

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДОВБНЯ ДМИТРО ВІТАЛІЙОВИЧ
УДК 615.31: 547.792'564.05:[615.252.349.7+615.273]].073/.076

ДИСЕРТАЦІЯ

«ПОШУК АНТИГІПОКСАНТІВ ТА ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ АГЕНТІВ
СЕРЕД ПОХІДНИХ 5-(2,4-, 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-3Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-
ТІОНІВ»

226 «Фармація, промислова фармація»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Д. В. Довбня

Науковий керівник – **Каплаушенко Андрій Григорович**, доктор
фармацевтичних наук, професор

Запоріжжя – 2024

АНОТАЦІЯ

Довбня Д. В. Пошук антигіпоксантив та цукрознижуючих агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, м. Запоріжжя, 2024.

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, МОЗ України, м. Запоріжжя, 2024.

Дисертаційне дослідження займає ключове місце серед прикладних робіт у сфері фармації. У даній науковій праці висвітлюються ключові моменти синтезу, вивчення фізико-хімічних характеристик і пошуку нових біологічно активних речовин на основі похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Отримані сполуки характеризуються низькою токсичністю та високою фармакологічною активністю, які в майбутньому можуть стати субстанціями для розробки перспективних лікарських засобів. В процесі дослідження рекомендовано до подальшого доклінічного та клінічного вивчення цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявив високі показники цукрознижувальної активності. Для цієї речовини були розроблені лабораторна методика синтезу, проекти технічних умов до кінцевого продукту, а також «Методів контролю якості» на субстанцію, яка буде використовуватись у виробництві нестерильних лікарських засобів.

Аналіз літературних джерел показав, що фармацевтична галузь стикається з багатьма невирішеними питаннями. Одним із таких питань є пошук та розробка нових похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, які мають широкий спектр біологічної дії та низьку токсичність. У дисертації досліджено і виявлено взаємозв'язок між наявністю

та характером замісників по ядру 1,2,4-тріазолу та біологічну активність речовин. Особливу увагу зосереджено на впливі диметоксифенільних замісників у різних положеннях на фармакологічну активність синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу, що стало головним завданням дослідження.

Для синтезу та ресинтезу вихідних сполук, зокрема 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, були адаптовані вже відомі методики синтезу 3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів. Основою цих методів є використання карбонових кислот як вихідних речовин з алкільними, арильними та гетерильними замісниками.

У ході наукового дослідження, реалізуючи реакцію алкілування, було отримано ряд 5-алкілтіо-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазолів, що дозволило розширити спектр їх фармакологічної активності.

Для синтезу нових похідних, таких як 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів, як вихідні речовини використовувалися 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони. Реакція реалізовувалась шляхом додавання галогенонітрилів (хлорацетонітрилу, 3-хлорпропанонітрилу, 4-хлорбутанонітрилу, 2-хлорбензонітрилу, 4-аміно-2-хлорбензонітрилу, 3-(хлорметил)бензонітрилу) до відповідного тіону в лужно-спиртовому середовищі.

Виходячи з високих показників біологічної дії аналогів, створено ряд нових 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, -пропанових, -бензойної кислот. Отримання даного класу сполук здійснювали за двома методиками. В першому випадку отримання ацетатних кислот здійснено реакцією між 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонами та кислотою монохлорацетатною в лужному середовищі. Як розчинник було взято суміш води та диметилформаміду в співвідношенні 1:1. Для синтезу відповідних ацетатних, пропанових, бензойних кислот, також, застосовано інший метод. Який заснований на взаємодії відповідних, раніше синтезованих, 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето

(пропано-, бензо)нітрилів з кислотою хлоридною, як розчинник використовували воду.

Для розширення спектру фармакологічної активності, зменшення кислотних властивостей, пролонгації біологічної дії в ряду 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот було вирішено синтезувати їх естери. Естери відповідних ацетатних кислот були отримані методом, що передбачає естерифікацію відповідних карбонових кислот метанолом, етанолом, октан-1-олом та декан-1-олом за наявності каталітичної кількості концентрованої кислоти сульфатної. Після закінчення реакції та охолодження реакційної суміші, надлишок спирту випаровували, залишок спочатку ретельно промивали розчином натрій гідрокарбонату (до рН=7-8), потім водою (до рН=7), осаді цільових продуктів взаємодії відфільтровували, додатково промивали водою і висушували.

Для підвищення розчинності раніше синтезованих 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, -пропанових і бензойних кислот, а також з метою отримання нових сполук катіонно-аніонної дії з низькою токсичністю та широким спектром фармакологічної активності, були синтезовані органічні та неорганічні солі, похідні зазначених кислот. Амонієві, натрієві і калієві солі 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацетатних, бензойної) кислот синтезовані взаємодією відповідних кислот з амоніаком, натрій або калій гідроксидами в водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника. Солі цинк, купрум (II) та ферум (II) відповідних ацетатних, бензойної кислот отримано взаємодією натрієвих солей 1,2,4-тріазол-3-ілтіо(ацетатних, бензойної) кислот з сульфатами відповідних двовалентних металів. Солі ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацетатних, бензойної) кислот з органічними основами (етиламін, диметиламін, діетиламін) синтезовані взаємодією вихідних речовин в середовищі метанолу з подальшою фільтрацією продуктів. Отримання солі з гексаметилендіамін дигідрохлоридом реалізовувалось шляхом його взаємодії з натрієвими солями

1,2,4-тріазол-3-ілтіо(ацетатних, бензойної) кислот у середовищі метанолу з подальшою фільтрацією продуктів.

В ході виконання дисертаційної роботи стало відомо, що недостатньо вивчено методики синтезу та фізико-хімічні властивості в ряді іліденбензонітрилів, а тим паче, тих які містять у своїй структурі 2,4- та 3,4-диметоксифенільні замісники. З цих причин було вирішено синтезувати ряд 5-(((2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)іліден)бензонітрилів. Поставлену задачу було реалізовано шляхом взаємодії 4-аміно-2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилів з аліфатичними та ароматичними альдегідами (ацетальдегід, 5-нітро-2-фуральдегід, бензальдегід, 3-фторбензальдегід, 4-фторбензальдегід, 2-гідроксибензальдегід, 4-гідроксибензальдегід, 3-нітробензальдегід, 2-карбоксибензальдегід, 4-карбоксибензальдегід, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегід) в середовищі кислоти оцтової.

Для розширення спектру фармакологічної дії синтезованих сполук було вирішено отримати ряд 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів. Дані сполуки синтезовані шляхом взаємодії відповідних тіонів з 5-аміно-2-хлорпіридином у лужно-спиртовому розчині.

Для створення нових біологічно активних сполук було синтезовано ряд (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіо-сечовин. Як вихідну речовину для отримання сполук використано 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни. Реакція відбувалась у середовищі 1,4-діоксану при взаємодії відповідних амінів з ізотіоціанатами (амоній-, метил-, феніл- та 2-метокси-фенілізотіоціанати).

Усі синтезовані речовини були очищені за допомогою методу кристалізації з використанням окремих розчинників або їх сумішей. Структуру синтезованих сполук підтверджено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу, таких як елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія та ¹H ЯМР-спектроскопія. Індивідуальність та молекулярну масу речовин

підтверджено за допомогою методу високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії.

У ході досліджень дисертаційної роботи було синтезовано та ресинтезовано 93 сполуки, зокрема 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони та їх похідні. Для сполук було вивчено різні види фармакологічної активності, що дозволило визначити найбільш активні молекули та виявити залежності між їх структурою та фармакологічною дією.

Всі дослід з визначення біологічних показників похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів здійснені на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (завідувач – професор, доктор фармацевтичних наук Роман ЩЕРБИНА), що є атестований Головною метрологічною службою МОЗ України.

На першому етапі біологічної частини дисертаційної роботи за допомогою комп'ютерного сервісу TEST версії 5.1.2.0 для відсіювання потенційно токсичних речовин, як недоцільних кандидатів у експериментальному фармакологічному скринінгу, спрогнозовано показники гострої токсичності синтезованих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Прогнозування гострої токсичності здійснено для всіх 93 сполук. Отримані результати TEST прогнозу вказують, що для досліджуваних похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів напівлетальна доза LD₅₀ при пероральному введенні щурам знаходиться у діапазоні від 340,4 до 2436 мг/кг. Після проведення комп'ютерного прогнозування гострої токсичності, а також здійснення біологічного скринінгу, було досліджено гостру токсичність сполуки-лідера, яка проявляє найкращі показники фармакологічної активності, а саме цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату. За отриманими результатами комп'ютерного прогнозування у програмі TEST дана сполука відноситься до 4 класу токсичності, її LD₅₀ становить 763,5 мг/кг (при пероральному введенні). Гостру токсичність сполуки-лідера досліджували за допомогою

експрес-методу В. Б. Прозоровського на білих нелінійних щурах. У результаті вивчення гострої токсичності сполуки-лідера з'ясовано, що показник її ЛД₅₀ становить 894,5±84 мг/кг. Необхідно відмітити, що в результаті прогнозування гострої токсичності сполуки-лідера за допомогою комп'ютерного сервісу TEST версії 5.1.2.0. та лабораторного дослідження на щурах отримано, практично, ідентичні показники, що свідчить про правильність і доцільність використання TEST-прогнозу.

В ході дослідження біологічної активності синтезованих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів знайдено речовини, що проявили помірні показники протимікробної та протигрибкової активностей, високі показники антиоксидантної, антигіпоксичної та цукрознижуючої дії. Саме це дало змогу рекомендувати для більш поглибленого вивчення 4-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бутанонітрил, диметиламоній 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, 6-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амін та етил-амін 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензоат як потенційні антигіпоксанти та антиоксиданти, цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат рекомендовано у якості потенційного цукрознижуючого засобу.

Встановлено закономірності впливу замісників по ядру 1,2,4-тріазолу на здатність проявляти різні види біологічної активності, а саме:

- встановлено, що похідні 1,2,4-тріазолу які містять у п'ятому положенні 1,2,4-тріазолового циклу 3,4-диметоксифенільний замісник проявляють вищі показники біологічної дії, а 2,4-диметоксипохідні – є менш токсичними;

- необхідно зауважити, що гостра токсичність синтезованих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів залежить від класу речовин до якого відноситься сполука, найбільш токсичними є нітрили, солі, сполуки, що містять іліденову групу, середні показники гострої токсичності проявили – тіони, кислоти, аміни, відповідні тіоціанати, а найменш

токсичними є естери та галогенпохідні 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів;

– у результаті дослідження АОА похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів підтверджено високі показники означеної дії, що можна пояснити наявністю електронодонорних метоксигруп, підвищеної електронної густини фенільного замісника та фрагменту 1,2,4-тріазолу. Вищі показники АОА 3,4-диметоксифенільних похідних по відношенню до 2,4-диметоксифенільних можна обґрунтувати донорною властивістю метоксигрупи по відношенню до фенільного замісника за рахунок ефекту гіперкон'югації (π , σ) метильної групи та спарених електронів атому Оксигену, а також близьким розташуванням метоксигруп (в *o*-положенні одна до одної) порівняно зі сполуками які містять 2,4-диметоксифенільні субституєнти (знаходяться в *m*-положенні). Докінговий скринінг підтверджує вказані припущення, зв'язування з білком відбувається за рахунок фрагментів молекул АФІ, що мають збільшену електронну густину. Високі показники АОА кислот пояснюється наявністю збільшеної електронної густини самих карбоксильних груп;

– перехід до нітрилів з відповідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів супроводжується значим зростанням антигіпоксичної активності, але підвищується їх рівень гострої токсичності;

– переходом від 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних-(пропанових-, бензойної) кислот до відповідних солей вдалося підвищити показники антигіпоксичної та гіпоглікемічної дії, при цьому гостра токсичність даного класу сполук незначною мірою зростає.

Розроблено проекти лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проекту «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію цинку 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату для виготовлення нестерильних лікарських форм.

Отримані результати щодо фармакологічної активності, а також виявлені закономірності «структура-дія» можуть бути використані для

спрямованого пошуку біологічно активних сполук серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в навчальні та науково-дослідні програми ЗВО України.

Ключові слова: 5-R-3H-1,2,4-тріазол-3-тіони та їх похідні, органічний синтез, аналіз, біологічна дія, гіпоглікемічна активність, антиоксидантна активність, молекулярний докінг.

ANNOTATION

Dovbnia D. V. The search for antihypoxants and hypoglycemic agents among derivatives of 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Health Care» specialty 226 «Pharmacy, Industrial Pharmacy». – Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ministry of health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2024.

Dissertation research occupies a key place among applied works in the field of pharmacy. This scientific work highlights the key aspects of the synthesis, study of physicochemical characteristics and search for new biologically active substances based on 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones derivatives. The obtained compounds are characterized by low toxicity and high pharmacological activity, which may become substances for the development of promising medicines in the future. In the course of the research, zinc 2-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate was recommended for further preclinical and clinical study, as it showed high levels of glucose-lowering activity. For this substance, there was developed a laboratory method of synthesis, draft technical specifications for the final product, as well as «Quality Control Methods» for the substance to be used in the production of non-sterile medicines.

An analysis of the literature has shown that the pharmaceutical industry faces many unresolved issues. One such issue is the search for and development of new 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones derivatives with a wide range of biological effects and low toxicity. In the dissertation, the relationship between the presence and character of substituents on the 1,2,4-triazole nucleus and the biological activity of substances was investigated and revealed. Particular attention is paid to the effect of dimethoxyphenyl substituents in different positions

on the pharmacological activity of the synthesized 1,2,4-triazole derivatives, which was the main objective of the study.

For the synthesis and resynthesis of the starting compounds, particularly 5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones, the already known methods of synthesis of 3-thio(amino)-1,2,4-triazoles have been adapted. These methods are based on the use of carboxylic acids as starting materials with alkyl, aryl and heteryl substituents.

During the research, a number of 5-alkylthio-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazoles were obtained by implementing the alkylation reaction, which allowed to expand the range of their pharmacological activity.

For the synthesis of new derivatives, such as 2-(5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)aceto(propano-, butano-, benzo)nitriles, 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones were used as starting materials. The reaction was realized by adding halogenonitriles (chloroacetonitrile, 3-chloropropanonitrile, 4-chlorobutanonitrile, 2-chlorobenzonitrile, 4-amino-2-chlorobenzonitrile, 3-(chloromethyl)benzonitrile) to the corresponding thione in an alkaline-alcoholic medium.

Proceeding from the high biological action of analogues, a number of new 2-((5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, -propanoic, and -benzoic acids were created. This class of compounds was obtained by two methods. In the first case, acetate acids were obtained by the reaction between 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and monochloroacetate acid in an alkaline medium. A 1:1 mixture of water and dimethylformamide was used as a solvent. A different method was also used to synthesize the corresponding acetate, propanoic and benzoic acids. Which is based on the interaction of the corresponding previously synthesized 2-(5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)aceto(propano-, benzo)nitriles with hydrochloric acid, with water as the solvent.

To expand the spectrum of pharmacological activity, reduce acidic properties, and prolong biological action in the series of 2-((5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate acids, it was decided to synthesize their esters.

Esters of the corresponding acetate acids were obtained by a method involving the esterification of the corresponding carboxylic acids with methanol, ethanol, octane-1-ol, and decane-1-ol in the presence of a catalytic amount of concentrated sulfuric acid. After completion of the reaction and cooling of the reaction mixture, the excess alcohol was evaporated, the residue was first thoroughly washed with sodium bicarbonate solution (to pH=7-8), then with water (to pH=7), the precipitates of the target interaction products were filtered, additionally washed with water and dried.

To increase the solubility of the previously synthesized 2-((5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, -propanoic and benzoic acids, as well as to obtain new cationic-anionic compounds with low toxicity and a wide range of pharmacological activity, organic and inorganic salts and derivatives of these acids were synthesized. Ammonium, sodium and potassium salts of ((5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)(acetate, benzoic) acids are synthesized by reacting the respective acids with ammonia, sodium or potassium hydroxides in aqueous medium, followed by evaporation of the solvent. Zinc, copper (II) and ferrous (II) salts of the corresponding acetate and benzoic acids were obtained by the interaction of 1,2,4-triazol-3-ylthio(acetate, benzoic) acids with sulfates of the corresponding divalent metals. Salts of ((5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)(acetate, benzoic) acids with organic bases (ethylamine, dimethylamine, diethylamine) were synthesized by the interaction of the starting substances in methanol followed by product filtration. The obtaining of the salt with hexamethylenediamine dihydrochloride was realized by its interaction with sodium salts of 1,2,4-triazol-3-ylthio(acetate, benzoic) acids in methanol medium, followed by filtration of the products.

In the course of the dissertation work, it became known that the methods of synthesis and physicochemical properties of a number of ylidene benzonitriles, and

even more so those containing 2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl substituents in their structure, have not been sufficiently studied. For these reasons, it was decided to synthesize a series of 5-(((2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ylidene)benzonnitriles. This task was achieved by the interaction of 4-amino-2-((5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)benzonnitriles with aliphatic and aromatic aldehydes (acetaldehyde, 5-nitro-2-furaldehyde, benzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, salicylaldehyde, 4-hydroxybenzaldehyde, 3-nitrobenzaldehyde, 2-carboxybenzaldehyde, 4-carboxybenzaldehyde, 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde) in acetic acid medium.

To extend the spectrum of pharmacological action of the synthesized compounds, it was decided to obtain a series of 2-((5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)pyridine-3-amines. These compounds were synthesized by the interaction of the corresponding thions with 5-amino-2-chloropyridine in an alkaline-alcoholic solution.

A series of (((5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)pyridin-3-yl)thioureas were synthesized to create new biologically active compounds. 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)pyridine-3-amines were used as starting materials for the preparation of the compounds. The reaction was carried out in 1,4-dioxane medium by interaction of the corresponding amines with isothiocyanates (ammonium, methyl, phenyl, and 2-methoxyphenyl isothiocyanates).

All the synthesized substances were purified by crystallization using single solvents or their mixtures. The structures of the synthesized compounds were confirmed using modern physicochemical methods of analysis, such as elemental analysis, IR spectroscopy and ¹H NMR spectroscopy. The individuality and molecular weight of the substances were confirmed by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry.

In the course of the dissertation research, 93 compounds were synthesized and resynthesized, including 5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives. Various types of pharmacological activity were studied

for the compounds, which made it possible to identify the most active molecules and to reveal the dependence between their structure and pharmacological action.

All experiments to determine the biological parameters of the synthesized derivatives of 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones were conducted at the Educational and Scientific Medical Laboratory Centre with a vivarium of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Head - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Roman SHCHERBYNA), which is certified by the main metrological service of the MOH of Ukraine.

At the first stage of the biological part of the dissertation, the acute toxicity of the synthesized 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones derivatives was predicted using the TEST computer service version 5.1.2.0 to screen out potentially toxic substances as inappropriate candidates for experimental pharmacological screening. Acute toxicity was predicted for all 93 compounds. The results of the TEST prediction indicate that for the studied derivatives of 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones, the semi-lethal dose of LD₅₀ when administered orally to rats is in the range from 340.4 to 2436 mg/kg. After performing computer predictions of acute toxicity and biological screening, the acute toxicity of the leading compound with the best pharmacological activity, namely zinc 2-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, was studied. According to the results of computer forecasting in the TEST program, this compound belongs to the 4th class of toxicity, its LD₅₀ is 763.5 mg/kg (for oral administration). The acute toxicity of the lead compound was studied using the express method of V. B. Prozorovsky on white nonlinear rats. As a result of studying the acute toxicity of the leading compound, it was found that its LD₅₀ value was 894.5±84 mg/kg. It should be noted that as a result of predicting the acute toxicity of the lead compound using the TEST computer service version 5.1.2.0. and laboratory tests on rats, almost identical indicators were obtained, which indicates the correctness and feasibility of using the TEST forecast.

During the study of the biological activity of the synthesized derivatives 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones, substances with

moderate antimicrobial and antifungal activities, high antioxidant, antihypoxic and hypoglycemic effects were found. This is what made it possible to recommend for a more in-depth study 4-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)butanonitrile, dimethylammonium 2-((5-(2,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, 6-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)pyridine-3-amine and ethylamine 2-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)benzoate as potential antihypoxants and antioxidants, zinc 2-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate is recommended as a potential hypoglycemic agent.

The regularities of the influence of substituents on the nucleus of 1,2,4-triazole on the ability to exhibit various types of biological activity have been established, namely:

- it was found that 1,2,4-triazole derivatives containing 3,4-dimethoxyphenyl substituent in the fifth position of the 1,2,4-triazole cycle exhibit higher biological activity, and 2,4-dimethoxy derivatives are less toxic;

- it should be noted that the acute toxicity of the synthesized derivatives of 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones depends on the class of substances to which the compound belongs, the most toxic being nitriles and salts, compounds containing an ylidene group, average acute toxicity indicators were shown by thions, acids, amines, and corresponding thiocyanates, and the least toxic are esters and halogen derivatives of 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thions;

- as a result of the study of the AOA of derivatives of 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones, high rates of the indicated effect were confirmed, which can be explained by the presence of electron-donating methoxy groups, increased electron density of the phenyl substituent and the 1,2,4-triazole fragment. The higher indicators of AOA of 3,4-dimethoxyphenyl derivatives in comparison with 2,4-dimethoxyphenyl derivatives can be explained by the donor property of the methoxy group in relation to the phenyl substituent due to the hyperconjugation effect (π , σ) of the methyl group and the paired electrons of the

Oxygen atom, as well as the close location of the methoxy groups (in the *o*-position to each other) compared to compounds containing 2,4-dimethoxyphenyl substituents (located in the *m*-position). Docking screening confirms these assumptions, binding to protein occurs due to fragments of API molecules with increased electron density. The high AOA values of acids are explained by the presence of increased electron density of carboxyl groups;

- when nitriles were obtained from the corresponding 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones, the ability of the synthesized compounds to exhibit antihypoxic activity was significantly increased, but their level of acute toxicity was also increased;

- by switching from 1,2,4-triazol-3-ylthioacetate (propanoic-, benzoic) acids to the corresponding salts, it was possible to increase the antihypoxic and hypoglycemic effects, while the acute toxicity of this class of compounds increased slightly.

Project have been developed for a laboratory synthesis methodology, technical requirements for the final product, and draft "Quality Control Methods" for a potential substance zinc 2-((5-(3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate for the manufacture of non-sterile dosage forms.

The obtained results on pharmacological activity, as well as the revealed «structure-activity» relationships, can be used for the targeted search for biologically active compounds among 5-(2,4-, 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones derivatives.

The results of the dissertation research have been implemented in the educational and research programs of Ukrainian universities.

Keywords: 5-R-3*H*-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives, organic synthesis, analysis, biological activity, hypoglycemic activity, antioxidant activity, molecular docking.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S., Pruglo, E. S. (2022). Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*. 69(1), 135-142. URL: <https://doi.org/10.3897/-pharmacia.69.e74107> (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Фролова Ю. С. – допомога в проведенні статистичних обрахунків; Пругло Є. С. – проведення біологічних досліджень)
2. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S. (2023). A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Čes. slov. Farm.* 72, 113-124. URL: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie-/2023-3-11/studium-hypoglykemickej-aktivity-kyseliny-a-soli-obsahujucich-1-2-4-triazol-135087/> (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Фролова Ю. С. – допомога в проведенні статистичних обрахунків)
3. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2023). Методи синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, що мають метоксифенільний замісник, і дослідження спектра їхньої фармакологічної активності. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 16(1), 66-73. URL: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.267174> (Дисертантом здійснено літературний пошук, проаналізовано наукові публікації, проведено обговорення результатів, редагування та переклад тексту статті;

Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті)

4. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г., Коржова, А. С. (2021). Синтез та алкілування 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 19(2(74)), 53–59. <https://doi.org/10.24959/ophcj.-21.188135> (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Коржова А. С. – фізико-хімічний аналіз сполук)

5. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S. (2021). Synthesis and transformation in the series of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 14(1), 12–16. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226741> (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Фролова Ю. С. – участь в проведенні попереднього прогнозу показників токсичності і біологічної активності потенційних речовин)

6. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2021). Синтез, перетворення та дослідження антиоксидантної активності в ряду ((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів. *Матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* (с. 296-297). 11-12 листопада, 2021, Харків, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні

експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)

7. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2021). Дослідження гострої токсичності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів за допомогою комп'ютерного прогнозування GUSAR-online. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів, тези доповідей Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії* (с. 95-96). 16 квітня, 2021, НФаУ, Харків, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)

8. Довбня, Д. В. (2021). Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Збірник тез доповідей «Наукової конференції студентів ЗДМУ – 2021» в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей знань і спеціальностей у 2020-2021 н.р.»* (с. 52). 5 лютого, 2021, Запоріжжя, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку)

9. Довбня, Д. В. (2021). Пошук фармакологічних активних речовин серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Збірник тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021»* (с. 156-157). 15-16 квітня, 2021, Запоріжжя, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку)

10. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2022). Дослідження протимікробної активності та фунгіцидної дії естерів 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот. *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022»* (с. 42-43). 17-18 листопада, 2022, Запоріжжя, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)

11. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2023). Пошук антиоксидантних агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Міжнародна мультидисциплінарна наукова інтернет-конференція «Світ наукових досліджень. Випуск 23»* (с. 244-245). 24-25 жовтня, 2023, Тернопіль, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)

12. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г., Литвиненко, Т. М. (2023). Порівняння показників фармакологічної активності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що отримані в результаті онлайн прогнозування та лабораторних досліджень. *Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету «Безперервний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи»* (с. 270-271). 1-2 листопада, 2023, Харків, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та

підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Литвиненко Т. М. – статистична обробка результатів)

13. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2023). Вивчення цукрознижуючої, антигіпоксичної та антиоксидантної активностей похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів». *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023»* (с. 51). 23-24 листопада, 2023, Запоріжжя, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)*

14. Довбня, Д. В. (2024). Дослідження антигіпоксичної активності серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та аналіз отриманих результатів. *93 Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю* (с. 163). 28-30 березня, 2024, м. Івано-Франківськ, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку)*

15. Довбня, Д. В. (2021). Пошук фармакологічно активних речовин серед 6-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів та їх похідних. *Матеріали XXVIII міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка* (с. 21-22). 18-19 березня, 2021, Харків, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку;*

Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)

16. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г., Пругло, Є. С. (2021). Цинк (II) 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що здатний знижувати рівень глюкози в крові (Патент № 124516). Укрпатент. URL: <https://base.uipv.org/searchbulletin/search.php?acti> (Дисертантом здійснено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну, остаточне затвердження; Пругло Є. С. – проведення біологічних досліджень)

ЗМІСТ

ЗМІСТ	23
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	27
ВСТУП	29
РОЗДІЛ 1 ПОШУК, ВИВЧЕННЯ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ, ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ РЕАКЦІЙНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	39
1.1 Методи синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, що є актуальними у останній час.....	39
1.2 Дослідження видів фармакологічної дії, що здатні проявляти похідні 1,2,4-тріазолу.....	57
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ, РЕСИНТЕЗ ТА МОДИФІКАЦІЯ МОЛЕКУЛ 5-(2,4-, 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-3 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ОТРИМАНИХ РЕЧОВИН	63
2.1 Синтез, ресинтез 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3- тіонів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.....	63
2.2 Синтез 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазолів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей.....	67
2.3 Отримання, будова та фізико-хімічні властивості 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо) нітрилів.....	70
2.4 Отримання, дослідження методик синтезу та підтвердження будови 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, пропанових, бензойної кислот.....	74
2.5 Опис експериментів.....	79
2.6 Висновки.....	83
РОЗДІЛ 3 ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЙ ЕСТЕРИФІКАЦІЇ, СОЛЕУТВОРЕННЯ ТА ПОДАЛЬША МОДИФІКАЦІЯ 5-(2,4-, 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-3 <i>H</i> -1,2,4-	

ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ, ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК.....	85
3.1 Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот	85
3.2 Дослідження методів синтезу, фізико-хімічних властивостей солей ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, бензойної кислот	88
3.3 Реалізація взаємодії 4-аміно-2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилів з альдегідами для синтезу відповідних іліденів, дослідження їх фізико-хімічних властивостей	92
3.4 Реалізація методики синтезу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів та дослідження їх фізико-хімічних властивостей	95
3.5 Синтез (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-піридин-3-іл)тіосечовин, підтвердження їх будови за допомогою фізико-хімічних методів аналізу	98
3.6 Опис експериментів.....	101
3.7 Висновки	103
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СИНТЕЗОВАНИХ ПОХІДНИХ 5-(2,4-, 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-3 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ. ВИЗНАЧЕННЯ СПОЛУКИ-ЛІДЕРА, ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ЇЇ ОТРИМАННЯ.....	105
4.1 Прогнозування та визначення показників гострої токсичності ряду похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-тіонів.....	106
4.2 Дослідження протимікробної та протигрибкової активності в ряду похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-тіонів.....	112
4.3 Дослідження антиоксидантної активності (поглинання вільних радикалів) похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-тіонів	117

4.3.1 Вивчення АОА похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-тіонів шляхом застосування молекулярного докінгу....	118
4.3.2 Використання ADME-прогнозу для ідентифікації потенційних антиоксидантних агентів на основі похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-тіонів	125
4.3.3 Дослідження антиоксидантної активності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-тіонів за допомогою тесту на вільні радикали 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу (DPPH)	127
4.3.4 Пошук антиоксидантних агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-тіонів методом неферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення (ВРО)	131
4.4 Пошук серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-тіонів потенційних антигіпоксантив	134
4.5 Вивчення цукрознижуючої активності серед солей 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот	136
4.6 Розробка лабораторної методики синтезу цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату	141
4.7 Розробка проекту технічних умов отримання потенційної субстанції цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату	144
4.8 Створення проекту "Методів контролю якості порошку (субстанції), який використовується у виробництві нестерильних медичних препаратів", що містить цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат	144
4.9 Висновки	145
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	151
ДОДАТОК А.....	172

ДОДАТОК Б	183
ДОДАТОК В.....	201
ДОДАТОК Г	209
ДОДАТОК Ґ.....	215

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДМФА/DMF	– диметилформамід;
БАР	– біологічно активна речовина;
ВЕРХ-МС	– високоефективна рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДФУ	– Державна фармакопея України;
ІЧ	– інфрачервоний;
МБК	– мінімальна бактеріостатична концентрація;
МІК	– мінімальна інгібуюча концентрація;
МКЯ	– методи контролю якості;
ТУ	– технічні умови;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
ЯМР	– ядерний магнітний резонанс;
ЛД ₅₀	– середня летальна доза;
ДНФ	– динітрофенол;
АОА	– антиоксидантна активність;
СЯЛ	– суспензія яєчних ліпопротеїдів;
ВЧТТГ	– внутрішньочеревний тест толерантності до глюкози;
ТБК	– тіобарбітурова кислота;
ТБК-АП	– тіобарбітурова кислота - активних продуктів;
DRPH	– 1,1-дифеніл-2-пікрилгідрозил;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт;
«drug-like»	– подібність до ліків;
CDI	– <i>N,N'</i> -карбонілдіімідазол;
ED ₅₀	– середньоефективна доза;
TEST	– онлайн-сервіс для прогнозування показників гострої токсичності;

IC ₅₀	– концентрація напівмаксимального інгібування;
log P	– ліпофільність;
log S	– розчинність у воді;
SAR	– взаємозв'язок «структура-активність»;
SwissADME	– веб-інструмент для оцінки фармакокінетики, подібності та сумісності молекул з ліками;
OECD (OECP)	– Organisation for Economic Co-operation and Development (Організація економічного співробітництва та розвитку);
DIZ (ДЗІ)	– Diameter of Inhibition Zone (діаметр зони інгібування).

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

У сучасній медицині та фармакології однією з ключових проблем залишається гіпоксія – патологічний стан, що виникає при недостатньому насиченні тканин киснем. Гіпоксія може розвиватися на фоні різноманітних захворювань, таких як серцево-судинні, респіраторні захворювання, порушення мікроциркуляції крові, шоківі стани, в тому числі викликані бойовими діями або спричинені їх наслідками, а також, у випадку метаболічних розладів. Хронічна або гостра нестача кисню у тканинах призводить до суттєвого погіршення функціонування органів і систем, поглиблює патологічні процеси і ускладнює лікування. У зв'язку з цим розробка ефективних антигіпоксантів, здатних поліпшувати кисневий обмін в тканинах і підвищувати стійкість організму до дефіциту кисню, є важливим напрямом фармакологічних досліджень.

Додатково, питання порушень вуглеводного обміну, таких як цукровий діабет, метаболічний синдром і інші захворювання, що характеризуються інсулінорезистентністю або недостатньою продукцією інсуліну, є одними з найактуальніших проблем глобального масштабу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), цукровий діабет і супутні йому порушення є основною причиною передчасної смертності та погіршення якості життя. Крім того, стресові розлади, що спричинені наслідками війни також є однією із причин підвищення рівня цукру у крові, особливо у людей які мають схильність до цього або у осіб похилого віку. Сучасні методи лікування не завжди дозволяють ефективно контролювати рівень глюкози в крові або мають суттєві побічні ефекти. Отже, пошук нових цукрознижуючих препаратів із підвищеною ефективністю та меншою токсичністю є однією з найважливіших задач у фармації.

Одним із перспективних класів сполук, який варто дослідити з метою створення нових вітчизняних лікарських засобів є похідні 1,2,4-тріазолу,

зокрема 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони та їх структурні аналоги. 1,2,4-Тріазольні сполуки вже давно привертають увагу науковців завдяки своєму широкому спектру біологічної активності. Вони демонструють антиоксидантну, протизапальну, протипухлинну, антимікробну, антигіпоксичну та інші види активності. Наявність метокси-груп у фенільних замісниках підвищує хімічну стійкість і біологічну активність цих сполук, що дозволяє розглядати їх як перспективні кандидати для подальшого доклінічного та клінічного вивчення.

Попередні дослідження похідних 1,2,4-тріазолу показали їх здатність впливати на процеси, пов'язані з енергетичним обміном, що є ключовим у контексті гіпоксії, а також на механізми, що відповідають за регуляцію рівня глюкози в крові. Саме тому похідні 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів представляють значний інтерес у якості потенційних антигіпоксантів та цукрознижуючих агентів. Введення метоксигруп у структуру цих сполук дозволяє розширити їх біологічний потенціал, підвищуючи ефективність фармакологічної дії та знижуючи токсичність.

Таким чином, актуальність теми дослідження полягає в необхідності розробки нових підходів до створення оригінальних препаратів для лікування гіпоксичних станів і порушень вуглеводного обміну на основі вивчення та пошуку біологічно активних сполук серед похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Це дослідження спрямоване на пошук нових антигіпоксантів та цукрознижуючих агентів з покращеними фармакологічними характеристиками, що може зробити значний внесок у розвиток сучасної медичної хімії, фармакології, тощо та допомогти у створенні нових лікарських засобів для лікування гіпоксичних станів і захворювань, пов'язаних із порушенням вуглеводного обміну.

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

Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідницьких робіт Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ

України «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-арил- та 5-гетерил-1,2,4-тріазол-3-тіонів» (номер державної реєстрації 0118U004249), «Синтез та вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей речовин в ряду азагетероциклів. Створення та стандартизація оригінальних та комбінованих лікарських препаратів на основі похідних азагетероциклів. Розробка та валідація нових методик аналізу лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0123U103937), є фрагментом НДР, що фінансувалася МОЗ України на тему «Створення методик аналізу та дослідження похідних 1,2,4-тріазолу як перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів з використанням вискоєфективної рідинної хроматографії» (номер державної реєстрації 0120U101650). Автором реалізовано синтез, ресинтез, вивчення властивостей похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, здійснено їх первинну стандартизацію особисто.

Мета і завдання дослідження

Головною метою дисертаційної роботи є цілеспрямований пошук нових сполук антиоксидантної, антигіпоксичної та цукрознижуючої дії серед похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, вивчення їх фізико-хімічних властивостей та дослідження показників гострої токсичності, а також встановлення залежності біологічної активності сполук від їх структури.

Для реалізації вищезазначеної мети поставлено наступні задачі:

– на основі аналізу наукової літератури, використовуючи вже відомі методики синтезу, синтезувати та ресинтезувати серію 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких спрогнозувати та дослідити реакції електрофільного заміщення, а саме здійснити реакцію алкілування 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів відповідними галогеналканами;

– отримати ряд 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів завдяки модифікації вже

відомих методик синтезу та дослідити реакцію їх гідролізу для синтезу відповідних кислот, окрім даної методики для отримання 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот здійснити реакцію між відповідними 1,2,4-тріазол-3-тіонами та кислотою монохлорацетатною;

– для розширення спектру біологічно активних сполук синтезувати ряд естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, органічних та неорганічних солей 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот;

– дослідити реакцію між 4-аміно-2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилами та альдегідами, реалізувати методику синтезу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів та в подальшому піддати їх взаємодії з відповідними ізотіоціанатами для отримання (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин;

– підтвердити структуру та індивідуальність усіх синтезованих сполук за допомогою комплексу сучасних фізико-хімічних методів, таких як елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія, ¹H ЯМР-спектрометрія та високоефективна рідинна хроматографія з мас-спектрометрією (ВЕРХ-МС);

– виявити потенційно фармакологічно активні сполуки, здійснивши онлайн-скрінінг, докінгові та біологічні дослідження синтезованих речовин *in silico*, *in vitro* і *in vivo*, в тому числі на гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, антигіпоксичну та цукрознижуючу активності, встановити залежність між наявністю та характером замісників по ядру 1,2,4-тріазолу та їх впливом на біологічну активність;

– рекомендувати найбільш активну та малотоксичну сполуку для поглиблених досліджень. Розробити лабораторні методики синтезу, проекти технічних вимог до кінцевого продукту, а також «Методів контролю якості» для найбільш перспективної речовини.

Об'єкт дослідження. Розробка методик синтезу, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей ряду похідних 5-(2,4-, 3,4-ди-

метоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, як потенційних біологічно активних сполук.

Предмет дослідження. 5-(2,4-, 3,4-Диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони та продукти їх хімічних перетворень.

Методи дослідження

У процесі виконання дисертаційної роботи для створення нових похідних 1,2,4-тріазолу були використані загальноприйняті методи органічного синтезу. Для підтвердження чистоти та структури синтезованих сполук застосовувалися сучасні фізико-хімічні методи аналізу, зокрема елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія, ¹H ЯМР-спектроскопія та рідинна хроматографія з мас-спектрометрією. Гостру токсичність сполук було оцінено за допомогою онлайн-сервісу TEST версії 5.1.2.0. Біологічні властивості похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів визначалися за допомогою біологічних та біохімічних методів, включаючи дослідження протимікробної, протигрибкової, антиоксидантної, антигіпоксичної та цукрознижуючої активностей. Окрім класичних методів визначення біологічної дії для вивчення антиоксидантної активності було, також, використано молекулярний докінг. Статистичну обробку отриманих даних було виконано за допомогою комп'ютерних програм Excel-7.0 (MicrosoftCorp., США) та «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5).

Наукова новизна отриманих результатів

Запропоновано новий напрямок у створенні потенційно фармакологічно активних сполук серед похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. В рамках цього дослідження було синтезовано та ресинтезовано 93 сполуки, більшість з яких раніше не були описані в науковій літературі, а саме ряд 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазолів, 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)-нітрилів, 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних,

пропанових, бензойної кислот, естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, солей 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот, 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-іліденів, 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів, (((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіо-сечовин.

Вперше описано та підібрано оптимальні умови для синтезу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацетато-, пропано-, бензо-) карбонових кислот шляхом реалізації кислотного гідролізу 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів та взаємодії відповідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів з кислотою монохлорацетатною.

Здійснена вдала спроба постадійного синтезу (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин, шляхом взаємодії відповідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів з 5-аміно-2-хлорпіридином у лужно-спиртовому розчині, далі для отримання цільового продукту піридин-3-аміни піддавались реакції з відповідними ізотіоціанатами (амоній-, метил-, феніл- та 2-метоксифенілізотіоціанат) у середовищі 1,4-діоксану.

Завдяки онлайн-сервісу TEST версії 5.1.2.0. спрогнозовано гостру токсичність для отриманих 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних. Досліджено протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, антигіпоксичну та цукрознижуючу дії, що дало змогу встановити закономірності між характером і природою замісників та проявом біологічної активності.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена патентом України на винахід (№ 124516).

Практичне значення отриманих результатів

У ході експериментальних досліджень зі створення похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів для поглибленого

вивчення було рекомендовано цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявив високу цукрознижуючу активність. Для цієї сполуки розроблено та протестовано методи синтезу в напівпромислових умовах. Створено проєкт технічних умов на кінцевий продукт, а також проєкт «Методів контролю якості» (МКЯ) для потенційної субстанції, яка призначена для виготовлення нестерильних лікарських форм. Проєкт містить дані про основні характеристики, методи ідентифікації і кількісного визначення активної речовини та можливих супутніх домішок, умови зберігання і термін придатності продукту.

Практична значимість дисертаційної роботи також полягає у розробці методик синтезу похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, які можуть бути корисними для науковців-синтетиків, що спеціалізуються на органічній, медичній та фармацевтичній хіміях, забезпечуючи нові підходи до створення біологічно активних сполук.

Розширено бібліотеку ІЧ-, ¹Н ЯМР- та ВЕРХ-МС-спектрів для похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Ці дані можуть бути корисними для науковців, що займаються синтезом органічних сполук, надаючи додаткові інструменти для ідентифікації та характеристик нових речовин.

Здійснено онлайн прогноз гострої токсичності 93 отриманих сполук, реалізовано дослідження фармакологічної активності для більшості отриманих речовин, з яких 12 проявили високі показники біологічної дії. Виявлено закономірності впливу замісників по С₃ і С₄ атомах ядра 1,2,4-тріазолу на біологічну активність. Результати біологічного скринінгу можуть бути використані вченими для розробки нових потенційно фармакологічно активних лікарських засобів.

Результати роботи впроваджено в науковий і навчальний процес кафедр: загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії Івано-Франківського

національного медичного університету; фармацевтичної хімії ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського; фармацевтичної хімії ВНМУ ім. М. І. Пирогова; кафедрою токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМФУ; фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ; аналітичної хімії та аналітичної токсикології НФаУ; загальної, органічної та фізичної хімії НУБІП.

Особистий внесок здобувача

Аналіз та узагальнення літературних джерел, виконання синтетичної частини роботи та здійснення всіх експериментальних досліджень були виконані особисто автором. Основні завдання, обговорення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків проводилися спільно з науковим керівником. Фізико-хімічні методи аналізу, такі як елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія, ¹H ЯМР та ВЕРХ-МС-спектрометрія, а також дослідження біологічної активності були виконані за участі інших науковців, співавторів публікацій, яким автор висловлює глибоку подяку.

Літературні джерела, патентний пошук та розробку нових методик синтезу похідних 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів систематизовано особисто дисертантом. Всі отримані результати, що представлені до захисту, були узагальнені та основні положення сформульовані самим дисертантом. Результати експериментальних досліджень опубліковані у наукових працях, що створені у співавторстві. Співавторами є насамперед науковий керівник та вчені, з якими проводилися дослідження фізико-хімічних і біологічних властивостей синтезованих сполук.

Апробація матеріалів дисертації

Найголовніші аспекти дисертаційної роботи висвітлено та обговорено на VI Міжнародній науково-практичній інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії (11-12 листопада 2021 р., Харків), Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції, присвяченій 100-річчю кафедри аналітичної хімії (16 квітня 2021 р., НФаУ, Харків), «Науковій конференції

студентів ЗДМУ – 2021» в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей знань і спеціальностей у 2020-2021 н.р.» (5 лютого 2021 р., Запоріжжя), Науково-практичній конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021» (15-16 квітня 2021 р., Запоріжжя), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022» (17-18 листопада 2022 р., Запоріжжя), Міжнародній мультидисциплінарній науковій інтернет-конференції «Світ наукових досліджень. Випуск 23» (24-25 жовтня 2023 р., Тернопіль), Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету «Безперервний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи» (1-2 листопада 2023 р., Харків), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023» (23-24 листопада, 2023 р., Запоріжжя), 93 Науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (28-30 березня 2024 р., м. Івано-Франківськ), XXVIII Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка (18-19 березня 2021 р., Харків). Апробацію дисертаційної роботи здійснено на фаховому семінарі за участі професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного напрямку Запорізького державного медико-фармацевтичного університету листопада 2024 року.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 16 робіт, які в повній мірі відображають її зміст, із них 5 статей у наукових фахових виданнях (в тому числі 2 у журналах, що індексується наукометричними базами Web of Science та Scopus та мають квартилі Q2 і Q3), 1 патент України на винахід та 10 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 216 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, трьох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел до кожного розділу та 5 додатків (45 стор.). Робота проілюстрована 50 таблицями, 63 рисунками. Список літератури містить 143 джерела (37 кирилицею, 106 латиницею).

РОЗДІЛ 1

ПОШУК, ВИВЧЕННЯ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ, ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ РЕАКЦІЙНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

На етапі, що передував синтетичному розділу дисертаційної роботи, здійснено аналіз наукової літератури, що стосується теми дослідження за останні п'ять років. Виявлено, що у фармацевтичній галузі постійно з'являються нові препарати, які включають в собі ядро 1,2,4-тріазолу. Проаналізувавши літературні джерела за останні роки зібрано та узагальнено інформацію щодо методів синтезу сполук на основі даного гетероциклу та його похідних, а також вивчено біологічну дію потенційних АФІ і лікарських засобів на його основі.

Основною метою цього розділу є систематизація та аналіз синтетичних, фізичних, хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу.

1.1 Методи синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, що є актуальними у останній час

У сучасному фармацевтичному дослідженні велику увагу приділяють пошуку нових способів синтезу та вивченню властивостей біологічно активних сполук. Міжнародне товариство вчених проявляє зацікавленість у вивченні похідних 1,2,4-тріазолу через їх активне застосування у лікувальних цілях [1-132, 138-142].

Похідні 1,2,4-тріазолу відзначаються високою хімічною стабільністю та реакційною варіабельністю, що робить їх привабливими об'єктами для хімічного синтезу. Розвиток створення методів синтезу цих речовин відкриває можливості для отримання нових фармацевтичних препаратів з покращеними властивостями. Велика кількість проведених досліджень демонструє високий

потенціал біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу [3-79]. Ці сполуки можуть проявляти антимікробну, протигрибкову, протисудомну, антиоксидантну, антигельмінтну, гіпоглікемічну, протитуберкульозну, протівірусну, жарознижуючу, протизапальну, антибактеріальну та протипухлинну активності [3-79]. Вивчення їх впливу на організм відкриває перспективи розробки нових лікарських засобів для боротьби з різноманітними захворюваннями.

Отже, актуальність дослідження методів синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та їх біологічної активності полягає у можливості розробки нових фармацевтичних препаратів, які могли б стати ефективними засобами лікування для різних захворювань, що є актуальною проблемою сучасної медицини та фармацевтичної галузі.

Велика кількість наукових робіт, що стосуються розробки потенційних лікарських засобів, вітчизняних та закордонних дослідників присвячена синтезу похідних 1,2,4-тріазолу [1-132, 138-142]. У літературних джерелах [1-8] описується, що 1,2,4-тріазол-тіоли (тіони) можна отримати декількома методиками, для розширення варіативності синтетичних можливостей їх варто ретельно дослідити.

У науковій статті [1] описано метод синтезу 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)-3-метилксантину та його *S*-алкілпохідних, шляхом внесення змін в молекулу 3-метилксантину, додаючи залишок *n*-пропілетаноату в 7-му положенні, було досягнуто першого етапу. Потім застосували гідразіноліз з використанням естерного фрагмента. Далі, за допомогою метилізотіоціанату та гідразидної групи проміжного інтермедіату, проведено наступний крок. Завершальним етапом була лужна гетероциклізація для отримання відповідного тіолу. Подальші трансформації включали *S*-алкілування відповідного 1,2,4-тріазол-3-тіолу (рис. 1.1). Також, наявні літературні джерела [2] у яких описується синтез 1,2,4-тріазоло-1,3,4-тіадіазол-3-ілметил теофілінів, які були отримані ідентичною методикою, але як вихідну сполуку використовували теофілін.

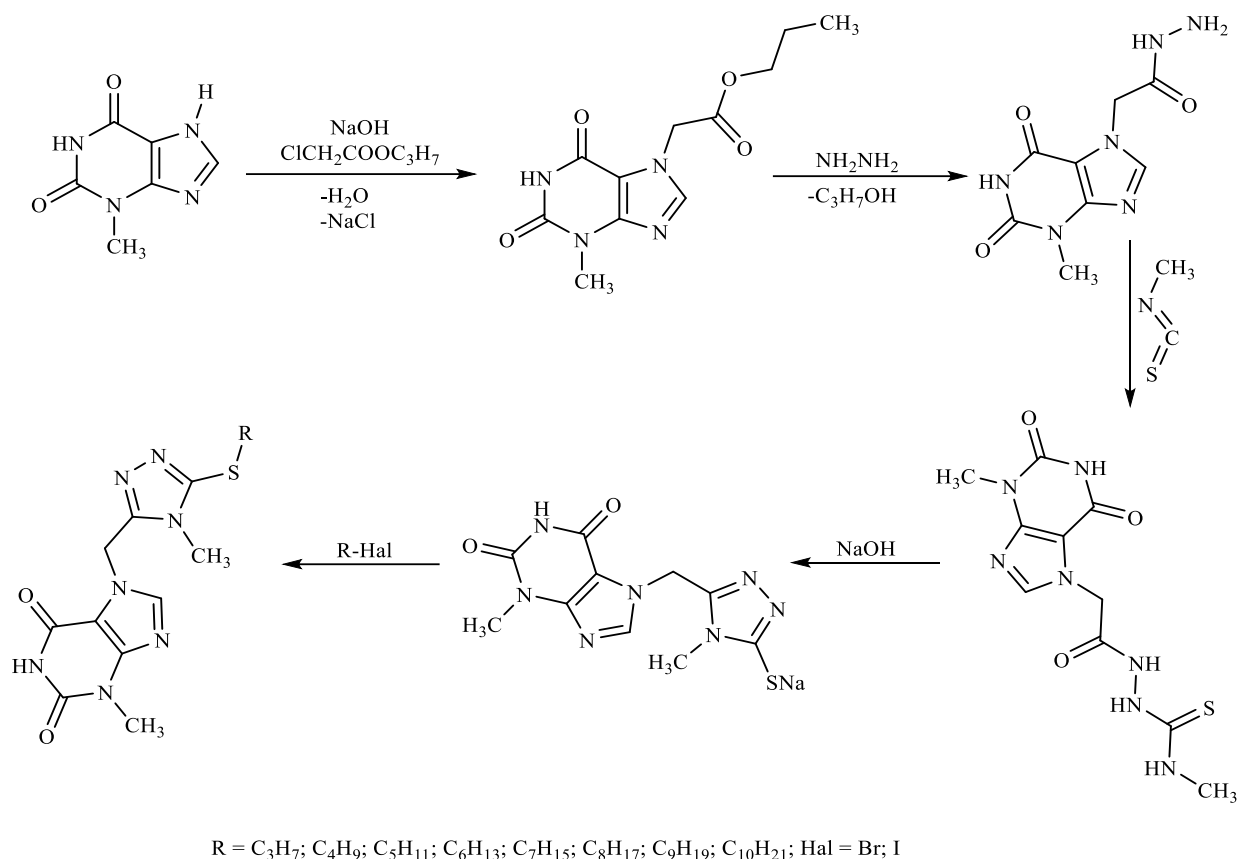


Рис. 1.1 Метод поетапного отримання 1,2,4-тріазол-3-тіолу та його *S*-похідних

Синтетики ЗДМФУ провели цілеспрямований синтез [3] 3-бензил-7-[(4-*R*-5-меркапто-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-8-пропілксантинів. Отримання даного класу сполук реалізовувалося лужною циклізацією *N*-алкіл-(феніл)гідразинокарботіоамідів (рис. 1.2).

