

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

На правах рукопису

ЩЕРБАК МАРИНА ОЛЕКСІЇВНА

УДК 547.792.03/.04-021.58-026.8

ДОСЛІДЖЕННЯ СИНТЕТИЧНИХ, ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І БІОЛОГІЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ 4-АМІНО-5-(2-, 3-, 4-НІТРОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-
ТІОНІВ ТА ЇХ N- і S-ЗАМІЩЕНИХ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник Каплаушенко
Андрій Григорович, доктор
фармацевтичних наук, доцент

Запоріжжя – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ В РЯДУ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	14
1.1 Реакції електрофільної атаки й подальші перетворення 5-R-4-R ₁ - 1,2,4-тріазол-3-тіонів галоген- і дигалогеналканами, арилами- та гетерилами	14
1.2 Реакції електрофільної атаки й подальші перетворення 5-R-4-R ₁ - 1,2,4-тріазол-3-тіонів спиртами та галогенкарбонільними сполуками .	21
1.3 Біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу	35
РОЗДІЛ 2 ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ 4-АМІНО-5-(2-, 3-, 4- НІТРОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ЗА УЧАСТЮ S-ФУНКЦІЇ	38
2.1 Синтез, будова, фізико-хімічні властивості та квантово-хімічні розрахунки молекул 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол- 3-тіонів	39
2.2 Синтез 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів, їх будова та здатність до адсорбції.....	49
2.3 Отримання ряду 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфініл- 1,2,4-тріазолів	54
2.4 Синтез і будова 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл- 1,2,4-тріазолів	56
2.5 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 2-(5-(2-, 3-, 4- нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот	57
2.6 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості солей 2-(5-(2-, 3-, 4- нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот	62
2.7 Дослідження реакції взаємодії 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-амінофеніл)-4H- 1,2,4-тріазол-3-тіонів з хлорацетонітрилом.....	65

2.8 Опис експериментів.....	66
ВИСНОВКИ.....	71
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ 4-АМІНО-5-(2-, 3-, 4-НІТРОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ЗА УЧАСТЮ N-ФУНКЦІЇ.....	72
3.1 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 1-R ₁ -3-(3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин.....	73
3.2 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів.....	75
3.3 Відновлення 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів.....	77
3.4 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів (3.34-3.36).....	78
3.5 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R ₁ -азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.37-3.43).....	83
3.6 Опис експериментів.....	85
ВИСНОВКИ.....	88
РОЗДІЛ 4 ОБГОВОРЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ 4-АМІНО-5-(2-, 3-, 4-НІТРОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ. ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ НАЙБІЛЬШ АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ.....	89
4.1 Гостра токсичність синтезованих сполук.....	90
4.2 Дослідження протимікробної активності синтезованих речовин....	93
4.3 Вивчення діуретичної дії нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.	95
4.4 Обговорення антиоксидантної активності нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.	97
4.5 Дослідження антигіпоксичної активності синтезованих сполук...	100
4.6 Вивчення актопротекторної активності синтезованих сполук	101
4.7 Обговорення жарознижуючої активності нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.....	103

4.8 Дослідження гіпоглікемічної дії синтезованих речовин	105
4.9 Вивчення кардіопротекторної активності 3-(4-нітрофеніл)- 5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін гідрохлориду	106
4.10 Розробка лабораторних методик постадійного синтезу 4-аміно- 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу гідрохлориду	111
4.11 Розробка проектів технічних умов напівпродуктів отримання та субстанції 4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу гідрохлориду	111
4.12 Розробка проекту «Методів контролю якості субстанції для виготовлення стерильних лікарських форм», що містить 4-аміно- 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу гідрохлорид	112
ВИСНОВКИ	113
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	115
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	118
ДОДАТКИ	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DMFA	– диметилформаїід;
ВЕРХ-МС	– високоефективна рїдиннай хроматографїя з мас-спектрометричною детекцією;
АОА	– антиоксидантна активність;
АФГ	– альдеїдфенїлгїдрозони;
ВРО	– вільнорадикальне окиснення;
ГПР	– глутатїонпероксидаза;
ЕКГ	– електрокардіограма;
ІМ	– інфаркт мїокарда;
ІЧ	– інфрачервоний;
МКЯ	– методи контролю якостї;
КФГ	– кетонфенїлгїдрозони;
ОМБ	– окиснювальна модифїкація бїлка;
ПМР	– протонний магнїтний резонанс;
УФ	– ультрафіолетовий;
ЧСС	– частота серцевих скорочень.

ВСТУП

Актуальність теми

Імпортозаміщення лікарських препаратів є однією з головних проблем для науковців сучасної фармацевтичної галузі України. Вивчення реакційної здатності, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу в залежності від хімічної будови є цікавим та перспективним напрямом вирішення цієї проблеми. Завдяки широкому спектру біологічної активності одночасно з низькою токсичністю похідних даної гетероциклічної системи сучасна медицина має приклади успішного їх використання в якості протигрибкових, протипухлинних, антиоксидантних, гепатопротекторних, антидепресивних та противірусних лікарських засобів.

В останні декілька десятиліть синтез фармакологічно активних речовин на основі 1,2,4-тріазолу привертає увагу все ширшого кола як вітчизняних, так і закордонних науковців. На базі Запорізького державного медичного університету пошук фармакологічно активних агентів серед похідних 1,2,4-тріазолу здійснюють школи Є. Г. Книша, О. І. Панасенка та ін. Учені нашого університету працюють над даною проблематикою вже майже півсторіччя. Як результат отримано препарат «Тіотріазолін», лікарський засіб «Тіокс», а також препарати ветеринарного напрямку «Авесстим» та «Трифузол», які проходять клінічні випробування.

Незважаючи на велику кількість публікацій, у літературі практично відсутні відомості щодо синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що мають у своєму складі одночасно нітрофенільний замісник та аміногрупу. Оскільки окремо ці замісники присутні в молекулах уже відомих лікарських засобів, їх поєднання в одній молекулі вірогідно призведе до появи речовин із високою фармакологічною активністю.

Виходячи з цього пошук біологічно активних речовин серед похідних 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять нітрофенільні замісники, є актуальним, має теоретичну і практичну значимість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету з проблеми МОЗ України «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-арил- та 5-гетерил-1,2,4-тріазол-3-тіонів» (номер державної реєстрації 0113U005084, шифр теми ІН 15000213). Автором особисто проведені дослідження нових 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених.

Мета і задачі дослідження

Основною метою даної роботи є цілеспрямований пошук нових біологічно активних речовин серед 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених з протимікробною, протигрибковою, діуретичною, антиоксидантною, антигіпоксичною, актопротекторною, жарознижуючою, гіпоглікемічною і кардіопротекторною дією та низькою токсичністю.

Для реалізації означеної мети були поставлені такі задачі:

- провести аналіз і узагальнення літературних джерел стосовно хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу; розробити препаративні методики синтезу 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких провести аналіз кількісного вмісту таутомерних форм;
- за допомогою квантово-хімічних розрахунків молекул спрогнозувати й дослідити подальші реакції електрофільного заміщення та синтезувати ряд 3-алкіл-, 3-карбоксиметил-, 3-нітрилометилентіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів;
- вивчити фізико-хімічні властивості, а саме, для 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів визначити здатність до адсорбції, для 2-(4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот встановити показники кислотності;
- вивчити окиснення атому Сульфуру 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів до чотири- та шестивалентного стану;

- запропонувати методики отримання 1-R₁-3-(3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин, 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів та 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₁-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів;

- будову та індивідуальність отриманих речовин підтвердити комплексним використанням хімічних перетворень, зустрічного синтезу, елементного аналізу, ІЧ-, УФ-спектрофотометрії, ПМР-спектрометрії, ТШХ, ВЕРХ-МС;

- визначити потенційні види фармакологічної активності та встановити закономірності впливу замісників у положенні 5 ядра 1,2,4-тріазолу та за атомами Нітрогену аміногрупи і Сульфуру на біологічну активність. Найбільш активні в біологічному плані сполуки рекомендувати для доклінічних випробувань;

- для найбільш активної сполуки розробити та затвердити проекти лабораторної методики синтезу, технічних умов, а також «Методів контролю якості» на субстанцію.

Об'єкт дослідження. Способи синтезу, хімічні, фізико-хімічні, технологічні та біологічні властивості похідних 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та продуктів їх хімічних перетворень.

Предмет дослідження. N- і S- заміщені 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та продукти їх хімічних перетворень.

Методи дослідження

У роботі використані хімічні методи (реакції електрофільного заміщення і приєднання, етерифікації, гідразінолізу, нуклеофільного приєднання, циклізації тощо), біохімічні методи, фізико-хімічні методи (елементний аналіз, ТШХ, ВЕРХ-МС, УФ-, ІЧ-спектрофотометрія, ПМР-спектрометрія, потенціометрія), біологічні методи (вивчення протимікробної, антиоксидантної, антигіпоксичної, актопротекторної, жарознижуючої, гіпоглікемічної,

кардіопротекторної та інших видів активностей), методи математичної статистики, бібліосемантичний метод.

Наукова новизна одержаних результатів

Запропоновано перспективний науковий напрям у синтезі біологічно активних структур на основі нових похідних 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, при цьому одержано 96 нових сполук.

Розроблено ефективні методики одержання нових 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів, 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазолів, 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів, 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей, 2-((4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів, 1-*R*₁-3-(3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин, 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів, 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(*R*₁-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Уперше методом хромато-мас-спектрометрії встановлено кількісний склад суміші таутомерів для 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів на основі квантово-хімічних розрахунків, визначено нуклеофільні центри, спрогнозовано направленість та проведено реакції електрофільного заміщення.

Серед 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів визначено величини їх поверхневої активності та відносної адсорбції на поверхні поділу рідина-газ, що дало змогу встановити зв'язок між довжиною вуглеводневого ланцюга, величинами поверхневої активності та показником фармакологічної дії та токсичності.

Уперше для 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей визначені константи кислотності, що дало змогу спрогнозувати відділ шлунково-кишківного тракту, в якому досліджувани

сполуки будуть більш активно всмоктуватись при їх пероральному застосуванні.

Для ряду нових 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та продуктів їх хімічних перетворень вивчено гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, актопротекторну, антигіпоксичну, діуретичну, гіпоглікемічну, а також аналгетичну і кардіопротекторну активності, що дало змогу встановити зв'язок між наявністю й характером замісників та біологічною дією. Усього вивчено біологічну активність 72 нових речовин, 7 з яких за показниками фармакологічної дії значно перевищують еталонні препарати, тому їх можна запропонувати для поглибленого вивчення з метою створення оригінальних лікарських засобів. Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на винахід (№№ 108689). Отримано 10 патентів України на корисну модель (№№ 80686, 83483, 88006, 88740, 94480, 94550, 97632, 97634, 98917, 98922).

Практичне значення одержаних результатів

Полягає в тому, що вирішено важливу задачу сучасної фармацевтичної науки, а саме, на основі вивчення синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей S- та N- заміщених 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів для поглибленого вивчення запропоновано 5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-3-нонілсульфоніл-1,2,4-тріазол гідрохлорид як потенційний кардіо-протективний засіб антиоксидантного типу дії, для якого розроблено та випробувано в напівпромислових умовах методи отримання, складено й затверджено проекти технічних умов на кінцевий продукт (ТУ № У 24.1– 00479712–002:20144), а також проект МКЯ, що містить дані стосовно основних характеристик, методів ідентифікації і кількісного визначення основної речовини та можливих супутніх домішок.

Практична значимість роботи полягає в тому, що в процесі роботи розроблені препаративні методики синтезу 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів, 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазолів, 4-аміно-

5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів, 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей, 2-((4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів, 1- R_1 -3-(3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин, 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів, 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R_1 -азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, вивчено біологічну активність 72 сполук, що дало змогу встановити вплив наявності і характеру замісників за атомом Сульфуру та атомом Нітрогену 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів на їх біологічну дію. Усе вищезначене може бути використане в подальших дослідженнях науковцями, які працюють в галузі органічного і фармацевтичного синтезу.

Результати роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького, контролю якості й стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету. За результатами наукових досліджень оформлені галузеві нововведення (№№ 392/35/11).

Особистий внесок здобувача

Під час роботи над дисертацією, дисертантом разом з науковим керівником визначено мету та задачі дослідження, а також розроблено методичні підходи, згідно з якими підібрано методи виконання експериментальної частини дисертації. Особисто дисертантом здійснено систематизацію літературних даних, патентно-інформаційний пошук, розроблені нові препаративні методики, відповідно до яких здійснено синтез в ряду 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених. В ході роботи реалізовано виконання експериментальної частини, аналіз спектральних досліджень та встановлення будови отриманих сполук.

Дисертантом узагальнені отримані результати, сформульовані основні положення та висновки, які захищаються.

Результати власних експериментальних досліджень висвітлено у наукових працях, опублікованих у співавторстві. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

Апробація результатів дисертації

Основні фрагменти результатів дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на X міжнародній науковій медичній конференції студентів і молодих вчених (Москва, 2015), всеукраїнських науково-практичних конференціях «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012), «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2014), міжнародних наукових конференціях «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки» (Запоріжжя, 2012), «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2012), «Роль сучасної медицини у забезпеченні здоров'я суспільства» (Одеса, 2012), «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013), «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпропетровськ, 2013), «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (Одеса, 2014), регіональних науково-практичних конференціях «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих наук» (Запоріжжя, 2012), «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (Запоріжжя, 2014).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр Запорізького державного медичного університету 25 травня 2015 року.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 30 робіт, у тому числі 1 монографія, 9 статей (7 у наукових фахових виданнях України, 4 з яких

входять до наукометричних баз, 2 закордонні, що також цитуються), 1 патент України на винахід та 10 патентів України на корисну модель, 9 тез доповідей.

РОЗДІЛ 1
ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ ТА
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ В РЯДУ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Реакції електрофільної атаки й подальші перетворення 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів галоген- і дигалогеналканами, арилами- та гетерилами

Практично всі проаналізовані дисертації [1-7], що присвячені синтезу та вивченню фармакологічної активності в ряду 1,2,4-триазол-3-тіонів та 4-аміно-3-тіо-1,2,4-триазолів на самому початку містять фрагменти дослідження реакцій алкілування.

У разі використання в якості вихідних речовин 1,2,4-триазол-3-тіонів автори стверджують [3, 5], що алкілування проходить за атомом Сульфуру з утворенням відповідних S-похідних, що узгоджується з результатами проведених розрахунків електронегативності атомів, які входять до складу вихідних молекул. Так досліджені реакції алкілування 5-R-1,2,4-триазол-3-тіонів та 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів[3, 5] (рис. 1.1).

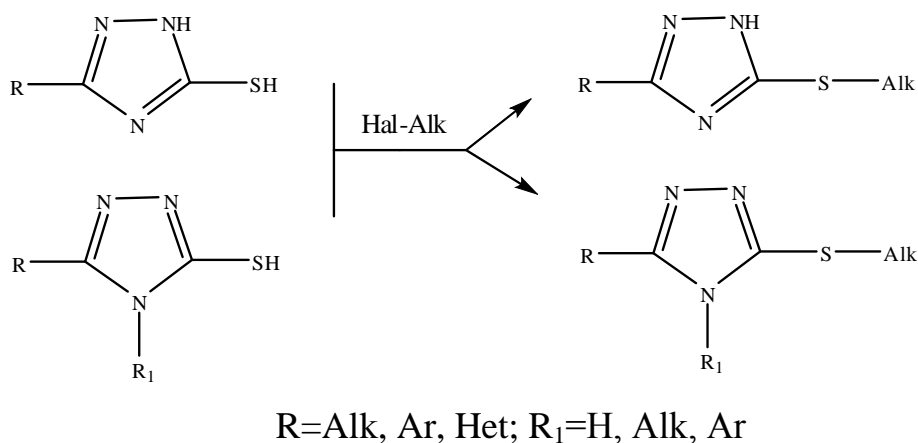
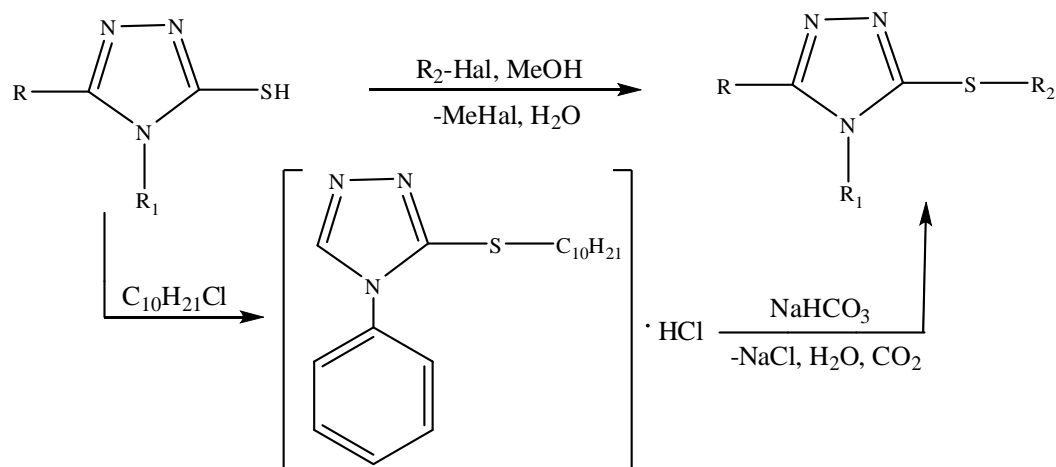


Рис. 1.1. Дослідження реакцій алкілування 5-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону

Зі статей [8-10] нам стала відома інформація, що авторами зроблено спробу оптимізації методики синтезу 3-алкілтіозаміщених 1,2,4-триазолу, а

саме, розроблено спосіб отримання продуктів реакції через стадію утворення відповідного гідрогенгалогеніду (рис. 1.2).

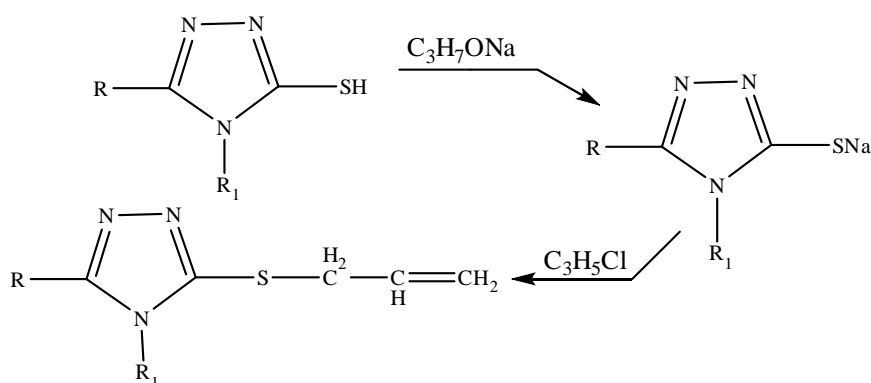


$R = H, C_6H_4NO_2-4, C_5H_4N-4$; $R_1 = CH_3, C_6H_5, C_6H_4OCH_3-2, C_6H_4Br-4$;

$R_2 = C_2H_5, C_3H_7-i, C_5H_{11}, C_5H_{11-i}, C_8H_{17}, C_{10}H_{21}$

Рис. 1.2. Схема синтезу 3-алкілтіо-5-R-4-R₁-1,2,4-тріазолів

Слід зазначити, що методика яка базується на застосуванні еквімолярної кількості луку, що додають одночасно з додаванням відповідного галоген алкану, за даними авторів [10], характеризується більш високим виходом цільового продукту. З метою введення за атомом Сульфуру 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів в якості замісників фрагментів з ненасиченим зв'язком, авторами [13] проведено алкілування відповідних тіонів хлористим алілом (рис. 1.3). Реакцію проводили при нагріванні в середовищі натрій пропілату.



$R = C_6H_4NO_2-4, C_5H_4N-4$; $R_1 = C_6H_5, C_6H_4OCH_3-2, C_6H_4Br-4$

Рис. 1.3. Схема синтезу 3-алілтіо-5-R-4-R₁-1,2,4-тріазолів

З метою розширення спектра пошуку фармакологічно активних речовин вищевказаними авторами [13] досліджено реакцію взаємодії 5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-3-алілтіо-4*H*-1,2,4-тріазолу і 5-(4-піридил)-4-(4-бромфеніл)-3-алілтіо-4*H*-1,2,4-тріазолу з бромом. Реакцію проводили на світу при інтенсивному охолодженні реакційної маси. Хімізм процесу наведено на рис. 1.4.

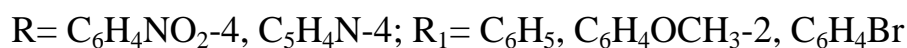
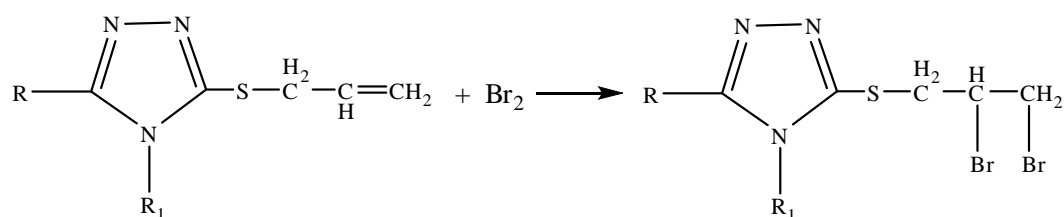


Рис. 1.4. Схема синтезу 3-(2,3-дибромпропіл)тіо-5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазолів

Синтез *N*-(*R*₂)-3-(алкілтіо)-5-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-4-амінів, за даними авторів [6], здійснено взаємодією відповідних тіолів з галогеналканами в середовищі *n*-бутанолу в присутності еквімолекулярної кількості луку (рис. 1.5).

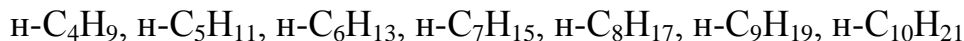
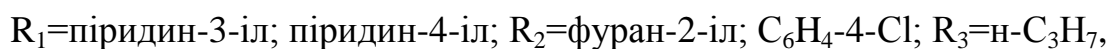
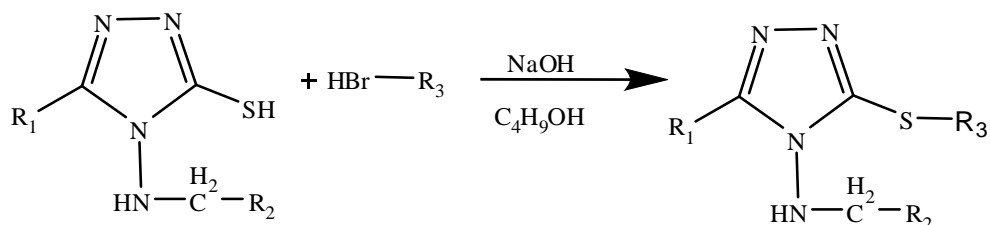
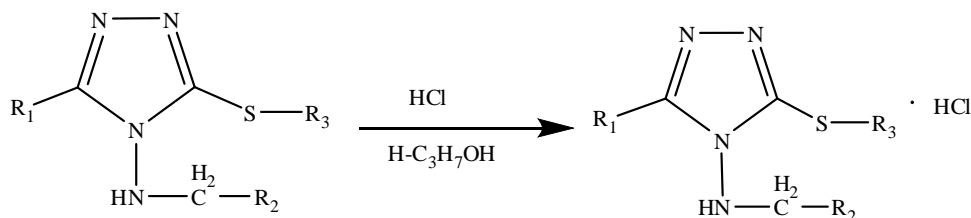


Рис. 1.5. Схема синтезу *N*-*R*₂-3-(алкілтіо)-5-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-4-амінів

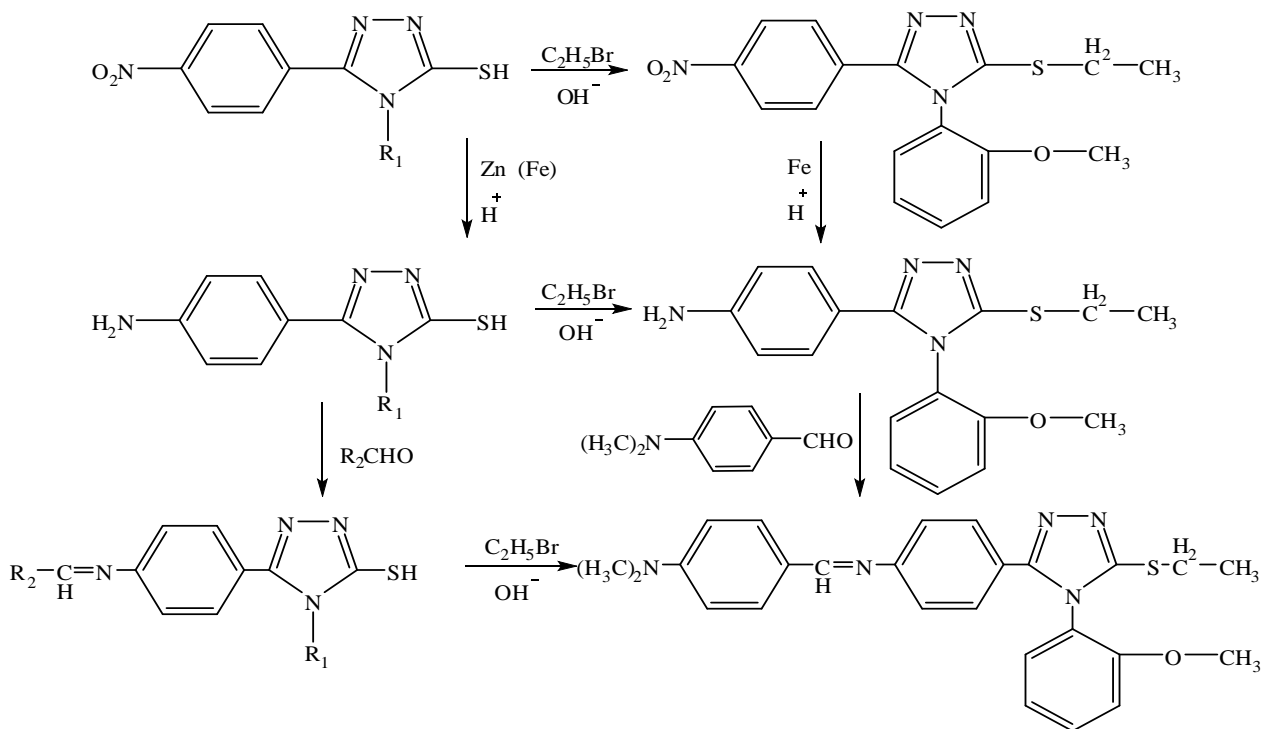
У зв'язку з труднощами виділення сполук у кристалічній формі авторами [6] синтезовані гідрохлориди *N*-*R*₂-3-(алкілтіо)-5-*R*₁-4*H*-1,2,4-тріазол-4-амінів. Реакцію проводили розчиненням вихідних сполук в *n*-пропанолі, насиченому хлороводнем. Отримані солі перекристалізовано з *n*-пропанолу (рис. 1.6).



R_1 =піридин-3-іл; піридин-4-іл; R_2 =фуран-2-іл; C_6H_4 -4-Cl; R_3 =н- C_3H_7 , н- C_4H_9 , н- C_5H_{11} , н- C_6H_{13} , н- C_7H_{15} , н- C_8H_{17} , н- C_9H_{19} , н- $C_{10}H_{21}$.

Рис. 1.6. Схема синтезу N- R_2 -3-(алкілтіо)-5- R_1 -4H-1,2,4-тріазол-4-аміно гідрохлоридів

Авторами [1, 14] також приводяться відомості про алкілювання 5-(4-нітрофеніл)-4-(2-метоксифеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолу та 5-(4-амінофеніл)-4-(2-метоксифеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолу етилбромідом у лужному середовищі. В обох випадках реакція проходить з утворенням відповідних S-заміщених (рис 1.7). Будову 5-(4-амінофеніл)-4-(2-метоксифеніл)-3-етилтіо-1,2,4-тріазолу підтверджено відновленням 5-(4-нітрофеніл)-4-(2-метоксифеніл)-3-етилтіо-1,2,4-тріазолу Ферумом в кислому середовищі.



R_1 =феніл, 2-метоксифеніл

Рис. 1.7. Схема синтезу та перетворення в ряду 5-(4-амінофеніл)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-тіонів

У подальшому [1, 14] авторами здійснено синтез ряду 4- R_1 -5-(4-фенілметиліденаміно)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та 4-(2-метоксифеніл)-5-(4-(4-диметиламінофеніл)метиліденаміно)-3-етилтіо-1,2,4-тріазолу каталітичною конденсацією в ацетатній кислоті відповідно 5-(4-амінофеніл)-4- R_1 -3-тіо-1,2,4-тріазолів та 5-(4-амінофеніл)-4-(2-метоксифеніл)-3-етилтіо-1,2,4-тріазолу з ароматичними карбонільними сполуками (3-нітробензальдегідом, 4-нітробензальдегідом, 4-диметиламінобензальдегідом, 3-метокси-4-оксібензальдегідом) (рис 1.7).

Будову 4-(2-метоксифеніл)-5-(4-(4-диметиламінофеніл)метиліденаміно)-3-етилтіо-1,2,4-тріазолу підтверджено алкілуванням 4-(2-метоксифеніл)-5-(4-(4-диметиламінофеніл)метиліденаміно)-3-тіо-1,2,4-тріазолу бромистим етаном в середовищі етанолу в присутності лугу (рис. 1.7).

Слід також сказати декілька слів відносно взаємодії 5-(фуран-2-іл)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-тіонів з дигалогеналканами [2, 15] (рис. 1.8). Реакцію проводили в середовищі етанолу. Реакційну суміш нагрівали в присутності еквівалентних кількостей лугу до нейтрального рН, розчинник випаровували, залишок перекристалізували з органічних розчинників.

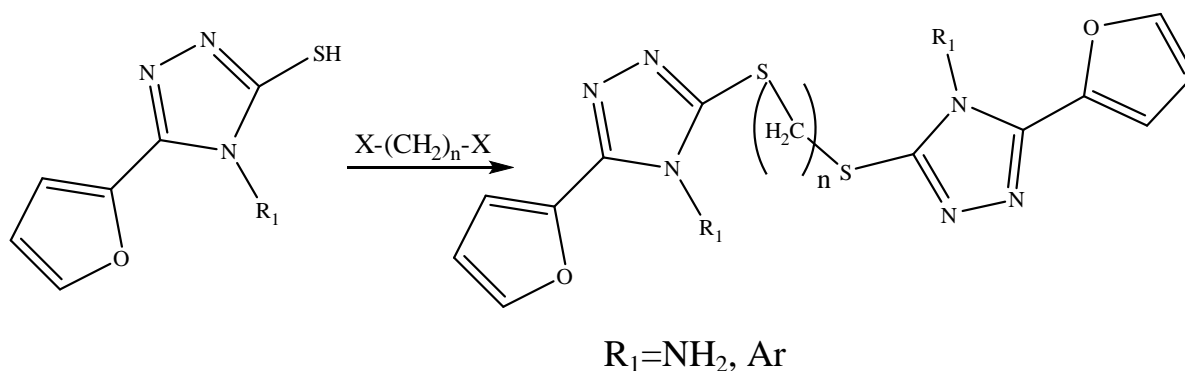


Рис. 1.8. Схема взаємодії 5-(фуран-2-іл)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-тіонів з дигалогеналканами

Реакція 5-моно- і 4,5-дизамщених 1,2,4-тріазол-3-тіону з дихлорметаном зацікавила авторів [1] з тієї точки зору, що вона дозволяє синтезувати різні за хімічною будовою сполуки – похідні 1,2,4-тріазолу.

Так при взаємодії 5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону з дихлорметаном, за даними, наведеними в дисертації [1], можуть утворитися як 3 індивідуальні сполуки (5-(4-нітрофеніл)-3-хлорметилентіо-1,2,4-тріазол, 3-(4-нітрофеніл)-6-тіа-1,2,4-тразабіцикло-[3.2.0]гепта-2,4-дієн та біс(5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метан), так і їх суміш (рис. 1.9).

Проведення аналогічної реакції з використанням 5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону виключає можливість утворення біциклічної структури (рис. 1.9), хоча в літературі є відомості про біциклізацію похідних 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіону [2].

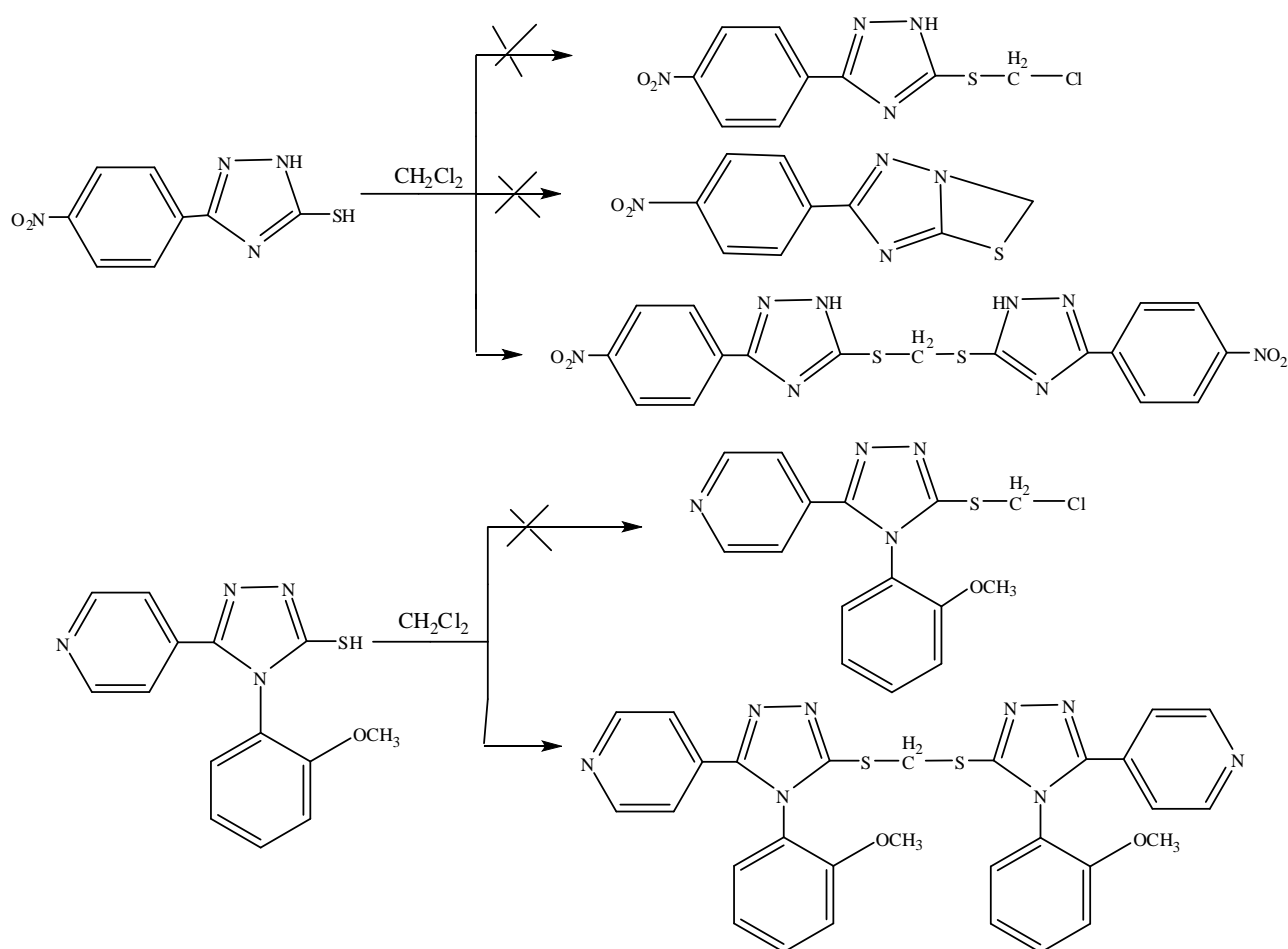


Рис. 1.9. Схема синтезу біс(5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метану і біс(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метану

Українськими вченими встановлено [16], що нагрівання в етанолі або диметилформаміді 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів з еквівалентними кількостями галогенароматичних сполук (2-нітрохлорбензол, 4-нітрохлорбензол,

2,4-динітрохлорбензол) в присутності натрій гідроксиду приводить до утворення 5-R-4-R₁-3-арилтіо-1,2,4-тріазолів (рис. 1.10).

