена вода (18 МΩ за температури 25°C).

Робочі стандартні зразки: натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-

1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (АФІ), 2-(тіофен-2-іл)ацетогідразід (1), калій 2-(2-(тіофен-2-іл)ацетіл)гідразин-1-карбодітіонат(2), 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметіл)-2,4-дігідро-3Н-1,2,4-триазол-3-тіон (3).

Умови хроматографування:

- колонка –  $\varnothing 4,6 \times 30$  мм, октадецилсилікагельний сорбент, 1,8 мкм;
- температура колонки – 35°C;
- рухома фаза А – H<sub>2</sub>O – 0,1% HCOOH;
- рухома фаза В – CH<sub>3</sub>CN – 0,1% HCOOH;
- потік – 400 мкл/хв;
- ізократичний режим – рухома фаза А – рухома фаза В (80:20);
- об'єм проби – 2 мкл;
- детектор – діодно-матричний, довжина хвилі 232 нм.

*Приготування рухомої фази А.* 1,00 мл кислоти мурашиної вносять до мірної колби місткістю 1000,0 мл, розчиняють у 100 мл води високоочищеної, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують.

*Приготування рухомої фази В.* 1,00 мл кислоти мурашиної вносять до мірної колби місткістю 1000,0 мл, розчиняють у 100 мл ацетонітрилу, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та перемішують.

*Приготування розчину робочих стандартних зразків.* Близько 25 мг (точні наважки) кожного з робочих стандартних зразків 2-(тіофен-2-іл)ацетогідразід (1), калій 2-(2-(тіофен-2-іл)ацетіл)гідразин-1-карбодітіонат(2), 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметіл)-2,4-дігідро-3Н-1,2,4-триазол-3-тіон (3) додають до мірної колбу з ємністю 100,0 мл, розчиняють в ацетонітрилі, об'єм розчину доводять до позначки тим же розчинником та ретельно змішують (розчин ІА).

До мірної колби ємністю 100,0 мл додають 1,00 мл отриманого розчину, доводять об'єм розчину до позначки сумішшю води високоочищеної та ацетонітрилу (80:20) та ретельно змішують (розчин ІВ).

*Приготування розчину для перевірки придатності хроматографічної системи.* 250 мг (точна наважка) робочого стандартного зразка натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметіл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату вносять до

мірної колби місткістю 100,0 мл, розчиняють у 50 мл суміші вода високоочищена – ацетонітрил (80:20), додають 1,00 мл розчину ПА, доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та ретельно перемішують.

*Приготування досліджуваного розчину.* Близько 250 мг (точна наважка) досліджуваного зразка субстанції натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату вносять до мірної колби місткістю 100,0 мл, розчиняють у 50 мл суміші вода високоочищена – ацетонітрил (80:20), доводять об'єм розчину до позначки тим самим розчинником та ретельно перемішують.

Поперемінно хроматографують розчин робочих стандартних зразків (розчин ПВ) і досліджуваний розчин 5 разів і використовують у подальших розрахунках середні значення (рис. 7.7-7.9).

Вміст 2-(тіофен-2-іл)ацетогідразиду (1), калій 2-(2-(тіофен-2-іл)ацетил)гідразин-1-карбодитіонату (2) або 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіону (3) в субстанції натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату у  $X$ , %, визначають за формулою:

$$X = \frac{S_x \times m_{st} \times P}{S_{st} \times m_x \times (100 - w)}$$

де  $S_x$  – середнє значення площі піків 2-(тіофен-2-іл)ацетогідразиду (1), калій 2-(2-(тіофен-2-іл)ацетил)гідразин-1-карбодитіонату (2) або 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіону (3) для хроматограм досліджуваного розчину;

$S_{st}$  – середнє значення площі піку 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіону для хроматограм розчину порівняння;

$m_{st}$  – маса наважки робочого стандартного зразка 2-(тіофен-2-іл)ацетогідразид (1), калій 2-(2-(тіофен-2-іл)ацетил)гідразин-1-карбодитіонат(2) або 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіон (3), г;

$m_x$  – маса наважки досліджуваного зразка субстанції натрію 2-((4-



аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату, г;

*P* – вміст основної речовини в робочому стандартному зразку, %;

*w* – вміст води в субстанції натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату, %.

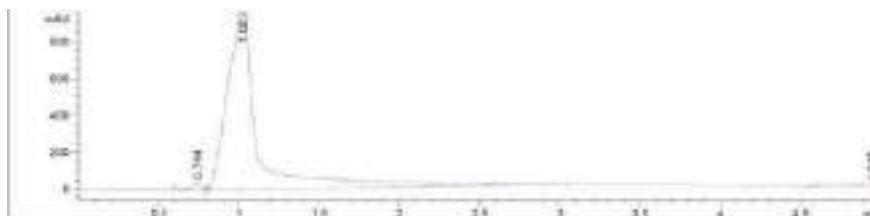


Рис. 7.7. Хроматограма розчину 2-(тіофен-2-іл)ацетогідразиду



Рис. 7.8. Хроматограма розчину калій 2-(2-(тіофен-2-іл)ацетил)гідразин-1-карбодитіонату

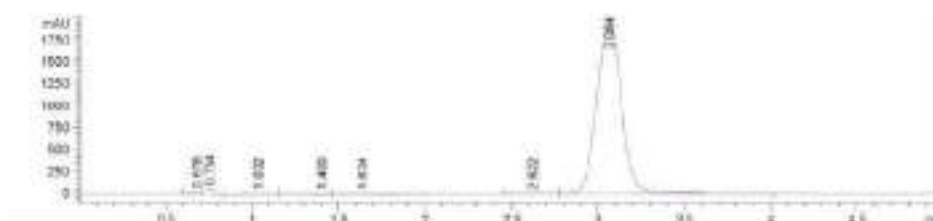


Рис. 7.9. Хроматограма розчину 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіону

## 10. Залишкові розчинники

Випробування проводять методом газової хроматографії ( ДФУ 2.2.28).

Апаратура: відповідний газовий хроматограф, обладнаний полум'яно-іонізаційним детектором. Обчислювальний інтегратор і капілярна колонка – DB-624, 30 м x 0.32 мм, 1.8 мкм.

Реактиви: Етанол (ч.д.а.) і N, N-диметилформамід (ч.д.а.).

Процедура:

Умови хроматографування.

Колонка: DB-624, 30 м x 0.32 мм, 1.8 мкм

Газ-носій: азот

Детектор: полум'яно-іонізаційний (FID)

Початкова температура: 50 °С ( протягом 25 хв)

Швидкість нагрівання: 40°С /хв

Завершальна температура: 250°С (протягом 5 хв)

Температура інжектора: 200°С

Температура детектора: 250°С

Швидкість потоку: 0,60 0,1 мл/хв

Спосіб ін'єкції: способом розділення

Коефіцієнт розділення: 1:20

Час хроматографування: 35 хв

HSS умова :

Температура флакона: 90°С

Температура шприца: 95°С

Час умови: 40 хв

Час аналізу: 45 хв

Об'єм ін'єкції: 1,0 мл

*Приготування стандартного розчину.* Поміщають близько 35 мг етанолу, робочого стандартного зразку, у мірну колбу об'ємом 25 мл, що містить 10 мл N,N-диметилформаміду і доводять до об'єму N,N-диметилформамідом, добре перемішують.

5 мл приготованого розчину переносять у мірну колбу об'ємом 25 мл і доводять до мітки N,N-диметилформамідом. 2 мл приготованого розчину переносять у два флакона об'ємом 20 мл, закривають і використовують для ін'єкції. (Приготувати цей розчин в подвійному екземплярі).

*Приготування випробовуваного розчину.* Точну наважку близько 500 мг субстанції поміщають в два флакони об'ємом 20 мл, додають 2 мл N,N-диметилформаміду, закривають і використовують для ін'єкції.

*Приготування контрольного розчину.* 2 мл N,N-диметилформаміду переносять у флакон об'ємом 20 мл, закривають пробкою з бутилкаучука і використовують для ін'єкції. Уводять контрольний розчин і досліджують хроматограму контрольного розчину на будь-які сторонні піки. Не повинно бути ніякого впливу контрольного розчину під час утримування досліджуваних піків на хроматограмі стандартного і випробовуваного розчинів.

Розмістити закорковані флакони зі стандартним і випробовуваним розчином в автосамплер і виконати аналіз згідно з даними хроматографічними умовами. Проводять запис хроматограм (табл. 7.6).

*Таблиця 7.6.*

#### **Час утримування (RT) і відносний час утримування (RRT) розчинників**

Назва розчинника	RT (хв)	RRT
Етанол	близько 6,2	близько 1,00

Визначають площі основних піків на хроматограмах стандартного і випробовуваного розчинів і обчислюють вміст залишкових розчинників згідно наступній формулі:

$$\text{Етанол (ppm)} = \frac{AT}{AS} \times \frac{DS}{DT} \times P \times 10^4$$

де AT – площа піку етанолу на хроматограмі випробовуваного розчину;

AS – площа піку етанолу на хроматограмі стандартного розчину;

DS – коефіцієнт розведення стандартного розчину;

DT – коефіцієнт розведення випробовуваного розчину;

P – вміст основної речовини у робочому стандартному зразку, %.

## 11. Вода

Метод К. Фішера. ДФУ 2.5.12

Реактиви: реагент Карла Фішера, метанол ч.д.а.

Стандартизація: помістити близько 20 мл безводного метанолу в колбу для титрування і титрувати до точки еквівалентності, реагентом Карла Фішера. Нехтувати витраченою кількістю.

Методика: помістити від 20 мл до 30 мл безводного метанолу в колбу для титрування і титрувати до амперометричної точки еквівалентності реагентом Карла Фішера. Швидко помістити 0.4 г субстанції в колбу для титрування і титрувати знову до амперометричної точки еквівалентності використовуючи реагент Карла Фішера.

Вміст води в субстанції в % (м/в) розраховують за формулою:

$$X\% = \frac{V \times F}{W \times 10}$$

де F – фактор реагента Карла Фішера в мг/мл;

V – кількість реагента Карла Фішера, що прореагувала, мл;

W – маса наважки випробовуваного препарату, взятого для титрування, г.

## 12. Мікробіологічна чистота

Дослідження здійснюють відповідно до вимог ДФУ<sup>N</sup> 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 категорія 2 (субстанції). В 1 г субстанції допускається наявність загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше 100 (бактерій і грибів сумарно), не допускається *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*.

### Упаковка

Субстанцію упаковують: у поліетиленовий мішок (НМ-НДРЕ) - 24" X 36" X 300, або поліетиленовий мішок (Білий - НМ-НДРЕ) - 24" X 36" X 300 та у пластмасовий барабан (ГМ-НДРЕ)-10 л (PSD1).

### Маркування

На етикетці вказують назву виробника субстанції, його товарний знак, назву субстанції, кількість, номер серії, умови зберігання, термін придатності, штрих-код.

### Умови зберігання

При температурі не вище 25°C у щільно закритій тарі.

### Термін придатності

2 роки

## ВИСНОВКИ

1. Вперше досліджено фармакокінетичні показники натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату при внутрішньошлунковому уведенні щурам. Період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) сполуки **3.68** дорівнює 6,06 год.

2. За допомогою хромато-мас-спектрометричного дослідження плазми дослідних щурів (методу LC/MS) визначено три потенційних метаболіти ( $m/z$  295, 297, 328) речовини **3.68** при внутрішньошлунковому уведенні щурам.

3. Розроблено проєкт методів контролю якості натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [162, 228].

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено вирішення прикладної проблеми, що має національне значення та полягає в створенні потенційного лікарського стреспротекторного засобу, який стимулює працездатність на основі натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату, що стало можливим за результатом синтезу, визначення фізико-хімічних, біологічних, фармако-кінетичних властивостей більш ніж 260 нових похідних 1,2,4-триазолу, які містять тіофен-2-ілметильний замісник; в роботі реалізовано стратегію спланованого пошуку активних фармацевтичних інгредієнтів протимікробної, протигрибкової, протитуберкульозної, анагетичної, антигіпоксичної, діуретичної, актопротекторної, антирадикальної, антиоксидантної дії в ряду похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу, для яких розроблено базу даних щодо закономірностей біологічних властивостей від будови отриманих речовин.

1. На основі використання прогностичних підходів біологічної активності розроблено стратегію препаративного синтезу вихідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу.

2. Синтезовано нові 4-*R*-іденаміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли, для яких проведено реакції подальшого відновлення та солеутворення.