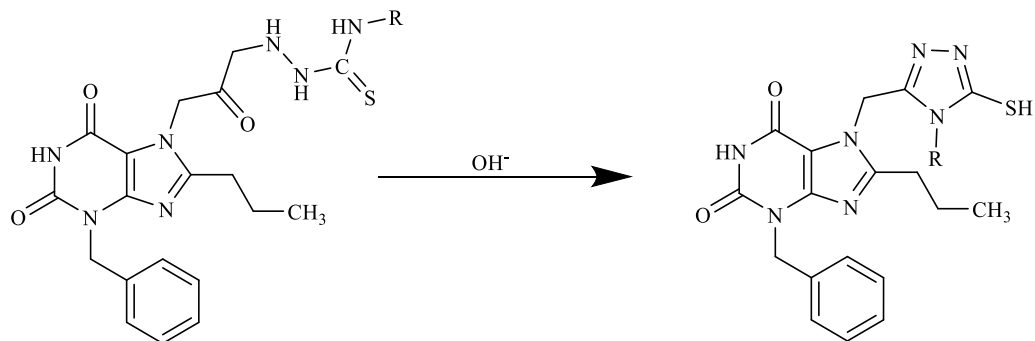


Рис. 1.2 Схема синтезу 3-бензил-7-[(4-*R*-5-меркапто-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-8-пропілксантинів

У процесі огляду літературних джерел знайдено публікації [4-6] у яких описано інший метод синтезу 1,2,4-тріазол-3-тіолів (тіонів), що отримано у декілька стадій: взаємодією піролу з трихлорацетилхлоридом у спиртовому середовищі, далі отриманий продукт був підданий реакції з гідразин гідратом у метанолі, потім до охолодженого льодом спиртового розчину пірол-2-карбогідразиду додали 4-хлорфенілізотіоціанат. На останньому етапі додають водний розчин натрій гідроксиду, отриманий продукт нейтралізують оцтовою кислотою (рис. 1.3). Також, у роботах [4-8] описано схему синтезу *S*-алкілпохідних вихідних сполук (тіолів, тіонів), але вона не є унікальною.

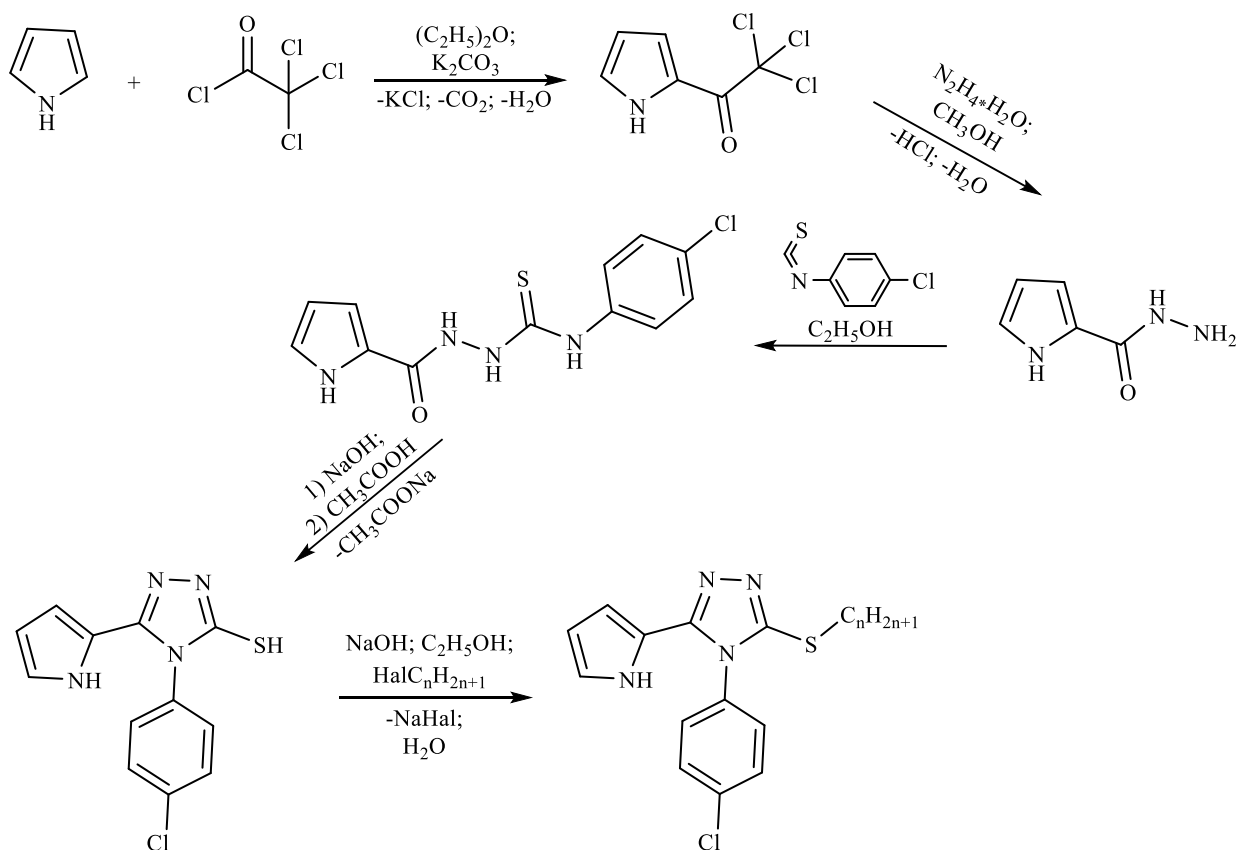


Рис. 1.3 Схема синтезу 4-(4-хлорфеніл)-5-(1*H*-пірол-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу та його *S*-алкілпохідних

Також, синтезовані сполуки було піддано предиктивному визначенню загального фармакокінетичного профілю, що здійснювали за допомогою SwissADME online платформи [9-11]. Молекулярна рефракція (MP),

дескриптор топологічної площини полярної поверхні (TPSA) та рівень ліпофільності усіх сполук відповідає необхідному діапазону. Отримані результати вказують на перспективність подальших досліджень похідних 1,2,4-тріазолу.

Продовжуючи аналіз наукових джерел знайдено роботу [12], у якій наводиться інша методика отримання *S*-алкілпохідних 1,2,4-тріазолу. *S*-алкілювання вихідного тіолу виконувалось під мікрохвильовим опроміненням з використанням системи мікрохвильового синтезу Milestone FlexiWave (час – 30 хвилин, температура – 160 °C, тиск – 11,2 бар, потужність – 400 Вт) у середовищі пропан-2-олу без додавання еквівалентної кількості лугу, що дозволило отримати чисті алкілтіо похідні з високим відсотками виходу (рис. 1.4).

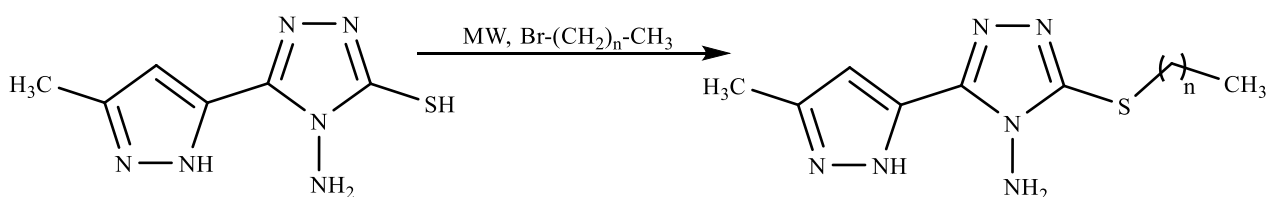


Рис. 1.4 Схема синтезу *S*-алкілпохідних 1,2,4-тріазолу з використанням системи мікрохвильового синтезу

Науковцями [7] на етапі, що передував синтетичній частині було проведено попереднє визначення речовин з можливою протигрибковою активністю. Для цього було використано молекулярний докінг. Використання методів *in silico* дає можливість зберегти лабораторних тварин у разі низької спорідненості досліджуваних сполук до потенційних біомішеней. В результаті даного дослідження авторами було виявлено, що потенційно протигрибковою активністю володіють 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-*R*-[1,2,4]тріазоло-[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли. Дослідниками було реалізовано синтез цього класу сполук проведенням реакції між 1-(4-метоксифеніл)етаном та диетилноксалатом у лужному середовищі, подальшою взаємодією з гідразин гідратом, який додавали у надлишку, далі до отриманої напівпродуктної

сполуки додавали карбон дисульфід у лужно-спиртовому середовищі та знову піддавали реакції гідразинолізу (рис. 1.5).

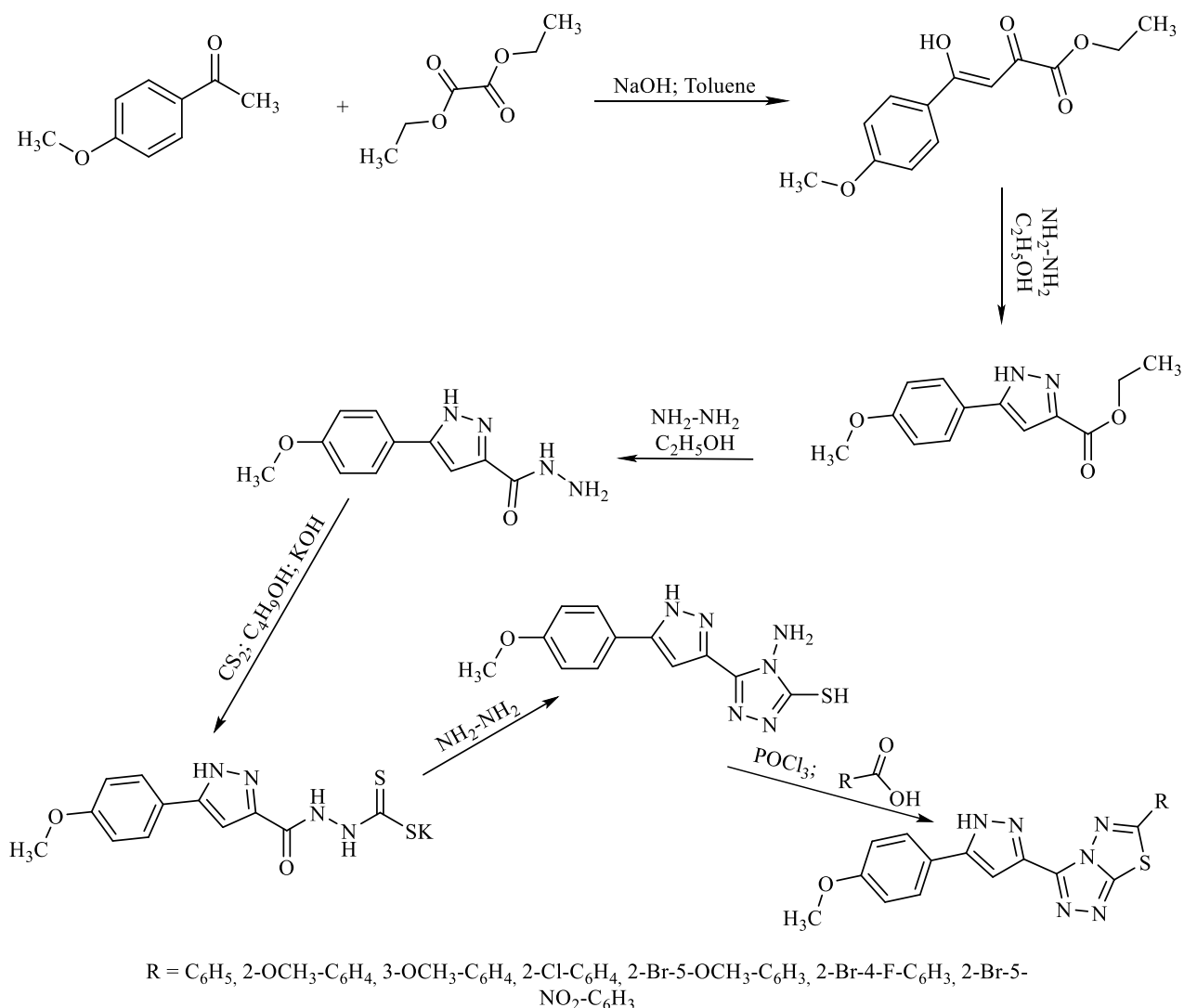


Рис. 1.5 Схема синтезу 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-R-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів

В ході ретельного аналізу літературних джерел [13-15, 21] знайдено метод отримання 1,2,4-тріазол-3-ілітіо(ацето-, пропано-, бензо) нітрилів. Для синтезу означеного класу сполук необхідно реалізувати взаємодію відповідних галогенонітрилів (хлорацетонітрилу, 2-хлорбензонітрилу, 3-хлорпропаннітрилу) з 1,2,4-тріазол-3-тіонами у лужно-спиртовому середовищі, реакція відбувається при нагріванні (рис. 1.6).

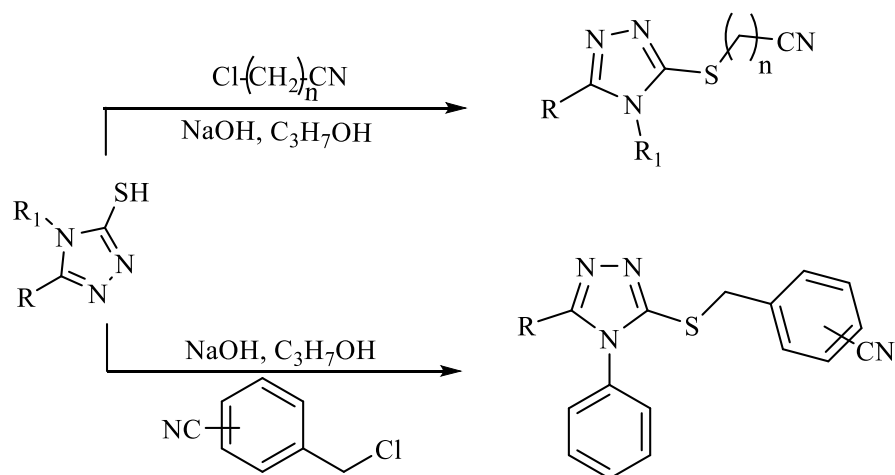


Рис. 1.6 Схема синтезу 1,2,4-тріазол-3-ілтію (ацето-, пропано-, бензо)-нітрилів

Також, знайдено відомості, щодо наукової роботи [16] у якій описується другий спосіб отримання 1,2,4-тріазол-3-ілтіюацетонітрилів, а саме, шляхом взаємодії відповідних амінів з DMP (періодат Десса-Мартіна, 1,1,1-триацетокси-1,1-дигідро-1,2-бензйодоксол-3(1*H*)-он) в середовищі 1,2-дихлоретану за кімнатної температури (рис. 1.7).

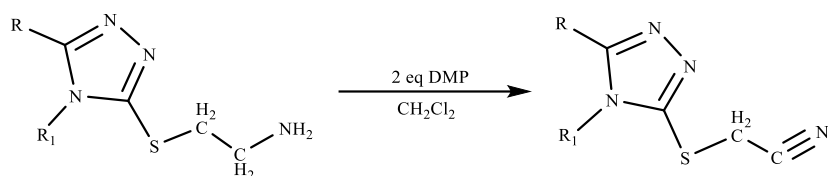


Рис. 1.7 Альтернативна схема синтезу 1,2,4-тріазол-3-ілтію ацетонітрилів

У значному обсязі наукових публікацій [13, 16, 21], присвячених похідним 1,2,4-тріазолу, описується синтез 1,2,4-тріазол-3-ілтію імідатів. За найбільш поширеною методикою [13, 16, 21] для їх отримання необхідно провести насичення відповідних 1,2,4-тріазол-3-ілтію(ацето-, пропано-, бензо)-нітрилів током сухого гідроген хлориду у спиртовому середовищі, при цьому необхідно підтримувати температуру реакційної суміші на рівні $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Дана реакція відбувається у дві стадії. Перша стадія включає утворення

імінхлоридів відповідних 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних (пропанових, бензойних) кислот, які потім видаляються з реакційного середовища через їх значну нестійкість. Друга стадія характеризується заміщенням атома Хлору на спиртовий залишок, що призводить до утворення алкіл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо-етан(пропан, бенз)імідатів (рис. 1.8).

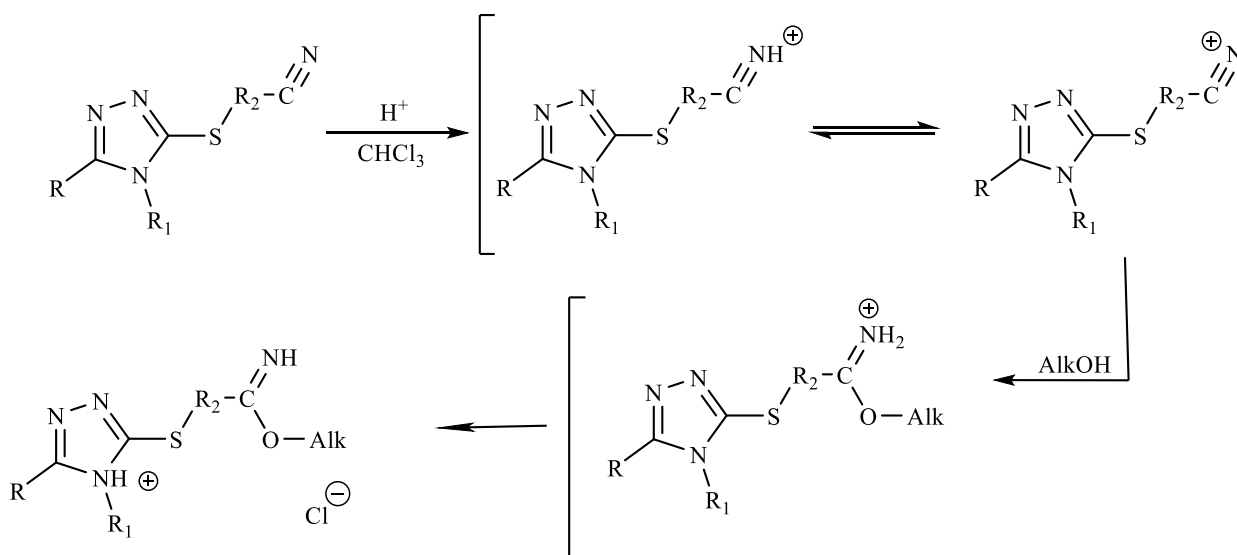


Рис. 1.8 Синтез алкіл-тріазол-3-ілтіо етан(пропан, бенз)імідатів

Актуальним завданням є дослідження 1,2,4-тріазол-3-ілтіо-етанових(пропанових, бензойних) кислот та їх похідних. При огляді літературних джерел було детально розглянуто методи отримання цих класів сполук. Один із способів синтезу 1,2,4-тріазол-3-ілтіо етанових (пропанових, бензойних) кислот полягає у проведенні кислотного, або лужного гідролізу 1,2,4-тріазол-3-ілтіо(ацето-, пропано-, бензо) нітрilів [24-27]. Вчені стверджують, що кислотний гідроліз забезпечує більший вихід цільового продукту порівняно з лужним гідролізом (рис. 1.9). Також вони зауважують, що під час реакції може утворюватись проміжний продукт – амід відповідної кислоти, але після перекристалізації ці домішки не ідентифікуються.

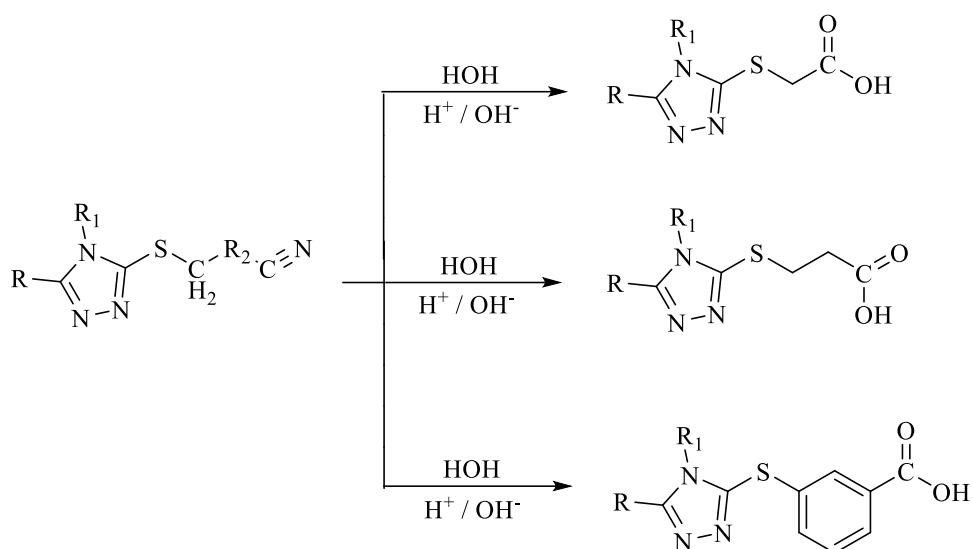


Рис. 1.9 Схема отримання 1,2,4-тріазол-3-ілтію етанових(пропанових, бензойних) кислот методом лужного та кислотного гідролізу

У вільному доступі наявні джерела [16, 21-27], що описують ще один спосіб отримання 1,2,4-тріазол-3-ілтію етанових кислот, а саме реакцією між відповідними 1,2,4-тріазол-3-тіонами та кислотою монохлорацетатною в лужному середовищі, у якості розчинника синтетики пропонують використовувати суміш води та диметилформаміду в співвідношенні 1:1 (рис. 1.10).

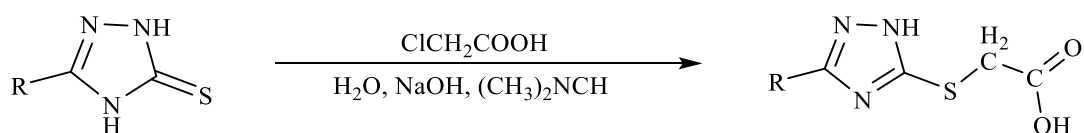


Рис. 1.10 Схема синтезу 1,2,4-тріазол-3-ілтію ацетатних кислот

Наступним етапом під час дослідження методів синтезу похідних 1,2,4-тріазолу було ознайомлення з науковими дослідженнями у яких описуються алгоритми отримання солей відповідних 1,2,4-тріазол-3-ілтію кислот [16, 24-28]. Калієві та натрієві солі 1,2,4-тріазол-3-ілтію кислот отримано завдяки взаємодії відповідних кислот з водними розчинами калій або натрій гідроксидів, у подальшому розчинник випаровували (рис. 1.11). Купрум (II) 1,2,4-тріазол-3-ілтію етаноат отримано взаємодією натрій

1,2,4-тріазол-3-ілітіо етаноату з купрум (II) сульфатом (рис. 1.11). Солі 1,2,4-тріазол-3-ілітіо кислот з органічними основами (метиламіном, діетиламіном та бутиламіном) було отримано завдяки розчиненню відповідних солей в етанолі у присутності амінів та подальшим випаровуванням розчинника (рис. 1.11).

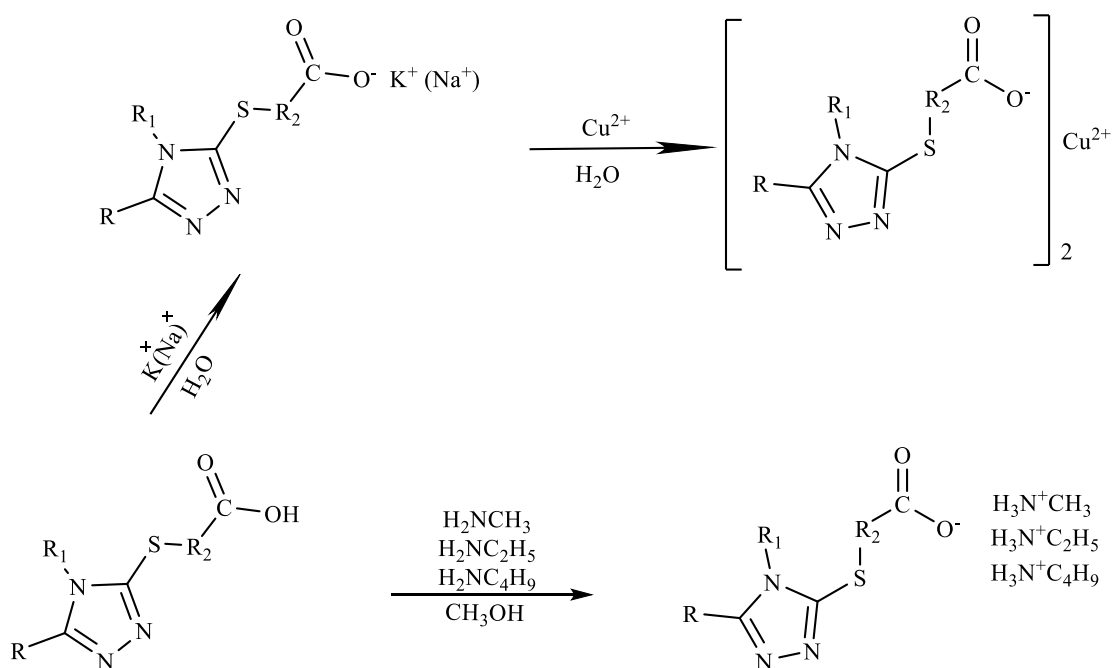


Рис. 1.11 Схема отримання солей 1,2,4-тріазол-3-ілітіо кислот

У процесі подальших досліджень методів синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-ілітіо кислот було виявлено ряд літературних джерел, які описують кілька способів отримання естерів [13, 21, 25]. Наприклад, естери 1,2,4-тріазол-3-ілітіо ацетатних кислот були отримані шляхом реакції відповідного 1,2,4-тріазол-3-тіону з метиловим або етиловим естером хлорацетатної кислоти у присутності еквімолекулярної кількості лугу (рис. 1.12).

З метою досягнення вищих виходів продуктів та підвищення їх чистоти, дослідники використовували інший метод отримання естерів 1,2,4-тріазол-3-ілітіо ацетатних кислот, що передбачав етерифікацію кислот метиловим, етиловим та іншими спиртами за участю каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти. Після завершення реакції надлишок

спирту випаровували, залишок промивали розчином натрій гідрокарбонату та водою, відфільтрували осад та повторно промивали перед сушінням (рис. 1.12).

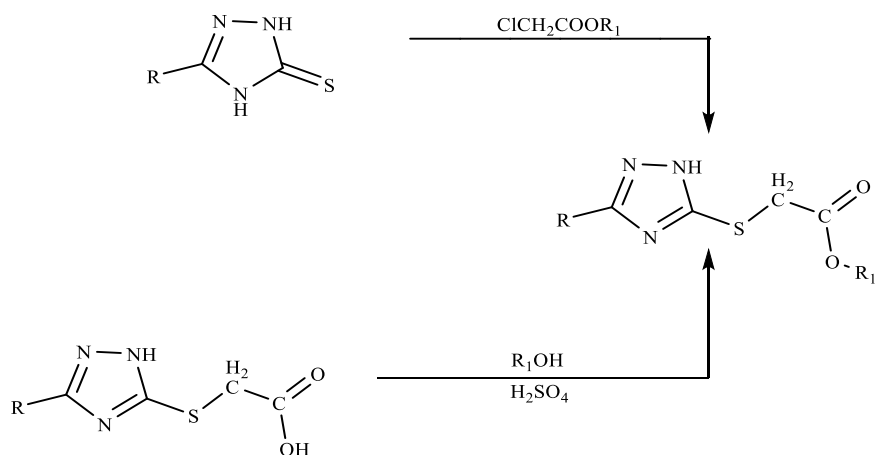


Рис 1.12 Схема синтезу естерів 1,2,4-тріазол-3-ілтію ацетатних кислот

Науковцями Запорізького державного медико-фармацевтичного університету у роботі [30] описуються методи синтезу похідних гетероциклу 1,2,4-тріазолу у поєднанні з піразолом, а саме: кислоти, які були отримані шляхом взаємодії відповідного тіолу з 2-бромпропановою, або 2-бром-3-метилбутановою та етановою кислотами у присутності надлишку водного розчину NaOH. Також, дослідниками [30] адаптовано отримання естерів взаємодією 1,2,4-тріазол-3-тіолу у спиртовому розчині з водним розчином NaOH та спиртового розчину метил-2-бром-3-метилбутаноату, або 2-бромпропаноату (рис. 1.13).

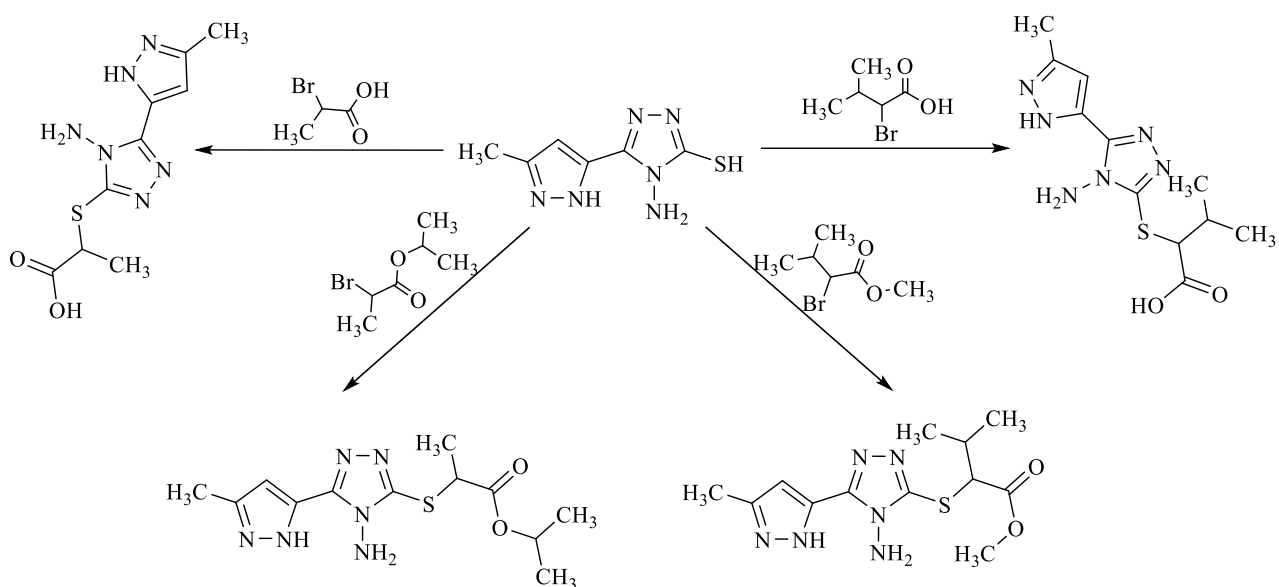


Рис. 1.13 Схема синтезу похідних 4-аміно-5-(3-метил-1*H*-піразол-5-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Варто зауважити, що шляхом поєднання піразолу та 1,2,4-тріазолу у синтезованих сполуках досягнуто ефекту потенціювання анальгетичної активності отриманих речовин.

З метою поглиблення знань щодо різноманітних трансформацій по групі *S*-похідних 1,2,4-тріазолу було проаналізовано наукові джерела, де описано синтез ряду 1,2,4-тріазол-3-ілтію етанамінів [16, 21, 31]. Отримання цього типу сполук може бути здійснене кількома методами. В якості вихідних матеріалів використовують відповідні аміді 1,2,4-тріазол-3-ілтію ацетатних кислот. Процес окиснення амідів до бажаних етанамінів здійснювали в середовищі *i*-пропанолу шляхом додавання надлишку NaBH_4 при кімнатній температурі протягом 5 годин. Цільові сполуки виділяли після нейтралізації реакційної суміші до $\text{pH}=7$ за допомогою ацетатної кислоти (рис. 1.14, Метод А). Щодо другого методу, аміді 1,2,4-тріазол-3-ілтію ацетонітрилу були окиснені за допомогою NaBH_4 в спиртовому середовищі у присутності луку та аморфного нікелю, використаного як каталізатор (рис. 1.14, Метод В).

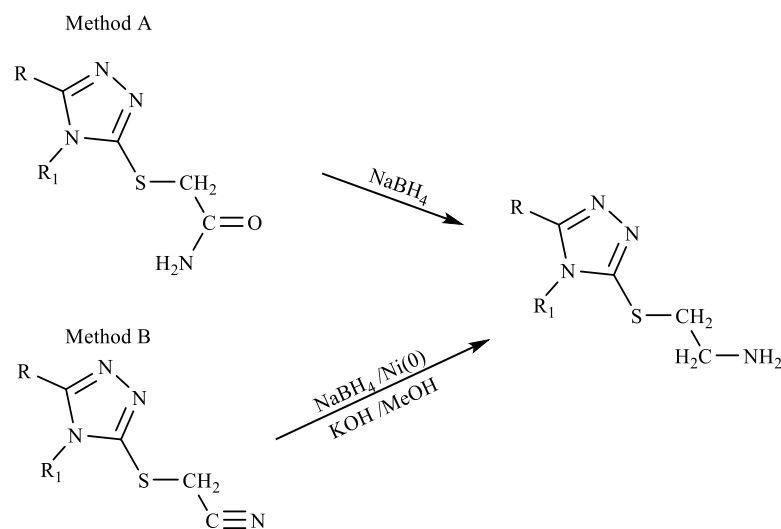


Рис. 1.14 Схема синтезу 1,2,4-тріазол-3-ілтію етанамінів

Значна кількість наукової літератури [21, 33-37] присвячена створенню сполук, що здатні проявляти протитуберкульозну активність, актуальність цієї тематики можна пояснити швидким поширенням та проблематичним лікуванням даного захворювання. Одним з найпоширеніших лікарських засобів, що використовують у терапії туберкульозу є ізоніазид (гідразид ізонікотинової кислоти), але на рівні з протитуберкульозною активністю він проявляє низку побічних ефектів. Науковцями з метою поєднання в одній молекулі фрагментів ізоніазиду та 1,2,4-тріазол-3-тіолу для створення потенційно ефективних та нетоксичних протитуберкульозних агентів була проведена хімічна реакція шляхом 8-годинного кип'ятіння *i*-пропілових естерів 1,2,4-тріазол-3-ілтію ацетатних кислот із гідразидом ізонікотинової кислоти в середовищі *i*-пропанолу з подальшим випаровуванням розчинника [16] (рис. 1.15).

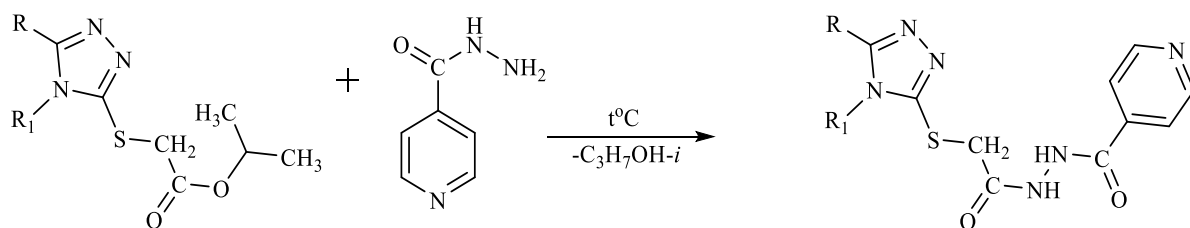


Рис. 1.15 Схема синтезу 1,2,4-тріазол-3-ілтію ацетил ізонікотиногідразидів

З метою розширення знань з теми синтезу похідних 1,2,4-тріазолу опрацьовано публікації [16, 21, 31] у яких наводиться метод отримання 1,2,4-тріазол-3-ілтїо-бензіліден етанамінів. Дані сполуки було отримано реакцією конденсації 1,2,4-тріазол-3-ілтїо етанамінів з ароматичними карбонільними сполуками (4-метилбензальдегід, 2- та 4-гідроксибензальдегід, 4-фторбензальдегід, 2-, 3- та 4-нітробензальдегід, 4-хлорбензальдегід) в середовищі оцтової кислоти (рис. 1.16).

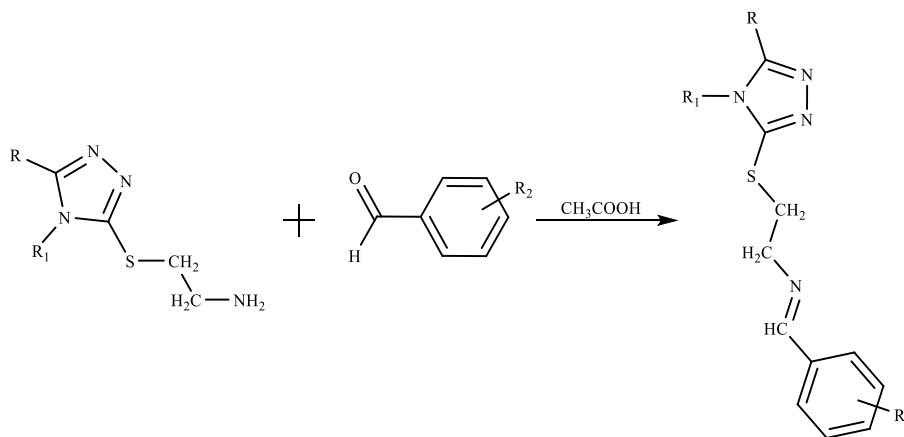


Рис. 1.16 Схема синтезу 1,2,4-тріазол-3-ілтїо-бензіліден етанамінів

Під час подальшого пошуку біологічно активних сполук у ряді похідних 1,2,4-тріазолу, було отримано інформацію щодо методів синтезу гідразидів 1,2,4-тріазол-3-ілтїо ацетатних кислот [33-37]. Цей тип сполук було синтезовано за допомогою гідразинолізу двома різними методами. Перший метод, який позначимо як метод А, включав кип'ятіння відповідних *n*-бутилових естерів 1,2,4-тріазол-3-ілтїо ацетатних кислот у надлишку гідразин гідрату (рис. 1.17). Другий метод, метод В, передбачав синтез цільових гідразидів шляхом взаємодії відповідних 1,2,4-тріазол-3-ілтїо-ацетатних кислот з 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідом (EDC) та гідроксибензотріазолом (HOBT) як активаторами (рис. 1.17). Важливо звернути увагу на зроблені дослідниками висновки, що стосуються виходів продуктів реакції на які впливають умови проходження взаємодії, так і послідовність введення реагентів у реакційну суміш. До того ж, метод В, хоч і складніший з технологічної точки зору, зазвичай призводить до отримання

цільових сполук з меншим виходом порівняно з методом А. Однак він дозволяє отримувати гідразиди безпосередньо з 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот, уникнувши при цьому стадію отримання складних естерів цих кислот (рис. 1.17).

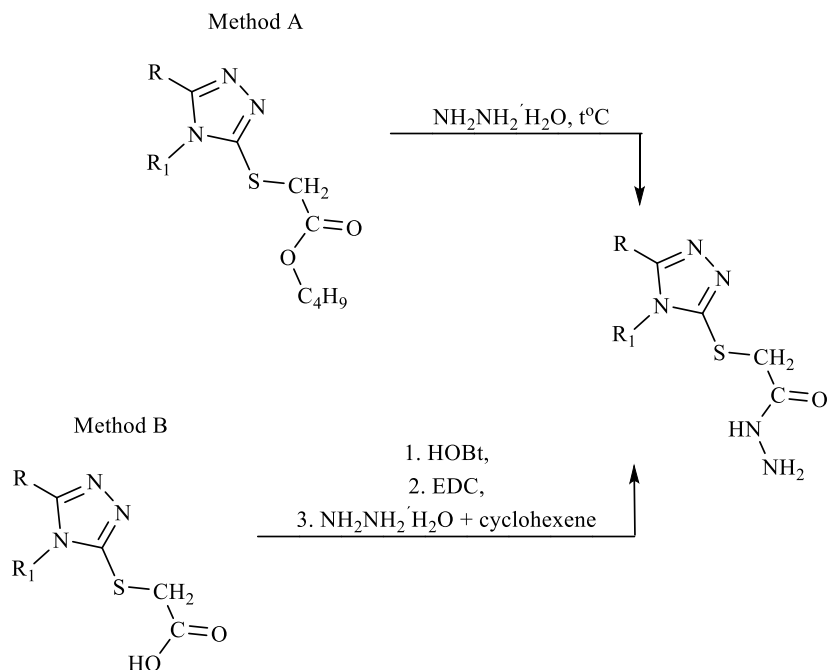


Рис. 1.17 Схема синтезу гідразидів 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот

Далі було розглянуто роботу [38], в якій науковці з метою розширення спектру біологічної активності та зменшення показників гострої токсичності синтезували сполуку у якій було поєднано гетероцикли піразолу, тріазолу та триазину (рис. 1.18). Синтез було реалізовано за наступною методикою: відповідний тіол було піддано реакції з брометаном, а продукт їхньої взаємодії розчиняли у спиртовому розчині калій гідроксиду та охолоджували, після чого додавали дисульфід вуглецю в результаті отримали цільовий продукт.

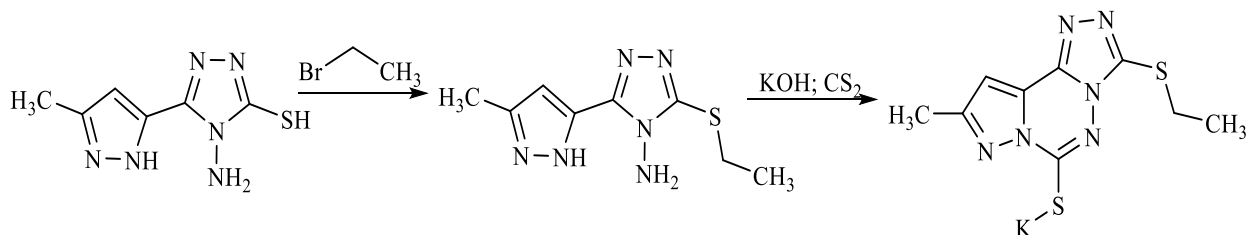
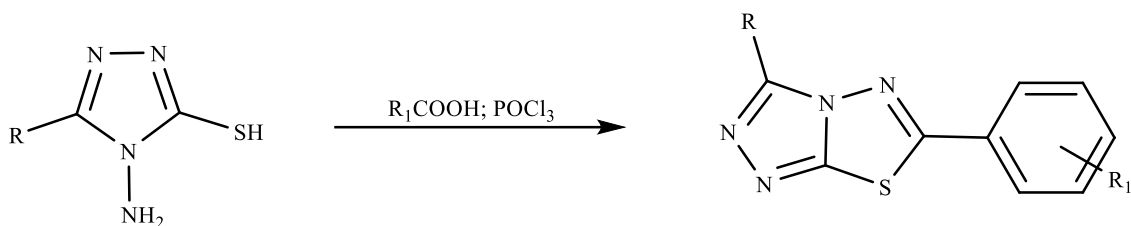


Рис. 1.18 Схема реалізації методики синтезу калій 3-(етилтіо)-9-метилпіразоло [1,5-*d*][1,2,4]тріазоло[3,4-*f*][1,2,4]тріазин-6-тіолату

Продовжуючи тему поєднання 1,2,4-тріазолу з іншими гетероциклами необхідно звернути увагу на роботу [17], що виконали вітчизняні вчені, ними були синтезовані 3,6-дизаміщені 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазолі, шляхом взаємодії відповідних 4-аміно-5-заміщених-1,2,4-тріазол-3-тіолів та заміщеної бензойної кислоти у фосфорилхлориді, далі розчин охолоджувався і нейтралізувався натрій гідрокарбонатом (рис. 1.19).



$R_1 = C_6H_5; C_6H_4-2-OCH_3; C_6H_4-3-OCH_3; C_6H_3-2-Br-5-OCH_3; C_6H_3-2-Br-4-F; C_6H_3-2-Cl-5-NO_2;$

Рис. 1.19 Схема синтезу 3,6-дизаміщених 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазолів

З теми синтезу похідних 1,2,4-тріазолу існує велика кількість наукових публікацій у яких описується метод отримання бензиліден-1,2,4-тріазолів, для реалізації якого необхідно здійснити реакцію між відповідними 1,2,4-тріазолами, що розчинені в 30 мл концентрованої кислоти етанової та відповідного альдегиду [21, 33, 39]. Реакційну суміш залишали за кімнатної температури на 12-24 години та відфільтровували утворені осаді (рис. 1.20).

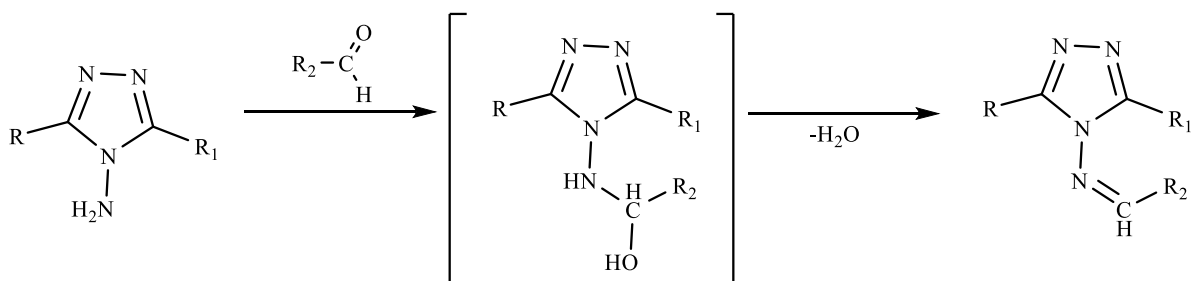


Рис. 1.20 Схема синтезу бензиліден-1,2,4-тріазолів

Особлива увага приділяється дослідженням, які стосуються процесу окиснення атому Сульфуру до шестивалентного стану. Це важливо, оскільки наявність сульфонільної групи у молекулі лікарських засобів, дозволяє йому проявляти високу активність проти *Mycobacterium leprae*, *Plasmodium* та *Pneumocystis carinii* [16, 41]. У хімічному синтезі широко використовуються різні окиснювачі, такі як йод, перекис водню, надкислоти, нітратна кислота і т.д. Наприклад, взаємодія йоду з 1,2,4-тріазол-3-тіонами в лужному середовищі призводить до утворення відповідних *bis*-(1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфідів [16]. Реакція 1,2,4-тріазол-3-тіонів з 68 % розчином нітратної кислоти призводить до відщеплення атома сірки від 1,2,4-тріазолового кільця [16]. У науковій роботі [41] описується окиснення 3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів, що містять двовалентний атом Сульфуру, до шестивалентного стану. Реалізується цей процес шляхом взаємодії з надлишком 33 % розчину перекису водню в концентрованій етановій кислоті при кімнатній температурі або під час нагрівання реакційної суміші (рис. 1.21).

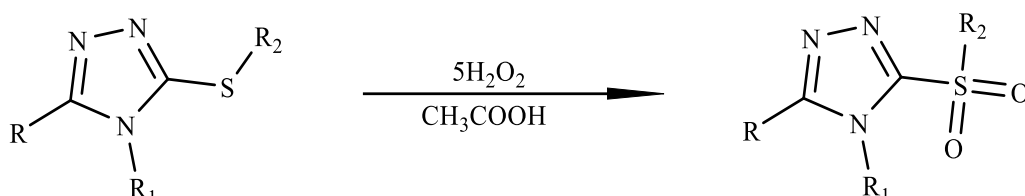


Рис. 1.21 Схема синтезу 3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів

Враховуючи важливі синтетичні можливості похідних 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу та електронодонорний характер екзоциклічних функціональних груп, було досліджено умови синтезу 1,2,4-тріазоло-1,3,4-тіадіазол-6-амінів, які нещодавно були отриманні фармацевтичними дослідниками [42]. Реакція була виконана шляхом взаємодії 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів з різними алкіл- та арилізотіоціанатами у середовищі кислоти ацетатної (рис. 1.22).

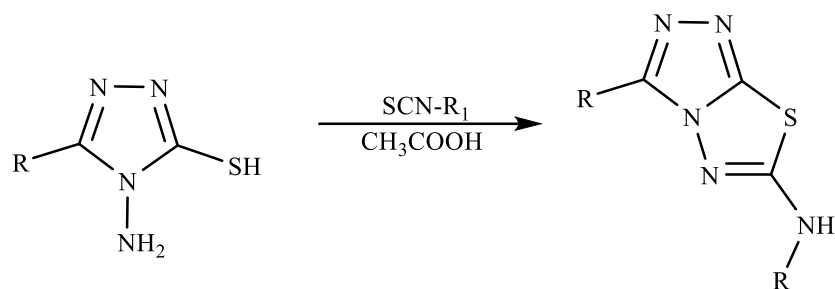


Рис. 1.22 Схема синтезу 1,2,4-тріазоло-1,3,4-тіадіазол-6-амінів

Досліджено можливості використання піперазинового циклу в органічних сполуках для створення біологічно активних продуктів хімічного перетворення. Широко вживаним методом приєднання цього гетероциклу є використання *Boc*-захищеного піперазину. Українські та зарубіжні науковці активно розвивають цю концепцію у своїх роботах [32, 37, 42]. Вивчення практичних можливостей введення піперазинового фрагменту у досліджувані сполуки показало, що 4-аміно-5-(3-*R*-піразол-5-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол виступає як вихідна речовина для цього процесу. Ця речовина перетворюється у 9-*R*-3-(метилтіо)піразоло[1,5-*d*][1,2,4]тріазоло[3,4-*f*][1,2,4]триазин-6-он під час реакції з карбонілдімідазолом у середовищі 1,4-діоксану за умов одночасного захисту тільної групи [42]. Використання трифторометансульфонового ангідриду дозволяє ефективно залучити карбонільний вуглець до реакції з *Boc*-захищеним піперазином. Цей процес включає утворення сульфонату, який потім реагує з піперазином. Після деблокування *Boc*-захисту із застосуванням хлоридної кислоти у середовищі 1,4-діоксану отримують 9-*R*-3-(метилтіо)-6-(піперазин-1-іл)-піразоло[1,5-*d*][1,2,4]тріазоло[3,4-*f*][1,2,4]триазин гідрохлорид (рис. 1.23). Після цього карбонільна група вводиться до структури шляхом реакції з хлорангідрідами алкіл-, арил- та гетерилкарбоновими кислотами у присутності тріетиламіну в дихлорометані [42].

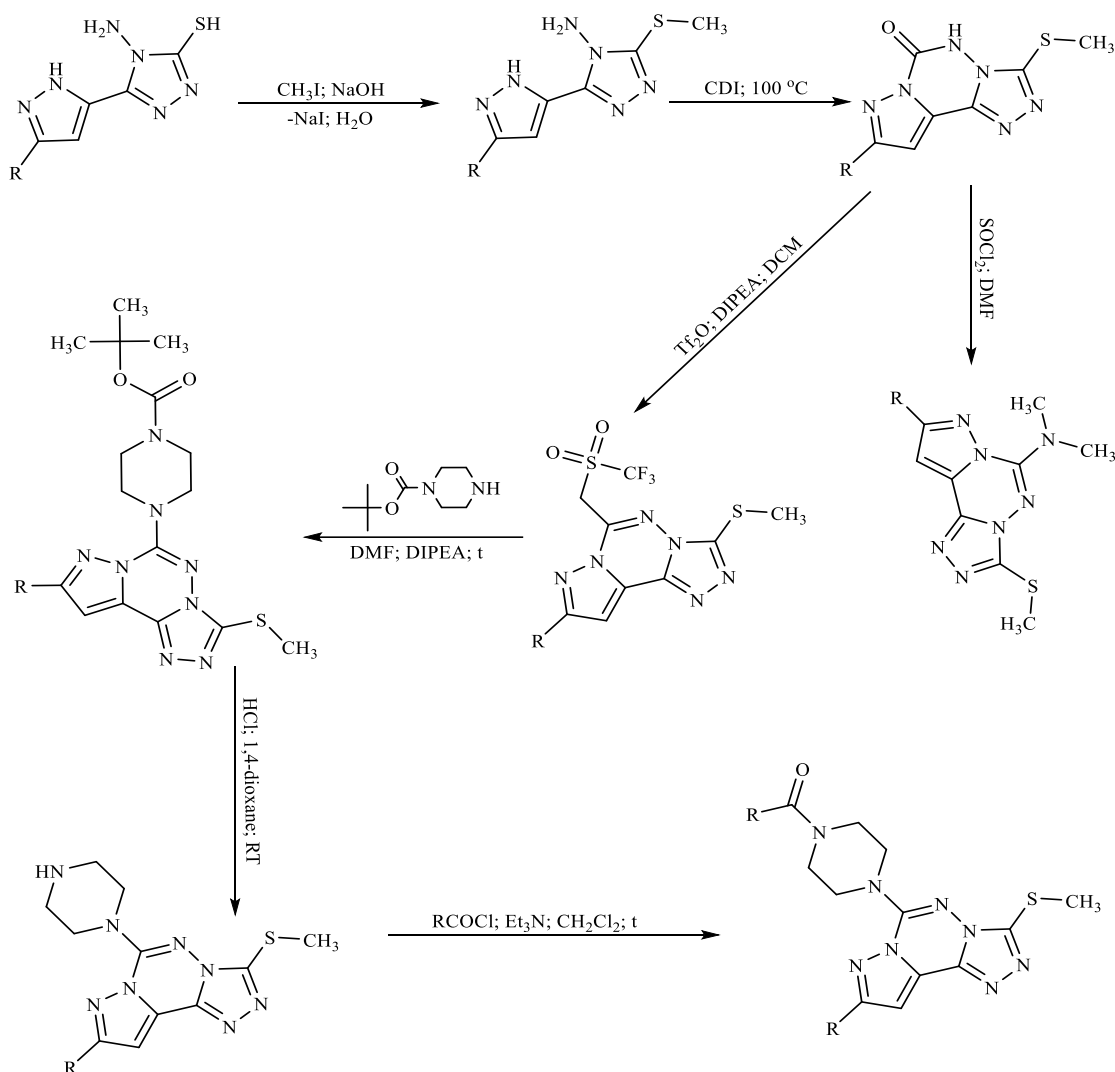


Рис. 1.23 Схема синтезу (4-(9-(4-R)-3-(метилтіо)піразоло[1,5-*d*]-[1,2,4]тріазоло[3,4-*f*][1,2,4]тріазин-6-іл)піперазин-1-іл)(алкіл-, арил-, гетерил)метанонів

1.2 Дослідження видів фармакологічної дії, що здатні проявляти похідні 1,2,4-тріазолу

Похідні 1,2,4-тріазолу є предметом великого інтересу в сучасній фармацевтичній та медичній науці через їх потенційні біологічні властивості та широкий спектр застосувань [3-59, 64-125, 128-134]. 1,2,4-Тріазольна структурна одиниця, що є гетероциклом, виявляє великий потенціал для розробки нових препаратів з антибактеріальною, протигрибковою,

протівірусною, цитостатичною та іншими цікавими фармакологічними властивостями [3-59, 64-125, 128-134].