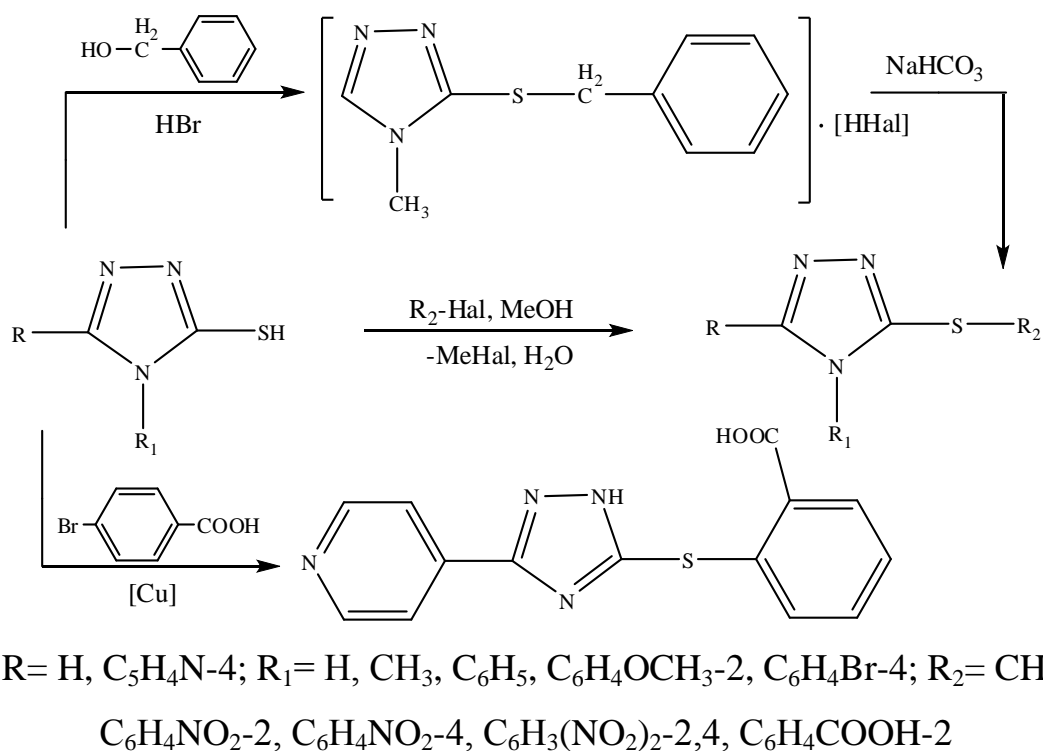


Рис. 1.10. Схема синтезу 5-R-4-R₁-3-арилтіо-1,2,4-тріазолів

3-бензилтіо-4-метил-1,2,4-тріазол синтезовано авторами [16] нагріванням еквімолекулярних кількостей 4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіону з бензиловим спиртом в середовищі водного гідрогенброміду (рис. 1.10). 3-бензилтіо-4-метил-1,2,4-тріазол у вигляді основи виділено після додавання розчину натрій гідрокарбонату. Слід зазначити, що за даними, наведеними у статті [16], виходи, отримані з використанням двох методик практично не відрізняються і можуть бути запропоновані для напівпромислового виготовлення даної сполуки й аналогічних речовин.

Автори вищезазначеної статті [16] зазначають, що синтезувати 5-(4-піридил)-3-(2-карбоксифеніл)тіо-1,2,4-тріазол без додавання порошку Купруму, навіть при багатогодинному нагріванні не привела до утворення цільового продукту реакції. Тому для отримання 5-(4-піридил)-3-(2-карбоксифеніл)тіо-1,2,4-тріазолу авторами використано дещо змінену

методику, що передбачає використання в якості розчинника ізобутилового спирту та мідного каталізатора (рис. 1.10).

Продовжуючи обговорення синтетичних можливостей, що надають 1,2,4-тріазол-3-тіони слід звернути увагу на розроблену авторами [17] методику отримання 5-R-5-R₁-3-гетерилтіо-1,2,4-тріазолів. Встановлено, що 5-R-5-R₁-3-гетерилтіо-1,2,4-тріазоли з високим виходом утворюються при нагріванні в диметилформаміді 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів з еквівалентними кількостями галогенгетероциклів (2-хлорпіридин, 5-хлоро-1-метил-4-нітро-1*H*-імідазол, 9-хлоро-2-етокси-6-нітроакридин) в присутності натрій гідроксиду (рис. 1.11). В якості середовища використовували пропанол чи диметилформамід [17].

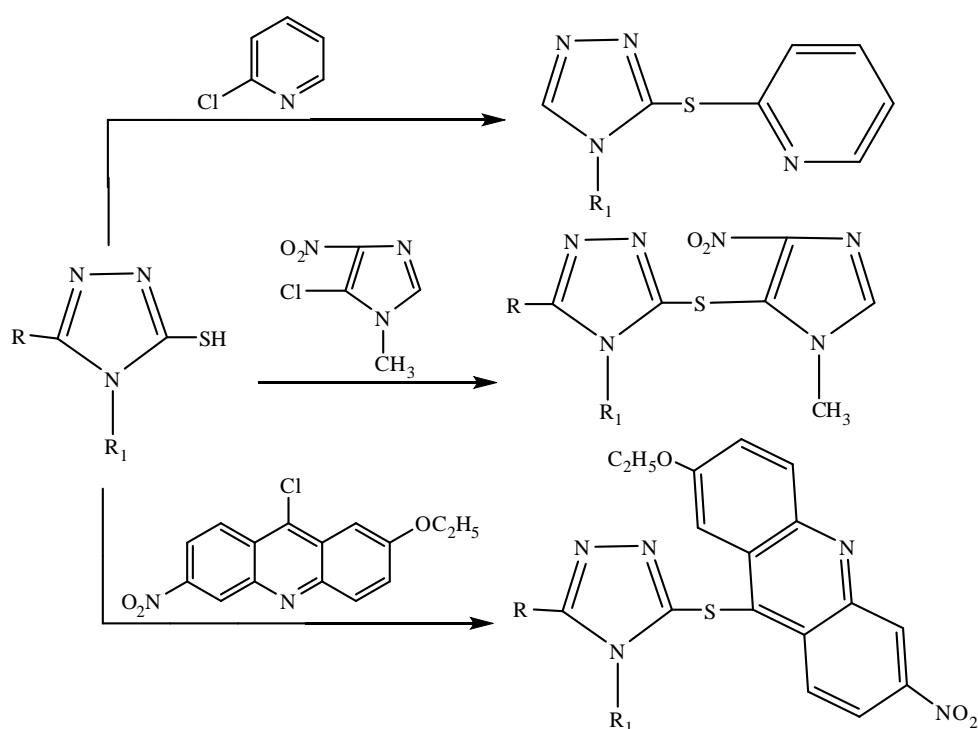


Рис. 1.11. Схема синтезу 5-R-4-R₁-3-гетерилтіо-1,2,4-тріазолів

1.2 Реакції електрофільної атаки й подальші перетворення 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів спиртами та галогенкарбонільними сполуками

Нашу зацікавленість привернула стаття російських дослідників [18], які проводили алкілювання незаміщеного 1,2,4-тріазол-3-тіону. Як алкілюючий

агент використовували адамантанол-1. Реакцію проводили при додаванні концентрованої сульфатної кислоти, що виконувала роль дегідратуючого засобу.

Автори стверджують [18], що алкілування пройшло по першому атому Нітрогену 1,2,4-тріазолового циклу. При подальшому алкілуванні 1-адамантил-3-тіо-1,2,4-тріазолу адамантолом-1 в присутності сульфатної кислоти призводить до приєднання адамантанового залишку за атомом Сульфуру – утворенню 1-адамантил-3-адамантилтіо-1,2,4-тріазолу.

При цьому автори зазначають, що дія сульфатної кислоти може проявлятися в окиснюючому плані, що приводить до утворення 1,2-ди(1-адамантил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфідів (рис. 1.12).

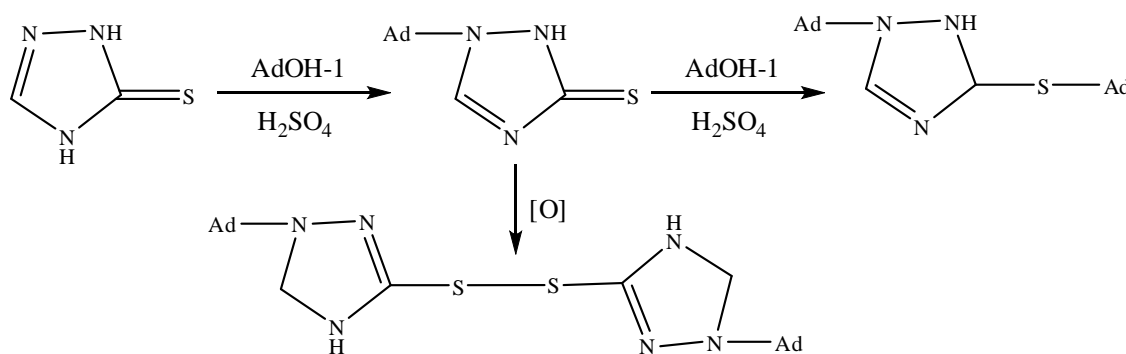


Рис. 1.12. Алкілування 1,2,4-тріазолу адамантанолом-1 в присутності концентрованої сульфатної кислоти

Досить оригінальним, як на нашу думку є методика взаємодії 5-арил-4-*R*-1,2,4-тріазолів зі структурним аналогом метронідазолу - 2-(2-метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етил 4-метилбензенсульфонатом [19]. За даними авторів, реакцію проводили при нагріванні вихідних речовин в диметилформаміді при температурі 75-80 °С у присутності еквівалентних кількостей калій карбонату та калій йодиду (рис. 1.13).

Авторами встановлено, що дана реакція проходить з утворенням суміші, що складалася з 3-арил-4-*R*-5-((2-(2-метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етил)тіо)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазолів чи 3-арил-4-*R*-1-(2-(2-метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіонів.

Будову синтезованих сполук підтверджено даними ^1H ПМР та ^{13}C ПМР спектроскопії, мас-спектрометрії. За даними хроматографії встановлено, що утворення 3-арил-4-*R*-5-((2-(2-метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етил)тіо)-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазолів та 3-арил-4-*R*-1-(2-(2-метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіонів проходить у співвідношенні 3:1.

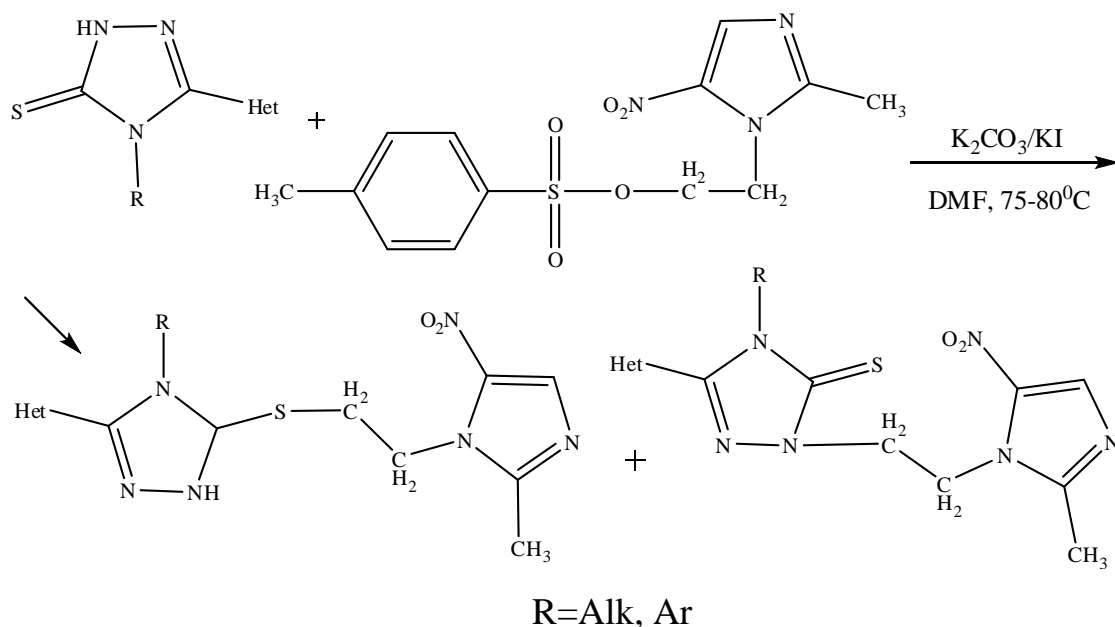


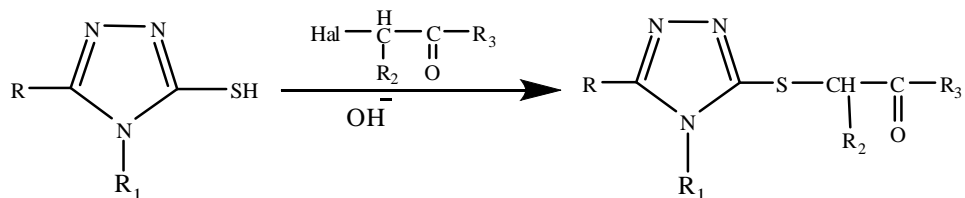
Рис. 1.13. Схема взаємодії 5-арил-4-*R*-1,2,4-тріазолів з 2-(2-метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етил 4-метилбензенсульфонатом

Аналізуючи структуру вже відомих лікарських засобів [20], слід відзначити, що достатньо велика кількість з них має в своїй структурі карбонільну групу, яка є замісником в гетероциклічному ядрі (гемодез, троксевазин, метилурацил, а також деякі антибіотики та вітаміни), або присутня в аліфатичному ланцюзі чи ароматичній групі (даларгін, фенофібрат і інші коагулянти).

Продовжуючи обговорення методів синтезу, в тому числі потенційних фармакологічно активних сполук, вирішили акцентувати увагу на реакцію між 5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіонами і галогенароматичними карбонільними сполуками [1-6, 10, 21-23].

Як вихідні речовини для синтезу 2-(5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-*R*₃-2-*R*₂-етанонів дослідники використовували 5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіони [10, 21].

При взаємодії відповідних тіонів (рис. 1.14) з фенацилбромідом, п-хлорфенацилбромідом, п-оксифенацилбромідом, п-нітрофенацилбромідом, 2-хлоро-1,2-дифенілетаном в лужному середовищі були отримані 2-(5-R-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-R₃-2-R₂-етанони.



R= H, C₆H₅, C₆H₄NO₂-4, C₆H₄Br-2, C₅H₄N-3, C₅H₄N-4; R₁= H, CH₃, C₆H₅, C₆H₄OCH₃-2, C₆H₄Br-4; R₂= H, C₆H₅; R₃= C₆H₅, C₆H₄Cl-4, C₆H₄OH-4, C₆H₄NO₂-4

Рис. 1.14. Схема синтезу 2-(5-R-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-R₃-2-R₂-етанонів

Для остаточного підтвердження структури синтезованих арилетанонів, а також встановлення положення атома гідрогену 2-(5-(2-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанон авторами було передано для рентгеноструктурних досліджень [21] (рис. 1.15).

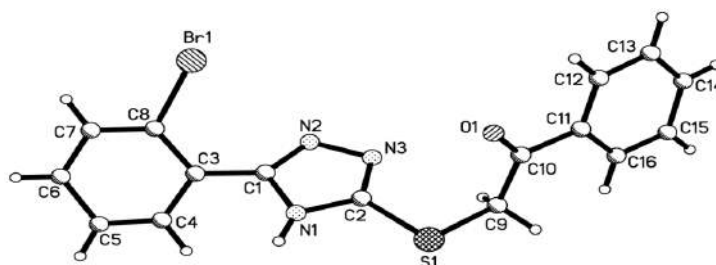


Рис. 1.15. Просторова структура 2-(5-(2-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанону

Як вже було відзначено вище, основна кількість робіт [2, 3] містить інформацію про дослідження реакцій, де застосовано галогенароматичні кетони, і лише декілька статей містять дані про введення за атомом Сульфуру залишків галоген гетероциклічних кетонів [24]. У даній роботі наведено методику синтезу 3-(3-((3-(2-галогенофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)-2-оксопропіл)-8-R-3,8-диметил-2,7-диоксаспіро[4.4]нонан-1,6-дионів.

нагріванням 5-арил-1,2,4-тріазол-3-тіонів з 3-(3-бromo-2-оксопірил)-8-R-3,8-диметил-2,7-диоксаспіро[4,4]-нонан-1,6-дионом (рис. 1.16).

Реакцію проводили в середовищі етанолу чи 1,4-диоксану. Продукти реакції відфільтровували після додавання розчину амоніаку до слабо лужного рН, висушували та кристалізували з етанолу.

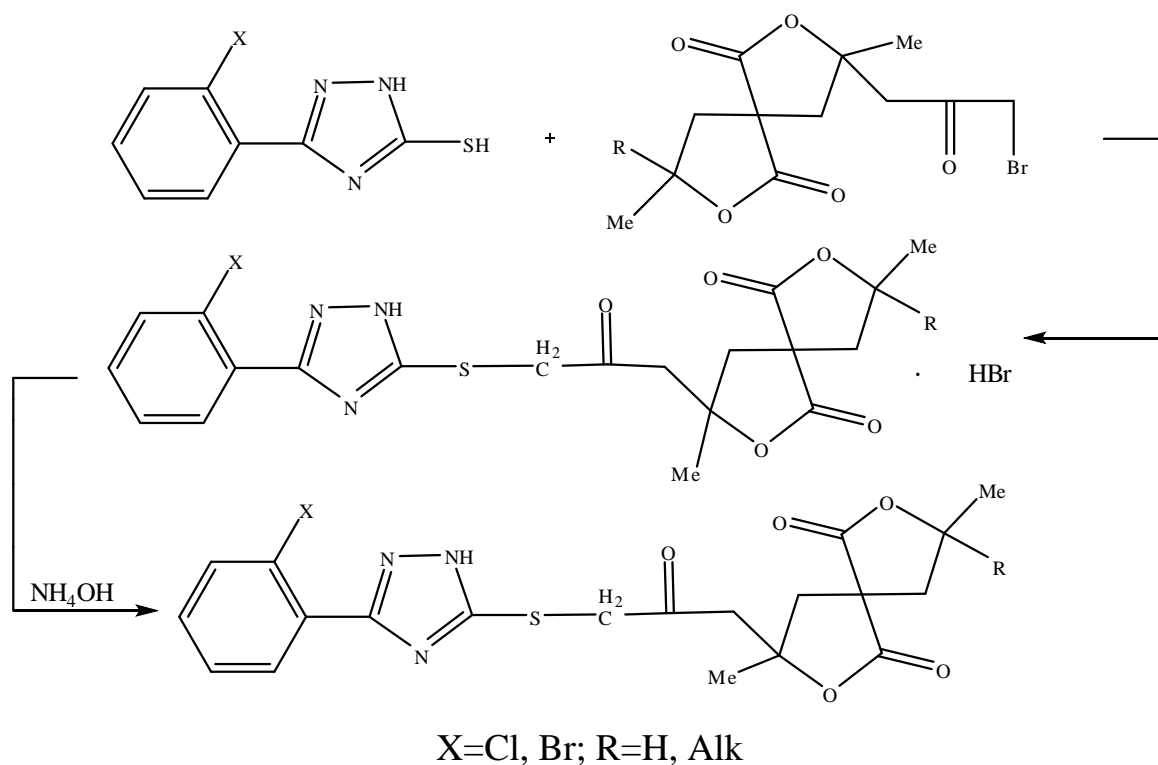
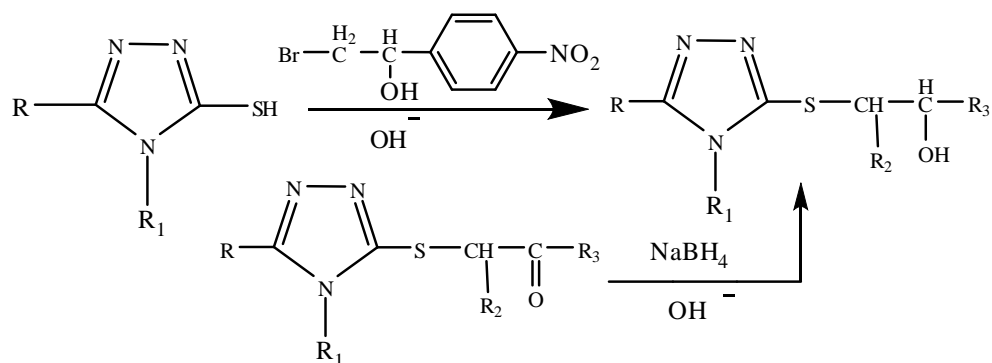


Рис. 1.16. Синтез ряду 3-(3-((3-(2-галогенофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)-2-оксопропіл)-8-R-3,8-диметил-2,7-диоксаспіро[4.4]нонан-1,6-дионів

Необхідно зауважити, що синтез 2-(3-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)-1-арилетанолів, за даними літератури [1-5, 21], має великий науковий і практичний інтерес для одержання біологічно активних сполук.

Для сполук, які містять Нітрогрупу, авторами [2, 21] застосовувалась модифікована методика, суть якої полягає в тому, що в якості розчинника застосовували диметилформаїд, а розчин луку та натрій борогідриду додавали з такою швидкістю, щоб рН середовища не перевищував 9, а температура реакційної суміші не піднімалася вище 35°C. Не дивлячись на те, що синтез відповідних 2-(3-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)-1-арилетанолів мало доступний через відсутність відповідних галогенарилетанолів, нам стало відомо [1, 21], що

ряд 2-(5-R-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-1-R₃-2-R₂-етанолів отримано різними методиками. Так, окрім відновлення, ряд етанолів отримано також взаємодією 4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіону, 4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону і 5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону з 2-бromo-1-(4-нітрофеніл)етанолом в присутності еквімолекулярної кількості луку (рис. 1.17).



R= H, C₆H₅, C₆H₄NO₂-4, C₅H₄N-4; R₁= CH₃, C₆H₅, C₆H₄OCH₃-2, C₆H₄Br-4;

R₂= H, C₆H₅; R₃= C₆H₅, C₆H₄NO₂-4

Рис. 1.17. Схема синтезу 2-(5-R-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-1-R₃-2-R₂-етанолів

Нашу зацікавленість викликало отримання в одну стадію 6-(4-метоксифеніл)-3-(R)-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів [25]. При проведенні цієї реакції в присутності луку на першій стадії утворюється 2-((4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)-1-(3-метоксифеніл)етанон, який при подальшому кип'ятінні або під дією POCl₃ циклізується у 6-(3-метоксифеніл)-3-(піридин-4-іл)-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (рис. 1.18).

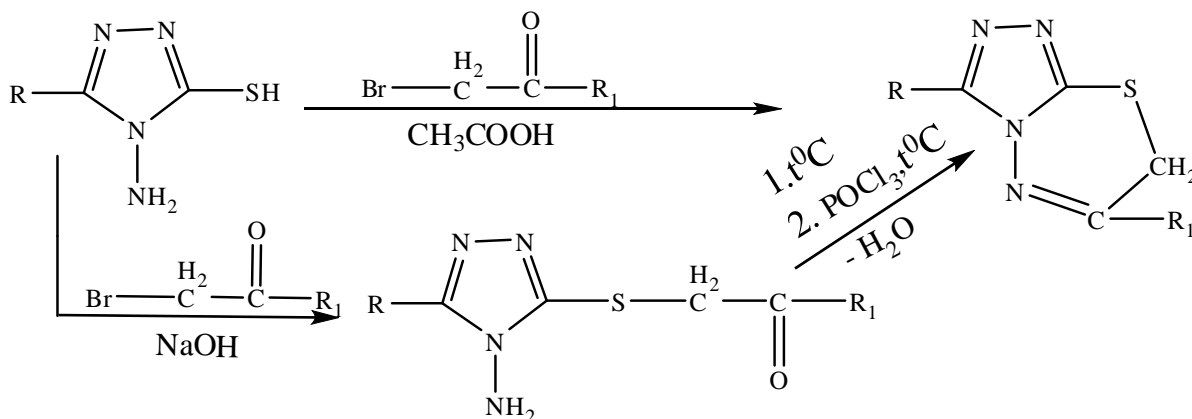


Рис. 1.18. Схема синтезу 6-R₁-3-(R)-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів

Щодо взаємодії 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів з галогенкарбонільними сполуками, то, за даними авторів [5, 25, 26], дана реакція проходить неоднозначно і в залежності від середовища. Так в нейтральному середовищі [25, 26] алкілування галоген кетонами проходить за атомом Сульфуру (рис. 1.20). При цьому на проміжній стадії відбувається приєднання залишку кетону і утворення 2-(5-R-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанону гідрогалогеніду який в подальшому циклізується в похідні 3-R-6-R₁-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіодіазину. Таким чином автори не проводять виділення 2-(5-R-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів, а відразу проводять їх циклізацію.

У випадку використання в якості алкілюючого агента 2-хлоро-N-фенілацетаміду [26] реакцію проводили при додаванні калій карбонату, циклізацію проміжних 2-(5-R-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-N-аміноарилетанонів здійснювали при використанні хлорокису фосфору (V) (рис. 1.19). При цьому 2-(5-R-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-N-аміноарилетанони виділяли на проміжній стадії та проводили їх очистку та ідентифікацію [26]. Продукти реакції перекристалізували з диметилформаміду чи із суміші диметилформамід:вода (1:1).

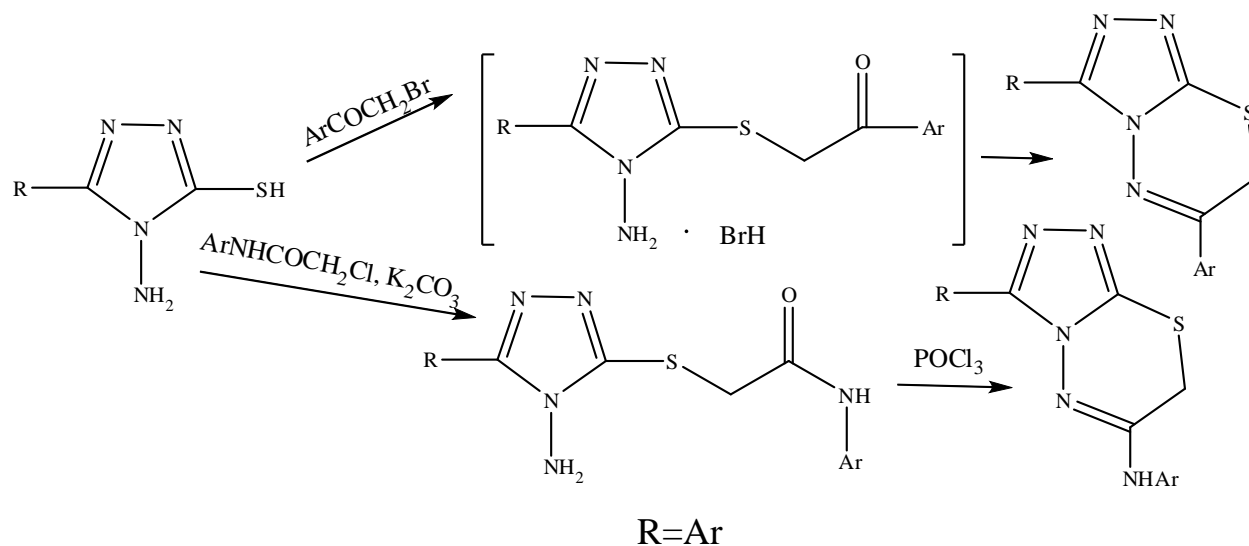
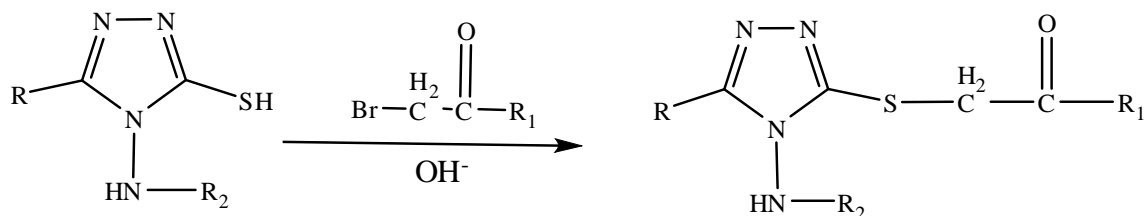


Рис. 1.19. Алкілування 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів та подальша гетероциклізація продуктів взаємодії

Значний інтерес предсавляє методика отримання 2-(4-(R₂-аміно)-5-R-4H-

1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(R₁)етанонів [5], що здійснена взаємодією відповідних тіолів з α-галогенкетонами (2-бром-1-(4-метоксифеніл)етаноном та 2-бром-1-(3-метоксифеніл)етаноном) в середовищі метанолу з додаванням еквівалентної кількості лугу. Синтез проводили при кип'ятінні реакційної суміші до встановлення нейтрального середовища (рис. 1.20).



R=піридин-2-іл; піридин-3-іл; піридин-4-іл; R₁=3-метоксифеніл; 4-метоксифеніл; фуран-2-ілметил; 4-хлорбензил

Рис. 1.20. Схема синтезу 2-(4-(R₂-аміно)-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(R₁)етанонів

Розпочавши обговорення синтетичних можливостей, що надають 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазоли, слід також звернути увагу на реакції взаємодії вищезначених сполук з нітрилами арил карбонових кислот [27]. Реакція проходить через проміжну стадію отримання N-(3-метил-5-тіооксо-1H-1,2,4-тріазол-4(5H)-іл)ацетамідів, що є нестійкими сполуками і в подальшому циклізуються в 3-метил-6-арил-3,7а-дигідро-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіодіазоли (рис. 1.21).

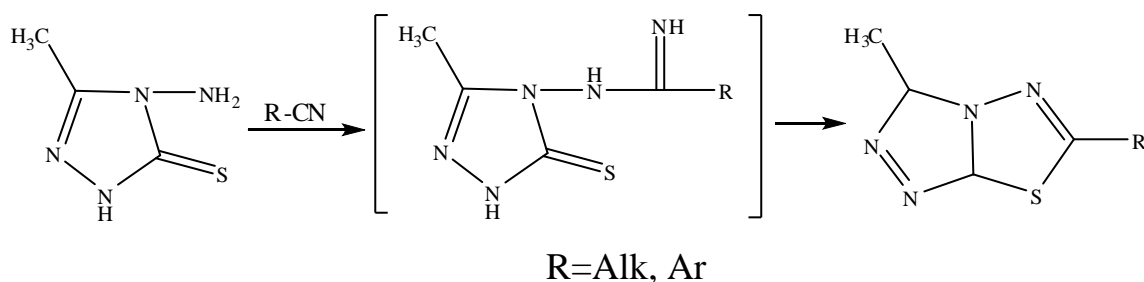


Рис. 1.21. Схема взаємодії 3-тіо-4-аміно-1,2,4-тріазолів з нітрилами арилкарбонових кислот

Зазначена вище реакція проходить за рахунок розриву ненасиченого зв'язку, при цьому приєднання залишку нітрилу відбувається по аміногрупі.

Нам вперше стала відома робота [7], що присвячена реакції алкілування 1,2,4-тріазол-3-тіонів 2-хлорацетальдегідом в середовищі води або етанолу в присутності еквівалентної кількості натрій гідрокарбонату при нагріванні. Авторами отримані 2-(4-R₁-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетальдегіди. Галогенводневі солі синтезовані дією бромідної або хлоридної кислоти на 2-(5-феніл-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетальдегід (рис. 1.22).

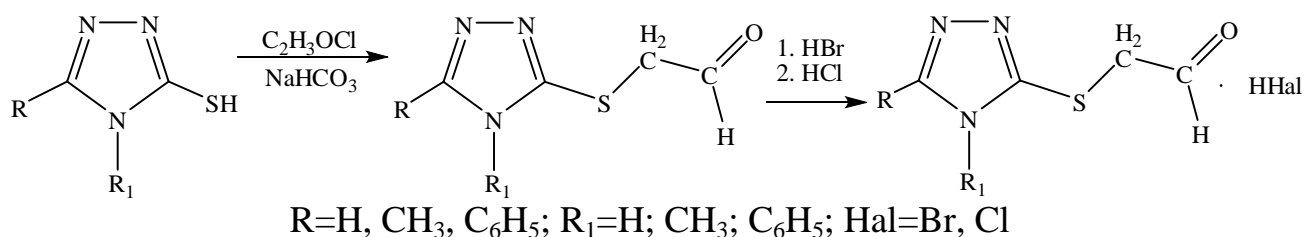


Рис. 1.22. Схема синтезу 2-(4-R₁-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетальдегідів та їх галогенводневих солей

Виходячи з аналізу ІЧ- та ПМР-спектральних даних, авторами [6] зроблено висновок, що отримані сполуки можуть існувати як у формі 2-(5-R-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетальдегідів (А), так і в циклічних формах – 2-R-5,6-дигідротіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6-олів (В) та 2-R-5,6-дигідротіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол-5-олів (С) або їх сумішей (рис. 1.23). Спираючись на вище зазначене, зроблено припущення про існування для 2-(5-R-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетальдегідів цикло-оксо (кільцево-ланцюгової) таутомерії.

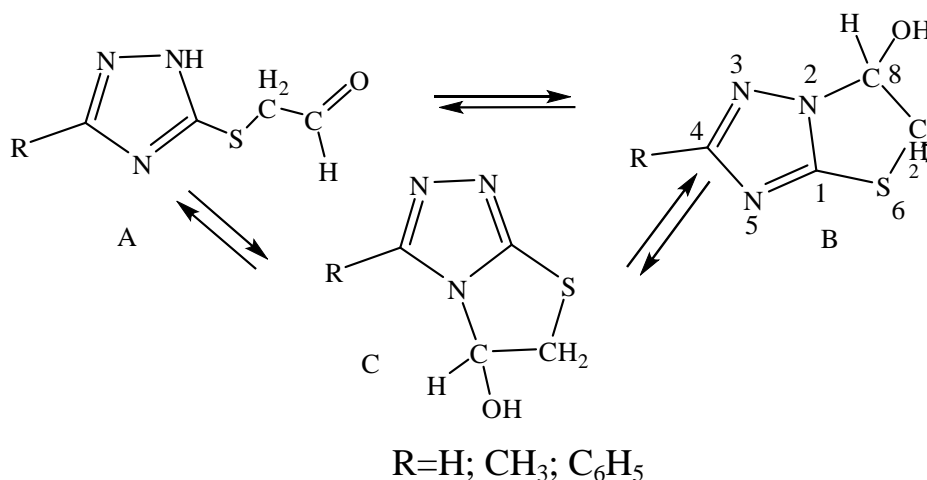


Рис. 1.23. Можливі таутомерні форми для 2-(5-R-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацет-альдегідів

Для встановлення наявності ізомерів 2-(5-R-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів авторами [7] проведено хромато-мас-спектрометричні дослідження, що вказують на індивідуальність сполук та відповідність розрахункам відносно молекулярної маси. Для уточнення будови цих речовин проведені рентгеноструктурні дослідження.

Синтез 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів [7] здійснено двома методиками. За першою методикою дослідники проводили відновлення отриманих раніше 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегідів натрій борогідридом в лужному середовищі, а за другою методикою проводили алкілування вихідних 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів 2-хлоретанолом в присутності еквівалентної кількості натрій гідроксиду (рис. 1.24).

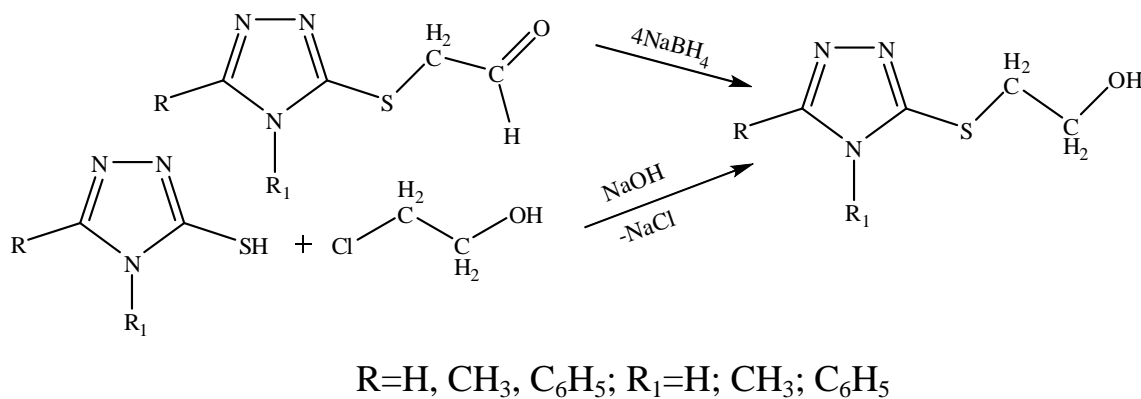


Рис. 1.24. Схема синтезу 2-(4-R₁-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів

Нашу зацікавленість викликав синтез 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот. Дану увагу можемо пояснити тим, що на основі вищезгаданої молекули створено оригінальний лікарський засіб «тіотріазолін» [20], на етапі впровадження у виробництво знаходяться ще декілька потенційних препаратів, що планують використовувати у ветеринарії [28-30]. Також є важливим відзначити факт наявності високих показників фармакологічної активності не тільки у 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, але також їх солей, естерів, амідів, гідразидів, іліденгідразидів тощо [2, 4, 5, 28, 31-33].

1,2,4-тріазол-3-тіони та 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазоли є сполуками, що мало розчиняються у воді [2, 4, 34]. З метою отримання водорозчинних солей, а також для розширення асортименту сполук і більш глибокого вивчення

фармакологічної активності авторами досліджено реакції алкілування 1,2,4-тріазол-3-тіонів та 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів галогеналіфатичними кислотами [2, 4, 35-39].

В літературі наводяться данні [2, 4, 39], що при проведенні реакції 3-R-4-R₁-1H-1,2,4-тріазол-5-тіонів, з хлороцтовою кислотою вихідні речовини кип'яють у воді. При цьому утворюються хлороводневі солі 2-(1,2,4-тріазол-5-ілтіо)-ацетатної кислоти. Відповідні кислоти отримують після додавання до реакційні суміші еквівалентної кількості натрію ацетату. Структуру синтезованих кислот автори підтверджували елементним аналізом, ІЧ-, УФ-, ПМР- та мас-спектрометрією, а в деяких випадках рентгеноструктурним аналізом (рис. 1.25) [40, 41].