3. Розроблено методики синтезу 4-*R*-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазолів та проведено алкілування синтезованих тіолів дигалогеналканами, циклічними галогенпохідними та хлоретанолом.

4. Взаємодією синтезованих тіолів з  $\alpha$ -бромкетонами отримано ряд нових 1-(4-*R*<sub>1</sub>-феніл)-2-(*R*)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів.

5. Розроблено метод синтезу 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот та отримано на їх основі солі, естери та гідразиди.

6. Досліджено вплив температури та часу нагрівання на утворення продуктів реакції ацилювання похідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів з використанням системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave.

7. Проведено циклізацію 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів взаємодією 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та ароматичних і гетероциклічних кислот в середовищі фосфорхлороксиду.

8. Отримано нові 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-*N*'-R-іденацетогідразиди додаванням ароматичного або гетероциклічного альдегіду або кетону до відповідного ацетогідразиду.

9. Підтверджено будову отриманих речовин на основі комплексу даних сучасних методів аналізу (елементного аналізу, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопією, хромато-мас-спектрометріями (LC/MS та GC/MS)).

10. Створено банк даних для нових отриманих речовин, щодо їх біологічної дії методами *in silico*, *in vivo* та *in vitro*, встановлено параметри залежності впливу структури речовин на досліджувану активність:

– синтез солей 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот приводить до значного зменшення токсичності і підвищенню актопротекторної активності (натрієва) та антиоксидантних властивостей (метиламонієва сіль);

– уведення алкільного замісника за атомом сульфуру приводить до появи високої протимікробної дії сполук. Перехід до 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанової кислоти приводить до збереження високого протигрибкового ефекту та появи антигіпоксичної дії. Найбільш активною сполукою, яка проявляє протимікробну активність відносно *Staphylococcus aureus*, є 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-триазол-3-тіол;

– уведення в молекулу вихідного тіолу **2.4** 4-фторбензиліденового або 3-нітробензиліденового замісника приводить до появи високої аналгетичної активності;

– при уведенні 2-гідроксибензиліденового замісника (сполука **2.6**) в молекулу 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу спостерігається високий антирадикальний ефект, який зберігається при зміні концентрації.

Найбільш фармакологічно-активні речовини рекомендовано для поглиблених досліджень з подальшою можливістю впровадження у фармацію та медицину.

11. Встановлено параметри токсичності натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату на моделі вивчення його актопротекторної дії, розраховано показники середньоефективної дози, на основі впливу «сполуки-лідера» на біохімічні та гістологічні показники, а також за результатами поведінкових тестів на моделі іммобілізаційного 6-год стресу виявлено стреспротекторні властивості.

12. Визначено фармакокінетичні параметри та ідентифіковано можливі метаболіти, а також розроблено проєкт методів контролю якості для потенційної субстанції натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату для виготовлення нестерильних лікарських форм.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актопротекторна активність солей 2-((4-аміно-5- $R_1$ -4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот / І. І. Аксьонова та ін. *Одеський мед. журн.* 2015. № 3. С. 16-19.
2. Берхін Е. Б. Методи вивчення дії нових хімічних сполук на функцію нирок. *Хім. - фармац. журн.* 1977. Т. 11, № 5. С. 3-11.
3. Бігдан О. А. Актопротекторна активність деяких похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4- $R_1$ -1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Фармацевтичний журнал.* 2020. Т. 75, № 3. С. 80-85.
4. Біологічні властивості сполук, що утворені поєднанням 1,2,4-тріазолу, фурану та інших функціональних замісників / Бігдан О. А. та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2016. № 1 (20). С. 93-97.
5. Вивчення гострої токсичності солей 2-(4- $R$ -5- $R_2$ -1,2,4-тріазол-3-тіо)етанових кислот та їх похідних 4- $R$ -5- $R_2$ -1,2,4-тріазол-3-тіону / Є. С. Пругло та ін. *Ліки - людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів* : матеріали XXVIII всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 3 лют. 2011 р. Х., 2011. С. 341-344.
6. Вивчення протимікробної активності 4-(Ріліденаміно)-3-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолів / Щербина Р. О. та ін. *Фармацевтичний журнал.* 2015. № 4. С. 92-95.
7. Вороніна Т. А. Антиоксидант мексидол. Основні нейропсихотропні ефекти і механізм дії. *Психофармакологія і біологічна наркологія.* 2001. № 1. С. 2-12.
8. Гостра токсичність 4-аміно-5- $R$ -1,2,4-тріазол-3-тіолів та 4-( $R_1$ -іден)аміно)-5- $R$ -4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів / А. А. Сафонов та ін. *Wykształcenie i nauka bezgranic-2013.* 2013. Vol. 41. P. 58-60.
9. Гостра токсичність і залежність «структура-дія» 4-( $R$ -бензиліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Т. В. Кравченко та ін.

*Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 152-155.

10. Дослідження протимікробної та протигрибкової дії 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот / А. А. Сафонов та ін. *Зб. наук. праць Укр. військово-мед. академії. «Проблеми військової охорони здоров'я».* К., 2015. Вип. 43. С. 255-259.

11. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.

12. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 723 с.

13. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1126 с.

14. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас та ін. ; за ред. І. Я. Коцюмбаса. Л. : Тріада плюс, 2006. 360 с.

15. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / За ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. К. : Авіцена, 2001. 528 с.

16. Дослідження актопротекторної активності похідних 4-R-3-(морфолінометил)-1,2,4-триазол-5-тіолу / Щербина Р. О. та ін. *Одеський медичний журнал*, 2014. № 6. Р. 19-22.

17. Дослідження анагетичної активності похідних 4-R-3-(морфолінометил)-1,2,4-триазол-5-тіолу / Капелянович Є. В. та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2014. № 6. Р. 100-104.

18. Дослідження гострої токсичності 3-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-5-тіолів в експерименті на щурах / Пругло Є. С. та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 34-37.

19. Дослідження гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату, що проявляє актопротекторну дію / Є. С.

Пругло та ін. *Одеський мед. журн.* 2015. № 1 (147). С. 17-21.

20. Дослідження протимікробної та протигрибкової дії 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот / О. І. Панасенко та ін. *Проблеми військової охорони здоров'я* : зб. наук. праць Укр. військово-мед. академії. 2015. Вип. 43. С. 255-259.

21. Дослідження реакцій гетероциклізації 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу / Данільченко Д. М. та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2015. № 3 (19). С. 90-97.

22. Експериментальне вивчення нових адаптогенних засобів / Л. В. Яковлева та ін. *Методичні рекомендації.* К., 2009. 35 с.

23. Інструкція для медичного застосування препарату Адаптол (ADAPTOL). Нормативно-директивні документи МОЗ України. Режим доступу : <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=2892>

24. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук. Запоріжжя, 2012. 42 с.

25. Каплаушенко А. Г., Кравець Д. С., Чадова Л. В. Дослідження антиоксидантної активності 5-R-4-R2-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних. *Фармац. часопис.* 2007. № 4 (4). С. 15.

26. Копаниця О. М. Активність супероксиддисмутази і каталази у стінці тонкої кишки, серці і печінці щурів при експериментальному застосуванні карагінану. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2017. № 4 (32). С. 57-61.

27. Корнєєв А. А., Кричевець А. Н. Умови застосування критеріїв Стьюдента і Манна-Уїтні. *Психологічний журнал.* 2011. Т. 32, № 1. С. 97-110.

28. Книш Є. Г., Панасенко О. І., Сафонов А. А. Synthesis, physical and chemical properties of 2-((4-(R-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids salts. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2017. Т. 10, № 3. С. 259-264.

29. Кравець Д. С., Каплаушенко А. Г. Синтез і антиоксидантна активність 5-R-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх 8-заміщених. *Фармац. часопис*. 2007. № 4 (4). С. 14.

30. Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І. Алкілування, арилювання та гетерилювання 5-(піридин-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх біологічна активність. *Медична хімія*. 2006. Т. 2, вип. 8. С. 112-114.

31. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистичні методи у медико-біологічних дослідженнях з використанням Excel. К. : Морион, 2001. 408 с.

32. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15 изд., перераб., исп. и доп. М. : Новая волна, 2005. 523 с.

33. Методи клінічних експериментальних досліджень в медицині / Беркало Л. В. та ін. ; під редакцією Кайдашева І. П. Полтава : Полімет, 2003. 320 с.

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

35. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.12.2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України від 19.01.2010 р. за № 53/17348.

36. Наказ МОЗ від 05.04.2007 № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [Електронний ресурс]. Режим доступу : <http://zakon.nau.ua/doc/?code=v0167282-07>.

37. Настанова. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика / О. Стефанов та ін. К., МОЗ України, 2009.

38. Настанова по діагностиці туберкульозу / В. М. Манченко та ін. К., 1994. № 9. 25 с.

39. Настанова СТ-Н МОЗУ 42 - 6.0: 2014. Лікарські засоби. До клінічні дослідження безпеки як підгрунття клінічних випробувань за участь людини та реєстрації лікарських засобів. К. : МОЗ України, 2014 [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-6-0-2014/>

40. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними : монографія / Ю. М. Кожем'якін та ін. К. : Інтерсервіс, 2017. 182 с.

41. Одинцова В. М. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 3-(адамantan-1-іл)-1H- та 3-(адамantan-1-іл)-4-R-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тіонів : дис. ... на здоб. наук. ступеня доктора. фарм. наук : 15.00.02 - Фармацевтична хімія та фармакогнозія. Запоріжжя, 2018. 404 с.

42. Основи біохімії за Ленінджером : [навч. посіб.] / Дейвід Л. Нельсон, проф. біохімії, Майкл М. Кокс, проф. біохімії ; [пер. з англ.: О. Матишевська та ін.]. Л. : БаК, 2015. 1256 с.

43. Отримання ряду потенційних фармакологічно активних сполук на основі 5-(2-,3-,4-фторфеніл)-1,2,4-триазол-3тіонів / О. А. Бігдан та ін. *Укр. біофармац. журн.* 2012. № 4 (21). С. 56-61.

44. Панасенко О. І., Книш Є. Г., Сафонов А. А. Дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Український біофармацевтичний журнал.* 2015. № 4. С. 23–25.

45. Пат. 112615 Україна, МПК C07D 249/08 (2006.01), C07D 285/135 (2006.01), C07D 307/34 (2006.01), C07D 333/04 (2006.01), C07C 13/615 (2006.01), A61K 31/4196 (2006.01), A61P 31/10 (2006.01). 5-гетерил-1,2,4,-триазол-3-тіоли, що проявляють протигрибкову активність / Є. Г. Книш та ін. а201508341 ; заявл. 25.08.15 ; опубл. 26.09.16, Бюл. № 18.

46. Пат. 112619 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00, C07D 249/12 (2006.01), C07D 333/06 (2006.01). Натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє актопротекторну

активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов. № а201511549 ; заявл. 23.11.15 ; опубл. 26.09.16, Бюл. № 18.

47. Пат. 114569 Україна, (20161) C07D 249/00, A61K 31/00, A61P 7/10. Амонію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє діуретичну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов. № а201600765 ; заявл. 01.02.16 ; опубл. 26.06.17, Бюл. № 12.

48. Пат. 37927 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє антиоксидантну і детоксикуючу активності / А. Г. Каплаушенко та ін. № u 2008 09816 ; заявл. 28.07.08 ; опубл. 10.12.08, Бюл. № 23.

49. Пат. 43771 Україна, МПК (2009) C07D 231/00, C07D 249/00 A61K 31/41. 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіони, що мають антиоксидантну активність / А. Г. Каплаушенко та ін. № u200904104 ; заявл. 27.04.09 ; опубл. 25.08.09, Бюл. № 16.

50. Пат. 74648 Україна, МПК 2012.01 C07D 249/00, A61K31/00. Похідні 1,2,4-триазолу, що проявляють протимікробну активність / Р. О. Щербіна та ін. № u 201203353 ; заявл. 20.03.12 ; опубл. 12.11.12. Бюл. № 21.

51. Пат. 77604 Україна, МПК 2013.01 C07D 249/00, A61K31/00. Похідна 1,2,4-триазолу, яка проявляє актопротекторну активність / Р. О. Щербина та ін. № u 201208061 ; заявл. 02.07.12 ; опубл. 25.02.13. Бюл. № 4.

52. Пат. 80686 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/41. 5-(4-нітро-, (4-метокси), (3,4,5-триметокси)феніл)-4-аміно(Н)-3-тіо-1,2,4-триазоли, що проявляють антиоксидантну активність / А. Г. Каплаушенко та ін. № u 201214001 ; заявл. 10.12.12 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11.