В останні роки наукова спільнота звернула значну увагу на вивчення біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу та їх потенційного застосування у лікуванні різних захворювань, включаючи рак, інфекційні захворювання, неврологічні розлади [20-37, 45-84]. Ці дослідження надають цінну інформацію для розробки нових лікарських засобів, які мають більшу ефективність та менші побічні ефекти порівняно зі стандартними препаратами.

У цьому огляді проаналізовано останні дослідження біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу [3-59, 64-125, 128-134]. Вивчено їх активність стосовно різних захворювань та механізмів дії, враховуючи результати експериментальних досліджень *in silico*, *in vitro* та *in vivo*. Дослідження, описані в цьому огляді, відображають найновіші досягнення в області фармацевтичних та медичних наук, а також вказують на перспективи подальших досліджень у цьому напрямку [3-59, 64-125, 128-134].

У одній з досліджених наукових публікації [43] іноземні дослідники запевняють, про властивість 1,2,4-тріазол-3-ілітію ацетатних кислот проявляти низькі показники ЛД₅₀, високі показники протизапальної та антигельмінтної активності.

Науковцями ЗДМФУ досліджено антиоксиданту активність (АОА) похідних 1,2,4-тріазолу з різних класів хімічних сполук [11-16, 41-44], встановлено, що введення в структуру алкіл похідних 1,2,4-тріазолу аміногрупи, або фенільного замісника, супроводжується підвищенням АОА. Також, встановлено протилежну закономірність при наявності у четвертому положенні 1,2,4-тріазолового ядра метильних або етильних груп, а саме зниження АОА. Цими ж дослідниками підтверджено здатність солей 1,2,4-тріазол-3-ілітію ацетатних кислот проявляти стреспротекторні властивості в моделі гострого іммобілізаційного стресу [32].

На сьогоднішній день існує велика кількість наукових робіт де за основу взято результати QSAR досліджень. Наприклад, у одному з наукових джерел [45] використано QSAR моделювання для прогнозування антиракової біологічної активності проти патологічних клітин раку підшлункової залози декількох сполук на основі похідних 1,2,4-тріазолу. Оцінювалися ключові статистичні показники, що були отримані за допомогою різних інструментів та різних дескрипторів. Моделі MLR, MNLR та ANN продемонстрували хорошу стабільність та прогностичну здатність на однаковому наборі дескрипторів. Спостерігається сильна кореляція між експериментальними та спрогнозованими показниками біологічної активності, що свідчить про валідність та якість розробленої у цій роботі моделі QSAR. Результатом даної роботи є підтвердження протиракової активності похідних 1,2,4-тріазолу.

Для визначення фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу активно використовується ADME аналіз сполук на базі безкоштовного програмного забезпечення SwissADME [10]. У літературних джерелах описується, що за допомогою цього online-сервісу на основі схожості досліджуваних сполук з лікарськими засобами вивчається відповідність декільком правилам, серед яких особливе значення має правило "п'яти Ліпінського" [9-11, 39, 42]. Також, у аналізі враховуються різні властивості ADME, такі як молекулярна маса, топологічна площа полярної поверхні, кількість донорів та акцепторів водневих зв'язків, прогнозована розчинність у воді, проникність сполук через гематоенцефалічний бар'єр, прогнозований метаболізм та детоксикація ксенобіотиків шляхом інгібування цитохрому P450 [9-11, 39, 42].

Продовжуючи огляд наукових публікацій з теми прогнозування показників біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу, увагу привернули роботи у яких описано методи дослідження показників гострої токсичності за допомогою комп'ютерних сервісів, які відкривають нові можливості для швидкого та ефективного оцінювання безпеки хімічних речовин, сприяючи прискоренню процесу розробки нових продуктів та зменшенню використання

моделей дослідження на тваринах [16, 41]. Варто зауважити, що отримані результати дослідження є релевантними.

Завершуючи тематику скринінгу біологічних характеристик похідних 1,2,4-тріазолу *in silico* зроблено висновок, що їх використання є актуальним і необхідним при виконанні дисертаційної роботи та буде реалізовано на етапі, який передує дослідженням *in vitro* та *in vivo*.

Досліджено літературні джерела у яких описано відомості [46] про здатність похідних 1,2,4-тріазолу проявляти значну селективну цитотоксичність стосовно клітинних ліній MCF-7 і A-549. Іншими науковцями [47] здійснено дослідження *in vitro* цитотоксичної активності синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу, що мають у своїй будові фенільні замісники, було оцінено їх дію проти трьох видів клітин раку людини, а саме MCF-7, Hela і A549, з використанням МТТ-аналізу. Отримані результати свідчать про здатність проявляти високу або помірну антипроліферативну дію. На основі досліджень SAR було встановлено, що наявність електронегативних замісників по фенільному кільці, а також наявність карбонільної групи, призводить до збільшення цитотоксичної активності сполук.

Дослідження похідних 1,2,4-тріазолу на цитотоксичну активність останні роки набуло розповсюдження. Наприклад, у експериментальній статті [20] описано скринінг похідних цього гетероциклу проти клітин раку ободової кишки людини. За отриманими результатами виявлено, що одна зі сполук, а саме 1,2,4-тріазол-3-тіол, проявила цитотоксичну активність, яка еквівалентна стандартному препарату порівняння вінбластину. Можна зробити висновок, що похідні 1,2,4-тріазолу можуть входити у склад антибіотиків для підвищення їх чутливості, які стимулюють лікування онкологічних захворювань та викликають апоптоз клітин раку ободової кишки людини.

У своїх роботах [14-21, 44-76, 121-124] вчені підтверджують дані про здатність похідних 1,2,4-тріазолу проявляти протимікробну, протигрибкову, противірусну та антиоксидантну активності.

У процесі дослідження залежності зміни спектру фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу від його поєднання з іншими гетероциклами дослідники у науковій публікації [48] вказують, що його поєднання з індолом значно підвищує активність стосовно *Candida albicans*.

У науковій статті [49] наводиться інформація, що синтетичні сполуки у структурі яких поєднуються гетероцикли 1,2,4-тріазолу з піридином здатні проявляти високі показники протизапальної, знеболювальної та жарознижуючої дії.

Групою вчених у дослідницькій роботі [50] наведені відомості про створення сполук, а саме похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що здатні одночасно проявляти антисудомну, антиоксидантну дію та перевищують активність референс препаратів у декілька разів.

У літературних джерелах наявні відомості стосовно протитуберкульозної активності похідних 1,2,4-тріазолу, наприклад, вченими описано дослідження (2-(5-((теофілін-7-іл)метил)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)ізонікотиногідразиду на даний вид активності та отримано високі показники біологічної дії [35]. Позитивну антибактеріальну дію вивчали в експерименті на кроликах, які були штучно інфіковані патогенним штамом *M. bovis*. Порівняльний аналіз гістологічних змін при лікуванні туберкульозу синтезованою сполукою та ізоніазидом дозволили встановити, що досліджувана речовина здатна проявляти високі показники протитуберкульозної активності.

У одній з наукових робіт [18] був оцінений фармакологічний потенціал похідних 1,2,4-тріазолу та вивчено вплив різних замісників на антимікробну, антиоксидантну та антиуреазну активність. З результатів фармакологічних досліджень можна зробити висновок, що заміщення метоксигрупи збільшує антибактеріальну активність, тоді як введення нітрогрупи у *para*-розташуванні насиченого кільця підвищує протигрибкову активність. Введення альдегіду та метилу у *para*-положення по ароматичному кільці може збільшити як антиуреазну, так і антиоксидантну активність. Заміщення

p-альдегідної та *o*-гідроксильної груп по ароматичному кільці може підвищити цитостатичну активність проти клітин лінії НСТ116.

У літературних джерелах існують відомості [19] стосовно синтезованої серії молекулярних гібридів індол-1,2,4-тріазолу, які було вивчено на антибактеріальну активність. Дослідження, що було здійснено *in vitro*, вказує на їх здатність проявляти високі показники антибактеріальної активності проти штамів грам-негативних бактерій, зі значеннями DIZ (діаметр зони інгібування) у діапазоні 11-15 мм та значенням МІК приблизно 65 мкг/мл. Тим часом їх антифунгіцидна оцінка показала вищу активність, особливо проти *Candida tropicalis*, з МІК значенням на рівні 2 мкг/мл для більшості досліджуваних сполук. Крім того, результати дослідження антибактеріальної та протигрибкової активностей свідчать про значний вплив *n*-бензилового замісника на проявлення цих типів біологічної дії.

Підсумовуючи вищенаведене, можна зробити висновок, що подальші синтетичні перетворення на основі сполук, що є похідними 1,2,4-тріазол-3-тіону, також з урахуванням поєднання синтезу з реалізацією ADME-аналізу, проведенням біологічного скринінгу та побудови SAR і QSAR моделей є актуальним, що і стало метою побудови дизайну подальших досліджень. Також, варто відзначити, що інформація щодо вивчення синтетичних та біологічних властивостей 2,4- та 3,4-диметоксифенільних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, практично, відсутня.

За результатами здійсненого аналізу літературних джерел опубліковано наукову працю [7].

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ, РЕСИНТЕЗ ТА МОДИФІКАЦІЯ МОЛЕКУЛ

5-(2,4-, 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-3*H*-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ОТРИМАНИХ РЕЧОВИН

2.1 Синтез, ресинтез 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей

З літературних джерел відомо, що синтез 1,2,4-тріазол-3-тіонів з відповідних карбонових кислот є нескладним в реалізації, а отримані сполуки володіють низькою токсичністю, при цьому є можливість використати широкий ряд замісників при С₅ атомі гетероциклу [17-29, 70-95]. Також з наукової літератури [7-14, 126-132] було виявлено, що приєднання метоксифенільних замісників розширює спектр фармакологічної активності синтезованих сполук. Тому на основі літературних даних [17-29, 70-95] було адаптовано методику синтезу та отримано ряд 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів [27-29, 126-132], варто зауважити, що 5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон був синтезований раніше іншими науковцями, але при виконанні цього дослідження його було ресинтезовано з використанням іншого методу отримання, що вплинуло на збільшення кількості цільового продукту.

Для виконання поставленої мети, а саме з метою отримання 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (сполуки **2.7**, **2.8**, рис. 2.1) на першому етапі отримано бутилові естери 2,4- та 3,4-диметоксибензойних кислот (сполуки **2.1**, **2.2**, рис. 2.1). Естерифікацію кислот (сполуки **1.1**, **1.2**, рис. 2.1) реалізовували взаємодією з *n*-бутиловим спиртом при наявності каталітичної кількості кислоти сульфатної. На другому етапі отримано відповідні гідразиди (сполуки **2.3**, **2.4**, рис. 2.1) шляхом дії надлишку водного розчину гідразин гідрату в спиртовому середовищі на вищезазначені естери (сполуки **2.1**, **2.2**, рис. 2.1). Далі при нагріванні гідразидів (сполуки **2.3**,

2.4, рис. 2.1) з амоній тиоціанатом у кислому середовищі отримано 2-(2,4- та 3,4-диметоксибензоїл)гідразин-1-карботіоаміди (сполуки **2.5**, **2.6**, рис. 2.1). На наступній стадії здійснено циклізацію гідразинокарботіоамідів (сполуки **2.5**, **2.6**, рис. 2.1) при кип'ятінні їх протягом двох годин у двомольному водному розчині натрій гідроксиду. На останньому етапі синтезу отримані розчини нейтралізовано кислотою ацетатною, осаді цільових продуктів відфільтровано. При цьому з високими показниками виходів отримано 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони (сполуки **2.7**, **2.8**, рис. 2.1).

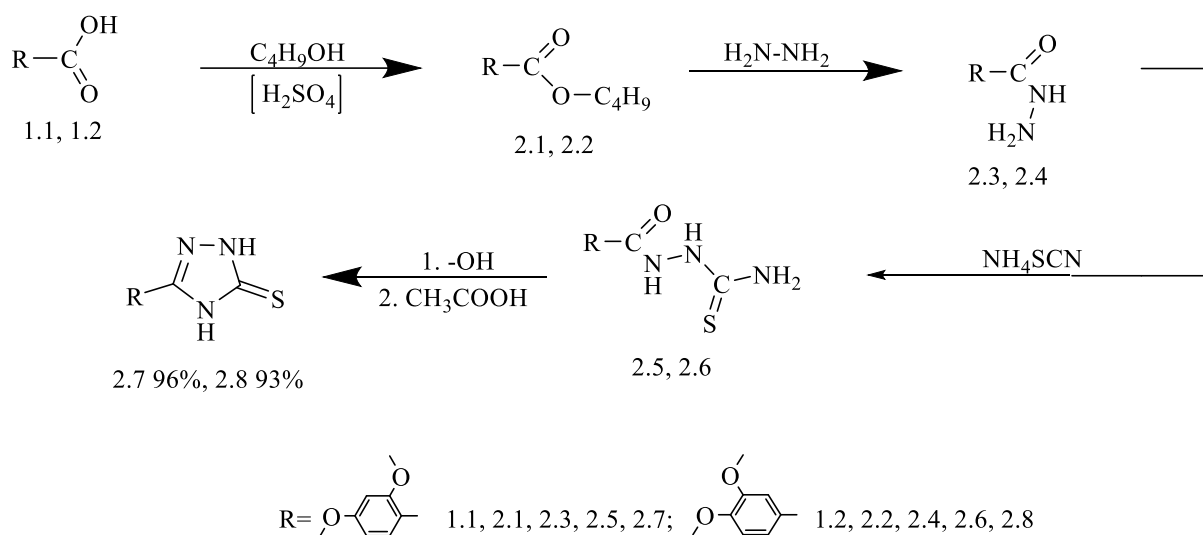


Рис. 2.1 Схема синтезу 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (**2.7-2.8**)

Синтезовані речовини (сполуки **2.7**, **2.8**) являють собою кристалічні речовини білого кольору нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках та водних розчинах лугів. Для аналізу 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони (сполуки **2.7**, **2.8**, рис. 2.1) перекристалізовані з кислоти ацетатної.

Будову синтезованих тіонів підтверджено шляхом використання елементного аналізу (дод. А, табл. А.2), ІЧ-спектроскопії (дод. А, табл. А.3), ¹Н ЯМР-спектроскопії (дод. А, табл. А.4), а також подальшими

перетвореннями. Індивідуальність сполук **2.7**, **2.8** встановлено хроматографічно (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (сполуки **2.7**, **2.8**, рис. 2.2) наявні смуги поглинання C=S-груп – 1164-1129 cm^{-1} , -C=N-груп – 1609-1563 cm^{-1} , смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1514-1487 cm^{-1} , а також інтенсивні смуги при 2826-2823 cm^{-1} , що можуть спричинятися O-CH₃-групами [4, 14, 16, 21, 27, 41, 42].

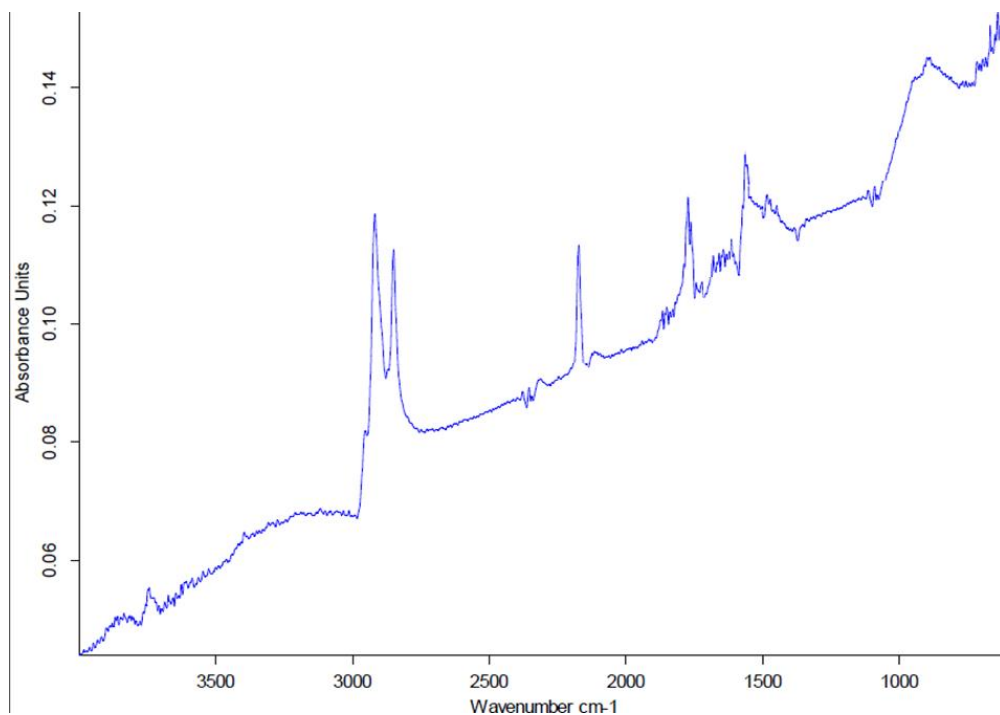


Рис. 2.2 ІЧ-спектр 5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (**2.7**)

В ¹H ЯМР-спектрах тіонів (сполуки **2.7**, **2.8**, рис. 2.3) присутні мультиплетні сигнали ароматичних протонів при 6.67-7.81 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.83-3.90 м.ч. [133].

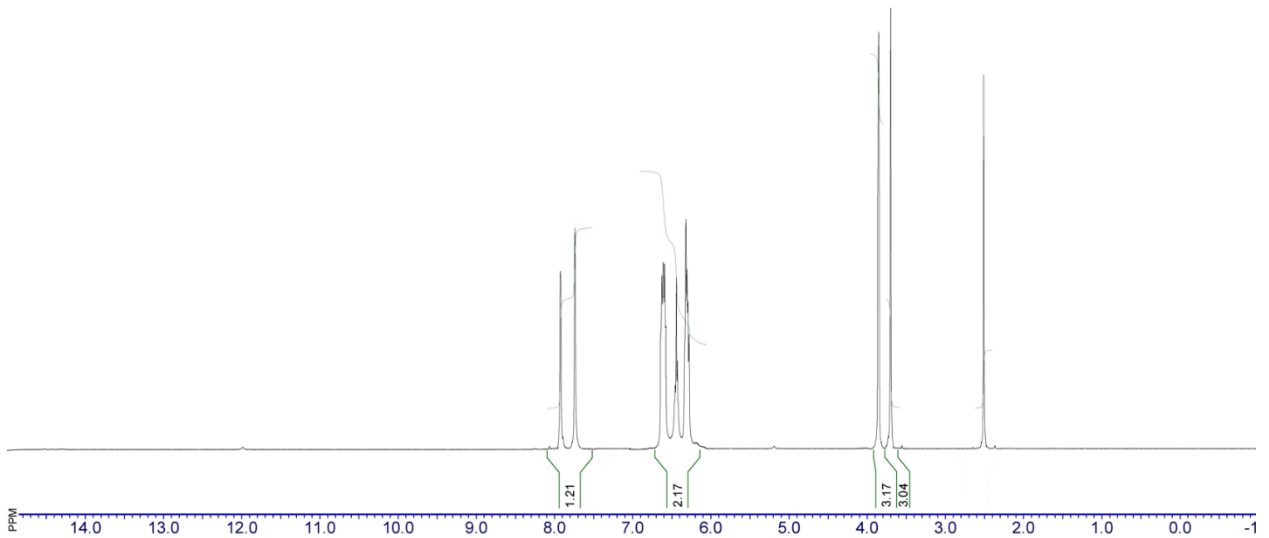


Рис. 2.3 ^1H ЯМР-спектр 5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7)

Індивідуальність синтезованих сполук доведено за допомогою хромато-мас-спектрометрії (рис. 2.4). При цьому в кожному випадку виявлено лише один пік, що відповідає молекулярній масі продукту взаємодії m/z^+ (+1 а.о.м.).

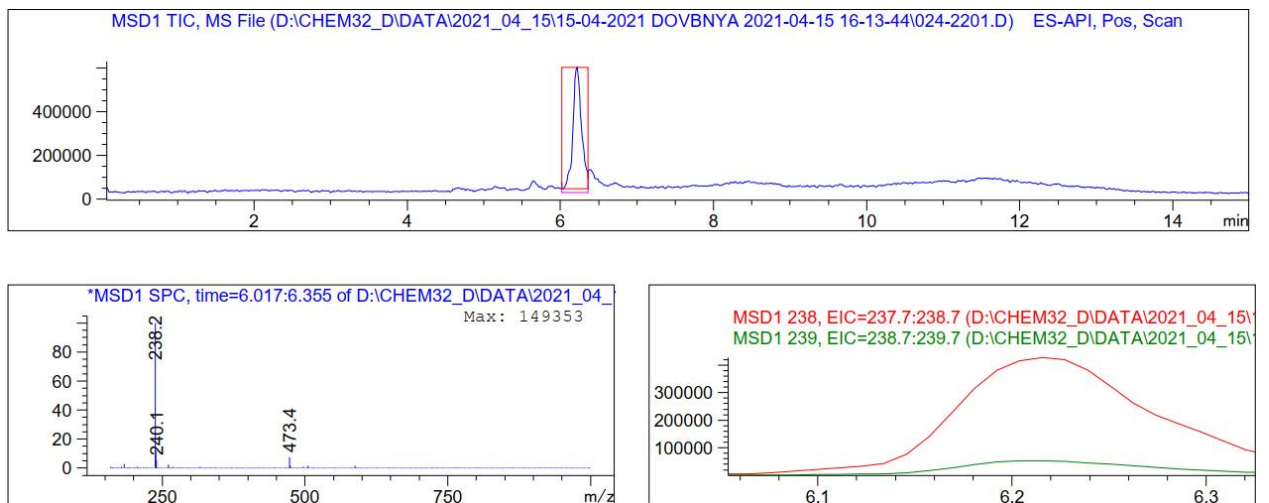


Рис. 2.4 Спектр ВЕРХ-МС 5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7)

2.2 Синтез 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазолів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей

Під час опрацювання літературних джерел [1, 4, 8, 22, 23] стало відомо, що шляхом реалізації реакції алкілування розширюється спектр фармакологічної активності 1,2,4-тріазол-3-тіонів, тому отримані раніше 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони (сполуки **2.7**, **2.8**, рис. 2.5) піддано даній взаємодії. Алкілування 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (сполуки **2.7**, **2.8**, рис. 2.5) здійснювалось взаємодією тіонів **2.7**, **2.8** з галогеналканами (йодметан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан) в середовищі метанолу за присутності еквімолярної кількості лугу.

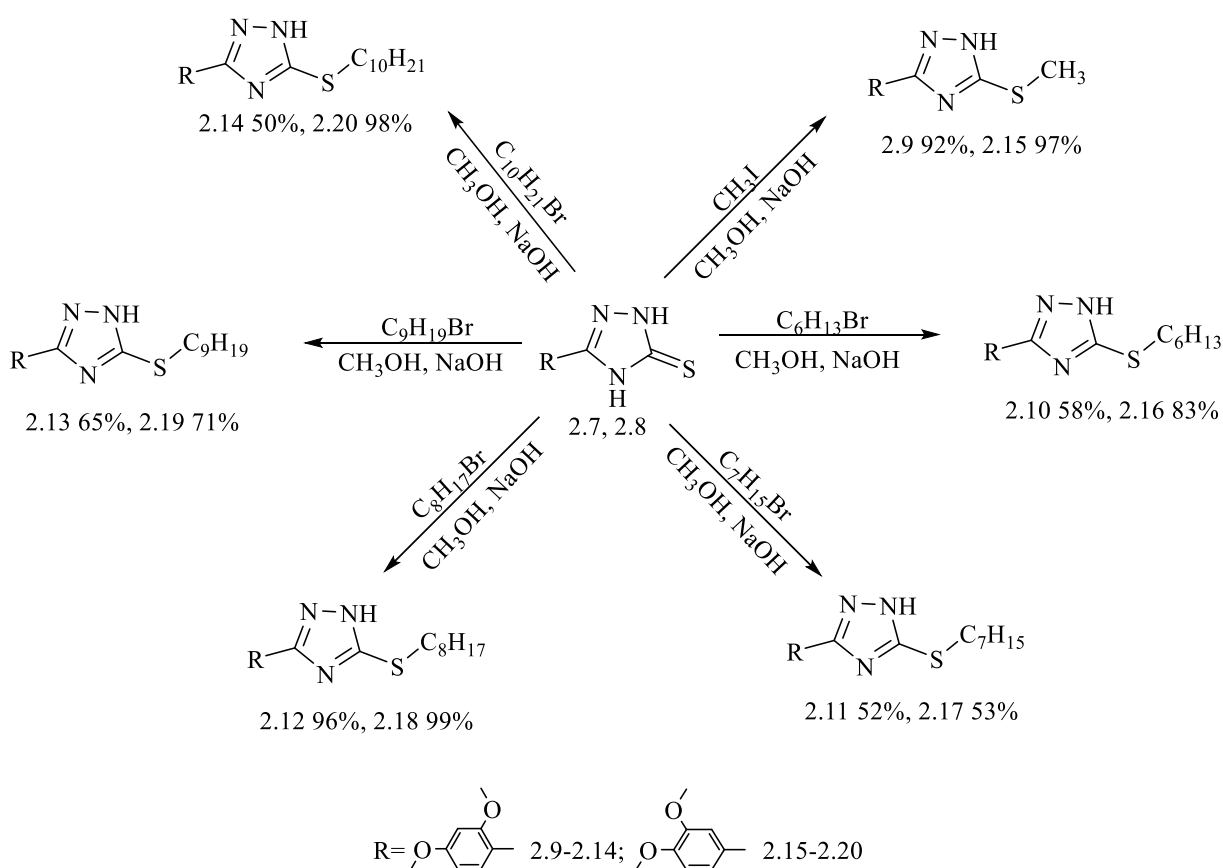


Рис. 2.5 Схема синтезу 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазолів (2.9-2.20)

Отримані 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазоли (сполуки **2.9-2.20**) являють собою кристалічні речовини жовтого (**2.15, 2.20**), помаранчевого (**2.12, 2.14, 2.17-2.19**) або коричневого (**2.9-2.11, 2.13, 2.16**) кольору, малорозчинні в воді і водних розчинах лугів, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені перекристалізацією із суміші етанол : вода 3:1.

Будову синтезованих 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазолів (сполуки **2.9-2.20**) підтверджено шляхом використання елементного аналізу (дод. А, табл. А.6), ІЧ-спектроскопії (дод. А, табл. А.7) та ¹Н ЯМР-спектроскопії (дод. А, табл. А.8). Індивідуальність сполук **2.9-2.20** встановлено хроматографічно (дод. А, табл. А.5).

ІЧ-спектри сполук 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазолів (сполуки **2.9-2.20**, рис. 2.6) мають смуги поглинання О-СН₃-груп у межах 2830-2824 см⁻¹, С-S-груп – 696-653 см⁻¹, -C=N-груп – 1580-1555 см⁻¹, смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1520-1480 см⁻¹, а також на відміну від спектрів вихідних тіонів **2.7, 2.8** містять смуги поглинання симетричних СН₂-груп при 2875-2847 см⁻¹, асиметричних СН₂-груп при 2935-2915 см⁻¹, симетричних СН₃-груп при 2859-2857 см⁻¹, асиметричних СН₃-груп 2975-2950 см⁻¹, що вказує на проходження реакції алкілування [4, 14, 16, 21, 27, 41, 42].

¹Н ЯМР спектри 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазолів (сполуки **2.9-2.20**) характеризуються наявністю мультиплетних сигналів ароматичних протонів при 6.67-7.82 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.78-3.92 м.ч, триплетних сигналів СН₃-груп при 0.87-0.93 м.ч., також, мультиплетних сигналів при 1.23-1.64 м.ч., що характеризують групи -СН₂- і підтверджують реакцію алкілування. Також зафіксовано триплетні сигнали тіометиленової групи при 2.49-2.96 м.ч., які підтверджують, що реакція алкілування відбувається по атому Сульфуру [133].

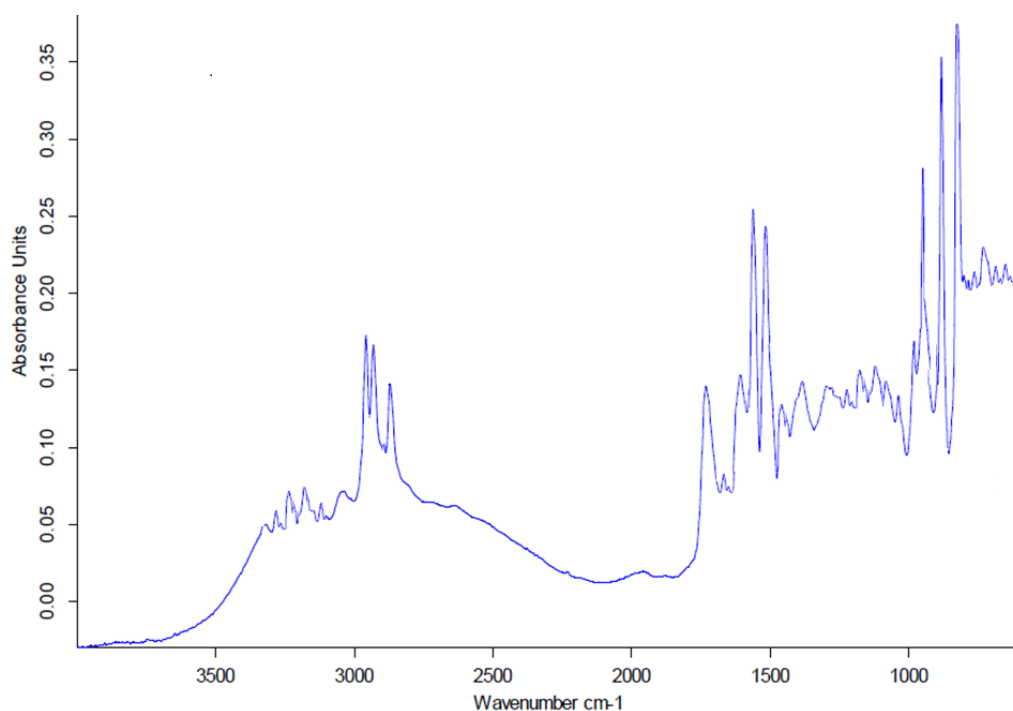


Рис. 2.6 ІЧ-спектр 5-(3,4-диметоксифеніл)-3-(нонілтіо)-3Н-1,2,4-тріазолу (**2.19**)

Індивідуальність синтезованих сполук доведено за допомогою хромато-мас-спектрометрії (рис. 2.7). При хроматографуванні зразків сполук **2.9-2.20** в кожному випадку виявлено лише один пік, що відповідає молекулярній масі продукту взаємодії m/z^+ (+1 а.о.м.).

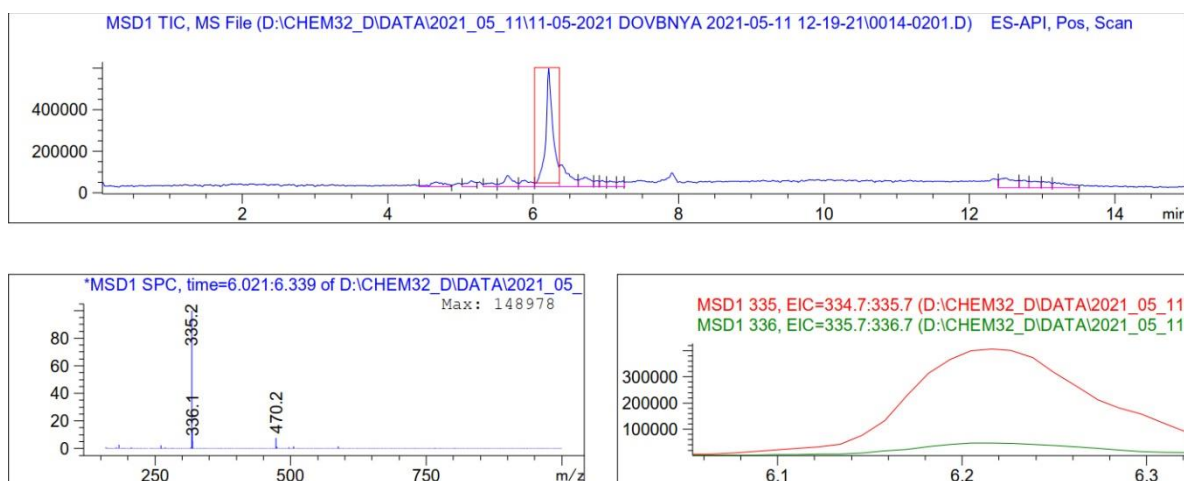


Рис. 2.7 Спектр ВЕРХ-МС 5-(3,4-диметоксифеніл)-3-(гептилтіо)-3Н-1,2,4-тріазолу (**2.17**)

2.3 Отримання, будова та фізико-хімічні властивості 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів

Не можна залишити без уваги роботи науковців [14-16, 21, 31, 41] у яких наведено результати фармакологічної активності 5-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетонітрилів. Але недостатньо вивчено фармакологічну активність в ряді 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів. Тому синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів мають наукову новизну, теоретичну та практичну значимість.

Для отримання 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (сполуки **2.21-2.31**, рис. 2.8) здійснено взаємодію відповідних галогенонітрилів (хлорацетонітрил, 3-хлорпропанонітрил, 4-хлорбутанонітрил, 2-хлорбензонітрил, 4-аміно-2-хлорбензонітрил, 3-(хлорметил)бензонітрил) з 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонами у лужно-спиртовому середовищі, під впливом недовготривалого нагрівання за невисокої температури. Варто відзначити, що наявність лужного середовища може призводити до гідролізу нітрильної групи, що в даному випадку є небажаним. Час проходження синтетичних перетворень контролювали хроматографічно, а також візуально за утворенням осаду натрій галогенідів, які є нерозчинними в середовищі метанолу.

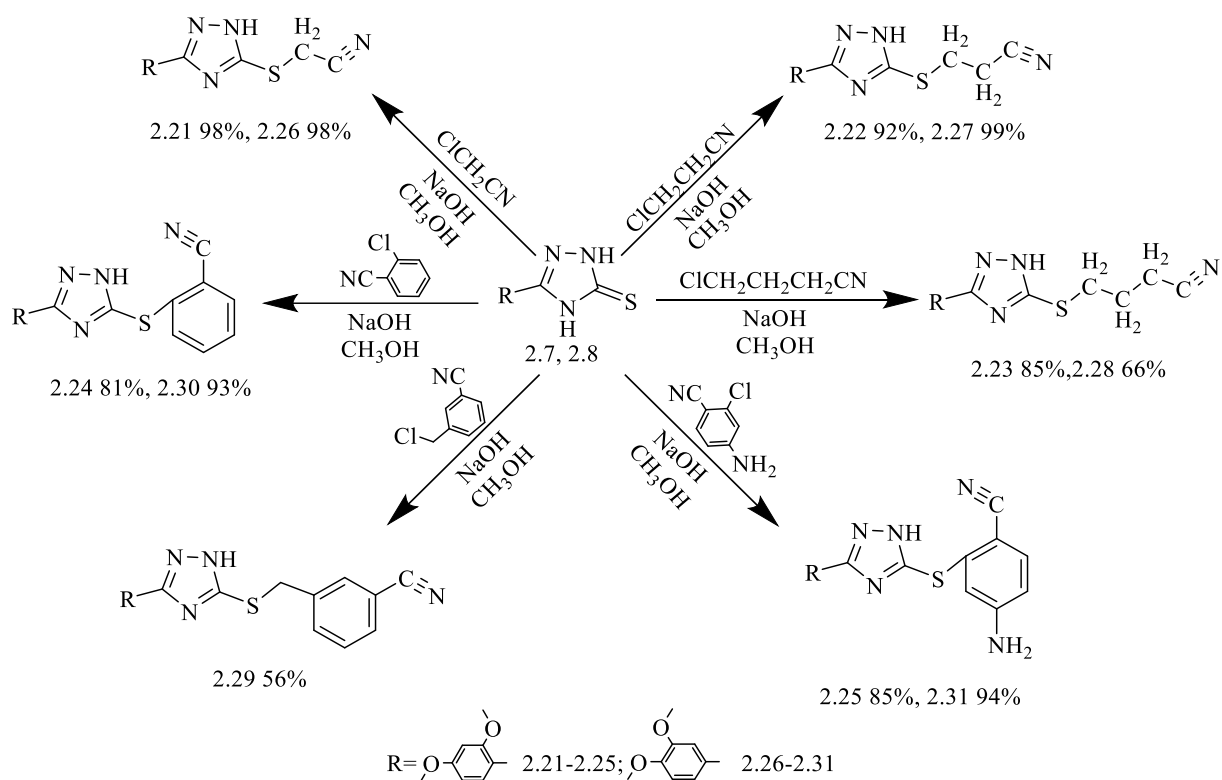


Рис. 2.8 Схема синтезу 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (сполуки **2.21-2.31**)

Синтезовані 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрили (сполуки **2.21-2.31**) являють собою кристалічні речовини жовтого (**2.21**, **2.27**, **2.31**), білого (**2.22**, **2.30**), помаранчевого (**2.23**, **2.29**), коричневого (**2.24**, **2.25**, **2.28**), темно-коричневого (**2.26**) кольору, мало розчинні у воді, розчинні у розчинах лугів, а також в органічних розчинниках і в розчинах мінеральних кислот. Для аналізу речовини (сполуки **2.21-2.31**) перекристалізовані з етанолу.

Будову синтезованих 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (сполуки **2.21-2.31**) підтверджено шляхом використання елементного аналізу (дод. А, табл. А. 10), ІЧ-спектроскопії (дод. А, табл. А. 11) та ^1H ЯМР-спектроскопії (дод. А, табл. А. 12). Індивідуальність сполук встановлено хроматографічно (дод. А, табл. А. 9).

ІЧ-спектри сполук 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (сполуки **2.21-2.31**, рис. 2.9)

додатково до характерних тіонам **2.7**, **2.8** смуг, мають чіткі смуги коливань нітрильних груп CN при 2270-2210 cm^{-1} , ножичні смуги при 2870-2840 cm^{-1} і при 2950-2915 cm^{-1} , що вказують на наявність в структурі молекул метиленових груп, а також смуги притаманні ароматиці та C=N-групам в циклі в межах відповідно 1530-1505 і 1596-1550 cm^{-1} [4, 14, 16, 21, 27, 41, 42].

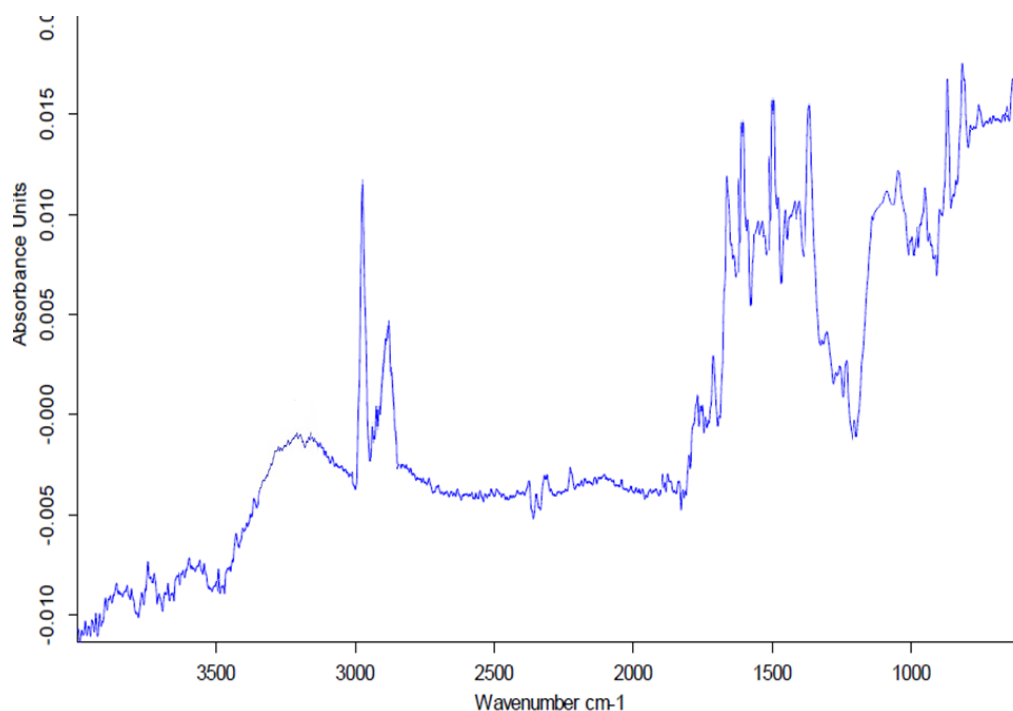


Рис. 2.9 ІЧ-спектр 2-(((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрилу (**2.29**)

^1H ЯМР спектри 2-(((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (сполуки **2.21-2.31**, рис. 2.10) характеризуються наявністю мультиплетних сигналів ароматичних протонів при 6.67-7.95 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.80-3.90 м.ч. Також зафіксовано синглетні сигнали тіометиленової групи при 2.60-3.70 м.ч., що підтверджують реакції алкілювання по атому Сульфуру [133].

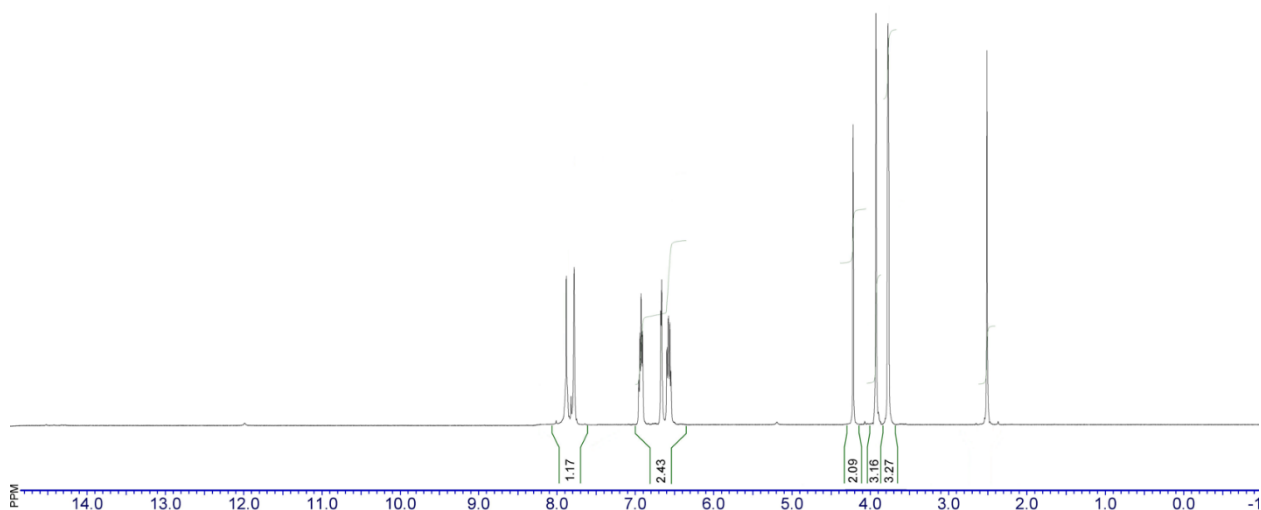


Рис. 2.10 ^1H ЯМР-спектр 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилу (**2.21**)

Індивідуальність синтезованих сполук доведено за допомогою хромато-мас-спектрометрії (рис. 2.11). При цьому виявлено лише один пік, що відповідає молекулярній масі продукту взаємодії m/z^+ (+1 а.о.м.).

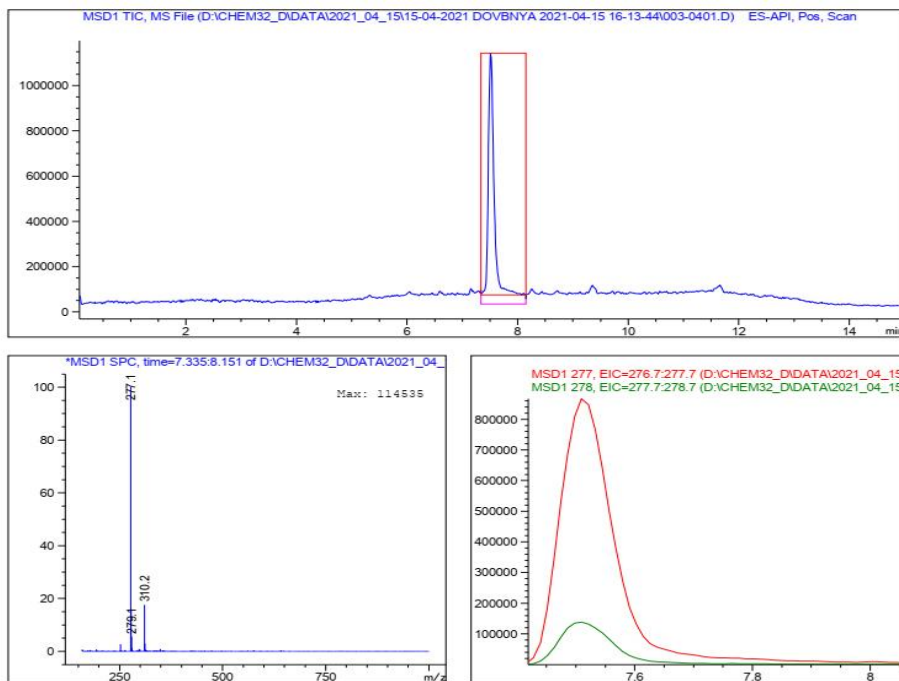


Рис. 2.11 Спектр ВЕРХ МС 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилу (**2.21**)

2.4 Отримання, дослідження методик синтезу та підтвердження будови 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, пропанових, бензойної кислот

Аналіз сучасної літератури [7, 16, 24-27, 41, 42] вказує на перспективність пошуку біологічно активних речовин серед 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, пропанових, бензойних кислот. Аналіз робіт [7, 14, 15, 25, 27-29, 61, 126-132] вказує, що сполуки, які містять 2-, 3-, 4-метоксифенільні та 3,4,5-триметоксифенільні замісники є високоактивними протимікробними, протигрибковими агентами і можуть бути основою для створення перспективних лікарських засобів. При цьому заміна аліфатичного фрагмента на фенільний практично завжди супроводжується підвищенням біологічної активності, що пояснюється наявністю додаткового електронного супряження, обумовленого електронною густиною ароматичного фрагменту. При цьому недостатньо вивчено фармакологічну активність в ряді 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, -пропанових, -бензойних кислот. Отже, синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, що містять 2,4- та 3,4-диметоксифенільні замісники мають наукову новизну, теоретичну та практичну значимість.

В ході виконання практичної частини синтезовані 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні, -пропанові, -бензойна кислоти (сполуки **2.32-2.36**, рис. 2.12). Отримання даного класу сполук здійснювали за двома методиками. В першому випадку отримання ацетатних кислот здійснено реакцією між 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонами (**2.7, 2.8**) та кислотою монохлорацетатною в лужному середовищі. Як розчинник було взято суміш води та диметилформаміду в співвідношенні 1:1.

Другий метод використано для створення відповідних -ацетатних, -пропанових, -бензойної кислот та заснований на взаємодії 2-((5-(2,4- та 3,4-ди-

метоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацетато, -пропано, -бензо)нітрилів з кислотою хлоридною, як розчинник використовували воду (рис. 2.12).

Гідролізу нітрильної групи присвячено велику кількість наукових праць нашої синтетичної школи [21, 25, 31, 41]. Попередніми дослідниками відпрацьовано ефективну методику селективного відновлення саме нітрильної групи, при чому з початку для отримання цільових карбонових кислот проводили дослідження як лужного, так і кислотного гідролізу. Останній підхід виявився більш ефективним.

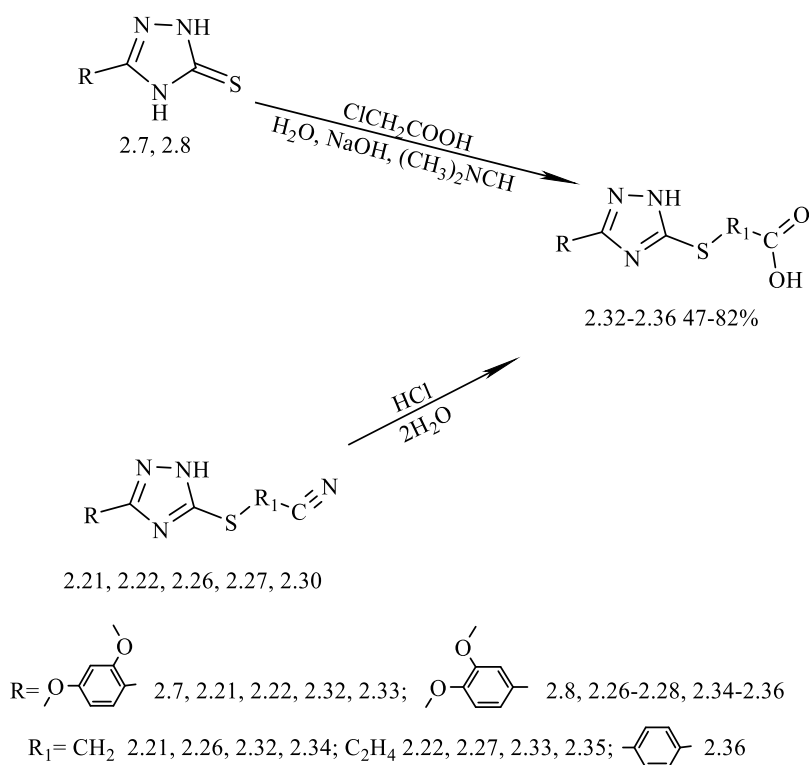


Рис. 2.12 Схема синтезу 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, -пропанових, -бензойної кислот (сполуки **2.32-2.36**)

Отримані 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-ацетатні, -пропанові, -бензойна кислоти (сполуки **2.32-2.36**) являють собою кристалічні речовини жовтого (**2.32**), білого (**2.33**, **2.36**), помаранчевого (**2.34**, **2.35**) кольору, що розчинні в розчинах лугів та в органічних розчинниках, мало розчинні у воді. Для подальшого аналізу сполуки (**2.32-2.36**) перекристалізовані з етанолу.

Структуру синтезованих 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, -пропанових, -бензойної кислот (сполуки **2.32-2.36**) підтверджено шляхом використання елементного аналізу (дод. А, табл. А.14), ІЧ-спектроскопії (дод. А, табл. А.15) та ¹Н ЯМР-спектроскопії (дод. А, табл. А.16), а їх індивідуальність встановлено хроматографічно (дод. А, табл. А.13).

В ІЧ-спектрах кислот (сполуки **2.32-2.36**, рис. 2.13) наявні смуги поглинання –C=N-груп (в циклі) при 1600-1588 см⁻¹, смуги поглинання ароматичного кільця при 1614-1605 см⁻¹, наявні смуги поглинання СН₂-СООН-груп при 1760-1698 см⁻¹ [4, 14, 16, 21, 27, 41, 42].