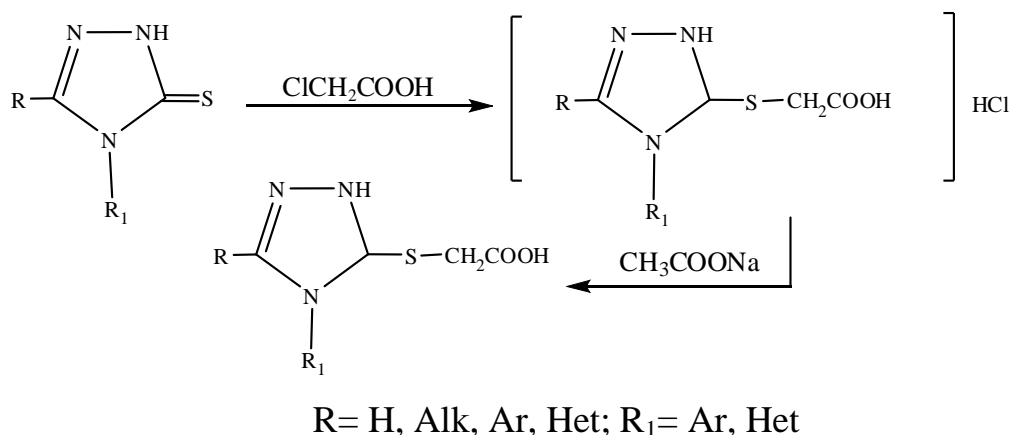


Рис. 1.25. Алкілування 1,2,4-тріазол-5-тіонів хлороцтовою кислотою

Окремої уваги заслуговує отримання 1,2,4-тріоацетатних кислот в присутності або відсутності лугу [42]. Реакцію проводили без додавання лугу, у присутності еквімолекулярної його кількості або при застосуванні двомолярного надлишку (рис. 1.26).

При цьому, за даними авторів, у першому випадку спочатку утворюються гідрохлориди 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, які перетворюються у відповідні кислоти після додавання еквімолекулярної кількості безводного натрій ацетату. При використанні двомолярного надлишку натрій гідроксиду 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатні кислоти виділяють після додавання еквімолекулярних кількостей ацетатної кислоти (рис. 1.26). За даними авторів,

найбільший вихід цільових продуктів спостерігався при застосуванні одно молярної кількості лугу. Натомість найбільш чисті продукти отримували при проведенні реакції, що не передбачала додавання гідроксидів лужних металів [42].

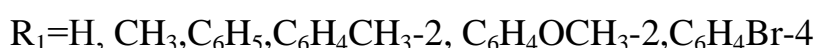
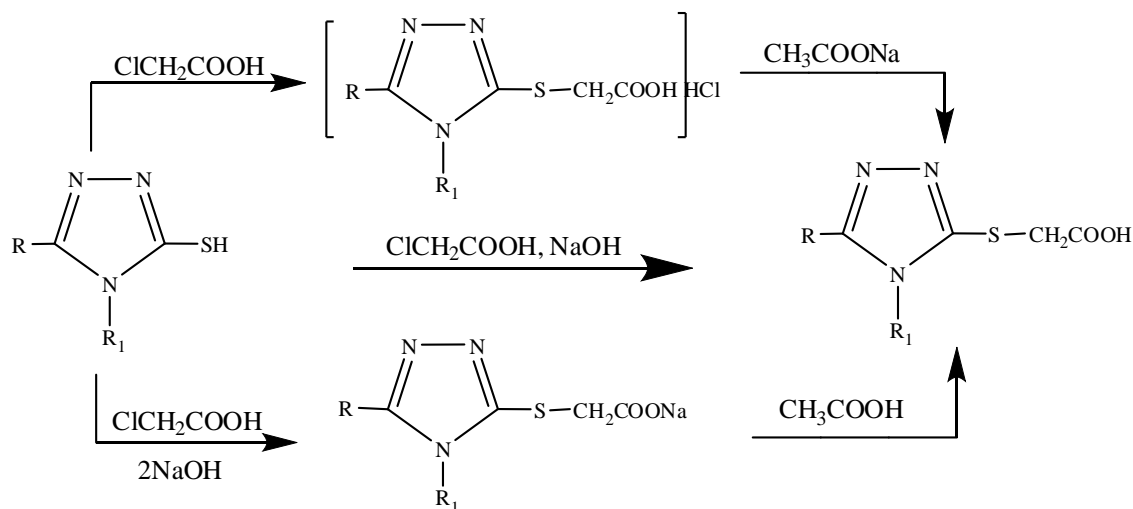


Рис. 1.26. Схема синтезу 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот

Вище вже зверталась увага на роботи [5, 6], що містять інформацію про алкілювання 1,2,4-тріазол-3-тіонів хлорацетатною кислотою. Крім того вирішили навести дані стосовно проведення аналогічної реакції, але як вихідні речовини авторами були використані арил (гетерил)іміно-1,2,4-тріазол-3-тіони. Синтез 2-(4-(R₁-аміно)-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот передбачає додавання водного розчину монохлорацетатної кислоти до заміщених по аміногрупі 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів (рис. 1.27).

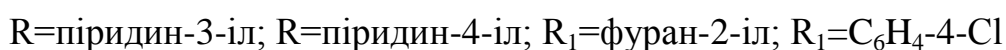
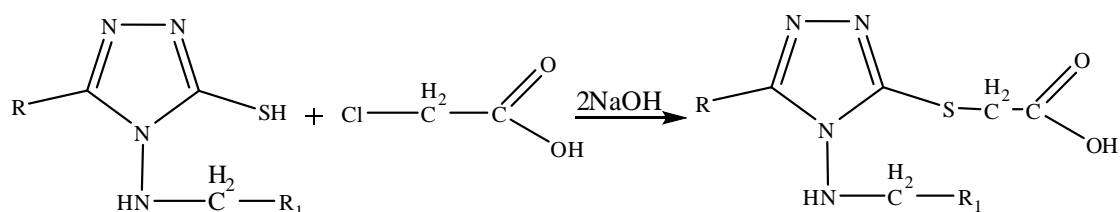


Рис. 1.27. Схема синтезу 2-(4-(R₁-аміно)-5-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

Зважаючи на те, що серед похідних 4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазолу знайдені речовини, що виявляють спазмолітичну, протизапальну, протимікробну та протигрибкову активність, автори [4] вважали необхідним синтезувати ряд 4-бензиліденаміно-1-карбоксиметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлоридів і 4-бензиліденаміно-1-карбоксиметил-3,5-диметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлоридів. Вказана реакція проводилась в концентрованій ацетатній кислоті взаємодією вихідних 4-аміно-1,2,4-тріазолів з ароматичними альдегідами. Для прискорення реакції хлоридну кислоту як каталізатор не додавали, тому що розчинник (ацетатна кислота) сам слугував як каталізатор (рис. 1.28).

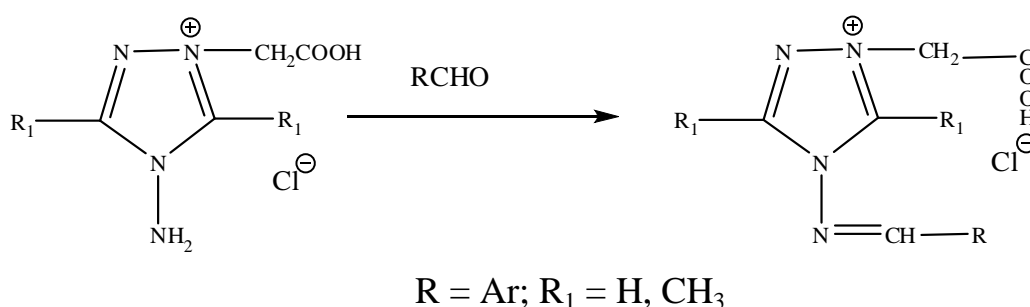
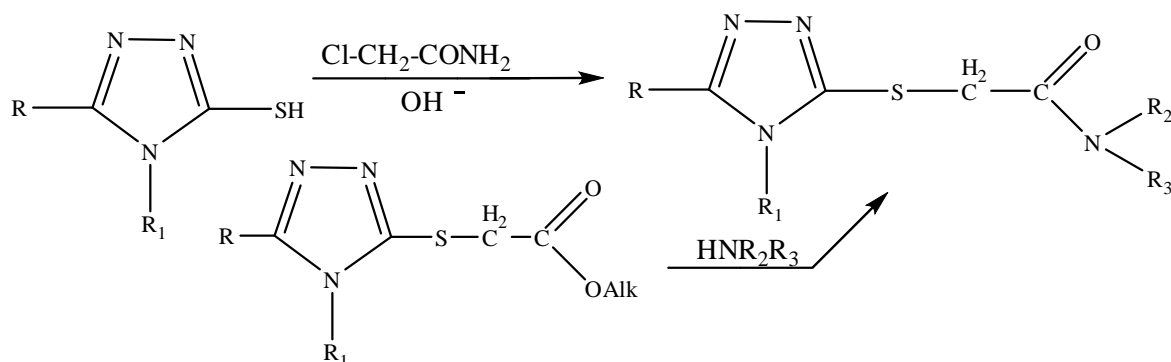


Рис. 1.28. Схема синтезу бензиліденових похідних 4-аміно-1-карбоксиметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлоридів

Так авторами встановлено, що нагрівання в спиртовому середовищі 5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів [43, 44] з еквівалентними кількостями хлорацетаміду в присутності натрій гідроксиду призводить до утворення відповідних амідів 2-(4-*R*-5-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот. Синтезовані аміди також отримані взаємодією відповідних естерів 2-(4-*R*-5-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот [44] з еквівалентною кількістю амоніаку (рис. 1.29). При цьому автори зазначають, що реакція 5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів з еквівалентними кількостями α-хлорацетаміду супроводжується більш високими виходами цільових продуктів.

Крім окресленого вище, також було отримано ряд амідів 2-(5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот з органічними амінами. Синтез проводили нагріванням суміші 0,01 моль відповідного естеру 2-(5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти з 0,01 моль відповідного аміну (диметиламіну, етанол аміну, диетаноламіну) в 30 мл етанолу.



$R=H, C_5H_4N-4; R_1=CH_3, C_6H_5, C_6H_4CH_3-2, C_6H_4OCH_3-2, C_6H_4Br-4;$

$R_2=H, CH_3, CH_2CH_2OH; R_3=H, CH_3, CH_2CH_2OH; Alk=C_2H_5, C_3H_7-n, C_3H_7-i$

Рис. 1.29. Схема синтезу амідів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот

Відомо, що аміди органічних кислот знаходять застосування в медицині для лікування різних захворювань людини [45]. Крім того, відомо, що бензиліденпохідні 4-аміотріазолів мають високу біологічну активність. Виходячи з цього, синтез похідних 4-аміно-4Н-1,2,4-тріазолу, які мають у своїй структурі означені вище функціональні групи, на думку авторів, може призвести до синтезу речовин з високою біологічною активністю.

Авторами [4] вперше запропоновано синтез для 4-аміно-1-карбомойлметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум галогенідів, виходячи з 4Н-4-аміно-1,2,4-тріазолу і його 3,5-диметильного аналогу. Указана реакція проходить при взаємодії амінів з 2-хлорацетамідом в середовищі ацетатної кислоти. Цільові продукти реакції отримують випаровуванням реакційної суміші (рис. 1.30).

У подальшому вищезазначені автори вивчали дію ароматичних альдегідів на 4-аміно-1-карбомойлметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлорид і його 3,5-диметильний аналог (рис. 1.30). При цьому було встановлено, що вказані сполуки реагують з ароматичними альдегідами в середовищі ацетатної кислоти при двогодинному нагріванні на водяній бані з утворенням 4-бензиліденаміно-1-карбомойлметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлоридів і 4-бензиліденаміно-1-карбомойлметил-3,5-диметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлоридів. У даному випадку як каталізатор слугував сам розчинник – ацетатна кислота.

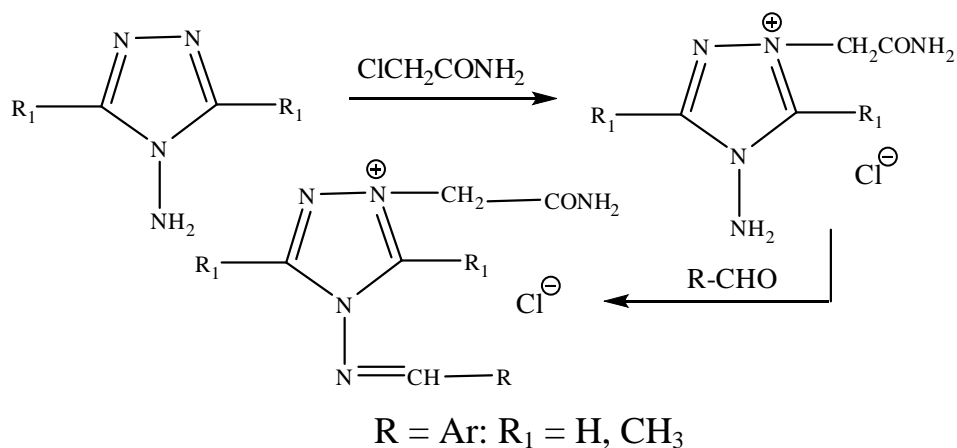


Рис. 1.30. Схема синтезу 4-бензиліденаміно-1-карбомойлметил-3,5-ди- R_1 -4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлоридів

1.3 Біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу

Фундаментальні дослідження в галузі фармації та медицини, показали, що лікарські засоби, на основі ядра 1,2,4-тріазолу, володіють широким спектром біологічної дії. Похідні даної гетероциклічної системи відомі лікарям і клініцистам України та світу завдяки своїм протигрибковим, антидепресивним, протираковим, кардіо- та гепатопротекторним властивостям.

Фармакологічна активність більшості органічних сполук залежить від ряду різноманітних факторів, зокрема від біодоступності самої речовини. Не менш важливим чинником є наявність та характер замісників в структурі однієї молекули, а також їх взаємовплив один на одного під час метаболізму сполуки в організмі. При розробці методик отримання нових сполук – похідних 1,2,4-тріазолу, моделюванні нової молекули або вдосконаленні фармакологічних властивостей вже існуючої структури слід враховувати результати виконаних синтетичних та біологічних досліджень, а також встановлені закономірності «будова-біологічна дія». В ході роботи здійснено висвітлення та узагальнення вже відомих результатів [46] щодо вивчення синтетичних, фізико-хімічних, аналітичних та фармако-технологічних властивостей похідних 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолів, що, на нашу думку, є корисним на шляху створення нових оригінальних ліків.

Окрім даних, що наведені в монографії [46], слід зазначити також, що обговорюваний клас сполук широко застосовується в сільському господарстві за для знищення фітопатогенних організмів [47-51], у якості регуляторів росту рослин [52-55], гербіцидів [56, 57], ґрунтових біоцидів [58] тощо.

Останнім часом серед похідних 1,2,4-тріазолу знайдені речовини, що можна використовувати як ефективні селективні антагоністи аденозинових [59-61], ендотелінових [62] рецепторів, інгібітори дипептидилпептидази [63], металопротеїнази [64, 65], гліколідаз печінки [66], тірозінази [67], циклооксигенази [68, 69], цистеїнпротеази [70] ангіотензинових [71], ГАВА-А [72], С-МЕТ [73], опіодних [74], канабіноїдних [75] рецепторів та інші засоби рецепторної дії [55, 72, 76-83].

Дані досліджень свідчать про високі показники анагетичної та протизапальної [84-89], антисудомної [90-94], антигемостатичної [95], нейротропної [96, 97], діуретичної [98] і протипухлинної [76, 99-102] дії заміщених 1,2,4-тріазолу. Є відомості [103], що сполуки даного класу використовують за для зниження апетиту. 1,2,4-Тріазоли можуть бути широко застосовані також в різноманітних галузях техніки як антикорозійні, світлочутливі та інші засоби [104-108], також їх можна використовувати в паливних елементах [109] тощо.

Дуже велика кількість робіт як вітчизняних, так і закордонних авторів присвячена вивченню біологічної дії нових синтезованих сполук – заміщених 1,2,4-тріазолу. Серед даних сполук знайдені речовини, що мають високі показники фармакологічної активності, але на сьогоднішній день ще не є лікарськими засобами. Було поставлено мету узагальнити дані літературні джерела та провести обговорення результатів, отриманих авторами.

Одне з найголовніших місць при вивченні біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу займає дослідження протимікробної активності [110-128]. Не менша кількість робіт як вітчизняних, так і закордонних вчених присвячена дослідженню протигрибкової дії нових синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу [4]. Речовини з високими показниками фунгіцидної дії знайдені серед

2-(4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанонів [129-131], ((1Н-1,2,4-тріазол-1-)метил)-4Н-1,2,4-тріазолів [132], 3-(4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл)хромонів [133]. Нам також стало відомо, що високі фунгістатичні властивості проявляють похідні 1,2,4-тріазолу, що містять як замісники по ядру залишки тіофену [134], фурану [135], піримідину [136, 137], ароматичні радикали [138-143]. Дослідники також займаються встановленням структури потенційних фунгістатичних засобів та методами їх аналітичного контролю [144-149]. Нам стали доступні відомості щодо протитуберкульозної [150, 151], противірусної [152-154] дії 1,2,4-тріазолів. Деякі з похідних 1,2,4-тріазолу, за даними авторів [155], є дієвими проти вірусу імунодефіциту.

Таким чином, літературні дані свідчать, що похідні 1,2,4-тріазолу все більш широко застосовуються з метою пошуку біологічно активних сполук і є перспективним класом гетероциклічних речовин, які можуть бути основою для створення нових оригінальних і ефективних лікарських засобів.

У той же час, на наш погляд, недостатньо вивчені реакції алкілування похідних 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів галогеналканами, хлорацетатною кислотою, хлорацетонітрилом, а також реакції окиснення, відновлення, солеутворення, конденсації, діазотування, азосполучення. При цьому цікавим аспектом є дослідження фізико-хімічних властивостей нових похідних 1,2,4-тріазолу, а саме, кількісного вмісту таутомерних форм, схильності до адсорбції, кислотно-основних характеристик та їх впливу на фармакологічну дію. Крім того, недостатньо вивчена біологічна активність похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу, що містять аміногрупу та нітрофенільні замісники на протимікробну і протигрибкову, антиоксидантну, антигіпоксичну, актопротекторну, діуретичну, жаро- і цукрознижуючу та кардіопротекторну дію, практично відсутні певні висновки відносно залежності фармакологічної активності цих сполук від їх будови.

Все вищеназване, а також інші питання і становили предмет та задачі дослідження.

РОЗДІЛ 2

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ 4-АМІНО-5-(2-, 3-, 4-НІТРОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ЗА УЧАСТЮ S-ФУНКЦІЇ

Похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять різноманітні замісники аліфатичного, ароматичного та гетероциклічного ряду при C₅-атомі тріазолового циклу є перспективним класом біологічно активних речовин [2, 4, 156-158], про що свідчать широкі дослідження як вітчизняних, так і закордонних учених.

Наявність реакційних центрів у молекулі створює передумови для розширення спектру пошуку біологічно активних сполук. Найбільш часто застосовуваними функціональними групами є замісники, що містять атоми з неподіленою парою електронів (атоми Оксигену, Сульфуру, Нітрогену). Підвищення реакційної здатності обумовлюється також наявністю атомів Гідрогену, що є більш електропозитивними по відношенню до атомів означених вище.

Наявність у складі молекули S-функції створює передумови для проведення подальших реакцій електрофільного заміщення-приєднання, які були розглянуті в першому розділі. Але незважаючи на велику кількість публікацій, відсутні відомості про синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що мають у своєму складі орто-, мета- або пара-нітрофенільні замісники.

З огляду на вищевказане, було поставлено завдання синтезувати ряд 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів для вивчення їх синтетичних, фізико-хімічних властивостей, подальших перетворень та пошуку біологічно активних сполук серед синтезованих речовин. Особливу увагу привертає вплив замісників за атомом Сульфуру на різноманітні види біологічної дії. Саме тому для детального вивчення залежності фізико-хімічних властивостей від характеру замісників 1,2,4-тріазолового циклу та їх впливу на

біологічні властивості необхідно отримати ряд S-заміщених 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

2.1 Синтез, будова, фізико-хімічні властивості та квантово-хімічні розрахунки молекул 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Використання як вихідних речовин гідразидів карбонових кислот є легким та практичним способом отримання похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону з різноманітними замісниками при С₅ атомі 1,2,4-тріазолового циклу, завдяки їх доступності та реакційній спроможності. Саме тому на основі вже відомих в літературі даних [159] розроблені методики синтезу [160], за якими отримано ряд 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів [161-162].

2-(2-нітрофеніл)гідразинокарбодитіон (сполука 2.4), 2-(3-нітрофеніл)гідразинокарбодитіон (сполука 2.5) та 2-(4-нітрофеніл)гідразинокарбодитіон (сполука 2.6, рис. 2.1) отримані взаємодією гідразидів відповідної 2-, 3-, 4-нітробензойної кислоти (2.1-2.3) з карбон дисульфідом у середовищі лужного розчину бутанолу.

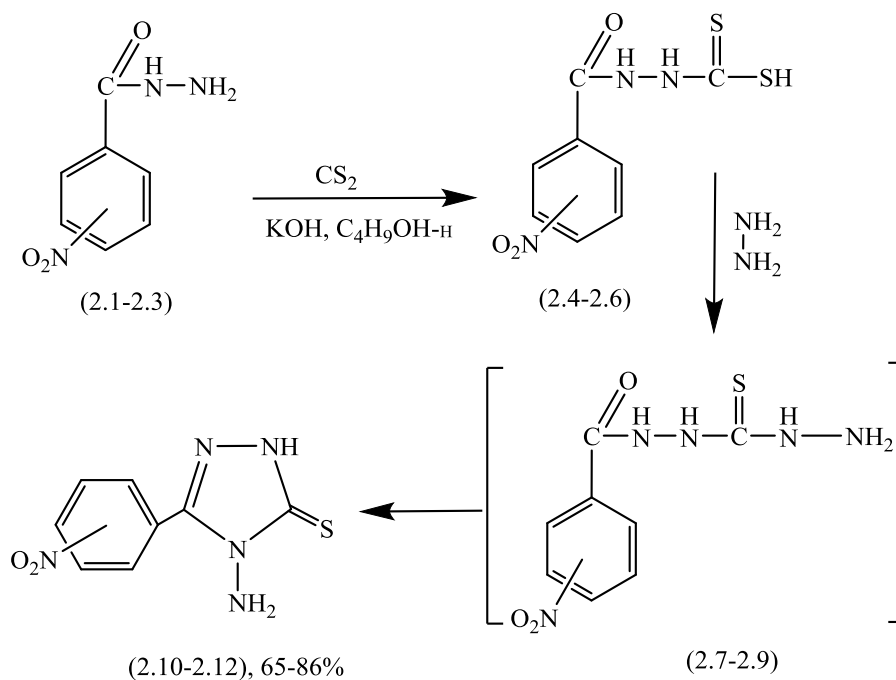


Рис. 2.1. Схема синтезу 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12)

Замикання 1,2,4-тріазолового циклу проходить в лужному середовищі, при цьому з високими виходами отримані 4-аміно-5-(2-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.10), 4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.11) та 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.12). Речовини 2.10-2.12 синтезовані через проміжну стадію отримання відповідних *N*'-(гідразинкарбонотіоїл)-2-, 3-, 4-нітробензгідразидів (2.7-2.9, рис. 2.1), які з реакційної суміші не виділяли.

Тіони 2.10-2.12 (дод. А, табл. А.2) являють собою жовті кристалічні речовини мало розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 2.10-2.12 очищені кристалізацією з ацетатної кислоти.

Будову 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.3), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.4) та ПМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.5), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.2) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

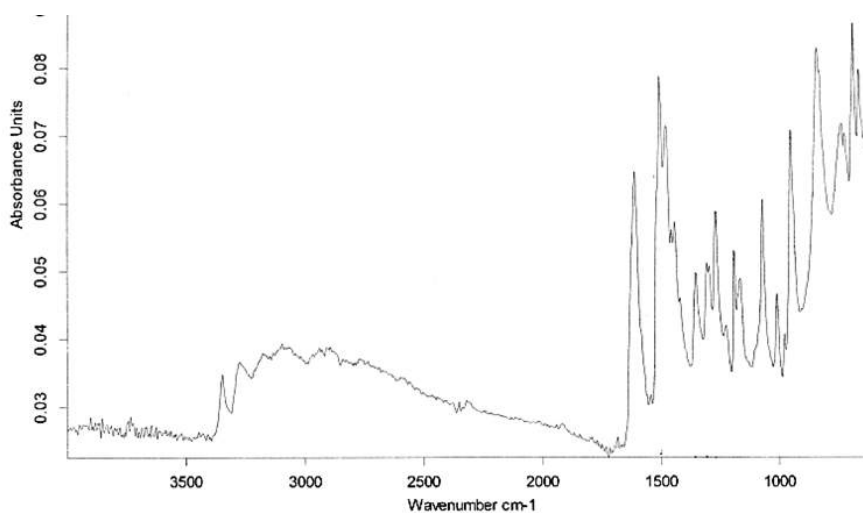


Рис. 2.2. ІЧ-спектр 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.12)

Так, в ІЧ-спектрах синтезованих тіонів (2.10-2.12) виявлено чіткі смуги коливань $C=N$ -груп у циклі в межах $1492-1486\text{cm}^{-1}$, смуги коливань $C-S$ -групи в межах $687-683\text{cm}^{-1}$, симетричної NO_2 -групи при $1365-1336\text{cm}^{-1}$, асиметричної

NO₂-групи в межах 1515-1512 см⁻¹, наявні інтенсивні смуги поглинання NH₂-групи при 3371-3346 см⁻¹ та смуги поглинання ароматичного кільця 1622–1607 см⁻¹[163].

ПМР-спектри тіонів 2.10-2.12 (дод. А, табл. А.5) містять сигнали протонів аміногрупи (5,63-5,72 м.ч.), ароматичного кільця (6,50-7,75 м.ч.), а також протону сульфгідрильної групи (13,55-13,61 м.ч.) (рис. 2.3)

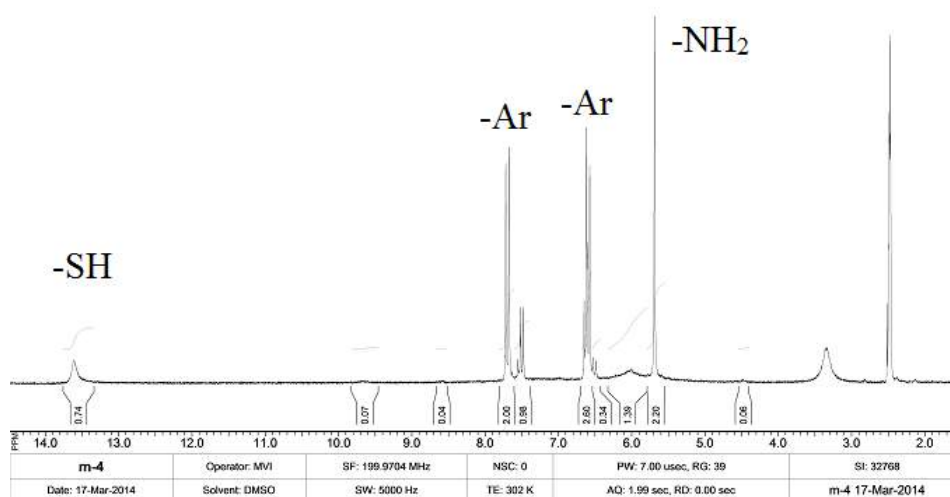


Рис. 2.3. ПМР-спектр 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.12)

З урахуванням того, що синтезовані тіони 2.10-2.12 мають декілька реакційних центрів, а саме, аміно-, сульфгідрильну групу проходження подальших реакцій за участю електрофільних атакуючих часток може проходити неоднозначно з утворенням індивідуальних речовин або їх сумішей. Крім того, N₁ та (або) N₂ атоми 1,2,4-тріазолового циклу також можуть зробити свій внесок у обговорювані хімічні процеси, хоча з теоретичної точки зору це менш вірогідно.

З метою визначення реакційних центрів та за для прогнозування подальших реакцій нуклеофільного та електрофільного заміщення-приєднання, за методом Х'юкеля з використанням комп'ютерної програми Hyper Chem[®] 10.0, проведено квантово-хімічні розрахунки молекул тіонів 2.10-2.12.

Проведені розрахунки показали (дод. А, табл. А.6), що найбільшу електронегативність в молекулах 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1H-1,2,4-

тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) мають атоми двовалентного Сульфуру [35, 36]. Електронегативними виявились також атоми Нітрогену аміногрупи. При цьому електрофільні атакуючі частки, такі, що утворюються при взаємодії обговорюваних сполук з галогеналканами, галогенароматичними та гетероциклічними реагентами, а також галогеналіфатичними кислотами повинні атакувати сульфгідрильну групу. Наявність на атомах Нітрогену первинної аміногрупи збільшеної електронегативності пояснюється наявністю двох атомів Гідрогену, а також, що є найголовнішим, неподіленої електронної пари, що буде обумовлювати участь даних сполук у реакціях нуклеофільного заміщення-приєднання.

Встановлення наявності тіон-тіольної таутомерії 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних, у тому числі в біологічних субстратах, є важливим завданням за для вивчення природи спостерігаємих смуг поглинання та зважаючи на необхідність розробки методів кількісного визначення. Традиційними методами вивчення таутомерних перетворень у розчинах і кристалічному стані, де вплив у молекулярних взаємодіях дуже великий, є УФ-, ІЧ-спектрофотометрії і ПМР-спектрометрії.

Використання УФ-спектрофотометрії дозволило авторам [164, 165] довести присутність тіон-тіольної рівноваги. Однак жодна з означених робіт не містить даних і не дає кількісної оцінки таутомерних форм. Одночасне використання хромато-мас-спектрометрії і УФ-спектрофотометрії у вивченні таутомерних явищ дозволяє не тільки виявити реальні «таутомерні» стани мономолекулярних систем а й дати кількісну характеристику присутності двох ізомерних форм. Саме тому вирішили дати не тільки якісну, але й кількісну оцінку тіон-тіольній таутомерії 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолів (2.10-2.12) за допомогою ВЕРХ-МС [168].

Таутомерія являє собою динамічну ізомерію, оскільки таутомери легко перетворюються один в одного в розчинах в залежності від рН. Вивчення процесів встановлення рівноваги в тих випадках, коли ізомеризація схильна хромофорній групі свідчить, що відбувається міграція подвійного зв'язку.

Такий процес супроводжується суттєвими змінами в електронних спектрах. Так, при тіон-тіольній таутомерії відбувається перехід від хромофора тіонної групи до подвійного зв'язку між Нітрогеном і Карбоном, пов'язаним з тіольною групою (рис. 2.4). При цьому в літературі [167, 168] повідомляється, що при таутомерній рівновазі в конденсованій фазі і розчинах тіонна форма зазвичай домінує.

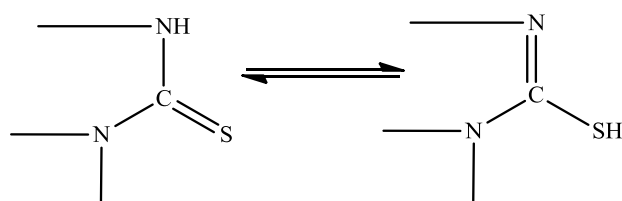


Рис. 2.4. Тіон-тіольна таутомерія в молекулі 1,2,4-тріазол-3-тіону

Відомо [165], що в нейтральному і кислому середовищі в системі переважає тіонна форма, в лужному розчині рівновага зміщується в бік утворення тіолу. Таким чином для хроматографічного дослідження було використано два варіанти пробопідготовки речовин. Перший – речовини (2.10-2.12) розчиняли в диметилсульфоксиді без додавання реагентів, другий - до розчину тіонів (2.10-2.12) в диметилсульфоксиді на 1 моль додавали 0,5 моль натрій гідрокарбонату.

При хроматографуванні 4-аміно-5-(2-,3-, 4-нітрофеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолів (м.м. 237 г/моль) у кожному випадку спостерігали два піки з однаковою масою (m/z 235), що дає право припустити одночасну присутність досліджуваних речовин в 2-таутомерних формах. У кожному випадку виявлені один основний (мажорний) і один мінорний пік. Хромоторгама 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолу наведена на рис.2.5. Співвідношення площ піків склало 97,27% : 2,73%. При додаванні натрій гідрокарбонату мінорний пік збільшився і співвідношення склало відповідно 94,5% : 5,5% (рис.2.6). Це дає право припустити, що перший пік (а) відповідає тіонній формі, яка при підвищенні рН переходить в тіольну (пік б).

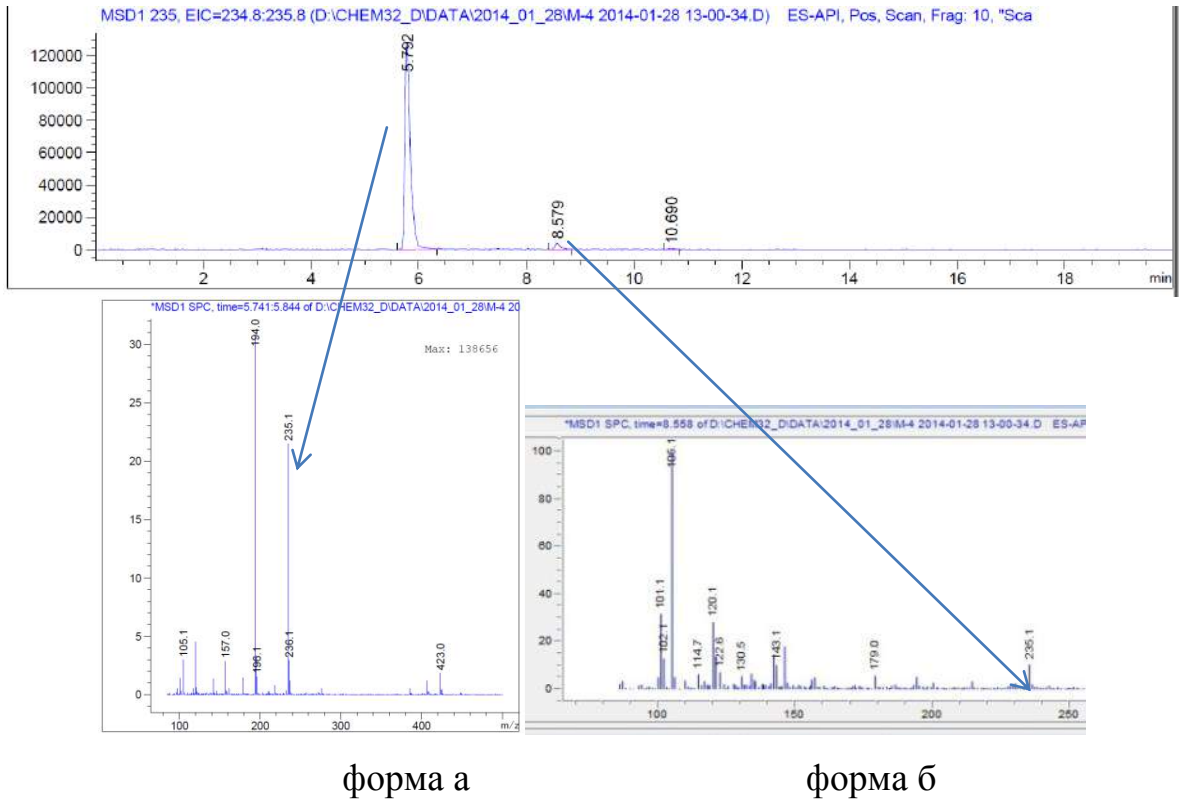


Рис.2.5. Хроматограма 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолу і мас-спектри форм (а) і (б) (перший варіант прободіготовки)

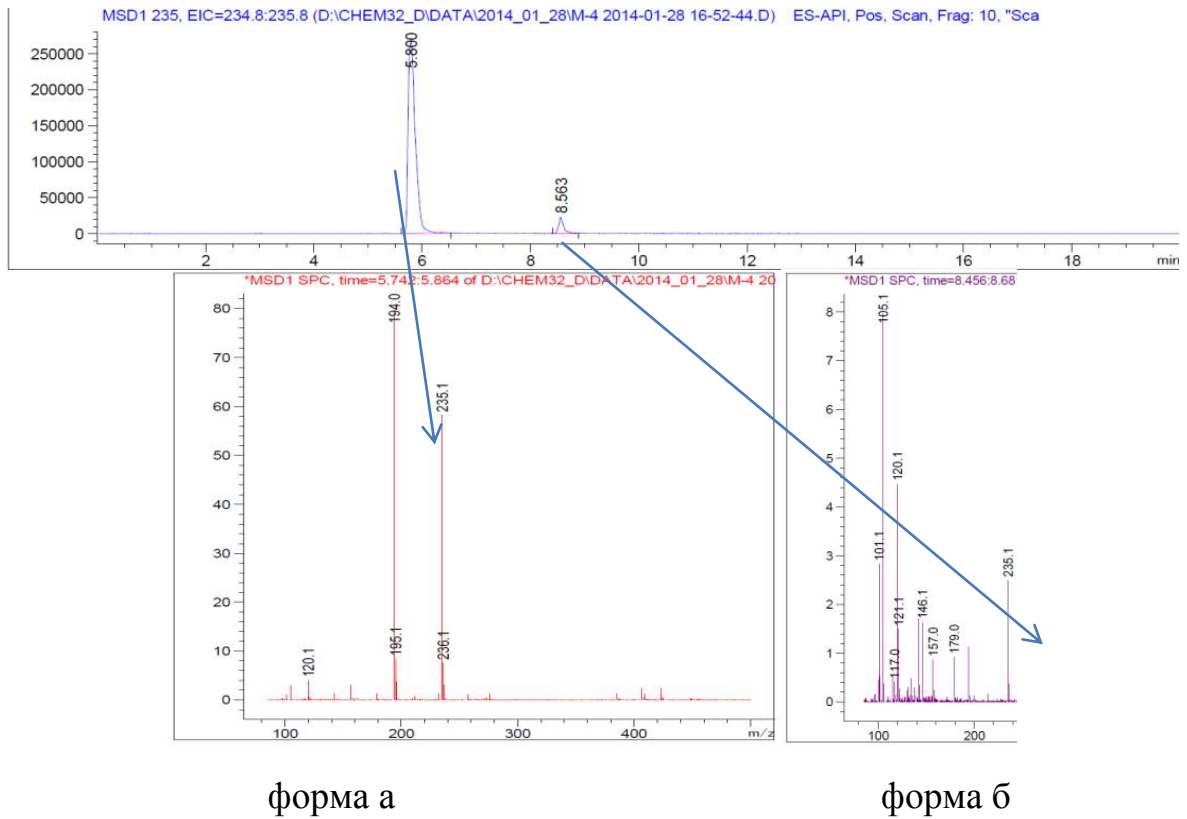


Рис.2.6. Хроматограма 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолу і мас-спектри форм (а) і (б) (другий варіант прободіготовки)

З метою характеристики основного і мінорного піків проведено розрахунків зарядів на окремих атомах 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-3-тіо-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазолу у вигляді тіону і тіолу. Розрахунки проводилися з використанням програмного пакета MOPAC за методом MINDO/3 (дод. А, табл. А.7, А.8).