53. Пат. 88316 Україна, МПК (2014.01) C07D 249/00 A61K 31/41 (2006.01). Піперидин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє актопротекторну активність / Ю. Г. Самелюк та ін. № u 2013 11770 ; заявл. 07.10.13 ; опубл. 11.03.14, Бюл. № 5.

54. Пат. 90010 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, які проявляють актопротекторну активність / В. В. Парченко та ін. ; власник Запорізький держ. мед. ун-т. № u201313935 ; заявл. 02.12.13; опубл. 12.05.14. Бюл. № 9.

55. Пат. 92681 Україна, МПК(2014.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, які проявляють антигіпоксичну активність / В. М. Одинцова та ін. ; власник Запорізький держ. мед. ун-т. № u201403557 ; заявл. 07.04.14 ; опубл. 26.08.14. Бюл. № 16.

56. Пат. на винахід 112273 Україна, МПК C07D249/12, C07D 295/00, A61K 31/00, A61P 7/10. Морфолінію 2-((3-(морфолінометил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат, що проявляє діуретичну активність / Е. Г. Книш, О. І. Панасенко, Р. О. Щербина. № a2015 11456 ; заявл. 20.11.15 ; публ. 10.08.16, Бюл. № 15.

57. Пат. на винахід 112274 Україна, МПК C07D249/12, C07D 295/00, A61K 31/00, A61P 7/10. Морфолінію 2-((3-(морфолінометил)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат, що виявляє актопротекторну активність / Е. Г. Книш, О. І. Панасенко, Р. О. Щербина. № a2015 11456 ; заявл. 20.11.15 ; опубл. 10.08.16, Бюл. № 15.

58. Пат. на винахід 113791 Україна, МПК (2017.01) C07D 249/08 C07D 295/00 A61K 31/00 A61P 39/06. Солі S-похідних 1,2,4-триазолу, що проявляють антиоксидантну активність / Е. Г. Книш та ін. № a2015 06093 ; опубл. 10.03.17, Бюл. № 5.

59. Пат. на корисну модель 105219 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють протимікробну активність / Є. Г. Книш та ін. № u201508394 ; заявл. 26.08.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5.

60. Пат. на корисну модель 105254 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 5-гетерил-1,2,4-триазолів, що проявляють протимікробну активність / Є. Г. Книш та ін. № u201508832 ; заявл. 14.09.15; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5.

61. Пат. на корисну модель 105273 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють аналгетичну активність / Є. Г. Книш та ін. № u201509065 ; заявл. 21.09.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5.

62. Пат. на корисну модель 119202 Україна, МПК C07D 249/00, C07D 295/00, A61K 31/00, A01P 21/00. N'-(2-((5-(морфолінометил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетил)ізонікотиногідрозиду гідробромід, що проявляє протитуберкульозну активність / Р. О. Щербина та ін. № u2017 04715 ; опубл. 11.09.17, Бюл. № 17.

63. Пат. на корисну модель 119204 Україна, МПК C07D 249/00, C07D 295/00, A61K 31/00, A61P 31/06 (2006.01). N'-(2-((4-метил-5-(морфолінометил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетил)ізонікотиногідрозид, який проявляє туберкуло-статичну дію / Р. О. Щербина та ін. № u2017 04768 ; опубл. 11.09.17, Бюл. № 17.

64. Петрук Ю. О., Сафонов А. А. Протимікробна та протигрибкова активність 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук* : матеріали III регіон. наук.-практ. конф. з всеукр. участю. Запоріжжя, 2014. С. 198-199.

65. Погорська К. Е., Панасенко О. І., Сафонов А. А. Синтез та протимікробної та протигрибкової активності 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2015* : збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Запоріжжя, 2015. С. 160.

66. Половкович С. В. Конструювання конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів : автореф. дис. ... докт. хім. наук : 02.00.03. Л., 2019. 40 с.

67. Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-триазолу як потенційні лікарські засоби / Ю. М. Колесник та ін. Запоріжжя, 2014. 273 с.

68. Похідні 4-R-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів як перспективні антимікробні та протигрибкові речовини / Є. Г. Книш та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 6 (47). С. 86–89.



69. Пошук речовин з аналгетичною дією в ряду похідних 4-R-3-(морфолінометил)-1,2,4-триазол-5-тіолу / Р. О. Щербина та ін. *Perspektywiczne opracowania są nauką i technikami – 2014 : Materiały X międzynarodowej Naukowi-praktycznej konferencji 07-15 listopada 2014 roku. Przemysł*, 2014. С. 37-38.

70. Противтомлювальна дія алкілпохідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів / Д. М. Данільченко та ін. *Фармац. журн.* 2016. № 2. С. 92-97.

71. Протимікробна та протигрибкова дія 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів / О. І. Панасенко та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 96–100.

72. Пругло Є. С. Актопротекторна активність 5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіону та його S-похідних. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2016. № 1. С. 67-70.

73. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Синтез та фізико-хімічні дослідження гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл),(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанових кислот. *Фармац. журн.* 2013. № 4. С. 66-71.

74. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіо)етанових кислот та їх естерів. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2013. № 2 (12). С. 125-128.

75. Сафонов А. А. Актопротекторна активність 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 2 (43). С. 32-34.

76. Сафонов А. А. Вивчення гострої токсичності 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів методом *in vivo*. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 2. С. 98-102.

77. Сафонов А. А., Панасенко О. І. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of 3-(2-bromophenyl)-5-(alkylthio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. Т. 15, № 3. С. 235-240.

78. Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез, фізико-хімічні властивості 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяч. 100-річчю каф. аналітичної хімії НФаУ, 16 квіт. Х., 2021. С. 171.

79. Сафонов А. А. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 3-(алкілтіо)-5-тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-амінів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3-4 (43). С. 50-54.

80. Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 31-36.

81. Сафонов А. А., Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-гетерил-4-R-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя, 2014. 22 с.

82. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазолів / Т. І. Шомко та ін. *Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2017. С. 370.

83. Синтез, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду / О. А. Чічур та ін. *Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2017. С. 355.

84. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів / О. І. Панасенко та ін. *Проблеми військової охорони здоров'я* : зб. наук. праць Укр. військово-мед. академії. 2014. Вип. 42. С. 381-385.

85. Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)етанових кислот / Shcherbyna R. O. et al. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2014. № 3. С. 18-21.

86. Синтез і фізикохімічні властивості 2-(4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіоацетатних кислот / О. І. Панасенко та ін. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 4. С. 13-16.

87. Синтез, протимікробна та протигрибкова активність естерів 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти / К. С. Пілюгіна та ін. *Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф. X., 2017. С. 264.

88. Синтез ряду нових 3-((бромалкіл)тіо)-4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазолів та 1,4-біс((4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)алкілів / І. І. Аксьонова-Селюк та ін. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали І міжнар. наук.-практ. конф., 30-31 берез. X. : НФаУ, 2017. Т. 2. С. 37.

89. Синтез та вивчення протимікробної та протигрибкової активності похідних 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти / В. С. Саранча та ін. *Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф. X., 2017. С. 294.

90. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазолів / О. А. Сугак та ін. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України. X., 2016. С. 51.

91. Синтез, фізико-хімічні властивості та гостра токсичність 2-[5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів / А. С. Гоцуля та ін. *Фармац. журн.* 2010. № 6. С. 32-35.

92. СОУ 85.2-37-736:2011 «Препарати ветеринарні. Визначання гострої токсичності». К : Мінагрополітики, 2011. 16 с

93. Структурно-функціональні зміни печінки та надниркових залоз у піддослідних тварин при іммобілізаційному стресі / Азнаурян А. В. та ін. *Питання теоретичної та клінічної медицини*. 2010. № 1. С. 20-25

94. 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. ... доктора філософії. Запоріжжя, 2020. 241 с.

95. Холодняк О. В. N-(R-карбамотіол)циклоалкілкарбоксаміди: синтез, модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості : дис. на здобуття наук. ступеня докт. філософії: 15.00.02 Спеціальність «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя, 2021. 210 с.

96. Холодняк С. О. [2-(3-Арил-1H-тріазол)феніл]аміни: синтез, хімічна модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості синтезованих сполук : дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: 15.00.02 Спеціальність «Фармацевтична хімія та фармакогнозія». Запоріжжя, 2016. 279 с.

97. Щербина Р. О. Синтез і фізико-хімічні властивості в ряду солей 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)етанових кислот. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 1. С. 4-8.

98. Щербина Р. О., Ворошило Ю. Є. Синтез та біологічна активність похідних 3-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-5-тіолу. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук* : матеріали III регіон. наук.-практ. конференції з всеукр. участю, 29 листоп. Запоріжжя, 2014. С. 11-13.

99. Щербина Р. О., Ворошило Ю. Є., Вовнянко О. І. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 3-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-5-тіолу. *Здобутки теоретичної медицина - в практику охорони здоров'я* : Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 26-27 бер. Запоріжжя, 2015. С. 73.

100. Щербина Р. О., Книш Е. Г., Панасенко О. І. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-(морфолінометил)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолів. *Efektivni*

*nástroJe Moderních věd – 2014* : Materiály X mezinárodní vědecko - praktická Konference 27 dubna - 05 května 2014 roku. Praha, 2014. P. 75-76.

101. 1,2,4-Triazole-3-thione Schiff bases compounds: Crystal structure, hirshfeld surface analysis, DFT studies and biological evaluation / S. Wu et al. *Journal of Molecular Structure*. 2020. Vol. 1219. P. 128591.

102. 1,2,4-Triazole-based benzothiazole/benzoxazole derivatives: design, synthesis, p38 $\alpha$  MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity and molecular docking studies / S. Tariq et al. *Bioorganic Chemistry*. 2018. Vol. 81. P. 630-641.

103. 1,2,4-Triazole Derivatives with Halogen Substituted Fragments, Their Synthesis, Modification and Biological Properties : Review Article / O. A. Bihdan et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. № 9 (1). P. 22-29.

104. 3-Dialkylamino-1,2,4-triazoles via Zn(II)-catalyzed acyl hydrazide-dialkylcyanamide coupling / Yunusova S. N. et al. *ACS Omega*. 2018. Vol. 3, № 7. P. 7224-7234.

105. Actoprotective activity of new derivatives of 4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol / N. V. Rachok et al. Vol. 14. *Areas of scientific thought - 2015/2016*. Sheffield science and education LTD, 2015/2016. P. 54-55.

106. Acyl amidines by Pd-catalyzed aminocarbonylation: One-pot cyclizations and <sup>13</sup>C labeling / J. Rydfjord et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2022. DOI : <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02115>.

107. Acylated 1H-1,2,4-Triazol-5-amines Targeting Human Coagulation Factor XIIa and Thrombin: Conventional and Microscale Synthesis, Anticoagulant Properties, and Mechanism of Action / Korff M. et al. *J. Med. Chem.* 2020. № 63. P. 13159-13186.

108. Ahmed Neam Ayyash. A new 1,2,4-Triazolo-(3,4-b)-1,3,4-Tiadiazepine Derivatives. *Synthesis and Antimicrobial Studies* : AIP Conference Proceedings. 2020. DOI : <https://doi.org/101063/5.0027404>.

109. Al-Soud Y. A., Heydel M., Hartmann R. W. Design and synthesis of 1,3,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles as CYP enzyme inhibitors. *Tetrahedron Lett.* 2011. Vol. 52. P. 6372-6375.
110. Amer A., Moustafa A. Synthesis of 3-pyrazolyl-1,2,4-triazoles via one-pot multicomponent reaction in phosphoric acid. *Synlett.* 2016. Vol. 27 (11). P. 1703-1706.
111. An efficient and flexible route to novel triazolopiperazine scaffolds / Lorthioir O. et al. *Tetrahedron Letters.* 2020. Vol. 61 (50). P. 152600.
112. An efficient method for synthesis of some heterocyclic compounds containing 3-iminoisatin and 1,2,4-triazole using Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles / N. Nami et al. *Journal of Sulfur Chemistry.* 2017. Vol. 38, Is. 3. P. 279-290.
113. An *in vivo* evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1,2,4-triazole derivatives / T. Azim et al. *BMC Complementary Medicine and Therapies.* 2021. Vol. 21 (304). DOI : <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03485-x>.
114. A novel and efficient one-pot strategy for the synthesis of 1,2,4-triazoles: access to synthesis of penipanoid A and its analogue / A. Satyanarayana Reddy et al. *RSC Advances.* 2023. Vol. 13 (4). P. 2680-2682.
115. Antimicrobial activity of some novel triazole-3-thione containing substituted piperazine moiety / H. Rajaka et al. *Pharm. Chem.* 2011. № 3. P. 422e426.
116. Antimicrobial activity of some novel triazole-3-thione containing substituted piperazine moiety / Harish. Rajak et al. *Der Pharma Chemica.* 2011. № 3 (3). P. 422-426.
117. Antioxidant activity of 1,2,4-triazole derivatives / R. O. Shcherbyna et al. *Новината за напреднали наука – 2015* : материали за XI международна научна практична конференция, 17-25-ти май. София, 2015. С. 22-23.
118. Antioxidant and antitumor activities of new synthesized aromatic C-nucleoside derivatives / M. M. El Sadek et al. *Molecules.* 2014. № 19. P. 5163e5190.