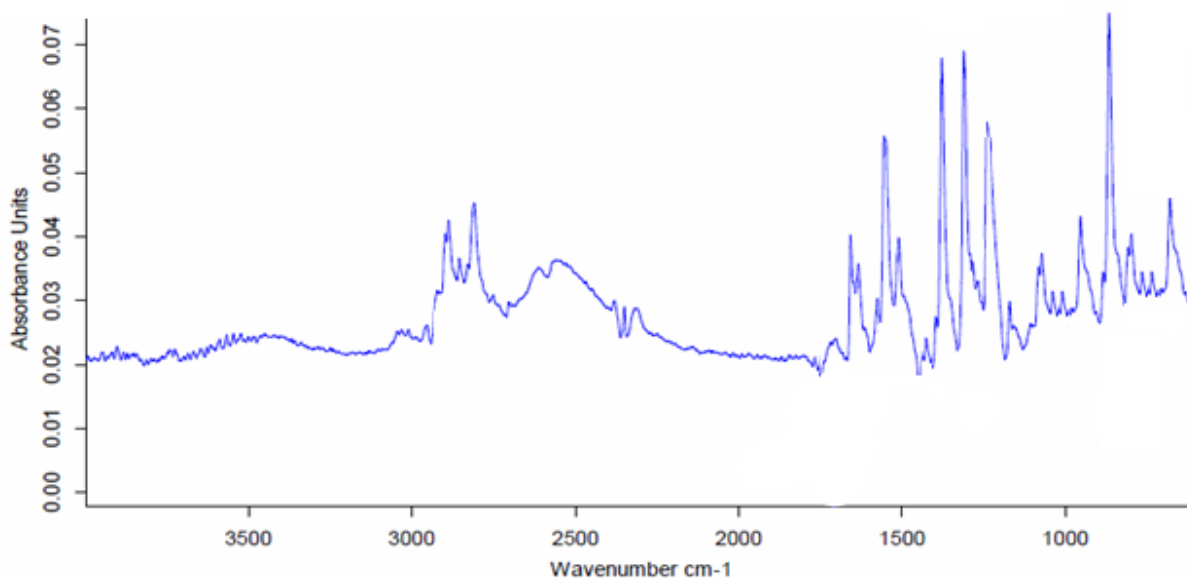


Рис. 2.13 ІЧ-спектр 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензойної кислоти (**2.36**)

¹Н ЯМР спектри 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, -пропанових, -бензойної кислот (сполуки **2.32-2.36**, рис. 2.14) характеризуються наявністю мультиплетних сигналів ароматичних протонів при 6.74-7.49 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.83-3.90 м.ч.. Також, зафіксовано синглетні сигнали тіометиленової групи при 2.71-4.15 м.ч., та присутні характерні синглетні сигнали карбоксильних груп при 12.15-12.75 м.ч. [133].

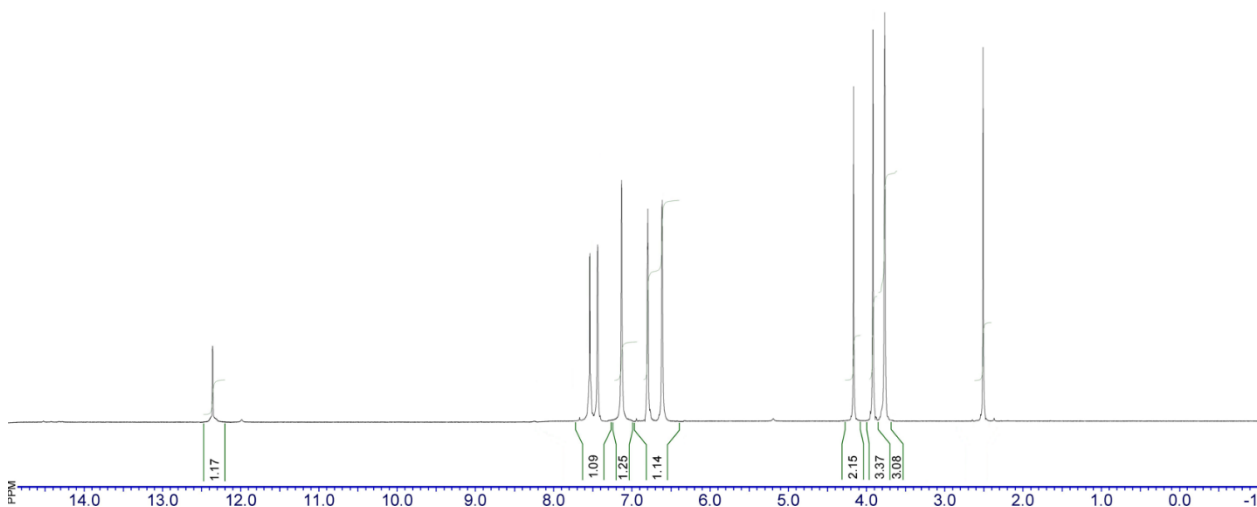


Рис. 2.14 ^1H ЯМР-спектр 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (**2.34**)

Підбір умов синтезу здійснювали з використанням ВЕРХ-МС. Аналізуючи дані хромато-мас-спектроскопічного аналізу реакційної суміші при отриманні 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (сполука **2.32**, рис. 2.15), $M=295$ а.о.м. варто відзначити наявність мажорного піку на 7-й хв, що відповідає цільовому продукту (m/z^+ 296).

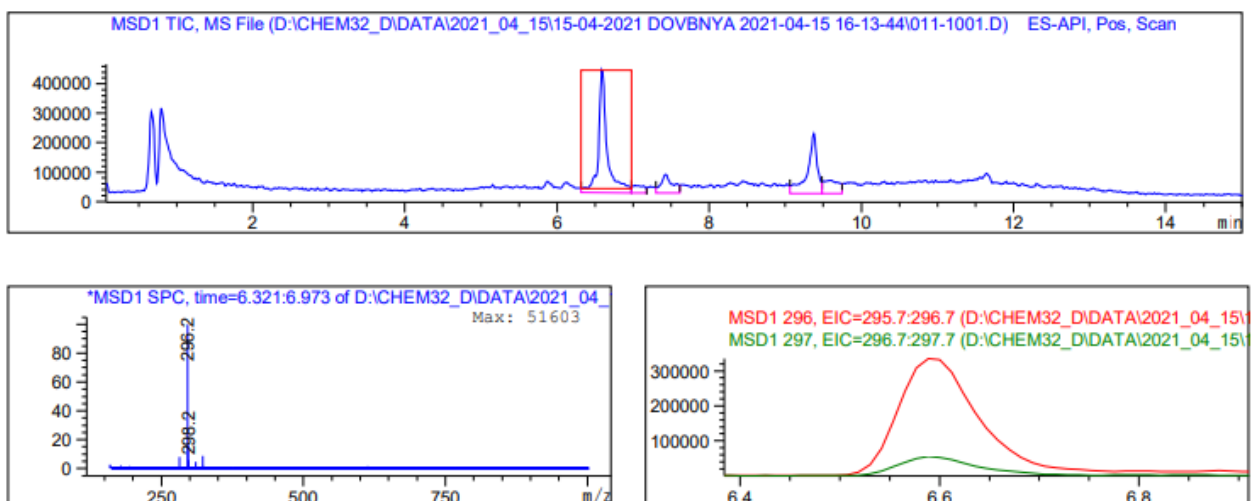


Рис. 2.15 Спектр ВЕРХ-МС 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (**2.32**)

Аналіз мінорних піків при 7,5 хв і при 9 хв свідчить, що при реалізації синтезу відбувається відщеплення карбоксильної групи – мінорний пік при 7,5 хв з m/z^+ 252, що супроводжується утворенням 5-(2,4-диметоксифеніл)-3-метилтіо-1*H*-1,2,4-тріазолу (рис. 2.16). Даний побічний продукт не вдалося виділити окремо виходячи з його невеликої кількості в реакційній суміші.

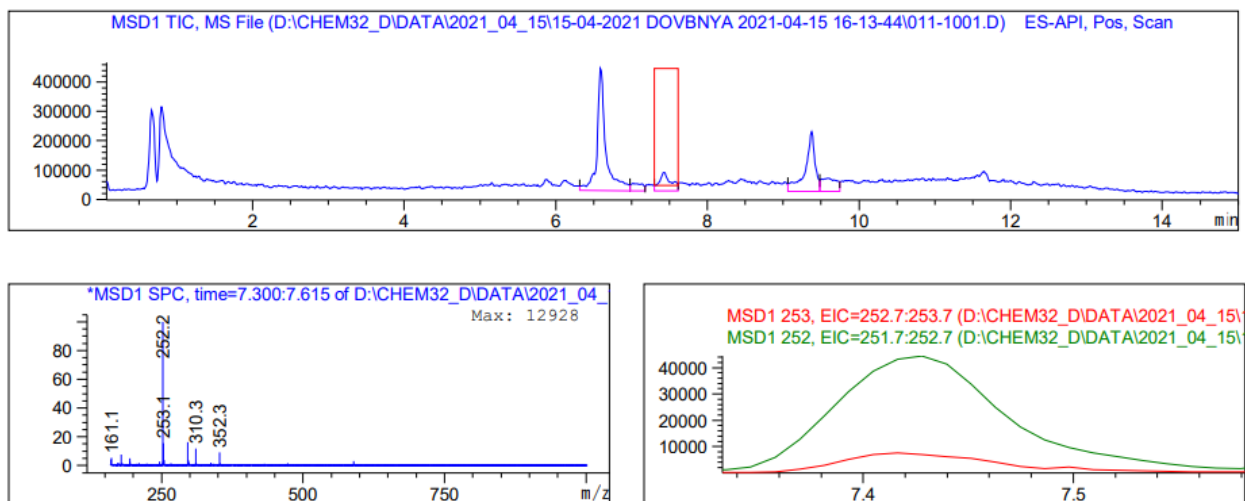


Рис. 2.16 Спектр ВЕРХ-МС 5-(2,4-диметоксифеніл)-3-метилтіо-3*H*-1,2,4-тріазолу

Цікавим є пояснення мінорного піку при 9 хв з m/z^+ 294 (296) (рис. 2.17).

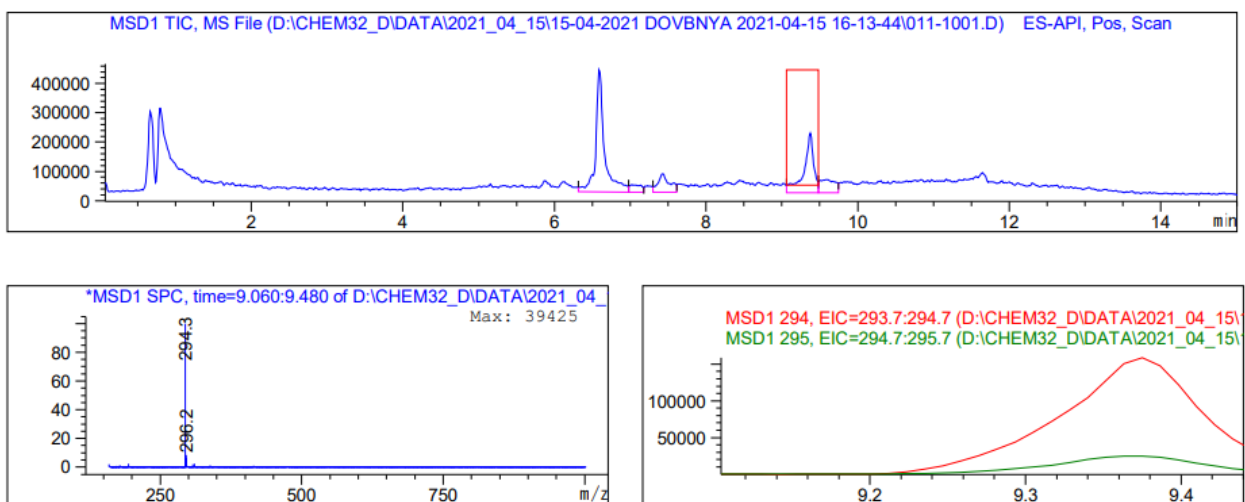


Рис. 2.17 Спектр ВЕРХ-МС 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (**2.32**)

Відомо [134] що 1,2,4-тріазол-3-ілтіокарбонові кислоти можуть утворювати димери, що підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу.

Отже, в розчині ми можемо припустити існування димерних форм синтезованих кислот, як показано на рис 2.18 та 2.19. Затримка виходу цільової кислоти у майже 2 хв пояснюється необхідністю витрати енергії для розірвання асоціативного зв'язку:

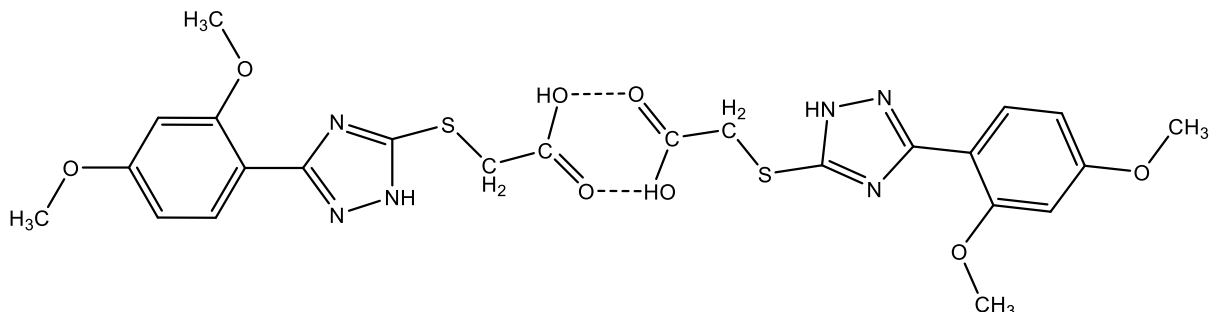


Рис. 2.18 Схема димерного асоціату на основі 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти

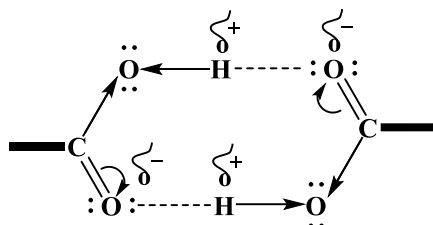


Рис. 2.19 Схема утворення димерних структур за рахунок розподілу електронної густини карбоксильних груп

Індивідуальність синтезованих сполук після перекристалізації доведена за допомогою хромато-мас-спектрометрії (рис. 2.15-2.17, дод. А, табл. А. 13). При цьому виявлено пік, що відповідає молекулярній масі продукту взаємодії m/z^+ (+1 а.о.м.).

2.5 Опис експериментів

Усі зазначені речовини мають назви відповідно до міжнародної номенклатури IUPAC (1979 рік) та рекомендацій, що були встановлені IUPAC у 1993 році [135].

Для дослідження фізико-хімічних властивостей використовувалися методи, які описані у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид. 1).

Температуру плавлення визначали за допомогою капілярного методу, використовуючи прилад ПТП (М) [136, 137].

Для визначення елементного складу синтезованих та ресинтезованих сполук використовувався елементний аналізатор ELEMENTAR vario EL cube від компанії Elementar (Німеччина), де як стандарт був використаний сульфаніламід кваліфікації ч.д.а.

Інфрачервоні спектри синтезованих та ресинтезованих сполук, а саме 5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних, були записані на таблетках калію броміду з концентрацією речовини 1% за допомогою спектрометра Specord 200 від компанії Specord (Німеччина) у діапазоні 4000-500 см⁻¹. Параметри сканування включали щільову програму 3.0, постійну часу $\tau=3$ с, час сканування становив 33 хвилини. Таблетки були виготовлені шляхом спільного розтирання 200 мг калію броміду та 2 мг досліджуваної сполуки з подальшим пресуванням.

¹H ЯМР-спектри були зареєстровані при ядерному магнітному резонансі за допомогою приладу "Varian VXR-300" від компанії Varian (США), використовуючи розчинник DMSO-*d*₆ (для ЯМР). В якості внутрішнього стандарту був використаний тетраметилсилан, при цьому дані були оброблені за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143 [133].

Дослідження за допомогою хромато-мас-спектрометричного методу були здійснені з використанням спеціалізованого приладу HPLC MS від компанії Agilent Technologies, США. В складі приладу використовувалися наступні модулі: хроматограф Agilent 1260 Infinity HPLC System (Degasser, Binary Pump, Autosampler, Thermostat Column Compartment, DAD) і мас-спектрометр з одиночним квадрупольним аналізатором 6120 з іонним джерелом (електроспрей, ESI), а також програмне забезпечення OpenLAB CDS. Для проведення ВЕРХ-МС аналізу були використані наступні умови:

1. Бінарний градієнт. компонент А: вода з додаванням мурашиної кислоти (0,1%), Компонент В: ацетонітрил з додаванням мурашиної кислоти (0,1%);
2. Колонка. Zorbax SB-C18 розміром 30 мм × 4,6 мм і часткою 1,8 мкм;

3. Температура колонки: 25 °C;
4. Детектор з діодним масивом (DAD) з хвильовими довжинами 210, 254 та 280 нм;
5. Джерело іонів: API-ES;
6. Сканування масового діапазону від 160 до 500 масових одиниць;
7. Напруга фрагментації: 10 В;
8. Позитивна полярність.

n-Бутилові естери 2,4-, 3,4-диметоксибензойних кислот (2.1, 2.2). Суміш 1,0 моль 2,4-, або 3,4-диметоксибензойної кислоти (1.1, 1.2), 500 мл спирту *n*-бутилового і 15 мл концентрованої кислоти сульфатної кип'ятять протягом 12 годин, розчинник випаровують. Залишок нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату, результатом є отримання жовтої аморфної речовини. Ця речовина розчинна в органічних розчинниках, але не розчинна в воді та розчинах лугів. Фізико-хімічні константи отриманих сполук відповідають літературним джерелам [2-16].

Гідразиди 2,4-, 3,4-диметоксибензойних кислот (2.3, 2.4). Суміш 0,7 моль *n*-бутилового естеру 2,4-, або 3,4-диметоксибензойної кислоти (2.1, 2.2), 2 моль гідразин гідрату (в перерахунку на чистий гідразин) у вигляді розчину в 200 мл *n*-пропанолу кип'ятять протягом 6 годин. Розчинник випаровують. Отримують білі кристалічні речовини, розчинні в розчинах мінеральних кислот, лугів та органічних розчинниках, майже нерозчинні у воді. Фізико-хімічні константи отриманих сполук відповідають літературним джерелам [2-16].

2-(2,4-, 3,4-Диметоксибензоїл)гідразин-1-карботіоаміди (2.5, 2.6). До суміші 0,6 моль гідразиду 2,4-, або 3,4-диметоксибензойної кислоти (2.3, 2.4) додають кислоту хлоридну (виходячи з кількості 2 моль чистого хлороводню) та розчин 2 моль амоній тіоціанату у 130 мл води, суміш кип'ятять протягом 4 годин. Випадають білі осади, які відфільтровують і висушують на повітрі за кімнатної температури. Отримують 95% та 96% 2-(2,4-, 3,4-диметоксибензоїл)гідразин-1-карботіоаміду відповідно (2.5, 2.6).

Знайдено, %: С 47,07; Н 5,12; N 16,45; S 12,58 (сполука 2.5). $C_{15}H_{14}N_4OS$,
 $T_{пл} = 132-133\text{ }^{\circ}C$

Знайдено, %: С 47,02; Н 5,17; N 16,44; S 12,60 (сполука 2.6). $C_{15}H_{14}N_4OS$,
 $T_{пл} = 198-199\text{ }^{\circ}C$

Обчислено, %: С 47,05; Н 5,13; N 16,46; S 12,56.

5-(2,4-, 3,4-Диметоксифеніл)-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.7, 2.8, дод. А, табл. А.1). В 500 мл колбу, з'єднану зі зворотнім холодильником завантажують 1 моль відповідного гідразинокарботіоаміду (2.5, 2.6) та 2 моль розчину натрій гідроксиду у 200 мл води очищеної. Суміш кип'ятять протягом 4 годин до повного розчинення осаду, охолоджують, нейтралізують концентрованою кислотою ацетатною, осаді тіонів (2.7, 2.8) відфільтровують.

5-Алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3Н-1,2,4-тріазоли (2.9-2.20, дод. А, табл. А.5). До розчину 0,02 моль натрію гідроксиду в 30 мл метанолу додають 0,02 моль відповідного 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7, 2.8) та 0,02 моль галогеналкану (йодметан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан). Суміш кип'ятять 3 години. Фільтрують, розчинник випаровують.

2-((5-(2,4-, 3,4-Диметоксифеніл)-3Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрили (2.21-2.31, дод. А, табл. А.9). Суміш 0,03 моль 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7, 2.8) та 0,03 моль розчину натрій гідроксиду в 50 мл метанолу, нагрівають до повного розчинення тіону. Після чого до реакційної суміші додають 0,03 моль відповідного галогенонітрилу (хлорацетонітрилу, 3-хлорпропанонітрилу, 4-хлоробутанонітрилу, 2-хлоробензонітрилу, 4-аміно-2-хлорбензонітрилу, 3-(хлорметил)бензонітрилу), нагрівають до нейтрального середовища. Первинний осад утвореного натрій хлориду відфільтровують. Після повного охолодження утворені осаді 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (2.21-2.31) відфільтровують, промивають діетиловим ефіром і висушують.

2-((5-(2,4-, 3,4-Диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні, -пропанові, -бензойна кислоти (2.32-2.36, дод. А, табл. А.13). Спосіб А (2.32, 2.34). В круглодонну колбу, обладнану зворотнім холодильником, завантажують 0,01 моль відповідного 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону (сполуки 2.7, 2.8), який розчиняють в 20 мл диметилформаміду, додають 0,01 моль NaOH (попередньо розчинений в 20 мл води) та 0,02 моль кислоти монохлорацетатної. Підігрівають до переходу рН розчину в слабокисле середовище, після чого отриманий розчин випаровують.

Спосіб Б (2.32-2.36). 0,1 моль 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бензо)нітрилу (2.21, 2.22, 2.26, 2.27, 2.30) змішують з 240 мл кислоти хлоридної, реакційну суміш перемішують до утворення розчину. Суміш залишають при кімнатній температурі на п'ять діб, час від часу перемішуючи. В подальшому до розчину додають 1 л води, продукти реакції екстрагують діетиловим ефіром: спочатку по 200 мл, потім трьома порціями по 125 мл. Діетиловий ефір відганяють на паровій бані. Синтезовані кислоти розчинні в розчинах лугів та в органічних розчинниках, мало розчинні у воді. Для подальшого аналізу сполуки (2.32-2.36) перекристалізовані з етанолу.

2.6 Висновки

1. Адаптовано загальновідомі методики для синтезу та ресинтезу 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, які є досить доступними та простими у реалізації.

2. Здійснено алкілювання 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів шляхом їх взаємодії з галогеналканами (йодметан, бромгексан, бромгептан, бромоктан, бромнонан, бромдекан) у лужно-спиртовому середовищі.

3. Для розширення спектру біологічної активності серед нових похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів отримано ряд

2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів.

4. Розроблено метод отримання 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, -пропанових, -бензойної кислот завдяки кислотному гідролізу відповідних нітрилів, а також шляхом взаємодії відповідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів з кислотою монохлорацетатною в лужному середовищі. Більші виходи ацетатних кислот отримано завдяки другому методу, що рекомендовано як препаративний.

РОЗДІЛ 3

ВИВЧЕННЯ РЕАКЦІЙ ЕСТЕРИФІКАЦІЇ, СОЛЕУТВОРЕННЯ ТА ПОДАЛЬША МОДИФІКАЦІЯ 5-(2,4-, 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-3*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ, ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

3.1 Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Проаналізувавши наукову літературу [7, 16, 24-27, 128] стало зрозумілим, що для розширення спектру фармакологічної активності, зменшення кислотних властивостей та пролонгації біологічної дії в ряді 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот необхідно синтезувати їх естери.

Естери 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-ацетатних кислот (сполуки **3.1-3.6**, рис. 3.1) були отримані методом, що передбачає етерифікацію ацетатних кислот (сполук **2.32**, **2.34**) метанолом, етанолом, октан-1-олом та декан-1-олом за наявності каталітичної кількості концентрованої кислоти сульфатної. Після закінчення реакції та охолодження реакційної суміші, надлишок спирту випаровують, залишок спочатку ретельно промивають розчином натрій гідрокарбонату (до рН=7-8), потім водою (до рН=7), осаді цільових продуктів взаємодії відфільтровують, додатково промивають водою і висушують.

Зразки естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (сполук **3.1-3.6**, рис. 3.1) можна також отримати за методикою взаємодії відповідних тіонів з естерами кислоти хлорацетатної. Відповідні результати наведені в дисертаційній роботі нашої наукової школи [134].

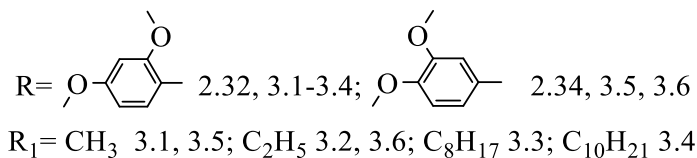
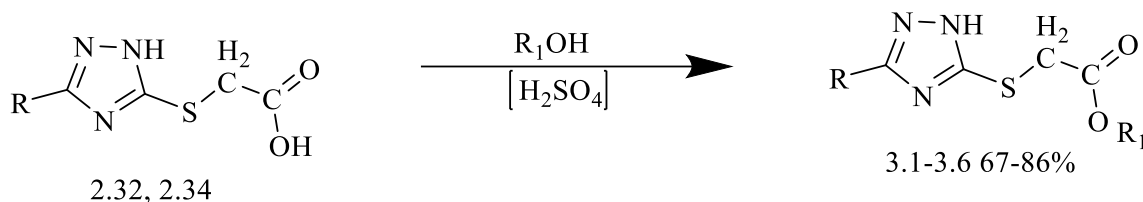


Рис 3.1 Схема синтезу естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (**3.1-3.6**)

Синтезовані естери 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (сполуки **3.1-3.6**) – це аморфні речовини жовтого (**3.1**), фіолетового (**3.2**), коричневого (**3.3**), білого (**3.4-3.6**) кольору, які нерозчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, важко розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу очищені перекристалізацією із суміші етанол-вода 3:1.

Будову синтезованих естерів (сполуки **3.1-3.6**) доведено за допомогою елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.2), ІЧ-спектроскопії (дод. Б, табл. Б.3) та ¹Н ЯМР-спектроскопії (дод. Б, табл. Б.4), а їх індивідуальність встановлено хроматографічно (дод. Б, табл. Б.1).

В ІЧ-спектрах естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (сполуки **3.1-3.6**, рис. 3.2) присутні смуги поглинання –C=N- груп (в циклі) при 1603-1574 см⁻¹, смуги поглинання ароматичного кільця при 1614-1598 см⁻¹, наявні смуги поглинання складних естерних С-О-С-груп в інтервалі 1283-1227 см⁻¹ [4, 14, 16, 21, 27, 41, 42].

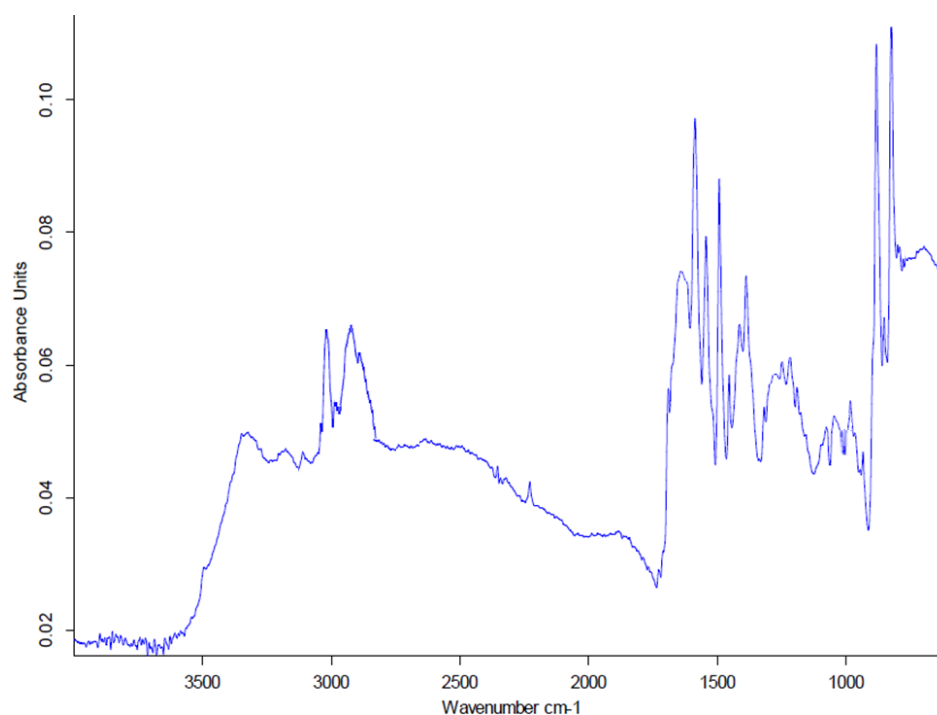


Рис. 3.2 ІЧ-спектр етил 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.6**)

^1H ЯМР спектри естерів (сполуки **3.1-3.6**, рис. 3.3) характеризуються наявністю мультиплетних сигналів ароматичних протонів при 6.61-7.81 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.69-3.89 м.ч., також зафіксовано синглетні сигнали тіометиленової групи при 4.02-4.17 м.ч., присутня наявність сигналів протонів метильної групи залишку спирту при 1.23-3.87 м.ч. та сигналів протонів, притаманних метиленовим групам алкільного залишку [133].

Індивідуальність синтезованих сполук (сполуки **3.1-3.6**, рис. 3.4) доведено за допомогою хромато-мас-спектрометрії. При цьому виявлено лише один пік, що відповідає молекулярній масі продукту взаємодії m/z^+ (+1 а.о.м.).

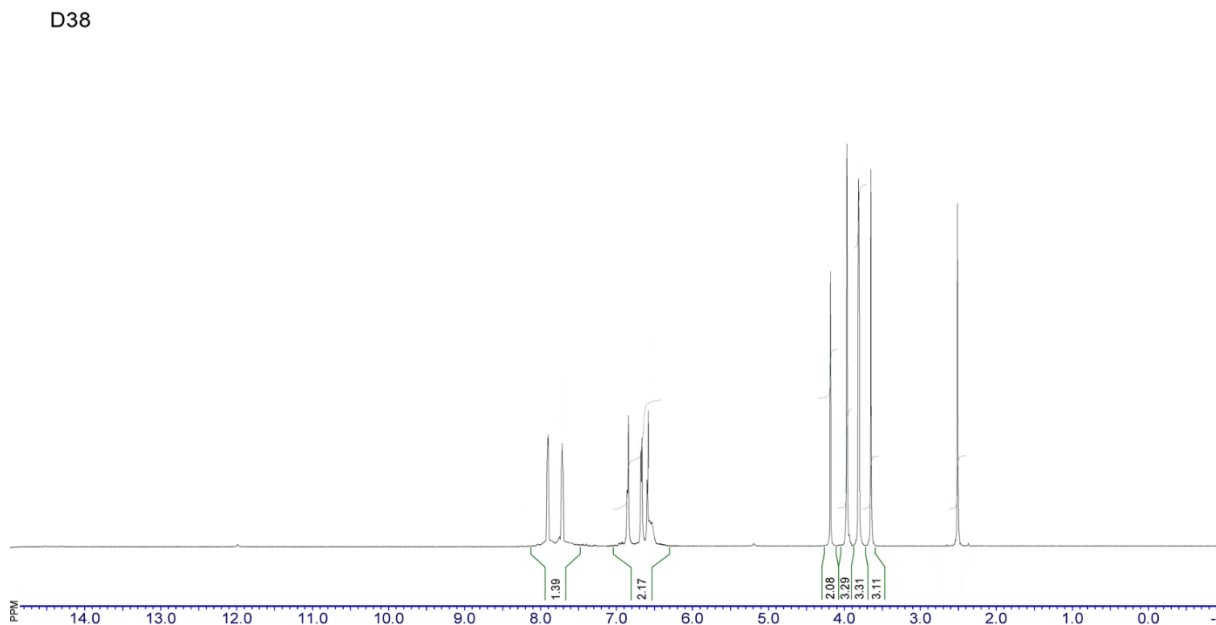


Рис. 3.3 ^1H ЯМР-спектр метил 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.1)

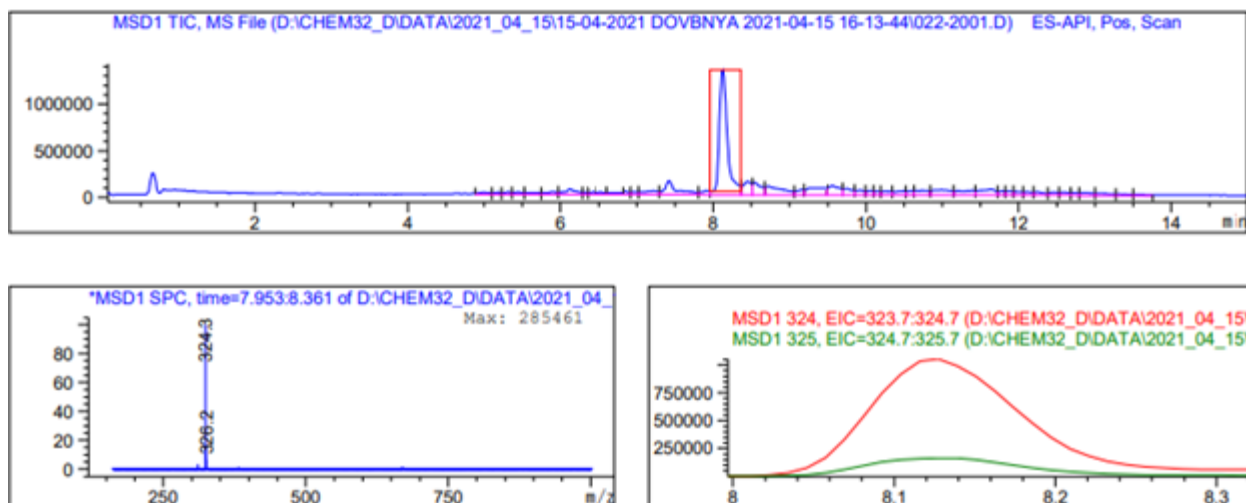


Рис. 3.4 Спектр ВЕРХ-МС етил 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.2)

3.2 Дослідження методів синтезу, фізико-хімічних властивостей солей ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, бензойної КИСЛОТ

Провівши дослідження фармацевтичного ринку найбільш розвинених країн, визначено, що значна кількість лікарських засобів в будові яких

знаходиться гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу створена на основі солей [7, 16, 24-28, 32, 41, 42, 121, 123, 134]. Цей факт яскраво демонструє, що синтез солей ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот є актуальним на сьогодні та має практичну значимість.

Амонійні, натрієві і калієві солі ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацетатних, бензойної) кислот (сполуки **3.7-3.9**, **3.17-3.19**, **3.27**, **3.28**, рис. 3.5) синтезовані взаємодією відповідних кислот (**2.32**, **2.34**, **2.36**) з амоніаком, натрієм або калієм гідроксидами в водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника.

Солі цинк, купрум (II) та ферум (II) 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (сполуки **3.10-3.12**, **3.20-3.22**, рис. 3.5) отримано взаємодією натрієвих солей 1,2,4-тріазол-3-ілтіо ацетатних кислот (**2.32**, **2.34**) з сульфатами відповідних двовалентних металів.

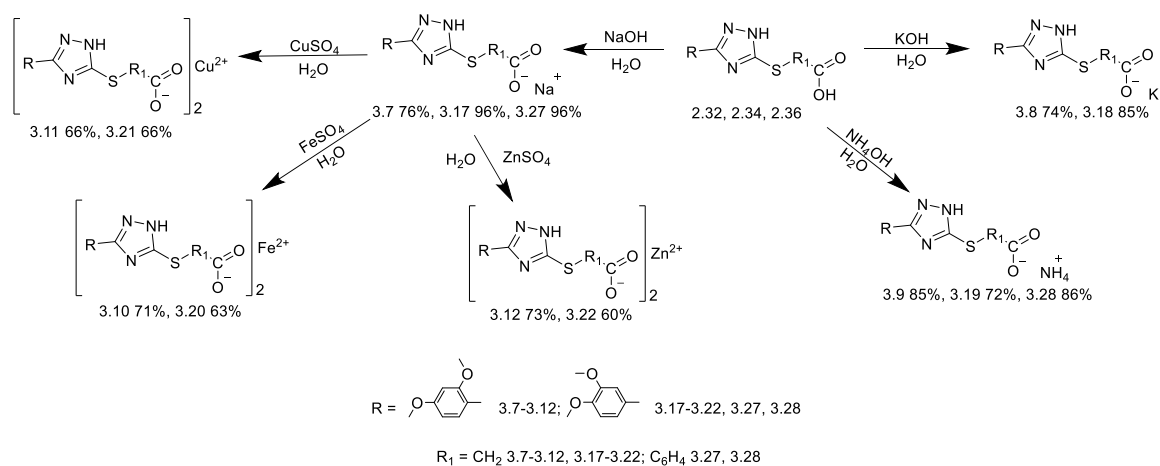


Рис. 3.5 Схема синтезу солей ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацетатних, бензойної) кислот з неорганічними основами (сполук **3.7-3.12**, **3.17-3.22**, **3.27**, **3.28**)

Солі ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацетатних, бензойної) кислот (сполуки **3.13-3.16**, **3.23-3.26**, **3.29-3.31**, рис. 3.6) синтезовані взаємодією відповідних 1,2,4-тріазол-3-ілтіо кислот (сполук **2.32**, **2.34**) з органічними основами (етиламін, диметиламін, діетиламін) в середовищі метанолу з подальшою фільтрацією продуктів. Отримання солі з

гексаметилендіамін дигідрохлоридом реалізовувалось його взаємодією з солями натрію 1,2,4-тріазол-3-ілтію ацетатних кислот (сполук **2.32**, **2.34**, **2.36**) у середовищі метанолу з подальшою фільтрацією продуктів.

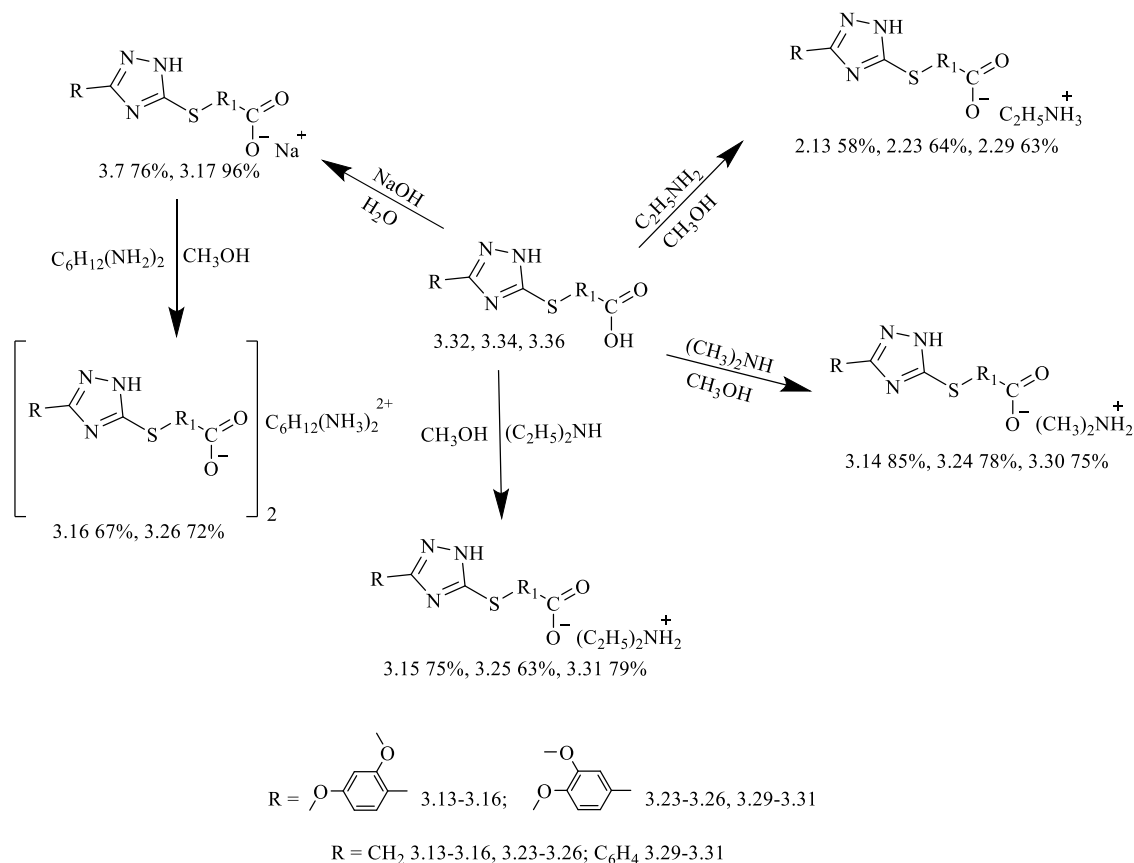


Рис. 3.6 Схема синтезу солей ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію)(ацетатних, бензойної) кислот з органічними основами (сполук **3.13-3.16**, **3.23-3.26**, **3.29-3.31**)

Синтезовані солі ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію)(ацетатних, бензойної) кислот (сполуки **3.7-3.31**) це кристалічні речовини зеленого (**3.7**, **3.8**, **3.11**, **3.21**), жовтого (**3.13**, **3.16-3.19**, **3.23**, **3.24**, **3.26**), коричневого (**3.10**, **3.15**, **3.20**, **3.27**, **3.29**, **3.30**), білого (**3.12**, **3.22**, **3.28**, **3.31**), помаранчевого (**3.9**, **3.14**, **3.25**, **3.26**) кольору, розчинні у воді, окрім, солей цинку, купруму (II) та феруму (II) та в органічних розчинниках. Для подальшого аналізу солі перекристалізовані з етанолу.

Будову синтезованих сполук **3.7-3.31** доведено за допомогою елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.6), ІЧ-спектроскопії (дод. Б, табл. Б.7) та ^1H ЯМР-спектроскопії (дод. Б, табл. Б.8), а їх індивідуальність встановлено хроматографічно (дод. Б, табл. Б.5).

В ІЧ-спектрах отриманих солей (сполуки **3.7-3.31**, рис. 3.7) наявні сигнали $\text{C}=\text{N}$ -груп (в циклі) при $1510\text{-}1485\text{ cm}^{-1}$, $\text{C}-\text{S}$ -груп при $690\text{-}675\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця при $1610\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$, а найголовніше в спектрах сполук містяться симетричні та асиметричні смуги поглинання, характерні для солей карбонових кислот, що містять COO -групи у межах $1445\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$ та при $1650\text{-}1625\text{ cm}^{-1}$ відповідно [4, 14, 16, 21, 27, 41, 42].

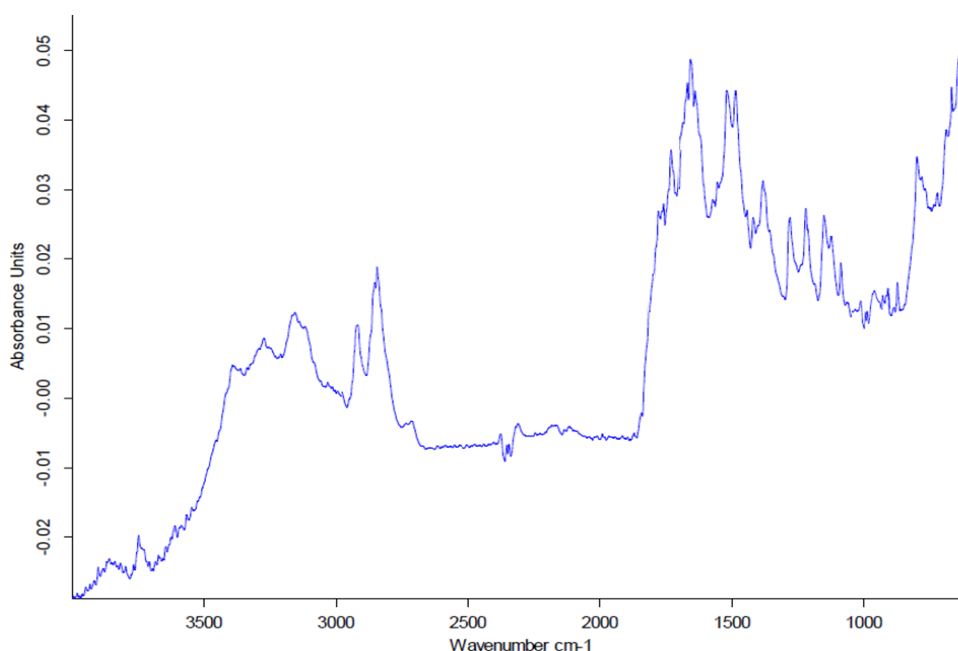


Рис. 3.7 ІЧ-спектр гексан-1,6-діамін 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.16**)

^1H ЯМР спектри солей ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацетатних, бензойної) кислот з органічними основами (сполуки **3.13-3.16**, **3.23-3.26**, **3.29-3.31**) виділяються присутністю мультиплетних сигналів ароматичних протонів при 6.62-7.85 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.75-3.98 м.ч., також зафіксовано синглетні сигнали тіометиленової групи у солях ацетатних кислот при 3.50-3.63 м.ч., а у солях

бензойної кислоти присутні мультиплетні сигнали бензойного кільця при 7.56-8.31 м.ч. [133].

Індивідуальність синтезованих сполук доведено за допомогою хромато-мас-спектрометрії (сполуки **3.7-3.31**, рис. 3.8). При цьому в разі хроматографування солей з органічними основами (**3.13-3.16, 3.23-3.26, 3.29-3.31**) виявлені два піки, що відповідають молекулярній масі залишку кислоти та органічної основи m/z^+ (+1 а.о.м.).

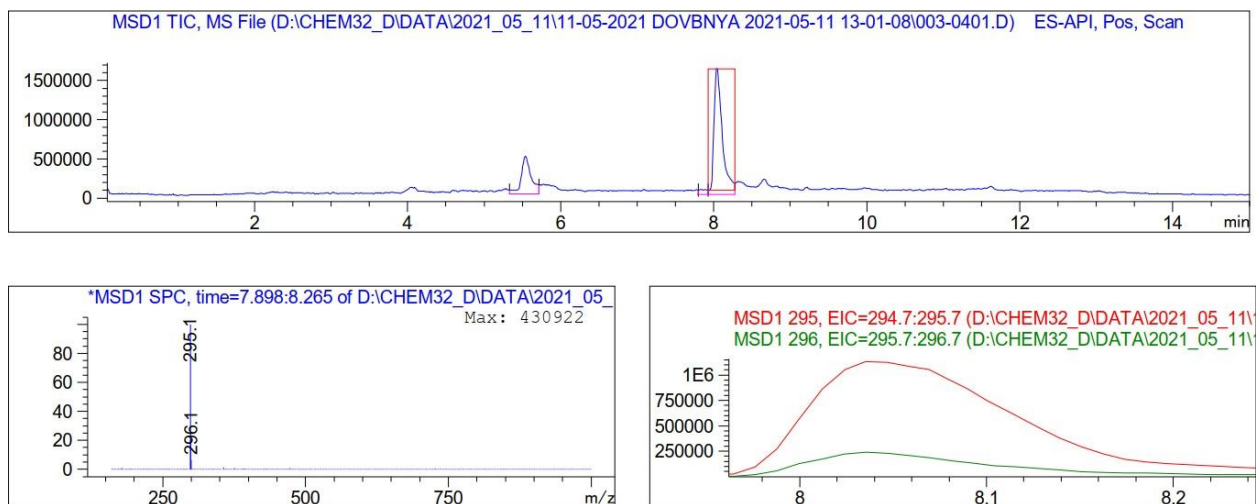


Рис. 3.8 Спектр ВЕРХ-МС етиламін 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.23**)

3.3 Реалізація взаємодії 4-аміно-2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилів з альдегідами для синтезу відповідних іліденів, дослідження їх фізико-хімічних властивостей

В ході виконання дисертаційної роботи стало зрозумілим, що недостатньо вивчено методи синтезу та фізико-хімічні властивості в ряді іліденбензонітрилів, а тим паче, які містять у своїй структурі 2,4- та 3,4-диметоксифенільні замісники, саме з цих причин було вирішено синтезувати ряд 5-(((2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-іліден)бензонітрилів.

Поставлену задачу було реалізовано шляхом взаємодії 4-аміно-2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилів (сполуки

2.25, 2.31, рис. 3.9) з аліфатичними та ароматичними альдегідами (ацетальдегід, 5-нітро-2-фуральдегід, бензальдегід, 3-фторбензальдегід, 4-фторбензальдегід, саліцилальдегід, 4-гідроксибензальдегід, 3-нітробензальдегід, 2-карбоксибензальдегід, 4-карбоксибензальдегід, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегід) в середовищі кислоти оцтової.

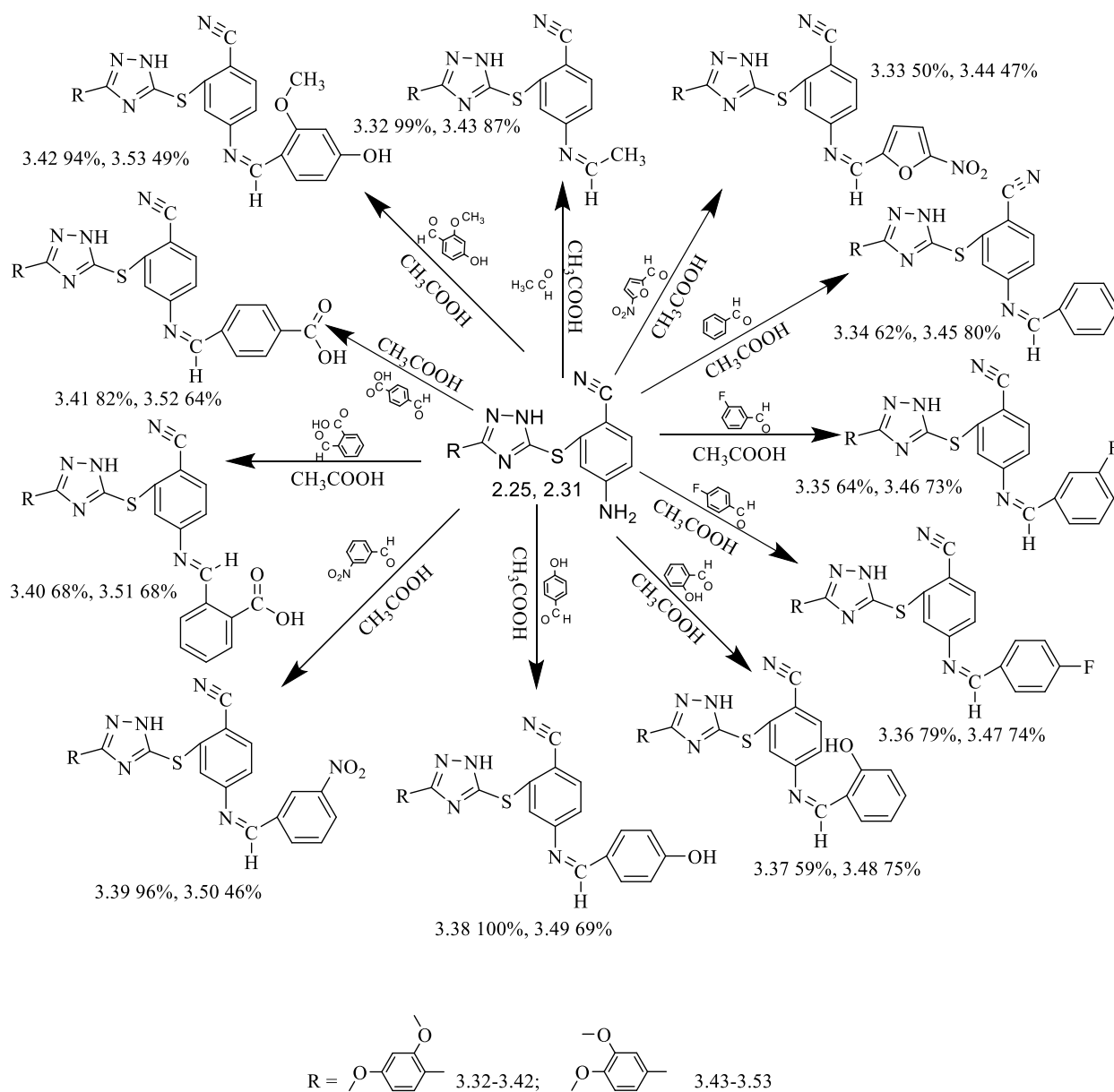


Рис. 3.9 Схема синтезу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-іліденів (сполук 3.32-3.53)

Синтезовані ілідени (сполуки 3.32-3.53) – це кристалічні речовини білого (3.32, 3.36, 3.40, 3.43, 3.45, 3.47, 3.51, 3.52), коричневого (3.33, 3.42, 3.44), жовтого (3.34, 3.35, 3.39, 3.41, 3.46, 3.49, 3.50), помаранчевого (3.37, 3.38,

3.48, 3.53) кольору, розчинні у воді та в органічних розчинниках. Для подальших досліджень сполуки **3.32-3.53** перекристалізовано з кислоти ацетатної.