Розподілення електронів свідчить, що більш полярною формою є тіон (відмінність в сумарних зарядах на атомах для нітрофенільного і тріазолового фрагментів більше для тіону (від 0,10727 до -0,10727), ніж для тіолу (від 0,078364 до -0,078364). Через те, що тіон більш полярний, ніж тіол, його час утримування на обернено-фазовому сорбенті повинен бути менший. Тому, ймовірно, перший пік відповідає тіонній формі, а другий пік - тіольній.

Крім того, проведено розрахунки молекул досліджуваних сполук за допомогою програми ChemSketch, програмного комплексу ACDLABS 12.00 freeversion, в результаті якого отримали теоретичний доказ, що тіольна форма є мінорним компонентом в суміші таутомерних форм тіон-тіол (рис. 2.7).

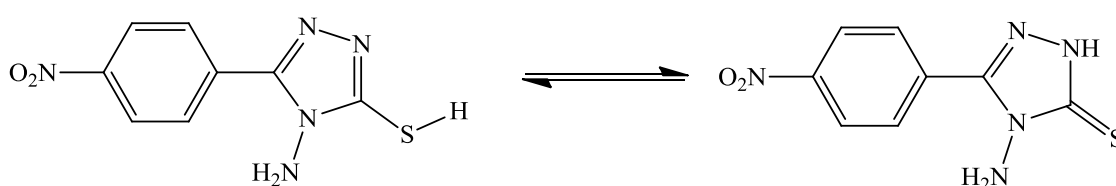
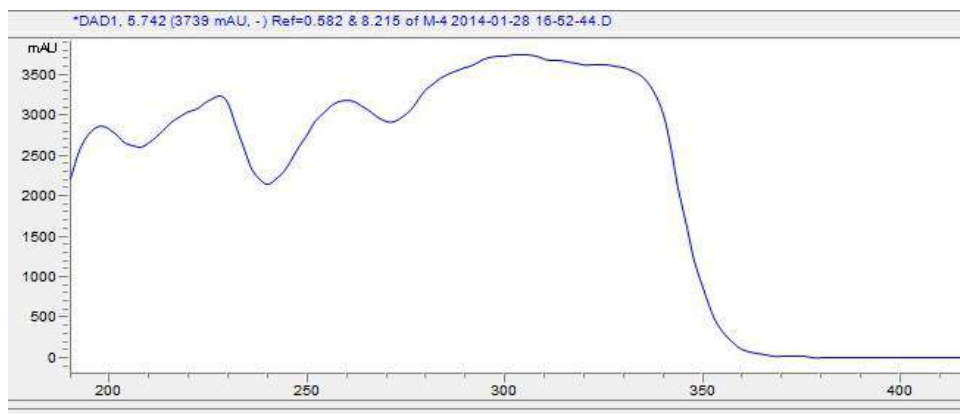


Рис. 2.7. Схема таутомерних тіон-тіольних перетворень похідного 1,2,4-тріазол-5(4*H*)тіону

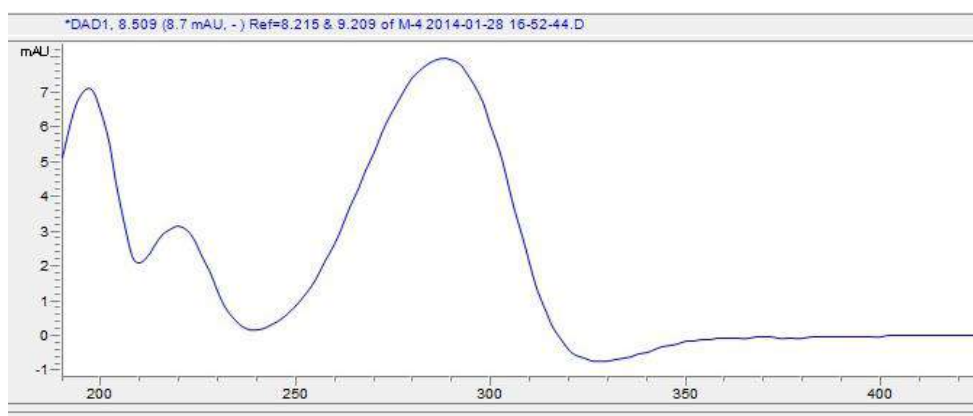
Для остаточного підтвердження припущень і розрахунків проаналізовані УФ-спектри 3-тіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазолів у двох формах (рис. 2.8).

В УФ-спектрі мажорної форми простежується 4 смуги поглинання. Перша смуга знаходиться в межах до 200 нм обумовлена локальним порушенням електронів бензольного ядра. Загальна оптична щільність другої смуги поглинання при 210-240 нм найімовірніше обумовлена загальним внеском $\pi \rightarrow \pi^*$ - перехід 1,2,4-тріазольного циклу. Третю смугу поглинання 250-300 нм слід розглядати, як результат р- π – сполучення молекули в цілому,

четверта смуга 300-350 нм обумовлена найімовірніше $\pi \rightarrow \pi^*$ і $n \rightarrow \pi^*$ переходами хромофорної тіонної групи.



форма а



форма б

Рис. 2.8. УФ-спектри 3-тіо-4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазолу у формах (а) і (б)

УФ-спектр міnorного компонента характеризується 3-ма смугами поглинання. Перша смуга знаходиться до 200 нм і обумовлена локальним порушенням електронів бензольного ядра. Загальна оптична щільність другої смуги поглинання при 210-240 нм обумовлена загальним внеском $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід 1,2,4-тріазольного циклу. Третю смугу поглинання при 250-310 нм можна розглядати, як результат р- π – сполучення молекули в цілому.

При цьому для форми а (рис. 2.8) спостерігаємо значний батохромний зсув, пов'язаний з існуванням більш довгого ланцюга сполучення, ніж у формі б (рис. 2.8), або внаслідок появи хромофора. У тіоні спостерігаються

обидва вищеназвані явища, значить форма а відповідає тіону, форма б - тіолу (рис. 2.9).

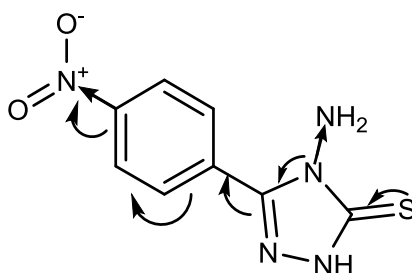


Рис. 2.9. Електронні ефекти в молекулі 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіону

Таким чином, отримали три аргументи на користь того, що основний пік (а) відповідає 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, а мінорний пік (б) 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

Як у першому, так і в другому випадку 4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-5(4Н)-тіон мав час виходу близько 5,8 хв, а 4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-тіол виходив на 8,6 хв. У всіх мас-спектрах чітко простежується цільовий іон з m/z 235.

Інтерпретація мас-спектру а (рис. 2.6) на основі хроматографічних і мас-спектрометричних даних.

Під час дослідження чистоти піку, що виходить на 5.791 хвилині, спостерігаємо за екстрагованими іонними хроматограмами, що $m/z = 194, 235, m/z 195$ і 236 належать одній речовині (рис. 2.10). При цьому $m/z 195$ і 236 відносяться до ізотопних іонів. Іон з $m/z 120$ відноситься до фону і не належить до мас-спектру досліджуваної речовини. Отже, основними іонами, які спостерігаються в спектрі, є іони $m/z 194$ і 235 . При чому $m/z 235$ відповідає псевдомолекулярному іону. Іон $m/z 194$ є результатом фрагментації зазначеного іона. Реконструйований мас-спектр стосується тільки з іонів $m/z 194, 235$, а також ізотопних іонів $m/z 195$ і 236 , малої інтенсивності.

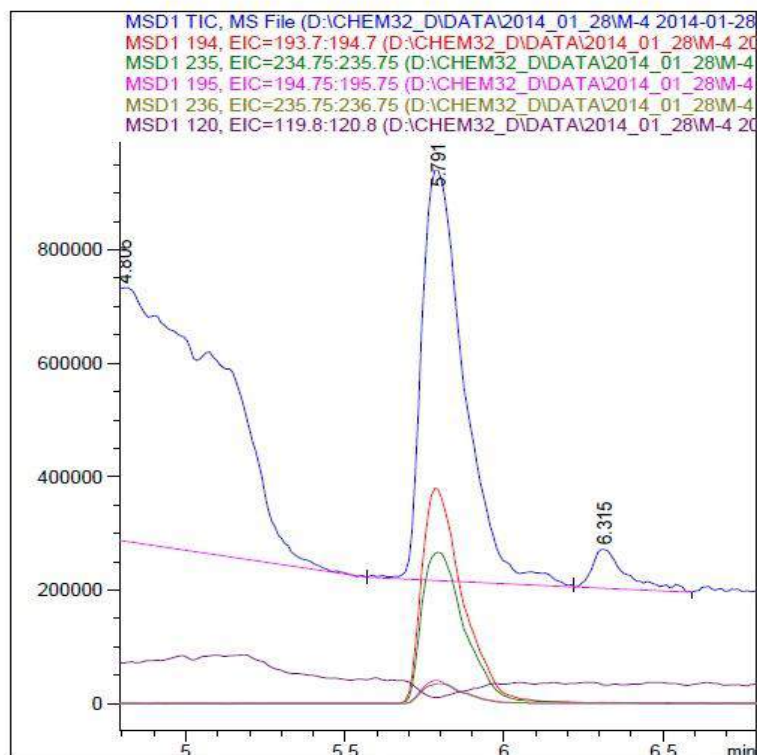


Рис. 2.10. Хроматограми по виділенню іонів для піку, що виходить на 5.791 хвилині

Інтерпретація мас-спектру б (рис. 2.6) на основі хроматографічних і мас-спектрометричних даних.

Пік, що виходить на 8.552 хвилині може бути охарактеризований на підставі аналізу екстрагованих іонів по хроматограмі (рис. 2.11). Для мінорного компонента з характеристичним іоном m/z 235 не спостерігається іонів, які виходять одночасно з цим піком. Іони з m/z 105, 120, 101, 142 відносяться до іонів фону.

Пік по іону m/z 288 відноситься до іншої речовини, оскільки виходить окремо від піку m/z 235. Таким чином, реконструйований мас-спектр повинен складатися тільки з іона з m/z 235 і ізотопного іона з m/z 236 (рис. 2.12). Хроматограми виділеного ізотопного іона з m/z 236 не спостерігаємо, внаслідок його малої інтенсивності.

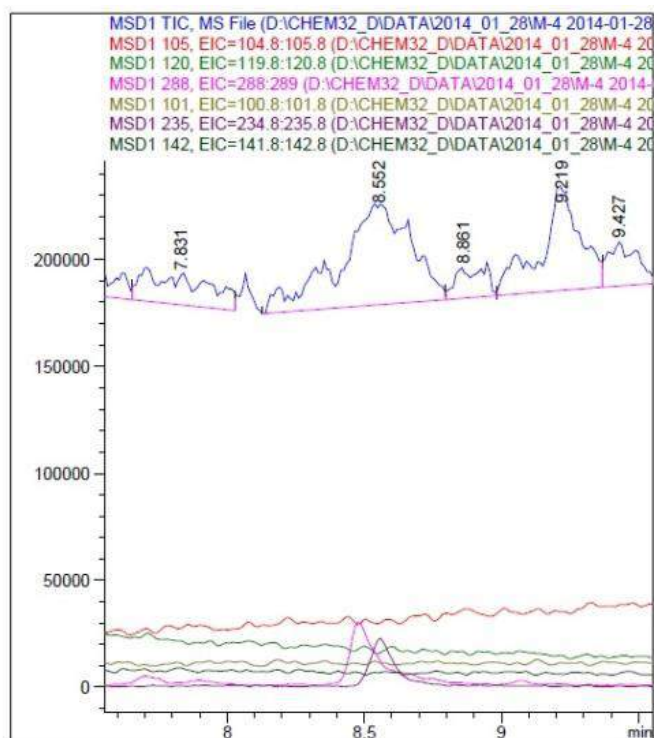


Рис. 2.11. Хроматограми по виділенім іонам для піку, що виходить на 8.552 хвилині

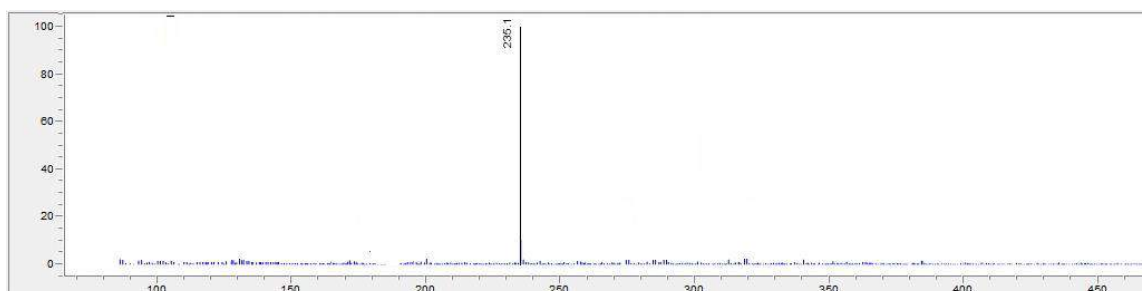


Рис. 2.12. Мас-спектр мінорного компонента (4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіолу) реконструйований на підставі хроматографічних і мас-спектрометричних даних

2.2 Синтез 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів, їх будова та здатність до адсорбції

Незважаючи на велику кількість публікацій стосовно синтезу, вивченню хімічних та біологічних властивостей 1,2,4-тріазолів та їх 3-тіопохідних, недостатньо вивченими є їх фармакологічні властивості. У зв'язку з цим,

вивчення реакційної спроможності та залежності біологічної активності від будови нових 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів є актуальним питанням сучасної медицини і фармації та має теоретичну і практичну значимість.

Алкілування тіонів (2.10-2.12) галоїдними алканами (1-бромпропан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромнонан, 1-бромдекан) проводилось в середовищі спирту [169] в присутності еквімолекулярної кількості натрій гідроксиду (рис. 2.13). Синтезовані сполуки 2.13-2.23 (дод. А, табл. А.9) являють собою індивідуальні жовті кристалічні речовини мало розчинні у воді, розчинні в розчинах мінеральних кислот і органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 2.13-2.23 очищені кристалізацією з суміші етанол-вода 1:1.

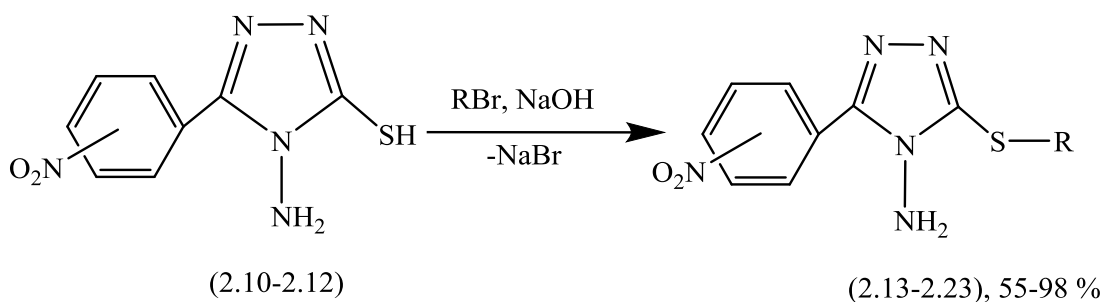


Рис. 2.13. Схема синтезу 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.23)

Будову синтезованих сполук (2.13-2.23) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.10), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.11) та ПМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.12), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.9) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.23) наявні смуги поглинання $-C=N$ – груп у циклі при $1556-1484\text{ см}^{-1}$, $C-S$ -груп при $697-633\text{ см}^{-1}$, смуги поглинання симетричної CH_2 -групи при $2867-2845\text{ см}^{-1}$, асиметричної CH_2 -групи при $2925-2918\text{ см}^{-1}$, симетричної CH_3 -групи при $2883-2860\text{ см}^{-1}$, асиметричної CH_3 -групи $2975-2953\text{ см}^{-1}$, смуги поглинання

NH₂-групи в межах 3378-3316 см⁻¹, смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1613-1605 см⁻¹ [163].

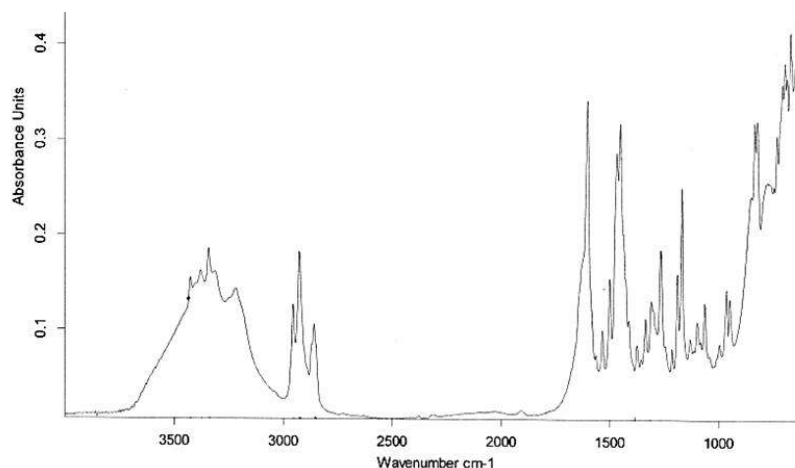


Рис. 2.14. ІЧ-спектр 3-гексилтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4H-1,2,4-тріазолу (2.20)

У життєдіяльності організмів поверхневі явища мають велике значення. В організмі на поверхні поділу фаз відбуваються процеси обміну, синтезу, адсорбції, десорбції, ферментативні реакції. Дія лікарських препаратів на організм також відбувається на поверхні поділу фаз. Після адсорбції на поверхні поділу фаз лікарський препарат потрапляє до біологічних мішеней шляхом пасивної дифузії. Зі збільшенням величини адсорбції збільшується біодоступність лікарської речовини, що є позитивним явищем, а також підвищення токсичності сполук, що доцільно враховувати. Відомо [170], що збільшення довжини вуглецевого ланцюга ПАР призводить до підвищення величини адсорбції, підсилення фармакологічної активності та зростанню токсичності. Тому розробникам потенційних ліків необхідно враховувати обидва показники при моделюванні молекули та прагнути до встановлення оптимального співвідношення: токсичності, що не викликає побічних ефектів, та активності, що проявляє необхідну дію.

Для вивчення здатності до адсорбції (підтвердження правила Траубе) і проведення кореляції результатів дослідження з фармакологічними дослідженнями [171] було встановлено величину поверхневої активності, за

визначенням поверхневого натягу синтезованих речовин на межі поділу рідина-газ.

Поверхневий натяг визначали за методом Ребіндера [170], що відноситься до найбільш застосовуваних та точних динамічних методів. Вимірювання проводили з метанолом та розчинами досліджуваних сполук різних концентрацій у послідовності від менш до більш концентрованого. Як об'єкти дослідження використовували синтезовані 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазоли (2.13-2.23). Поверхневий натяг розраховували за рівнянням:

$$\sigma_x = K \cdot P_x$$

де σ_x – поверхневий натяг розчинів, н/м;

K – стала капіляру;

P_x – максимальний тиск повітря на межі поділу рідина-газ.

Для розрахунку поверхневої активності будували графік залежності поверхневого натягу від концентрації при даній температурі (ізотерму поверхневого натягу), $\sigma=f(c)$. Адсорбцію розраховували за рівнянням Гіббса:

$$\Gamma = - \frac{C}{RT} \cdot \frac{d\sigma}{dc}$$

де Γ – величина адсорбції розчиненої речовини, моль/м²;

C – загальна концентрація розчину, моль/м³;

R – газова стала;

T – абсолютна температура,

K ; $\pm d\sigma/dc$ – поверхнева активність.

Результати досліджень поверхневого натягу (дод. А, табл. А.13), величини адсорбції представлені на рис. 2.15 та 2.16.

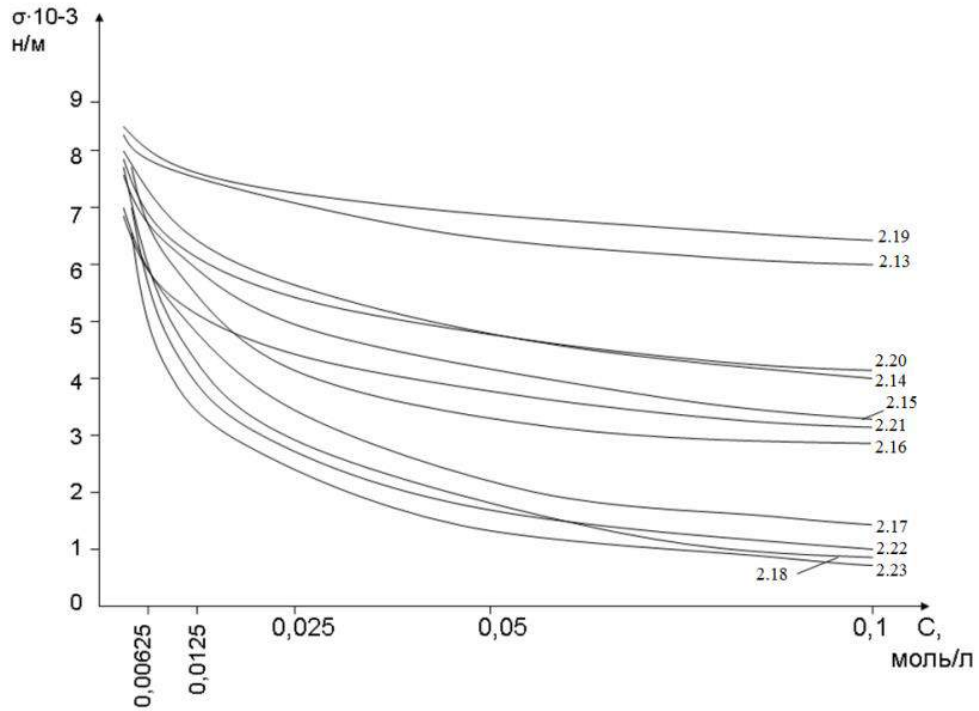


Рис. 2.15. Залежність поверхневого натягу від концентрації для сполук 2.13-2.23

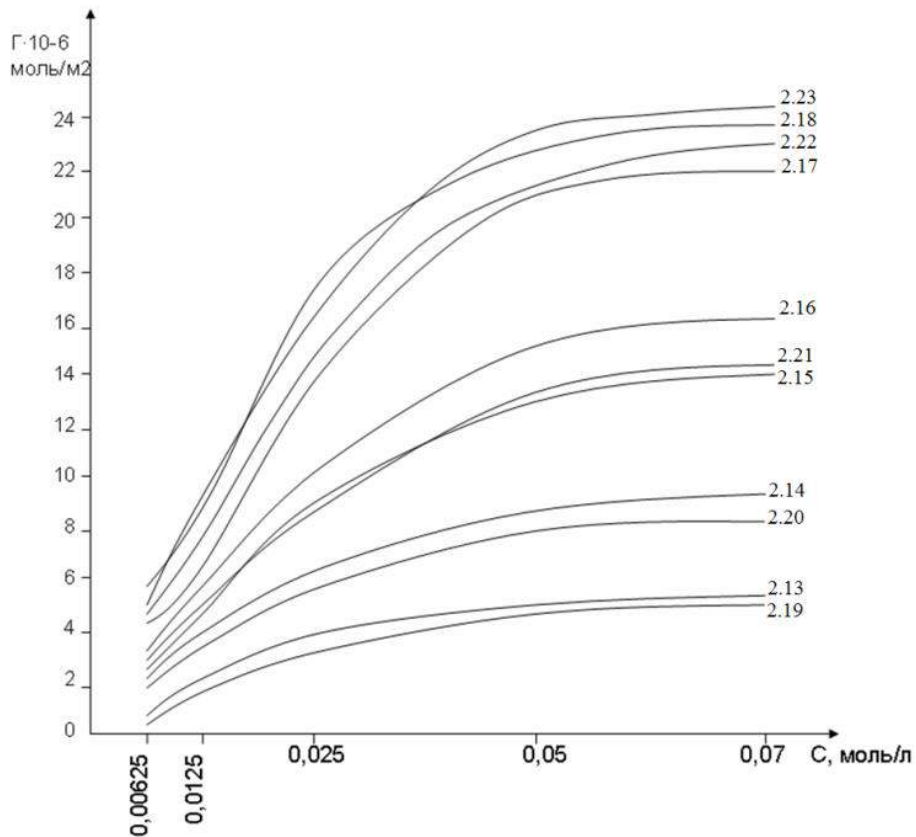


Рис. 2.16. Залежність величини адсорбції від концентрації для сполук 2.13-2.23

З наведених графіків залежності поверхневого натягу та величини адсорбції від концентрації досліджуваних сполук видно, що найменший поверхневий натяг та найбільша величина адсорбції спостерігається для сполук 2.17, 2.18 і 2.22, 2.23, та значно менші ці показники для сполук 2.13 і 2.19. Таким чином, результати показують, що зі збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга адсорбційна здатність речовин збільшується, хоча і в меншій мірі ніж за правилом Траубе, однак пропорційна залежність все ж наявна. Аналіз впливу довжини алкільного радикалу на показники токсичності й біологічної активності буде розглянуто в розділі IV.

2.3 Отримання ряду 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазолів

На наступному етапі з метою розширення спектру фармакологічної активності вперше було здійснено окиснення ряду 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.14-2.18, 2.20, 2.21, 2.23) до відповідних 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазолів (2.24-2.31, дод. А, табл. А.14). Для окиснення атому Сульфуру в літературі наводяться різноманітні методики з використанням таких хімічних реагентів як нітратна кислота, надкислоти (надацетатна, надбензойні, надсульфатна та ін.), калій чи натрій перманганати, хром (III) оксид чи гідроген пероксид [2, 16, 172]. Для отримання ряду сульфоксидів рекомендовано використання більш «м'яких» окиснювачів - таких як надкислоти.

Встановлено, що окиснення 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.23) розчином калій гідрогенпероксосульфату у середовищі 1,4-діоксану призводить до утворення відповідних 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазолів (2.24-2.31). Синтезовані сполуки 2.24-2.31 (дод. А, табл. А.14) являють собою жовті кристалічні речовини мало розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 2.24-2.31 очищені кристалізацією з метанолу.

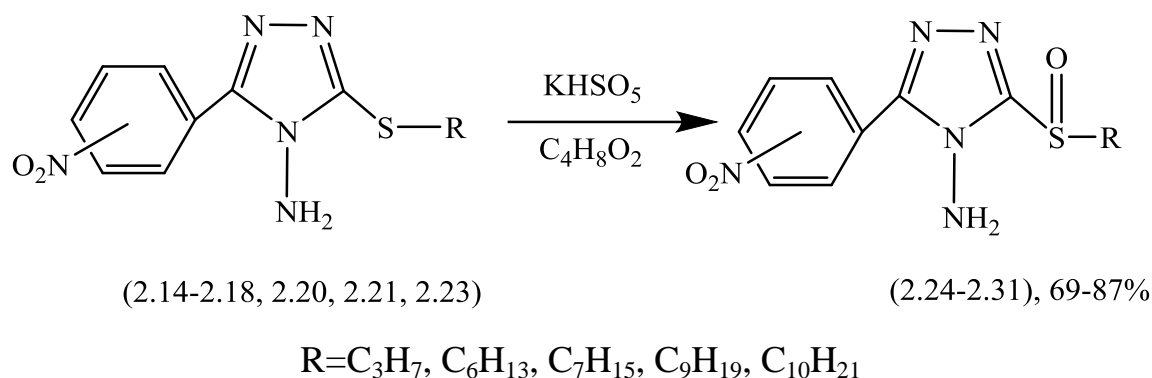


Рис. 2.17. Схема синтезу 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазолів (2.24-2.31)

Будова синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.15), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.16) та ПМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.17), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.14) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук виявлені смуги поглинання $-\text{C}=\text{N}$ – груп у циклі при $1528\text{--}1480\text{ cm}^{-1}$, $\text{C}-\text{S}$ -груп при $705\text{--}611\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання симетричної CH_2 -групи при $2860\text{--}2845\text{ cm}^{-1}$, асиметричної CH_2 -групи при $2935\text{--}2915\text{ cm}^{-1}$, симетричної CH_3 -групи при $2885\text{--}2860\text{ cm}^{-1}$, асиметричної CH_3 -групи $2975\text{--}2950\text{ cm}^{-1}$, і найголовніше смуги поглинання SO -групи в межах $1095\text{--}1030\text{ cm}^{-1}$, а також смуги поглинання ароматичного кільця при $1612\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ [163].

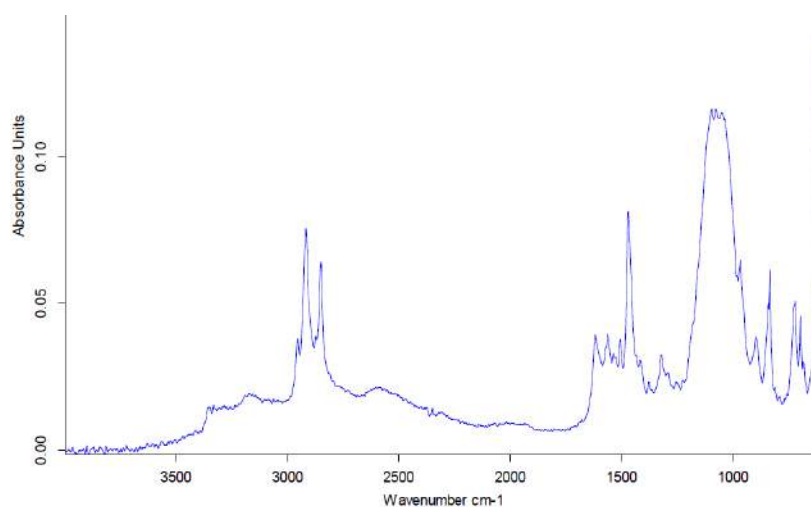


Рис. 2.18. ІЧ-спектр 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-3-децилсульфініл-1,2,4-тріазолу (2.31)

2.4 Синтез і будова 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів

На відміну від сульфоксидів, для отримання ряду 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів слід використати більш активний окисник [2, 16], що окиснить атом Сульфуру до VI-валентного стану. За даними авторів [2, 16, 172], використання нітратної кислоти, а також перманганатів, хром (III) оксиду чи гідроген пероксиду призводить до повного окиснення атома Сульфуру – утворення відповідних сульфонів, а у більш жорстких умовах (при нагріванні або кип'ятінні реакційної суміші) до окиснення з одночасним розкладанням продуктів реакції. Зважаючи на вищевказане, для окиснення 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів-3-тіоалканів (2.13-2.17, 2.20-2.23) використано розчин гідроген пероксиду [169]. Реакцію проводили в концентрованій ацетатній кислоті (рис. 2.19).

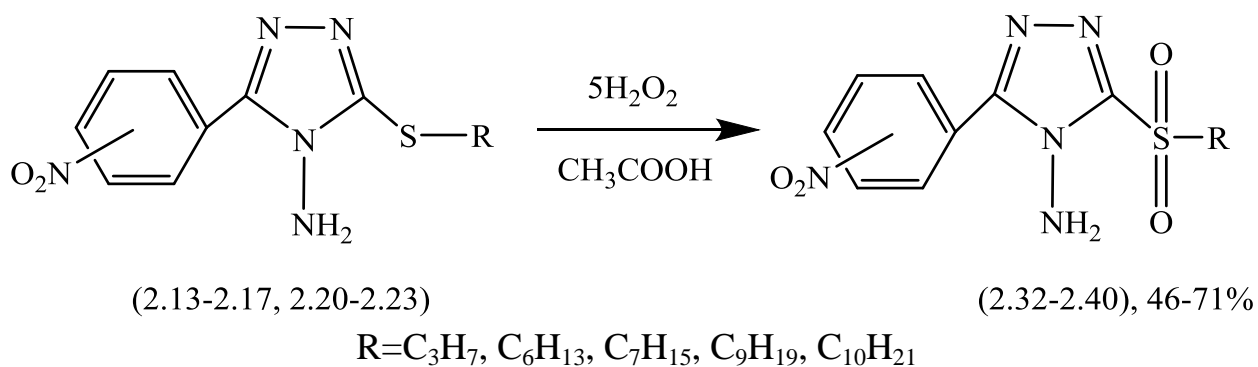


Рис. 2.19. Схема синтезу 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.32-2.40)

Отримані таким чином 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазоли (2.32-2.40, дод. А, табл. А.18) являють собою жовті кристалічні речовини мало розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (2.32-2.40) очищені перекристалізацією із кислоти ацетатної.

Будову отриманих речовин (2.32-2.40) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.19), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.20) та ПМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.21), а їх

індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.18) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

Аналізуючи ІЧ-спектри сполук (2.32-2.40), слід відзначити наявність в них смуг поглинання в інтервалах $1152-1124\text{cm}^{-1}$, $1342-1316\text{cm}^{-1}$, що свідчать про наявність у структурі молекул R_2SO_2 -груп (симетричні і асиметричні полоси поглинання) [163].

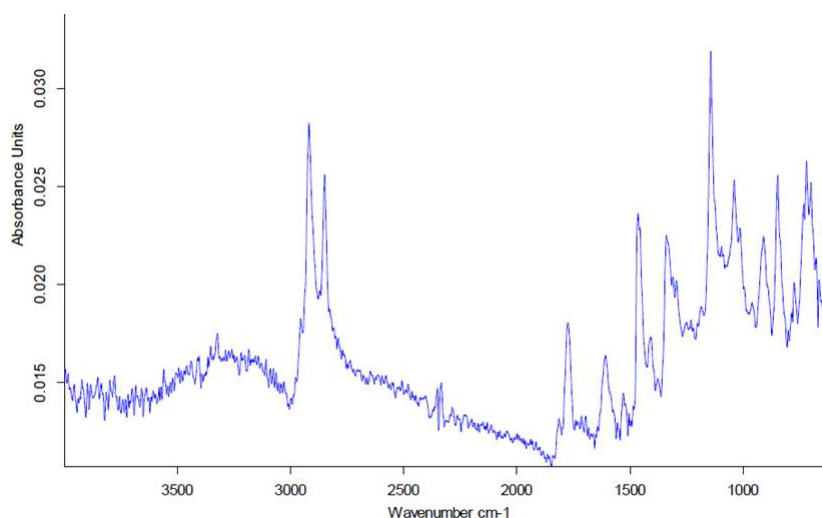


Рис. 2.20. ІЧ-спектр 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-3-децилсульфоніл-1,2,4-тріазолу (2.40)

2.5 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот

Як відомо з літературних джерел [1, 2, 4], солі, естери, аміді, гідразиди 1,2,4-тріазол-3-ілтіюацетатних кислот та інші похідні проявляють широкий спектр біологічної активності, а саме: протимікробну, протигрибкову, діуретичну, протизапальну, аналгетичну, нейролептичну, аналептичну, протисудомну тощо. Тому пошук біологічно активних речовин серед 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот та їх похідних має велике теоретичне і практичне значення.

Алкілування 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) проводили їх нагріванням з кислотою хлорацетатною у водному середовищі без додавання натрій гідроксиду або з додаванням його

еквімолекулярної кількості (рис. 2.21). Речовини (2.41-2.43) отримані з використанням двох режимів не дають депресії температури плавлення, але друга методика характеризується більш значними виходами продуктів і рекомендований для подальшого використання.

Отримані сполуки (2.41-2.43, дод. А, табл. А.22) являють собою жовті кристалічні речовини, практично мало розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, в розчинах мінеральних кислот, а також в органічних розчинниках. Сполуки 2.41, 2.42 перекристалізовано із 1,4-диоксану, кислоту 2.43 перекристалізовано із пропанолу-2.