119. Approaches for synthesis and chemical modification of non-condensed heterocyclic systems based on 1,3,4-oxadiazole ring and their biological activity: A review / M. Lelyukh et al. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2020. Vol. 10 (10). P. 151-165.

120. Arun K. Wahi, Ajit K. Sing, Arti Singh. Design and synthesis of novel schiff's bases having N-(4*H*-1,2,4-triazole-4-yl)benzamido moiety as antimicrobial and anti-inflammatory agents. *Der Pharma Chemica*. 2011. № 3 (5). P. 146-154.

121. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility / Morris G. M. et al. *Journal of computational chemistry*. 2009. Vol. 30, № 16. P. 2785-91.

122. Badr S.M.I., Barwa R. M. Synthesis of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4] thiadiazoles starting from 5-nitro-2-furoic acid and evaluation of their antimicrobial activity. *Bioorg. Med. Chem.*. 2011. № 19. P. 4506-4512.

123. Beytur M., Yüksek H., Alkan M. Synthesis, non-aqueous medium titrations, antioxidant and antimicrobial activities of some new 4-[(3-alkyl(aryl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-iminomethyl]-phenyl 3-methoxybenzoates. *3rd International Conference on New Trends in Chemistry*, April 28-30. Helsinki, 2017. P. 122-123.

124. Buccafusco J. J. *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience*. 2nd edition. Boca Raton (FL): *CRC Press / Taylor & Francis*. 2009. Chapter 8.

125. Cebeci Y. U., Bayrak H., Şirin Y. Synthesis of novel Schiff bases and azol- $\beta$ -lactam derivatives starting from morpholine and thiomorpholine and investigation of their antitubercular, antiurease activity, acetylcholinesterase inhibition effect and antioxidant capacity. *Bioorganic Chemistry*. 2019. P. 102928.

126. Ceylan Ş. Synthesis and antimicrobial activities of new 1,2,4-triazoles, Mannich bases, conazoles, and fluoroquinolones. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*. 2017. Vol. 3 (3). P. 747-764.

127. Chemistry and biological activities of 1,2,4-triazolethiones - antiviral and anti-infective drugs / Aly A. A. et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25 (13). P. 3036.

128. Compendium on-line Ukrainian. 2017. DOI : <http://compendium.com.ua>
129. Convenient FeCl<sub>3</sub>-mediated synthesis of 5-trifluoromethyl-1,2,4-triazoles from trifluoroacetimidoyl chlorides and hydrazides / S. Du et al. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2020. Vol. 362, Iss. 22. P. 5130-5134.
130. Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity evaluation and molecular docking studies of highly substituted piperazine-azole hybrids / M. Arif et al. *Chinese Chemical Letters*. 2017. Vol. 28 (5). P. 995-1005.
131. Copper-catalyzed decarbonylative cyclization of isatins and trifluoroacetimidohydrazides for the synthesis of 2-(5-trifluoromethyl-1,2,4-triazol-3-yl)anilines / Yu Z. et al. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2020. Vol. 364, Iss. 5. P. 1044-1049.
132. Copper-catalyzed oxidative C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization for facile synthesis of 1,2,4-triazoles and 1,3,5-triazines from amidines / Huang H. et al. *Organic Letters*. 2015. Vol. 17 (12). P. 2894-2897.
133. Current developments in the syntheses of 1,2,4-triazole compounds / Zhang H.-Z. et al. *Current Organic Chemistry*. 2014. Vol. 18. P. 359-406.
134. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, № 1. C. 1-13.
135. Dalloul H. M. Reaction of nitrilimines with pyruvaldehyde hydrazones: synthesis and antimicrobial evaluation of some new 1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Chemistry*. 2015. Vol. 2015. P. 593738.
136. Danilchenko D. M., Safonov A. A. Diuretic activity of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides. *Запорожський медичинський журнал*. 2017. № 4 (103). C. 517-519.
137. Design and Synthesis of 1,2,4-Triazolo[3,2-b]-1,3,5-thiadiazine Derivatives as a Novel Template for Analgesic/Anti-Inflammatory Activity / Seyma Sert-Ozgun et al. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. 2017. Vol. 350. P. 10.



138. Design and synthesis of coumarin-triazole hybrids: biocompatible anti-diabetic agents, *in silico* molecular docking and ADME screening / Channa Basappa V. et al. *Heliyon*. 2020. Vol. 6 (10). P. e05290.

139. Design, synthesis and antibacterial activities of 5-(pyrazin-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives containing Schiff base formation as FabH inhibitory / Zhang Fei et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2014. Vol. 24, № 1. P. 90-95.

140. Design, synthesis and antibacterial evaluation of 1-[(1*R*,2*S*)-2-fluorocyclopropyl]ciprofloxacin-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione hybrids / Y. Gao et al. *Chem. Biodivers*. 2018. Vol. 15. P. e1800261.

141. Design, synthesis and antimicrobial activities of someazole derivatives / S. Basoglu et al. *Acta. Pol. Pharm*. 2013. № 70. P. 229e236.

142. Design, synthesis, and docking studies of novel ofloxacin analogues as antimicrobial agents / Jubie S. et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2011. № 21 (7). P. 1403-1410.

143. Design, synthesis and evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as promising anticancer agents / Emami L. et al. *BMC Chem*. 2022. № 12, 16 (1). P. 91.

144. Design, synthesis and molecular docking of new *N*-4-Piperazinyl ciprofloxacin-triazole hybrids with potential antimicrobial activity / H. H. H. Mohammed et al. *Bioorganic Chemistry*. Vol. 88. P. 102952.

145. Design, synthesis, *in vivo* and *in silico* evaluation of phenacyl triazole hydrazones as new anticonvulsant agents / L. Dehestani et al. *Bioorganic Chemistry*. 2018. Vol. 78. P. 119-129.

146. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. OJEU2010. № L276. P. 33-79.

147. Ebrahimi S. A simple and efficient procedure for synthesis of symmetrical *bis*(4-amino-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiols). *Heterocyclic Communications*. 2013. № 19 (1). P. 65-67.

148. El-Badawy A. A., Elgubbi A. S., El-Helw E. A. E. Acryloyl isothiocyanate skeleton as a precursor for synthesis of some novel pyrimidine, triazole, triazepine, thiadiazolopyrimidine and acylthiourea derivatives as antioxidant agents. *Journal of Sulfur Chemistry*. 2021. Vol. 42 (3). P. 295-307.

149. Elemental Sulfur and dimethyl sulfoxide-promoted oxidative cyclization of trifluoroacetimidohydrazides with methylhetarenes for the synthesis of 3-hetaryl-5-trifluoromethyl-1,2,4-triazoles / Zhang J. et al. *Chinese Journal of Chemistry*. 2021. Vol. 39 (12). P. 3443–3447.

150. El-Reedy A. A. M., Soliman N. K. Synthesis, biological activity and molecular modeling study of novel 1,2,4-triazolo[4,3-*b*][1,2,4,5]tetrazines and 1,2,4-triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazines. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10. P. 6137.

151. El-sayed M. Abdelrehim Synthesis and screening of new [1,3,4]-oxadiazole, [1,2,4]triazole, and [1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,4]triazole derivatives as potential antitumor agents on the colon carcinoma cell line (HCT-116). *ACS Omega*. 2021. Vol. 6 (2). P. 1687-1696.

152. Eschenmoser-coupling reaction furnishes diazenyl-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione derivatives / A. A. Hassan et al. *Chemistry Select*. 2019. Vol. 4, № 2. P. 465-468.

153. Esterbauer H., Cheeseman K. H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Methods in enzymology*. 1990. № 186. P. 407-421.

154. Evaluation of ethylated phenylcarbamoylazinan-1,2,4-triazole amides derivatives as 15-lipoxygenase inhibitors together with cytotoxic, ADME and molecular modeling studies / S. Muzaffar et al. *Chemistry Select*. 2020. № 5 (44). P. 14210-14216.

155. Free Radicals and Antioxidant Protocols / Uppu R. M. et al. New York, N.Y. : Humana Press, 2010. 234 p.

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

yl)ethan(propan, benz)imidates. *J. Org. Pharm. Chem.* 2018 Vol. 16, № 4 (64) P. 11-17.

157. Geetha B. M., Brinda K. N., Achar G. Coumarin incorporated 1,2,4-triazole derived silver (I) *N*-heterocyclic carbene complexes as efficient antioxidant and antihaemolytic agents. *Journal of Molecular Liquids.* 2020. Vol. 301. P. 112352.

158. Goma'a H.-A. M., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. Synthesis, biological evaluation and *in silico* studies of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives as antiherpetic agents. *ChemistrySelect.* 2019. Vol. 4 (21). P. 6421-6428.

159. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th-ed., Washington, The National Academies Press, 2011: 246 p.

160. Gupta J. K., Mishra P. Antimicrobial and anthelmintic activities of some newly synthesized triazoles. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2017. Vol. 10 (6). P. 139-145.

161. Haggam R. A. Synthesis and cyclization of some 1,2-bis-(4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)-ethane derivatives under conventional and microwave conditions: antimicrobial activity. *Res Chem. Intermed.* 2016. Vol. 42. P. 7313-7328.

162. Histological study of a corrective influence of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate on the state of rats liver under conditions of acute immobilization stress / A. Safonov et al. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University.* 2022. Vol. 46 (2). P. 330-341.

163. Hydrazone-tethered 5-(pyridin-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol hybrids: synthesis, characterisation, *in silico* ADME studies, and *in vitro* antimycobacterial evaluation and cytotoxicity / O. O. Oderinlo et al. *ChemMedChem.* 2023. P. e202200572.

164. Indrayan A., Malhotra K. R. Medical biostatistics. 4<sup>th</sup> ed. Boca Raton : CRC Press, 2018. 685 p.

165. Insights on the Antioxidant Potential of 1,2,4-Triazoles: Synthesis, Screening & QSAR Studies / Pokuri S. et al. *Current Drug Metabolism.* 2014. Vol. 15, № 4. P. 389-397.

166. In silico study of 4-R-3-substituted-4H-1,2,4-triazole-5-thioles derivatives / A. A. Safonov et al. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. X., 2020. С. 63.

167. In-vitro antioxidant and biological activities of some new 1,2,4-triazole derivatives with their potentiometric titrations / Özlem Aktaş Yokuş et al. *3rd International Conference on New Trends in Chemistry*. Helsinki, 2017. P. 130-131.

168. Iqbal, synthesis, urease inhibition, antioxidant and antibacterial studies of some 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and their 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]1,3,4-thiadiazole derivatives / M. Hanif et al. *J. Braz. Chem.* 2012. № 23. P. 854e860.

169. Keeler J. *Understanding NMR spectroscopy*. John Wiley & Sons, 2011. 526 p.

170. Khalid L., Mahsood N., Ali I. The public health problem of OTC antibiotics in developing nations. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2016. T. 12. № 5. С. 801-802.

171. Kysil A. S., Mozgin D. Y., Safonov A. A. Synthesis and biological activity of new 3-(2-bromophenyl)-5-(R-thio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали II міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяч. 80-річчю з дня народж. проф. В. В. Болотова, 1 лют. X., 2022. С. 27.

172. Knysh Ye. G., Panasenko O. I., Safonov A. A. Diuretik activity of 4-(R-idenamino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Physics. Chemistry and chemical technology. Sheffield science and education LTD*. 2015. Vol. 33. P. 81-82.

173. Korolyuk M. A. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determining catalase activity]. *Laboratory science*. 1988. № 1. P. 16-18.

174. Measurement of Conjugated Diene Lipids by Derivative Spectroscopy in Heptane Extracts of Plasma / Situnayake R. D. et al. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1990. № 27 (3). P. 258-266.