Будову синтезованих сполук **3.32-3.53** доведено за допомогою елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.10), ІЧ-спектроскопії (дод. Б, табл. Б.11) та ^1H ЯМР-спектроскопії (дод. Б, табл. Б.12), а їх індивідуальність встановлено хроматографічно (дод. Б, табл. Б.9).

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук **3.32-3.53** (рис. 3.10) присутні сигнали $-\text{C}=\text{N}$ -груп (в циклі) при $1510\text{-}1485\text{ cm}^{-1}$, $\text{C}-\text{S}$ -груп при $690\text{-}670\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця при $1610\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$, симетричні та асиметричні смуги поглинання вуглеводневих груп $2870\text{-}2860\text{ cm}^{-1}$ та $3000\text{-}2950\text{ cm}^{-1}$ відповідно, також містяться смуги поглинання $=\text{C}-\text{H}$ -груп при $3050\text{-}3020\text{ cm}^{-1}$ [4, 14, 16, 21, 27, 41, 42, 134].

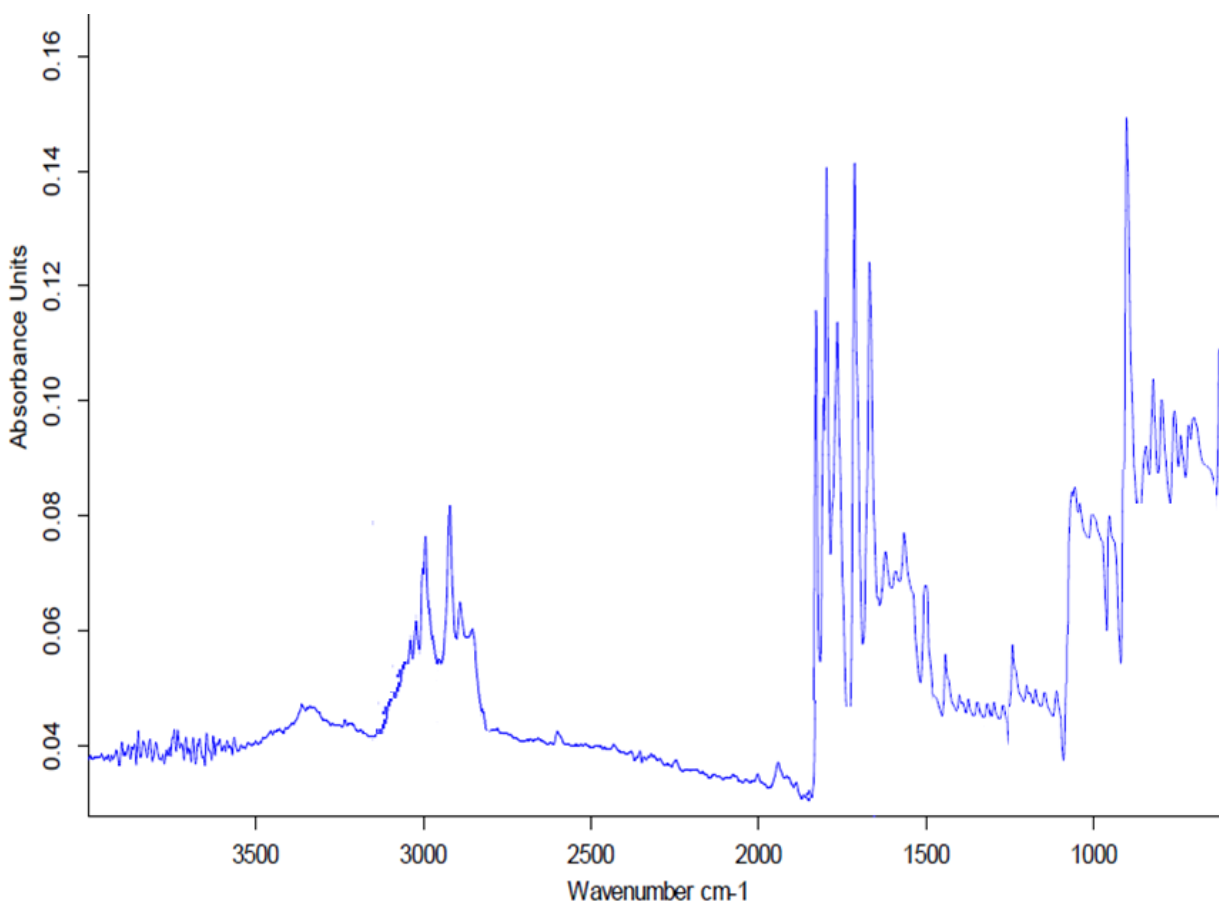


Рис. 3.10 ІЧ-спектр 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-((4-гідроксибензиліден)аміно)бензонітрилу (**3.38**)

^1H ЯМР спектри 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-іліденів (сполук **3.32-3.53**) характеризуються присутністю синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.69-3.96 м.ч., синглетних сигналів протонів алкільного фрагменту при 4.00-4.80 м.ч., мультиплетних сигналів ароматичних протонів при 6.63-7.89 м.ч. та синглетні сигнали протонів N=CH при 8.36-9.01 м.ч. [133].

Індивідуальність синтезованих сполук доведено за допомогою хромато-мас-спектрометрії (сполук **3.32-3.53**, рис. 3.11). При цьому виявлено лише один пік, що відповідає молекулярній масі продукту взаємодії m/z^+ (+1 а.о.м.).

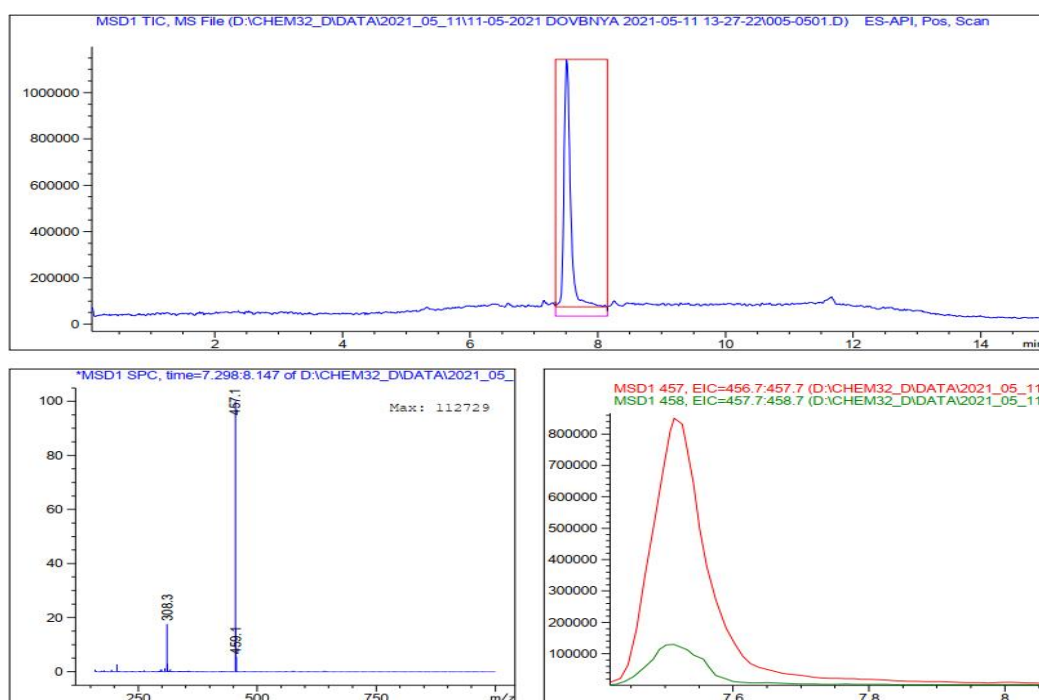


Рис. 3.11 Спектр ВЕРХ-МС 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-((2-гідроксибензиліден)аміно)бензонітрилу (**3.37**)

3.4 Реалізація методики синтезу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів та дослідження їх фізико-хімічних властивостей

Для розширення спектру фармакологічної дії синтезованих сполук було вирішено отримати 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни (сполуки **3.54**, **3.55**, рис. 3.12). Дані сполуки

синтезовані шляхом взаємодії відповідних тіонів (сполук **2.7**, **2.8**, рис. 3.12) з 5-аміно-2-хлорпіридином у лужно-спиртовому розчині за наявності каталізатору – мідного порошку.

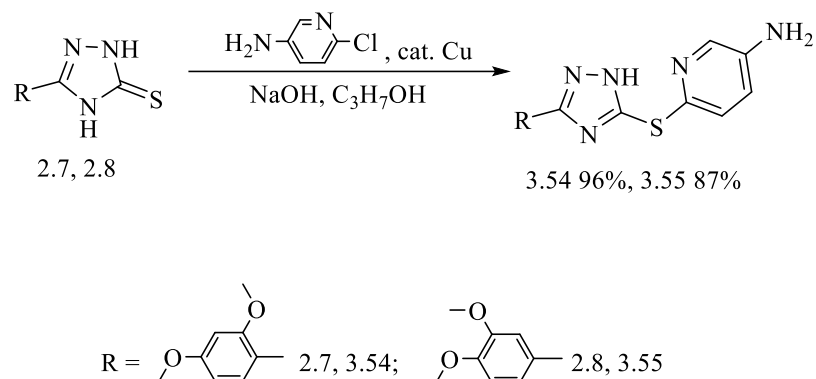


Рис. 3.12 Схема синтезу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (сполук **3.54**, **3.55**)

Отримані 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни (сполуки **3.54-3.55**) – це кристалічні речовини коричневого кольору, які здатні добре розчиняються у воді та органічних розчинниках. В подальшому для підтвердження будови синтезовані сполуки були перекристалізовані з етанолу.

Структуру отриманих 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (сполуки **3.54-3.55**) доведено за допомогою елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.14), ІЧ-спектроскопії (дод. Б, табл. Б.15) та ^1H ЯМР-спектроскопії (дод. Б, табл. Б.16), а їх індивідуальність встановлено хроматографічно (дод. Б, табл. Б.13).

В ІЧ-спектрах синтезованих речовин **3.54-3.55** (рис. 3.13) присутні сигнали $-\text{C}=\text{N}$ -груп (в циклі) при $1495-1485 \text{ cm}^{-1}$, $\text{C}-\text{S}$ -груп при $685-675 \text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця при $1605-1598 \text{ cm}^{-1}$, симетричні та асиметричні смуги поглинання вуглеводневих груп $2875-2860 \text{ cm}^{-1}$ та $2970-2940 \text{ cm}^{-1}$ відповідно, та, що є найголовніше, наявні смуги поглинання NH_2 -груп при $3290-3235 \text{ cm}^{-1}$ [4, 14, 16, 21, 27, 41, 42, 134].

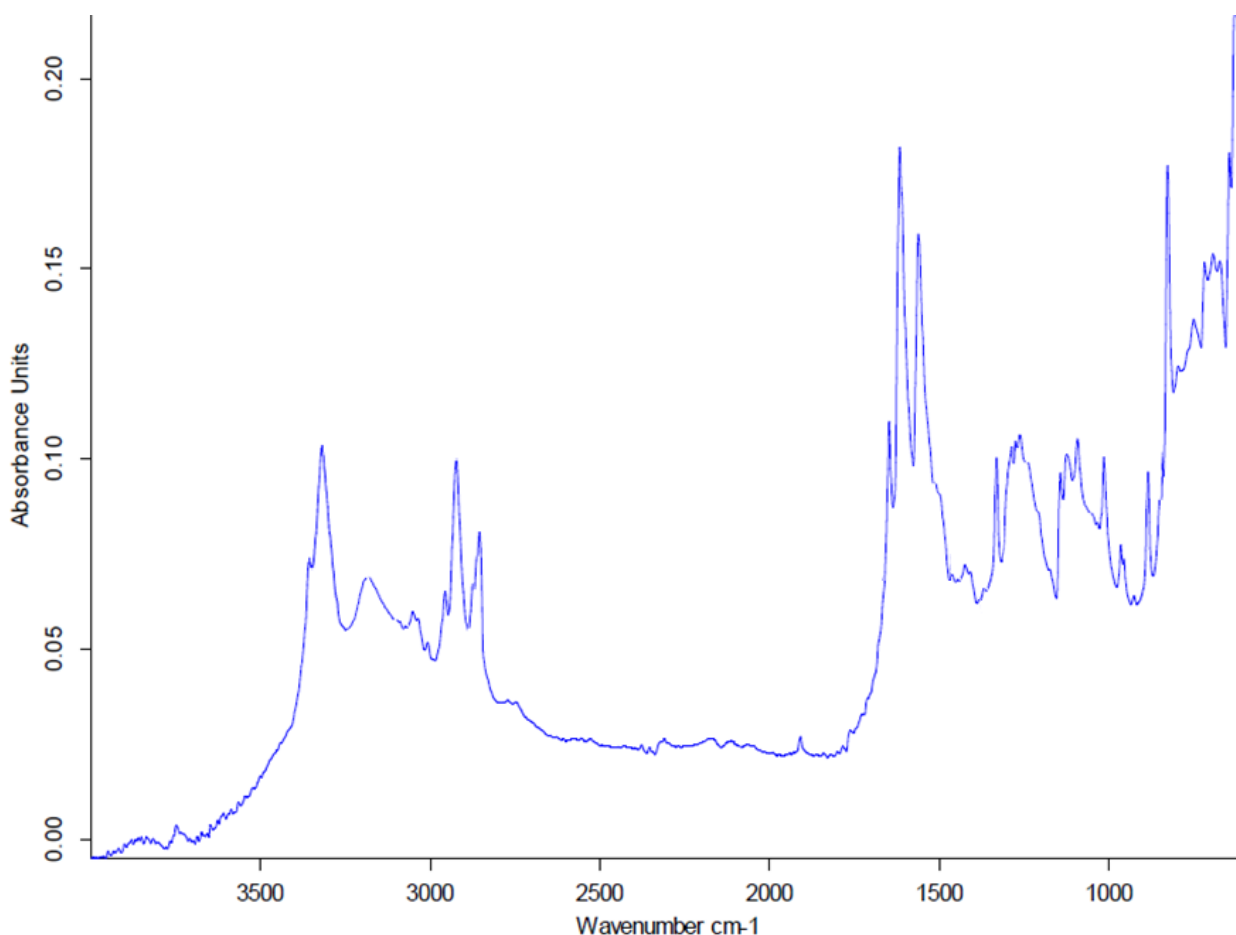


Рис. 3.13 ІЧ-спектр 6-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (**3.55**)

^1H ЯМР спектри 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (сполук **3.54-3.55**, рис. 3.14) характеризуються наявністю синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.81-3.88 м.ч., мультиплетних сигналів ароматичних протонів при 6.65-7.79 м.ч., синглетні сигнали протонів NH_2 при 6.67-6.79 м.ч. та мультиплетні сигнали протонів піридину при 6.96-7.59 м.ч. [133].

Індивідуальність синтезованих речовин підтверджено використанням хромато-мас-спектрометрії (сполук **3.54-3.55**, рис. 3.15). При цьому виявлено лише один пік, що відповідає молекулярній масі продукту взаємодії m/z^+ (+1 а.о.м.).

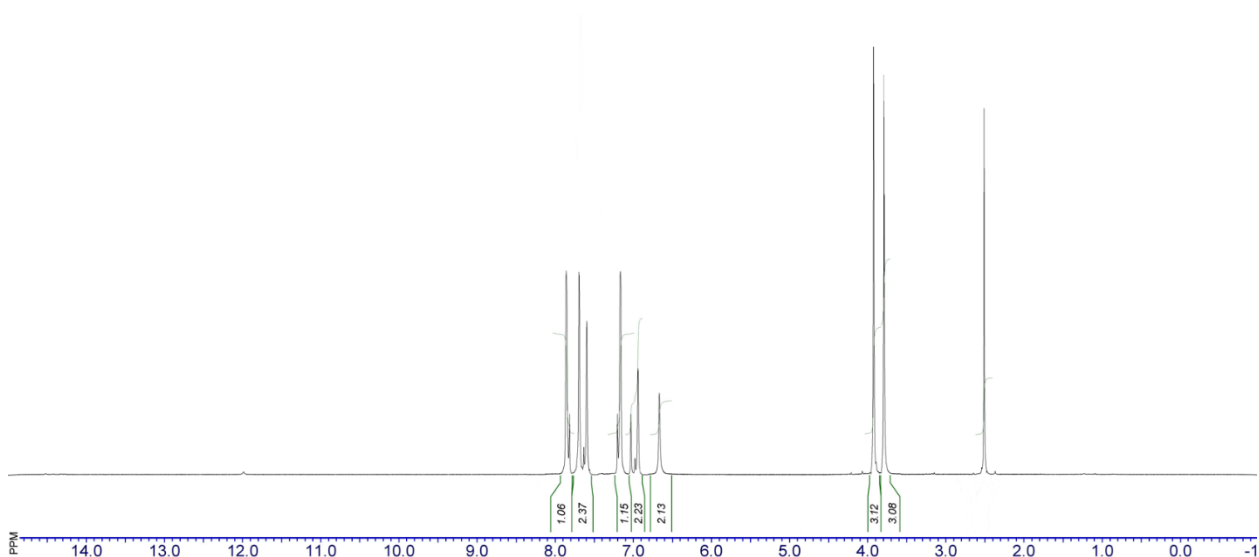


Рис. 3.14 ^1H ЯМР-спектр 6-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (**3.54**)

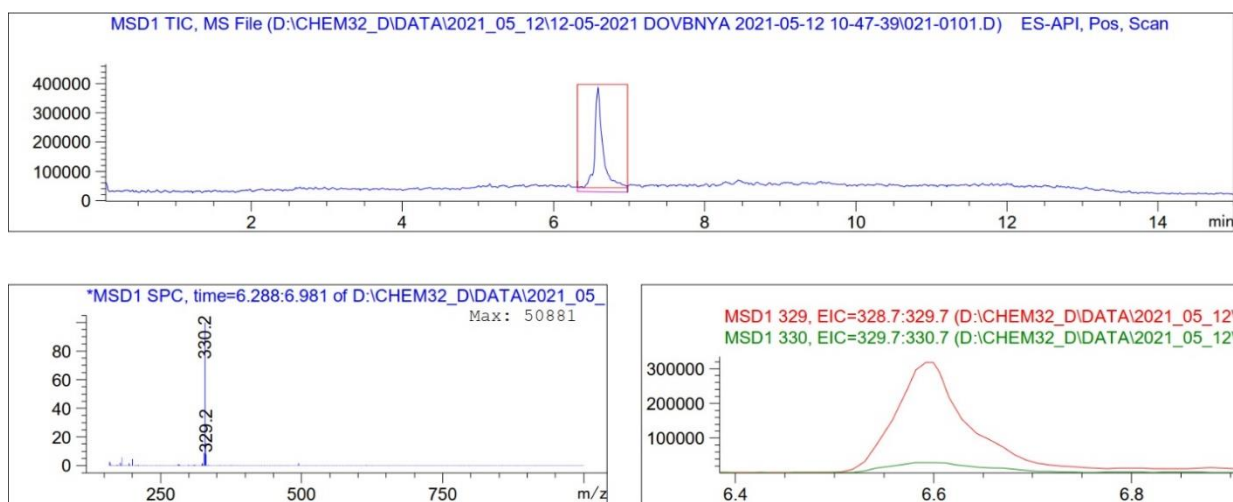


Рис. 3.15 Спектр ВЕРХ-МС 6-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (**3.54**)

3.5 Синтез (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-піридин-3-іл)тіосечовин, підтвердження їх будови за допомогою фізико-хімічних методів аналізу

Як вихідні речовини для отримання (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин (сполук **3.56-3.63**) використано

2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни (сполуки **3.54**, **3.55**). Реакція реалізовувалась у середовищі 1,4-діоксану при взаємодії амінів **3.54**, **3.55** з відповідними ізотіоціанатами (амоній-, метил-, феніл- та 2-метоксифенілізотіоціанат) (рис. 3.16).

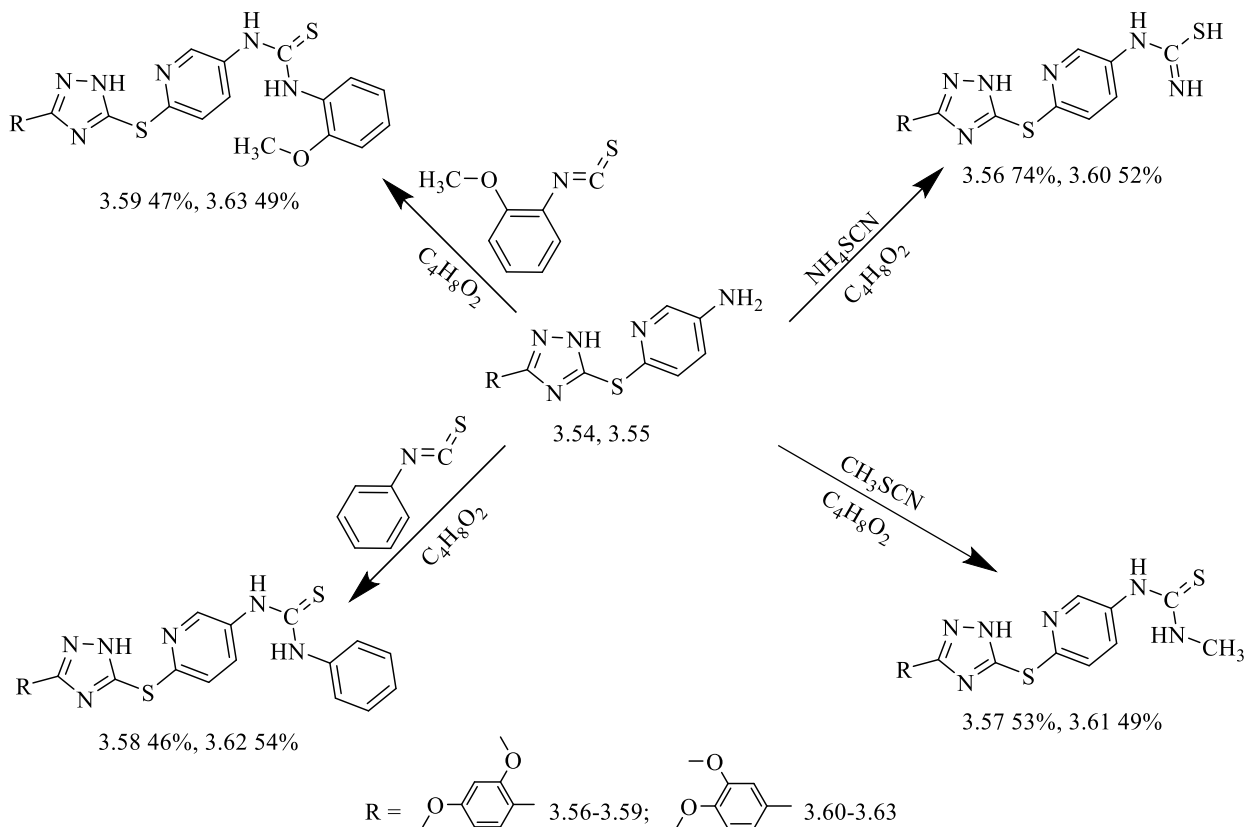


Рис. 3.16 Схема синтезу (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин (сполук **3.56-3.63**)

(((5-(2,4-, 3,4-Диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-тіосечовини (сполуки **3.56-3.63**) – кристалічні речовини помаранчевого (**3.56**), рожевого (**3.58**), коричневого (**3.57**, **3.59**, **3.61-3.63**), темно-коричневого (**3.60**) кольору, при нагріванні розчиняються у воді, здатні розчинятись у неорганічних та органічних розчинниках. Для підтвердження структури синтезованих сполук перекристалізовано з води та речовини промили етанолом.

Будову синтезованих сполук **3.56-3.63** встановлено шляхом використання елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.18), ІЧ-спектроскопії (дод.

Б, табл. Б.19) та ^1H ЯМР-спектроскопії (дод. Б, табл. Б.20), а їх індивідуальність встановлено хроматографічно (дод. Б, табл. Б.17).

В ІЧ-спектрах (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин (сполуки **3.56-3.63**, рис. 3.17) наявні сигнали – C=N-груп (в циклі) при 1509-1485 cm^{-1} , C–S-груп при 689-670 cm^{-1} , смуги поглинання ароматичного кільця при 1607-1590 cm^{-1} , симетричні та асиметричні смуги поглинання вуглеводневих груп 2875-2860 cm^{-1} та 3000-2940 cm^{-1} відповідно cm^{-1} [4, 14, 16, 21, 27, 41, 42, 134].

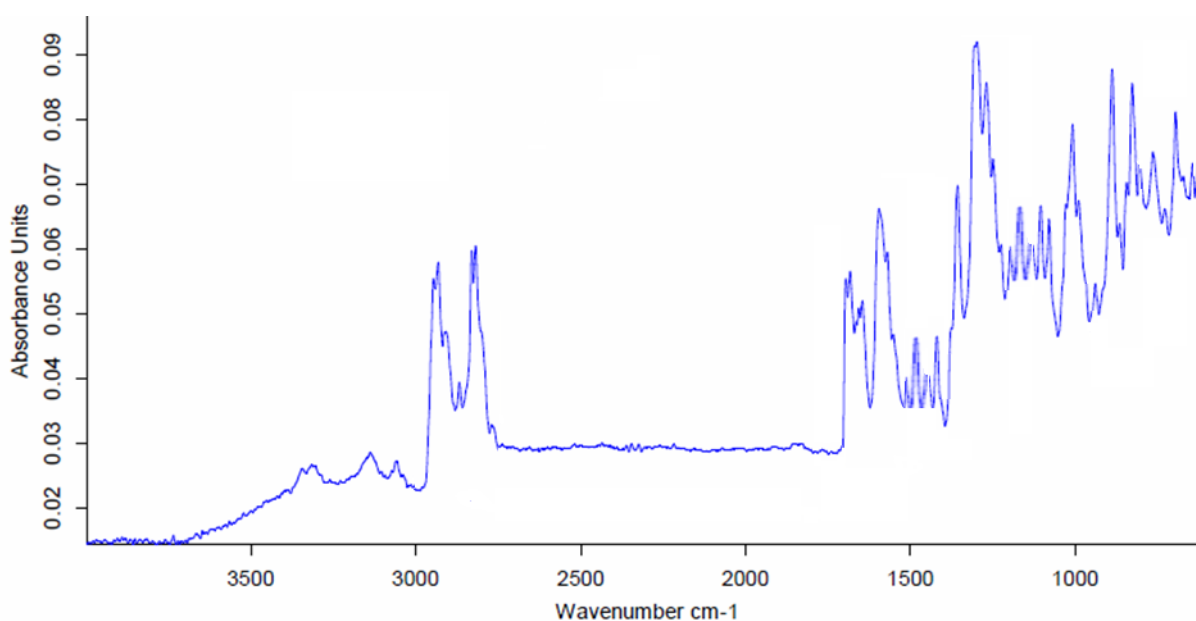


Рис. 3.17 ІЧ-спектр (6-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)карбамімідотіонової кислоти (**3.56**)

^1H ЯМР спектри сполук **3.56-3.63** характеризуються наявністю синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.80-3.96 м.ч., мультиплетних сигналів ароматичних протонів при 6.60-7.85 м.ч., мультиплетних сигналів протонів піридину при 6.85-7.61 м.ч. та синглетних сигналів протонів $-(\text{NH})_2\text{-C=S}$ при 9.03-9.27 м.ч. [133].

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджено використанням хромато-мас-спектрометрії (сполуки **3.56-3.63**, рис. 3.18). При цьому виявлено

лише один пік, що відповідає молекулярній масі продукту взаємодії m/z^+ (+1 а.о.м.).

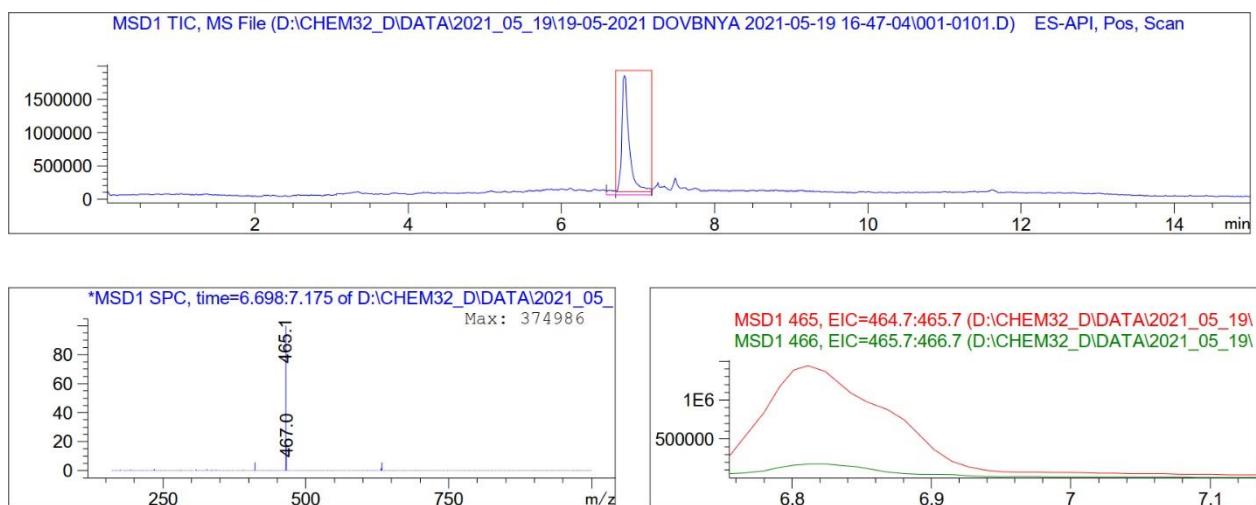


Рис. 3.18 Спектр ВЕРХ-МС (6-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-N'-фенілкарбамімідогіоевої кислоти (**3.62**)

3.6 Опис експериментів

Естери 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-ацетатних кислот (3.1-3.6, дод. Б, табл. Б.1). Суміш 0,01 моль відповідної 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (сполуки **2.32**, **2.34**), 30 мл спирту (метанол, етанол, октан-1-ол, декан-1-ол) і 0,5 мл концентрованої кислоти сульфатної кип'ятять 10 годин, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату до рН=7-8, промивають водою до рН=7, отримують сполуки **3.1-3.6**. Для аналізу очищені перекристалізацією із суміші етанол-вода 3:1.

Амонієві, натрієві і калієві солі 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацетатних, бензойної) кислот (3.7-3.9, 3.17-3.19, 3.27, 3.28, дод. Б, табл. Б.5). В випаровувальну чашу завантажують 0,04 моль відповідного гідроксиду (натрій, калій) додають 25 мл води, до отриманого розчину додають 0,04 моль відповідної ((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)(ацетатної, бензойної) кислоти (**2.32**, **2.34**, **2.36**), після розчинення випаровують на водяній бані до утворення кристалічних речовин.

Для синтезу амонійних солей у випаровувальну чашу завантажують 0,04 моль відповідної кислоти та еквівалентну кількість концентрованого водного розчину амоніаку, після розчинення випаровують на водяній бані до утворення кристалічних речовин.

Солі цинку, купруму (II) та феруму (II) 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (сполуки 3.10-3.12, 3.20-3.22, дод. Б, табл. Б.5). В мірний стакан завантажують 0,02 моль відповідної 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.32, 2.34), 0,02 моль водного розчину гідроксиду натрію, розчиняють та випаровують. До отриманої речовини додають 0,01 моль водного розчину відповідного сульфату (цинк, купрум II, ферум II), після розчинення залишають на 24 години при кімнатній температурі осаді продуктів відфільтровують.

Солі 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-(ацетатних, бензойної) кислот з органічними основами (3.13-3.16, 3.23-3.26, 3.29-3.31, дод. Б, табл. Б.5). У випаровувальну чашу завантажують 0,01 моль відповідної ((5-(2,4-, або 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-(ацетатної, бензойної) кислоти (2.32, 2.34, 2.36), додають 25 мл метилового спирту та 0,01 моль органічної основи (етиламін, диметиламін, діетиламін) після розчинення випаровують на водяній бані до утворення кристалічної речовини.

Гексан-1,6-діамін 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетати (3.16, 3.26, дод. Б, табл. Б.5). У випаровувальну чашу завантажують 0,01 моль відповідної ацетатної кислоти (2.32, 2.34) та 0,01 моль водного розчину гідроксиду натрію, розчиняють, випаровують, додають метанол і 0,01 моль гексаметилендіамін дигідрохлориду після розчинення випаровують на водяній бані. Залишок кристалізують з етанолу.

2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-ілідени (3.32-3.53, дод. Б, табл. Б.9). До розчину 0,01 моль 4-аміно-2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилу (2.25, 2.31) в 40 мл

оцтової кислоти додають 0,01 моль відповідного альдегіду (ацетальдегід, 5-нітро-2-фуральдегід, бензальдегід, 3-фторбензальдегід, 4-фторбензальдегід, саліцилальдегід, 4-гідроксибензальдегід, 3-нітробензальдегід, 2-карбоксибензальдегід, 4-карбоксибензальдегід, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегід), суміш нагрівають до утворення розчину і залишають за кімнатної температури на 48 год. Осади цільових продуктів реакції відфільтровують, промивають діетиловим етером, висушують на повітрі та кристалізують із суміші оцтова кислота/вода (4:1).

2-((5-(2,4-, 3,4-Диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни (3.54, 3.55, дод. Б, табл. Б.13). В круглодонну колбу завантажують 0,25 моль 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7, 2.8), 0,25 моль розчину натрій гідроксиду та 5-аміно-2-хлорпіридину у 1,2 мольному надлишку, у якості розчинника використовують пропан-1-ол, у якості каталізатору – мідь (у вигляді порошку). Реакційну суміш кип'ятять до нейтрального середовища, фільтрують, залишок випаровують.

((5-(2,4-, 3,4-Диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовини (3.56-3.63, дод. Б, табл. Б.17). Розчин 0,5 моль 2-((5-(2,4-, або 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (3.54, 3.55) розчиняють у 25 мл 1,4-діоксану, нагрівають. Після чого додають 0,6 моль відповідного ізотіоціанату (амоній-, метил-, феніл-, 2-метокси-фенілізотіоціанат) та доводять до кипіння, охолоджують і залишають на 24 год. Отримують осади, що відфільтровують.

3.7 Висновки

1. Адаптовано методики синтезу естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, які є досить доступними та простими для реалізації.

2. Досліджено реакції солеутворення для синтезованих 2-((5-(2,4-, та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот.

3. Для розширення спектру біологічної активності серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів застосовано реакції отримання іліденів шляхом взаємодії між 4-аміно-2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилами з аліфатичними та ароматичними альдегідами.

5. Розроблено методику отримання 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів та досліджено їх фізико-хімічні властивості.

6. Синтезовано (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовини, підтверджено їх будову за допомогою фізико-хімічних методів аналізу.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СИНТЕЗОВАНИХ ПОХІДНИХ 5-(2,4-, 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-3*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ. ВИЗНАЧЕННЯ СПОЛУКИ-ЛІДЕРА, ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ЇЇ ОТРИМАННЯ

В останні десятиліття велика увага досліджень у фармації спрямована на синтез та вивчення біологічних властивостей нових хімічних сполук, особливо тих, що можуть мати потенційне застосування у медицині та фармації. Одним з таких класів сполук є похідні 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, які привертають увагу унікальними біологічними властивостями [3-59, 64-125, 128-134].

Дослідження біологічних властивостей отриманих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів відіграє ключову роль у встановленні їх потенційного застосування. Враховуючи різноманітність та складність біохімічних процесів в організмі, розуміння взаємодії нових сполук з біологічними системами є надзвичайно важливим для подальшого розвитку потенційних лікарських засобів.

Робота спрямована на вивчення біологічних властивостей отриманих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та визначення сполуки-лідера серед них.

Аналіз біологічних властивостей цих похідних відкриває можливість для створення нових перспективних лікарських препаратів з покращеними фармакологічними властивостями та якомога меншою токсичністю. Такі дослідження сприяють розвитку сучасної фармацевтичної науки та можуть мати значний вплив на клінічну практику.

Аналіз наукових джерел підтвердив, що протягом останніх десятиліть, в тому числі нашою науковою школою, було синтезовано значну кількість сполук, які є похідними 1,2,4-тріазолу і виявляють різноманітні типи біологічної активності [3-59, 64-125, 128-134]. Тому увагу було зосереджено

на синтезі саме тих класів сполук, які мають потенціал до прояву високих показників фармакологічної ефективності. Перед здійсненням біологічного скринінгу реалізовано online-прогнозування показників гострої токсичності отриманого ряду речовин, також здійснено докінгові дослідження та ADME-аналіз. Синтезовані та ресинтезовані сполуки були вивчені на гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, антигіпоксичну та гіпоглікемічну активності.

Всі дослід з визначення біологічних показників похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів здійснені на базі Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, в атестованих та сертифікованих МОЗ України лабораторіях Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм (завідувач – професор, доктор фармацевтичних наук Роман ЩЕРБИНА).

4.1 Прогнозування та визначення показників гострої токсичності ряду похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Використання комп'ютерних програм для прогнозування гострої токсичності синтезованих сполук має ключове значення в сучасних дослідженнях та розробках потенційних лікарських засобів. Є кілька аспектів, які роблять цей метод дослідження доцільнішим порівняно з лабораторними методиками на тваринах, а саме:

1. Етичність: використання тварин у лабораторних експериментах часто породжує етичні проблеми. Більшість людей вважають це жорстоким і неетичним, особливо коли існують альтернативні методи, які не потребують використання тварин.
2. Ефективність: комп'ютерні програми дозволяють ефективно прогнозувати гостру токсичність значної кількості сполук за короткий проміжок часу, можуть обробляти великі обсяги даних враховуючи

різноманітні фактори, що сприяє точності вивчення потенційних токсичних властивостей речовин.

3. Економія часу та коштів: використання комп'ютерних сервісів може значно зменшити час та витрати, пов'язані зі здійсненням лабораторних досліджень. Це особливо важливо в контексті швидкого вибору та оцінки безпеки хімічних речовин.
4. Висока точність: сучасні комп'ютерні моделі та програми для прогнозування токсичності базуються на великому обсязі даних та розроблених алгоритмах, що дозволяє їм досягти високої точності.
5. Розвиток науки: використання комп'ютерних програм сприяє розвитку області комп'ютерної хімії та віртуального скринінгу, що є важливими напрямками в сучасних хімічних дослідженнях.

Зважаючи на всі вказані факти можна зробити висновок, що використання комп'ютерних сервісів для прогнозування гострої токсичності сполук відіграє важливу роль у гарантуванні безпеки та ефективності хімічних речовин, дотримуючись при цьому етичним і економічним аспектам досліджень. Крім того для сполуки-лідера, в плані результативності біологічної активності варто *in vivo* встановити параметри токсичності, що дає змогу провести кореляцію отриманих результатів.

Прогнозування гострої токсичності синтезованих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів здійснено за допомогою комп'ютерного сервісу TEST версії 5.1.2.0 за моделю «Оральна щура LD₅₀» та методом «Найближчого сусіда» для відсіювання потенційно токсичних речовин, як недоцільних кандидатів у експериментальному фармакологічному скринінгу [141]. Прогнозування гострої токсичності здійснено для всіх 93 синтезованих та ресинтезованих сполук.

Отримані результати TEST прогнозу вказують, що для досліджуваних похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів летальна доза

LD₅₀ при пероральному введенні знаходиться у діапазоні від 340,4 до 2436 мг/кг (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Результати прогнозування гострої токсичності похідних
5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів за допомогою
комп'ютерної програми TEST версії 5.1.2.0

Сполука	LD ₅₀ перорально, мг/кг	Клас токсичності	Сполука	LD ₅₀ перорально, мг/кг	Клас токсичності
1	2	3	4	5	6
2.7	1243,0	4	3.18	763,5	4
2.8	787,2	4	3.19	763,5	4
2.9	598,1	4	3.20	763,5	4
2.10	989,6	4	3.21	763,5	4
2.11	1519,0	4	3.22	763,5	4
2.12	1560,0	4	3.23	340,4	4
2.13	1519,0	4	3.24	340,4	4
2.14	2062,0	5	3.25	368,5	4
2.15	622,1	4	3.26	412,5	4
2.16	1069,0	4	3.27	1351,0	4
2.17	1104,0	4	3.28	1351,0	4
2.18	1246,0	4	3.29	402,5	4
2.19	1645,0	4	3.30	402,5	4
2.20	1721,0	4	3.31	430,5	4
2.21	1420,0	4	3.32	484,2	4
2.22	1650,0	4	3.33	1059,0	4
2.23	978,8	4	3.34	1298,0	4
2.24	1722,0	4	3.35	1034,0	4

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6
2.25	787,7	4	3.36	915,7	4
2.26	348,1	4	3.37	1300,0	4
2.27	1348,0	4	3.38	1097,0	4
2.28	1701,0	4	3.39	1350,0	4
2.29	1195,0	4	3.40	1624,0	4
2.30	1268,0	4	3.41	1634,0	4
2.31	1000,0	4	3.42	1067,0	4
2.32	1235,0	4	3.43	599,3	4
2.33	986,7	4	3.44	1009,0	4
2.34	575,8	4	3.45	1264,0	4
2.35	1014,0	4	3.46	946,7	4
2.36	1458,0	4	3.47	1193,0	4
3.1	1457,0	4	3.48	1134,0	4
3.2	955,3	4	3.49	1138,0	4
3.3	2266,0	5	3.50	1327,0	4
3.4	2436,0	5	3.51	1669,0	4
3.5	1290,0	4	3.52	1935,0	4
3.6	1106,0	4	3.53	994,7	4
3.7	1289,0	4	3.54	983,2	4
3.8	1289,0	4	3.55	817,5	4
3.9	1289,0	4	3.56	1002,0	4
3.10	1289,0	4	3.57	802,0	4
3.11	1289,0	4	3.58	1135,0	4
3.12	1289,0	4	3.59	1095,0	4
3.13	340,4	4	3.60	849,8	4
3.14	340,4	4	3.61	807,8	4
3.15	368,5	4	3.62	1019,0	4

Продовження таблиці 4.1

1	2	3	4	5	6
3.16	412,5	4	3.63	960,6	4
3.17	763,5	4			

За результатами комп'ютерного прогнозу, всі речовини мають належати до категорій малотоксичних і практично нетоксичних сполук, що відповідає 4 і 5 класам токсичності за стандартами класифікації OECD [141].

Проаналізувавши отримані результати TEST прогнозу було виділено сполуки, що проявляють найбільші та найменші показники гострої токсичності серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Згідно з отриманими показниками гострої токсичності, що були спрогнозовані у комп'ютерному сервісі TEST версії 5.1.2.0, сполукою, що проявила найбільший показник гострої токсичності при пероральному введенні є етиламін 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.23**) – 340,4 мг/кг, а найменший – децил 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.4**) – 2436 мг/кг.

Необхідно звернути увагу, що сполуки, які мають у своїй будові 2,4-диметоксифенільний замісник, згідно отриманих результатів прогнозування гострої токсичності, проявляють значно менші показники токсичності у порівнянні зі сполуками до складу яких входить 3,4-диметоксифенільний замісник. Також, гостра токсичність синтезованих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів має залежати від класу речовин до якого відноситься сполука, слід зазначити, що найбільш токсичними є нітрили (**2.21-2.31**), солі (**3.7-3.31**) та сполуки, що містять іліденову групу (**3.32-3.53**), середні показники гострої токсичності проявили – тіони (**2.7-2.8**), кислоти (**2.32-2.36**), аміни (**3.54, 3.55**) та відповідні тіоціанати (**3.56-3.63**), а найменш токсичними – естери (**3.1-3.6**) та галогенпохідні 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (**2.9-2.20**).

Після здійснення комп'ютерного прогнозування гострої токсичності та біологічного скринінгу, було досліджено гостру токсичність сполуки-лідера, що проявляє найкращі показники фармакологічної активності, а саме цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.22**). За отриманими результатами комп'ютерного прогнозування у програмі TEST дана сполука відноситься до 4 класу токсичності, її ЛД₅₀ становить 763,5 мг/кг (при пероральному введенні).

Гостру токсичність сполуки **3.22** досліджували за допомогою експрес-методу В. Б. Прозоровського [142] на білих нелінійних щурах. Для визначення ЛД₅₀ цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.22**) було створено 4 групи тварин, кожна з яких містила по 2 спостереження, з додатковим використанням однієї попередньої та однієї наступної дози. Сполука **3.22** є важкорозчинною у воді, тому її стабілізували твіном-80 та вводили через металевий зонд у шлунок. Спостереження здійснювались через 24 години.

У результаті вивчення гострої токсичності сполуки **3.22** було отримано показник ЛД₅₀, що становить 894,5±84 мг/кг. Показники ЛД₅₀, що були отримані у результаті лабораторного дослідження свідчать про те, що речовина цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.22**) є малотоксичною сполукою і, згідно з класифікацією OECD [141], відноситься до IV класу токсичності. Необхідно відмітити, що в результаті здійсненого прогнозування гострої токсичності сполуки-лідера за допомогою комп'ютерного сервісу TEST версії 5.1.2.0. та лабораторного дослідження на щурах отримано, практично, ідентичні показники, що свідчить про правильність і доречність використання TEST-прогнозу.

4.2 Дослідження протимікробної та протигрибкової активності в ряду похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Протимікробні та протигрибкові лікарські засоби відіграють важливу роль у сучасній медицині, забезпечуючи боротьбу зі широким спектром інфекційних захворювань. Однак зростання рівня резистентності мікроорганізмів до наявних препаратів створює необхідність пошуку нових ефективних, в тому числі синтетичних, антимікробних засобів. Згідно літературних джерел [3-59, 64-125, 128-134] похідні 1,2,4-тріазолу здатні проявляти об'ємний спектр фармакологічної дії, серед яких, за ступенем активності, варто виділити протимікробний і протигрибковий ефекти. У цьому контексті, дослідження протимікробної та протигрибкової активностей в ряду похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів має велике значення. Ці сполуки, з урахуванням їх структурної унікальності, можуть мати потенціал як нові агенти для боротьби з інфекційними захворюваннями. Дослідження їх протимікробної та протигрибкової активності може відкрити нові перспективи в розробці ефективних антимікробних препаратів.

З усього вищенаведеного можна зробити висновок, що дослідження протимікробної та протигрибкової активності в ряду похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів має велике значення для подальшого розвитку боротьби зі захворюваннями, що спричинені патогенними мікроорганізмами та грибами.

Вивчення протимікробної та фунгіцидної активності здійснювали на базі навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм ЗДМФУ (керівник: д. фарм. н., проф. Роман ЩЕРБИНА).

Сполуки були досліджені на протимікробну та протигрибкову ефективність за допомогою методу «серійних розведень» на спеціальному рідкому харчовому середовищі. Для аналізу було використано 52 синтезовані речовини. Поживне середовище для бактерій складалося з амінопептидів, попередньо розбавлених водою, з рН=7,2. Мікробне навантаження для

бактерій становило $2,5 \cdot 10^5$ клітин з 18-годинною культурою на 1 мл середовища, а максимальна досліджена концентрація була 500 мкг/мл. Щодо грибів, використовувалося середовище Сабуро з рН=6,5-6,7 та 500 000 репродуктивних тілець на 1 мл [139].

Оцінка протигрибкової та протимікробної активності здійснювалась за допомогою методу мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБК) хімічної речовини в мікрограмах на мілілітр [139]. Аналіз протимікробної та протигрибкової активності проводився на окремих тест-культурах мікроорганізмів, включаючи представників як грампозитивної, так і грамнегативної мікрофлори (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Штами мікроорганізмів на яких досліджували ефективність синтезованих сполук, похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	Кишкова паличка ATCC 25922
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Золотистий стафілокок ATCC 25923
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	Синьогнійна паличка ATCC 27853
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	Дріжджовий грибок ATCC 885-653

Досліджено 52 отримані речовини на протимікробну і фунгіцидну дії з різних хімічних класів, а саме 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.7-2.8), 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазоли (2.9, 2.11-2.15, 2.18, 2.19), 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрили (2.21-2.23, 2.25-2.27, 2.29-2.31), 2-((5-(2,4-, та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанові, бензойні кислоти (2.33, 2.35, 2.36), естери 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.1, 3.2, 3.6), солі 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, бензойної кислот (3.9,

3.13-3.28), а також 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-ілідени (3.43, 3.44, 3.46-3.53).

Показники біологічної дії синтезованих сполук, що були отримані в результаті дослідження протимікробної та протигрибкової активності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів наведені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Показники протимікробної активності синтезованих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Сполука	Результати досліджень							
	Протимікробна активність						Противрибкова активність	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>P. aeruginosae</i> ATCC 27853		<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	
	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
2.7	125	250	125	250	125	250	125	125
2.8	125	250	125	250	125	250	125	125
2.9	250	250	125	250	125	250	125	125
2.11	125	250	125	250	125	250	125	250
2.12	125	250	125	250	125	250	125	250
2.13	125	250	125	250	125	250	125	250
2.14	125	250	125	250	125	250	125	125
2.15	125	250	125	250	125	250	125	125
2.18	125	250	125	250	125	250	125	250
2.19	125	250	125	250	125	250	125	125
2.21	125	250	125	250	125	250	125	125

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.22	125	250	125	250	125	250	125	125
2.23	125	250	125	250	125	250	125	250
2.25	125	250	125	250	125	250	125	250
2.26	125	250	125	250	125	250	125	250
2.27	125	250	125	250	125	250	125	125
2.29	125	250	125	250	125	250	125	250
2.30	125	250	125	250	125	250	125	125
2.31	125	250	125	250	125	250	125	125
2.33	125	250	125	250	125	250	125	125
2.35	125	250	250	250	125	250	125	125
2.36	125	250	250	500	125	250	125	125
3.1	125	250	250	500	125	250	125	125
3.2	125	250	250	500	125	250	125	125
3.6	125	250	250	500	125	250	125	125
3.9	125	250	250	500	125	250	125	125
3.13	125	250	125	250	125	250	125	125
3.14	250	250	125	250	125	250	125	125
3.15	125	250	125	250	125	250	125	125
3.16	125	250	125	250	125	250	125	125
3.17	125	250	250	500	125	250	125	125
3.18	125	250	250	500	125	250	125	125
3.19	125	250	125	250	125	250	125	125
3.20	125	250	250	500	125	250	125	125
3.21	125	250	250	500	125	250	125	125
3.22	125	250	62,5	250	125	250	125	125
3.23	125	250	125	250	125	250	125	125
3.24	250	250	125	250	125	250	125	125

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.25	125	250	250	500	125	250	125	125
3.26	500	500	125	250	125	250	125	125
3.27	125	250	250	500	125	250	125	125
3.28	250	250	250	500	125	250	125	125
3.43	125	250	125	500	125	250	62,5	125
3.44	125	250	125	250	125	250	125	125
3.46	125	250	250	500	62,5	125	125	125
3.47	125	250	250	250	125	250	62,5	125
3.48	125	250	250	500	62,5	125	62,5	125
3.49	62,5	125	62,5	250	62,5	125	62,5	125
3.50	125	250	250	500	125	250	125	125
3.51	250	250	250	500	125	250	125	125
3.52	125	250	250	250	125	250	125	125
3.53	250	250	250	500	125	250	125	125

У зв'язку з військовим станом не всі отримані сполуки були досліджені на протимікробну та протигрибкову активності. Дані щодо активностей еталонних препаратів можна використовувати з аналізу літературних джерел [74-76, 121-124].

За результатами здійсненого дослідження можна зробити висновок, що серед сполук, що піддавались вивченню на протимікробну та протигрибкову активність, найперспективнішою є 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-((4-гідроксибензиліліден)аміно)бензонітрил (**3.49**), який викликає чутливість у чотирьох штамів мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*), а саме МІК = 62,5 мкг/мл. Також, варто відзначити цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.22**) ця сіль проявила антимікробну активність стосовно *Staphylococcus aureus* МІК = 62,5 мкг/мл; 2-((5-(3,4-ди-

метоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-((3-флуоробензіліден)аміно)бензонітрил (3.46) має активність стосовно *Pseudomonas aeruginosa* МІК = 62,5 мкг/мл; 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-((4-флуоробензіліден)аміно)бензонітрил (3.47) проявляє дію проти *Candida albicans* МІК = 62,5 мкг/мл; 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-((2-гідроксибензилліден)аміно)бензонітрил (3.48) здатний протидіяти *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans* їх МІК = 62,5 мкг/мл, решту досліджуваних сполук варто віднести до класу малоактивних та практично неактивних відносно штамів мікроорганізмів, що використовувалися.