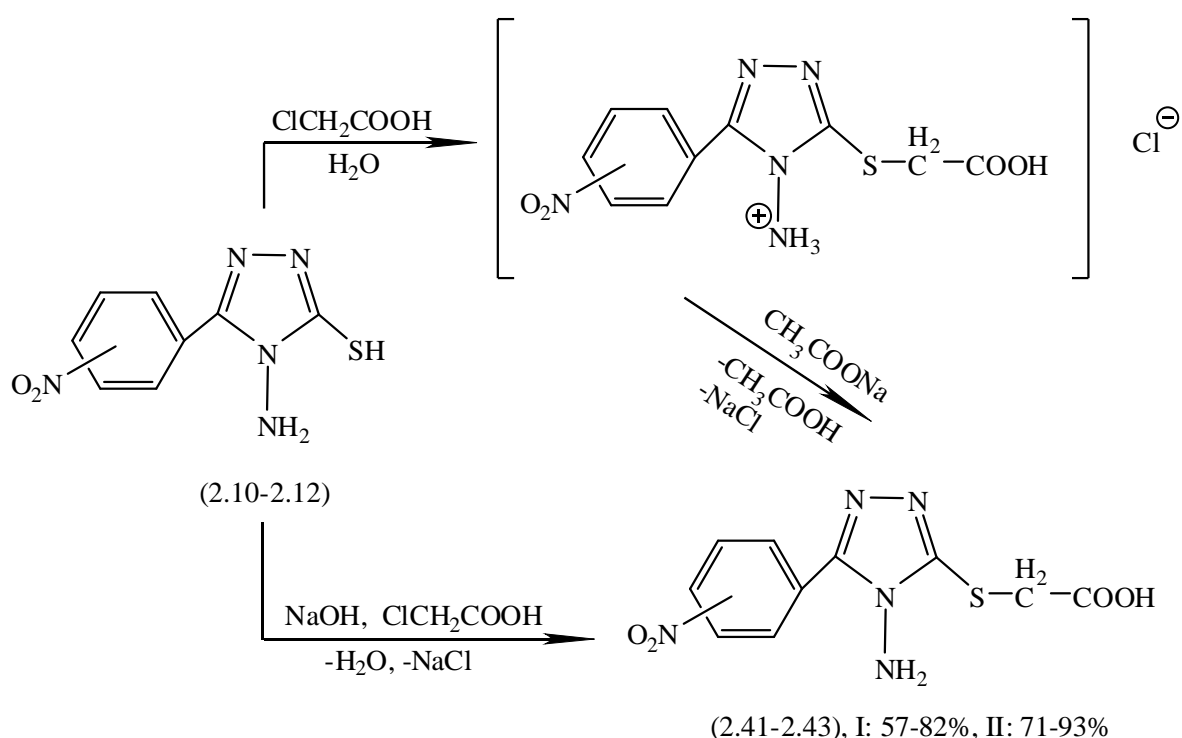


Рис. 2.21. Схема синтезу 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (2.41-2.43)

Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.23), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.24) та ПМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.25), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.22) у різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук виявлені смуги поглинання $-C=N-$ груп у циклі при $1489-1480\text{ cm}^{-1}$, симетричної NO_2 -групи при $1365-1336\text{ cm}^{-1}$, асиметричної NO_2 -групи при $1546-1515\text{ cm}^{-1}$ і найголовніше смуги поглинання CH_2COOH -групи в межах $1765-1750\text{ cm}^{-1}$, а також смуги поглинання ароматичного кільця при $1624-1598\text{ cm}^{-1}$ [163].

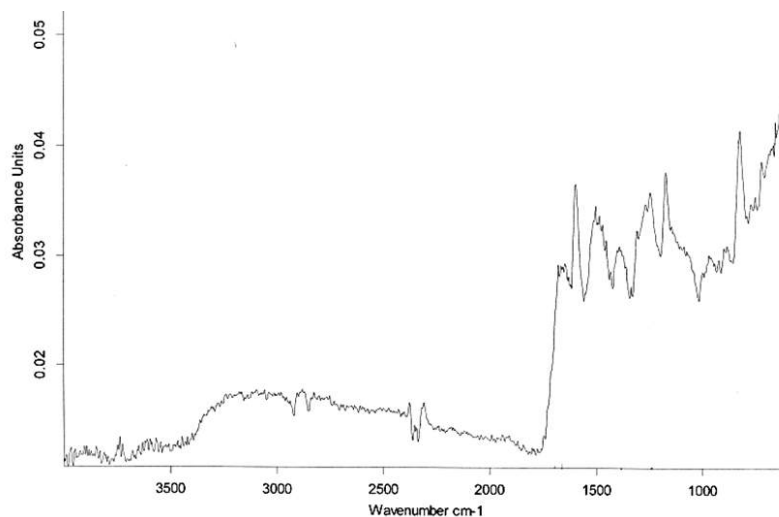


Рис. 2.22. ІЧ-спектр 2-(5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатних кислоти (2.43)

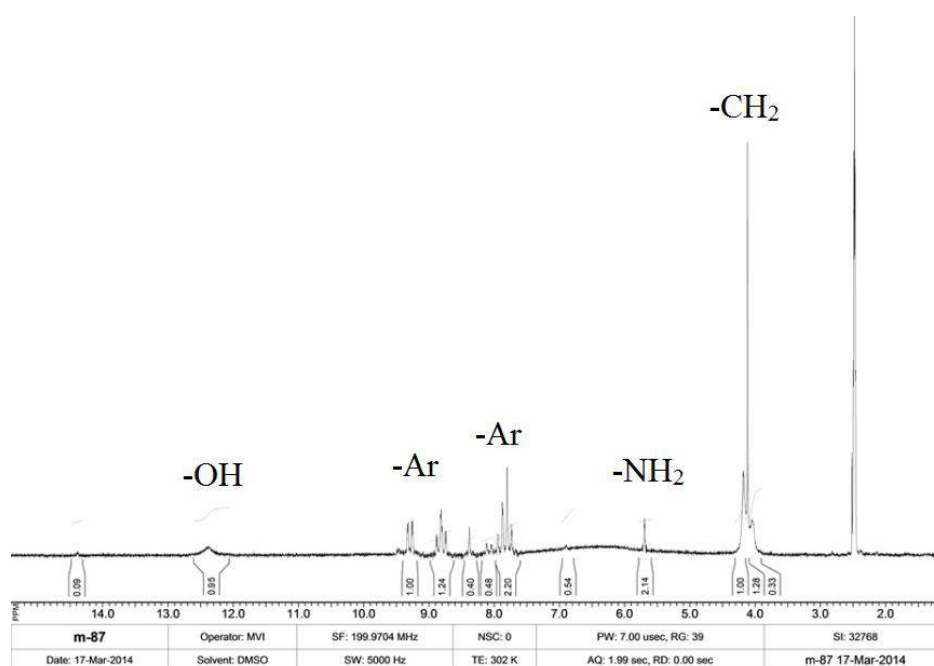


Рис. 2.23. ПМР-спектр 2-(5-(2-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатних кислоти (2.41)

Розглядаючи 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатних кислоти та їх 4,5-алкіл-(арил-, гетерил-)заміщені, слід зазначити наявність у даних сполук амфотерних властивостей, тобто одночасну присутність відразу як кислотного (-COOH), так і основного (NH₂-групи в sp²-гібридизації) центрів [173].

Розглядаючи органічні аміни з точки зору їх основності, слід зазначити, що найбільш основними є аліфатичні аміни, тобто сполуки із замісниками, що чинять електронодонорні властивості по відношенню до аміногрупи. Заміна алкільного радикалу на ароматичну групу значно знижує обговорювані властивості аміногрупи. Як приклад можна привести анілін, що утворює амонієві солі лише з сильними мінеральними кислотами. Присутність декількох ароматичних радикалів ще в більшій мірі знижує основність аміногрупи (дифеніламін). Даний факт можна пояснити взаємодією неподіленої пари електронів атому Нітрогену з π-елекtrонами ароматичної структури. Беручи до уваги той факт, що 1,2,4-тріазоловий цикл проявляє ароматичні властивості, з теоретичної точки зору, не сподіваємось на яскраво виражені амфотерні властивості обговорюваного класу сполук, хоча міграція протона карбоксильної групи є можливою.

Більш того, слід також звернути увагу на присутність в структурі досліджуваних молекул сильного електроноакцептора, а саме, нітрогрупи в *o*-, *m*- або *p*-положеннях ядра бензолу при C₅-атомі карбону 1,2,4-тріазолового циклу. З теоретичної точки зору наявність нітрогрупи має посилити кислотні властивості досліджуваних сполук.

Підсумовуючи все вищевказане, слід припустити наявність порівняно високих кислотних властивостей карбоксильної групи досліджуваних 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатних кислот.

Для підтвердження теоретичних припущень проведені теоретичні розрахунки констант іонізації сполук за методами Спїкмена і Бейтса [174, 175]. Результати наведені в таблиці (дод. А, табл. А.26).

Експериментальне визначення констант іонізації 2-(4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатних кислот проводили методом

потенціометричного титрування зразків у водному розчині [176, 177]. Крапку еквівалентності визначали за допомогою іономіру ЭВ-74 з використанням скляного (ЕСЛ6307) та хлорсрібного (ЕВЛ1193) електродів. Вимірювання проводили в чарунці, що термостатувалась до стандартної (20°C) температури. Для визначення констант іонізації 0,01 М розчини досліджуваних сполук (2.41-2.43) в ДМФА титрували 0,1 М розчином кислоти хлоридної та паралельно 0,1 М розчином калій гідроксиду, щоразу десятьма порціями по 0,25 мл кожна за допомогою піпетки-дозатора П-1 із вимірюванням значення рН після кожного додавання титранту. Знайдені константи розраховані за середнім значенням дослідів із відхиленнями, що не перевищують 0,05 одиниць за формулою:

$$pK_a = pH + \lg ([A] / [B])$$

де [А] – рівноважна концентрація кислоти, моль/л,

[В] – рівноважна концентрація основи, моль/л.

2-(4-аміно-5-(2-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатна кислота (2.41), 2-(4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатна кислота (2.42) і 2-(4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатна кислота (2.43) є мало розчинними у воді, тому з метою визначення їх констант іонізації використовували водорозчинні солі. Результати експериментального визначення наведені в таблиці (дод. А, табл. А.26).

Проведені розрахунки (дод. А, табл. А.26) підтверджують припущення, що 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатні кислоти мають 3 чітко виражені центри – гідразиновий атом Нітрогену 1,2,4-тріазолового циклу, аміногрупу 1,2,4-тріазолового циклу та карбоксильну групу, при цьому основні властивості аміногрупи не є вираженими, а кислотність, обумовлена карбоксильною групою практично знаходиться на рівні інших сполук даного ряду [173]. Константи іонізації, що отримані експериментальним шляхом у межах похибки практично не відрізняються від розрахованих.

Найсильніші кислотні властивості має 2-(4-аміно-5-(2-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатна кислота, найменш виражені кислотні властивості виявлені у 2-(4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти. Даний факт можна пояснити тим, що нітрогрупа як замісник електроноакцепторного характеру знаходиться в різних положеннях (*o*-, *m*-, *p*-). Якщо припустити, що 1,2,4-тріазоловий цикл є донором електронів по відношенню до фенільного радикалу, тоді стає зрозумілим, що нітрогрупа в *орто*-положенні найбільш активно стягує на себе електронну густину, у тому числі з ядра 1,2,4-тріазолу. Дане припущення підтверджується теоретичними та експериментальними даними по pK_a інших ізомерів. Так нітрогрупа, що знаходиться далі в ланцюгу супряження, а саме, в *мета*-положенні, менш активно стягує електронну густину, найменші електронеакцепторні властивості нітрогрупи виявлені при її максимальному віддаленні від 1,2,4-тріазолового циклу, тобто у *пара*-ізомеру.

2.6 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості солей 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот

Аналіз літератури [2, 4, 6, 46] показав, що солі 1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатних кислот проявляють високу біологічну активність і є перспективними для створення високоефективних лікарських препаратів. З метою покращення розчинності у воді, а також за для виявлення сполук з високими показниками біологічної дії синтезовано ряд солей 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот.

Калієві, натрієві та амонійна солі (2.44-2.46, 2.51-2.53, дод. А, табл. А.27) 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот синтезовані взаємодією відповідних кислот з розчинами калій, натрій гідроксиду чи амоніаком у водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника (рис. 2.24).

Купрум (II) та ферум (II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетати (2.47, 2.48) отримано відповідно з калій або натрій 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів (2.45, 2.46) додаванням купрум (II) сульфату або ферум (II) хлориду.

Солі 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з органічними основами (2.49-2.50, 2.54-2.59, дод. А, табл. А.27) (монометиламоній, диметиламоній, діетиламоній, моноетаноламоній, морфолін, піперидин) синтезовані розчиненням вихідних речовин в етанолі та подальшим випаровуванням розчинника (рис. 2.24).

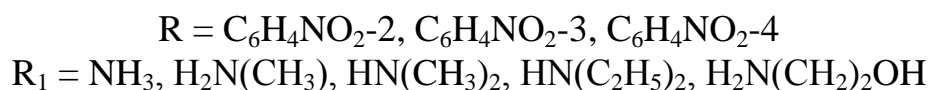
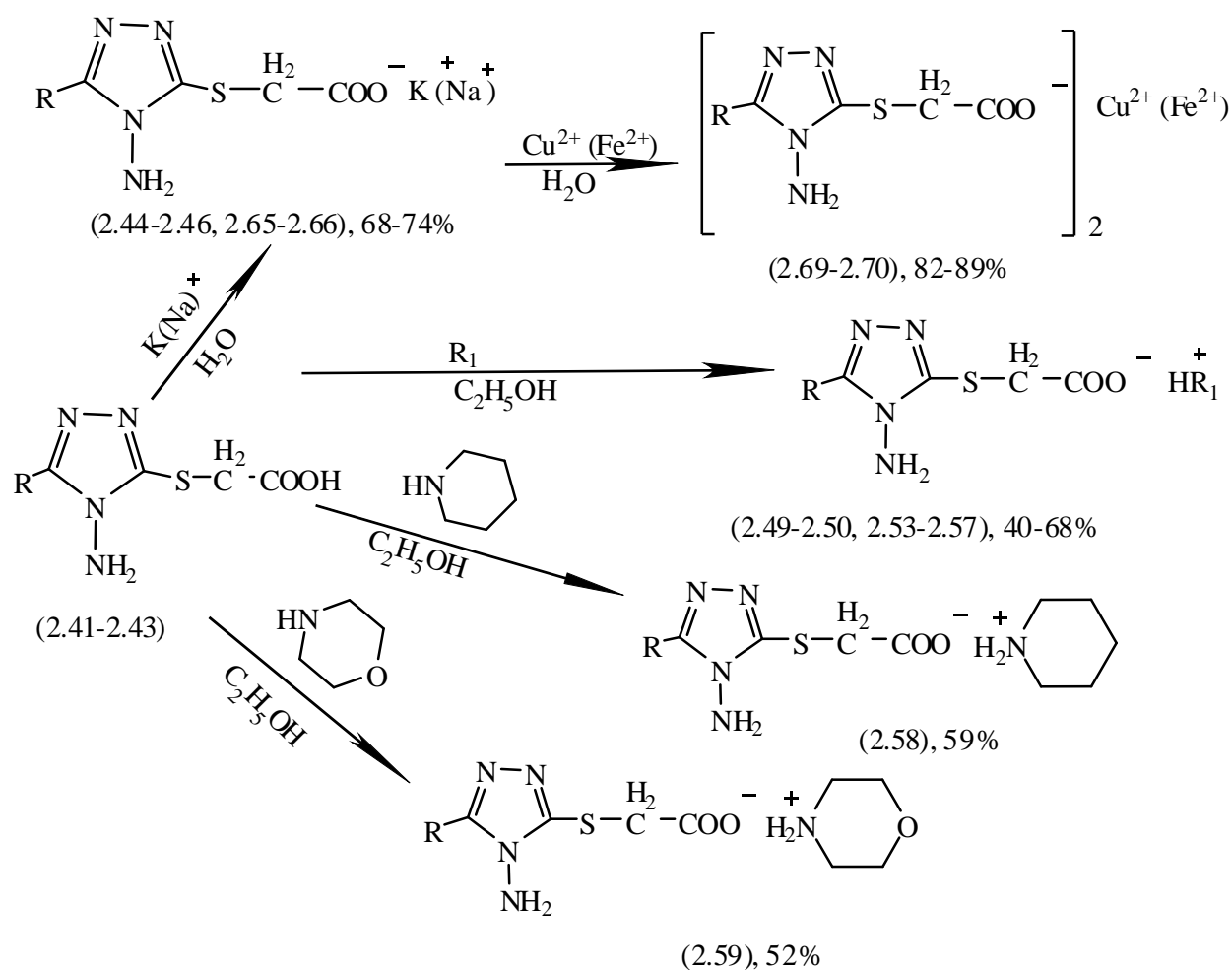


Рис. 2.24. Схема синтезу солей 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (2.44-2.59)

Будова синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.28), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.29) та ПМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.30), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.27) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук виявлені смуги поглинання симетричної COO^- -групи при $1416\text{-}1381\text{ см}^{-1}$, асиметричної COO^- -групи при $1598\text{-}1549\text{ см}^{-1}$, смуги поглинання NH_2 -групи в межах $3366\text{-}3320\text{ см}^{-1}$, а також смуги поглинання ароматичного кільця при $1625\text{-}1591\text{ см}^{-1}$ [163].

Займаючись синтезом солей 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатних кислот, вивчення фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук, у тому числі встановлення констант іонізації речовин, що мають в своєму складі карбоксильну групу є необхідним з теоретичної і практичної точки зору. Так реакції естерифікації карбонових кислот каталізуються вільними іонами гідрогену. При цьому карбонові кислоти, що повністю або майже повністю дисоціюють, будуть вступати в зазначені реакції більш активно, що підвищить виходи цільових продуктів реакції. З біологічної точки зору, значення констант іонізації сполук допоможе вірно зорієнтувати, в якому саме відділі шлунково-кишківного тракту відбудеться всмоктування тієї чи іншої речовини, як що мова йде про пероральне застосування потенційних ліків, а також зробити припущення про подолання сполуками гемато-енцефалічного бар'єру.

Експериментальне визначення констант іонізації солей 2-(4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатних кислот проводили за тим самим методом, що і для кислот [174, 175]. Константи іонізації, що отримані експериментальним шляхом, у межах похибки практично не відрізняються від розрахованих. Також слід відзначити закономірність змін одночасно у розрахованих і в експериментально визначених величин одночасно і для солей. При цьому є незначні відмінності в значеннях показників констант різних солей, що є похідними однієї кислоти.

Порівнявши величини констант іонізації (розраховані та визначені експериментальним шляхом) слід припустити, що обговорювані кислоти та їх солі при їх пероральному застосуванні будуть більш активно всмоктуватись у шлунку (рН 1-3) або в товстому (рН 8) кишківнику [178]. Тому бажано рекомендувати дані сполуки у вигляді таблеток для перорального застосування [179].

2.7 Дослідження реакції взаємодії 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-амінофеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів з хлорацетонітрилом

З аналізу літературних джерел [46] нам стало відомо про високі показники біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу, що містять нітрильні замісники. Це такі добре відомі препарати як летрозол і анастрозол, які широко застосовуються як протипухлинні засоби. Крім того, введення нітрильної групи значно розширює спектр подальших синтетичних можливостей [1, 46].

У даному розділі проведені квантово-хімічні розрахунки молекул 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що дають можливість передбачити напрямок проходження реакцій електрофільної атаки, що розглядаються.

Ряд 2-(4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтю)ацетонітрilів (2.60-2.62) отримані недовготривалою взаємодією вихідних тіонів (2.10-2.12) з хлорацетонітрилом при кімнатній температурі. Продукти реакції (сполуки 2.60-2.62) виділяли додаванням води до реакційної суміші.

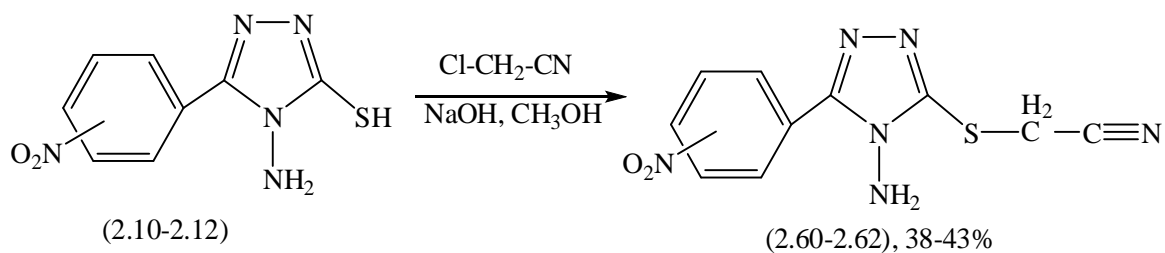


Рис. 2.25. Схема синтезу 2-(4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтю)ацетонітрilів (2.60-2.62)

Будову отриманих речовин підтверджували елементним аналізом (дод. А, табл. А.32) і спектрально (дод. А, табл. А.33).

2.8 Опис експериментів

Хімічні назви сполук наведено згідно номенклатури IUPAC (1979 рік) і рекомендацій IUPAC (1993 рік) [180].

Вивчення деяких фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно методів, які наведені у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид.1). Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М) [181, 182].

Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід).

У всіх випадках використовувалися розчинники, які мали аналітичну кваліфікацію «хімічно чисті».

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

ПМР-спектри реєструвались на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу “Varian VXR-300”, розчинник DMSO-D₆, на внутрішній стандарт – тетраметилсилан і розшифровувались за допомогою комп’ютерної програми ADVASP 143.

Розрахунки електронних структур молекул проводили півемпіричним методом AM₁ (MOPAC 2000) з повною оптимізацією геометричної будови молекули для одержання значень енергій молекулярних орбіталей з використанням програми Hyper Chem® 6.0.

Хромато-масі УФ-спектри отримані з використанням прибору LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (Degasser, Binary Pump, Autosampler,

Thermostat Column Compartment, DAD); Agilent single-quadrupole mass spectrometer 6120 with electrospray ion-source (ESI); OpenLAB CDS Software. Умови проведення ВЕРХ-МС вивчення: 1) Binary gradient. А: H₂O (HCOOH 0.1%), В: CH₃CN (HCOOH 0.1%); 2) Column. Zorbax SB-C18, 30 mm x 4.6 mm, 1.8 μ m; 3) Column temperature: 25°C; 4) DAD: 210, 254, 280 nm; 5) Ion Source: API-ES; 6) Scan. Mass Range: 160-500; 7) Fragmentor: 10V; 8) Positive polarity. Інші реактиви були не нижчі кваліфікації для ВЕРХ.

Хроматографію в тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 (алюм.підкл. 20x20) (Махерей-Нагель), або силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 (алюм.підкл. 10x20) (Махерей-Нагель).

2-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)гідразинокарбодитіони (2.4-2.6, дод. А, табл. А.2). До розчину 0,16 моль калій гідроксиду у 200 мл бутанолу додають 0,1 моль відповідного гідразиду 2-, 3-, 4-нітробензойної кислоти (2.1-2.3). Отриману суміш охолоджують до 10⁰С та за незмінної температури при перемішуванні протягом години додають 0,15 моль карбон дисульфід. Суміш розбавляють 150 мл бутанолом та перемішують 14 год при 20°C, осаді відфільтровують та промивають двома порціями по 50 мл ефіру та вводять у наступну реакцію без подальшого очищення.

2-(2-нітрофеніл)гідразинокарбодитіон (2.4) являє собою жовту кристалічну речовину з т. пл. 245-247⁰С (із кислоти ацетатної), важко розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів і мінеральних кислот, органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 40,42; Н 2,95; N 29,50; S 13,56. C₈H₇N₅O₂S.

Обчислено, %: С 40,50, Н 2,97, N 29,52, S 13,52.

Фізико-хімічні константи 2-(3-, 4-нітрофеніл)гідразинокарбодитіонів (2.5-2.6) відповідають літературним даним [159].

4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.10-2.12, дод. А, табл. А.2). Суспензію 0,1 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-нітробензоїл)гідразинокарбодитіону (2.4-2.6) і 0,2 моль гідразину у вигляді

гідрату кип'ятять протягом 2 год при перемішуванні, охолоджують, додають 5 мл холодної води і нейтралізують кислотою хлоридною до рН=7. Осади продуктів реакції відфільтровують, промивають холодною водою, отримують сполуки 2.10-2.12. Жовті кристалічні речовини мало розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 2.10-2.12 очищені кристалізацією з ацетатної кислоти.

3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазоли (2.13-2.23, дод. А, табл. А.9). До розчину 0,04 моль натрій гідроксиду у 80 мл метанолу додають 0,04 моль 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10-2.12) і 0,04 моль відповідного галогеналкану (1-бромпропан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромнонан, 1-бромдекан), кип'ятять до нейтрального середовища, фільтрують, фільтрат випаровують, отримують сполуки 2.13-2.23. Жовті кристалічні речовини мало розчинні у воді, розчинні в розчинах мінеральних кислот і органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 2.13-2.23 очищені кристалізацією з суміші етанол-вода 1:1.

4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазоли (2.24-2.31, дод. А, табл. А.14). До суміші 0,01 моль відповідного 3-алкілтіо-5-(2- 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолу (2.14-2.18, 2.20-2.21, 2.23) у 10 мл 1,4-діоксану додають 0,01 моль розчину калій гідрогенпероксосульфату і залишають на 24 год. Осади продуктів реакції відфільтровують, при цьому отримують сполуки 2.24-2.31. Жовті кристалічні речовини мало розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 2.24-2.31 очищені кристалізацією з метанолу.

4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазоли (2.32-2.40, дод. А, табл. А.18). До суміші 0,01 моль відповідного 3-алкілтіо-5-(2- 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолу (2.13-2.17, 2.20-2.23) у 10 мл концентрованої кислоти ацетатної додають 0,05 моль 32% розчину гідроген пероксиду. Залишають на 5 діб. Осади продуктів реакції відфільтровують, при цьому отримують сполуки 2.32-2.40. Жовті кристалічні речовини мало розчинні

в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (2.32-2.40) очищені перекристалізацією із кислоти ацетатної.

2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти (2.41-2.43, дод. А, табл. А.22). Спосіб А. До 0,1 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10-2.12) в 100 мл води додають 0,1 моль монохлорацетатної кислоти. Суміш кип'ячать до розчинення осаду, охолоджують до 50-600С, додають 0,1 моль безводного натрій ацетату, осади кислот (2.41-2.43) відфільтровують і висушують.

Спосіб Б. До розчину 0,1 моль NaOH у 100 мл ДМФА додають 0,1 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10-2.12) і 0,1 моль кислоти монохлорацетатної. Розчин кип'ячать до нейтрального середовища (5 год), додають 100 мл води і залишають на 24 год. Осади продуктів реакції відфільтровують і висушують.

Жовті кристалічні речовини, практично мало розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, в розчинах мінеральних кислот, а також в органічних розчинниках. Сполуки 2.41, 2.42 перекристалізовано із 1,4-диоксану, кислоту 2.43 перекристалізовано із пропанолу-2.

Калій та натрій 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетати (2.44-2.46, 2.51-2.52, дод. А, табл. А.27). Розчин 0,04 моль відповідної 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти і 0,04 моль калій або натрій гідроксиду в 50 мл води випаровують. Залишок кристалізують із етанолу. Отримують коричневі кристалічні речовини легкорозчинні у воді, важкорозчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовані із етанолу.

Купрум (II) та ферум (II) 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетати (2.69, 2.70, дод. А, табл. А.27). До розчину 0,02 моль відповідно калій або натрій 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату в 25 мл води додають розчин відповідно 0,01 моль купрум(II) сульфату або ферум(II) хлориду у 25 мл води, осади продуктів реакції відфільтровують. Отримують синю (2.69) чи коричневу (2.70) кристалічні

речовини, розчинні у воді, мало розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовані із етанолу.

Амоній 2-(5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (2.53, дод. А, табл. А.27). Розчин 0,01 моль 2-(5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти в 30 мл 25% розчину амоніаку випаровують. Отримують сполуку (2.53) у вигляді жовтого кристалічного порошку, легкорозчинного у воді, мало розчинного в етанолі. Для аналізу сполуку перекристалізовано із суміші 1,4-диоксан-вода (3:1).

Солі 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з органічними основами (2.49-2.50, 2.54-2.57, дод. А, табл. А.27). Суміш 0,01 моль відповідної 2-(5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (2.31, 2.32), 30 мл етанолу та 0,01 моль відповідної органічної основи (монометиламін, диметиламін, диетиламін, моноетаноламін, морфолін, піперидин) нагрівають до утворення розчину, фільтрують, розчинник випаровують. Отримують коричневі кристалічні сполуки розчинні у воді, малорозчинні в ефірі, хлороформі. Для аналізу сполуки 2.49-2.50, 2.54-2.57 перекристалізовані із етанолу.

2-(4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрили (2.60-2.62 дод. А, табл. А.32). До суміші 0.01 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10-2.12) і 0.01 моль натрій гідроксиду у 20 мл метанолу додають 0.01 моль хлорацетонітрилу, залишають на 2 год, додають 50 мл води. Осади продуктів реакції відфільтровують, при цьому отримують сполуки (2.60-2.62). Жовті кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

За матеріалами, що наведені в даному розділі, опубліковано 8 робіт [160-162, 166, 169, 171, 179, 183].

ВИСНОВКИ

1. Розроблено препаративні методики, за якими отримані 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіони, для яких проведені квантово-хімічні розрахунки, що дало змогу визначити нуклеофільні центри, спрогнозувати і провести подальші реакції за участю електрофільних атакуючих часток. Таким чином синтезовані 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазоли.

2. Проведено визначення і аналіз кількісного вмісту таутомерних форм 3-тіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів. Визначено зв'язок структури сполук з їх УФ- та мас-спектрами, наведені результати підтвержені відповідними розрахунками молекул. При цьому встановлено, що в нативному стані переважає тіонна форма (97%), що при підвищенні рН зменшується в бік тіолу.

3. Для 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів визначено величини поверхневої активності та відносної адсорбції на поверхні поділу рідина-газ. Встановлено, що зі збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга, адсорбційна здатність речовин збільшується.

4. Вивчено реакції окиснення атому Сульфуру 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів до чотири- та шестивалентного стану, що дало змогу запропонувати ефективні методики отримання 3-алкілсульфініл та 3-алкілсульфоніл-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів

5. Розроблені препаративні методики синтезу 2-(4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей, для яких встановлено закономірності впливу замісників на кислотно-основні властивості, що дало змогу спрогнозувати, що речовини даного ряду при їх пероральному застосуванні будуть більш активно всмоктуватись у шлунку або товстому кишківнику.

6. Розроблено препаративну методику синтезу 2-((4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ 4-АМІНО-5-(2-, 3-, 4-НІТРОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОНІВ ЗА УЧАСТЮ N-ФУНКЦІЇ

Фармацевтична галузь має в своєму арсеналі та успішно використовує лікарські засоби, такі як: ніфедіпін, нітродипін, фенітрол, флутамід, циміналь, хлорамфенікол, корінал, нітродан, фенасал, тріхомонацид, парнокс та ін. [20], що мають в складі молекули нітрофенільні замісники. З огляду на те, що більшість препаратів це дорогі лікарські засоби імпортного виробництва, пошук нових, високоефективних та малотоксичних речовин з широким спектром біологічної активності є одним із пріоритетних завдань сучасної фармацевтичної галузі України.

З аналізу ринку фармацевтичних препаратів видно, що лікарські засоби, які мають у своєму складі аміногрупу, є досить високоефективними, окрім того, аміно група входить до складу амінокислот, які у свою чергу мають надзвичайно велике значення в органічному світі, тому що з них побудовані білкові речовини клітині, що виконують ряд інших важливих функцій у живому організмі.

Крім того, наявність у структурі препаратів вільної сульфгідрильної групи [20] створює передумови до появи вираженого антиоксидантного, імуномодулюючого та кардіопротекторного фармакологічних ефектів, а також антидотної дії, основаної на властивості вільної сульфгідрильної групи швидко вступати в реакцію з отрутою, запобігаючи її зв'язуванню з тіловими групами ферментних білків.

Враховуючи високі фармакологічні властивості 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону, однією з пріоритетних задач роботи був синтез, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей N-заміщених 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Будову синтезованих сполук (3.1-3.9) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.2), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.3) та ПМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.4), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.1) у різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах 1- R_1 -3-(3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин (3.1-3.9) наявні смуги поглинання $-C=N$ – груп у циклі при 1502-1480 cm^{-1} , $C-S$ -груп при 692-655 cm^{-1} , смуги поглинання симетричної NO_2 -групи при 1357-1335 cm^{-1} , асиметричної NO_2 -групи при 1552-1529 cm^{-1} , і найголовніше, смуги поглинання $-N-CS-N$ групи при 1208-1120 cm^{-1} , а також смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1619-1584 cm^{-1} [163].

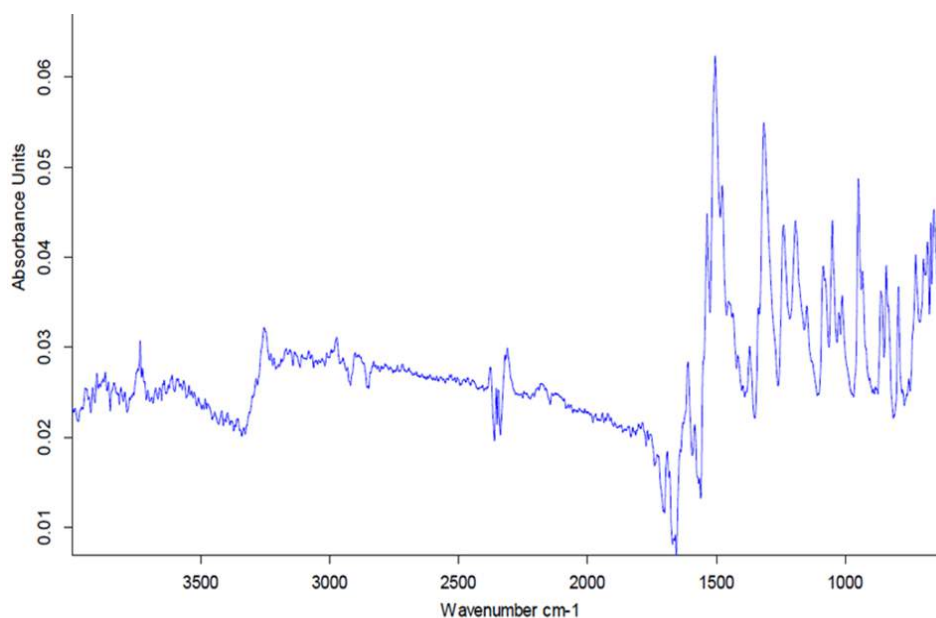


Рис. 3.2. ІЧ-спектр 1-етил-3-(3-тіо-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовини(3.8)

ПМР-спектри сполук 3.1-3.9 (дод. Б, табл. Б.4) містять сигнали протону NH -групи (9,44-6,17 м.ч.), ароматичного кільця (9,42-6,75 м.ч.), а також протону сульфгідрильної групи (13,86-13,35 м.ч.) (рис. 3.3)

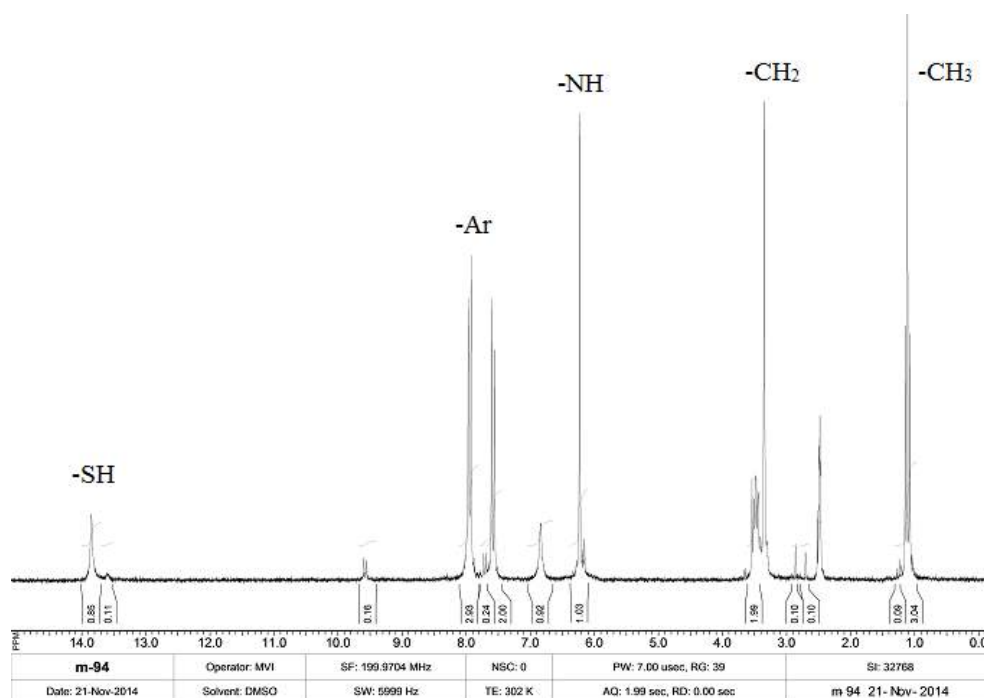
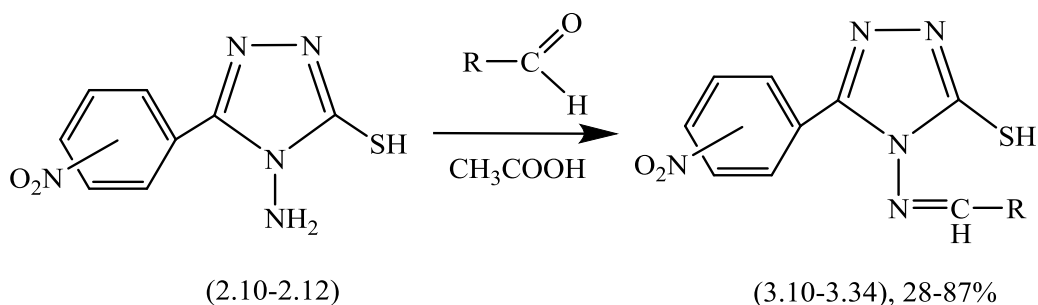


Рис. 3.3. ПМР-спектр 1-етил-3-(3-тіо-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовини (3.8)

3.2 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів

На наступному етапі для розширення спектру пошуку біологічно активних речовин серед N-заміщених 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів вперше були синтезовані 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіони.