175. Mermer A., Faiz O., Demirbas A. Piperazine-azole-fluoroquinolone hybrids: conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity screening and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 85. P. 308-318.
176. Metal-free decarboxylative annulation of 2-aryl-2-isocyanoacetates with aryldiazonium salts: general access to 1,3-diaryl-1,2,4-triazoles / Y. T. Tian et al. *Adv. Synth. Catal.* 2020. Vol. 363. P. 227-233.
177. Metal-free synthesis of 5-trifluoro-methyl-1,2,4-triazoles from iodine-mediated annulation of trifluoroacetimidoyl chlorides and hydrazones / Hu S. et al. *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2019. Vol. 361, Iss. 21. P. 4949-4954.
178. Method validation for preparing serum and plasma samples from human blood for downstream proteomic, metabolomic, and circulating nucleic acid-based applications / W. Ammerlaan et al. *Biopreservation and Biobanking*. 2014. № 12 (4). P. 269-280.
179. Microwave-assisted and conventional synthesis of novel antimicrobial 1,2,4-triazole derivatives containing nalidixic acid skeleton / Ceylan S. et al. *Heterocyclic Communications*. 2016. Vol. 22, № 4. P. 229-237.
180. Microwave-assisted synthesis and antibacterial activity of derivatives of 3-[1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indol-3-yl]-5-(4-fluorobenzylthio)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amine/ Yong-Le Peng et al. *Chem. Papers*. 2014. Vol. 68 (3). P. 401-408.
181. Microwave-assisted synthesis and biological activity of new Schiff bases derived from dimers of 4-amino-3-[3-(1-benzyl)indole]-5-thiomethyl-1,2,3-triazole / Yongle Peng et al. *Res. Chem. Intermed.* 2013. № 39. P. 1897-1905.
182. Microwave-assisted synthesis and pharmacological screening of some triazolothiadiazole derivatives / O. Gorgu et al. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 56. P. e18111.
183. Microwave irradiated synthesis of Schiff bases of 4-(arylideneamino)-5-alkyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione containing 1,2,4-triazole segment / Shirmohammadi M. et al. *Turkish Journal of Chemistry*. 2021. Vol. 45, № 6. P. 1805-1813.

184. Microwave synthesis of 3- and 4-substituted-5-((3-phenylpropyl)thio)-4H-1,2,4-triazoles / A. Safonov et al. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2021. Vol. 45 (3). P. 457-466.

185. M. Islam, M. Karim, W. Boadi. Biological evaluation of new Schiff bases: synthesized from 4-amino-3,5-dimethyl-1,2,4-triazole, phenathroline and bipyridine dicarboxaldehydes. *Advances in Biological Chemistry*. 2016. Vol. 6. P. 180-192.

186. Molnar M., Periš I., Komar M. Choline chloride based deep eutectic solvents as a tuneable medium for synthesis of coumarinyl 1,2,4-triazoles: effect of solvent type and temperature. *European Journal of Organic Chemistry*. 2019. Vol. 2019, № 15. C. 2688-2694.

187. Mondal S., Samanta S., Hajra A. Synthesis of triazolium inner salts by thiocyanation of aldehyde-derived hydrazones. *European Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 2018, № 8. P. 1060-1066.

188. Nair A. B., Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *J. Basic Clin Pharm.* 2016. № 7 (2). P. 27-31.

189. New 1,2,4-Triazole/pyrazole hybrids linked to oxime moiety as nitric oxide donor celecoxib analogs: Synthesis, cyclooxygenase inhibition anti-inflammatory, ulcerogenicity, anti-proliferative activities, apoptosis, molecular modeling and nitric oxide release studies / Fadaly W. A. A. et al. *Bioorganic Chemistry*. 2020. P. 103752.

190. New application of 1,2,4-triazole derivatives as antitubercular agents. Structure, *in vitro* screening and docking studies / Z. Karczmarzyk et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25 (24). P. 6033.

191. New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents / Vijesh et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 62. P. 410-415.

192. Novel 1,2,4-triazole derivatives as apoptotic inducers targeting p53: synthesis and antiproliferative activity / H. A. M. Gomaa et al. *Bioorganic Chemistry*. 2020. Vol. 105. P. 104369.

193. Novel triazole alcohol antifungals derived from fluconazole: design, synthesis, and biological activity / S. M. Hashemi et al. *Mol. Divers.* 2015. Vol. 19 (1). P. 15-27.

194. Othman A. A., Kihel M., Amara S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. *Arabian Journal of Chemistry.* 2019. Vol. 12, № 7. P. 1660-1675.

195. Panda Sunakar, Nayak Sashikanta. Antibacterial, antioxidant and anthelmintic studies of inclusion complexes of some 4-arylidenamino-5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols. *Supramolecular Chemistry.* 2015. Vol. 27, № 10. P. 679-689.

196. Pat. CN 101469001 (A). IPC: C07D 495/14. 6*H*-thiochromeno[4,3-*d*] [1,2,4] triazole [4,3-*a*] pyridine compound with antiphlogistic activity and antifungal activity / Gengliang Yang et al. Publ. CN 101469001 (A) 01.07.09 ; Prior. 25.12.07.

197. Pat. CN 101565424 (A). IPC: A01N 43/90, A01P 3/00, A61K 31/519. 6*H*-thiochromene [4,3-*d*][1,2,4] triazole [1,5-*a*] pyrimidine class compound with anti-inflammatory and antifungal activities / Gengliang Yang et al. Publ. CN 101565424 (A) 28.10.09 ; Prior. 22.04.08.

198. Pat. CN 101565425 (A). IPC: A01N 43/90, A01P 3/00, A61K 31/519. 6*H*-thiochromene [3,4-*e*] [1,2,4] triazole [1, 5-*a*] pyrimidine compound with anti-inflammatory and anti-fungal activity / Gengliang Yang, Zhengyue Ma. Publ. CN 101565425 (A) 28.10.09 ; Prior. 24.04.08.

199. Pat. UA 43771. IPC: A61K 31/41, C07D 231/00, C07D 249/00. 5-*R*-4-*R*<sub>1</sub>-1,2,4-triazole-3-thiones exhibiting antioxidant activity / A. H. Kaplaushenko et al. Publ. UA 43771 (U) 25.08.09 ; Prior. 27.04.09.

200. Pat. UA 93722 (U). IPC: A61K 31/00, C07D 249/00. Derivative of 3-thio-1,2,4-triazole exhibiting turberculostatic activity / O. I. Panasenko et al. Publ. UA 93722 (U) 10.10.14 ; Prior. 19.05.14.

201. Pharmacology / Finkel R. et al. Philadelphia : Wolters Kluwer, 2015. 664 p.

202. Planning, synthesis, and pharmacological activity of alkyl derivatives of 3-mercapto-4-phenyl-5-arylaminomethyl-1,2,4-triazole-(4H) / N. B. Saidov et al. *Pharm. Chem. J.* 2014. Vol. 47, № 11. P. 581-585.

203. Prakash C. R., Raja S., Saravanan G. Synthesis and anti-epileptic activity of some novel 3-(4-(4-(substituted benzylideneamino)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazole-3-yl)phenylimino)-1-((dimethylamino)methyl)-5-fluoroindolin-2-one derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2014. Vol. 6, Iss. 8. P. 539-544.

204. Preparation and antitumor effects of 4-amino-1,2,4-triazole Schiff base derivative / G. Jiang et al. *Journal of International Medical Research.* 2020. Vol. 48 (2). DOI :10.1177/0300060520903874.

205. Probing phenylcarbamoylazinan-1,2,4-triazole amides derivatives as lipoxygenase inhibitors along with cytotoxic, ADME and molecular docking studies / S. Muzaffar et al. *Bioorganic Chemistry.* 2021. Vol. 107. P. 104525.

206. Pyrazole-Based Thrombin Inhibitors with a Serine-Trapping Mechanism of Action: Synthesis and Biological Activity / Dunker C et al. *Pharmaceuticals.* 2022. Vol. 15 (11). P. 1340.

207. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction / Lagunin A. et al. *Molecular Informatics.* 2011. Vol. 30, № 2-3. C. 241-250.

208. Rajesh D. H., Satyanarayana D. One pot synthesis of 3-(substituted phenoxyethyl)-6-phenyl/substituted phenoxyethyl-1,2,4-triazolo[3,4-B][1,3,4]-thiadiazole derivatives as antimicrobial agents. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 2012. № 3 (4). P. 183-192.

209. Rajkumar Agarwal, S. S. Pancholi. Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial activity of a series of 1,2,4-triazoles. *Der Pharma Chemica.* 2011. № 3 (6). P. 32-40.

210. Razzaq A. S., Nahi R. J. *In vitro*, evaluation of antioxidant and antibacterial activities of new 1,2,3-triazole derivatives containing 1,2,4-triazole ring. *Systematic Reviews in Pharmacy.* 2021. Vol. 12 (1). P. 196-200.



211. Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: synthesis, reactivity and biological activities / Abdellia A. et al. *Tetrahedron Letters*. 2021. Vol. 86. P. 153518.

212. Regioselective formation of 1,2,4-triazoles by the reaction of amidrazones in the presence of diethyl azodicarboxylate and catalyzed by triethylamine / A. A. Aly et al. *Molecular Diversity*. 2019. Vol. 23. P. 195-203.

213. Regioselective microwave synthesis and derivatization of 1,5-diaryl-3-amino-1,2,4-triazoles and a study of their cholinesterase inhibition properties / S. N. Santos et al. *RSC Advances*. 2019. Vol. 9 (35). P. 20356-20369.

214. Riyadh Sayed M., Gomha Sobhi M. Two decades of the synthesis of mono- and *bis*-aminomercapto[1,2,4]triazoles. *RSC Advances*. 2020. Vol. 10 (42). P. 24994-25012.

215. Rohini Diwedi, S. Alexander, M. J. N. Chandrasekar. Rapid and efficient synthesis of microwave assisted some bis-1,2,4-triazole derivatives and their antioxidant and anti-inflammatory evaluation. *RJPBCS*. 2011. № 2 (1). P. 194-204.

216. Sahoo P. K., Sharma R., Pattanayak P. Synthesis and evaluation of 4-amino-5-phenyl-4*H*-[1,2,4]-triazole-3-thiol derivatives as antimicrobial agents. *Med. Chem. Res*. 2010. Vol. 19. P. 127-135.

217. Safonov A. A. Synthesis of novel 5,5'-(*R*-diylbis(sulfanediy))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-4-amines). *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 1 (54). С. 51-54.

218. Safonov A. A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amines as Anti-fatigue Substances. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2018. Vol. 29, Iss. 3. P. 167-172.

219. Safonov A. A., Zazharskiy V. V. Anti-tuberculosis activity research of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3 (31). С. 256-259.

220. Safonov A. A. Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020. Vol. 44, № 1. P. 89-98.

221. Safonov A. A. A study of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3 (34). С. 365-370.

222. Safonov A. A., Karpenko Yu. V., Knysh Ye. H. A study of acute toxicity of newly synthesized compound on adult hydrobiont *Danio rerio*. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 1 (35). С. 68-72.

223. Safonov A. A. Method of synthesis novel N'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020. Vol. 44, № 2. P. 242-252.

224. Safonov A. A., Nevmyvaka A. V. Synthesis of novel 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thiones derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 11-16.

225. Safonov A. A., Nevmyvaka A. V. Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 260-264.

226. Safonov A. A., Nosulenko I. S. Antiradical activity of novel 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 2 (36). С. 162-166.

227. Safonov A. A. Biological activity of 4-substituted-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles derivatives. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* :

матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті акад. УАН О.І. Тихонова. Х., 2020. С. 50-51.

228. Safonov A. A., Rohova Ya. I., Anuar Salma. Directed search of a new biologically active compound among 5-substituted 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Запорізький фармацевтичний форум - 2022* : матеріали Всеукр. наук.-практ. кофн. з міжнар. участю, 17-18 листоп. 2022 р., Запоріжжя. 2022. С. 131.

229. Saidov N. B., Georgiyants V. A., Lipakova E. Yu. Synthesis and pharmacological potential of new 3-mercapto-4-amino(pyrrolyl-1)-5-(thienyl-2)-1,2,4-triazole(4H) derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017. Vol. 51, № 1. P. 26-29.

230. Sever B., Altıntop M. D., Demir Y. An extensive research on aldose reductase inhibitory effects of new 4H-1,2,4-triazole derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2021. Vol. 1224. P. 129446.

231. Shcherbyna R. An investigation of the pharmacokinetics and potential metabolites of potassium 2-((4-amino-5-(morfolinometyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ace-tate on rats. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2020. № 44 (2). P. 233-241.