Проаналізувавши результати, що були отримані за рахунок здійснених досліджень зроблено висновок: сполуки які мають 3,4-диметоксифенільний замісник по гетероциклу 1,2,4-тріазолу проявляють значно вищу протимікробну та протигрибкову активності ніж з 2,4-диметоксифенільним замісником, також варто відзначити, що сполуки які належать до 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-іліденів (3.43, 3.44, 3.46-3.53) проявили найвищі показники антимікробної і фунгіцидної дії серед усіх синтезованих сполук.

4.3 Дослідження антиоксидантної активності (поглинання вільних радикалів) похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Антиоксиданти – це речовини, які запобігають і затримують пошкодження, що викликають вільні радикали, надаючи електрони від антиоксидантів пошкодженим клітинам. Крім того, антиоксиданти перетворюють вільні радикали на побічні продукти життєдіяльності, які виводяться з організму [14-21, 64-69]. Виходячи з наявності в структурі синтезованих молекул двох метоксигруп, що є замісниками першого роду, тобто донорами електронів, а також π -електронної густини фенільного та 1,2,4-тріазолового циклу при плануванні експерименту ми очікували отримати високі показники АОО. Крім того наявність двовалентного атому Сульфуру

додатково збільшує імовірність наявності антиоксидантної та протирадикальної дії [143]. Тому оцінка таких властивостей залишається важливою та цікавою задачею, зокрема для пошуку перспективних джерел синтетичних антиоксидантів, поміж похідних 1,2,4-тріазолу.

Вивчення антиоксидантної активності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів реалізовувалось за декількома методиками, а саме за допомогою: віртуального скринінгу з застосуванням стратегії молекулярного докінгу, онлайн аналізу ADME за допомогою сервера SwissADME, тесту на вільні радикали 1,1-дифеніл-2-пікрілгідразилу (DPPH) та методом неферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення (BPO) [10, 42].

4.3.1 Вивчення АOA похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів шляхом застосування молекулярного докінгу

Здійснено віртуальний скринінг 20 отриманих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.21, 2.22, 2.28, 2.30-2.32, 2.35, 2.36, 3.13, 3.15, 3.16, 3.18, 3.19, 3.23, 3.25, 3.26, 3.55, 3.56, 3.59, 3.60) з різноманітними замісниками шляхом використання стратегії молекулярного докінгу для реалізації було задіяно цитохром С пероксидаза, аскорбат, зв'язаний зі сконструйованим сайтом зв'язування аскорбату, що відповідає за регулювання антиоксидантної дії.

Передбачувано високою є мінімальна енергія взаємодії, що можна пояснити наявністю у будові досліджуваних лігандів 1,2,4-тріазолового гетероциклу та диметоксифенільних замісників, у деяких сполук карбоксильних, нітрильних та аміногруп груп, 17 з 20 синтезованих речовин за цим показником перевищує препарат порівняння аскорбінову кислоту (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Показники мінімальної енергії взаємодії досліджуваної речовини з білком

Сполука	Мінімальна енергія взаємодії, ккал/моль	Показник зміни мінімальної енергії взаємодії відносно аскорбінової кислоти, %
Аскорбінова кислота	-5,3	100
2.21	-7,2	135,8
2.22	-7,6	143,4
2.28	-6,3	118,9
2.30	-6,8	128,3
2.31	-7,3	137,7
2.32	-7,6	143,4
2.35	-7,9	149,0
2.36	-5,2	98,1
3.13	-6,3	118,9
3.15	-7,7	145,3
3.16	-6,3	118,9
3.18	-7,5	141,5
3.19	-7,3	137,7
3.23	-7,8	147,2
3.25	-7,7	145,3
3.26	-7,5	141,5
3.55	-9,1	171,7
3.56	-7,8	147,2
3.59	-5,0	94,3
3.60	-2,2	41,5

Природа амінокислотних залишків, що взаємодіють з аскорбіновою кислотою та досліджуваними речовинами повторюються, взаємодія з

залишками гістидину HIS A: 181 наявна, практично в усіх сполуках, взаємодія з залишками аргініну ARG A: 184 та валіну VAL A: 45 наявна у деяких ліганд (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Перелік амінокислотних залишків з якими взаємодіє досліджувана речовина

Назва досліджуваної речовини	Амінокислотні залишки з якими реагує речовина та типи їх взаємодій
1	2
Аскорбінова кислота	ARG A: 184 (conventional H-bond), HIS A: 181 (carbon H-bond), TYR A: 42 (carbon H-bond), VAL A: 45 (conventional H-bond)
2.21	ALA A: 174 (alkyl, π - π -stacked), ARG A: 48 (π -alkyl), HIS A: 175 (alkyl), HIS A: 181 (alkyl), LEU A: 171 (alkyl), MET A: 172 (alkyl), PHE A: 191 (alkyl), PRO A: 44 (alkyl), TRP A: 51 (alkyl, amide π -stacked, π -S)
2.22	ALA A: 174 (alkyl, π -alkyl), ARG A: 48 (π -alkyl), HIS A: 175 (alkyl, C-H-bond), HIS A: 181 (π -S), PHE A: 191 (π - σ), PRO A: 44 (alkyl, π -alkyl, C-H-bond), TRP A: 51 (π - σ), VAL A: 45 (alkyl)
2.28	ALA A: 174 (alkyl, π -alkyl), ARG A: 48 (alkyl, π -alkyl), LEU A: 171 (alkyl), PHE A: 158 (alkyl), PHE A: 262 (alkyl), PHE A: 266 (alkyl), PRO A: 44 (alkyl), TRP A: 51 (alkyl, π - π -stacked), VAL A: 47 (alkyl)
2.31	ALA A: 174 (π -alkyl), ARG A: 48 (π -alkyl), ASP A: 37 (π -donor H-bond), HIS A: 175 (π - π -T-shaped), HIS A: 181 (C-H-bond), ILE A: 40 (alkyl), LEU A: 171 (π -alkyl), LYS A: 179 (C-H-bond), PRO A: 44 (alkyl, π -alkyl), TRP A: 51 (π - π -stacked)

1	2
2.32	ALA A: 174 (alkyl, π -alkyl), ARG A: 48 (C-H-bond, π -alkyl), HIS A: 175 (C-H-bond, alkyl), HIS A: 181 (π -S), PHE A: 191 (alkyl), PRO A: 44 (π -alkyl), TRP A: 51 (alkyl, C-H-bond)
2.35	ALA A: 174 (π -alkyl, π - σ), ARG A: 48 (π -alkyl), HIS A: 175 (alkyl), HIS A: 181 (C-H-bond), LEU A: 171 (alkyl), LEU A: 269 (alkyl), MET A: 172 (alkyl), PHE A: 191 (π -S), TRP A: 51 (alkyl, amide π -stacked, π - π -stacked), VAL A: 47 (π -alkyl)
2.36	ALA A: 147 (π -alkyl), ARG A: 48 (conventional H-bond, π -cation), HIS A: 175 (π -lone pair, π -S), HIS A: 181 (alkyl), LEU A: 177 (alkyl), LYS A: 179 (π -donor H-bond), PHE A: 191 (π - π -T-shaped), PRO A: 44 (alkyl), THR A: 234 (C-H-bond), VAL A: 47 (alkyl)
3.13	ALA A: 174 (π -alkyl), ARG A: 48 (π -alkyl, π - σ), HIS A: 181 (alkyl), PHE A: 191 (alkyl), VAL A: 45 (alkyl)
3.15	ALA A: 174 (alkyl, π -alkyl), ARG A: 48 (π -alkyl), HIS A: 175 (alkyl, C-H-bond), HIS A: 181 (π -S), PHE A: 191 (alkyl), PRO A: 44 (C-H-bond, π -alkyl), TRP A: 51 (alkyl)
3.16	ALA A: 174 (alkyl, π -alkyl), ARG A: 48 (π -alkyl), GLY A: 178 (C-H-bond), HIS A: 175 (π -alkyl), LEU A: 171 (alkyl), MET A: 172 (alkyl), PHE A: 158 (alkyl), PHE A: 266 (alkyl), TRP A: 51 (alkyl, π - π -stacked), VAL A: 47 (C-H-bond)
3.18	ALA A: 174 (π -alkyl), ARG A: 48 (π -alkyl), HIS A: 181 (alkyl), PHE A: 191 (alkyl), PRO A: 44 (alkyl), TRP A: 51 (π - π -stacked)
3.19	ALA A: 174 (π -alkyl), ARG A: 48 (π -alkyl), HIS A: 181 (alkyl), PHE A: 191 (alkyl), PRO A: 44 (alkyl), TRP A: 51 (π - π -stacked)

1	2
3.23	ALA A: 174 (π -alkyl, π - σ), ARG A: 48 (π -alkyl), HIS A: 175 (alkyl), LEU A: 171 (alkyl), LEU A: 269 (alkyl), MET A: 172 (alkyl), PHE A: 191 (π -S), TRP A: 51 (π - π -stacked), VAL A: 47 (amide π -stacked)
3.25	ALA A: 174 (π - σ), ARG A: 48 (π -alkyl), HIS A: 181 (alkyl), PHE A: 191 (alkyl), PRO A: 44 (alkyl), TRP A: 51 (π -S, π - π -stacked)
3.26	ALA A: 174 (π -alkyl), ARG A: 48 (π -alkyl), HIS A: 181 (alkyl), PHE A: 191 (alkyl), PRO A: 44 (alkyl), TRP A: 51 (π - π -stacked)
3.55	ALA A: 174 (π -alkyl, π - σ), ARG A: 48 (π -alkyl), GLY A: 178 (C-H-bond), HIS A: 175 (alkyl), HIS A: 181 (π - σ), LEU A: 171 (alkyl), LEU A: 269 (alkyl), LYS A: 179 (conventional H-bond), MET A: 172 (alkyl), PHE A: 191 (π -S), PRO A: 44 (amide π -stacked), TRP A: 51 (π - π -stacked), VAL A: 45 (π -alkyl), VAL A: 47 (π -alkyl)
3.56	ALA A: 147 (π -alkyl), ARG A: 184 (conventional H-bond), ASP A: 146 (van der Waals), HIS A: 175 (C-H-bond, π - π -T-shaped), HIS A: 181 (π -S), LEU A: 232 (π - σ), MET A: 172 (alkyl), PHE A: 158 (alkyl), PRO A: 145 (amide π -stacked), VAL A: 154 (alkyl)
3.59	ALA A: 174 (alkyl, π -alkyl), ARG A: 48 (C-H-bond, π -alkyl), ASP A: 37 (attractive charge, π -anion), GLY A: 178 (van der Waals), HIS A: 175 (π -S, π - π -T-shaped), ILE A: 40 (alkyl), LEU A: 171 (alkyl, π -alkyl), LEU A: 177 (amide π -stacked), MET A: 172 (alkyl, π -alkyl), PHE A: 262 (alkyl), PHE A: 266 (alkyl), TRP A: 51 (alkyl, π - π -stacked), VAL A: 45 (alkyl, π -alkyl), VAL A: 47 (alkyl)

1	2
3.60	ALA A: 174 (π -alkyl), ARG A: 48 (π - σ), ASP A: 37 (attractive charge), HIS A: 175 (alkyl), HIS A: 181 (S-X), LEU A: 171 (alkyl), MET A: 172 (alkyl, π -alkyl, S-X), PHE A: 158 (alkyl), PHE A: 191 (S-X), PRO A: 44 (π -alkyl), PRO A: 145 (alkyl), TRP A: 51 (π -alkyl, π - π -stacked)

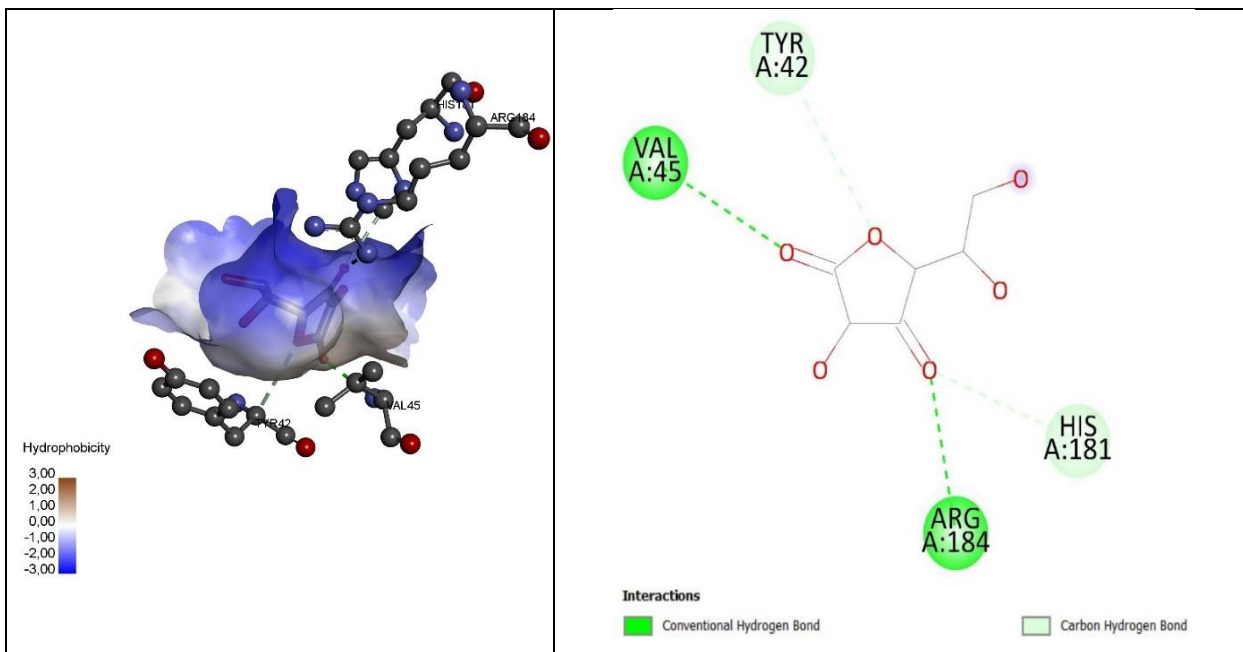
Проте, всі досліджувані сполуки мають більшу кількість утворених зв'язків, ніж ті, які формуються з аскорбіновою кислотою. Що, здебільшого, залежить від S-замісника 1,2,4-тріазолового циклу, який викликає більшість гідрофобних взаємодій.

У 6-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (**3.55**), що є найперспективнішою досліджуваною сполукою 3,4-диметоксифенільний замісник приймає участь в утворенні алкільних взаємодій з залишками гістидину HIS A: 175 (alkyl), лейцину LEU A: 171, LEU A: 269, метіоніну MET A: 172, триптофану TRP A: 51 та π - π -стекингових контактах з залишками триптофану TRP A: 51 (рис. 4.1).

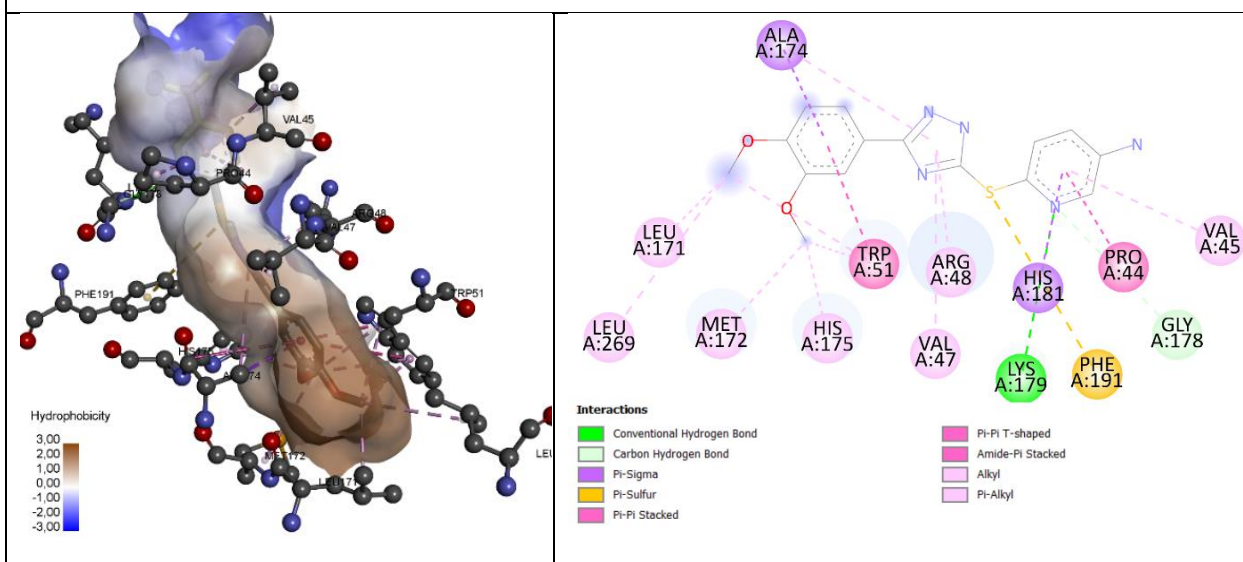
Варто, також, приділити увагу заміснику піридин-3-аміну, який бере участь у формуванні взаємодій з залишками гліцину GLY A: 178 (вуглецевий Н-зв'язок), гістидину HIS A: 181 (π - σ), лізину LYS A: 179 (звичайний Н-зв'язок), проліну PRO A: 44 (амід π -стекинговий), валіну VAL A: 45 (π -алкільний) (рис. 4.1).

Гетероцикл 1,2,4-тріазолу утворює π -алкільні взаємодії з залишками аланіну ALA A: 174, аргініну ARG A: 48, валіну VAL A: 47. Також, наявний результат утворення по атому Сульфуру зв'язку π -S з залишком фенілаланіну PHE A: 191 (рис. 4.1).

Результатом проведеного скринінгу можна вважати рекомендацію, щодо подальшого дослідження АОА для 6-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (**3.55**).



а) просторове розташування аскорбінової кислоти у кишені рецептора та основні типи взаємодій з його амінокислотними залишками



б) розташування 6-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (3.55) у кишені рецептора та основні типи взаємодій з його амінокислотними залишками

Рис. 4.1 Візуалізація результатів докінгу аскорбінової кислоти та 6-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (3.55) по відношенню до активного центру цитохром С пероксидази, аскорбат, зв'язаний зі сконструйованим сайтом зв'язування аскорбату

4.3.2 Використання ADME-прогнозу для ідентифікації потенційних антиоксидантних агентів на основі похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Для прогнозування властивостей ADME обраних сполук використовувалося безкоштовне програмне забезпечення SwissADME [10]. Двадцять сполук (2.21, 2.22, 2.28, 2.30-2.32, 2.35, 2.36, 3.13, 3.15, 3.16, 3.18, 3.19, 3.23, 3.25, 3.26, 3.55, 3.56, 3.59, 3.60), активність яких була досліджена шляхом використання віртуального скринінгу стратегії молекулярного докінгу та більшість з яких перевищували показники активності референс-препарату були піддані аналізу ADME за допомогою сервера SwissADME.

Для визначення схожості цих сполук з ліками використовувалося декілька правил, серед яких особливе значення мало правило "п'яти Ліпінського". У аналізі були враховані різні властивості ADME, такі як молекулярна маса, топологічна площа полярної поверхні, кількість донорів та акцепторів водневих зв'язків, прогнозована розчинність у воді, проникність сполук через гематоенцефалічний бар'єр, прогнозований метаболізм та детоксикація ксенобіотиків шляхом інгібування цитохрому P450 (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Фармакокінетичний профіль сполук

Сполука	Мол. маса	К-ть акцепторів H-зв'язку	К-ть донорів H-зв'язку	Площа полярної поверхні	Log P	Log S	Pgp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.21	276,31	5	1	109,12	1,80	-4,24	-	+	-	-	-	+
2.22	290,34	5	1	109,12	2,07	-4,63	-	+	-	-	-	+

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.28	304,37	5	1	109,12	2,07	-4,63	-	+	-	-	-	+
2.30	338,38	5	1	109,12	3,11	-6,32	-	+	+	+	+	+
2.31	353,40	5	2	135,14	2,55	-5,95	-	+	-	+	-	+
2.32	295,31	6	2	122,63	1,60	-3,52	-	-	-	-	-	+
2.35	309,34	6	2	122,63	1,79	-3,91	-	-	-	-	-	+
2.36	357,38	6	2	122,63	2,74	-5,59	-	+	+	+	-	+
3.13	340,40	6	2	153,10	0,12	-3,52	+	-	-	-	-	+
3.15	368,45	6	2	142,07	0,48	-3,52	+	-	-	-	-	+
3.16	412,53	6	3	180,74	-0,57	-3,52	+	-	-	-	-	+
3.18	333,40	6	1	125,46	-0,58	-3,52	+	+	-	-	-	+
3.19	312,34	6	2	125,46	-0,42	-3,52	+	-	-	-	-	+
3.23	340,40	6	2	153,10	-0,07	-3,52	+	-	-	-	-	+
3.25	368,45	6	2	142,07	0,37	-3,52	+	-	-	-	-	+
3.26	412,53	6	3	180,74	-0,51	-3,52	+	-	-	-	-	+
3.55	329,38	5	2	124,24	2,15	-5,51	+	+	-	+	+	+
3.56	388,47	6	3	172,90	2,48	-6,08	-	+	-	+	-	+
3.59	494,59	7	2	170,64	3,97	-8,62	-	+	+	+	-	+
3.60	388,47	6	3	172,90	2,47	-6,08	-	+	-	+	-	+

Результати прогностичного дослідження свідчать про те, що всі сполуки, які були піддані аналізу відповідають правилу Ліпінського, не повинні долати гематоенцифалічний бар'єр, та мають взаємодіяти з цитохромами P450. Ці факти стимулюють подальше поглиблене дослідження антиоксидантної активності даних сполук.

4.3.3 Дослідження антиоксидантної активності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів за допомогою тесту на вільні радикали 1,1-дифеніл-2-пікрилгідрозилу (DPPH)

Визначення показників поглинання вільних радикалів здійснювали поетапною реалізацією методики: точну масу субстанції (0,001 М) розчиняли у 25,00 мл мірній колбі та додавали розчин ДМСО (кваліфікації ВЕРХ) до досягнення позначки, після чого перемішували. 1,00 мл одержаного розчину переносили у 10,00 мл мірної колби (0,0001 М), до якої додавали ДМСО до позначки, перемішували. Потім 2,00 мл цього розчину переносили у пробірку та додавали 2,00 мл 0,1 мМ розчину DPPH (Sigma-Aldrich, Німеччина) у метанолі (кваліфікації ВЕРХ), після чого перемішували і щільно закривали. Пробірки інтенсивно струшували та залишали на 30 хвилин при кімнатній температурі у темряві. Показник поглинання вимірювався при 516 нм. Контроль проводиться за допомогою розчину 2,00 мл 0,1 мМ розчину DPPH у присутності 2,00 мл метанолу; стандартом є аскорбінова кислота [42]. Активність поглинання вільних радикалів виражається у відсотках інгібування та вираховуються за формулою:

$$\% \text{ антиоксидантної активності} = \frac{(A_0 - A_1)}{A_0} \cdot 100,$$

де A_0 – значення коефіцієнта поглинання контрольного зразку;

A_1 – коефіцієнт поглинання досліджуваного зразка.

Абсорбцію досліджуваних розчинів вимірювали у водно-органічних середовищах та реєстрували максимальне значення поглинання при довжині хвилі 516 нм за допомогою спектрофотометра SPECORD 250 (табл. 4.7).

За результатами дослідження необхідно звернути увагу на 4-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бутанонітрил (**2.28**), що має вищі показники АОА у порівнянні з референс препаратом – природним антиоксидантом аскорбіновою кислотою та рекомендована для подальшого

поглибленого вивчення біологічної активності. Спектр поглинання 4-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бутаннітрилу (**2.28**) та реєстрації максимуму поглинання при 516 нм наведено на рис. 4.2. Уваги, також, заслуговують 3-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-пропанова кислота (**2.35**) та 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензойна кислота (**2.36**), що не значно поступаються своєю активністю відносно препарату порівняння.

Таблиця 4.7

Показники антиоксидантної активності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Сполука	Коефіцієнт поглинання, А	Антиоксидантна активність, %
1	2	3
Контроль (DPPH)	0,4305	-
Аскорбінова кислота	0,2959	60,42
2.21	0,5910	1,05
2.22	0,3747	37,27
2.28	0,2184	63,20
2.30	0,5313	11,05
2.31	0,5325	10,85
2.32	0,5908	1,67
2.35	0,2800	53,12
2.36	0,2656	58,11
3.13	0,6101	2,81
3.15	0,6170	3,98
3.16	0,6126	4,94
3.18	0,5893	1,41
3.19	0,6063	4,34

1	2	3
3.23	0,6227	4,94
3.25	0,6127	14,82
3.26	0,5916	0,30
3.55	0,5943	1,68
3.56	0,6082	4,05
3.59	0,5779	1,13
3.60	0,6027	3,11

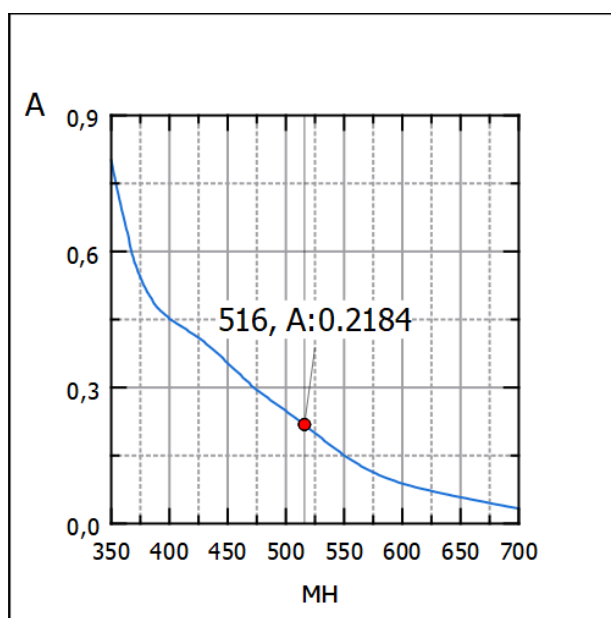


Рис. 4.2 Спектр поглинання 4-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бутаннітрилу (**2.28**) та реєстрації максимуму поглинання при 516 нм

Проаналізувавши показники антиоксидантної активності синтезованих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів можна зробити висновок, що вони мають високі показники АОА, що можна пояснити наявністю електронодонорних метоксигруп, сам фенільний замісник та фрагмент 1,2,4-тріазолу мають додаткову електронну густину ковалентних

π -зв'язків. При цьому сполуки з 3,4-диметоксифенільним замісником по ядру 1,2,4-тріазолу проявляють значно вищу активність ніж з 2,4-диметоксифенільним замісником, що можна обґрунтувати донорною властивістю метоксигрупи по відношенню до фенольного замісника за рахунок ефекту гіперкон'югації (π, σ) метильної групи та спарених електронів атому оксигену (позитивний мезомерний ефект M^+). При цьому варто відзначити наявність негативного індукційного ефекту (I^-). Більш висока фармакологічна антиоксидантна активність саме сполук, що мають у своєму складі 3,4-диметоксифенільний замісник пояснюється близьким розташуванням метоксифенільних груп (в *o*-положенні одна до одної) порівняно зі сполуками які містять 2,4-диметоксифенільні субституенти (знаходяться в *m*-положенні). Здійснений додатковий аналіз взаємодії потенційних АФІ з білками (рис. 4.1) показує, що зв'язування відбувається за рахунок фрагментів молекул АФІ, що мають збільшену електронну густину (рис. 4.3). Щодо порівняно високих показників АОА кислот **2.35**, **2.36**, цей факт можна обґрунтувати наявністю збільшеної електронної густини самих карбоксильних груп. Також, наявність нітрогрупи збільшує антиоксидантну активність серед досліджуваних сполук (рис. 4.3).

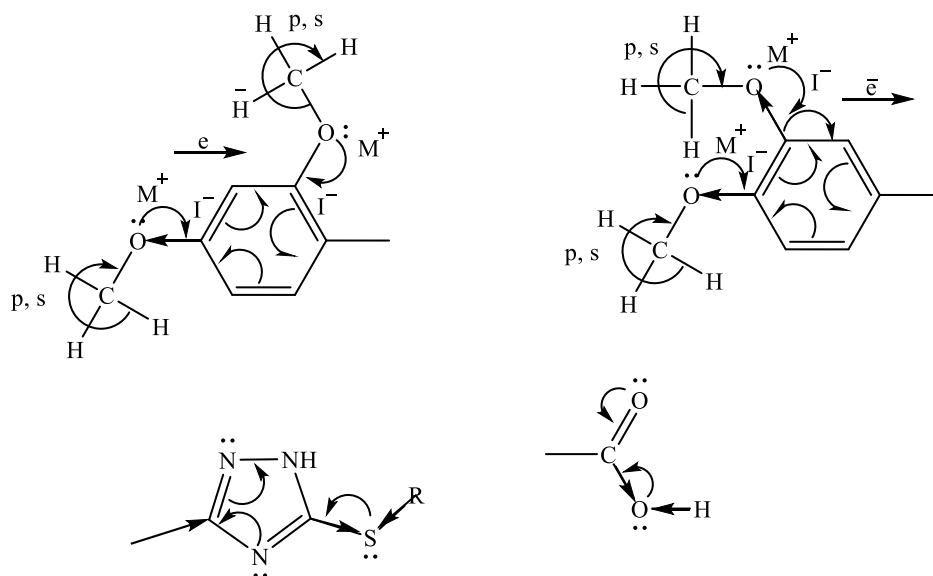


Рис. 4.3 Схема перерозподілу електронної густини у залишках 2,4-, 3,4-диметоксифенільних, 1,2,4-тріазоло-3-тіоновому та у карбоксильному фрагментах

4.3.4 Пошук антиоксидантних агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів методом неферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення (ВРО)

Вивчення антиоксидантної активності 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (2.21-2.31), додатково здійснено методом неферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення (ВРО) [44, 64].

Активність потенційних антиоксидантів оцінена шляхом визначення концентрації ТБК-реактивів. В якості субстрату використовувалася суспензія яєчних ліпопротеїдів (СЯЛ), яка підготовлювалася шляхом гомогенізації яєчного жовтка з фосфатним буфером (рН=7,4). До суспензії додають досліджувані сполуки в концентрації 10^{-3} моль/л. Реакцію вільнорадикального окиснення ініціюють додаванням розчину $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$. Суміш інкубують протягом 60 хвилин при 37°C . Після цього реакцію зупиняють за допомогою 20 % розчину трихлорацетатної кислоти з трилоном Б, після центрифугування протягом 30 хвилин до розчину тіобарбітурової кислоти (ТБК) додають рідину, що утворилася над осадом і кип'ятять на водяній бані протягом 60 хвилин. Забарвлений комплекс ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) екстрагують, додавши *n*-бутанол. Концентрацію ТБК-АП визначають за допомогою спектрофотометрії. Активність антиоксидантів (у відсотках) обчислюється за формулою:

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

де *AOA*- антиоксидантна активність, %;

E_0 - оптична густина контрольного розчину;

E_1 - оптична густина розчину, що містив досліджувану сполуку.

Аналогічно була підготовлена контрольна проба, але без включення в неї досліджуваних речовин. Для порівняння використовувався вітамін С (аскорбінова кислота) як стандарт.

Отримані результати антиоксидантної активності синтезованих речовин представлені в таблиці 4.8. На антиоксидантну активність досліджено 11 отриманих сполук, а саме 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрил (2.21), 3-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропаннітрил (2.22), 4-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бутаннітрил (2.23), 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрил (2.24), 4-аміно-2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрил (2.25), 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрил (2.26), 3-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропаннітрил (2.27), 4-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бутаннітрил (2.28), 2-(((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрил (2.29), 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрил (2.30), 4-аміно-2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрил (2.31).

Таблиця 4.8

Показники антиоксидантної активності досліджуваних сполук

Сполука	Оптична щільність ($\lambda = 232$ нм)	АОА, %
	$M \pm m$ (n = 7)	
1	2	3
Контроль	0,69±0,01	0
Вітамін С	0,43±0,0	36,97
2.21	0,57±0,01	16,55
2.22	0,6±0,01	12,07
2.23	0,69±0,01	-0,6
2.24	0,7±0,01	-5,55

1	2	3
2.25	0,78±0,01	-13,49
2.26	0,68±0,01	0,65
2.27	0,57±0,01	16,71
2.28	0,49±0,01	29,03
2.29	0,73±0,0	-5,55
2.30	0,59±0,01	13,55
2.31	0,68±0,01	0,44

За результатами визначення АОА, які були отримані в експерименті з 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилами (**2.21-2.31**) в умовах модельних дослідів за присутності Fe²⁺-індукованого СЯЛ, можна зробити висновок, що з 11 досліджуваних сполук 5 в різних ступенях виявилися здатними до інгібування утворення вільних радикалів.

Помірну антиоксидантну активність серед досліджених речовин проявляли сполуки **2.22, 2.30**, які знизили рівень ТБК-АП на 12,07-13,55% ($p < 0,001$). Сполуки **2.21, 2.27** мали високу АОА, яка знизила вміст ТБК-АП на 16,55-16,71% ($p < 0,001$). Найвиразнішу АОА мав 4-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бутанонітрин (**2.28**), який знизив вміст ТБК-АП на 29,03% ($p < 0,001$), але не досяг рівня аскорбінової кислоти, що проявила цю здатність вищою на 7,94%.

Підсумовуючи все вищевказане необхідно зазначити, що АОА сполук значною мірою залежить від центрів, що можуть призводити до комплексоутворення з молекулою окиснювача (ферум II хлорид), замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, а також від замісників атому Сульфуру та Нітрогену.

4.4 Пошук серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів потенційних антигіпоксантив

Недостатність кисню, є серйозним патологічним станом, який може виникнути внаслідок різноманітних процесів, таких як ішемічна хвороба серця, інсульт, механічні травми та інші, гіпоксія також може виникнути в умовах високогір'я або під впливом токсичних речовин [91-93].

Незважаючи на наявність значної кількості лікарських засобів, призначених для лікування гіпоксії, існують обмеження щодо їх ефективності, толерантності та можливих побічних ефектів. Тому, пошук нових антигіпоксантив стає критично важливим завданням для фармацевтичної науки.

Синтез та вивчення нових сполук з антигіпоксичною активністю може принести нові прориви в лікуванні гіпоксії. Впровадження нових препаратів може поліпшити якість життя пацієнтів, зменшити час відновлення та покращити фізіологічний стан у разі гіпоксичних умов.

Дослідження потенційної антигіпоксичної дії синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу здійснено на базі навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм ЗДМФУ (керівник: д. фарм. н., проф. Роман ЩЕРБИНА).

Антигіпоксичну дію похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів вивчали відповідно методичним рекомендаціям «Доклінічні дослідження лікарських засобів» [91-93] при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією (у замкненому просторі), що реалізовували розміщенням щурів, практично, одної ваги у скляні судини рівного об'єму (1300 мл) і герметично закупорювали. Перевертали догори дном та ставили у кювету з водою для попередження надходження кисню. У якості препарату порівняння в даному дослідженні було використано армадин («МІКРОХІМ», Україна), що широко відомий у лікувальній практиці, як антигіпоксанти.

У науковому дослідженні використано щурів лінії Вістар, які належать до чоловічої статі та мають масу від 190 до 220 г (віком від 10 до 12 тижнів на

момент початку експерименту) і які попередньо пройшли акліматизацію протягом 14 днів.

Для введення еталонного препарату армадину та досліджуваних речовин використовувалася тонкодисперсна водна суспензія, стабілізована твіном-80. Приготування суспензії досліджуваних сполук здійснювалося за годину до введення.

Антигіпоксичну активність досліджено для 11 синтезованих сполук. Вплив кожної з них було вивчено на 6 щурах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки вводили в дозі 100 мг на 1 кг ваги тварини.

Дослідженню на потенційну антигіпоксичну активність піддано сполуки, які у досліджах *in silico* та *in vitro* продемонстрували високі показники АОА, а саме: 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрил (**2.26**), 3-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропаннітрил (**2.27**), 4-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бутаннітрил (**2.28**), натрій 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.7**), калій 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.8**), амоній 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.9**), диметиламоній 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.14**), етиламін 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензоат (**3.29**), диметиламоній 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензоат (**3.31**), 6-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-піридин-3-амін (**3.54**), 6-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-піридин-3-іл)фенілкарбамідотіоева кислота (**3.58**), отримані показники антигіпоксичної активності представлені у таблиці 4.9.

Згідно отриманих результатів усі досліджувані сполуки у різних межах здатні проявляти антигіпоксичну активність, вісім з яких наближаються до показників референс-препарату армадину та три сполуки перевищили його активність, а саме: 4-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бутанонітрил (**2.28**) на 2,7%, диметиламоній 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-

1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.14**) на 9% та етиламін 2-((5-(3,4-диметокси-феніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензоат (**3.29**) на 6,7%. Всі означені сполуки можна рекомендувати для поглиблених фармакологічних дослідів.

Таблиця 4.9

Показники антигіпоксичної активності досліджуваних сполук

Сполука	Середня тривалість життя, $M \pm m$	Активність відносно контролю, %
Контроль	25,4±3,07	100
Армадин	37,8±3,56	148,81
2.26	30,5±3,26	120,07
2.27	36,3±2,18	142,91
2.28	38,5±4,29	151,57
3.7	33,4±3,55	131,49
3.8	36,4±2,56	143,30
3.9	33,5±1,58	131,88
3.14	40,1±4,25	157,87
3.29	39,5±1,47	155,51
3.31	30,5±1,17	120,07
3.54	37,1±3,25	146,06
3.58	33,2±3,47	130,70

4.5 Вивчення цукрознижуючої активності серед солей 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот

Актуальність пошуку нових цукрознижуючих агентів серед синтезованих сполук визначається зростанням поширеності цукрового діабету та потребою у вдосконаленні методів його лікування. Це захворювання є одним з головних епідеміологічних проблем у світі, з тенденцією до

поширення [28, 127]. Враховуючи негативні наслідки високого рівня цукру в крові для здоров'я пацієнтів і можливі ускладнення, важливо продовжувати пошук нових препаратів, які б могли ефективно контролювати цей показник.

Сучасні терапевтичні підходи, такі як дієтотерапія, фізична активність та фармакотерапія, часто не забезпечують необхідного контролю рівня цукру в крові для всіх хворих. Тому постійний пошук нових синтетичних сполук з цукрознижуючою активністю стає надзвичайно важливим для поліпшення якості життя пацієнтів з цією патологією.

Враховуючи постійний розвиток органічної хімії та медичних досліджень, нові хімічні сполуки можуть мати покращені властивості, які забезпечують більш ефективну та безпечну регуляцію рівня цукру в крові. Беручи до уваги все перераховане, синтез нових сполук з гіпоглікемічною дією залишається актуальним завданням для науковців, тому було здійснено спробу знайти серед отриманих речовин молекули, що здатні проявляти значну цукрознижуючу активність та мали б низькі показники гострої токсичності.

Дослідження цукрознижуючої дії синтезованих солей 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот реалізовано на базі навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм ЗДМФУ (керівник: д. фарм. н., проф. Роман ЩЕРБИНА).

Цукрознижуючу активність солей 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот оцінювали шляхом реалізації внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) за змінами концентрації глюкози у крові тварин після її одноразового внутрішньоочеревинного введення у вигляді 40 % розчину в дозі 2 г/кг маси тіла щура [28, 127].

В експерименті були використані щури-самці лінії Wistar, масою 190-220 г, які утримувались в стандартних умовах віварію. Тварини були розділені на 3 групи по 10 піддослідних у кожній клітці (n=10) наступним чином: група тварин, що отримували 40 % водний розчин глюкози, група тварин, яка отримувала 40 % водний розчин глюкози та препарат порівняння,

загальноприйнятий у клінічній практиці, протидіабетичний засіб – метформін у дозі 200 мг/кг, які вводили перорально, і експериментальна група, що отримувала 40 % водний розчин глюкози з синтезованою речовиною у дозі 80 мг/кг.

Дослідження реалізовували на тваринах, які протягом тижня отримували стандартний корм з достатньою кількістю вуглеводів, так як виразність цукрознижуючого ефекту препаратів у інтактних тварин також залежить від характеру харчування. Для того, щоб виключити вплив їжі на всмоктування досліджуваної речовини, їх залишали голодними протягом ночі.

Сполуки, що досліджувались, вводили перорально за допомогою зонда у вигляді водного розчину. Доза досліджуваних речовин вибрана в розмірі 1/10 від LD₅₀, яку було спрогнозовано за допомогою комп'ютерного сервісу TEST версії 5.1.2.0.

Визначення глюкози в крові проводилось з використанням експрес-аналізатора глюкометра «Gamma mini» в одиницях – ммоль/л. Проби крові для аналізу брали із хвостової вени до та через 60 і 180 хвилин після введення речовини, результати здійснених досліджень наведені в таблиці 4.10.

Цукрознижуючу активність вивчено для таких синтезованих сполук:
натрій 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (3.7),
амоній 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (3.9),
ферум 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (3.10), цинк
2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (3.12), гексан-1,6-
діамін 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (3.16),
купрум 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (3.21),
цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (3.22),
діетиламоній 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат
(3.25), гексан-1,6-діамін 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-
іл)тіо)ацетат (3.26), диметиламоній 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-
тріазол-3-іл)тіо)бензоат (3.30).

Таблиця 4.10

Показники цукрознижуючої активності солей 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот

Сполука	Рівень глюкози до введення сполуки, ммоль/л	Рівень глюкози через 60 хв. після введення сполуки, ммоль/л	Рівень глюкози через 180 хв. після введення сполуки, ммоль/л	Показник зміни рівня глюкози у крові до і після введення розчину через 60 та 180 хв, Δ%
Контроль	4,7±0,150	6,9±0,250	6,7±0,050	147, 143
Метформін	4,5±0,250	4,1±0,150	3,6±0,050	91, 80
3.7	4,45±0,250	7,6±0,200	5,45±0,150	171, 123
3.9	3,95±0,250	4,05±0,150	5,7±0,050	103, 144
3.10	4,5±0,250	8,7±0,200	6,6±0,200	193, 147
3.12	5,05±0,050	9,8±0,050	5,9±0,050	194, 117
3.16	4,25±0,050	6,05±0,250	4,6±0,200	142, 108
3.21	5,25±0,250	6,05±0,050	5,15±0,250	115, 98
3.22	4,55±0,150	2,95±0,150	2,4±0,200	65, 53
3.25	5,05±0,250	9,35±0,250	5,2±0,200	185, 103
3.26	5,35±0,150	4,8±0,050	6,7±0,100	90, 125
3.30	4,95±0,250	6,35±0,250	3,2±0,200	128, 65

Під час вивчення цукрознижуючої активності синтезованих солей 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот знайдено дві сполуки, що проявили помірну гіпоглікемічну дію та одну, яка проявила показники цукрознижуючої активності, що є вищими на 26 % через 60 хвилин після введення досліджуваної сполуки та на 27 % через 180 хвилин у порівнянні з референтним препаратом – метформін, а саме цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.22**).

Наукову новизну щодо цукрознижуючої активності отриманих речовин підтверджено патентом України на винахід [28], означену сполуку можна рекомендувати для поглибленого фармакологічного вивчення з метою створення потенційного оригінального лікарського препарату.

Синтезовану сполуку цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.22**) вивчили більш ретельно, тому що вона проявила найвищі показники цукрознижуючої активності. Визначено, що 100 % активність даної сполуки досягається при введенні 80 мг на 1 кг ваги тварини (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Ефективність цукрознижуючої дії для цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату

Доза, мг/кг	Виявлений ефект, кількість тварин	% ефективності	Відсоток за поправкою Аббота, %
Контроль	1	20	0
40	1	20	0
50	2	40	25
60	3	60	50
70	4	80	75
80	5	100	100

В ході здійсненого дослідження встановлено середньоефективні дози для сполуки-лідера – цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.22**) (табл. 4.12).

Результати дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей отриманих сполук дозволяють рекомендувати цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.22**), як

потенційно активний фармацевтичний інгредієнт з високою цукрознижуючою і незначною протимікробною фармакологічними активностями.

Таблиця 4.12

Середньоефективна доза цукрознижуючої дії для цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату

	ED ₁₆	ED ₅₀	ED ₈₄
Доза, мг/кг	8,9845123	17,49	33,54

Наступним етапом у дослідженні є первинна стандартизація цієї речовини.

4.6 Розробка лабораторної методики синтезу цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату

Лабораторна методика для синтезу цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.22), що проявляє найвищі показники цукрознижуючої активності, серед досліджених сполук та препарату порівняння – метформін, розроблено на кафедрі фізикоїдної хімії ЗДМФУ під керівництвом проф., д. фарм. н. Андрія КАПЛАУШЕНКА.

До лабораторної методики синтезу входить:

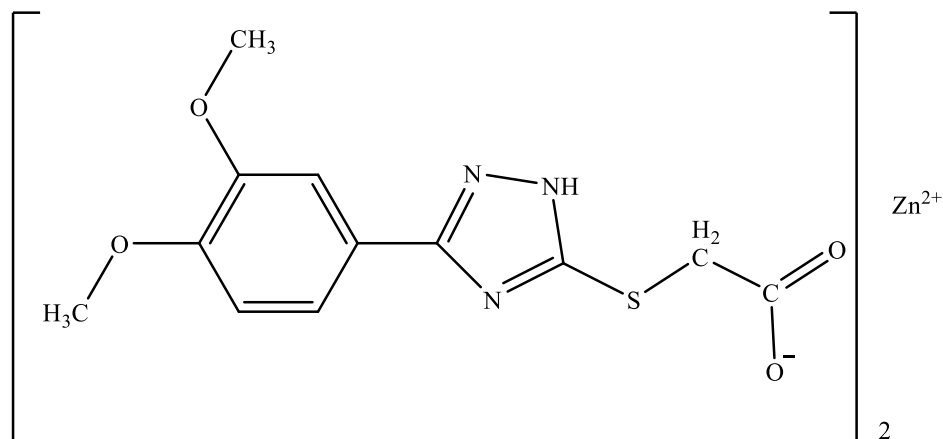
Характеристика готового продукту;

Найменування: цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат;

Формули:

Емпірична: $(C_{12}H_{12}N_3O_4S)_2Zn^{2+}$;

Структурна:



Молекулярна маса – 359,68 а.о.м.

Фізико-хімічні властивості і константи:

Цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат – кристалічний порошок помаранчевого кольору. Температура плавлення 190-191 °С.

Область застосування – органічний синтез.

Цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат планується випускати згідно ТУ.

Таблиця 4.13

Технічні вимоги

Норма показників	Норма для реактиву (чистий)	
	Показник	Метод аналізу
1. Зовнішній вигляд	Кристалічний порошок помаранчевого кольору	За ДСТУ 27025
2. Запах	Без запаху	За ДСТУ 27025
3. Масова доля основної речовини, % не менше	99	За 6.2
4. Масова доля азоту (N),%	11,65	За 6.3
5. Температура плавлення, °С	190-191	За ДСТУ 27025

Характеристика вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів

Назва сировини, матеріалів, напівпродуктів	Показники обов'язкової перевірки	Регламентовані норми з допустимими відхиленнями
Цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат	Масова частка основної речовини	99 %
Натрій гідроксид	Масова частка основної речовини	99-100 %
Цинку сульфат	Масова частка основної речовини	99-100 %
Вода очищена	Масова частка основної речовини	99-100 %

Опис технологічного процесу:

До 1 моль 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-ацетатної кислоти додають 1 моль водного розчину NaOH, розчиняють, випаровують, додають 0,5 моль водного розчину ZnSO₄. Реакційну суміш залишають за кімнатної температури на 24 години, осад цільового продукту відфільтровують, промивають водою і висушують на повітрі після чого кристалізують. Вихід складає 143 г (43 % в розрахунку на цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат).

Коротка характеристика відходів виробництва:

Після проходження через процес фільтрації, маточник подають у ректифікаційну колону. Залишкову сировину розбавляють водою та направляють через спеціальну станцію нейтралізації перед відведенням у промислові стоки.

4.7 Розробка проєкту технічних умов отримання потенційної субстанції цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату

Проєкт технічних умов на цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (чистий) розроблено на кафедрі фізикоїдної хімії ЗДМФУ під керівництвом проф., д. фарм. н. Андрія КАПЛАУШЕНКА.

Проєкт технічних умов включає інформацію стосовно використання готової продукції; експериментальних і структурних формул; посилань на нормативні акти Державного стандарту України; технічних вимог; вимог з охорони праці та екологічної безпеки; процедур приймання готової продукції; методів аналізу чистоти; вимог щодо транспортування та зберігання готової продукції; гарантій від виробника, а також, лист реєстрації змін та пояснювальну записку.

4.8 Створення проєкту "Методів контролю якості порошку (субстанції), який використовується у виробництві нестерильних медичних препаратів", що містить цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат

На кафедрі фізикоїдної хімії ЗДМФУ (завідувач кафедри, доктор фармацевтичних наук, професор Андрій КАПЛАУШЕНКО) було здійснено розробку проєкту «Вивчення методів контролю якості порошку (субстанції), що містить цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, для виробництва нестерильних лікарських засобів».

Елементи, які були піддані процесу стандартизації, включали: характеристику потенційної субстанції, її розчинність, ступінь прозорості та колір розчину, ідентифікація, значення рН, ступінь кристалічності, методика кількісного визначення основної складової та додаткових домішок, визначення залишкового вмісту розчинників, вміст води у потенційній субстанції, особливості упаковки та маркування, рекомендації зберігання і термін придатності.

Щодо "Методів контролю якості порошку (потенційної субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів", що містить цинк 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, ідентифікація субстанції проводиться за допомогою ІЧ-спектроскопії (згідно з ДФУ 2.2.24), якісної реакції на ацетат аніон з реактивом Драгендорфа та на катіон цинку з гексаціанофератом калію, кількісне визначення – за допомогою неводного потенціометричного титрування, а супутні домішки визначаються методом рідинної хроматографії (згідно з ДФУ 2.2.29). Залишкові розчинники рекомендовано визначати за допомогою газової хроматографії (згідно з ДФУ 2.2.28).

На основі проведених досліджень біологічної активності отриманих речовин було опубліковано сім наукових праць [14, 15, 27-29, 126-132, 138].

4.9 Висновки

1. Для 93 сполук у ряду 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів було здійснено прогнозування гострої токсичності за допомогою комп'ютерного сервісу TEST версії 5.1.2.0. За отриманими результатами, всі речовини відносяться до категорій малотоксичних і практично нетоксичних сполук, що відповідає 4 і 5 класам токсичності за стандартами класифікації OECD. Виявлена сполука, яка проявила найвищий показник гострої токсичності при пероральному введенні – етиламін 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.23**) = 340,4 мг/кг, та найменший – децил 2-((5-(2,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (**3.4**) = 2436 мг/кг. Крім того, був здійснений аналіз залежності показників гострої токсичності від структури отриманих сполук.

2. Для провідної речовини цинку 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (**3.22**) було здійснено експериментальне дослідження гострої токсичності. Результати показали, що значення ЛД₅₀ складає 894,5±84 мг/кг. Важливо зауважити, що результати прогнозування гострої токсичності

цієї речовини за допомогою комп'ютерного сервісу TEST версії 5.1.2.0 та лабораторних досліджень на щурах співпадають, що підтверджує достовірність TEST-прогнозу.

3. У результаті здійсненого дослідження, щодо пошуку фармакологічно активних сполук серед синтезованих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів знайдено речовини, які здатні проявляти помірні показники протимікробної, протигрибкової та високі антиоксидантної, антигіпоксичної, цукрознижуючої дії.

4. Досліджено вплив замісників по ядру 1,2,4-тріазолу на здатність проявляти різні види біологічної активності, у результаті даного дослідження виявлено закономірності, а саме:

– встановлено, що похідні 1,2,4-тріазолу які містять у п'ятому положенні циклу 3,4-диметоксифенільний замісник проявляють вищі показники біологічної дії, а 2,4-диметокси похідні – є менш токсичними;

– необхідно зауважити, що гостра токсичність синтезованих похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів залежить від класу речовин до якого відноситься сполука, найбільш токсичними є нітрили (**2.21-2.31**), солі (**3.7-3.31**), сполуки, що містять іліденову групу (**3.32-3.53**), середні показники гострої токсичності проявили – тіони (**2.7-2.8**), кислоти (**2.32-2.36**), аміни (**3.54, 3.55**), відповідні тіоціанати (**3.56-3.63**), а найменш токсичними є естери (**3.1-3.6**) та галогенпохідні 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (**2.9-2.20**);

– у результаті дослідження АОА похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів підтверджено високі показники означеної дії, що можна пояснити наявністю електронодонорних метоксигруп, підвищеної електронної густини фенільного замісника та фрагменту 1,2,4-тріазолу. Вищі показники АОА 3,4-диметоксифенільних похідних по відношенню до 2,4-диметоксифенільних можна обґрунтувати донорною властивістю метоксигрупи по відношенню до фенільного замісника за рахунок ефекту гіперкон'югації (π , σ) метильної групи, спарених електронів атому Оксигену

та близьким розташуванням метоксигруп (в *o*-положенні одна до одної) порівняно зі сполуками які містять 2,4-диметоксифенільні субституенти (знаходяться в *m*-положенні). Докінговий скринінг підтверджує вказані припущення, зв'язування з білком відбувається за рахунок фрагментів молекул АФІ, що мають збільшену електронну густину. Високі показники АОА кислот пояснюється наявністю збільшеної електронної густини самих карбоксильних груп;

– при отриманні нітрилів з відповідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів значно зростає здатність до прояву синтезованими сполуками антигіпоксичної активності, але підвищується їх рівень гострої токсичності;

– переходом від 1,2,4-тріазол-3-ілтіо кислот до їх солей вдалося підвищити показники антигіпоксичної та цукрознижуючої дії, при цьому гостра токсичність даного класу сполук незначною мірою зросла.