Відповідні 4-іліденаміни (3.10-3.24, рис. 3.4) отримані [160, 183] дією альдегідів на 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.10-2.12) (рис. 3.4). Слід зазначити, що дана реакція каталізується кислотами, тому проводили синтез у середовищі ацетатної кислоти. Синтезовані сполуки 3.10-3.24 (дод. Б, табл. Б.5) являють собою кристалічні речовини жовтого (3.10-3.15, 3.17-3.21, 3.23), червоного (3.22, 3.24) або коричневого (3.16) кольору малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 3.10-3.24 очищені кристалізацією з кислоти ацетатної (3.10-3.20) або із суміші диметилформід - вода 1:1 (3.21-3.24).



R= C₆H₄-F-3, C₆H₄-F-4, C₆H₄-Cl-4, C₆H₄-OH-2, C₆H₄-NO₂-3, C₆H₄-NO₂-4, C₆H₄-OCH₃-3, C₆H₄-NC₂H₅-3, C₆H₃-(OCH₃)₂-1,3, C₆H₃-(OCH₃)₂-2,3, C₆H₃-OCH₃-2-OC₂H₅-3, C₆H₂-OH-3-OCH₃-2-NO₂-4, C₉H₅NCl-2, C₁₃H₉N₂C₁₆H₁₃N₂O₂S

Рис. 3.4. Схема синтезу 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.10-3.24)

Будову синтезованих сполук (3.10-3.24) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.6), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.7) та ПМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.8), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.5) у різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

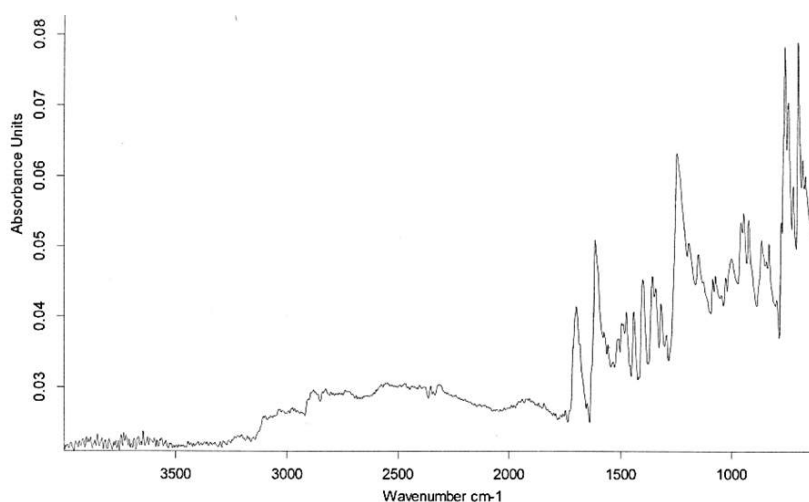


Рис. 3.5. ІЧ-спектр 5-(4-нітрофеніл)-4-(((2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)метилен)аміно)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (3.23)

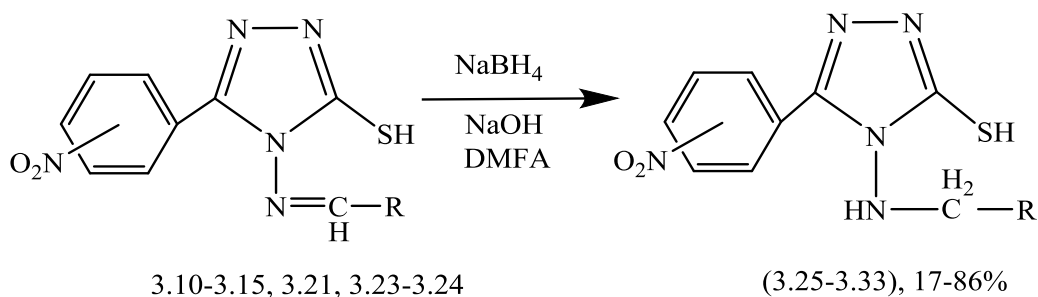
В ІЧ-спектрах 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.10-3.24) слід зазначити наявність смуг поглинання -C=N – груп у циклі при 1504-1480 см⁻¹, -C=N – груп у відкритому ланцюзі при 1690-1640 см⁻¹,

C-S-груп при 699-611 cm^{-1} , а також смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1621-1540 cm^{-1} [163].

3.3 Відновлення 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів

З метою вивчення фармакологічної активності та встановлення зв'язків між біологічною дією і будовою синтезованих речовин поставили за мету в ході роботи синтезувати похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону з 4-нітрофенільними радикалами при C_5 ядра 1,2,4-тріазолу. Тому вирішили дослідити реакцію відновлення подвійного зв'язку безпосередньо у 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

В ході роботи розроблено препаративну методику селективного відновлення подвійного зв'язку аліфатичної іліденаміногрупи $\text{C}=\text{N}$, при цьому з невисокими виходами отримано сполуки 3.25-3.33. В якості відновлювального агенту було обрано натрійборгідрид, у середовищі диметилформаміду, що дозволяє провести відновлення подвійного зв'язку за наявності нітрогрупи (рис. 3.6) [2]. Синтезовані сполуки 3.25-3.33 (дод. Б, табл. Б.9) являють собою кристалічні речовини жовтого (2.29-3.31), червоного (3.33) або коричневого (3.25-3.28, 3.32) кольору, малорозчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (3.25-3.33) очищено перекристалізацією із суміші етанол-вода 1:1.



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-F-3, C}_6\text{H}_4\text{-F-4, C}_6\text{H}_4\text{-OH-2, C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-3, C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-4, C}_6\text{H}_3\text{-(OCH}_3\text{)}_2\text{-2,3, C}_6\text{H}_2\text{-OH-3-OCH}_3\text{-2-NO}_2\text{-4, C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2, \text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Рис. 3.6. Схема синтезу 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.25-3.33)

Будову синтезованих сполук (3.25-3.33) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.10), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.11) та ПМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.12), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.9) у різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.25-3.33) наявні смуги поглинання -C=N – груп у циклі при $1500\text{-}1484\text{ cm}^{-1}$, C-S -груп при $693\text{-}636\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання симетричної NO_2 -групи при $1359\text{-}1332\text{ cm}^{-1}$, асиметричної NO_2 -групи при $1542\text{-}1514\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця в межах $1620\text{-}1578\text{ cm}^{-1}$ і, найголовніше, відсутні смуги поглинання -C=N – груп у відкритому ланцюзі [163].

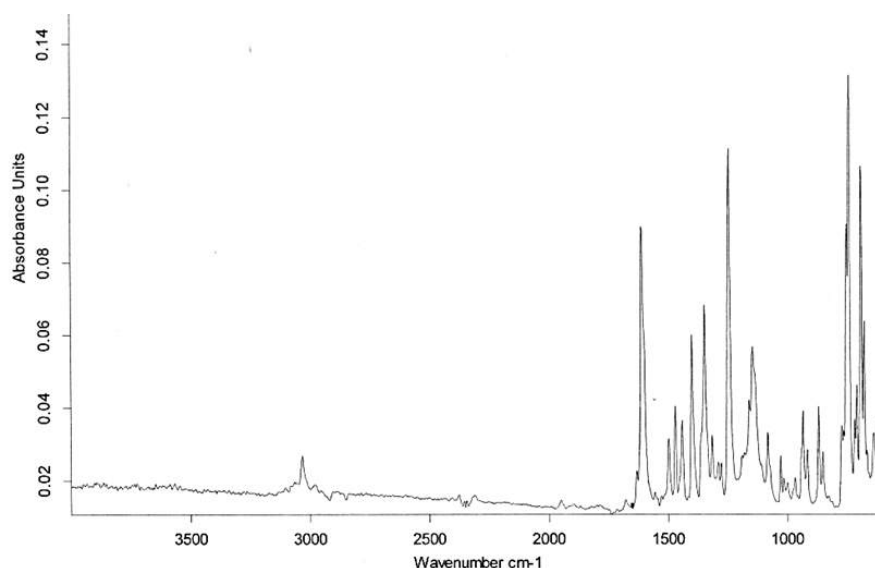


Рис. 3.7. ІЧ-спектр 5-(4-нітрофеніл)-4-(((2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)метил)аміно)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (3.32)

3.4 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів (3.34-3.36)

З літературних джерел [184, 185] відомо, що діазосполуки володіють високою реакційною здатністю і широко використовуються в синтезі лікарських речовин і вітамінів [20]. Саме тому наступним етапом роботи став синтез 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів.

На процес діазотування впливає ряд факторів, а саме: температура реакційної суміші та швидкість перемішування, співвідношення компонентів (аміну і натрій чи калій нітриту), а також рН середовища [184, 185]. З літературних даних нам не відомі приклади діазотування 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів, тому, проводячи розробку препаративної методики синтезу 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів, вирішили проаналізувати всі з перерахованих факторів та знайти найоптимальніші умови.

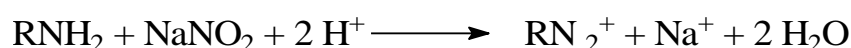
Зазвичай діазотування проводять при низьких температурах (0-5°C), оскільки із зростанням температури різко збільшується швидкість розкладання солейдіазонію та зменшується розчинність кислоти нітритної і, отже, збільшується небезпека випаровування нітрозних газів (нітроген оксидів). Таким чином, проведення процесу вирішили здійснювати при 0°C. З літературних джерел нам стало відомо [184], що реакція діазотування має проводитись при інтенсивному перемішування реакційної суміші, оскільки процес йде з виділенням великої кількості тепла і вимагає точного співвідношення реагентів. Тому було використано швидкохідну пропелерну мішалку.

Реакція діазотування натрій нітритом ароматичних амінів проходить практично кількісно. Надлишок нітриту зменшує стійкість розчинів діазосполук і сприяє смолоутворенню, тому реакцію проводили при еквімолекулярному співвідношенні компонентів.

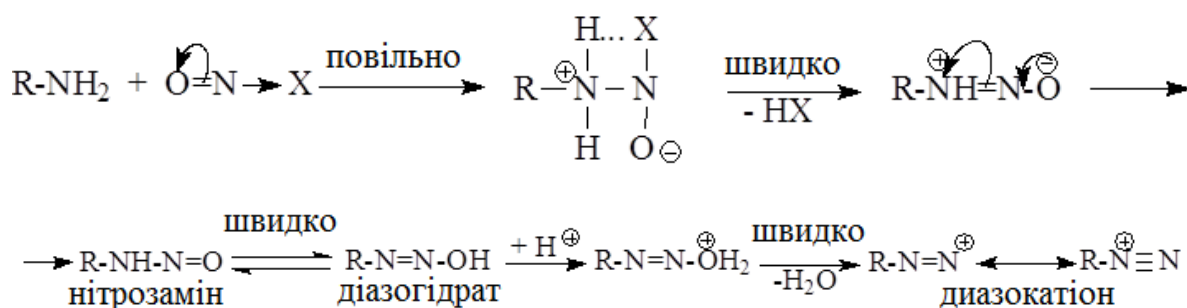
При практичному діазотуванні ароматичних амінів кількість кислоти перевищує теоретично розраховане (два еквівалента кислоти на один еквівалент аміну). Під час і в кінці реакції розчин повинен мати значення $\text{pH} < 2$. Надлишок кислоти необхідний для розчинення аміну у вигляді солі є необхідним для стабілізації діазотуючих часток, підвищення стійкості діазосполуки в розчині, а також для запобігання реакції утворення солей діазонію з вихідним аміном, що веде до утворення побічного продукту - діазоаміносполуки ($\text{RN}=\text{N}-\text{NH}-\text{R}$). Однак треба враховувати також те, що в занадто кислому середовищі реакція з сильною основою не проходить.

Співвідношення активних частинок в реакційній масі залежить від кислотності середовища і природи мінеральної кислоти. При проведенні реакції в кислоті хлоридній основною діазотуючою частинкою є нітрозілхлорид NOCl, а в середовищі кислоти сульфатної – нітроген (III) оксид N₂O₃. Катіон нітронію NO⁺ в помітних кількостях утворюється лише в середовищі концентрованої кислоти сірчаної. Активність нітрозацидів катіону значно менша, ніж активність перерахованих часток.

Реакція діазотування протікає - за рівнянням:

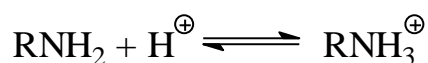


Механізм реакції можна представити наступною схемою:



Де X = Cl⁻, NO₂⁻, H₂O⁺

Лімітуючою стадією процесу є нітразування, тому швидкість реакції залежить від рKa аміну і кислотності середовища. Оскільки в кислому середовищі амін знаходиться в стані динамічної рівноваги з сіллю, реакція йде тим швидше, чим більшою мірою рівновагу зміщено у бік вільної основи.



Крім того pH = pKa + lgCb/Ca, таким чином при pH = pKa Cb = Ca

Для оптимізації pH середовища за допомогою сайту chemicalize.org проведено розрахунок значення рKa для аміногрупи вихідних 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12). Отримані дані свідчать (Дод. А., табл. А.2), що рKa аміногрупи сполук 2.10-2.12 знаходиться в межах 1,41-1,52. Таким чином, для зміщення рівноваги в бік основи необхідно використовувати pH > 1,52. Процес проводили при pH 2,0.

Відомо, що реакція діазотування проходить кількісно, але з урахуванням вищезначених умов отримано виходи, що не перевищували 60%. Для збільшення виходу цільових продуктів нам необхідно було підвищувати рН, але при рН 3,0 амін не розчинявся в реакційній суміші, тому як оптимальне значення для препаративного синтезу використано 2,5. Відпрацювання методики отримання ряду 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів (3.34-3.36) дало змогу підвищити вихід цільових продуктів до 73-80%.

Синтезовані сполуки 3.34-3.36 (дод. Б, табл. Б.13) являють собою індивідуальні рожеві кристалічні сполуки, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу речовини (3.34-3.36) очищено перекристалізацією із суміші диметилформамід-вода 1:1.

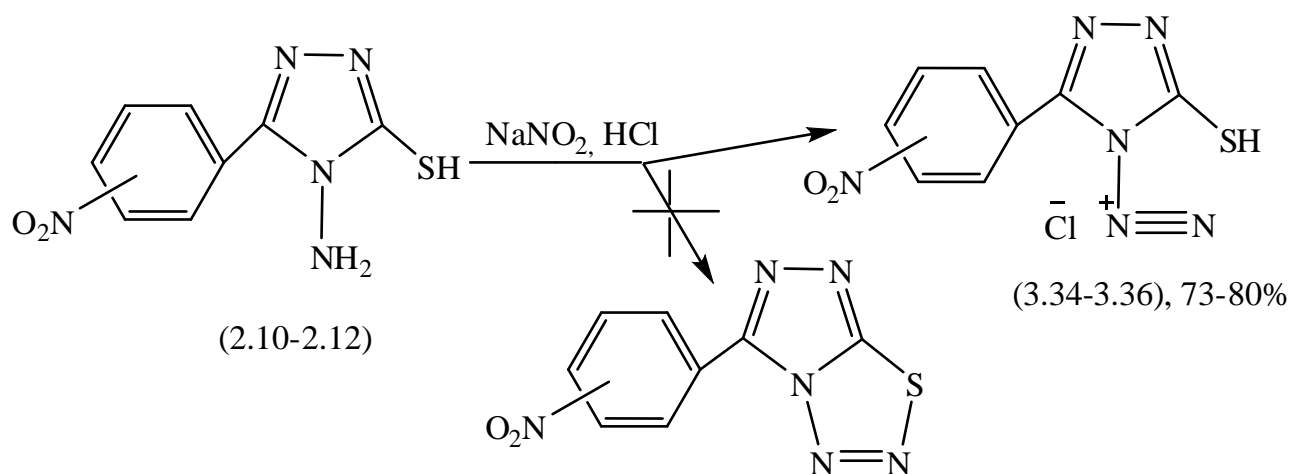


Рис. 3.8. Схема синтезу 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів (3.34-3.36)

Будову синтезованих сполук (3.34-3.36) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.14), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.15) та ПМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.16), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.13) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів (3.34-3.36) наявні смуги поглинання $-C=N$ – груп у циклі при $1493-1483\text{cm}^{-1}$, $C-S$ -груп при $668-644\text{cm}^{-1}$, смуги поглинання симетричної NO_2 -групи

при 1362-1339 cm^{-1} , асиметричної NO_2 -групи при 1542-1528 cm^{-1} , смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1620-1598 cm^{-1} і, найголовніше, смуги поглинання N_2^+ -групи в межах 2310-2294 cm^{-1} [163].

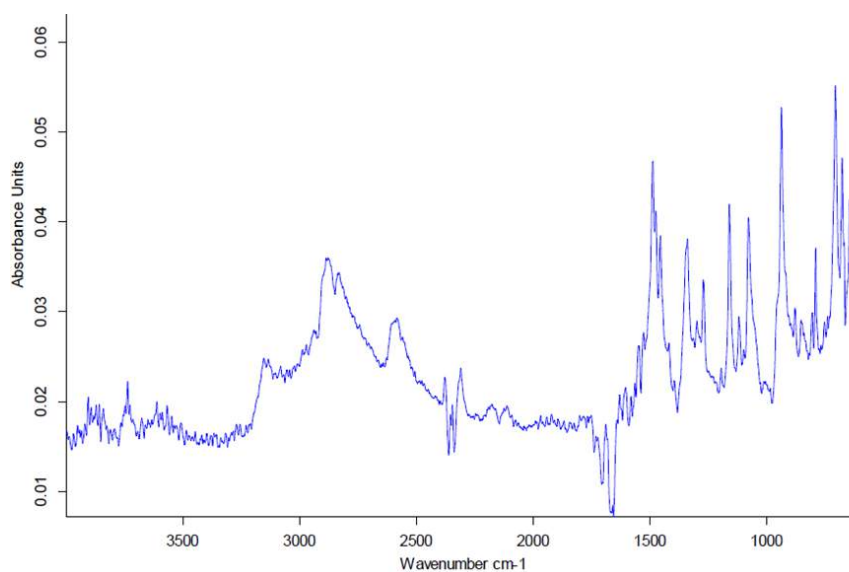


Рис. 3.9. ІЧ-спектр 3-тіо-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлориду (3.35)

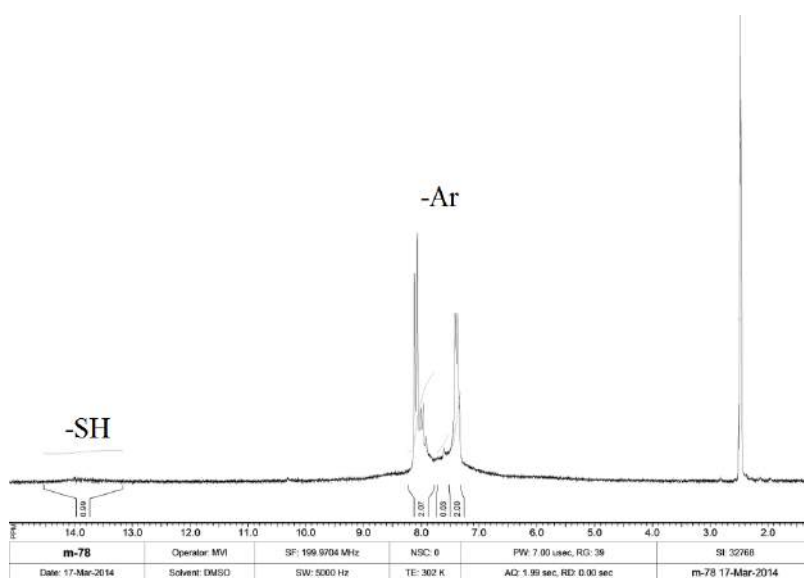


Рис. 3.10. ПМР-спектр 3-тіо-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлориду (3.36)

3.5 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₁-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.37-3.43)

Отримані вище 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлориди (3.34-3.36) не стійкі, саме тому були одразу використані в подальшій реакції азосполучення.

Аналіз літератури [184] свідчить, що поєднання солей діазонію з фенолами і найчастіше проводять в слабо лужному середовищі (розчин соди, ацетат натрію), у якій вони добре розчиняються і знаходяться в активній фенолятній формі. Сильні лужні розчини (NaOH) несприятливі для азосполучення, тому що переводять солі діазонію в неактивну форму (анти-діазотати).

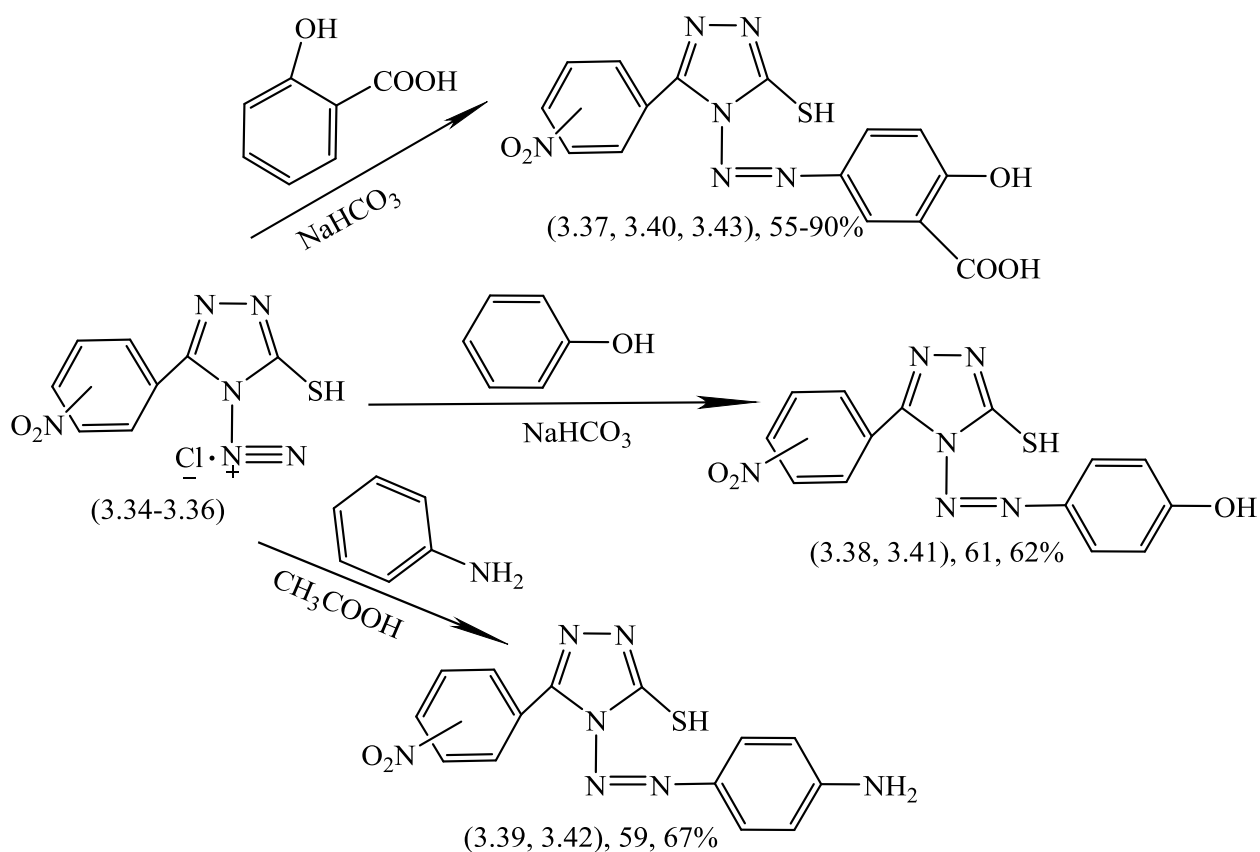


Рис. 3.11. Схема синтезу 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₁-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.37-3.43)

При цьому, поєднання з амінами краще вести в слабокислому середовищі (розбавлена оцтова кислота). У цих умовах аміни розчиняються,

значна частина їх знаходиться в активній формі, а солі діазонію стійкі. Сильно кисле середовище неприпустиме, оскільки група $-\text{NH}_3^+$ є акцептором електронів і дезактивує ароматичне ядро. Солі амінів не можуть вступати в реакцію азосполучення.

При проведенні реакції враховували, що азосполучення ведуть при низьких температурах ($0-25^\circ\text{C}$), щоб уникнути розкладання солі діазонію. Продукт реакції не розчиняється, і тому був виділений з реакційної маси фільтруванням.

Синтезовані сполуки 3.37-3.43 (дод. Б, табл. Б.17) являють собою індивідуальні червоні кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках та розчинах мінеральних кислот. Для аналізу сполуки перекристалізовано із ізопропанолу.

Будову синтезованих сполук (3.37-3.43) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.18), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.19) та ПМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.20), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.17) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

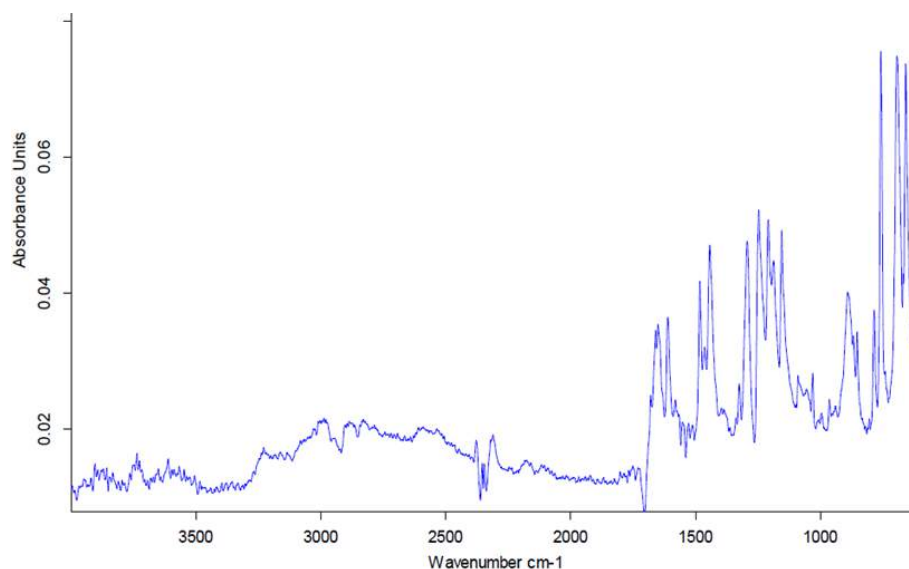


Рис. 3.12. ІЧ-спектр 2-гідрокси-4-((3-тіо-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-ілдіазеніл)бензойної кислоти (3.40)

В ІЧ-спектрах 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₁-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.37-3.43) наявні смуги поглинання -C=N – груп у циклі при 1488-1480 см⁻¹, C-S-груп при 697-655 см⁻¹, смуги поглинання симетричної NO₂-групи при 1346-1332 см⁻¹, асиметричної NO₂-групи при 1546-1510 см⁻¹, смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1612-1593 см⁻¹ і, найголовніше, смуги поглинання -N=N-групи при 1444-1416 см⁻¹ [163].

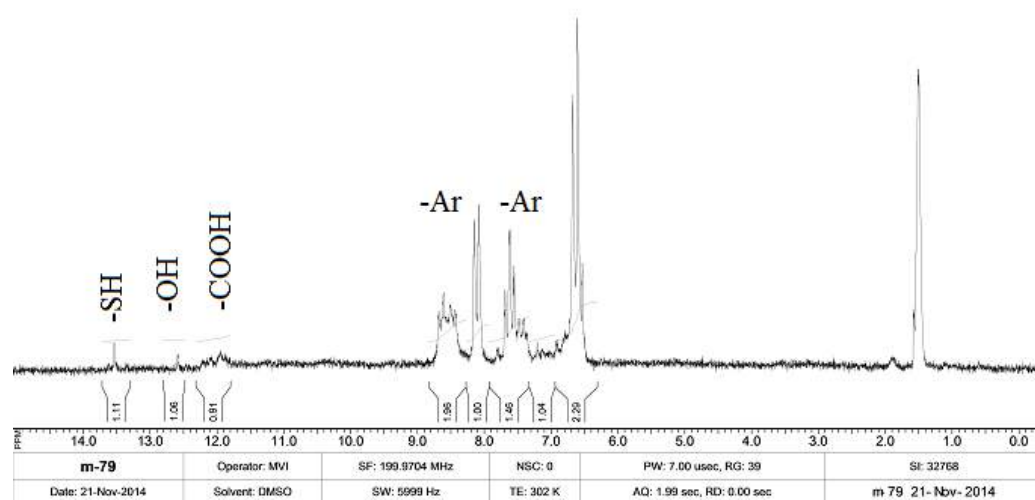


Рис. 3.13. ПМР-спектр 2-гідрокси-4-((3-тіо-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-ілдіазеніл)бензойної кислоти (3.43)

3.6 Опис експериментів

1-R₁-3-(3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовини (3.1-3.9, дод. Б, табл. Б.1). До розчину 0,01 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10-2.12) у 20 мл 1,4-діоксану додають при охолодженні 0,01 моль відповідного ізотіоціанату (метилізотіоціанат, етилізотіоціанат, фенілізотіоціанат). Залишають на 24 год. Осади продуктів реакції відфільтровують, при цьому отримують сполуки (3.1-3.9). Жовті кристалічні речовини, мало розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовано із пропанолу-2.

5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (3.10-3.24, дод. Б, табл. Б.5). До розчину, утвореного нагріванням суміші 0,01 моль відповідного 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10-2.12) і 20 мл кислоти ацетатної, додають 0,01 моль відповідного альдегіду (3-нітробензальдегід, 4-нітробензальдегід, 2-гідроксибензальдегід, 4-хлоробензальдегід, 2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-карбальдегід, 4-метоксибензальдегід, 7-нітро-2-феніл-1,2,3,3а-тетрагідробензо[d]піроло[2,1-*b*]тіазол-1-карбальдегід, 4-гідрокси-3-метокси-5-нітробензальдегід, 2,4-диетоксибензальдегід, 4-етокси-3-метоксибензальдегід, 4-(диметиламіно)бензальдегід, 2-хлорохінолін-3-карбальдегід, 2,3-діметоксибензальдегід, 3-фторбензальдегід, 4-фторбензальдегід). Реакційну суміш залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осади відфільтровують, перекристалізують із кислоти ацетатної або із суміші диметилформамід-вода 1:1. При цьому отримують речовини (3.10-3.24). Синтезовані речовини являють собою кристалічні речовини жовтого (3.10-3.15, 3.17-3.21, 3.23), червоного (3.22, 3.24) або коричневого (3.16) кольору, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіони (3.25-3.33, дод. Б, табл. Б.9). До суміші 0,01 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (3.10-3.15, 3.21, 3.23-3.24) та 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл диметилформаміду по краплях протягом 1 год додають розчин 0,02 моль натрій боргідриду в 15 мл води, не допускаючи розігрівання реакційної суміші вище 35°C, залишають при кімнатній температурі на 24 год, осади відфільтровують. Синтезовані речовини являють собою кристалічні речовини жовтого (2.29-3.31), червоного (3.33) або коричневого (3.25-3.28, 3.32) кольору, малорозчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (3.25-3.33) очищено перекристалізацією із суміші етанол-вода 1:1.

3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлориди (3.34-3.36, дод. Б, табл. Б.13). До охолодженого розчину, утвореного додаванням

0,01 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10-2.12) до 3 мл кислоти хлоридної (рН=2,5) та 3 мл води, при температурі не вище 2⁰С та постійному перемішуванні додають 0,01 моль натрій нітриту. Кінець реакції контролюють за появою синього забарвлення йод крохмального паперу. Осади відфільтровують, при цьому отримують речовини (3.34-3.36). Рожеві кристалічні сполуки, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу речовини (3.34-3.36) очищено перекристалізацією із суміші диметилформаїд - вода 1:1.

2-гідрокси-4-((3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-ілдіазеніл)бензойної кислоти (3.37, 3.40, 3.43, дод. Б, табл. Б.17). До 0,01 моль розчину відповідного 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлориду (3.34-3.36) при перемішуванні поступово додають суміш 0,01 моль саліцилової кислоти та 5 мл 15% розчину натрій гідроксиду. Температура не повинна перевищувати 5⁰С. Через 2 год осад відфільтровують і сушать, при цьому отримують речовини (3.37, 3.40, 3.43). Червоні кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках та розчинах мінеральних кислот. Для аналізу сполуки перекристалізовано із ізопропанолу.

4-((3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл)діазеніл)фенол (3.38, 3.41, дод. Б, табл. Б.17). До 0,01 моль розчину відповідного 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлориду (3.35-3.36) при перемішуванні поступово додають суміш 0,01 моль фенолу та 5 мл 15% розчину натрій ацетату. Температура не повинна перевищувати 5⁰С. Через 2 год осад відфільтровують і сушать, при цьому отримують речовини (3.38, 3.41). Червоні кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках та розчинах мінеральних кислот. Для аналізу сполуки перекристалізовано із ізопропанолу.

4-((4-амінофеніл)діазеніл)-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіони (3.39, 3.42, дод. Б, табл. Б.17). До 0,01 моль розчину відповідного 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлориду (3.35-3.36) при перемішуванні поступово додають суміш 0,01 моль амінобензолу та 5 мл

0,001 н розчину кислоти ацетатної. Температура не повинна перевищувати 5⁰С. Через 2 год осад відфільтровують і сушать, при цьому отримують речовини (3.39, 3.42). Червоні кристалічні речовини, нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках та розчинах мінеральних кислот. Для аналізу сполуки перекристалізовано із ізопропанолу.

За матеріалами, що наведені в даному розділі, опубліковано 4 роботи [160, 183, 184, 185].

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано ефективну методику отримання 1- R_1 -3-(3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин.

2. Проведено цілеспрямований синтез ряду потенційних фармакологічно активних речовин, а саме, 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких розроблено препаративну методику селективного відновлення подвійного зв'язку аліфатичної іліденаміногрупи C=N.

3. Розроблено препаративні методики отримання 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів, при цьому встановлено оптимальні умови проведення реакції діазотування.

4. Взаємодією ряду 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів з азосполучниками отримано ряд 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R_1 -азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

РОЗДІЛ 4

ОБГОВОРЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ 4-АМІНО-5-(2-, 3-, 4-НІТРОФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ. ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ НАЙБІЛЬШ АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ

З метою пошуку біологічно активних речовин, що можуть стати основою малотоксичних лікарських засобів з високими показниками фармакологічної активності 72 синтезовані сполуки було піддано біологічним дослідженням.

Проведено аналіз і узагальнення наукової літератури, що містить інформацію стосовно біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу, які були синтезовані за останні десятиліття [46]. Спираючись на результати, отримані попередніми дослідженнями, звузили спектр видів біологічної дії, а також відібрали класи речовин, вивчення біологічної дії яких мало виявити найактивніші сполуки. Дослідження проводились на гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, актопротекторну, антигіпоксичну, кардіопротекторну, діуретичну, гіпоглікемічну, аналгетичну активності.

Досліди проводились на кафедрі мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. мед. н., доцент Камишний О. М.), кафедрі фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. біол. н., доцент Тржецинський С. Д.), кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. мед. н., професор Білай І. М., дослідження проводив к. фарм. н. Пругло Є.С.), кафедрі фармакології та медичної рецептури (завідувач кафедри д. біол. н., професор Беленічев І. Ф.) та кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету (зав. кафедри д. мед. н., проф. В. Д. Лук'янчук).

4.1 Гостра токсичність синтезованих сполук

Дослідження гострої токсичності проводились на кафедрі фармакології та медичної рецептури (завідувач кафедри д. біол. н., професор Бєленічев І. Ф.).

Дослідження проводили за експрес-методом В. Б. Прозоровського [189] на білих щурах лінії Вістар. Всього показник LD_{50} встановлено для 49 синтезованих сполук. Для визначення LD_{50} похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів використовувались 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Водорозчинні сполуки розчиняли в 1,5 мл дистильованої води і вводили з додержанням правил асептики та антисептики за допомогою шприца внутрішньочеревно [189]. Водонерозчинні сполуки стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонд у шлунок. Спостереження проводились через 24 год.

Проведені досліди показали (дод. В, табл. В.1.), що значення LD_{50} нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів знаходяться в межах 512-1256 мг/кг, і згідно з класифікацією Сидорова І. К. [190] досліджувані сполуки відносяться до малотоксичних або нетоксичних речовин.

На гостру токсичність 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних значною мірою впливає як наявність і характер замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, так і природа замісників за атомом Сульфуру при C_3 -атомі 1,2,4-тріазолового циклу.

Щодо гострої токсичності 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) слід відзначити, що найменшу токсичність має 4-аміно-5-(2-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.10), а найбільшу 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.12).

Алкілування 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) галоїдними алканами – перехід до 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.23) супроводжується значним зниженням токсичності сполук. Слід відзначити, що збільшення числа вуглецевих атомів

алкільного радикалу у 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.23) збільшує показник гострої токсичності сполук даного ряду. Даний факт пояснюється тим, що синтезовані сполуки відносяться до поверхнево активних і збільшення довжини алкільного ланцюга підвищує схильність речовин до адсорбції. З теоретичної точки зору дані сполуки містять у своєму складі неполярний вуглеводневий ланцюг, а також гідрофільну групу. При цьому зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга на одну метиленову групу, відбувається підвищення поверхневої активності та токсичності, що підтверджує правило Траубе [191].