232. Shcherbyna R. Microwave-assisted synthesis of some new derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*. 2019. № 43 (3). P. 220-229.

233. Shcherbyna R. O. The synthesis and prediction of biological activity in silico for new alkyl derivatives of 4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles. *Ukrainian biopharmaceutical Journal*. 2016. № 3 (44). С. 34-38.

234. Simple and efficient synthesis of 3,4,5-trisubstituted/N-fused 1,2,4-triazoles via ceric ammonium nitrate catalyzed oxidative cyclization of amidrazones with aldehydes using polyethylene glycol as a recyclable reaction medium / Nakka M. et al. *Synthesis*. 2015. Vol. 47. P. 517-525.

235. Swamy D. K., Desh Much M. V. Novel approach to the synthesis of 3-substituted (1,2,4)triazolo(3,4-b)1,2-benzisoxazole and their antimicrobial activity. *J. Chem. Pharm. Res*. 2010 № 2 (3). P. 699-703.

236. Synthesis and antibacterial Activity of 3,6-Diaryl-7H-[1,2,4]Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazines / M. A. Iradyan et al. *Pharm. Chem. J.* 2016. Vol. 50, № 1. P. 10-15.

237. Synthesis and antibacterial activity of 5-Thiomethylfuran-2-carboxylic acid derivatives / M. A. Iradyan et al. *Pharm. Chem. J.* 2014. Vol. 48, № 3. P. 153-154.

238. Synthesis and antibacterial activity of novel 5,5'-(Pyridine-2,6-Diyl)bis(4-Arylideneamino-3-Mercapto-1,2,4-Triazole) derivatives / Haihua Xiao et al. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2013. № 172. P. 2188-2196.

239. Synthesis and antibacterial activity of some new 1,2,4-triazole derivatives bearing carbohydrazide moiety / H. H. Al-Sa'doni et al. *European Journal of Chemistry.* 2020. Vol. 11, is. 2. P. 113-119.

240. Synthesis and antibacterial activity of some new derivatives of thiosemicarbazide and 1,2,4-triazole, Phosphorus Sulfur Silicon / M. Wujec et al. *Relat. Elem.* 2013. № 188. P. 1661e1669.

241. Synthesis and anticancer activity evaluation of naphthalene-substituted triazole spirodienones / L. Luo et al. *Eur J Med Chem.* 2021. Vol. 5 (213). P 113039.

242. Synthesis and anti-colon cancer activity of 1,2,4-triazole derivatives with aliphatic S-substituents / S. Al-Mansury et al. *Oriental journal of chemistry.* 2019. Vol. 35 (1). <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/350109>

243. Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives / Preeti M. Chaudhary et al. *Ind. J. Chem.* 2015. Vol. 54 B. P. 908-911.

244. Synthesis and anti-H5N1 virus activity of triazole- and oxadiazole-pyrimidine hybrids and their nucleoside analogs / H. E. M. Tolan, W. A. El-Sayed, N. Tawfek et al. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2020. Vol. 39 (5). P. 649-670.

245. Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of New Compounds from Hydrazinecarbothioamide and 1,2,4-Triazole Class Containing Diary Isulfone and

2,4-Difluorophenyl Moieties / S.-F.a Barbuceanu et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. № 15. P. 10908-10925.

246. Synthesis and Antioxidant Activity of 1,2,4-Triazole linked Thieno[2,3-d]pyrimidine Derivatives / Maddila Suresh et al. *Letters in Drug Design and Discovery.* 2013. Vol. 10, № 2. P. 186.

247. Synthesis and antioxidant activity of new 1,2,4-triazole derivatives / T. V. Kochikyan et al. *Pharm. Chem. J.* 2011. Vol. 44, № 10. P. 525-531.

248. Synthesis and antioxidant activity of new 1,2,4-triazole derivatives / Kochikyan T. V. et al. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2011. Vol. 44, № 10. P. 525-527.

249. Synthesis and bioactivity of 5-heteryl-1,2,4-triazoles / O. A. Suhak et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2019. Vol. 10 (1). P. 161-172.

250. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents / Kumari M. et al. *BMC Chemistry.* 2021. Vol. 15 (5). <https://doi.org/10.1186/s13065-020-00717-y>

251. Synthesis and biological evaluation of some novel S- $\beta$ -D-glucosides of 4-amino-5-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones derivatives / Rahimi A. A. et al. *Acta Chimica Slovenica.* 2019. Vol. 66 (2). P. 344-350.

252. Synthesis and biological properties of novel triazole-thiol and thiadiazole derivatives of the 1,2,4-triazole-3(5)-one class / E. Dügü et al. *Molecules.* 2014. № 19. P. 2199e2212.

253. Synthesis and biological screening of novel derivatives of 3-(N-substituted carboxamido ethylthio)-4H-1,2,4- triazoles / Anil M. Manikrao et al. *Ind. J. Chem.* 2010 № 49B. P. 1642-1647.

254. Synthesis and evaluation of antioxidant properties of novel 1,2,4-triazole-based Schiff base heterocycles / C. Aswathanarayanappa et al. *Arch. Pharm.* 2013. № 346. P. 922e930.

255. Synthesis and fungicidal activity of novel 1,2,4-triazole derivatives containing a pyrimidine moiety / Wu W.-N. et al. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2019. P. 1-5.

256. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of 2-[4-(substituted benzylideneamino)-5-(substituted phenoxyethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetic acid derivatives / R. D. Hunashal et al. *Arab. J. Chem.* 2014. № 7. P. 1070-1078

257. Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling study of 3-[5-amino-(2H)-1,2,4-triazol-3-yl]naphthyridinones as potential DNA-gyrase inhibitors / N. G. Mohamed et al. *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 81. P. 599-611.

258. Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones / Beyzaei H. et al. *Journal of Molecular Structure*. 2020. Vol. 1215. P. 128273.

259. Synthesis, antioxidant activities and urease inhibition of some new 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / I. Khan et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. № 45. P. 5200e5207.

260. Synthesis, antioxidant and analgesic activities of Schiff bases of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives containing a pyrazole moiety / K. Karrouchi et al. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2016. Vol. 74 (6). P. 431-438.

261. Synthesis, antioxidant and antimicrobial properties of new Mannich bases containing 1,2,4-triazole moiety / Özlem Gürsoy Kol et al. *3rd International Conference on New Trends in Chemistry*. 2017. P. 132-133.

262. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-[1,3,4]thiadiazine bearing substituted phenylquinolin-2-one moiety / Ghosh S. et al. *Arabian Journal of Chemistry*. 2015. DOI : 10.1016/j.arabjc.2015.07.003.

263. Synthesis, characterization and pharmacological activity of 4-[[1-substitutedaminomethyl-4-arylideneamino-5-sulfanyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-ones / J. Gowda et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2011. № 46. P. 4100-4106.

264. Synthesis, characterization, and anticancer studies of S and N alkyl piperazine-substituted positional isomers of 1,2,4-triazole derivatives / M. S. R. Murty et al. *Med. Chem. Res.* 2014. № 23. P. 1661-1671.

265. Synthesis, characterization and biological evaluation of 6-substituted-2-(substituted-phenyl)quinoline derivatives bearing 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol ring at C-4 position / R. G. Vaghasiya et al. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy.* 2014. Vol. 27. P. 30-37.

266. Synthesis, Crystal Structure and Antifungal Activity of 4-(5-((2,4-Dichloro-benzyl)thio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine / Yang Ming-Yan et al. *Chine. J. Struct. Chem.* 2015. Vol. 34, № 2. P. 203-207.

267. Synthesis, crystal structure, and biological activity of 4-methyl-1,2,3-thiadiazole-containing 1,2,4-triazolo(3,4-b)thiadiazoles / Zhijin Fan et al. *J. Agric. Food Chem.* 2010. № 58. P. 2630-2636.

268. Synthesis, Crystal Structure, and Biological Activity of 4-Methyl-1,2,3-thiadiazole-Containing 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles / Fan Z et al. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2010. № 58 (5). P. 2630-2636.

269. Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review / Dai J. et al. *Front Chem.* 2022. Vol. 10. P. 891484.

270. Synthesis of 1,2,4-triazoles, N-fused 1,2,4-triazoles and 1,2,4-oxadiazoles via molybdenum hexacarbonyl-mediated carbonylation of aryl iodides / M. Nakka et al. *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55 P. 177-179.

271. Synthesis of benzimidazole-1,2,4-triazole derivatives as potential antifungal agents targeting 14 $\alpha$ -demethylase / E. Güzel et al. *ACS Omega.* 2023. Vol. 8 (4). P. 4369-4384.

272. Synthesis of diazole-thiols derivatives from L-cysteine: Characterization, complex formation with Ni (II), Cu (II) and evaluation of their antibacterial activity / Abbassi M. S. et al. *Journal of Saudi Chemical Society.* 2021. Vol. 25. P. 101230.

273. Synthesis of fused azo-linked 1,2,4-triazole-3-thione derivatives using Ag<sub>2</sub>S/RHA-MCM-41 nanocomposite / Jafarian Z. et al. *Int. J. Nano Dimens.* 2022. Vol. 13 (1). P. 117-125.

274. Synthesis of new 1,2,4-triazole compounds containing Schiff and Mannich bases (morpholine) with antioxidant and antimicrobial activities / Ünver Y. et al. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2016. № 31 (3). P. 89-95.

275. Synthesis of novel chiral sulfonamide-bearing 1,2,4-triazole-3-thione analogs derived from *D*- and *L*-phenylalanine esters as potential anti-influenza agents / Başaran E. et al. *Chirality*. 2016. Vol. 28 (6). P. 495-513.

276. Synthesis, spectral evaluation and *in silico* studies of *S*-aralkylated 5-(4-methoxyphenyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols: as suitable Alzheimer's disease drug candidates / Muhammad Arfan et al. *Organic and biochemistry*. 2021. Vol. 43, № 6. P. 694-705.

277. Synthesis, transformations of pyrrole- and 1,2,4-triazole-containing ensembles, and generation of pyrrole-substituted triazole NHC / L. D. Funt et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2016. Vol. 81, Iss. 22. P. 11210–11221.

278. The research of ammonium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl) thio) acetate (PKR-177) influence on biochemical indices in rats blood under hepatitis initiated by tetrachloride methane / Shcherbyna R. O. et al. *Запорожський медичинський журнал*. 2017. Т. 19, № 6. P. 819-822.

279. The researching of pharmacokinetics and possible metabolites of potassium 2-((4-amino-5-(morfolinometyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)thio)acetate / Shcherbyna R. O. et al. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали IV міжнар. наук.-практ. конф., 12-13 берез. Х. : НФаУ, 2020. Т. 2. С. 65-66.

280. The study of antimicrobial activity of 2-((4-*R*-3-(morpholinomethylene)-4*H*-1, 2, 4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts / Shcherbyna R. O. et al. *Запорожський медичинський журнал*. 2016. № 4. С. 97-100.

281. The synthesis of *S*-substituted derivatives of 3-[2-[(4-methylphenyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiones and their antioxidative activity / I. Tumosiene et al. *Monatsh Chem*. 2014. Vol. 145. P. 319-321.



282. To the method of preparation of the liniment on the basis of thiopropyl triazole and his assessment of physical properties and performance on individual microorganisms and fungi / Martynyshyn V. P. et al. *Scientific Messenger LNUVMB*. 2017. № 19. P. 36-40.

283. Tuberculosis-diagnosis, management, prevention, and control: summary of updated NICE guidance / Hoppe L. et al. *BMJ*. 2016. P. 6747.

284. Yang X.-D., Yu Y.-Y. Synthesis, crystal structure and fungicidal activity of 1-(4-chlorophenyl)-2-(5-((3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)ethanone. *Struct. Chem.* 2008. № 19. P. 693-696.

285. Verma K. K., Singh U. K., Jain J. Design. Synthesis and biological activity of some 4,5-disubstituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 19 (3). P. 197-205.

286. Vorhees C. V., Williams M. T. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols*. 2006. № 1 (2). P. 848-858.

287. World Health Organization. Guide to Monitoring and Evaluation for Collaborative TB/HIV Activities-2015 Update. 2015.

288. Xia J., Huang X., Cai M. Heterogeneous Copper (I)-catalyzed cascade addition–oxidative cyclization of nitriles with 2-aminopyridines or amidines: efficient and practical synthesis of 1,2,4-triazoles. *Synthesis*. 2019. Vol. 51 (09). P. 2014-2022.