5. В ході дослідження біологічної активності для поглибленого вивчення рекомендовано ряд сполук, що за своєю дією (антиоксидантною, антигіпоксичною та гіпоглікемічною) перевищують показники референс-препаратів.

6. Розроблено проекти лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проекту «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію цинку 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі представлено теоретичне та практичне узагальнення щодо цілеспрямованого створення потенційних антиоксидантів, антигіпоксантів та сполук із цукрознижуючою активністю на основі синтезу похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких вивчено фізико-хімічні властивості, досліджено показники гострої токсичності, здійснені *in silico*, *in vitro* та *in vivo* біологічні випробування, за результатами яких виявлено залежність біологічної активності сполук від їх структури.

1. На основі аналізу наукової літератури, отримано серію 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких спрогнозовано та досліджено реакції електрофільного заміщення, а саме, здійснено алкілювання 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів відповідними галогеналканами.

2. Синтезовано ряд 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів, досліджено реакцію їх гідролізу для синтезу на їх основі відповідних кислот, додатково для отримання 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-ацетатних кислот здійснено реакцію між відповідними 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонами та кислотою монохлорацетатною.

3. Для розширення спектру біологічно активних сполук отримано ряд естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, солей 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-ацетатних та бензойної кислот з органічними та неорганічними основами.

4. Досліджено реакцію між 4-аміно-2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)бензонітрилами та альдегідами, реалізовано методику синтезу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів, які піддані взаємодії з відповідними ізотіоціанатами,

в результаті чого отримано ряд (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин.

5. Структуру та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено за допомогою комплексу сучасних фізико-хімічних методів, таких як елементний аналіз, ІЧ-спектроскопія, ¹H ЯМР-спектromетрія та високоефективна рідинна хроматографія з мас-спектрометрією (ВЕРХ-МС), а також, їх подальшими перетвореннями.

6. Шляхом реалізації онлайн-скринінгу, докінгових та біологічних досліджень, в тому числі *in silico*, *in vitro* і *in vivo* серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів виявлено біологічно активні сполуки які вивчені на гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, антигіпоксичну та цукрознижуючу активності, встановлено залежність між наявністю та характером замісників по ядру 1,2,4-тріазолу та їх впливом на біологічну активність, а саме:

– встановлено, що похідні 1,2,4-тріазолу які містять у п'ятому положенні циклу 3,4-диметоксифенільний замісник проявляють вищі показники біологічної дії, а 2,4-диметокси похідні – є менш токсичними;

– найбільш токсичними серед синтезованих сполук є відповідні нітрили (2.21-2.31), солі (3.7-3.31), сполуки, що містять іліденову групу (3.32-3.53), середні показники гострої токсичності проявили – тіони (2.7-2.8), кислоти (2.32-2.36), аміни (3.54, 3.55), відповідні тіоціанати (3.56-3.63), а найменш токсичними є естери (3.1-3.6) та галогенпохідні 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.9-2.20);

– вищими показниками АОА 3,4-диметоксифенільних похідних по відношенню до 2,4-диметоксифенільних аналогів, що можна обґрунтувати донорною властивістю метоксигрупи по відношенню до фенільного замісника, метильної групи та спарених електронів атому Оксигену, близьким розташуванням метоксигруп;

– при переході до нітрилів від відповідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів значно зростає здатність до прояву синтезованими

сполуками антигіпоксичної активності, але підвищується їх рівень гострої токсичності;

– переходом від 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіокислот до їх солей спостерігається підвищення показників антигіпоксичної та цукрознижуючої дії, при цьому гостра токсичність даного класу сполук також зростає.

7. В ході дослідження біологічної активності для поглибленого вивчення рекомендовано ряд сполук, що за антиоксидантною, антигіпоксичною та цукрознижуючою дією перевищують показники референс-препаратів. Розроблено проекти лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проекту «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію цинку 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, що рекомендований до поглибленого вивчення як потенційний цукрознижувачий агент.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Трофімова, Т. С., Гоцуля А. С. (2023). Алкілпохідні 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)-5-метилксантину: синтез і властивості. *Фармацевтичний журнал*. 78(5), 45-52. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.05>
2. Бакумовська, Х. Д., Гоцуля, А. С. (2023). Синтез та властивості 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілінів. *Фармацевтичний журнал*. 78(1), 58-65. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.23.06>
3. Михальченко, Є. К. (2020). Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів: дис. PhD: 15.00.02. Запоріжжя, 2020. 255 с.
4. Gotsulya, A., Fedotov, S., Zynych, O., Trofimova, T., Brytanova, T. (2023). Synthesis and properties of *S*-alkyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(pyrrole-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 47(3), 1020-1032. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1280492>
5. Fedotov, S., Gotsulya, A., Zaika, Y., Brytanova, T. (2023). Design, synthesis and molecular docking of some derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,2,4]triazine-3-thiol. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 47(2), 336-348. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>
6. Gotsulya, A. S., Fedotov, S. O. (2020). Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some *S*-derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 33(2), 182-186. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207062>
7. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H. (2023). Methods of synthesis of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl and study the spectrum of their pharmacological activity. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 16(1), 66–73. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.267174>

8. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г., Коржова, А. С. (2021). Синтез та алкілування 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*, 19(2(74)), 53–59. <https://doi.org/10.24959/ophcj.21.-188135>
9. Oderinlo, O. O., Jordaan, A., Seldon, R., Isaacs, M., Hoppe, H. C., Warner, D. F., Tukulula, M., Khanye, S. D. (2023). Hydrazone-tethered 5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol hybrids: synthesis, characterisation, *in silico* ADME studies, and *in vitro* antimycobacterial evaluation and cytotoxicity. *ChemMedChem*. 18(6): e202200572. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200572>
10. SwissADME. URL: <http://www.swissadme.ch/index.php#>
11. Karpun, Y., Fedotov, S., Khilkovets, A., Karpenko, Y., Parchenko, V., Klochkova, Y., Bila, Y., Lukina, I., Nahorna, N., Nahorny, V. (2023). An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia*. 70(1), 139-153. <https://doi.org/10.3897/-pharmacia.70.e90783>
12. Fedotov, S. O., Gotsulya, A. S. (2021). Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 37(3), 268-274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>
13. Гоцуля А. С., Трофімова, Т. С. (2024). Синтез та біологічний потенціал S-похідних 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)-3-метилксантину. *Фармацевтичний журнал*. 79(1), 44-51. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.24.05>
14. Dovbnya, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S., Pruglo, E. S. (2022). Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*. 69(1), 135–142. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e74107>
15. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2021). Синтез, перетворення та дослідження антиоксидантної активності в ряду ((5-(2,4- та 3,4-ди-

метоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)-нітрилів. *Матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»* (с. 296-297). 11-12 листопада, 2021, Харків, Україна.

16. Щербина, Р. О. (2021). Спрямований синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей нових похідних 4-*R*-5-(морфолінометил)-3-тіо-1,2,4-тріазолів: дис. д. фарм. н.: 15.00.02. Запоріжжя, 2021. 481 с.

17. Gotsulya, A., Zaika, Y., Brytanova, T. (2022). Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 46(2), 308-321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>

18. Kumari, M., Tahlan, S., Narasimhan, B., Siong Meng Lim, K., Adnan Ali Shah, S., Mani, V., Kakkar, S. (2021). Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents. *BMC Chemistry*. 15(5), 46-54. <https://doi.org/10.1186/s13065-020-00717-y>

19. Al-Wabli, I., Alsulami, A., Bukhari, I., Moubayed, M. S., Al-Mutairi, S., Attia, I. (2021). Design, synthesis and antimicrobial activity of certain new indole-1,2,4-triazole conjugates. *Molecules*. 26, 154-167. <https://doi.org/10.3390/molecules26082292>

20. Abdelrehim, El-sayed M. (2021). 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*. 6, 1687–1696. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05718>

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

22. Gotsulya, A. (2020). Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 44(2), 211-219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>

23. Shcherbyna, R., Kalchenko, V., Kulish, S., Salionov, V., Morozova, L., Nedorezaniuk, N., Mazur, O. (2023). Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol. *Czech and Slovak Pharmacy*. 72, 190-200.

24. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S. (2023). Synthesis and properties of 6-(2,6-dichlorophenyl)-3-(3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine-7-carboxylic acid and its salts. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 16(2), 121-129. [.https://doi.org/-10.14739/2409-2932.2023.2.279460](https://doi.org/-10.14739/2409-2932.2023.2.279460)

25. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S. (2021). Synthesis and transformation in the series of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 14(1), 12–16. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226741>

26. Gotsulya, A. S., Fedotov, S. O. (2020). Synthesis and properties of 2-(4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 34(3), 330-336. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216175>

27. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S. (2023). A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Čes. slov. Farm.* 72, 113–124. <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2023-3-11/studium-hypoglykemickej-aktivity-kyseliny-a-soli-obsahuju-cich-1-2-4-triazol-135087/>

28. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г., Пругло, Є. С. (2021). *Цинк (II) 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що здатний знижувати рівень глюкози в крові* (Патент № 124516). Укрпатент. <https://base.uipv.org/searchbulletin/search.php?acti>

29. Довбня, Д. В. (2021). Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 5-(2,4-, 3,4- диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Збірник тез доповідей «Наукової конференції студентів ЗДМУ – 2021» в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей звань і спеціальностей у 2020-2021 н.р.» (с. 52). 5 лютого, 2021, Запоріжжя, Україна.

30. Федотов, С. О., Гоцуля, А. С., Карпенко, Ю. В. (2023). Синтез та аналітична активність нових піразоловмісних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 43(3), 205-212. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.288364>

31. Ігнатова, Т. В., Каплаушенко, А. Г., Фролова, Ю. С. (2020). Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що містять фенетильний замісник у положенні 5. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 70(2), 48-53. <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.175671>

32. Safonov, A., Demianenko, D., Vashchuk, Ye., Larianovska, Yu., Lytkin, D., Shcherbyna, R., Ocheretniuk, A., Romanova, S. (2022). 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. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 46(2), 330-341. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1012893>

33. Shcherbyna, R., Panasenko, O., Polonets, O., Nedorezaniuk, N., Duchenko, M. (2021). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 45(3), 504-514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>

34. Кальченко, В. В., Щербина, Р. О. (2023). Аналіз біологічного потенціалу похідних 1,2,4-тріазолу (огляд літератури). *Українські Медичні Вісн.* 95(2), 19-24. <https://doi.org/10.32782/umv-2023.2.4>

35. Gotsulya, A., Zazharskyi, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., Parchenko, V., Brytanova, T. (2022). N'-(2-(5-((Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide As Antitubercular Agents. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 42(3), 149-155. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368>

36. Hotsulia, A. S., Zazharskyi, V. V., Davydenko, P. O., Kulishenko, O. M., Parchenko, V.V., Bushuieva, I. V., Grynchyshyn, N. M., Gutyj, B. V., Magrelo, N. V., Prysyaznyuk, V. Y., Sus, H. V., Vus, U. M. (2021). Experimental simulation of tuberculosis and its features in rabbits under conditions of isoniazid and *N'*-(2-(5-((theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrozide. *Український журнал екології*. 11(3), 135-140. https://doi.org/10.15421/2021_155

37. Hotsulia, A. S., Zazharskyi, V. V., Davydenko, P. O., Zazharskaya, N. M., Kulishenko, O. M., Panasenko, O. I., Gutyj, B. V., Pryima, O. B., Mazur, I. Y., Pritsak, V. V., Drachuk, U. R., Sobolta, A. G., Riy, M. B. (2020). Features of experimental modeling of tuberculosis in guinea pig with the participation of *N'*-(2-(5-((theophylline-7-yl)methyl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide. *Ukrainian Journal of Ecology*. 10(4), 191-194. https://doi.org/10.15421/2020_187

38. Fedotov, S. O., Gotsulya, A. S. (2022). Synthesis and properties of 3-(ethylthio)-9-methyl-6-(alkylthio)pyrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,2,4]-triazines. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 40(3), 227-234. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.263994>

39. Кучеренко, Л. І., Британова, Т. С., Гоцуля, А. С. (2023). Синтез, молекулярний докінг та ADME аналіз ряду похідних 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 42(2), 147-153. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.281039>

40. Зозулинець, Д. М., Каплаушенко, А. Г., Коржова, А. С. (2021). Синтез та взаємодія з альдегідами 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 73(1), 48-52. <https://doi.org/10.24959/ophcj.21.188137>

41. Ігнатова, Т. В. (2021). Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 4-*R*-5-фенетил-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх заміщених: дис. PhD: 15.00.02. Запоріжжя, 2021. 225 с.

42. Федотов, С. О. (2023). Синтез та властивості *S*-похідних 4-аміно-5-(5-*R*-піразол-3-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу та продуктів їх хімічних перетворень: дис. PhD: 15.00.02. Запоріжжя, 2023. 190 с.

43. Paprocka, R., Kołodziej, P., Wiese-Szadkowska, M., Helmin-Basa, A., Bogucka-Kocka, A. (2022). Evaluation of Anthelmintic and Anti-Inflammatory Activity of 1,2,4-Triazole Derivatives. *Molecules*. 27, 73-82. <https://doi.org/10.3390/molecules27144488>

44. Shcherbyna, R., Pruhlo, Y., Duchenko, M., Kulagina, M., Kudria, V., Valentyna, V. (2022). Evaluation of antioxidant activity of 1,2,4-triazole derivatives with morpholine moiety. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 42(2), 44-58. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112>

45. Mchichia, L. El., Belhassana, A., Aouidatea, A., Ghaleba, A., Lakhlifia, T., Bouachrinea, M. (2020). QSAR study of new compounds based on 1,2,4-triazole as potential anticancer agents. *Physical chemistry research*. 8(1), 125-137. <https://doi.org/10.22036/pcr.2019.204753.1685>

46. Hashem, H. E., Amr, A. E., Nossier, E. S., Anwar, M. M., Azmy, E. M. (2022). New benzimidazole-, 1,2,4-triazole-, and 1,3,5-triazine-based derivatives as potential EGFRWT and EGFR T790M inhibitors: microwave-assisted synthesis, anticancer evaluation, and molecular docking study. *ACS Omega*. 7, 7155–7171. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06836>

47. Emami, L., Sadeghian, S., Mojaddami, A., Sakhteman, A., Sadeghpour, H., Faghih, Z., Fereidoon nezhad, M., Rezaei, Z. (2022). Design, synthesis and evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as promising anticancer agents. *BMC Chemistry*. 53(2), 135-148. <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00887-x>

48. Pagniez, F., Lebouvier, N., Min Na, Y., Ourliac-Garnier, I., Picot, C., Le Borgne, M., Le Pape, P. (2020). Biological exploration of a novel 1,2,4-triazole-indole hybrid molecule as antifungal agent. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 35(1), 398–403. <https://doi.org/10.1080/14756366-2019.1705292>

49. Azim, T., Wasim, M., Shoaib Akhtar, M., Akram, I., (2021). An *in vivo* evaluation of anti-inflammatory, analgesic and anti-pyretic activities of newly synthesized 1,2,4-triazole derivatives. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 51(1), 125–131. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03485-x>
50. Kaproń, B., Czarnomysy, R., Wysokiński, M., Andrys, R., Musilek, K., Angeli, A., Supuran, C., Plech, T. (2020). 1,2,4-Triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging activity are effective in a model of pharmaco-resistant epilepsy. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 35(1), 993–1002. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1748026>
51. Мирко, І. І., Чабан, Т. І., Огурцов, В. В., Матійчук, В. С. (2021). Синтез та дослідження антимікробної активності деяких піразолзаміщених 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів. *Фармацевтичний часопис*. 1, 5-13. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.1.11986>
52. Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezeh, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I. & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*. 13,13398. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
53. Thomas, M., Smith, R. T., O'Boyle, N. M., Graaf, C., Bender, A. (2021). Comparison of structure- and ligand-based scoring functions for deep generative models: a GPCR case study. *Journal of Cheminformatics*. 13, 39. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s13321-021-00516-0>
54. Yang, C., Chen, E. A., Zhang, Y. (2022). Protein-ligand docking in the machine-learning era. *Molecules*. 27(14): 4568. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/molecules27144568>
55. Ciorsac, A., Filip, M., Isvoran, A. (2021). Predict of water solubility of the low molecular weight oligomers of polyhydroxyalkanoates. *New Frontiers in Chemistry*. 30(1), 25-34.
56. Talha, B. (2020). A new paradigm for drug development. *Lancet Digit Health*. 2(5): e226-e227. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30088-1](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30088-1)

57. Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalyane, D., Kiran, K., Tekade, R. K. (2021). Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discov. Today*. 26(1): 80-93.
58. Savjani, J., Variya, B., Patel, S., Mulamkattil, S., Amin, H., Butani, S., Allam, A., Ajarem, J., Shah H. (2022). Drug design, synthesis and biological evaluation of heterocyclic molecules as anti-inflammatory agents. *Molecules*. 27(4): 1262. Retrieved from [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30088-1](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30088-1)
59. Gao, W., Zhang, Y., Ye, R., Qi, X., Chen, L., Liu, X., Tang, L., Chen, L., Chen, H., Fan, Z. (2022). Discovery of novel triazolothiadiazines as fungicidal leads targeting pyruvate kinase. *Journal of agricultural and food chemistry*. 70(4), 1047-1057. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07022>
60. Aggarwal, R., Hooda, M., Kumar, P., Sumran, G. (2022). Vision on synthetic and medicinal facets of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine scaffold. *Topics in current chemistry (Cham)*. 380(2), 10. <https://doi.org/10.1007/s41061-022-00365-x>
61. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S., Panasenko, O. I. (2022). Synthesis and properties of some 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazol-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazol[3,4-*b*]-[1,3,4]thiadiazoles. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 15(2), 117-122. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259227>
62. Gavara, L., Legru, A., Verdirosa, F., Seville, L., Nauton, L., Corsica, G., Mercuri, P. S., Sannio, F., Feller, G., Coulon, R., De Luca, F., Cerboni, G., Tanfoni, S., Chelini, G., Galleni, M., Docquier, J. D., Hernandez, J. F. (2021). 4-Alkyl-1,2,4-triazole-3-thione analogues as metallo- β -lactamase inhibitors. *Bioorganic chemistry*. 113, 105024. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105024>
63. Gavara, L., Verdirosa, F., Seville, L., Legru, A., Corsica, G., Nauton, L., Mercuri, S. P., Sannio, F., De Luca, F., Hadjadj, M., Cerboni, G., Vo, H. Y., Licznar-Fajardo, P., Galleni, M., Docquier, J. D., Hernandez, J. F. (2022). 1,2,4-Triazole-3-thione analogues with an arylalkyl group at position 4 as metallo- β -

lactamase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 72, 116964. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.116964>

64. Pachuta-Stec, A. (2022). Antioxidant activity of 1,2,4-triazole and its derivatives: a mini-review. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 22(7), 1081-1094. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210401091802>

65. Abida, M., Adil, K., Kiran, S., Abdul, S., Rahim, U. (2020). Synthesis, *in-vitro*, *in-vivo* anti-inflammatory activities and molecular docking studies of acyl and salicylic acid hydrazide derivatives. *Bioorganic Chemistry*. 104, 104-128. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104168>

66. Hamoud, M. M. S., Osman, N. A., Rezaq, S., Abd El-Wahab, H., Hassan, A., Abdel-Fattah, H. A., Romero, D. G., Ghanim, A. M. (2022). Design and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as cyclooxygenase-2 inhibitors with anti-inflammatory and antioxidant activity in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages. *Bioorganic chemistry*. 124, 105808. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.1058080>

67. Paprocka, R., Kołodziej, P., Wiese-Szadkowska, M., Kutkowska, J., Bogucka-Kocka, A. (2023). Evaluation of biological activity of new 1,2,4-triazole derivatives containing propionic acid moiety. *Molecules*. 28(9), 3808. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/molecules28093808>

68. Xia, M. Y., Cai, Y. X., Chen, J. X., Zhao, X., Dong, H. M., Yang, Z. C. (2023). Synthesis, antimycobacterial evaluation, and molecular docking study of 1,2,4-triazole derivatives. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*. 38(1), 2229070. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/14756366.2023.2229070>

69. Fouad, M. M. (2023). Design, synthesis, and antioxidant activity screening of some new thiazole and pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazole derivatives. *ChemRxiv. Cambridge: Cambridge Open Engage*. Retrieved from <https://doi:10.26434/chemrxiv-2023-557bw>

70. Pinteá, B.-N., Bercean, V.-N., Badea, V. (2022). The synthesis of pyrazolo[5,1-c][1,2,4]triazoles. Part 2: From bicyclic precursors. Annulated

pyrazolo[5,1-*c*][1,2,4]triazoles. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 136, 125-169. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2021.09.001>

71. Jawad, W. A., Balakit, A. A., Al-Jibouri, M. N. A., Sert, Y., Obies, M. (2023). Design, synthesis, characterization, antioxidant, antiproliferative activity and molecular docking studies of new transition metal complexes of 1,2,4-triazole as combretastatin A-4 analogues. *Journal of Molecular Structure*. 1274, 134437. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134437>

72. Mallisetty, N. M., Ganipiseti, H., Majhi, D., Sirisilla, R., Kumar, P. V. N. (2023). Synthesis and biological activity evaluation of pyrazole-1,2,4-triazole hybrids: a computer-aided docking studies. *Current Drug Discovery Technologies*. 20(2), e251122211263. Retrieved from <https://doi.org/10.2174/1570163820666221125121625>

73. El-Adl, K., El-Helby, A. A., Sakr, H., Elwan, A. (2020). Design, synthesis, molecular docking and anti-proliferative evaluations of [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinoxaline derivatives as DNA intercalators and Topoisomerase II inhibitors. *Bioorg Chem*. 105, 104399. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104399>

74. Salem, M. E., Mahrous, E. M., Ragab, E. A., Nafie, M. S., Dawood, K. M. (2023). Synthesis and anti-breast cancer potency of *mono*- and *bis*-(pyrazolyl[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine) derivatives as EGFR/CDK-2 target inhibitors. *ACS Omega*. 8(38), 35359-35369. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05309>

75. Melal, S. P., Mahmoodi, N. O. (2023). A review of synthetic methods of 1,2,4-triazolopyridines and their therapeutic properties. *Results in Chemistry*. 5, 100782. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100782>

76. Tay, N. F., Duran, M., Kayagil, İ., Yurttaş, L., Göger, G., Göger, F., Demirci, F., Demirayak, Ş. (2022). Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of pyridyl substituted thiazolyl triazole derivatives. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 58, e191026. Retrieved from <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e191026>

77. Abdallah, T., Farag, F., Ashraf, H. B., Hany, E. A., Hamada, S. A. (2020). Novel 1,2,4-triazole derivatives: Design, synthesis, anticancer evaluation, molecular docking, and pharmacokinetic profiling studies. *Arch Pharm Chemistry in Life Sciences*. 353(12), 427–449. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/-ardp.202000170>
78. Alsayari, A., Muhsinah, A. B., Asiri, Y. I., Al-Aizari, F. A., Kheder, N. A., Almarhoon, Z. M., Ghabbour, H. A, Mabkhot, Y. N. (2021). Synthesis, characterization, and biological evaluation of some novel pyrazolo[5,1-*b*]thiazole derivatives as potential antimicrobial and anticancer agents. *Molecules*. 26(17): 5383. Retrieved from <https://doi/10.3390/molecules26175383>
79. Kumari, M., Tahlan, T., Narasimhan, B., Ramasamy, K., Lim, S. M. (2021). Synthesis and biological evaluation of heterocyclic 1,2,4-triazole scaffolds as promising pharmacological agents. *BMC Chemistry*. 15(5), 7-23. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s13065-020-00717-y>
80. Aly, A. A., Hassan, A. A., Makhlof, M. M., Bräse, S. (2020). Chemistry and biological activities of 1,2,4-triazolethiones – antiviral and anti-infective drugs. *Molecules*. 25(13), 3036. <https://doi:10.3390/molecules25133036>
81. El-Badawy, A. A., Elgubbi, A. S., El-Helw, E. A. E. (2021). 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*. 42(3), 295-307. <https://doi:10.-1080/17415993.2021.187817>
82. El-sayed, M. A. (2021). 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*. 6(2), 1687-1696. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05718>
83. Fadaly, W. A. A., Elshaier, Y. A. M. M., Hassanein, E. H. M., & Abdellatif, K. R. A. (2020). 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. *Bioorganic Chemistry*. 10, 37-52. Retrieved from <https://doi:10.1016/j.bioorg.2020.103752>

84. Ajin, K. A., Arun, K. S., Singh, M., Akshatha, H. S., Bhagyalalitha, M., Pujar, K. G., Sumana, M. N., Chandrashekar, V. M., Bidye, D., Pujar, G. V. (2023). Novel antitubercular agents: design, synthesis, molecular dynamic and biological studies of pyrazole-1,2,4-triazole conjugates. *Chemistry & biodiversity*. e202300971. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/cbdv.202300971>

85. Jilloju, P. C., Persoons, L., Kurapati, S. K., Schols, D., De Jonghe, S., Daelemans, D., Vedula, R. R. (2022). Discovery of (\pm)-3-(1*H*-pyrazol-1-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine derivatives with promising *in vitro* anticoronavirus and antitumoral activity. *Molecular diversity*. 26(3), 1357-1371. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10258-8>

86. Abdellatif, K. R. A., Abdelall, E. K. A., Elshemy, H. A. H., Philoppes, J. N., Hassanein, E. H. M., Kahk, N. M. (2021). Optimization of pyrazole-based compounds with 1,2,4-triazole-3-thiol moiety as selective COX-2 inhibitors cardioprotective drug candidates: Design, synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory, ulcerogenicity, cardiovascular evaluation, and molecular modeling studies. *Bioorganic chemistry*. 114, 105-122. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105122>

87. Alkahtani, H. M., Almehizia, A. A., Al-Omar, M. A., Obaidullah, A. J., Zen, A. A., Hassan, A. S., Aboulthana, W. M. (2023). *In vitro* evaluation and bioinformatics analysis of Schiff bases bearing pyrazole scaffold as bioactive agents: antioxidant, anti-diabetic, anti-Alzheimer, and anti-arthritic. *Molecules*. 28(20), 7125. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/molecules28207125>

88. Draoui, Y., Radi, S., El Massaoudi, M., Bahjou, Y., Ouahhoud, S., Mamri, S., Ferbinteanu, M., Benabbes, R., Wolff, M., Robeyns, K., Garcia, Y. (2023). Coordination complexes built from a ditopic triazole-pyrazole ligand with antibacterial and antifungal performances. *Molecules*. 28(19), 6801. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/molecules28196801>

89. Ardón-Muñoz, L. G., Bolliger, J. L. (2022). Synthesis of benzo[4,5]-thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazole derivatives *via* C-H bond functionalization of disulfide intermediates. *Molecules*. 27(5), 1464. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/molecules27051464>
90. Kandemir, L., Karakuş, S., ÖZBAŞ, S., Rollas, S., Akbuğa, J. (2022). Synthesis, structure elucidation and cytotoxic activities of 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Journal of Research in Pharmacy*. 26(4), 941-953. <https://doi.org/10.29228/jrp.192>
91. Abdulghani, S. M., Al-Rawi, M. S., Tomma, J. H. (2022). Synthesis of new 1,2,4-triazole derivatives with expected biological activities. *Chemical Methodologies*. 6(1), 59-66. <https://doi.org/10.22034/chemm.2022.1.6>
92. Mohammadnia, F. (2023). Synthesis of 1,2,4-triazole derivatives *via* 1,3-benzothiazole-2,5-diamine supported on nanocellulose as novel recyclable nano catalyst. *Polycyclic Aromatic Compounds*. 43(9), 1-16. <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.2270117>
93. Zhao, Z., Li, M., Zhou, Y., He, Y., Zhang, L., Li, G., Gu, L. (2021). Synthesis of 1,2,4-triazoles *via* the electrochemical oxidative [3+2] annulation. *Chinese Journal of Organic Chemistry*. 41(6), 2476-2484. <https://doi.org/10.6023/cjoc202011029>
94. Matsuzaki, H., A1-Takeda, N., A1-Yasui, M., Okazaki, M., Suzuki, S., Ueda, M. (2021). Synthesis of multi-substituted 1,2,4-triazoles utilising the ambiphilic reactivity of hydrazones. *Chem. Commun.* 57, 12187-12190. <https://doi.org/10.1039/D1CC05326D>
95. Liang, Q., Zhang, C., Wang, F., Luo, Z., Yang, W., Zhang, G., Ding D., Zhang, G. (2023). Triazole backbone ligand in an unprecedented efficient manganese catalyst for use in transfer hydrogenation. *Sci. China Chem.* 66, 2028-2036. <https://doi.org/10.1007/s11426-022-1576-5>
96. Singh, M., Sawarkar, H., Shrivastav, B. (2022). A review on synthetic approaches and activities of 1,2,4-triazoles. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 15(12), 58574-8. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2022.00988>

97. Ameen, D. S. M., Hamdi, M. D., Khan, A. K. (2022). Synthesis and biological activities of some 1,2,4-triazole derivatives: a review. *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences*. 22(3), 65-81. <https://doi.org/10.32947-ajps.v22i3.890>
98. Kazeminejad, Z., Marzi, M., Shiroudi, A., Kouhpayeh, S. A., Farjam, M., Zarenezhad, E. (2022). Novel 1,2,4-triazoles as antifungal agents. *BioMed Research International*. 2022. Article ID 4584846, 39 pages. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2022/4584846>
99. Yurttas, L., Evren, A. E., Kubilay, A., Temel, H. E. (2021). Synthesis of new 1,2,4-triazole derivatives and investigation of their matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) inhibition properties. *Acta Pharmaceutica Scientia*. 59(2), 215-232. <https://doi.org/10.23893/1307-2080.APS.05913>
100. Aryal, P., Shakya, B. (2023). Synthesis, cytotoxicity, antibacterial and antioxidant activity of new 2-substituted benzimidazole containing 1,2,4-triazoles. *Journal of Nepal Chemical Society*. 43(2), 34-45. <https://doi.org/10.3126/jncs.-v43i2.53339>
101. Bhagyashri, R., Kapil, K. (2022). Synthetic and medicinal perspective of 1,2,4-triazole as anticancer agents. *Chemistry and biodiversity*. 19(11), 143. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200679>
102. Matin, M. M., Matin, P., Rahman, M. R., Hadda, T. B., Almalki, F. A., Mahmud, S. (2022). Triazoles and their derivatives: chemistry, synthesis and therapeutic applications. *Front. Mol. Biosci*. 9, 864286. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.864286>
103. Dai, J., Tian, S., Yang, X., Liu, Z. (2022). Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Front. Chem*. 10, 891484. Retrieved from <http://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484>
104. Pinteá, B-N., Burcá, I., Badea, V., Peter, F. (2023). Synthesis of a novel 2-((4,5-diphenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehyde as a bisulfite adduct. *Molbank*. 3: M1715. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/M1715>

105. Thorve, P. R., Maji, K., Maji, B. (2023). Construction of 1,2,4-triazole-fused heterocycles *via* an amine oxidase bio-inspired catalyst. *Org. Chem. Front.* 10(2), 480- 489. <https://doi.org/10.1039/D2QO01745H>
106. Pan, Y., Tian, R., Chen, Y., Wang, L., Qin, H., Wang, J. (2023). A green one-pot process for the synthesis of 1,2,4-triazole-fused heterocycles using FeBr₃ catalyst and hydrogen peroxide. *Tetrahedron.* 148(16), 133688. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133688>
107. Chilaka, S. K., Chinthapall, K. P., Soda, A. K., Chellu, R. K., Kurva, S., Nanubolu, J. B., Madabhushi, S. (2023). Synthesis of 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazinones by [3+2] and [3+3] domino annulation reactions of nitrile imines with succinimide and thiazolidine-2,4-dione. *Asian Journal of Organic Chemistry.* 12(4), 130-137. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202300041>
108. Abdelli, A., Azzouni, S., Plais, R., Gaucher, A., Efrif, M. L, Prim, D. (2021). Recent advances in the chemistry of 1,2,4-triazoles: Synthesis, reactivity and biological activities. *Tetrahedron Letters.* 86, 153518. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153518>
109. Zeinali, N., Darehkordi, A. (2023). A facile and catalyst-free microwave-promoted method for the synthesis of 3-trifluoromethyl 1,2,4-triazole-5-thiones. *Tetrahedron Letters.* 129, 154727. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154727>
110. Oh, H., Kim, H., Kim, I. (2023). Regioselective access to 1,2,4-triazole-fused *N*-heterocycle, pyrrolo[1,2-*a*][1,2,4]triazolo[5,1-*c*]pyrazine, *via* double dehydrative cyclizations. *J. Org. Chem.* 88(16), 11748–11761. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01044>
111. Mahmoud, N. F., Abbas, A. A., Mohamed, G. G. (2021). Synthesis, characterization, antimicrobial, and MOE evaluation of nano 1,2,4-triazole-based Schiff base ligand with some *d*-block metal ions. *Applied Organometallic Chemistry.* 35(6). Retrieved from <https://doi.org/10.1002/aoc.6219>
112. Dai, X.-J., Xue, L.-P., Ji, S.-K., Zhou, Y., Gao, Y., Zheng, Y. C., Liu, H. M., Liu, H. M. (2023). Triazole-fused pyrimidines in target-based anticancer drug

discovery. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 249: 115101. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115101>

113. Korol, N., Holovko-Kamoshenkova, O. M., Slivka, M., Pallah, O., Onysko, M. Yu., Kryvovyz, A., Boyko, N. V., Yaremko, O. V., Mariychuk, R. (2023). Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of novel series of *bis*- 1,2,4-triazoles as thymidine phosphorylase inhibitor. *Advances and applications in bioinformatics and chemistry*. 16, 93-102. <https://doi.org/10.2147/AABC.S415961>

114. Reddy, G. S., Rao, A. V., Prasad, M. S., Viswanath, I. V. K., Laxminarayana, E. (2023). Some new 1,2,4-triazole derivatives bearing the pyrimidine moiety as potential antimycobacterial agents and docking analysis. *Letters in Drug Design & Discovery*. 20(10), 1664-1674. <https://doi.org/10.2174/1570180819666220829143739>

115. Ghomi, K. M., Noori, M., Nazari, M. M., Zomorodian, K., Dastyafteh, N., Yazdanpanah, S., Sayahi, M. H., Javanshir, S., Nouri, A., Asadi, M., Badali, H., Larijani, B., Irajie, C., Irajii, A., Mahdavi, M. (2023). [1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as new therapeutic candidates against urease positive microorganisms: design, synthesis, pharmacological evaluations, and *in silico* studies. *Sci Rep*. 13, 10136. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37203-z>

116. Tomma, J. H., Al-Obaidi, O. B., Al-Dujaili, A. H. (2022). A new thiazoldinone and triazole derivatives: Synthesis, characterization and liquid crystalline properties. *Journal of Molecular Structure*. 1270: 133817. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133817>

117. Cai, B-G., Bao, Y.-P., Pei, C., Li, Q., Li, L., Koenigs, R. M., Xuan, J. (2022). Photochemical synthesis of 1,2,4-triazoles *via* addition reaction of triplet intermediates to diazoalkanes and azomethine ylide intermediates. *Chemical science*. 13, 13141-13146. <https://doi.org/10.1039/D2SC04720A>

118. Maj, A., Kudelko, A., Świątkowski, M. (2022). Synthesis and luminescent properties of *S*-tetrazine derivatives conjugated with the 4*H*-1,2,4-

triazole ring. *Molecules*. 27(11), 3642. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/molecules27113642>

119. Zafar, W., Ashfaq, M., Sumrra, S. H. (2023). A review on the antimicrobial assessment of triazole-azomethine functionalized frameworks incorporating transition metals. *Journal of Molecular Structure*. 1288, 135744. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135744>

120. Сирова, Г. О., Чаленко, Н. М., Демченко, А. М. (2020). Застосування 2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо-N-(3,4-диметоксифеніл)ацетаміду як агента з антиексудативною та анальгетичною активністю. (Патент № 122636). *Украпатент*. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=272825>

121. Король, Н. І., Пантьо, В. В., Сливка, М. В., Кривов'яз А. О., Коваль Г. М., Лендел В. Г. (2021). Застосування йодовмісних солей 1,2,4-триазолію як бактерицидів та фунгіцидів. (Патент № 122991). *Украпатент*. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=274035>

122. Король, Н. І., Головка-Камошенкова, О. М., Сливка, М. В., Паллаг, О. В., Бойко, Н. В., Лендел, В. Г. (2020). Застосування похідних біс-1,2,4-триазолу як бактерицидів (Патент № 124603). *Украпатент*. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=278466>

123. Книш, Є. Г., Панасенко, О. І., Парченко, В. В. (2020). Застосування піперидинію 2-[5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетату як панкреопротекторного засобу (Патент №121148). *Украпатент*. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=267313>

124. Головка-Камошенкова, О. М., Король, Н. І., Сливка, М. В., Тимошук, С. А., Бойко, Н. В. (2022). Застосування флуоровмісних похідних 1,2,4-триазолу як бактерицидів. (Патент № 150880). *Украпатент*. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=281369>

125. Chakraborty, A. K., Manekar, S. S., Rathod, S. M., Kakde, M. U., Sonar, K. S. (2023). Design, synthesis and anti-cancer activity studies of some novel

1,2,4-triazole pyrimidine derivatives. *Eur. Chem. Bull.* 12(10), 2726-2733.
<https://doi.org/10.48047/ecb/2023.12.si10.00325>

126. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2021). Дослідження гострої токсичності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів за допомогою комп'ютерного прогнозування GUSAR-online. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів, тези доповідей Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії* (с. 95-96). 16 квітня, 2021, НФаУ Харків, Україна.

127. Довбня, Д. В. (2021). Пошук фармакологічних активних речовин серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Збірник тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021»* (с. 95-96). 15-16 квітня, 2021, Запоріжжя, Україна.

128. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2022). Дослідження протимікробної активності та фунгіцидної дії естерів 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот. *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022»* (с. 42-43). 17-18 листопада, 2022, Запоріжжя, Україна.

129. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2023). Пошук антиоксидантних агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Міжнародна мультидисциплінарна наукова інтернет-конференція «Світ наукових досліджень. Випуск 23»* (с. 244-245). 24-25 жовтня, 2023, Тернопіль, Україна.

130. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2023). Порівняння показників фармакологічної активності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що отримані в результаті онлайн прогнозування та лабораторних досліджень. *Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету*

«Безперервний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи» (с. 270-271). 1-2 листопада, 2023, Харків, Україна.

131. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2023). Вивчення цукрознижуючої, антигіпоксичної та антиоксидантної активностей похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023»* (с. 51). 23-24 листопада, 2023, Запоріжжя, Україна.

132. Довбня, Д. В. (2024). Дослідження антигіпоксичної активності серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та аналіз отриманих результатів. *93 Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю* (с. 163). 28-30 березня, 2024, Івано-Франківськ, Україна.

133. Breitmaier, E. (2002). Structure elucidation by NMR in organic chemistry: a practical guide, third edition. Wiley. 270p. [ISBN: 978-0-470-85007-7](https://doi.org/10.1002/9780470850077)

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

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

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

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

138. Довбня, Д. В. (2021). Пошук фармакологічно активних речовин серед 6-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів та їх похідних. *Матеріали XXVIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка* (с. 21-22). 18-19 березня, 2021, Харків, Україна.

139. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»». Retrieved from https://zakononline.com.ua/documents/show/95792_95792

140. Стефанов, О. А. (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)*. Київ: Авіцена.

141. OECD QSAR Toolbox. URL: <https://qsartoolbox.org/edict.html>

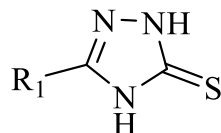
142. Прозоровський В. Б. Про вибір методу побудови кривої летальності та визначення середньої летальної дози. *Журн. загальної біології*. 1960. Т. 21, № 3. с. 221-228.

143. Колесник, Ю. М., Каплаушенко, А. Г., Книш, Є. Г., Панасенко, О. І., Щербак, М. О., Самелюк, Ю. Г. (2021). Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби. Видавництво «Магнолія-2006», 283 с.

ДОДАТОК А

Таблиця А.1

Фізико-хімічні властивості 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7, 2.8)



Сполука	R ₁	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід, %	Час утрим., хв.
2.7	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	198-199	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	96	6,215
2.8	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	183-184	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S	93	5,543

Таблиця А.2

Результати визначення елементного складу 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7, 2.8)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.7	50,64	4,65	17,70	13,52	50,62	4,67	17,71	13,51
2.8	50,64	4,65	17,70	13,52	50,63	4,63	17,72	13,50

Таблиця А.3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7, 2.8)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	V _{C=N} цикл.	V _{C=S}	V _{Ar}	V _{OCH₃}
2.7	1563	1164	1514	2826
2.8	1609	1129	1487	2823

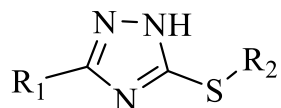
Таблиця А.4

¹H ЯМР спектри 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7, 2.8)

Сполука	δ , м.ч., 300 МГц, ТМС
2.7	3.84 (3H, с, O-CH ₃); 3.90 (3H, с, O-CH ₃); 6.67-7.81 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.8	3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 6.98-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃)

Таблиця А.5

Фізико-хімічні властивості 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазолів (2.9-2.20)



Сполука	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід, %	Час утрим., хв.
2.9	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	CH ₃	179-180	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	97	6,605
2.10	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₁₃	128-129	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	58	8,564
2.11	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₇ H ₁₅	79-80	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	52	5,720
2.12	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₈ H ₁₇	186-187	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	96	7,676
2.13	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₉ H ₁₉	123-124	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	71	6,586
2.14	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₁₀ H ₂₁	119-120	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂ S	98	5,675
2.15	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	CH ₃	171-172	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	92	7,438
2.16	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₆ H ₁₃	165-166	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	83	5,739
2.17	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₇ H ₁₅	184-185	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	53	6,458
2.18	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₈ H ₁₇	169-170	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	99	7,365
2.19	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₉ H ₁₉	173-174	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	65	8,675

Таблиця А.6

Результати визначення елементного складу 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-
диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазолів (2.9-2.20)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.9	52,59	5,23	16,70	12,74	52,57	5,21	16,72	12,76
2.10	59,77	7,22	13,06	9,99	59,79	7,21	13,07	9,97
2.11	60,88	7,50	15,55	9,54	60,87	7,51	15,53	9,56
2.12	61,85	7,78	12,02	9,19	61,86	7,79	12,02	9,17
2.13	62,77	8,05	11,68	8,80	62,78	8,04	11,66	8,82
2.14	63,64	8,29	11,12	8,48	63,63	8,28	11,13	8,49
2.15	52,57	5,23	16,71	12,75	52,57	5,21	16,72	12,76
2.16	59,78	7,20	13,07	9,99	59,79	7,21	13,07	9,97
2.17	60,88	7,52	12,51	9,56	60,87	7,51	12,53	9,56
2.18	61,87	7,78	12,00	9,19	61,86	7,79	12,02	9,17
2.19	62,77	8,03	11,57	8,83	62,78	8,04	11,56	8,82
2.20	63,61	8,30	11,12	8,50	63,63	8,28	11,13	8,49

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-
3H-1,2,4-тріазолів (2.9-2.20)

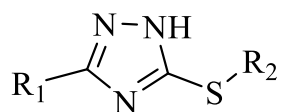
Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}					
	$V_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	V_{Ar}	$V_{\text{C=S}}$	$V_{-\text{CH}_2-}^{\text{s/as}}$	$V_{\text{CH}_3}^{\text{s/as}}$	V_{OCH_3}
2.9	1576	1508	678	2847/2915	2859/2950	2824
2.10	1574	1494	696	2853/2926	2857/2973	2830
2.11	1578	1508	696	2850/2924	2859/2975	2824
2.12	1577	1496	673	2850/2927	2858/2960	2929
2.13	1580	1520	686	2854/2923	2857/2959	2829
2.14	1580	1520	692	2852/2922	2859/2950	2824
2.15	1555	1485	653	2852/2935	2859/2965	2827
2.16	1575	1495	675	2875/2933	2858/2975	2829
2.17	1560	1499	658	2852/2917	2859/2950	2824
2.18	1556	1515	655	2875/2925	2857/2965	2830
2.19	1585	1480	684	2853/2923	2857/2960	2828
2.20	1565	1520	663	2850/2922	2857/2970	2830

¹H ЯМР спектри 5-алкілтіо-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазолів (2.9-2.20)

Сполука	δ , м.ч., 300 МГц, ТМС
2.9	2.49 (3H, с, S-CH ₃); 3.79 (3H, с, O-CH ₃); 3.84 (3H, с, O-CH ₃); 6.76-7.77 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.10	0.87-0.94 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 1.31-1.36 (9H, м, (CH ₂) ₃ -CH ₃); 1.64-2.60 (4H, м, SCH ₂ -CH ₂); 2.81-2.97 (2H, м, SCH ₂); 3.78 (3H, с, O-CH ₃); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 6.67-7.73 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.11	0.83-0.90 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 1.26-1.40 (11H, м, (CH ₂) ₄ -CH ₃); 1.60-2.55 (4H, м, SCH ₂ -CH ₂); 2.90-3.05 (2H, м, SCH ₂); 3.81 (3H, с, O-CH ₃); 3.86 (3H, с, O-CH ₃); 6.69-7.75 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.12	0.85-0.92 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 1.26-1.35 (13H, м, (CH ₂) ₅ -CH ₃); 1.61-2.45 (4H, м, SCH ₂ -CH ₂); 2.89-3.07 (2H, м, SCH ₂); 3.80 (3H, с, O-CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 6.72-7.78 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.13	0.87-0.93 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 1.25-1.33 (15H, м, (CH ₂) ₆ -CH ₃); 1.59-2.59 (4H, м, SCH ₂ -CH ₂); 2.85-2.99 (2H, м, SCH ₂); 3.79 (3H, с, O-CH ₃); 3.84 (3H, с, O-CH ₃); 6.71-7.77 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.14	0.89-0.97 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 1.23-1.32 (17H, м, (CH ₂) ₇ -CH ₃); 1.63-2.64 (2H, м, SCH ₂ -CH ₂); 2.87-3.03 (2H, м, SCH ₂); 3.82 (3H, с, O-CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 6.70-7.76 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.15	2.53 (3H, с, SCH ₃); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.92 (3H, с, O-CH ₃); 7.09-7.74 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.16	0.84-0.91 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 1.31-1.36 (9H, м, (CH ₂) ₃ -CH ₃); 1.64-2.58 (4H, м, SCH ₂ -CH ₂); 2.83-2.98 (2H, м, SCH ₂); 3.79 (3H, с, O-CH ₃); 3.89 (3H, с, O-CH ₃); 7.12-7.82 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.17	0.88-0.97 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 1.26-1.40 (11H, м, (CH ₂) ₄ -CH ₃); 1.59-2.47 (4H, м, SCH ₂ -CH ₂); 2.82-3.01 (2H, м, SCH ₂); 3.80 (3H, с, O-CH ₃); 3.89 (3H, с, O-CH ₃); 6.96-7.66 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.18	0.83-0.92 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 1.26-1.39 (13H, м, (CH ₂) ₅ -CH ₃); 1.63-2.63 (4H, м, SCH ₂ -CH ₂); 2.89-3.07 (2H, м, SCH ₂); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 3.91 (3H, с, O-CH ₃); 7.15-7.74 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.19	0.85-0.92 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 1.25-1.33 (15H, м, (CH ₂) ₆ -CH ₃); 1.60-2.60 (4H, м, SCH ₂ -CH ₂); 2.84-3.05 (2H, м, SCH ₂); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.92 (3H, с, O-CH ₃); 7.05-7.76 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.20	0.87-0.94 (5H, м, CH ₂ -CH ₃); 1.26-1.35 (17H, м, (CH ₂) ₇ -CH ₃); 1.62-2.61 (4H, м, SCH ₂ -CH ₂); 2.87-3.10 (2H, м, SCH ₂); 3.82 (3H, с, O-CH ₃); 3.90 (3H, с, O-CH ₃); 7.10-7.76 (3H, м, C ₆ H ₃)

Таблиця А.9

Фізико-хімічні властивості 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (2.21-2.31)



Сполука	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід %	Час утрим., хв.
2.21	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	CH ₂ CN	154-155	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	98	7,513
2.22	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	C ₂ H ₄ CN	133-134	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	92	6,208
2.23	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	C ₃ H ₆ CN	123-124	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	85	7,713
2.24	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	C ₆ H ₄ CN-2	96-97	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	81	5,586
2.25	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	C ₆ H ₃ CN-2-NH ₂ -5	115-116	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	85	6,720
2.26	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	CH ₂ CN	174-175	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	98	6,514
2.27	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	C ₂ H ₄ CN	176-177	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	99	7,543
2.28	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	C ₃ H ₆ CN	98-99	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	66	6,811
2.29	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	CH ₂ C ₆ H ₄ CN-2	113-114	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	56	8,044
2.30	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	C ₆ H ₄ CN-2	94-95	C ₁₇ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	93	5,458
2.31	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	C ₆ H ₃ CN-2-NH ₂ -5	122-123	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	94	7,246

Таблиця А.10

Результати визначення елементного складу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (2.21-2.31)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.21	52,17	4,39	20,27	11,59	52,16	4,38	20,28	11,60
2.22	53,79	4,85	19,29	11,05	53,78	4,86	19,30	11,04
2.23	52,27	5,32	18,39	10,51	52,25	5,30	18,41	10,53
2.24	60,35	4,16	16,55	9,48	60,34	4,17	16,56	9,47
2.25	57,80	4,30	19,80	9,05	57,78	4,28	19,82	9,07
2.26	52,14	4,36	20,30	11,62	52,16	4,38	20,28	11,60
2.27	53,80	4,84	19,29	11,05	53,78	4,86	19,30	11,04
2.28	55,26	5,31	18,40	10,52	55,25	5,30	18,41	10,53
2.29	61,37	4,60	15,88	9,08	61,35	4,58	15,90	9,10
2.30	60,32	4,15	19,58	9,49	60,34	4,17	16,56	9,47
2.31	57,77	4,29	19,83	9,06	57,78	4,28	19,82	9,07

Таблиця А.11

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (2.21-2.31)

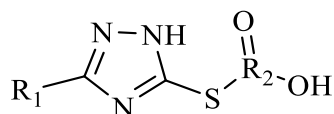
Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$V_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	V_{Ar}	$V_{\text{C=S}}$	$V_{\text{C}\equiv\text{N}}$	$V_{-\text{CH}_2-}^{\text{s/as}}$
2.21	1565	1520	2225	2865/2945	655
2.22	1570	1515	2260	2855/2950	690
2.23	1550	1530	2240	2860/2935	685
2.24	1580	1505	2235	2855/2940	685
2.25	1570	1515	2255	2850/2920	670
2.26	1596	1505	2250	2850/2930	640
2.27	1595	1520	2210	2870/2930	670
2.28	1588	1510	2260	2840/2915	650
2.29	1585	1525	2220	2850/2925	680
2.30	1590	1510	2250	2840/2940	705
2.31	1575	1515	2270	2860/2950	700

¹H ЯМР спектри 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрилів (2.21-2.31)