Окиснення 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.14-2.18, 2.20-2.21, 2.23) до відповідних 3-алкілсульфініл-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів (2.24-2.31) знижує гостру токсичність. При цьому слід відзначити, що сполуки, які мають у своєму складі 3-нітрофенільний замісник, проявляють вищу гостру токсичність ніж сполуки, що мають 2-нітрофенільний та 4-нітрофенільний замісник у п'ятому положенні 1,2,4-тріазолового циклу.

Окиснення 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.17, 2.20-2.23) до відповідних 3-алкілсульфоніл-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів (2.32-2.40) також призводить до зниження гострої токсичності, але слід зазначити, що у порівнянні з показниками 3-алкілсульфініл-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів (2.24-2.31) зниження гострої токсичності є менш значним.

При взаємодії 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) з кислотою хлорацетатною – перехід до 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (2.30-2.32) у всіх випадках супроводжується підвищенням гострої токсичності отриманих речовин, що можна пояснити присутністю протону карбоксильної групи, який має подразнюючі властивості. Але слід відзначити, що 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (2.31) більш токсична ніж 2-(5-(2-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (2.30), і в свою чергу обидві токсичніші ніж 2-(5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-

ілтію)ацетатна кислота (2.32), що не збігається з даними щодо аналогічної закономірності виявленої у тіонів (2.10-2.12).

Щодо гострої токсичності солей 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2.44-2.59), вона знаходиться на рівні 750-1150 мг/кг. При цьому солеутворення у більшості випадків супроводжується зниженням гострої токсичності солей відносно вихідних кислот. Виключенням став натрій 2-(5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат (2.52). Слід відзначити, що серед солей найменшу токсичність мають солі з органічними катіонами, а найбільш токсичними виявились натрієві солі кислот, що містять при п'ятому атомі Карбону 1,2,4-тріазолового циклу 4-нітрофенільний або 3-нітрофенільний радикали (2.46, 2.52).

Реакція утворення 2-((4-аміно-5-(2-, 3-, 4-амінофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетонітрилів (2.60-2.62) призводить до значного зниження показників токсичності. При цьому 2-((4-аміно-5-(3-амінофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетонітрил (2.61) більш токсичний ніж 2-((4-аміно-5-(2-амінофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетонітрил (2.60), і в свою чергу обидва більш токсичні ніж 2-((4-аміно-5-(4-амінофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетонітрил (2.62), що збігається з даними щодо аналогічної закономірності, виявленої у кислот (2.30-2.32).

Щодо гострої токсичності 1-R₁-3-(3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин (3.1-3.9), вона знаходиться на рівні 450-700 мг/кг [192-194]. Однак, при взаємодії 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) з відповідними ізотіоціанатами (метилізотіоціонат, етилізотіоціонат, фенілізотіоціонат) чіткої закономірності між структурою та показниками гострої токсичності не виявлено.

Перехід від 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) до 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.10-3.24) супроводжується зміною показника LD₅₀ отриманих речовин. При цьому конденсація 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) з альдегідами ароматичного ряду призводить до появи менш токсичних сполук

(3.10-3.24). Чітких закономірностей при відновленні 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.10-3.15, 3.21, 3.23-3.24) до 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.25-3.33) не виявлено.

Реакція утворення 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів (3.34-3.36) супроводжується підвищенням токсичності. Слід відзначити, що 3-тіо-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлорид (3.36) більш токсичний ніж 3-тіо-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлорид (3.35), і в свою чергу обидва більш токсичні ніж 3-тіо-5-(2-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлорид (3.34), що збігається з даними щодо аналогічної закономірності, виявленої у тіонів (2.21-2.12). Подальша реакція утворення азобарвників 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₁-діазеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.37-3.43) призводить до значного підвищення токсичності отриманих сполук.

4.2 Дослідження протимікробної активності синтезованих речовин

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

Дослідження протимікробної і протигрибкової активності нових сполук проводили *in vitro* методом «серійних розведень» на рідкому поживному середовищі [195]. Усього досліджено бактеріо- і фунгістатичну дію 17 синтезованих речовин. Як поживне середовище використовувався амінопептид, попередньо розбавлений водою, рН середовища – 7,2. Мікробне навантаження для бактерій $2,5 \cdot 10^5$ клітин 18-годинної культури в 1 мл середовища. Максимальна із досліджених концентрацій 400 мкг/мл. Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН 6,5–6,7). 500000 репродуктивних тілець в 1 мл.

Протимікробну і протигрибкову активність оцінювали за методом мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБСК) хімічної речовини в мкг/мл [196]. Як еталон порівняння використовували етакридину лактат.

Вивчення протимікробної і протигрибкової активності проводили на окремих тест-культурах мікроорганізмів, представниках як грампозитивної, так і грамнегативної мікрофлори (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Штами мікроорганізмів

1	Staphylococcus aureus 209-P	Стафілокок золотистий 209-P
2	E. coli 675	Кишкова паличка 675
3	Candidaalbicans	Дріжджовий грибок
4	Ps. Aeruginosa 165	Синьогнійна паличка 165

На протимікробну і протигрибкову активність досліджували 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.12), 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (3.16-3.24), 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіони (3.31-3.33), 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатну кислоту (2.32), солі 2-(5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислот з органічними основами (2.53, 2.55, 5.58).

Результати дослідження [197] протимікробної і протигрибкової дії похідних 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів наведені в дод. В, табл. В.2.

При дослідженні протимікробної і протигрибкової активності серед похідних 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, їх N- і S-заміщених цікаво було простежити вплив введення замісників як по тіонній групі, так і по аміногрупі.

Так, у порівнянні з 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоном (2.12), усі сполуки, що мають замісники по аміно групі виявились більш активними ніж 3-тіопохідні 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів. Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок: перехід від тіону до відповідної кислоти не супроводжується зміною протимікробної активності. Серед солей

2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (2.32) не виявлено речовин з протимікробною активністю.

У ряду 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.16-3.24) протимікробна активність майже всіх сполук перевищує активність 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.12) та знаходиться на рівні еталону порівняння. Відновлення подвійного зв'язку і перехід до 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.31-3.33) не супроводжується зміною біологічної дії відносно індикаторних культур мікроорганізмів.

Серед досліджених сполук найбільшу увагу привертає 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол (3.21), що за своєю дією дорівнює активності етакридину лактату відносно *Candida albicans* та значно перевищує еталон порівняння щодо *E. coli* та *Staphylococcus aureus*. За результатами проведених досліджень, дану речовину можна рекомендувати для поглибленого вивчення.

Наукову новизну щодо протимікробної та протигрибкової активності синтезованих сполук підтверджено патентом України [198].

4.3 Вивчення діуретичної дії нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Досліди діуретичної активності проводились на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. мед. н., професор Білай І. М., дослідження проводив к. фарм. н. Пругло Є. С.).

Вивчення впливу на функцію нирок нових 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених було проведено на білих безпородних щурах масою 160-210 г за методом Є. Б. Берхіна [199]. На діуретичну активність вивчено 22 синтезовані речовини. Для дослідження сечогінної дії використовували серії тварин по 7 щурів у кожній групі. При

вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному харчовому раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували протягом двох годин без їжі і води. Потім щурам вводили в шлунок за допомогою зонда досліджувані речовини у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням в кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали щогодини протягом 4 год. Як препарат порівняння було використано гіпотіазид [200].

Водорозчинні сполуки вводили інтраперитонально з урахуванням правил асептики та антисептики, водонерозчинні – перорально у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Сполуки вводилися в дозі 1/10 від ЛД₅₀. Кількість сечі враховували через кожну годину протягом 2-ї і 4-ї год. Кількість сечі, що виділила контрольна група тварин (яка не отримувала дослідних сполук), приймали за 100%.

Дослідження та аналіз отриманих експериментальних даних проводили в порівнянні з еталонним діуретином гіпотіазидом. Результати проведених експериментальних досліджень наведені в дод. В, табл.В.3.

На діуретичну активність 5-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних значною мірою впливає як наявність і характер замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, так природа замісників за атомом Сульфуру при С₃-атомі 1,2,4-тріазолового циклу.

Серед усіх похідних найбільші показники діуретичної активності були виявлені у сполук, що мають 4-нітрофенільний замісник у п'ятому положенні 1,2,4-тріазолового циклу, у порівнянні з речовинами, що мають 2-нітрофенільний та 3-нітрофенільний замісники. Щодо антидіуретичної активності 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених, слід відзначити, що найбільш активними виявились 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіони та 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіони, причому відновлення подвійного зв'язку призводить до незначного, але все ж таки підвищення активності.

Алкилування 4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10-2.12) галоїдними алканами – перехід до 3-алкілтіо-4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.15, 2.17) супроводжується підвищенням діуретичної дії. Слід відзначити, що збільшення числа вуглецевих атомів алкільного радикалу у 3-алкілтіо-4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.15, 2.17) зменшує показник даної фармакологічної активності, що можна пояснити зменшенням розчинності у воді. Окиснення 4-аміно-5-(2-,4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10, 2.12) до відповідних 4-аміно-5-(2-,4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів(2.32, 2.39-2.40) знижує діурез у щурів порівняно слабкіше.

Перехід до 2-((4-аміно-5-(2-, 3-, 4-амінофеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів супроводжується значним підвищенням показників діуретичної активності.

Взаємодія 4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.11) з хлорацетатною кислотою – перехід до 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти супроводжується підвищенням діуретичної активності отриманих речовин. Утворення солей 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот завжди супроводжується підвищенням діуретичної активності сполук (2.44, 2.47, 2.50-2.51, 2.55). Слід відзначити, що ряд солей (2.47, 2.50-2.51, 2.55) мають показники досліджуваної дії, вищі за активність гіпотіазиду.

Найбільш активним серед досліджуваних речовин є 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрил (2.65) та 2-гідроксиетиламоній 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.55), які можна рекомендувати для поглибленого вивчення.

Наукову новизну даного виду дії підтверджено заявками на отримання патентів України на корисну модель [201, 202].

4.4 Обговорення антиоксидантної активності нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

У зв'язку з тим, що більшість досліджених літературних джерел містять інформацію стосовно антиоксидантної дії похідних 1,2,4-тріазолу [1-7], що в подальшому трансформуються в цитопротекторні (церебро- і нейро-, а також гепатопротекторні) властивості [1, 2], на одному з перших етапів біологічного скринінгу вирішили приділити увагу саме даному виду біологічної дії.

Дослідження антиоксидантної активності (АОА) синтезованих сполук проводили на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету (зав. кафедри д. мед. н., проф. В. Д. Лук'янчук) *in vitro* методом неферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення (ВРО) [203-205]. Всього антиоксидантну дію досліджено для 21 синтезованої речовини. Антиоксидантну активність оцінювали за концентрацією ТБК-реактивів. Контрольну пробу готували аналогічно, але без додавання досліджуваних сполук. В якості еталону порівняння використовували вітамін Е.

Враховуючи, що за вищевказаним методом активність речовин встановлюють за їх здатністю утворювати комплекси з іонами феруму, інгібуючи процеси їх окиснення, на дослідження відібрані сполуки, що є потенційними комплексоутворювачами, а саме, речовини із вільними тіо-, гідрокси-, карбоксильними групами та їх структурні аналоги. Крім того, слід не забувати про здатність атомів Нітрогену гетероциклічного походження до комплексоутворення.

Результати антиоксидантної активності синтезованих речовин наведені в таблиці В.4. Похідні 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (дод. В, табл. В.4) проявляють АОА, причому на даний вид активності значним чином впливають замісники по ядру 1,2,4-тріазолу.

Сполуками лідерами в даному ряді є 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.12) та 2-(5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (2.43).

Алкілування тіонів галогеналканами (речовини 2.16, 2.17, 2.19) призводить до зниження досліджуваної дії. Але до виявлених вище закономірностей відносно залежності АОА від будови сполук слід додати, що

зменшення вуглецевого ланцюга алкільного радикалу призводить до збільшення активності сполук. Так, 5-(4-нітрофеніл)-3-пропілтіо-1,2,4-тріазол-4-амін (2.19) за своєю активністю дорівнює дії еталону порівняння вітаміну Е. Слід також відзначити, що окиснення 3-гептилтіо-4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолу (2.16) до відповідно 3-гептилсульфініл-4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолу (2.26) та 3-гептилсульфоніл-4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолу (2.35) призводить до незначного, але підвищення досліджуваної дії.

Відомо [46, 206], що кислоти, похідні 1,2,4-тріазол-3-тіонів, а також їх солі мають високі показники фармакологічної активності, у тому числі й антиоксидантну активність [207]. Тому на одному з перших етапів фармакологічного скринінгу вирішили перевірити на даний вид активності 2-(5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти (2.42, 2.43). Результати АОА наведені в дод. В, табл. В.4.2-(5-(4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (2.43) має високі показники АОА і значно перевищує активність еталону порівняння.

Водорозчинні солі 2-(5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (2.45, 2.46, 2.54, 2.56, 2.59) є також досить активними речовинами. Найбільш активним виявився натрій 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (2.46).

Щодо антиоксидантної активності 1- R_1 -3-(3-тіо-5-(2-, 3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин (3.1, 3.5), слід відзначити, що вона знаходиться на рівні еталону порівняння. АОА 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.13, 3.14, 3.25) перевищує показники еталону порівняння.

Підсумовуючи отримані результати, слід припустити, що АОА сполук залежить як від реакційних центрів, що можуть призводити до комплексоутворення з молекулою окиснювача (в нашому випадку це ферум ІІ хлорид), так і від замісників по 1,2,4-тріазоловому циклу, а також радикалів при атомі Сульфуру. Найвищі показники мають речовини, що містять вільні SH - групи (тіони), а також речовини з вільною чи зв'язаною з катіоном карбоксильною групою (кислоти і солі).

Наукову новизну щодо антиоксидантної активності синтезованих сполук підтверджено патентом України [208] та заявкою на отримання патенту [209].

4.5 Дослідження антигіпоксичної активності синтезованих сполук

Гіпоксія є складним функціонально-метаболічним порушенням, в основі якого лежить зниження доставки та утилізації кисню в клітинах організму. В даний час для лікування гіпоксії критичних станів все частіше використовують препарати метаболічної дії, до яких відносяться антиоксиданти і антигіпоксанти [20, 45]. Більшість препаратів, на ряду з антиоксидантним ефектом роявляють також антигіпоксичну дію. Так, наприклад, антигіпоксичний ефект Лімонтару, Кверцетину, Мексидолу, пов'язані з їх антиоксидантними властивостями, оскільки порушення окислювально-відновного гомеостазу також лежить в основі гіпоксичного синдрому [20, 45]. Саме тому, доцільно було вивчити синтезовані сполуки, що проявили високий антиоксидантний ефект також і на наявність антигіпоксичних властивостей.

Дослідження антигіпоксичної активності проводились на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. мед. н., професор Білай І. М.).

Антигіпоксичну активність нових похідних 1,2,4-тріазолу вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням щурів у скляні банки однакового об'єму (1330 мл), що герметично закривали і перевертали вверх дном та ставили у кювету з водою для попередження надходження повітря [210]. В якості препарату порівняння в дослідженнях був використаний пентоксифілін в дозі 100 мг/кг, високі показники антигіпоксичної дії якого було встановлено раніше [211].

Препарат порівняння пентоксифілін та досліджувані речовини вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Усього антигіпоксичні властивості встановлено для 15 нових сполук. Дію кожної

речовини вивчали на 7 тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки вводили в дозі 1/10 від LD₅₀.

З аналізу результатів досліджень (дод. В, табл. В.5) було встановлено [212], що серед нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів практично відсутні сполуки, які посилювали гіпоксичні процеси, викликані умовами проведення експерименту. Однак, антигіпоксична активність синтезованих сполук знаходиться на рівні активності пентоксифеліну або незначно нижча. При цьому слід також відзначити сполуки 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл-іміно)метил)фенол (3.13) та 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін (2.39), що проявили вищий антигіпоксичний ефект ніж еталон порівняння.

Наукову новизну щодо антигіпоксичної активності синтезованих сполук підтверджено патентом України [213].

4.6 Вивчення актопротекторної активності синтезованих сполук

Дослідження актопротекторної активності проводились на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. мед. н., професор Білай І. М.).

Дослідження актопротекторної активності [171, 214, 215] синтезованих сполук проведене на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. при вивченні актопротекторної активності був використаний метод примусового плавання з навантаженням в 10% від ваги щура [216]. Навантаження фіксували у основи хвоста тварин. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-ти секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиночі в ємність великого розміру з величиною слою води, що перевищує 60 см. Температура води складала 24-26⁰С. Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння – Інозин вводили внутрішньочеревно за 20 хв до початку занурення тварин в дозі 100 мг/кг. Час запливу реєстрували в секундах.

Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які отримували внутрішньочеревно фізіологічний розчин за 20 хв до занурення.

На актопротекторну активність досліджували 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.10-2.12), 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазоли (2.13-2.23), 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазоли (2.38, 2.40), 5-(2-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (3.12, 3.18, 3.20, 3.24), 5-(4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіон (3.33), 5-(2-нітрофеніл)-4-(R₁-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіон (3.37). Всього актопротекторну дію встановлено для 22 нових сполук.

Результати досліджень (дод. В, табл. В.6) свідчать про досить високу актопротекторну активність сполук у порівнянні з Інозином. З аналізу отриманих даних можна відзначити деякі закономірності відносно залежності актопротекторної активності від хімічної структури сполук. Так, серед 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) найбільшу актопротекторну активність має 4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.11).

При алкілуванні тіонів отримано більш активні сполуки 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазоли (2.13-2.23), причому зі збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга збільшується активність. Окоснення до відповідних 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.38, 2.40) не виявило підвищення актопротекторної активності, а навпаки, у деяких випадках зменшило її.

Встановлено, що перехід від 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12) до 5-(2-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.12, 3.18, 3.20, 3.24) майже в усіх випадках супроводжується підвищенням досліджуваної активності. Слід звернути увагу на 4-((2,3-диметоксибензіліден)аміно)-5-(2-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (3.12) та 4-(4-(диметиламіно)бензіліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (3.18), що значно перевищують активність еталону порівняння.

Наукову новизну щодо актопротекторної активності синтезованих сполук підтверджено патентами України [217, 218].

З метою розширення теоретичного матеріалу, що стане в нагоді при створенні потенційних ліків, на основі результатів дослідження гострої токсичності та актопротекторної активності встановлено закономірність хімічна будова-фармакологічна дія.

З результатів видно, що зі збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга збільшуються показники токсичності та актопротекторної активності. Даний факт можна пояснити тим, що синтезовані сполуки відносяться до таких, що мають бути поверхнево активними. З теоретичної точки зору дані сполуки містять у своєму складі неполярний вуглеводневий ланцюг, а також гідрофільну групу. При цьому зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга на одну метиленову групу за правилом Траубе [191] має відбуватися підвищення поверхневої активності, біодоступності та фармакологічної активності й токсичності. Для підтвердження даного припущення вирішили визначити здатність синтезованих речовин до адсорбції і підтвердити чи спростувати вищезначені теоретичні припущення.

На основі проведених досліджень чітко видно, що наше припущення щодо підвищення поверхневої активності, біодоступності та фармакологічної активності й токсичності зі збільшенням довжини вуглецевого ланцюга на одну метиленову групу вірне. Винятком є лише сполуки 2.21 та 2.23, що проявляють меншу актопротекторну активність, незважаючи на високі показники адсорбції. Однак даний факт пояснюється низькою розчинністю сполук 2.21 та 2.23 у воді.

4.7 Обговорення жарознижуючої активності нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Дослідження жарознижуючої активності проводились на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. мед. н., професор Білай І. М.).

Дослідження жарознижуючої активності нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону проведене на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. Експериментальну лихоманку відтворювали шляхом введення 2,4-дінітрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилування) в дозі 20 мг/кг [203].

Досліджувану речовину вводили через 0,5 год ($T_{0,5}$) після введення 2,4-ДНФ, фіксували ректальну температуру тіла протягом 1 год (T_1). Початкову ректальну температуру (T_0) реєстрували до внутрішньочеревинної ін'єкції 2,4-ДНФ. В якості еталонного препарату порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг. Результати досліджень наведено в дод. В, табл. В.7.

Жарознижуючу дію вивчено для 10 синтезованих сполук. Результати досліджень [221] оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням у тому числі стандартного пакету програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISRICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t -критерію Стьюдента. Використовувалися 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень - $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Результати досліджень свідчать про досить високу жарознижуючу активність сполук у порівнянні з кислотою ацетилсаліциловою. Ретельний аналіз отриманих даних дозволяє відзначити деякі закономірності відносно залежності жарознижуючої активності від хімічної структури сполук. Так, жарознижуюча активність 4-аміно-5-(3-, 4-нітрофеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.11-2.12) знаходиться на рівні еталону порівняння, а перехід до відповідних 5-(4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.16, 3.24), 5-(4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.31-3.32), а також 2-(5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (2.42-2.43) та їх солей (2.51-2.52) майже в усіх випадках призводить до значного посилення досліджуваної фармакологічної активності сполук. Серед досліджених сполук особливу увагу слід звернути на 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-

тріазол-4-іламіно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол (3.31), що вдвічі перевищує показники еталону порівняння.

Наукову новизну щодо жарознижуючої активності синтезованих сполук підтверджено патентом України [220].

4.8 Дослідження гіпоглікемічної дії синтезованих речовин

Дослідження гіпоглікемічної активності проводились на кафедрі фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д. біол. н. Тржецинський С. Д.).

Можливу гіпоглікемічну активність нових речовин оцінювали за змінами концентрації глюкози крові тварин після її одноразового введення [221]. Усього встановлено гіпоглікемічні властивості 8 синтезованих речовин.

В якості тест-системи були використані щури-самці лінії Wistar, масою 180-200г, які утримувались у стандартних умовах віварію. Тварини були розділені на групи по 6 піддослідних у кожній (n=6).

Скринінг проводили на тваринах, які протягом тижня отримували стандартний корм з достатньою кількістю вуглеводів, у зв'язку з тим, що виразність цукрознижуючого ефекту препаратів у інтактних тварин також залежить від характеру харчування. Для того, щоб знівелювати вплив їжі на всмоктування досліджуваної речовини, їх залишали голодними протягом ночі.

Речовину, що досліджується, вводили перорально за допомогою зонда у вигляді водного розчину або тонкодисперсної водної емульсії, стабілізованої твіном-80, у випадку нерозчинності сполуки у воді. Доза кожної сполуки складала 1/10 від її молекулярної маси.

Визначення глюкози в крові проводилось з використанням експрес-аналізатора глюкометра «Gamma mini». Проби крові для аналізу брали із хвостової вени до та через 2, 4, 6, 8 год після введення речовини.

Для проведення експерименту також були сформовані контрольна група тварин, яка отримувала плацебо – воду дистильовану в еквівалентній кількості,

та групу, якій вводили цукрознижуючий препарат, похідне сульфонілсечовини 3 покоління – глімепірид (4 мг/кг), що максимально наближається до нових речовини за структурою.

Результати випробувань наведені в дод. В, табл. В.8.

На гіпоглікемічну активність досліджували 3-алкілноніл-4-аміно-5-(3-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол (2.17), солі 2-(5-(2-, 3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2.44-2.45, 2.47), 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіони (3.13, 3.20-3.21) та 4-((3-тіо-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл)діазеніл)фенол (3.38).

Під час дослідження гіпоглікемічної дії нових похідних 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів цікаво було простежено вплив введення замісників по тіонній і аміно групі, а також вплив замісника при С₅ атомі 1,2,4-тріазолового циклу. У результаті досліджень встановлено, що сполук, які мають у структурі молекули 4-нітрофенільний замісник у п'ятому положенні 1,2,4-тріазолового циклу виявляють більші показники гіпоглікемічної активності у порівнянні з речовинами, що мають 2-нітрофенільний та 3-нітрофенільний замісники.

Серед досліджених сполук найбільшу увагу привертають 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл-іміно)метил)фенол (3.13) та ферум(II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат (2.47), що за своєю дією перевищують еталон порівняння.

Наукову новизну щодо гіпоглікемічної активності синтезованих сполук підтверджено патентами України [222, 223].

4.9 Вивчення кардіопротекторної активності 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін гідрохлориду

Серед синтезованих речовин, що виявили позитивну антигіпоксичну дію, для подальших поглиблених досліджень було відібрано найбільш активну сполуку, а саме, 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін (2.39),

показники якого при цьому також перевищили еталон порівняння (вітамін Е) за антиоксидантними властивостями [224, 225]. Оскільки в даний час для корекції станів, що супроводжуються ендотеліальною дисфункцією, перспективними вважаються препарати, що володіють антиоксидантною та антигіпоксичною дією, було запропоновано вивчення кардіопротекторної дії 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну (2.39) у вигляді гідрохлориду.

Дослідження кардіопротекторної активності [224] проводились на кафедрі фармакології та медичної рецептури (завідувач кафедри д. біол. н., професор Бєленічев І. Ф.). Експериментальні дослідження проведено згідно з «Методичними рекомендаціями з доклінічного вивчення потенційних лікарських засобів з кардіопротекторною активністю» [221, 226, 227].

Усі маніпуляції було проведено згідно з положенням про використання тварин у біомедичних дослідах (Страсбург, 1986р., зі змінами, внесеними у 1998р.) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), які узгоджено з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою» [228]. Досліди було виконано на 50 щурах лінії Вістар масою 170-180г, отриманих із розплідника Інституту фармакології та токсикології АМН України. Тривалість карантину (акліматизаційного періоду) для всіх тварин становила 14 днів [228]. Досліди проводили на моделі гострого інфаркту міокарда у щурів. Інфаркт міокарда (ІМ) моделювали поетапним введенням ізадрину та пітуїтрину за схемою: пітуїтрин – 0,5 Од/кг – внутрішньочеревно, через 20 хв. ізадрин 100 мг/кг – підшкірно, через 6 год ін'єкцію ізадрину повторили та через 24 год вводили обидва реагенти в тих самих дозах [221, 227, 229]. У роботі було використано пітуїтрин для ін'єкцій виробництва АВ «Endokrininiai» (Литва) та ізадрин виробництва ВАТ «Нижфарм» (Російська Федерація). Ця модель відтворює малоосередковий інфаркт міокарда. Тварин виводили з експерименту через 60 хв. після останньої ін'єкції ізадрину під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Кардіопротекторну активність 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну гідрохлориду оцінювали

за зниженням летальності, покращенням показників ЕКГ, зниженням гіперферментемії кардіо специфічних ізоензимів, підвищенням активності антиоксидантних ферментів та зниженням маркерів оксидантного стресу. Крім того, кардіопротекторну активність оцінювали за станом системи оксиду нітрогену міокарда. Досліджувану сполуку вводили тричі на добу паралельно з формуванням інфаркта внутрішньочеревно за 30 хв. до ін'єкції пітуїтрину та ізадрину: у дозі 50 мг/кг. Референс-препарат мілдронат вводили у дозі – 100 мг/кг [230].

У кожній групі було по 10 тварин. У тварин реєстрували ЕКГ шляхом накладання на кінцівки голчатих електродів згідно з загальноприйнятою схемою у стандартних відведеннях під тіопентал – натрієвим наркозом (40 мг/кг). Аналіз ЕКГ було проведено комп'ютерним аналізатором CardioCom-2000plus (ХАІ-медіка, Україна). В якості електрокардіографічного критерію ефективності противоішемичної дії препаратів використовувався метод ЕКГ картування з розрахунком показників сумарного ступеня зміщення сегмента ST відносно ізолінії ($\Sigma_{\Delta}ST$). Про ішемічне пошкодження міокарда свідчила геперферментемія серцевого ізоензимукреатинфосфокінази (МВ-КФК). Активність МВ-КФК в сироватці крові визначали після хроматографічного розділення, оптичним тестом Варбурга.

Тканини серця гомогенізувались на холоді, у сольовому ізотонічному середовищі (0,15М КСІ) при температурі +4°C, за допомогою скляного гомогенізатора, в співвідношенні тканина – сольовий розчин 1:20. Потім за температури (+4°C) методом диференціального центрифугування на рефриджераторній центрифусі Sigma 3-30k (Німеччина) виділяли цитозольну фракцію. Для очищення цитозольної фракції від великих клітинних фрагментів попередньо проводилось центрифугування протягом 7 хв за 1000 g, після чого супернатант повторно центрифугували протягом 20 хв за 17000 g [231].

Безбілковий екстракт отримували додаванням точної наважкигомогенату серця в хлорну кислоту (0,6 М) з наступною нейтралізацією 5,0М калій карбонатом [231]. Для оцінки інтенсивності оксидантного стресу в міокарді

визначали маркери окисної модифікації білку – альдегідфенілгідрозони (АФГ) та карбоксифенілгідрозони (КФГ). Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю глутатіонпероксидази (ГПР). Про продукцію NO свідчив вміст його стабільних метаболітів – нітратів цитозольної фракції гомогенату серця [221, 232-235].

Аналіз нормальності розподілення оцінювали за критеріями Колмогорова-Смірнова (D) та Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W), якому віддавали перевагу. У випадку розподілу, який відрізнявся від нормального аналізу порядкових змінних, використовували U-критерій Mann-Whitney для 2-х незв'язаних виборок, для більшого числа виборок – критерій Kruskal-Wallis H з подальшими порівняннями по Games-Howell. Якщо кількість груп становила 2, статистичну значимість розрізнення оцінювали за допомогою гетероскедастичного t-критерію Gosset U. для незв'язаних груп з поправкою Бонферроні.

Дані подано у вигляді середньої та стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення. Результати дослідження оброблено із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA[®] for Windows 6.0» (StatSoftInc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Окремі статистичні процедури й алгоритми реалізовано у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистичними значущими вважали розрізнення при $p < 0,05$.

Експериментальний інфаркт міокарда (ІМ) у тварин характеризувався збільшенням ЧСС у порівнянні з інтактною групою. Разом з цим, враховуючи особливості експериментальної моделі та дифузний характер ішемічного пошкодження міокарда, було виявлено збільшення сегмента ST від ізоліній (дод. В, табл. В.9). У групі невеликих тварин з ІМ (контроль) загинуло 40 % тварин.

У сироватці крові тварин реєструвалася гіперферментемія МВ-КФК, що свідчило про ішемічне пошкодження мембран кардіоцитів. Введення

3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну гідрохлориду та референс-препарату мілдронату призводило до зменшення смертності тварин під час загострення ІМ, а також зниження ішемічного пошкодження міокарда. Отже, у групах тварин з ІМ, які отримували лікування, спостерігалось цілком певне зменшення підсумованого відхилення ST від ізолінії та зниження активності МВ-КФК у сироватці крові. 3-(4-Нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін продемонстрував кардіопротекторну активність, яка за силою перевершує ефективність референс-препарату мілдронату.

Загальновідомо, що ішемія супроводжується утисканням антиоксидантної системи та розвитком оксидантного стресу [229, 236-238]. Під час моделювання ІМ спостерігалось пригнічення активності ГПР і підвищення рівня маркерів окислювальної модифікації білка АФГ і КФГ у міокарді (дод. В, табл. В.10).

Введення 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну гідрохлориду та мілдронату виявляло значний антиоксидантний ефект, що спостерігалось в підвищенні активності ГПР та зниженні маркерних продуктів – АФГ та КФГ в цитозолі міокарда. При чому під час зниження маркеру ОМБ-КФГ 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін гідрохлорид цілком певно мав перевагу над мілдронатом. Моделювання інфаркту міокарда призводило до утискання процесів синтезу оксиду азоту, який виконував в умовах ішемії міокарда роль ендотеліопротекторного й кардіопротекторного фактору [232, 237-239], про що свідчить зниження продукції стабільних метаболітів оксиду азоту – нітратів (дод. В, табл. В.10). 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін гідрохлорид виявляє протекторну дію на систему оксиду азоту в умовах ішемії. Введення тваринам з інфарктом міокарда 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну гідрохлориду призводить до збільшення продукції NO, про що свідчило підвищення вмісту нітратів. Щодо ступеня впливу на приріст нітратів, досліджувана сполука цілком певно має перевагу над мілдронатом [236-238]. Однак, NO-залежні механізми кардіопротекторної дії 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну вимагають додаткових досліджень.

Наукову новизну щодо кардіопротекторної активності досліджуваної сполуки підтверджено патентом України [240].

4.10 Розробка лабораторних методик постадійного синтезу 4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу гідрохлориду

Лабораторні методики постадійного синтезу 4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу гідрохлориду розроблені та затверджені фахівцями підприємства ПАТ «Біолік» (м. Ладижин) під керівництвом технічного директора, О. М. Мащенко (дод. Д.1).

Лабораторні методики постадійного отримання містять інформацію щодо характеристики готового продукту, його найменування, формул (емпіричної та структурної), молекулярної маси, фізико-хімічних властивостей і констант, галузі застосування, технічних вимог, характеристики вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів, опису технологічного процесу, норм витрат сировини і матеріалів, короткої характеристики відходів виробництва.

4.11 Розробка проектів технічних умов напівпродуктів отримання та субстанції 4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу гідрохлориду

Проекти технічних умов на 4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу гідрохлорид (чистий) (ТУ У 24.1- 00479712-002:2014) розроблені та затверджені фахівцями підприємства ПАТ «Біолік» (м. Ладижин) під керівництвом технічного директора, к. х. н. Бобровського В. І. Усі вищеперераховані речовини виробляються на підприємстві ПАТ «Біолік» як реактиви для синтезу (дод. Д.2).

Проекти технічних умов на кожен продукт містять інформацію щодо галузі застосування продукту; формул (емпіричної та структурної); нормативних посилань на ГОСТИ та ДСТУ, технічних вимог, вимог щодо

безпеки і охорони довкілля, правил приймання продукції, методів випробувань на чистоту, вимог щодо транспортування та зберігання продукції, гарантій виробника, а також мають лист реєстрації змін і пояснювальну записку.

4.12 Розробка проекту «Методів контролю якості субстанції для виготовлення стерильних лікарських форм», що містить 4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу гідрохлорид

Розробку проекту «Методів контролю якості субстанції для виготовлення стерильних лікарських форм», що містить 4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу гідрохлорид проводили спільно з кафедрою аналітичної хімії ЗДМУ (зав. кафедри д. фарм. н., професор Васюк С. О.) та кафедрою стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (завідувач кафедри д. фарм. н., професор Ветютнева Н. О.) (дод. Д.3).

Найменування пунктів, що підлягали стандартизації, були наступні: опис субстанції, розчинність, ідентифікація, прозорість розчину, кольоровість розчину, рН, кристалічність, кількісне визначення, супутні домішки, залишкові розчинники, мікробіологічна чистота, термін придатності.

Відповідно до «Методів контролю якості субстанції для виготовлення стерильних лікарських форм», що міститимуть морфоліній 4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу гідрохлорид ідентифікацію субстанції проводять методом ІЧ-спектрофотометрії (ДФУ 2.2.24), кількісне визначення - неводним потенціометричним титруванням, або за альтернативною методикою – методом рідинної хроматографії з внутрішнім стандартом (ДФУ 2.2.29).

Випробування на супутні домішки проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ 2.2.29) з мас детектуванням. Залишкові розчинники визначають методом газової хроматографії (ДФУ 2.2.28).

За результатами досліджень біологічної активності отриманих речовин опубліковано 22 наукові роботи [192-194, 197, 198, 200-204, 20, 209, 212-215, 217-220, 222-225].

ВИСНОВКИ

1. Досліджено гостру токсичність 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних, при цьому LD_{50} досліджуваних сполук знаходиться в межах 512-1256 мг/кг.

2. Під час вивчення біологічної дії нових синтетичних похідних 1,2,4-тріазолу знайдені речовини з високими показниками протимікробної (3 з 17), антиоксидантної (14 з 21), антигіпоксичної (2 з 15), діуретичної (5 з 22), актопротекторної (12 з 23), гіпоглікемічної (3 з 10) та жарознижуючої (4 з 10) дії.

3. Встановлені закономірності впливу наявності й характеру радикалів у положенні 5- ядра 1,2,4-тріазолу, а також замісників за атомами Нітрогену аміногрупи і Сульфуру похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме:

– найбільш токсичними у більшості випадків виявились сполуки, що мають у своєму складі 4-нітрофенільний замісник, при цьому 4-нітропохідні 1,2,4-тріазолу мають вищі показники діуретичної та антиоксидантної активності у порівнянні з 2-нітро- та 3-нітропохідними;

– алкілування тіонів галоїдними алканами призводить до зниження токсичності, підвищення діуретичної та актопротекторної дії;

– збільшення довжини вуглеводневого ланцюга підвищує актопротекторну дію, що пояснюється збільшенням адсорбційної зданості, а також до підвищення токсичності та зниження діуретичної активності сполук, що корелюється з результатами розчинності;

– окиснення 3-алкілтіопохідних 1,2,4-тріазолу призводить до зниження показників токсичності та діуретичної активності, натомість підвищує антиоксидантну дію;

– алкілування тіонів кислотою хлорацетатною підвищує діуретичну, антиоксидантну та актопротекторну активності;

– серед N-заміщених високі показники протимікробної дії вивлені у 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

4. Під час дослідження біологічної активності для поглибленого вивчення рекомендовано малотоксичний 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін гідрохлорид, для якого підтверджено високі показники антиоксидантної, антигіпоксичної та кардіопротекторної активності і запропоновано потенційний механізм дії.

5. Для 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін гідрохлориду розроблені та затверджені проекти лабораторних методик синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також «Методів контролю якості» на субстанцію.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить експериментальне вирішення важливої наукової задачі з пошуку малотоксичних і високоефективних сполук на основі цілеспрямованого синтезу 96 нових 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S- заміщених, для яких розроблені препаративні методики синтезу, вивчені фізико-хімічні властивості, встановлено будову та індивідуальність. Вивчення біологічної активності дозволило встановити закономірності «будова-дія», а також запропонувати для поглибленого вивчення малотоксичний 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін гідрохлорид як потенційний антиоксидант і антигіпоксанти з кардіопротекторними властивостями, для якого запропоновано потенційний механізм дії і розроблені та затверджені проекти лабораторних методик синтезу, технічних вимог, а також МКЯ на субстанцію.