289. Zaher N. H., Mostafa M. I., Altaher A. Y. Design, synthesis and molecular docking of novel triazole derivatives as potential CoV helicase inhibitors. *Acta Pharm.* Vol. 70 (2). P. 145-159.

## Додаток А.1



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Професор з НІР Національного  
 фармацевтичного університету  
 д.фарм.н., професор  
 І.М. Владимирова

«15» грудня 2020 р.

## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
3. **Автор:** Safonov A. A.
4. **Джерело інформації:** Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances //Indonesian Journal of Pharmacy. – 2018. – Т. 29. – №. 3. – С. 167.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та навчальний процес кафедрами аналітичної хімії та аналітичної токсикології НФаУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри №\_6\_ від «\_11\_» грудня\_\_2020 року.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-триазолу та вивчення їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 аналітичної хімії та  
 аналітичної токсикології НФаУ

С.В. Колісник

## Додаток А.2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор з НІР Національного  
фармацевтичного університету  
д.фарм.н., професор  
І.М. Владимирова

«19» листопада 2020р.

## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** Дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Сафонов А. А., Книш Є. Г., Панасенко О. І.,

**4. Джерело інформації:** Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів //Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №. 4. – С. 23-25.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою аналітичної хімії та аналітичної токсикології НФаУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри №\_4\_ від «19» листопада\_2020 року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
завідувач кафедри  
аналітичної хімії та  
аналітичної токсикології НФаУ

С.В. Колієник

## Додаток А.3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Професор з НІР Національного  
 фармацевтичного університету  
 д.фарм.н., професор  
 І.М. Владимирова  
 « 15 » січня 2021 р.

## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
3. **Автор:** Safonov A. A.
4. **Джерело інформації:** Safonov A. Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines //Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. – T. 44. – №. 1. – С. 89-98.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою аналітичної хімії та аналітичної токсикології НФаУ, 2021 рік, протокол засідання кафедри № 7 від « 15 » січня 2021 року.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 аналітичної хімії та  
 аналітичної токсикології НФаУ

С.В. Колісник

## Додаток А.4



## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** Дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Сафонов А. А., Книш С. Г., Панасенко О. І.,


**4. Джерело інформації:** Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш С. Г. Дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів //Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №. 4. – С. 23-25.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедру аналітичної хімії ЗДМУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 5 від «17» лютого 2020 року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 аналітичної хімії ЗДМУ

 С.О. Васюк

## Додаток А.5



## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Safonov A. A.

**4. Джерело інформації:** Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances //Indonesian Journal of Pharmacy. – 2018. – Т. 29. – №. 3. – С. 167.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою аналітичної хімії ЗДМУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 5 від «12» \_\_\_\_\_ 2020 року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 аналітичної хімії ЗДМУ

*С.О. Васюк* С.О. Васюк

## Додаток А.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Ректор Запорізького державного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор  
 К.М. Колесник  
 2020р.



## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
3. **Автор:** Safonov A. A.
4. **Джерело інформації:** Safonov A. Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines //Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. – Т. 44. – №. 1. – С. 89-98.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою аналітичної хімії ЗДМУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 5 від «17» листопада 2020 року.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивчення їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 аналітичної хімії ЗДМУ



С.О. Васюк

## Додаток А.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Ректор Запорізького державного  
 медичного університету  
 д. фарм. н., професор  
 Ю.М. Колесник  
 «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020р.



## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines.

2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

3. **Автор:** Safonov A. A.

4. **Джерело інформації:** Safonov A. Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines //Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. – T. 44. – №. 1. – С. 89-98.

5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 3 від «15» \_\_\_\_\_ 10 \_\_\_\_\_ 2020року.

6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**  
 д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ



С.І. Коваленко



## Додаток А.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Ректор Запорізького державного  
 медичного університету  
 І. М. Колесник  
 «15» 10 2020 р.



## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances.

2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

3. **Автор:** Safonov A. A.

4. **Джерело інформації:** Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances //Indonesian Journal of Pharmacy. – 2018. – Т. 29. – №. 3. – С. 167.

5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та навчальний процес кафедрою органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 3 від «15» 10 2020 року.

6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ



С.І. Коваленко

## Додаток А.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Ректор Запорізького державного  
 медичного університету  
 д. фарм. н., професор  
 Ю.М. Колесник  
 2020 р.



## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** Дослідження анальгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Сафонов А. А., Книш Є. Г., Панасенко О. І.,

**4. Джерело інформації:** Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Дослідження анальгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів //Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №. 4. – С. 23-25.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 3 від «15» 10 2020 року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 органічної і біоорганічної хімії ЗДМУ

 С.І. Коваленко

## Додаток А.10



## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
3. **Автор:** Safonov A. A.
4. **Джерело інформації:** Safonov A. Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines //Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. – Т. 44. – №. 1. – С. 89-98.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та навчальний процес кафедрою фізичної та колоїдної хімії ЗДМУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 3 від « 5 » \_\_\_\_\_ 2020 року.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**  
 д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 фізикоїдної хімії ЗДМУ



А.Г. Каплаушенко

## Додаток А.11



## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Safonov A. A.

**4. Джерело інформації:** Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances //Indonesian Journal of Pharmacy. – 2018. – Т. 29. – №. 3. – С. 167.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковій та учбовий процес кафедрою фізичної та колоїдної хімії ЗДМУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 3 від «2» \_\_\_\_\_ 2020року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**  
 д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 фізколоїдної хімії ЗДМУ

А.Г. Каплаушенко

## Додаток А.12



## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** Дослідження анальгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Сафонов А. А., Книш Є. Г., Панасенко О. І.,

**4. Джерело інформації:** Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Дослідження анальгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів //Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №. 4. – С. 23-25.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою фізичної та колоїдної хімії ЗДМУ, 202о рік, протокол засідання кафедри №    від «  »    202о року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**  
д. фарм. н., професор,  
завідувач кафедри  
фізикоколоїдної хімії ЗДМУ



А.Г. Каплаушенко

## Додаток А.13



## Акт впровадження

**1. Найменування для впровадження:** Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances.

**2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

**3. Автор:** Safonov A. A.

**4. Джерело інформації:** Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances //Indonesian Journal of Pharmacy. – 2018. – Т. 29. – №. 3. – С. 167.

**5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою біологічної хімії ЗДМУ, 202   рік, протокол засідання кафедри №    від «  »    березня 202   року.

**6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

д. хім. н., професор,  
завідувач кафедри  
біологічної хімії ЗДМУ

К.В. Александрова

## Додаток А.14



## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
3. **Автор:** Сафонов А. А., Книш Є. Г., Панасенко О. І.,
4. **Джерело інформації:** Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів //Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №. 4. – С. 23-25.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою біологічної хімії ЗДМУ, 202   рік, протокол засідання кафедри №   2   від «  22  »   березня   202   року.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. хім. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 біологічної хімії ЗДМУ



К.В. Александрова

## Додаток А.15



## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
3. **Автор:** Safonov A. A.
4. **Джерело інформації:** Safonov A. Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines //Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. – T. 44. – № 1. – С. 89-98.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою біологічної хімії ЗДМУ, 2020 рік, протокол засідання кафедри № 2 від «20» вересня 2020 року.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та визначенню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. хім. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 біологічної хімії ЗДМУ



К.В. Александрова



## Додаток А.16



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного  
медичного університету  
д.мед.н., професор  
В.О. Туманський

2021 р.

## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
3. **Автор:** Сафонов А. А., Книш Є. Г., Панасенко О. І.,
4. **Джерело інформації:** Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів //Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №. 4. – С. 23-25.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою фармацевтичної хімії ЗДМУ, 2021 рік, протокол засідання кафедри №\_4\_ від «01» жовтня 2021 року.
6. **Термін впровадження:** січень – вересень 2021р
7. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**  
д. фарм. н., професор,  
завідувач кафедри  
фармацевтичної хімії ЗДМУ

Л.І. Кучеренко

## Додаток А.17



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з наукової роботи  
 Запорізького державного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор  
 В.О. Туманський  
 2021 р.

## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.
3. **Автор:** Safonov A. A.
4. **Джерело інформації:** Safonov A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as increasing efficiency substances //Indonesian Journal of Pharmacy. – 2018. – Т. 29. – №. 3. – С. 167.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою фармацевтичної хімії ЗДМУ, 2021 рік, протокол засідання кафедри №\_4\_ від «01» жовтня 2021 року.
6. **Термін впровадження:** січень – вересень 2021р
7. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

## Відповідальний за впровадження

д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 фармацевтичної хімії ЗДМУ

Л.І. Кучеренко

## Додаток А.18



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор з наукової роботи  
 Запорізького державного  
 медичного університету  
 д.мед.н., професор  
 В.О. Туманський  
 2021 р.

## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines.

2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії.

3. **Автор:** Safonov A. A.

4. **Джерело інформації:** Safonov A. (2020) Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines //Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi. – Т. 44, – №. 1, – С. 89-98.

5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою фармацевтичної хімії ЗДМУ, 2021 рік, протокол засідання кафедри №\_4\_ від «01» жовтня 2021 року.

6. **Термін впровадження:** січень – вересень 2021р

7. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

д. фарм. н., професор,  
 завідувач кафедри  
 фармацевтичної хімії ЗДМУ

Л.І. Кучеренко

## Додаток А.19



## Лист впровадження

1. **Найменування для впровадження:** 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)гіо)-N-(2-хлор-6-фторбензил)деніанетогідразид, який проявляє актопротекторну активність.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою токсикологічної і неорганічної хімії.
3. **Автори:** С.Г. Квирі, О.І. Панасенко, А.А. Сафонов.
4. **Джерело інформації:** Пат. 120493 Україна, С07D 249/00, А61К 31/00, А61Р 3/02. 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)гіо)-N-(2-хлор-6-фторбензил)деніанетогідразид, який проявляє актопротекторну активність / Заявл. 25.04.2017; Опубл. 10.11.2017, Бюл. № 21.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковій та навчальній процесі кафедрою хірургії та акушерства, 2017 рік, протокол засідання кафедри № 4 від «12» грудня 2017 року.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивчення їх властивостей.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри хірургії та акушерства  
доктор ветеринарних наук, професор

  
Киричко Б.П.

## Додаток А.20



## Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)гіо)-N-(2-хлор-6-фторбензилден)ацетогідразид, який проявляє актопротекторну активність.
2. Ким запропоновано: Закарпатським державним медичним університетом, кафедрою токсикологічної і неорганічної хімії.
3. Автори: С.Г. Кшид, О.І. Папасенко, А.А. Сафонов.
4. Джерело інформації: Пат. 120493 Україна, С07D 249/00, А61К 31/00, А61Р 3/02. 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)гіо)-N-(2-хлор-6-фторбензилден)ацетогідразид, який проявляє актопротекторну активність / Заявл. 25.04.2017; Опубл. 10.11.2017. Бюл. № 21.
5. Ким і коли впроваджено: в науковий та навчальний процес кафедри загальної та біологічної хімії, 2017 рік, протокол засідання кафедри № 4 від « 24 » серпня 2017 року.
6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивчення їх властивостей.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та біологічної хімії

кандидат хімічних наук, доцент

- Крикунова В.Ю.

Крикунова В.Ю.

## Додаток А.21



## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)гіо)ацетат, який проявляє актипротекторну активність.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою токсикологічної і неорганічної хімії.
3. **Автори:** Є.Г. Кишич, О.І. Панащенко, А.А. Сяфонов.
4. **Джерело інформації:** Пат. 112619 Україна. С07D 249/00, А61К 31/00, С07D 249/12, С07D 333/06. Натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)гіо)ацетат, який проявляє актипротекторну активність / Заявл. 23.11.2015; Опубл. 26.09.2016, Бюл. № 18.
5. **Ким і коли впроваджено:** науковий та навчальний процес кафедрою хірургії та акушерства, 2017 рік, протокол засідання кафедри № 4 від « 12 » грудня 2017 року.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивчення їх властивостей.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри хірургії та акушерства  
доктор ветеринарних наук, професор

  
Кирячко Б.П.

## Додаток А.22



## Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)гіо)ацетат, який проявляє актопротекторну активність.

2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою токсикологічної і неорганічної хімії.

3. **Автори:** Є.Г. Киш, О.І. Пивденко, А.А. Сафонов.

4. **Джерело інформації:** Пат. 112619 Україна, С07D 249/00, А61К 31/00, С07D 249/12, С07D 333/06. Натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)гіо)ацетат, який проявляє актопротекторну активність / Заявл. 23.11.2015; Опубл. 26.09.2016, Бюл. № 18.