Сполука	δ , м.ч., 300 МГц, ТМС
2.21	3.80 (3H, с, O-CH ₃); 3.90 (3H, с, O-CH ₃); 4.21(2H, с, S-CH ₂); 6.67-7.83 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.22	2.78 (4H, м, CH ₂ -CH ₂); 3.70 (2H, с, S-CH ₂); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.90 (3H, с, O-CH ₃); 4.20 (1H, с, CH); 6.67-7.49(3H, м, C ₆ H ₃)
2.23	1.85-2.76 (4H, м, CH ₂ -CH ₂); 2.60 (2H, с, S-CH ₂); 3.70 (2H, с, S-CH ₂); 3.84 (3H, с, O-CH ₃); 3.90 (3H, с, O-CH ₃); 4.20 (1H, с, CH); 6.67-7.81(3H, м, C ₆ H ₃)
2.24	3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.89 (3H, с, O-CH ₃); 4.15 (1H, с, CH); 6.67-7.81 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.42-7.95 (4H, м, C ₆ H ₄)
2.25	3.80 (3H, с, O-CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 4.17(1H, с, CH); 5.29 (2H, с, NH ₂); 6.68-7.81 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.42-7.95 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.26	2.60 (2H, с, S-CH ₂); 3.56 (2H, с, S-CH ₂); 3.82 (3H, с, O-CH ₃); 3.84 (3H, с, O-CH ₃); 4.18 (1H, с, CH); 6.93-7.45 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.27	2.78 (4H, м, CH ₂ -CH ₂); 2.81 (2H, с, S-CH ₂); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 4.20 (1H, с, CH); 6.98-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.28	1.87-2.78 (4H, м, CH ₂ -CH ₂); 2.83 (2H, с, S-CH ₂); 3.84 (3H, с, O-CH ₃); 3.86 (3H, с, O-CH ₃); 4.22 (1H, с, CH); 6.97-7.47 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.29	3.70 (2H, с, S-CH ₂); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 4.20 (1H, с, CH); 6.98-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.34-7.55 (4H, м, C ₆ H ₄)
2.30	3.87 (3H, с, O-CH ₃); 3.89 (3H, с, O-CH ₃); 4.15 (1H, с, CH); 6.67-7.95 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.91-7.42 (3H, м, C ₆ H ₃)
2.31	3.81 (3H, с, O-CH ₃); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 4.13 (1H, с, CH); 5.28 (2H, с, NH ₂); 6.37-7.54 (3H, м, C ₆ H ₃); 6.98-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃)

Таблиця А.13

Фізико-хімічні властивості 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, пропанових, бензойної кислот (2.32-2.36)



Сполука	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід %	Час утрим., хв.
2.32	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	CH ₂	163-164	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	54	6,593
2.33	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	C ₂ H ₄	151-152	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	63	5,676
2.34	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	CH ₂	144-145	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	82	7,675
2.35	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	C ₂ H ₄	183-184	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	74	5,523
2.36	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	C ₆ H ₄	187-188	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	47	8,720

Таблиця А.14

Результати визначення елементного складу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, пропанових, бензойної кислот (2.32-2.36)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	Н	S	С	Н	Н	S
2.32	48,82	4,45	14,21	10,86	48,81	4,44	14,23	10,86
2.33	50,47	4,88	13,59	10,37	50,48	4,89	13,58	10,36
2.34	48,80	4,42	14,25	10,87	48,81	4,44	14,23	10,86
2.35	50,49	4,88	13,60	10,34	50,48	4,89	13,58	10,36
2.36	57,15	4,25	11,74	8,95	57,13	4,23	11,76	8,97

Таблиця А.15

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, пропанових, бензойної кислот (2.32-2.36)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$V_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$V_{\text{CH}_3}^{s/as}$	V_{Ar}	$V_{\text{CH}_2-\text{COOH}}$	$V_{\text{C-S}}$
2.32	1598	1388/1436	1609	1760	701
2.33	1590	1386/1434	1608	1706	704
2.34	1593	1389/1437	1611	1723	696
2.35	1600	1387/1436	1614	1698	709
2.36	1588	1388/1433	1605	1735	695

Таблиця А.16

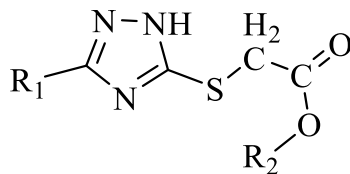
^1H ЯМР спектри 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних, пропанових, бензойної кислот (2.32-2.36)

Сполука	δ , м. ч., 300 МГц, ТМС
2.32	3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.90 (3H, с, O-CH ₃); 4.12 (2H, с, S-CH ₂); 6.76-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃); 12.34 (1H, с, COOH)
2.33	2.64-2.69 (4H, м, CH ₂ -CH ₂); 2.73 (2H, с, S-CH ₂); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.84 (3H, с, O-CH ₃); 6.95-7.43 (3H, м, C ₆ H ₃); 12.15 (1H, с, COOH)
2.34	3.81 (3H, с, O-CH ₃); 3.90 (3H, с, O-CH ₃); 4.15 (2H, с, S-CH ₂); 6.74-7.46 (3H, м, C ₆ H ₃); 12.37 (1H, с, COOH)
2.35	2.60-2.67 (4H, м, CH ₂ -CH ₂); 2.71 (2H, с, S-CH ₂); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 6.98-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃); 12.17 (1H, с, COOH)
2.36	3.85 (3H, с, O-CH ₃); 3.87 (3H, с, O-CH ₃); 6.98-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.69-8.30 (4H, м, C ₆ H ₄); 12.75 (1H, с, COOH)

ДОДАТОК Б

Таблиця Б.1

Фізико-хімічні властивості естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.1-3.6)



Сполука	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід %	Час утрим., хв.
3.1	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	CH ₃	119-120	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	77	8,124
3.2	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	C ₂ H ₅	130-131	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	67	7,676
3.3	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	C ₈ H ₁₇	163-164	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₄ S	86	5,183
3.4	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	C ₁₀ H ₂₁	150-151	C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₄ S	75	8,258
3.5	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	CH ₃	116-117	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	73	6,754
3.6	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3,4	C ₂ H ₅	188-189	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	79	7,896

Таблиця Б.2

Результати визначення елементного складу естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.1-3.6)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
3.1	50,50	4,90	13,56	10,35	50,48	4,89	13,58	10,36
3.2	51,99	5,28	13,00	9,90	52,00	5,30	12,99	9,91
3.3	58,93	7,19	10,32	7,86	58,95	7,17	10,31	7,87
3.4	60,65	7,62	9,67	7,37	60,66	7,64	9,65	7,36
3.5	50,47	4,87	13,59	10,38	50,48	4,89	13,58	10,36
3.6	52,02	5,32	12,97	9,89	52,00	5,30	12,99	9,91

Таблиця Б.3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.1-3.6)

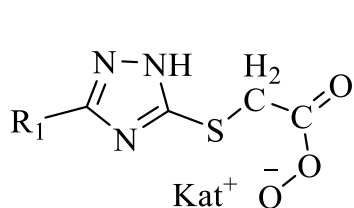
Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	$V_{C=N}$ цикл.	$V_{CH_3}^{s/as}$	V_{Ar}	V_{C-O}	V_{C-O-C}	V_{C-S}
3.1	1603	1367/1444	1598	1663	1283	693
3.2	1598	1383/1438	1603	1723	1227	700
3.3	1574	1389/1437	1609	1684	1243	696
3.4	1601	1374/1435	1614	1709	1268	709
3.5	1563	1377/1470	1600	1695	1230	704
3.6	1596	1388/1433	1605	1699	1251	695

Таблиця Б.4

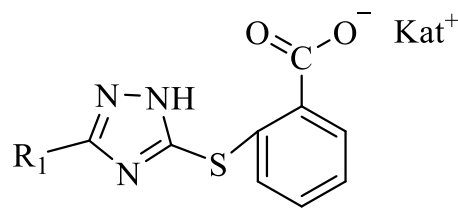
¹H ЯМР спектри естерів 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.1-3.6)

Сполука	δ , м. ч., 300 МГц, ТМС
3.1	3.65 (3H, с, CH ₃); 3.80 (3H, с, O-CH ₃); 3.89 (3H, с, O-CH ₃); 4.17 (2H, с, S-CH ₂); 6.67-7.81 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.2	1.25 (3H, с, CH ₃); 3.80 (3H, с, O-CH ₃); 3.86 (3H, с, O-CH ₃); 4.02 (2H, с, S-CH ₂); 6.64-7.77 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.3	1.21 (3H, с, CH ₃); 3.82 (3H, с, O-CH ₃); 3.88 (3H, с, O-CH ₃); 4.11 (2H, с, S-CH ₂); 6.61-7.75 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.4	1.29 (3H, с, CH ₃); 3.79 (3H, с, O-CH ₃); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 4.08 (2H, с, S-CH ₂); 6.65-7.79 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.5	3.69 (3H, с, O-CH ₃); 3.84 (3H, с, CH ₃); 3.89 (3H, с, O-CH ₃); 4.15 (2H, с, S-CH ₂); 6.97-7.50 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.6	1.23 (3H, с, CH ₃); 3.70 (3H, с, O-CH ₃); 3.86 (3H, с, O-CH ₃); 4.07 (2H, с, S-CH ₂); 6.95-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃)

Фізико-хімічні властивості солей 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот (3.7-3.31)



(3.7-3.26)



(3.27-3.31)

Сполука	R ₁	Kat ⁺	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вих. %	Час утр., хв.
1	2	3	4	5	6	7
3.7	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	Na ⁺	77-78	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ NaO ₄ S	76	8,36
3.8	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	K ⁺	65-66	C ₁₂ H ₁₂ KN ₃ O ₄ S	74	5,72
3.9	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	NH ₄ ⁺	116-117	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	85	7,46
3.10	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	1/2Fe ²⁺	193-194	C ₁₂ H ₁₂ FeN ₃ O ₄ S	71	6,82
3.11	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	1/2Cu ²⁺	169-170	C ₁₂ H ₁₂ CuN ₃ O ₄ S	66	5,41
3.12	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	1/2Zn ²⁺	173-174	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₄ SZn	73	7,56
3.13	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₂ H ₅ NH ₃ ⁺	111-112	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	58	8,32
3.14	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	(CH ₃) ₂ NH ₂ ⁺	88-89	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	85	6,35
3.15	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	(C ₂ H ₅) ₂ NH ₂ ⁺	194-195	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	75	8,46
3.16	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₁₂ (NH ₃) ₂ ⁺	173-174	C ₁₈ H ₃₀ N ₅ O ₄ S	67	5,24
3.17	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	Na ⁺	143-144	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ NaO ₄ S	96	7,25
3.18	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	K ⁺	154-155	C ₁₂ H ₁₂ KN ₃ O ₄ S	85	7,56
3.19	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	NH ₄ ⁺	148-149	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	72	8,89
3.20	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	1/2Fe ²⁺	197-198	C ₁₂ H ₁₂ FeN ₃ O ₄ S	63	7,86
3.21	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	1/2Cu ²⁺	147-148	C ₁₂ H ₁₂ CuN ₃ O ₄ S	66	5,81
3.22	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	1/2Zn ²⁺	189-190	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₄ SZn	60	6,49
3.23	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₂ H ₅ NH ₃ ⁺	102-103	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	64	7,54

Продовж. табл. Б.5

1	2	3	4	5	6	7
3.24	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	(CH ₃) ₂ NH ₂ ⁺	144-145	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	78	5,82
3.25	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	(C ₂ H ₅) ₂ NH ₂ ⁺	188-189	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	63	5,71
3.26	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₆ H ₁₂ (NH ₃) ₂ ⁺	95-96	C ₁₈ H ₃₀ N ₅ O ₄ S	72	7,86
3.27	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	Na ⁺	177-178	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ NaO ₄ S	96	6,74
3.28	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	NH ₄ ⁺	169-170	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	86	8,25
3.29	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₂ H ₅ NH ₃ ⁺	176-177	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	63	5,43
3.30	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	(CH ₃) ₂ NH ₂ ⁺	137-138	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	75	6,83
3.31	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	(C ₂ H ₅) ₂ NH ₂ ⁺	174-175	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₄ S	79	7,49

Таблиця Б.6

Результати визначення елементного складу солей 2-((5-(2,4-, 3,4-ди-метоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот (3.7-3.31)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.7	45,41	3,80	13,25	10,12	45,43	3,81	13,24	10,10
3.8	43,24	3,62	12,61	9,61	43,23	3,63	12,60	9,62
3.9	46,16	5,17	17,92	10,26	46,15	5,16	17,94	10,26
3.10	41,15	3,46	11,99	9,17	41,16	3,45	12,00	9,16
3.11	40,26	3,36	11,76	8,98	40,28	3,38	11,74	8,96
3.12	40,09	3,34	11,67	8,92	40,07	3,36	11,68	8,91
3.13	49,41	5,93	16,44	9,43	49,40	5,92	16,46	9,42
3.14	49,39	5,91	16,47	9,42	49,40	5,92	16,46	9,42
3.15	52,15	6,58	15,23	8,69	52,16	6,57	15,21	8,70
3.16	52,42	7,35	16,97	7,76	52,41	7,33	16,98	7,77

Продовж. табл. Б.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.17	45,44	3,80	13,23	10,11	45,43	3,81	13,24	10,10
3.18	43,22	3,62	12,62	9,62	43,23	3,63	12,60	9,62
3.19	46,17	5,15	17,93	10,27	46,15	5,16	17,94	10,26
3.20	41,14	3,46	12,01	9,17	41,16	3,45	12,00	9,16
3.21	40,26	3,36	11,76	8,98	40,28	3,38	11,74	8,96
3.22	40,05	3,38	11,69	8,91	40,07	3,36	11,68	8,91
3.23	49,42	5,90	16,45	9,43	49,40	5,92	16,46	9,42
3.24	49,41	5,93	16,45	9,41	49,40	5,92	16,46	9,42
3.25	52,15	6,56	15,22	8,71	52,16	6,57	15,21	8,70
3.26	52,40	7,34	16,96	7,79	52,41	7,33	16,98	7,77
3.27	53,80	3,70	11,10	8,47	53,82	3,72	11,08	8,45
3.28	54,54	4,84	14,97	8,55	54,53	4,85	14,96	8,56
3.29	56,71	5,53	13,90	7,96	56,70	5,51	13,92	7,97
3.30	56,72	5,50	13,91	7,97	56,70	5,51	13,92	7,97
3.31	58,57	6,07	13,03	7,47	58,59	6,09	13,01	7,45

Таблиця Б.7

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах солей 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот. (3.7-3.31)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$V_{C=N}$ цикл.	V_{Ar}	V_{C-S}	$V_{COO^-}^{s/as}$	$V_{CH_2}^{s/as}$
1	2	3	4	5	6
3.7	1486	1590	675	1400/1610	2870/3000
3.8	1490	1610	689	1445/1600	2865/2970
3.9	1510	1598	675	1436/1615	2860/2960
3.10	1485	1605	685	1400/1625	2870/2940

Продовж. табл. Б.7

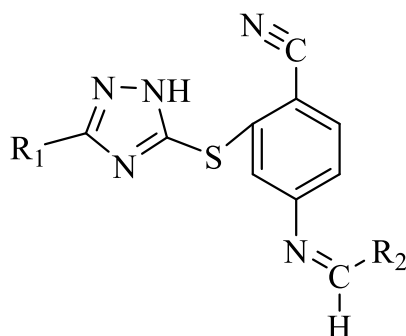
1	2	3	4	5	6
3.11	1486	1610	675	1400/1600	2860/2950
3.12	1510	1600	690	1435/1615	2870/2940
3.13	1493	1590	685	1410/1610	2860/3000
3.14	1490	1605	690	1435/1610	2870/2940
3.15	1486	1598	680	1436/1621	2865/2980
3.16	1486	1610	685	1400/1625	2860/2950
3.17	1492	1605	675	1400/1610	2870/2960
3.18	1507	1595	690	1435/1605	2860/2980
3.19	1487	1602	685	1427/1600	2865/2940
3.20	1496	1590	678	1405/1620	2870/2960
3.21	1489	1593	683	1412/1625	2860/2950
3.22	1502	1599	689	1433/1610	2870/2990
3.23	1509	1603	690	1442/1615	2865/2950
3.24	1486	1593	679	1420/1600	2870/2970
3.25	1510	1604	675	1430/1620	2860/2960
3.26	1493	1605	687	1428/1605	2865/3000
3.27	1495	1599	685	1414/1610	2870/2960
3.28	1504	1590	680	1433/1615	2860/2950
3.29	1488	1604	690	1445/1605	2870/2990
3.30	1508	1592	675	1425/1620	2870/2970
3.31	1510	1596	678	1400/1610	2865/2960

¹H ЯМР спектри солей 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних та бензойної кислот. (3.7-3.31)

Сполука	δ , м. ч., 300 МГц, ТМС
1	2
3.7	3.55 (2H, c, S-CH ₂); 3.80 (3H, c, O-CH ₃); 3.87 (3H, c, O-CH ₃); 4.22 (1H, c, CH); 6.64-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.8	3.60 (2H, c, S-CH ₂); 3.83 (3H, c, O-CH ₃); 3.87 (3H, c, O-CH ₃); 4.18 (1H, c, CH); 6.62-7.78 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.9	3.55 (2H, c, S-CH ₂); 3.85 (3H, c, O-CH ₃); 3.91 (3H, c, O-CH ₃); 4.22 (1H, c, CH); 6.64-7.82 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.20 (4H, c, NH ₃ ⁺)
3.10	3.58 (2H, c, S-CH ₂); 3.84 (3H, c, O-CH ₃); 3.90 (3H, c, O-CH ₃); 4.20 (1H, c, CH); 6.62-7.80 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.11	3.49 (2H, c, S-CH ₂); 3.81 (3H, c, O-CH ₃); 3.88 (3H, c, O-CH ₃); 4.24 (1H, c, CH); 6.67-7.81 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.12	3.52 (2H, c, S-CH ₂); 3.83 (3H, c, O-CH ₃); 3.90 (3H, c, O-CH ₃); 4.22 (1H, c, CH); 6.64-7.79 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.13	3.50 (2H, c, S-CH ₂); 3.78 (3H, c, O-CH ₃); 3.85 (3H, c, O-CH ₃); 4.17 (1H, c, CH); 6.69-7.83 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.14	3.53 (2H, c, S-CH ₂); 3.75 (3H, c, O-CH ₃); 3.82 (3H, c, O-CH ₃); 4.22 (1H, c, CH); 6.71-7.85 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.15	3.55 (2H, c, S-CH ₂); 3.82 (3H, c, O-CH ₃); 3.89 (3H, c, O-CH ₃); 4.20 (1H, c, CH); 6.68-7.80 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.16	3.52 (2H, c, S-CH ₂); 3.80 (3H, c, O-CH ₃); 3.87 (3H, c, O-CH ₃); 4.24 (1H, c, CH); 6.69-7.81 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.17	3.50 (2H, c, S-CH ₂); 3.82 (3H, c, O-CH ₃); 3.87 (3H, c, O-CH ₃); 4.24 (1H, c, CH); 7.00-7.51 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.18	3.62 (2H, c, S-CH ₂); 3.83 (3H, c, O-CH ₃); 3.85 (3H, c, O-CH ₃); 4.21 (1H, c, CH); 6.98-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.19	3.61 (2H, c, S-CH ₂); 3.81 (3H, c, O-CH ₃); 3.87 (3H, c, O-CH ₃); 4.23 (1H, c, CH); 6.96-7.47 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.22 (4H, s, NH ₃ ⁺)
3.20	3.63 (2H, c, S-CH ₂); 3.84 (3H, c, O-CH ₃); 3.89 (3H, c, O-CH ₃); 4.20 (1H, c, CH); 6.94-7.43 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.21	3.51 (2H, c, S-CH ₂); 3.84 (3H, c, O-CH ₃); 3.89 (3H, c, O-CH ₃); 4.21 (1H, c, CH); 6.69-7.80 (3H, м, C ₆ H ₃)

1	2
3.22	3.55 (2H, c, S-CH ₂); 3.83 (3H, c, O-CH ₃); 3.85 (3H, c, O-CH ₃); 4.20 (1H, c, CH); 6.65-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.23	3.54 (2H, c, S-CH ₂); 3.80 (3H, c, O-CH ₃); 3.83 (3H, c, O-CH ₃); 4.19 (1H, c, CH); 6.99-7.51 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.24	3.57 (2H, c, S-CH ₂); 3.81 (3H, c, O-CH ₃); 3.83 (3H, c, O-CH ₃); 4.19 (1H, c, CH); 6.97-7.45 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.25	3.51 (2H, c, S-CH ₂); 3.84 (3H, c, O-CH ₃); 3.87 (3H, c, O-CH ₃); 4.22 (1H, c, CH); 6.98-7.50 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.26	3.54 (2H, c, S-CH ₂); 3.82 (3H, c, O-CH ₃); 3.84 (3H, c, O-CH ₃); 4.21 (1H, c, CH); 6.99-7.50 (3H, м, C ₆ H ₃)
3.27	3.82 (3H, c, O-CH ₃); 3.89 (3H, c, O-CH ₃); 4.47 (1H, c, CH); 6.63-7.79 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.57-8.31 (4H, м, C ₆ H ₄)
3.28	3.86 (3H, c, O-CH ₃); 3.93 (3H, c, O-CH ₃); 4.48 (1H, c, CH); 6.61-7.76 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.62-8.31 (4H, м, C ₆ H ₄)
3.29	3.82 (3H, c, O-CH ₃); 3.98 (3H, c, O-CH ₃); 4.51 (1H, c, CH); 6.65-7.78 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.57-8.31 (4H, м, C ₆ H ₄)
3.30	3.87 (3H, c, O-CH ₃); 3.93 (3H, c, O-CH ₃); 4.53 (1H, c, CH); 6.68-7.81 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.56-8.26 (4H, м, C ₆ H ₄)
3.31	3.81 (3H, c, O-CH ₃); 3.87 (3H, c, O-CH ₃); 4.44 (1H, c, CH); 6.62-7.77 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.56-8.29 (4H, м, C ₆ H ₄)

Фізико-хімічні властивості 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-іліденів (3.32-3.53)



Сполука	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вих %	Час утр. хв.
1	2	3	4	5	6	7
3.32	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	CH ₃	183-184	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	99	7,25
3.33	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₄ H ₂ ONO ₂₋₃	127-128	C ₂₂ H ₁₆ N ₆ O ₅ S	50	5,19
3.34	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₅	152-153	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	62	7,84
3.35	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₄ F-3	159-160	C ₂₄ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S	64	6,76
3.36	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₄ F-4	145-146	C ₂₄ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S	79	5,43
3.37	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₄ OH-2	163-164	C ₂₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	59	5,74
3.38	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₄ OH-4	154-155	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	100	6,02
3.39	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₄ NO ₂₋₃	147-148	C ₂₄ H ₁₈ N ₆ O ₄ S	96	7,10
3.40	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₄ COOH-2	174-175	C ₂₅ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	68	8,00
3.41	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₄ COOH-4	140-141	C ₂₅ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	82	8,43
3.42	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₃ OH-4- OCH ₃ -2	168-169	C ₂₅ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	94	5,21
3.43	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	CH ₃	155-156	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	87	7,02
3.44	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₄ H ₂ ONO ₂₋₃	113-114	C ₂₂ H ₁₆ N ₆ O ₅ S	47	6,98
3.45	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₆ H ₅	192-193	C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	80	7,05
3.46	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₆ H ₄ F-3	170-171	C ₂₄ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S	73	7,43
3.47	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₆ H ₄ F-4	174-175	C ₂₄ H ₁₈ FN ₅ O ₂ S	74	5,93

Продовж. табл. Б.9

1	2	3	4	5	6	7
3.48	$C_6H_3(OCH_3)_{2-3,4}$	C_6H_4OH-2	104-105	$C_{24}H_{19}N_3O_3S$	75	5,85
3.49	$C_6H_3(OCH_3)_{2-3,4}$	C_6H_4OH-4	180-181	$C_{24}H_{19}N_5O_3S$	69	7,09
3.50	$C_6H_3(OCH_3)_{2-3,4}$	$C_6H_4NO_2-3$	133-134	$C_{24}H_{18}N_6O_4S$	46	6,47
3.51	$C_6H_3(OCH_3)_{2-3,4}$	$C_6H_4COOH-2$	162-163	$C_{25}H_{19}N_5O_4S$	68	7,24
3.52	$C_6H_3(OCH_3)_{2-3,4}$	$C_6H_4COOH-4$	190-191	$C_{25}H_{19}N_5O_4S$	64	7,85
3.53	$C_6H_3(OCH_3)_{2-3,4}$	C_6H_3OH-4- OCH_3-2	167-168	$C_{25}H_{21}N_5O_4S$	49	6,49

Таблиця Б.10

Результати визначення елементного складу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-іліденів (3.32-3.53)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.32	60,15	4,51	18,44	8,46	60,14	4,52	18,46	8,45
3.33	55,44	3,36	17,66	6,74	55,46	3,38	17,64	6,73
3.34	65,28	4,33	15,87	7,27	65,29	4,34	15,86	7,26
3.35	62,71	3,97	15,25	7,00	62,73	3,95	15,24	6,98
3.36	62,71	3,93	15,26	7,00	62,73	3,95	15,24	6,98
3.37	63,03	4,17	15,30	7,02	63,01	4,19	15,31	7,01
3.38	63,02	4,21	15,30	7,00	63,01	4,19	15,31	7,01
3.39	59,26	3,75	17,26	6,57	59,25	3,73	17,27	6,59
3.40	61,86	3,96	14,40	6,61	61,85	3,94	14,42	6,60
3.41	61,83	3,92	14,44	6,62	61,85	3,94	14,42	6,60
3.42	61,61	4,38	14,38	6,56	61,59	4,37	14,37	6,58
3.43	60,12	4,53	18,47	8,46	60,14	4,52	18,46	8,45
3.44	55,45	3,39	17,63	6,73	55,46	3,38	17,64	6,73
3.45	65,31	4,36	15,84	7,24	65,29	4,34	15,86	7,26
3.46	62,74	3,96	15,22	6,98	62,73	3,95	15,24	6,98
3.47	62,74	3,96	15,28	6,97	62,73	3,95	15,24	6,98
3.48	63,00	4,20	15,29	7,03	63,01	4,19	15,31	7,01
3.49	63,00	4,20	15,29	7,03	63,01	4,19	15,31	7,01
3.50	59,23	3,71	17,29	6,60	59,25	3,73	17,27	6,59
3.51	61,84	3,95	14,43	6,61	61,85	3,94	14,42	6,60
3.52	61,87	3,96	14,41	6,58	61,85	3,94	14,42	6,60
3.53	61,57	4,35	14,38	6,60	61,59	4,37	14,37	6,58

Таблиця Б.11

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-іліденів (3.32-3.53)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$V_{C=N}$ цикл.	V_{Ar}	V_{C-S}	$V_{=C-H}$	$V_{CH_2}^{s/as}$
3.32	1485	1592	676	3035	2870/3000
3.33	1492	1610	690	3020	2865/2980
3.34	1507	1591	670	3040	2860/2960
3.35	1488	1608	682	3035	2870/2940
3.36	1485	1610	674	3025	2860/2950
3.37	1509	1605	690	3040	2870/2960
3.38	1497	1593	681	3030	2860/3000
3.39	1495	1607	690	3035	2870/2940
3.40	1488	1590	673	3025	2865/2980
3.41	1485	1608	685	3045	2860/2970
3.42	1492	1602	670	3030	2870/2960
3.43	1510	1597	688	3050	2860/2980
3.44	1486	1604	681	3040	2865/2950
3.45	1499	1593	683	3035	2870/2960
3.46	1485	1590	680	3025	2860/2950
3.47	1510	1600	690	3040	2870/2990
3.48	1504	1605	672	3035	2865/3000
3.49	1487	1597	670	3025	2870/2970
3.50	1510	1608	684	3045	2860/2950
3.51	1497	1607	677	3040	2865/3000
3.52	1491	1590	685	3020	2870/2990
3.53	1508	1597	670	3050	2860/2950

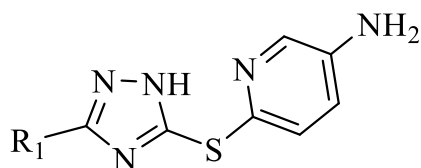
¹H ЯМР спектри 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-4-іліденів (3.32-3.53)

Сполука	δ , м. ч., 300 МГц, ТМС
1	2
3.32	0.87 (3H, д, CH ₃); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.89 (3H, с, O-CH ₃); 4.6 (1H, с, CH); 6.65-7.50 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 8.38 (1H, с, N=CH)
3.33	3.78 (3H, с, O-CH ₃); 3.84 (3H, с, O-CH ₃); 4.4 (1H, с, CH); 6.72-7.58 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.07-7.79 (2H, м, C ₄ H ₂ O); 8.43 (1H, с, N=CH)
3.34	3.74 (3H, с, O-CH ₃); 3.81 (3H, с, O-CH ₃); 4.3 (1H, с, CH); 7.02-7.71 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.43-7.69 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.74 (1H, с, N=CH)
3.35	3.79 (3H, с, O-CH ₃); 3.87 (3H, с, O-CH ₃); 4.1 (1H, с, CH); 6.89-7.52 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.51-7.93 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.63 (1H, с, N=CH)
3.36	3.85 (3H, с, O-CH ₃); 3.92 (3H, с, O-CH ₃); 4.7 (1H, с, CH); 6.84-7.43 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.36-8.99 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.76 (1H, с, N=CH)
3.37	3.69 (3H, с, O-CH ₃); 3.73 (3H, с, O-CH ₃); 4.2 (1H, с, CH); 7.12-7.67 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 6.95-7.74 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.01 (1H, с, N=CH); 11.09 (1H, с, OH)
3.38	3.81 (3H, с, O-CH ₃); 3.87 (3H, с, O-CH ₃); 4.4 (1H, с, CH); 6.87-7.52 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 6.70-7.34 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.68 (1H, с, N=CH); 9.55 (1H, с, OH)
3.39	3.84 (3H, с, O-CH ₃); 3.90 (3H, с, O-CH ₃); 4.6 (1H, с, CH); 6.88-7.60 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.53-8.37 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.81 (1H, с, N=CH)
3.40	3.69 (3H, с, O-CH ₃); 3.76 (3H, с, O-CH ₃); 4.5 (1H, с, CH); 7.12-7.84 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.81-8.59 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.79 (1H, с, N=CH); 13.04 (1H, д, COOH)
3.41	3.90 (3H, с, O-CH ₃); 3.96 (3H, с, O-CH ₃); 4.1 (1H, с, CH); 6.75-7.64 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.78-8.37 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.71 (1H, с, N=CH); 12.54 (1H, д, COOH)
3.42	3.82 (3H, с, O-CH ₃); 3.88 (3H, с, O-CH ₃); 4.8 (1H, с, CH); 6.33-7.89 (9H, м, (C ₆ H ₃) ₃); 8.83 (1H, с, N=CH); 10.03 (1H, с, OH)

1	2
3.43	0.90 (3H, д, CH ₃); 3.87 (3H, с, O-CH ₃); 3.90 (3H, с, O-CH ₃); 4.8 (1H, с, CH); 6.99-7.51 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 8.43 (1H, с, N=CH)
3.44	3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 4.5 (1H, с, CH); 6.98-7.50 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.01-7.72 (2H, м, C ₄ H ₂ O); 8.36 (1H, с, N=CH)
3.45	3.75 (3H, с, O-CH ₃); 3.79 (3H, с, O-CH ₃); 4.6 (1H, с, CH); 7.07-7.64 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.49-7.72 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.71 (1H, с, N=CH)
3.46	3.78 (3H, с, O-CH ₃); 3.84 (3H, с, O-CH ₃); 4.4 (1H, с, CH); 6.93-7.46 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.48-7.89 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.59 (1H, с, N=CH)
3.47	3.87 (3H, с, O-CH ₃); 3.90 (3H, с, O-CH ₃); 4.8 (1H, с, CH); 6.87-7.39 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.32-8.91 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.69 (1H, с, N=CH)
3.48	3.75 (3H, с, O-CH ₃); 3.79 (3H, с, O-CH ₃); 4.1 (1H, с, CH); 7.05-7.56 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 6.92-7.77 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.97 (1H, с, N=CH); 11.17 (1H, с, OH)
3.49	3.79 (3H, с, O-CH ₃); 3.84 (3H, с, O-CH ₃); 4.5 (1H, с, CH); 6.90-7.39 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 6.87-7.73 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.71 (1H, с, N=CH); 9.76 (1H, с, OH)
3.50	3.80 (3H, с, O-CH ₃); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 4.6 (1H, с, CH); 6.92-7.43 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.70-8.48 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.64 (1H, с, N=CH)
3.51	3.77 (3H, с, O-CH ₃); 3.80 (3H, с, O-CH ₃); 4.4 (1H, с, CH); 7.08-7.64 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.75-8.44 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.72 (1H, с, N=CH); 13.11 (1H, д, COOH)
3.52	3.86 (3H, с, O-CH ₃); 3.89 (3H, с, O-CH ₃); 4.0 (1H, с, CH); 7.02-7.60 (6H, м, (C ₆ H ₃) ₂); 7.95-8.40 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.57 (1H, с, N=CH); 12.71 (1H, д, COOH)
3.53	3.81 (3H, с, O-CH ₃); 3.86 (3H, с, O-CH ₃); 4.3 (1H, с, CH); 6.45-7.71 (9H, м, (C ₆ H ₃) ₃); 8.94 (1H, с, N=CH); 9.98 (1H, с, OH)

Таблиця Б.13

Фізико-хімічні властивості 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.54-3.55)



Сполука	R ₁	Т. пл., °C	Емпірична формула	Вихід %	Час утриман ня, хв.
3.54	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	133-134	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	96	6,358
3.55	C ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -2,4	173-174	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	87	7,086

Таблиця Б.14

Результати визначення елементного складу 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.54-3.55)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	Н	S	С	Н	Н	S
3.54	54,69	4,60	21,24	9,75	54,70	4,59	21,26	9,73
3.55	54,72	4,61	21,26	9,71	54,70	4,59	21,26	9,73

Таблиця Б.15

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.54-3.55)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	V _{C=N} цикл.	V _{Ar}	V _{C-S}	V _{NH₂}	V _{CH₂} ^{s/as}
3.54	1485	1598	675	3235	2875/2970
3.55	1495	1605	685	3290	2860/2940

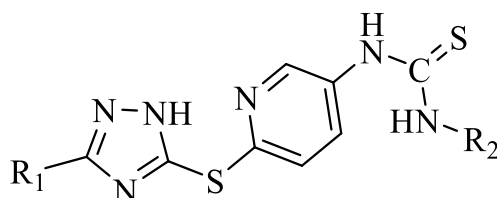
Таблиця Б.16

^1H ЯМР спектри 2-((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (3.54-3.55)

Сполука	δ , м. ч., 300 МГц, ТМС
3.54	3.81 (3H, с, O-CH ₃); 3.87 (3H, с, O-CH ₃); 6.67 (2H, с, NH ₂); 6.95-7.79 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.15-7.59 (3H, м, C ₅ H ₃ N)
3.55	3.85 (3H, с, O-CH ₃); 3.88 (3H, с, O-CH ₃); 6.65-7.53 (3H, м, C ₆ H ₃); 6.79 (2H, с, NH ₂); 6.96-7.48 (3H, м, C ₅ H ₃ N)

Таблиця Б.17

Фізико-хімічні властивості (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин (3.56-3.63)



Сполука	R ₁	R ₂	Т. пл., °С	Емпірична формула	Вихід %	Час утрим., хв.
3.56	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	H	133-134	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₂ S ₂	74	5,863
3.57	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	CH ₃	136-137	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₂ S ₂	53	7,025
3.58	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₅	140-141	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₂ S ₂	46	6,638
3.59	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-2,4}	C ₆ H ₄ O CH ₃₋₂	171-173	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₃ S ₂	47	6,246
3.60	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	H	149-150	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O ₂ S ₂	52	7,285
3.61	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	CH ₃	142-143	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₂ S ₂	49	5,986
3.62	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₆ H ₅	142-143	C ₂₂ H ₂₀ N ₆ O ₂ S ₂	54	6,246
3.63	C ₆ H ₃ (OCH ₃) _{2-3,4}	C ₆ H ₄ O CH ₃₋₂	165-166	C ₂₃ H ₂₂ N ₆ O ₃ S ₂	49	7,869

Таблиця Б.18

Результати визначення елементного складу (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин (3.56-3.63)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.56	49,48	4,13	21,62	16,53	49,47	4,15	21,63	16,51
3.57	50,75	4,53	20,86	15,91	50,73	4,51	20,88	15,93
3.58	56,90	4,36	18,07	13,78	56,88	4,34	18,09	13,80
3.59	55,84	4,50	16,97	12,98	55,86	4,48	16,99	12,96
3.60	49,45	4,17	21,65	16,50	49,47	4,15	21,63	16,51
3.61	50,71	4,49	20,89	15,95	50,73	4,51	20,88	15,93
3.62	56,86	4,32	18,11	13,82	56,88	4,34	18,09	13,80
3.63	55,89	4,46	17,00	12,98	55,86	4,48	16,99	12,96

Таблиця Б.19

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин (3.56-3.63)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}			
	$V_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	V_{Ar}	$V_{\text{C-S}}$	$V_{\text{CH}_2}^{\text{s/as}}$
3.56	1492	1590	683	2865/2960
3.57	1487	1607	677	2870/2980
3.58	1496	1598	670	2875/3000
3.59	1505	1603	684	2860/2950
3.60	1509	1604	689	2870/2970
3.61	1491	1609	681	2865/2990
3.62	1485	1597	680	2875/2960
3.63	1488	1592	685	2870/2940

¹H ЯМР спектри (((5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)тіосечовин (3.56-3.63)

Сполука	δ , м. ч., 300 МГц, ТМС
3.56	3.80 (3H, с, O-CH ₃); 3.96 (3H, с, O-CH ₃); 4.2 (1H, с, CH); 6.60-7.74 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.12-7.58 (5H, м, C ₆ H ₅ N); 9.12-9.24 (2H, с, (NH) ₂ -C=S)
3.57	0.74 (3H, с, CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 3.91 (3H, с, O-CH ₃); 4.7 (1H, с, CH); 6.75-7.93 (3H, м, C ₆ H ₃); 6.90-7.43 (5H, м, C ₆ H ₅ N); 9.18 (1H, с, NH-C=S)
3.58	3.86 (3H, с, O-CH ₃); 3.93 (3H, с, O-CH ₃); 4.6 (1H, с, CH); 6.72-7.85 (3H, м, C ₆ H ₃); 6.90-7.41 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.03-7.57 (5H, м, C ₆ H ₅ N); 9.07 (1H, с, NH-C=S)
3.59	3.82 (3H, с, O-CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 3.88 (3H, с, O-CH ₃); 4.4 (1H, с, CH); 6.65-7.77 (3H, м, C ₆ H ₃); 6.52-7.26 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.85-7.50 (5H, м, C ₆ H ₅ N); 9.14 (1H, с, NH-C=S)
3.60	3.83 (3H, с, O-CH ₃); 3.85 (3H, с, O-CH ₃); 4.1 (1H, с, CH); 6.98-7.49 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.09-7.52 (5H, м, C ₆ H ₅ N); 9.15-9.27 (2H, с, (NH) ₂ -C=S)
3.61	0.86 (3H, с, CH ₃); 3.81 (3H, с, O-CH ₃); 3.83 (3H, с, O-CH ₃); 4.5 (1H, с, CH); 6.97-7.51 (3H, м, C ₆ H ₃); 6.95-7.49 (5H, м, C ₆ H ₅ N); 9.23 (1H, с, NH-C=S)
3.62	3.87 (3H, с, O-CH ₃); 3.89 (3H, с, O-CH ₃); 4.7 (1H, с, CH); 6.84-7.51 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.02-7.53 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.06-7.59 (5H, м, C ₆ H ₅ N); 9.15 (1H, с, NH-C=S)
3.63	3.84 (3H, с, O-CH ₃); 3.87 (3H, с, O-CH ₃); 3.89 (3H, с, O-CH ₃); 4.7 (1H, с, CH); 6.95-7.45 (3H, м, C ₆ H ₃); 6.61-7.34 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.90-7.61 (5H, м, C ₆ H ₅ N); 9.03(1H, с, NH-C=S)

ДОДАТОК В

ДОДАТОК В1

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. проректора з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету

Д. мед. н., проф.
Летяна ДМИТРИШИН
20 2 4 р.



Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
- 3. Автори:** Дмитро ДОВБНЯ, Андрій КАПЛАУШЕНКО, Юлія ФРОЛОВА, Євген ПРУГЛО.
- 4. Джерело інформації:** Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*. № 69(1). 2022. P. 135–142.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії Івано-Франківського національного медичного університету. Протокол № 9 від 28.02.2024 р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
фармацевтичного управління,
технології ліків та фармакогнозії

д. фарм. н., проф. Андрій ГРИЦИК

ДОДАТОК В2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету

імені Данила Галицького

д. мед. н., проф.,

Вікторія СЕРГІЄНКО

20 24 р.



Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Методи синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, що мають метоксифенільний замісник, і дослідження спектра їхньої фармакологічної активності.

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізколоїдної хімії.

3. Автори: Дмитро ДОВБНЯ, Андрій КАПЛАУШЕНКО.

4. Джерело інформації: Методи синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, що мають метоксифенільний замісник, і дослідження спектра їхньої фармакологічної активності. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* № 16(1). 2023. С. 66-73.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Протокол № 3 від 14.03 2024 р.

6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальна за впровадження

Завідувачка кафедри
загальної, біонеорганічної,
фізколоїдної хімії
д. фарм. н., проф.



Ірина ДРАПАК

ДОДАТОК ВЗ

«Затверджую»
Проректор з наукової роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету
доктор медичних наук,
Валерій ТУМАНСЬКИЙ

«21» Березня 2024 р.

Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles.

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: Дмитро ДОВБНЯ, Андрій КАПЛАУШЕНКО, Юлія Фролова, Євген ПРУГЛО.

4. Джерело інформації: Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*. № 69(1). 2022. P. 135–142.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий та навчальний процес кафедрою токсикологічної та неорганічної хімії ЗДМФУ, 01.09.2023-01.03.2024 навчальний рік, протокол засідання кафедри № 7 від «20» Березня 2024 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,
зав. кафедри
токсикологічної та неорганічної
хімії ЗДМФУ



Олександр ПАНАСЕНКО

ДОДАТОК В4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з науково-педагогічної роботи Національного університету біоресурсів і природокористування України, д.с.-г.н., проф.

Оксана ТОНХА

“14” *березня* 20 24 р.

Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Методика синтезу цинк (II) 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, що здатний знижувати рівень глюкози в крові.

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: Дмитро ДОВБНЯ, Андрій КАПЛАУШЕНКО, Євген ПРУГЛО.

4. Джерело інформації: Пат. на винахід № 124516 Україна, С07D 249/08 (2006.01), А61К 31/4196 (2006.01), А61Р 3/10 (2006.01). Цинк (II) 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що здатний знижувати рівень глюкози в крові / Довбня Д. В., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. № а202100490; заявл. 08.02.2021; опубл. 30.09.2021, Бюл. № 39.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою загальної, органічної та фізичної хімії НУБІП 2024 рік. Протокол № 8 від 13.03.2024 р.

6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри загальної, органічної та фізичної хімії, д. хім. н., професор



Андрій ГАЛСТЯН



ДОДАТОК В5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного
медичного університету ім. І. Я.
Горбачевського, д.біол.н., проф.
Іван КЛІЩ
"19" березня 2024 р.

Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Synthesis and transformation in the series of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids.

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: Дмитро ДОВБНЯ, Андрій КАПЛАУШЕНКО, Юлія ФРОЛОВА.

4. Джерело інформації: Synthesis and transformation in the series of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* № 35(1). 2021. Р. 12-16.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою фармацевтичної хімії ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського 2024 рік. Протокол № 3 від 11 березня 2024 р.

6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальна за впровадження
Завідувачка кафедри фармацевтичної
хімії, д. фарм. н., проф.

Лілія ЛОГОЙДА

ДОДАТОК В6

«Затверджую»
Проректор з наукової роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету
доктор медичних наук

проф. Валерій ТУМАНСЬКИЙ
«20» березня 2024 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізколоїдної хімії.
- 3. Автори:** Дмитро ДОВБНЯ, Андрій КАПЛАУШЕНКО, Юлія ФРОЛОВА.
- 4. Джерело інформації:** A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Čes. slov. Farm.* № 72. 2023. P. 113–124.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий та навчальний процес кафедрою фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ, 01.09.2023-01.03.2024 навчальний рік, протокол засідання кафедри № 12 від «19» березня 2024 року.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

Відповідальна за впровадження

д. фарм. н., професор,

зав. кафедри фармацевтичної,

органічної та біоорганічної хімії ЗДМФУ



Людмила КУЧЕРЕНКО

ДОДАТОК В7

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Проректор з наукової роботи
Вінницького національного
медичного університету ім. М. І. Пирогова,

проф. Олег ВЛАСЕНКО
20 24 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування пропозицій для впровадження:** Матеріали експериментальних досліджень синтезу та вивчення гіпоглікемічної активності кислот та солей, похідних 1,2,4-тріазолу.
- 2. Установа, автори:** 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26 Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, кафедра фізикоїдної хімії, Дмитро ДОВБНЯ, Андрій КАПЛАУШЕНКО, Юлія ФРОЛОВА.
- 3. Джерело інформації:** A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Čes. slov. Farm.* № 72. 2023. P. 113–124.
- 4. Впроваджено:** в наукову роботу та у навчальний процес кафедри фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
- 5. Ефект від впровадження:** поглиблення знань студентів на науковців з питань синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та їх фармакологічних властивостей.
- 6. Строки впровадження:** 2024-2025 навчальний рік.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, протокол №8 від 25 березня 2024 р.

Відповідальна за впровадження
Завідувач кафедри фармацевтичної
хімії, к. хім. н., доцент ЗВО

Тетяна ЮЩЕНКО

ДОДАТОК В8

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з НПР
Національного фармацевтичного

університету
професор **Інна ВЛАДИМИРОВА**



_____ 2024 року

Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** Синтез та алкілування 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медико-фармацевтичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
- 3. Автори:** Дмитро ДОВБНЯ, Андрій КАПЛАУШЕНКО, Алла КОРЖОВА.
- 4. Джерело інформації:** Синтез та алкілування 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. № 2(74). 2021. С. 53–59.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою загальної хімії Національного фармацевтичного університету. Протокол № 6 від 22 січня 2024 р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри загальної хімії НФаУ
д. фарм. н., професор

Сергій КОЛІСНИК

ДОДАТОК Г
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ АВТОРОМ ПРАЦЬ НА ТЕМУ
ДИСЕРТАЦІЇ

1. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S., Pruglo, E. S. (2022). Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*. 69(1), 135-142. <https://doi.org/10.3897/-pharmacia.69.e74107>. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Фролова Ю. С. – допомога в проведенні статистичних обрахунків; Пругло Є. С. – проведення біологічних досліджень)

2. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S. (2023). A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Čes. slov. Farm.* 72, 113-124. <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie-/2023-3-11/studium-hypoglykemickej-aktivity-kyseliny-a-soli-obsahujucich-1-2-4-triazol-135087/>. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Фролова Ю. С. – допомога в проведенні статистичних обрахунків)

3. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H. (2023). Methods of synthesis of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl and study the spectrum of their pharmacological activity. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 16(1), 66-73. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.267174>. (Дисертантом здійснено літературний пошук, проаналізовано наукові публікації, проведено обговорення результатів, редагування та переклад

тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті)

4. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г., Коржова, А. С. (2021). Синтез та алкілування 5-арил-1,2-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіонів. *Органічної та фармацевтичної хімії*. 19(2(74)), 53–59. <https://doi.org/10.24959/ophcj.-21.188135>. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Коржова А. С. – фізико-хімічний аналіз сполук)

5. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S. (2021). Synthesis and transformation in the series of 2-((5-(2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-3H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 14(1), 12–16. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226741>. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тексту статті; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затверджені статті; Фролова Ю. С. – участь в проведенні попереднього прогнозу показників токсичності і біологічної активності потенційних речовин)

6. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2021). Синтез, перетворення та дослідження антиоксидантної активності в ряду ((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацето(пропано-, бутано-, бензо)нітрilів. *Матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* (с. 296-297). 11-12 листопада, 2021, Харків, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні

експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)

7. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2021). Дослідження гострої токсичності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів за допомогою комп'ютерного прогнозування GUSAR-online. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів, тези доповідей Міжнародної науково-практичної дистанційної конференції, присвяченої 100-річчю кафедри аналітичної хімії* (с. 95-96). 16 квітня, 2021, НФаУ, Харків, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)*

8. Довбня, Д. В. (2021). Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Збірник тез доповідей «Наукової конференції студентів ЗДМУ – 2021» в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей знань і спеціальностей у 2020-2021 н.р.»* (с. 52). 5 лютого, 2021, Запоріжжя, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку)*

9. Довбня, Д. В. (2021). Пошук фармакологічних активних речовин серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Збірник тез доповідей науково-практичної конференції з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021»* (с. 156-157). 15-16 квітня, 2021, Запоріжжя, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку)*

10. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2022). Дослідження протимікробної активності та фунгіцидної дії естерів 2-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот. *Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022»* (с. 42-43). 17-18 листопада, 2022, Запоріжжя, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)

11. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2023). Пошук антиоксидантних агентів серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Міжнародна мультидисциплінарна наукова інтернет-конференція «Світ наукових досліджень. Випуск 23»* (с. 244-245). 24-25 жовтня, 2023, Тернопіль, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)

12. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г., Литвиненко, Т. М. (2023). Порівняння показників фармакологічної активності похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що отримані в результаті онлайн прогнозування та лабораторних досліджень. *Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету «Безперервний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи»* (с. 270-271). 1-2 листопада, 2023, Харків, Україна. (Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та

підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез; Литвиненко Т. М. – статистична обробка результатів)

13. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г. (2023). Вивчення цукрознижуючої, антигіпоксичної та антиоксидантної активностей похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів». *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023»* (с. 51). 23-24 листопада, 2023, Запоріжжя, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)*

14. Довбня, Д. В. (2024). Дослідження антигіпоксичної активності серед похідних 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та аналіз отриманих результатів. *93 Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю* (с. 163). 28-30 березня, 2024, м. Івано-Франківськ, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку)*

15. Довбня, Д. В. (2021). Пошук фармакологічно активних речовин серед 6-((5-(2,4- та 3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів та їх похідних. *Матеріали XXVIII міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка* (с. 21-22). 18-19 березня, 2021, Харків, Україна. *(Дисертантом здійснено літературний пошук, комп'ютерно-обчислювальна експериментальна частина, реалізовано хімічні експериментальні дослідження, обговорення результатів та підготовка тез до друку;*

Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну дослідження, остаточне затвердження тез)

16. Довбня, Д. В., Каплаушенко, А. Г., Пругло, Є. С. (2021). *Цинк (II) 2-((5-(3,4-диметоксифеніл)-3H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що здатний знижувати рівень глюкози в крові (Патент № 124516). Укрпатент. <https://base.uipv.org/searchbulletin/search.php?acti>. (Дисертантом здійснено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент; Каплаушенко А. Г. – розробка концепції та дизайну, остаточне затвердження; Пругло Є. С. – проведення біологічних досліджень)*

ДОДАТОК Г

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. VI Міжнародна науково-практична інтернет – конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії. 11-12 листопада, 2021, Харків, Україна. (Публікація тез)
2. Сучасні аспекти створення лікарських засобів, Міжнародна науково-практична дистанційна конференція, присвячена 100-річчю кафедри аналітичної хімії. 16 квітня, 2021, НФаУ, Харків, Україна. (Публікація тез)
3. Наукова конференція студентів ЗДМУ – 2021 в рамках I туру «Всеукраїнського конкурсу студентських наукових робіт з галузей знань і спеціальностей у 2020-2021 н.р.». 5 лютого, 2021, Запоріжжя, Україна. (Публікація тез та усна доповідь на конференції)
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю молодих вчених та студентів «Актуальні питання сучасної медицини і фармації – 2021». 15-16 квітня, 2021, Запоріжжя, Україна. (Публікація тез та усна доповідь на конференції)
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2022». 17-18 листопада, 2022, Запоріжжя, Україна. (Публікація тез та усна доповідь на конференції)
6. Міжнародна мультидисциплінарна наукова інтернет-конференція «Світ наукових досліджень. Випуск 23» (с. 244-245). 24-25 жовтня, 2023, Тернопіль, Україна. (Публікація тез та усна доповідь на конференції)
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 30-річчю заснування Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету «Безперервний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи». 1-2 листопада, 2023, Харків, Україна. (Публікація тез та усна доповідь на конференції)

8. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум – 2023». 23-24 листопада, 2023, Запоріжжя, Україна. (Публікація тез та усна доповідь на конференції)

9. 93 Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю. 28-30 березня, 2024, м. Івано-Франківськ, Україна. (Публікація тез)

10. XXVIII Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів присвяченої 150-річчю з дня народження М. О. Валяшка. 18-19 березня, 2021, Харків, Україна. (Публікація тез)

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 13:19:27 10.12.2024

Назва файлу з підписом: 15.11 Дисертація Довбня.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 5.7 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: 15.11 Дисертація Довбня.pdf
Розмір файлу без підпису: 7.6 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Довбня Дмитро Віталійович

П.І.Б.: Довбня Дмитро Віталійович

Країна: Україна

РНОКПП: 3617605397

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 13:19:17 10.12.2024

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF97040000006A4E21000C693603

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2024.10.24 15:00