5. **Ким і коли впроваджено:** науковий та навчальний процес кафедрами загальної та біологічної хімії, 2017 рік, протокол засідання кафедри № 4 від «14» грудня 2017 року.

6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та біологічної хімії  
кандидат хімічних наук, доцент

- *В.Ю. Крикунова*

Крикунова В.Ю.

## Додаток А.23



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють анальгетичну активність.  
(назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Мажковського, 26, Памасенко Олександр Іванович, Книш Євгеній Григорович, Сафанов Андрій Анатолійович, Пругло Євген Сергійович, Щербина Роман Олександрович, Саліонов Володимир Олександрович  
(установка-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)

3. Джерело інформації: Патент України на корисну модель № 105273 МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють анальгетичну активність.

4. Впроваджено за 2015 – 2016 н. р. в науковий та навчальний процеси кафедри хімії Запорізького національного університету  
(назва установи)

5. Строки впровадження з лютого 2016 р. по червень 2016 р.

6. Загальна кількість спостережень 25.

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації Біологічно активні речовини, що запропоновані для впровадження за результатами первинних досліджень, проявляють виражену анальгетичну активність у експерименті на лабораторних тваринах. Впровадження даних активних фармацевтичних інгредієнтів в медичну практику дозволить значно покращити рівень корекції станів, пов'язаних з больовим синдромом.

8. Зауваження, додатки немає.

Відповідальний за впровадження  
Декан біологічного факультету ЗНУ,  
д. фарм. н., професор



Л. О. Омелянич

« 30 » \_\_\_\_\_ 2016 р.



## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Протимікробна та протигрибкова дія 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Н. М. Поліщук, А. А. Сафонов. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 2. С. 96-100. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

2. Синтез і фізикохімічні властивості 2-(4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіоацетатних кислот / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Т. О. Самура, А. А. Сафонов. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 4. С. 13-16. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізикохімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

3. Панасенко О. І., Книш Є. Г., Сафонов А. А. Дослідження аналгетичної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2015. № 4. С. 23-25. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

4. Сафонов А. А. Актопротекторна активність 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 2 (43). С. 32-34.

5. Похідні 4-R-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів як перспективні антимікробні та протигрибкові речовини / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, О. М. Камишний, А. А. Сафонов. *Український біофармацевтичний журнал*. 2016. № 6 (47). С. 86-89. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

6. Книш Є. Г., Панасенко О. І., Сафонов А. А. Synthesis, physical and chemical properties of 2-((4-(R-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetic acids salts. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки*

*та практики*. 2017. Т. 10, № 3. С. 259-264. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

7. Danilchenko D. M., Safonov A. A. Diuretic activity of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides. *Запорожский медицинский журнал*. 2017. № 4 (103). С. 517-519. (WoS) (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

8. 1,2,4-Triazole Derivatives with Halogen Substituted Fragments, Their Synthesis, Modification and Biological Properties : Review Article / O. A. Bihdan, V. V. Parchenko, R. O. Shcherbyna, A. A. Safonov. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. № 9 (1). P. 22-29. (WoS) (Дисертант приймав участь в аналізі літератури, підготував статтю до друку).

9. Safonov A. A. Synthesis of novel 5,5'-(R-diylbis(sulfanediyl))bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-4-amines). *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 1 (54). С. 51-54.

10. Safonov A. A. Derivatives of 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-4-amines as Anti-fatigue Substances. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 2018. Vol. 29, issue 3. P. 167-172. (Scopus)

11. Safonov A. A., Zazharskiy V. V. Anti-tuberculosis activity research of 5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3 (31). С. 256-259. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

12. Synthesis and bioactivity of 5-heteryl-1,2,4-triazoles / O. A. Suhak, O. I. Panasenko, Y. G. Knysh, A. A. Safonov. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10 (1). P. 161-172. (Дисертант приймав участь в аналізі літератури, підготував статтю до друку).

13. Safonov A. A. Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020. Vol. 44, N 1. P. 89-98. (Scopus)

14. Safonov A. A. A study of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 3 (34). С. 365-370.

15. Safonov A. A. Method of synthesis novel N'-substituted 2-((5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetohydrazides. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020. Vol. 44, N 2. P. 242-252. (Scopus)

16. Safonov A. A., Nevmyvaka A. V. Synthesis of novel 3-(2-bromophenyl)-4-substituted-1*H*-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thiones derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 11-16. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

17. Safonov A. A., Nevmyvaka A. V. Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 2 (33). С. 260-264. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

18. Microwave synthesis of 3- and 4-substituted-5-((3-phenylpropyl)thio)-4*H*-1,2,4-triazoles / A. Safonov, A. Nevmyvaka, O. Panasenko, Y. Knysh. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2021. Vol. 45 (3). P. 457-466. (Scopus) (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

19. Safonov A. A., Nosulenko I. S. Antiradical activity of novel 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 2 (36).

## Продовж. дод. Б

С. 162-166. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

20. Safonov A. A., Karpenko Yu. V., Knysh Ye. H. A study of acute toxicity of newly synthesized compound on adult hydrobiont *Danio rerio*. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2021. Т. 14, № 1 (35).

С. 68-72. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

21. Сафонов А. А., Панасенко О. І. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of 3-(2-bromophenyl)-5-(alkylthio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Т. 15, № 3. С. 235-240. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

22. Histological study of a corrective influence of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate on the state of rats liver under conditions of acute immobilization stress / A. Safonov, D. Demianenko, Y. Vashchuk, Y. Larianovska, D. Lytkin, R. Shcherbyna, A. Ocheretniuk, S. Romanova. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2022. Vol. 46 (2). P. 330-341. (Scopus) (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

23. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. О. Варинський, А. А. Сафонов. *Проблеми військової охорони здоров'я* : зб. наук. праць Укр. військово-мед. академії. 2014. Вип. 42. С. 381-385. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

24. Дослідження протимікробної та протигрибкової дії 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, О. М. Камишний., А. А. Сафонов. *Проблеми військової охорони*

## Продовж. дод. Б

здоров'я : зб. наук. праць Укр. військово-мед. академії. 2015. Вип. 43. С. 255-259. (Здобувач брав участь у плануванні дослідження, узагальненні результатів, підготував статтю до друку).

25. Сафонов А. А. Вивчення гострої токсичності 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів методом *in vivo*. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 2. С. 98-102.

26. Сафонов А. А. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3-4 (43). С. 50-54. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку)

27. Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 31-36. (Здобувач провів синтетичні дослідження, інтерпретував дані фізико-хімічних методів аналізу, підготував статтю до друку).

28. Пат. на винахід 112615 Україна, МПК C07D 249/08 (2006.01), C07D 285/135 (2006.01), C07D 307/34 (2006.01), C07D 333/04 (2006.01), C07C 13/615 (2006.01), A61K 31/4196 (2006.01), A61P 31/10 (2006.01). 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіоли, що проявляють протигрибкову активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов, Р. О. Щербина, В. М. Одинцова, В. О. Саліонов. а201508341 ; заявл. 25.08.15 ; опубл. 26.09.16, Бюл. № 18. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

29. Пат. на винахід 112619 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00, C07D 249/12 (2006.01), C07D 333/06 (2006.01). Натрію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє актопротекторну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов. № а201511549 ;

## Продовж. дод. Б

заявл. 23.11.15 ; опубл. 26.09.16, Бюл. № 18. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

30. Пат. на винахід 114569 Україна, (20161) C07D 249/00, A61K 31/00, A61P 7/10. Амонію 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє діуретичну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов. № а201600765 ; заявл. 01.02.16 ; опубл. 26.06.17, Бюл. № 12. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

31. Пат. на корисну модель 105219 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють протимікробну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов, А. С. Гоцуля, Н. М. Поліщук. № u201508394 ; заявл. 26.08.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

32. Пат. на корисну модель 105254 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 5-гетерил-1,2,4-триазолів, що проявляють протимікробну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов, Р. О. Щербина, В. М. Одинцова, Н. М. Поліщук. № u201508832 ; заявл. 14.09.15; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

33. Пат. на корисну модель 105273 Україна, МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють аналгетичну активність / Є. Г. Книш, Р. О. Щербина, В. О. Саліонов, А. А. Сафонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко. № u201509065 ; заявл. 21.09.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5. (Здобувачем проведено синтез сполуки що заявляється, оформлено заявку на патент).

## Продовж. дод. Б

34. Петрук Ю. О., Сафонов А. А. Протимікробна та протигрибкова активність 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук* : матеріали III регіон. наук.-практ. конф. з всеукр. участю. Запоріжжя, 2014. С. 198-199. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез).

35. Погорська К. Е., Панасенко О. І., Сафонов А. А. Синтез та протимікробної та протигрибкової активності 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Сучасні аспекти медицини і фармації-2015* : збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Запоріжжя, 2015. С. 160. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

36. Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез, фізико-хімічні властивості 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяч. 100-річчю каф. аналітичної хімії НФаУ, 16 квіт. 2021 р. Х., 2021. С. 171. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

37. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазолів / Т. І. Шомко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов. *Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2017. С. 370. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

38. Синтез, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразида / О. А. Чічур, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов. *Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф.

## Продовж. дод. Б

Х., 2017. С. 355. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

39. Синтез, протимікробна та протигрибкова активність естерів 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти / К. С. Пілюгіна, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов. *Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2017. С. 264. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

40. Синтез та вивчення протимікробної та протигрибкової активності похідних 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти / В. С. Саранча, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов. *Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матеріали I Міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2017. С. 294. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

41. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-(алкілтіо)-4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазолів / О. А. Сугак, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. А. Сафонов. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України. Х., 2016. С. 51. (Здобувач розробив та виконав метод синтезу описаної речовини, прийняв участь в оформленні тез).

42. Actoprotective activity of new derivatives of 4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol / N. V. Rachok, T. A. Samura, Ye. G. Knysh, A. A. Safonov. Vol. 14. *Areas of scientific thought - 2015/2016*. Sheffield science and education LTD, 2015/2016. P. 54-55. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез).

43. In silico study of 4-*R*-3-substituted-4*H*-1,2,4-triazole-5-thioles derivatives / A. A. Safonov, A. V. Nevmyvaka, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh, Yu.V. Karpenko. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матеріали IV Міжнар. наук.-практ. конф. Х., 2020. С. 63. (Здобувач



## Продовж. дод. Б

розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез).

44. Knysh Ye. G., Panasenko O. I., Safonov A. A. Diuretik activity of 4-(R-idenamino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols. Vol. 33. Physics. Chemistry and chemical technology. Sheffield science and education LTD, 2015. P. 81-82. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез).

45. Kysil A. S., Mozgin D. Y., Safonov A. A. Synthesis and biological activity of new 3-(2-bromophenyl)-5-(R-thio)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazoles. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали II міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., присвяч. 80-річчю з дня народж. проф. В. В. Болотова, 1 лют. 2022 р. X., 2022. С. 27. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез)

46. Safonov A. A. Biological activity of 4-substituted-3-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thioles derivatives. *Застосування методів лікування і аніпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці* : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті акад. УАН О. І. Тихонова. X., 2020. С. 50-51. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез)

47. Safonov A. A., Rohova Ya. I., Anuar Salma. Directed search of a new biologically active compound among 5-substituted 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Запорізький фармацевтичний форум - 2022* : матеріали Всеукр. наук.-практ. кофн. з міжнар. участю, 17-18 лист. 2022 р. Запоріжжя, 2022. С. 131. (Здобувач розробив та провів метод синтезу описаної речовини, приймав участь в оформленні тез).

## Додаток В

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. III Регіональна науково-практична конференція з всеукраїнською участю «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (29 листопада 2014 р., Запоріжжя, форма участі – публікація тез).

2. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю. «Сучасні аспекти медицини і фармації-2015» (14-15 травня 2015 р., Запоріжжя),

3. VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (13-16 вересня 2016 р., Харків, форма участі – публікація тез).

4. I Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (30-31 березня 2017 р., Харків, форма участі – публікація тез).

5. IV Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (12-13 берез. 2020 р., Харків),

6. Міжнародна науково-практична дистанційна конференція, присвячена 100-річчю кафедри аналітичної хімії НФаУ «Сучасні аспекти створення лікарських засобів» (16 квітня 2021 р., Харків, форма участі – публікація тез, усна доповідь).

7. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022» (17-18 листопада 2022 р., Запоріжжя, форма участі – публікація тез, усна доповідь).