1. Розроблено препаративні методики отримання 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких уперше проведено аналіз кількісного вмісту таутомерних форм, визначено зв'язок структури з УФ- та мас-спектрами, при цьому встановлено, що в нативному стані переважає тіонна форма (97%), що при підвищенні рН зменшується в бік тіолу.

2. Проведені квантово-хімічні розрахунки дали змогу визначити нуклеофільні центри, спрогнозувати і провести подальші реакції електрофільного заміщення, у результаті чого синтезовано ряд 3-алкіл(нітрилометил)тіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів, для частини з яких визначено величини поверхневої відносної адсорбції. Встановлено, що зі збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга адсорбційна здатність речовин збільшується.

3. Вивчено реакції окиснення атому Сульфуру 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів до чотири- та шестивалентного стану.

4. Розроблені прості у виконанні методики синтезу 2-(4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей, для яких

встановлено закономірності впливу замісників на кислотно-основні властивості, що дало змогу спрогнозувати, що речовини даного ряду при їх пероральному застосуванні будуть більш активно всмоктуватись в шлунку або товстому кишківнику.

5. Запропоновано ефективну методику отримання 1-R₁-3-(3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин, 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензилденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких розроблено препаративну методику селективного відновлення аліфатичної C=N-групи. Також розроблено препаративні методики отримання 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазоній хлоридів, при цьому встановлено оптимальні умови проведення реакції діазотування та подальшого азосполучення.

6. Підтвердження будови, встановлення індивідуальності та чистоти отриманих речовин та потенційної субстанції проведено комплексним використанням хімічних перетворень, зустрічного синтезу, елементного аналізу, ІЧ-, УФ-спектрофотометрії, ПМР-спектрометрії, ТШХ, ВЕРХ-МС.

7. Під час вивчення гострої токсичності нових 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних встановлено, що їх LD₅₀ знаходиться в межах 512-1256 мг/кг, при вивченні біологічної дії 72 сполук знайдені речовини з високими показниками протимікробної (3 з 17), антиоксидантної (14 з 21), антигіпоксичної (2 з 15), діуретичної (5 з 22), актопротекторної (12 з 23), гіпоглікемічної (3 з 10) та жарознижуючої (4 з 10) дії і встановлені закономірності впливу наявності і характеру радикалів у положенні 5- ядра 1,2,4-тріазолу, а також замісників за атомами Нітрогену аміногрупи і Сульфору похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме:

– найбільш токсичними у більшості випадків виявились сполуки, що мають у своєму складі 4-нітрофенільний замісник, при цьому 4-нітропохідні 1,2,4-тріазолу мають вищі показники діуретичної та антиоксидантної активності у порівнянні з 2-нітро- та 3-нітропохідними;

– алкілування тіонів галоїдними алканами призводить до зниження токсичності, підвищення діуретичної та актопротекторної дії;

– збільшення довжини вуглеводневого ланцюга підвищує актопротекторну дію, що пояснюється збільшенням адсорбційної зданості, а також до підвищення токсичності та зниження діуретичної активності сполук, що корелюється з результатами розчинності;

– окиснення 3-алкілтіопохідних 1,2,4-тріазолу призводить до зниження показників токсичності та діуретичної активності, натомість підвищує антиоксидантну дію;

– алкілування тіонів кислотою хлорацетатною підвищує діуретичну, антиоксидантну та актопротекторну активності;

– серед N-заміщених високі показники протимікробної дії вивлені у 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

8. Під час дослідження біологічної активності для поглибленого вивчення рекомендовано малотоксичний 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін гідрохлорид, для якого підтверджено високі показники антиоксидантної, антигіпоксичної та кардіопротекторної активності і запропоновано потенційний механізм дії, а також розроблені та затверджені проекти лабораторних методик синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також МКЯ на субстанцію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону : дис. ... доктора фарм. наук / А. Г. Каплаушенко. – Запоріжжя, 2008. – 346 с.
2. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4- триазола : дис. ... доктора фарм. наук / Е. Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.
3. Маковик Ю. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(3-піридил)- та 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазоліл-3-тіона : дис. ... канд. фарм. наук / Ю. В. Маковик. – К., 2008. – 223 с.
4. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу : дис. ... доктора фарм. наук / О. І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
5. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дис. ... канд. фарм. наук / В. В. Парченко. – К., 2006. – 207 с.
6. Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-гетерил-4-R-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів : дис. ... канд. фарм. наук / А. А. Сафонов. – Запоріжжя, 2014. – 158 с.
7. Щербина Р. О. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 2-(4н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду : дис. ... канд. фарм. наук / Р. О. Щербина. – Запоріжжя, 2014. – 155 с.
8. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-[5-(2-фуран-2-іл)-4-(метил, 2-,3-метилфеніл, 2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів та S-алкіл-, арил-, гетерилпохідних 5-(2-фуран-2-іл)-4-(метил, 2-, 3-метилфеніл, 2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Парченко В. В., Панасенко Т. О., Книш Є. Г. [та ін.] // Матеріали Всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Лекарства - человеку». – Х., 2007. – С. 84–85.

9. Куліш С. М. Алкілування, арилювання та гетерилування 5-(піридин-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх біологічна активність / Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І. // Медична хімія. – Тернопіль, 2006. – Т. 2, вип. 8. – С. 112–114.

10. Каплаушенко А. Г. Пошук біологічно активних речовин серед 3-ацилалкіл(аралкіл)тіо-5-(3-, 4-нітрофеніл)1,2,4-тріазолів та їх похідних / Каплаушенко А. Г., Книш Є. Г., Панасенко О. І. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2005. – Вип. XIV. – С. 260–263.

11. Каплаушенко А. Г. Пошук біологічно активних речовин серед 4-моно та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних / Каплаушенко А. Г., Книш Є. Г., Панасенко О. І. // Фармац. часопис. – 2007. – № 1. – С. 32–35.

12. Каплаушенко А. Г. Синтез, перетворення і біологічна активність у ряду 5-[2-, (3-, 4)-нітрофеніл]-2,4-дигідро-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 98–100.

13. Каплаушенко А. Г. Синтез, хімічні перетворювання та біологічна активність в ряду 5-R1-4-R2-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Запоріж. мед. журн. – 2007. – № 4. – С. 171–174.

14. Каплаушенко А. Г. Синтез, перетворення і біологічна активність у ряду 5-(4-амінофеніл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Запоріж. мед. журн. – 2006. – № 6 (39). – С. 115–118.

15. Synthesis of Novel Derivatives of 4-Amino-3-(2-Furil)-5-Mercapto-1,2,4-Triazole as Potential HIV-1 NNRTIs / Jingde Wu, Xinyong Liu, Xianchao Cheng [et al.] // *Molecules*. – 2007. – Vol. 12. – P. 2003–2016.

16. Каплаушенко А. Г. Синтез, перетворення і біологічна активність 3-арилтіо-4-R-5-R1-1,2,4-тріазолів / Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І.,

Книш Є. Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2007. – Вип. XIX, т. 2. – С. 326–331.

17. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і протимікробна активність 4-R-5-R1-3-гетерилтіо-1,2,4-триазолів / Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Фармац. журн. – 2007. – № 3. – С. 88–91.

18. Adamantylazoles: IX. Acid-catalyzed Adamantylation of 1,2,4-Triazol-3-thione / Amandurdyev A. D., Saraev V. V., Polyakova I. N., Golod E. I. // Russian J. of Organic Chemistry. – 2005. – Vol. 75, N 1. – P. 130–133.

19. Saadeh H. A. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives / Saadeh H. A., Moslheh I. M., Al-Bakri A. G. // Monatsh Chem. – 2010. – Vol. 141. – P. 471–478.

20. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – 15-е изд. – М. : РИА «Новая волна»: Издатель Умеренков, 2009. – 1206 с.

21. Каплаушенко А. Г. Синтез, перетворення і біологічна активність 2-(4-R1-5-R2-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-R3-2-R4- етанонів / Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Запорож. мед. журн. – 2007. – № 2. – С. 143–145.

22. Пат. 16835 Україна, C07D 248/08 A61K 31/41. 2-[5-(Фуран-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-(4-хлорфенілетанон), який проявляє протисудомну активність / Книш Є. Г., Парченко В. В., Панасенко Т. О. [та ін.]. – № 16835 ; заявл. 27.03.06 ; опубл. 15.08.06, Бюл. № 8.

23. Nitration of Triazolyl-substitute Ketones / Kofman T. R., Kartseva G. Yu., Glazkova E. Yu., Krasnov K. N. // Russian J. of Organic Chemistry. – 2005. – Vol. 41, N 5. – P. 753–757.

24. Syntheses Based on 8-Substituted 3-Bromoacetyl-3,8-Dimethyl-2,7-Dioxaspiro[4,4]Nonane-1,6-Diones / Kochikyan T. V., Harutyunyan E. V., Harutyunyan V. S., Avetisyan A. A. // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2006. – Vol. 42, N 1. – P. 24–26.

25. Demchenko A. M. Synthesis of 3-Alkyl-6-aryl(arylamino)-7H-[1,2,4]triazolo-[3,4-b]thiadiazines / Demchenko A. M., Yanchenko V. A.,

Lozinskii M. O. // *Russian J. of Organic Chemistry*. – 2003. – Vol. 39, N 7. – P. 1025–1028.

26. Çetin A. Accelerated synthesis of novel 1,2,4-triazol[3,4-b][1,3,4]-triazepines under microwave irradiation / Çetin A. // *Heterocycles*. – 2006. – Vol. 68, N 9. – P. 1901–1907.

27. Synthesis of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles and their condensed analogs with the use of aromatic nitriles / Shukurov S. Sh., Kukaniev M. A., Bobogaribov B. M., Sabirov S. S. // *Russian Chem. Bull.* – 1995. – Vol. 44, N 10. – P. 1995–1996.

28. Визначення противірусної активності деяких похідних триазолу відносно вірусу чуми та парвовірусу собак / О. В. Ільїна, Л. І. Пархоменко, В. Й. Іздепський [та ін.] // Зб. наук. праць Луганського нац. аграрного ун-ту. Ветеринарні науки. – Луганськ, 2008. – № 84 – С. 65–67.

29. Особливості перебігу асептичного та гнійного запалення в овець і його корекція / В. Й. Іздепський, С. П. Челідзе, Б. П. Киричко, В. В. Парченко // *Ветеринарна медицина*. – 2008. – № 3. – С. 33–35.

30. Противірусна активність нових препаратів триазолінового ряду щодо вірусу чуми та парвовірусу собак *in vitro* / Ільїна О. В., Іздепський В. Й., Пархоменко Л. І. [та ін.] // *Ветеринарна біотехнологія*. – К., 2008. – № 13, т. 2. : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми біотехнології, стандартизації та забезпечення контролю якості ветеринарних препаратів, кормів та кормових добавок», присвяч. 10-річчю Держ. науково-контрольного ін-ту біотехнології і штамів мікроорганізмів. – С. 88–92.

31. Парченко В. В. Гістологічні дослідження м'яких тканин овець з експериментальним гнійно-запальним процесом на фоні використання похідних 5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Парченко В. В. // *Медична хімія*. – 2011. – Т. 13, № 2 (47). – С. 84–89.

32. Парченко В. В. Синтез та біологічні властивості S - похідних 5-R1-4-R2-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В. В. Парченко, О. А. Бігдан, Т. М. Каплаушенко //

Матеріали V Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених «Молодь та медицина майбутнього». – Вінниця, 2008. – С. 294.

33. Парченко В. В. Фізико-хімічні властивості та гостра токсичність похідних 3-ацилалкілтіо-1,2,4-тріазолів / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармац. часопис. – 2007. – Вип. 2 (2). – С. 41–43.

34. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of substituted 1,2,4-triazole-3-acetic acid derivatives / Hend A. A., Abd El-wahab, Hamdy M. Abdel-Rahman [et al.] // Der Pharma Chemica. – 2011. – Vol. 3, N 6. – P. 540-552.

35. Амандурдыева А. Д. Особенности алкилирования 1,2,4-триазол-3-тионов в кислой среде / Амандурдыева А. Д., Сараев В. В., Голод Е. Л. // Успехи в специальной химии и химич. технологии : сб. тр. Всерос. науч.-технич. конф., 8-10 июня 2005 г. – М. : Изд-во РХТУ, 2005. – С. 16–17.

36. Каплаушенко А. Г. 5-Нітрофеніл-2Н-1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатні кислоти та їх естери як біологічно активні сполуки / А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 92–94 ; Т. 7, № 2. – С. 21–23.

37. Куліш С. М. 2-(5-(Піридин-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатні кислоти та їх естери як біологічно активні сполуки / Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І. // Запорж. мед. журн. – 2006. – № 1 (34). – С. 150–152.

38. 2-(5-(піридин-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатні кислоти та їх солі як біологічно активні сполуки / Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І. [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2006. – Вип. XVII. – С. 215–220.

39. 2-(4-Phenyl-5-pyridin-2-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)cyclohexanecarboxylic Acid and Its DMSO Solvate: Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity / Mazur L., Koziol A. E., Modzelevska-Banachiewicz B. [et al.] // J. Chem. Crystallogr. – 2011. – Vol. 41. – P. 880–885.

40. Crystal, molecular structure and tautomerism of (5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid / Zubatyuk R. I., Shishkina S. V., Kucherenco L. I. [et al.] // Struct Chem. – 2008. – Vol. 19. – P. 407–412.

41. Use of Tetramethyltriuram Disulfide in Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds / Demchenko A. M., Yanchenko V. A., Kisly V. V., Lozinskii M. O. // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2005. – Vol. 41, N 5. – P. 25–28.

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

43. Пошук фармакологічно активних сполук серед 1,2,4-тріазол-3-тіонів / Каплаушенко А. Г., Куліш С. М., Панасенко Т. О. [та ін.] // Матеріали IV міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених «Молодь та перспективи сучасної медичної науки». – Вінниця, 2007. – С. 156.

44. Синтез амідів і гідрозидів 2-(5-R-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармац. часопис. – 2008. – № 4 (8). – С. 6–9.

45. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – 17-е изд., перераб., испр. и доп. – М. : АстраФармСервис, 2011. – 1728 с.

46. Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби : монографія / [Ю. М. Колесник, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко та ін.]. – Запоріжжя : ТОВ «Карат», 2014. – 278 с.

47. Пат. 2223275 Россия, МПИ 7 С 07 D 513/04. Способ получения [1,2,4]триазоло- [3,4-b]бензтиазол-3-(2H)-тиона / Мордов. гос. ун-т ; Шегал И. Л., Шегал Л. М., Юткина О. М. – № 2002132665/04 ; заявл. 04.12.02 ; опубл. 10.02.04.

48. Синтез N-триазолил- N'-фенилмочевин и их биологическая активность / Ташин В. П., Шаповалов А. А., Пуцыкин Ю. Г., Воробьеву А. А. // Химия и технология синтетических биологически активных веществ : сб. тр. Всерос. науч.-технич. конф «Успехи в специальной химии и химич.

технологии», посвящ. 70-летию Инженерного химико-технологич. ф-та РХТУ им. Д.И. Менделеева и 100-летию Юбилею проф. К.К.Андреева, Москва, 8-10 июня 2005 г. – М. : Изд-во РХТУ, 2005. – С. 141–142.

49. Pat. 6319949 USA, МПК7 А01N 25/32, А01N 27/00. Pesticidal sprays / Syngenta Ltd. ; Schussler J. R., Moser R. E., Crosby K. E., Washington J. R. – №08/740834 ; заявл. 04.11.96 ; опубл. 20.11.01 ; НПК 514/520.

50. Pat. 7056940 USA, МПК8 А 61 К 31/41. Insecticidal 3-(2,6-disubstituted phenyl)-5-[5-arylthien-2-yl]-1,2,4-triazoles / Dow AgroSciences LLC ; Hegde Vidyadhar Babu, Bis S. J., Yap Maurice Chee Hoong [et al.]. – № 10/664463 ; заявл. 17.09.03 ; опубл. 06.06.06 ; НПК 514/383.

51. Pat. 7067656 USA, МПК7 С 07 D 413/00, С 07 D 211/06. Sulfamoyl compounds and agricultural and horticultural fungicides / Nissan Chemical Ind., LTD; Takeyama Toshiaki, Hamada Toshimasa, Takahashi Hiroaki [et al.]. – № 10/614871 ; заявл. 09.07.03 ; опубл. 27.01.06.

52. Заявка 102004036552 Германия, МПК8 С 07 D 409/12, А 01 N 43/653. Aminocarbonil-substituierte thiensulfonylamino(thio)carbonyltriazolin(thi)one / Bayer SropScience AG ; Gesing Ernst R. F., Geller Th., Feucht D. [et al.]. – № 102004036552.0 ; заявл. 28.07.04 ; опубл. 23.03.06.

53. Получение и скрининг соединений, перспективных для применения в качестве регуляторов роста растений / Калимуллина З. Ф., Яппаров И. Ф., Маникаев Р. А. [и др.] // Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям : материалы респ. науч.-практ. конф., Уфа, 18-19 февр., 2006 г. – Уфа : Изд-во БашГУ, 2006. – С. 118–120.

54. Синтез и биологические активности производных 1H-1,2,4-триазола, содержащих арилоксиацетатную часть / Lu Yang-Chang, Liu Jian-Bing, Liang Hua [et al.] // Youji huaxue = Chin. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 26, N 11. – P. 1571–1575.

55. Pat. 7135435 USA, МПК7 А 01 N 37/08, А 01 N 43/54. Plant growth regulation compositions and methods using gibberellin biosynthesis inhibitor

combinations / Sepro Corp. ; Cooper Raymond B., Storey Roger. – № 10/746902 ; заявл. 26.12.03 ; опубл. 14.11.06 ; НПК 504/136. – 223 с.

56. Заявка 102004036551 Германия, МПК8 С 07 D 409/12, А 01 N 43/653. Dioxazinyl-substituierte Thienylsulfonylaminocarbonylverbindungen / Bayer SropScience AG; Gesing Ernst R. F., Feucht D., Kehne H. [et al.]. – № 102004036551.2 ; заявл. 28.07.04 ; опубл. 23.03.06.

57. DOW 00742 H (GF-1361) - a novel cereal herbicide containing a new active ingredient (pyroxsulam) and florasulam with a broad activite on grass and dicotyledonous weed / Becker J., Schröder J., Larelle D. [et al.] // Plant Diseases and Prot. – 2008. – Spes. Issue 21. – P. 623–628.

58. Pat. 6908592 USA, МПК7 А61L 9/00. Emulsified soil biocides used in drip irrigation systems / Trical, Inc. ; Storcan Dean C., McCaslin Mark A., Gillis Matthew J. – № 09/736629 ; заявл. 13.12.2000 ; опубл. 21.06.05 ; НПК 422/32.

59. Novel diamino derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazine as potent and selective adenosine A2a reseptor antagonists / Vu Chi B., Pan D., Reng Bo [et al.] // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, N 6. – P. 2009–2018.

60. Pat. 7041666 USA, МПК7 С 07 D 487/04, А 61 К 31/519. Adenosine A2A reseptor antagonists / Scherinf Corp. ; Matasi Julius J., Caldwell John P., Tulshian Deen [et al.]. – № 10/304504 ; заявл. 26.11.02 ; опубл. 09.05.06 ; НПК 514/234.2.

61. Pat. 7078408 USA, МПК7 С 07 D 487/04. [1,2,4]Triazole bicyclic adenosine A2A reseptor antagonists / Shcering Corp. ; Neustadt B. R., Liu Hong. – № 10/973642 ; заявл. 26.10.04 ; опубл. 18.07.06 ; НПК 514/262.1

62. Yong L. H. Synthesis of 4-amino-5-furyl-2-yl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives as a novel class of endothelin (ET) reseptor antagonists / Yong L. H., Fang X. W., De W. J. // Chin. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 14, N 8. – P. 790–793.

63. Заявка 10309005 Германия, МПК7 С 07 К 14/81, А 61 К 38/55. Neue Verbindungen, die Dipetyolye Peptidase (DPPIV) und Neural Endopeptidase (NEP) inhibiren / Morphochem AG für kombinatorische Chemie ; Dale G. E.,

Pierau S., Öfner C. J., Wadman S. N. – № 10309005.3 ; заявл. 01.03.03 ; опубл. 09.09.04.

64. Pat. 7074810 USA, МПК7 А 61 К 31/44, С 07 D 401/00. Triazone and triazolethione derivatives as inhibitors of matrix metalloproteinases and/or TNF- α converting enzyme / Bristol-Myers Squibb Co. ; King Bryan W., Shepneck J., Gilmore J. L. – № 10/678331 ; заявл. 03.10.03 ; опубл. 11.07.06 ; НПК 514/340.

65. Effects of man intravenous application of l-alpha-tocopherol acetate on tocopherol status in man / Y. Elmadfa, P. Sewalbe, B. Weidler, E. Shlotzer // Anr. Nutr. And Metab. – 1989. – Vol. 33, N 1. – P. 1–6.

66. Inhibition of some hepatic glycosidases by the diseco nucleoside, 4-amino-3-(D-glucopentyl-1-yl)-5-mercapto-1,2,4-triazole and its 3-methyl analog / Balbaa M., Mansour H., El-Sawy H. [et al.] // Nucleosides, Nucleotides and Nucl. Acids. – 2002. – Vol. 21, N 10. – P. 695–708.

67. Заявка 2883875 Франция, МПК8 С 07 D 249/12, А 61 К 31/496. Nouveaux inhibiteurs de la tyrosinase, leur procede de preparation et leur utilisation en medicine humaine ainsi qu'en cosmetique / Galderma Research & Development snc., Diaz Ph., Raffin C. – № 0503249 ; заявл. 01.04.05 ; опубл. 06.10.06.

68. Pat. 7019144 USA, МПК8 С 07 D 401/04 1,2,4-Triazole derivative, method for preparing the same, and pharmaceutical composition containing the same / CJ Corp. ; Cho Il Hwan, Park Hyun Jung, Noh Ji Yong [et sl.]. – № 10/608709 ; заявл. 27.06.03 ; опубл. 28.03.06 ; НПК 546/272.4.

69. Pat. 7135572 USA, МПК8 С 07 D 401/04. Diaryl 1,2,4-triazole derivatives as highly selective cyclooxygenase-2 inhibitor / CJ Corp. ; Cho Il-Hwan, Lim Jee-Woong, Noh Ji-yong [et al.]. – № 11/224787 ; заявл. 12.09.05 ; опубл. 14.10.06 ; НПК 546/272.4.

70. Заявка 1798232 ЕПВ, МПК С 07 D 487/04 (2006.01). Inhibitors of cysteine proteases, the pharmaceutical composition thereof and their therapeutic applications / Hybrigenics S.A., Guedat Ph., Boissy Guillaume, Borg-Capra C. [et al.]. – № 05292612.8 ; заявл. 08.12.05 ; опубл. 20.06.07.

71. Синтез и биологическая активность производных 4-замещенного 3-алкил-4,5-дигидро-1-(хлор-4-фторфенил)-1,2,4-триазол-5-она / Xu Jin-Yi, He Qian-Hui, Wei Zhen [et al.] // Youji huaxue = Chin. J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 26, N 1. – P. 123–128.

72. Pat. 7053214 USA, МПК8 С 07 D 487/04, А 61 К 31/5025. β -Sheet mimetics and composition and methods relating thereto / Myriad Genetics, Inc. ; Ogbu Cyprian O., Kim Hwa-Ok, Blaskovich M. A. – № 10/367575 ; заявл. 14.02.03 ; опубл. 30.05.06 ; НПК 544/236.

73. Pat. 7037909 USA, МПК7 С 07 D 487/04, А 61 К 31/53. Tetracyclic compounds as C-MET inhibitors / Sugen, Inc., Vojkovsky T., Koenig M., Zhang Fang-Jie, Cui Jingrong. – № 10/878632 ; заявл. 26.06.04 ; опубл. 02.05.06 ; НПК 514/243.

74. Pat. 7045520 USA, МПК8 А 61 К 31/4196 С 07 D 249/08 Opioid receptor active compounds / The Curators of the Univ. of Missouri ; Welsh W. J., Yu Seong Jae, Nair Anil. – № 10/360602 ; заявл. 07.02.03 ; опубл. 16.05.06 ; НПК 514/236.2.

75. Novel derivatives of 3-alkyl-1,5-diyaryl-1H-1,2,4-triazoles and their pharmacological evaluation as CB1 cannabinoid ligands / Hernandez-Folgado L., Goya P., Frigola J. [et al.] // Monatsh. Chem. – 2008. – Vol. 139, N 9. – P. 1073–1982.

76. Заявка 102005007304 Германия, МПК8 С 07 D 249/12. Triazolderivate / Merck Patent GmbH ; Eggenweiler H.-M., Wolf M. – № 102005007304.2 ; заявл. 17.02.05 ; опубл. 24.08.06.

77. Заявка 102005007654 Германия, МПК7 С 07 D 413/12. Neue langwirksame Betamimetika zur Behandlung von Atemwegserkrankungen / Boehringer Ingelheim Pharms GmbH & Co. ; Konetzki I., Bouyssou Th., Hoenke Ch., Schnapp A. – № 102005007654.8 ; заявл. 19.02.05 ; опубл. 24.08.06.

78. Заявка 1785424 ЕПВ, МПК С 07 D 471/04 (2006.01), А 61 К 31/5513 (2006.01). Fused 1,2,4-triazoles and pharmaceutical uses thereof / NOVO NORDISK A/S ; Kampen Gita Camilla, Andersen Henrik Sune, Christensen Inge

Thøger [et al.]. – № 07102701.5 ; заявл. 06.04.04 ; опубл. 16.05.07 ; приор. 11.04.03, № 200300571 (Дания).

79. Pat. 7084164 USA, МПК7 А 61 К 31/41. Triazole derivative / Astella Pharma, Inc. ; Tobe Takahiko, Sugane Takashi, Hamaguchi Wataru [et al.]. – № 11/232011 ; заявл. 22.09.05 ; опубл. 01.08.06 ; приор. 19.05.2000, № P.2000-148419 (Япония) ; НПК 514/383.

80. Pat. 7105511 USA, МПК7 С 07 D 513/04, А 61 К 31/542. Fluorescent fused-ring triazoles that inhibit cell proliferation and use thereof / Univ. of Medicine and Dentistry of New Jersey, Rutgers, the State Univ. ; Lehigh Univ., Laskin Jeffrey D., Heidel Ned, Heck Diane [et al.]. – № 10/922300 ; заявл. 19.08.04 ; опубл. 12.09.06 ; НПК 514/222.8.

81. Pat. 7129244 USA, МПК С 07 D 487/04 (2006.01), А 61 К 312/519 (2006.01). Triazolopyrimidines and related analogs as HSP90-inhibitors / Conforma Therapeutics Corp. ; Kasibhatla Shrinivas Rao, Hong, Kevin D., Boehm Marcus F. – № 10/946623 ; заявл. 20.09.04 ; опубл. 31.10.06 ; НПК 514/261.1.

82. Pat. 7291640 USA, МПК А 61 К 31/41 (2006.01), С 07 D 249/08 (2006/01). Substituted triazole derivatives as oxytocin antagonists / Pfizer Inc. ; Brown A. D., Ellis D., Smith Ch. R. – № 10/944959 ; заявл. 20.09.04 ; опубл. 06.11.07 ; НПК 514/383.

83. Synthesis and bioactivity of arecoline derivatives containing amino-s-triazole coupled oxadiazole / Hu Guo Qiang, Li Sheng, Huang Wen Long, Wang Hai // Chin. Chem. Lett. – 2006. – Vol. 17, N 1. – P. 19–22.

84. А.с. 1299112 СССР, МПК7 С 07 D 405/12, А 61 К 31/41. 3-Метил-5-[(5-нитрофурфурил-2)-тио]-1,2,4-триазол или его гидрохлорид, обладающие антимикробной, анальгетической и противовоспалительной активностью / Пермский гос. ун-т им. А.М. Горького ; Крапивин Г. Д., Усова У. Б., Кульневич В. Г. [и др.]. – № 3766845/04 ; заявл. 05.07.84 ; опубл. 20.12.06.

85. Заявка 1609505 ЕПВ, МПК7 А 61 Р 25/00. Uses of fluorinated triazoles for treating pain and affective or attention disorders / Novartis A.G.,

Novartis-Pharma GmbH, Schmutz M. – № 0518762.4 ; заявл. 28.02.2000 ; опубл. 28.12.05.

86. Синтез и противовоспалительная активность диарилзамещенных производных 1,2,4-триазола / Xu Jin-Yi, Yao He-Quan, Zeng Yi [et al.] // Gaodeng хуехiao huaxun хуебао = Chem. J. Chin. Univ. – 2005. – Vol. 26, N 12. – P. 2254–2258.

87. Mohamed Bahaa G. Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesis effects / Mohamed Bahaa G., Abdel-Alim Abdel-Alim M., Hussein Mostafa A. // Acta pharm. – 2006. – Vol. 56, N 1. – P. 31–48.

88. Nigade G. Synthesis and analgesic activity of new pyridine-based heterocyclic derivatives / Nigade G., Chavan P., Deodhar M. // Med. Chem. Res. – 2010. – Vol. 142. – P. 146–149.

89. Synthesis and antinociceptive activity of 4,4'-bis(1-substituted-semicarbazidyl)diphenylmethane and 4,4'-bis(5-substituted-2,4-dihydro-3-oxo-3H-1,2,4-triazol-4-yl)diphenylmethane derivatives / Pitucha M., Chodkowska A., Maciejewski M. [et al.] // Monatsh Chem. – 2010. – Vol. 141, N 2 – P. 199–203.

90. Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність 2-[5-(фуран-2-іл)-4R1-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів / Парченко В. В., Книш Є. Г., Панасенко О. І. [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2007. – Вип. XX. – С. 150–154.

91. Synthesis of 2-Substituted-6-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)benzo[d]oxazoles as Potential Anticonvulsant Agents / Wei C.-X., Guan L.-P., Jia J.-H. [et al.] // Arch. Pharm. Res. – 2009. – Vol. 32, N 1. – P. 23–31.

92. Synthesis of 6-(3-substituted-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-2-phenylbenzo[d]oxazoles as potential anticonvulsant agents / Wei C.-X., Wu D., Sun Z.-G. [et al.] // Med. Chem. Res. – 2010. – Vol. 19. – P. 925–935.

93. Synthesis, anticonvulsant and muscle relaxant activities of substituted 1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole / Almasirad Ali,

Vousooghi Nasim, Tabatabai Sayyed Abbas [et al.] // Acta Chim. Sloven. – 2007. – Vol. 54, N 2. – P. 317–324.

94. Vijaya Raj K. K. The one step synresis of 2-(2-bromo-5-metroxyphenyl)-5-(3-arylidene)-1,3-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-6-(5H)-ones and the evaluation of the anticolvunsant activity / Vijaya Raj K. K., Narayana B. // Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 2006. – Vol. 181, N 9. – P. 1971–1981.

95. Kamble Ravindra R. Synthesis, spectral characterization and antihaemostatic activity 1,2,4-triazoles incorporating 1,2,4-triazine rings / Kamble Ravindra R., Sudha Belgur S. // J. Chem. Sci. – 2006. – Vol. 118, N 2. – P. 191–194.

96. 7-Chioro-1,5-dixydro-8-(1,2,4-triazol-4yl)-4-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]quinoxaline-2-carboxylates as novel highly selective AMPA receptor antagonists / Calarsi D., Colotta V., Varano F. [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, N 21. – P. 3824–3826.

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

98. Вивчення впливу на функцію нирок S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. П. Зоря // Запорозж. мед. журн. – 2007. – № 6. – С. 117–119.

99. Синтез и противоопухолевые свойства новых производных спиро-(бензо[h]хиназолин-7,1'-циклогексанов) / Маркосян А. И., Габриэлян С. А., Паносян Г. А. [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 6–9.

100. Чернышев В. М. Синтез 3,5-диалкиламино-1,2,4-триазолов и их 1-ацилпроизводных- потенциальных противораковых препаратов / Чернышев В. М., Земляков Н. Д., Таранушич В. А. // Студенческая научная весна - 2004 : материалы науч.-технич. конф. студентов и аспирантов ЮРГТУ (НПИ), Новочеркасск, 2001. – Новочеркасск : Изд-во НПО «Темп», 2004. – С. 156–157.

101. Platt I. R. Wavelength formulas and configuration interaction in brooker dyes chain molecules / Platt I. R. // *J. Chem. Phys.* – 1956. – Vol. 25, N 1. – P. 80–105.

102. Studies on the chemical transformations of rotenoids. 6. Synthesis and antitumor-promoting activity of [1]benzofuro[2,3-d]pyridazines fused with 1,2,4-triazole, 1,2,4-triazine and 1,2,4-triazepine / Nagai Shinichi, Takemoto Satoshi, Ueda Taisei [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2001. – Vol. 38, N 5. – P. 1097–1101.

103. Ascher K. R. S. The Insect Antifeedant Effect of Tri(cyclohexyl)-(1,2,4-triazol-1-yl)tin / Ascher K. R. S. // *Naturwissenschaften.* – 1980. – Bd. 67, N 6. – S. 312.

104. Синтез и свойства светочувствительных комплексных перхлоратов d-металлов с 3(5)-гидразино-4-амино-1,2,4-триазолом в качестве лиганда / Угрюмов И. А., Илюшин М. А., Целинский И. В., Козлов А. С. // *Журн. прикл. химии.* – 2003. – Т. 76, № 3. – С. 454–456.

105. Avetisyan A. A. Synthesis of Derivatives of 4-Hydroxy-2-methyl-3-[2-(5-mercapto-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-ethyl]quinoline and 2-[2-(4-Hydroxy-2-methyl-3-quinolyl)ethyl]-4H-3,1-benzoxazin-4-one / Avetisyan A. A., Aleksanyan I. L., Pivazyan A. A. // *Russian J. of Organic Chemistry.* – 2003. – Vol. 39, N 8. – P. 1164–1166.

106. El-Naggar M. M. Bis-triazole as new corrosion inhibitor for copper in sulfate solution. A model for synergistic inhibition action / El-Naggar M. M. // *J. of Materials Sci.* – 2000. – Vol. 35. – P. 6189–6195.

107. Madkour L. H. Inhibition of Copper Corrosion by Arylazotriazoles in Nitric Acid Solution / Madkour L. H., Elmorsi M. A., Ghoneim M. M. // *Monatshefte für Chemie.* – 1995. – Bd. 126. – S. 1087–1095.

108. Shemirani F. Use of the Differential Pulse Cathodic Adsorptive Stripping Voltammetric Method for Simultaneous Determination of Trace Amounts of Cadmium and Zinc / Shemirani F., Rajabi M. // *J. of Analit. Chem.* – 2007. – Vol. 62, N 9. – P. 878–883.

109. Polybenzimidazoles tethered with N-phenyl 1,2,4-triazole unit as polymer electrolytes for fuel cells / Potrekar R. A., Kulkarni M. P., Kulkarni R. A., Vernekar S. P. // *J. Polym. Sci. A.* – 2009. – Vol. 47, N 9. – P. 2289–2303.

110. Заявка 10342551 Германия, МПК⁷ С 05 С 9/00, С 05 G 3/08. Verfahren zur Herstellung von Dicyandiamid und 1,2,4-Triazol als Nitrifikationshemmer enthaltenden Düngemittelgranulaten auf Harnstoffbasis / Stickstoffwerke Piesteritz GmbH, Radics U., Niclas H.-J., Reinhardt P. [et al.]. – № 10342551.9 ; заявл. 15.09.03 ; опубл. 07.04.05.

111. Оптичні характеристики електронних смуг вбирання (охесв)5-фурил-2-іл-феніл-2,4-дигідро-(1,2,4)-триазол-3-іл-тіооцтової кислоти / Парченко В. В., Буряк В. П., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // *Мед. хімія.* – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 17–21.

112. Пат. 2277532 Россия, МПК⁷ С 07 D 249/14. Способ получения сульфонилпроизводных 3,5-диамино-1,2,4-триазола / Гос.образоват. учреждение Юж.-Рос. ГТУ ; Чернышев В. М., Гайдукова Г. В., Таранушевич В. А., Ивашков А. И. – № 2005104088/04 ; заявл. 15.02.05 ; опубл. 10.06.06.

113. Синтез и противобактериальная активность 3-(5-замещенный фенил-[1,3,4]-оксадиазол-2-илметилентио)-5-(3-пиридил)-1,2,4-триазол-4-иламинов / Hu Gua-qiang, Xie Song-qiang, Xu Qiu-ju [et al.] // *Yaohue xuebao = Acta Pharm. Sin.* – 2005. – Vol. 40, N 4. – P. 337–339.

114. Синтез и противобактериальная активность салицилиден-аминных оснований Шиффа сим-триазола, содержащих оксадиазол-замещенный эфир оксима / Hu Guo-Qiang, Yao Su-Mei, Li Sheng [et al.] // *Youji huaxue = Chin. J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 27, N 5. – P. 636–639.

115. Bektas H. Synthesis and biological activity studies of new hybrid molecules containing tryptamine moiety / Bektas H., Demirbas A., Karaoglu S. A. // *Med. Chem. Research.* – 2010. – Vol. 7. – P. 143–149.

116. Deohate P. P. Synthesis, characterization and antimicrobial study of substituted bis[1,3,4]-oxadiazoline, bis-[1,3,4]-triazole and bis-[1,2,4]-triazole

derivatives / Deohate P. P., Berad B. N. // *J. Indian. Chem. Soc.* – 2008. – Vol. 85, N 11. – P. 1153–1158.

117. Design, synthesis and biological activity of certain 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their hydrazino derivatives / Udupi R. H., Sudheendra, Bheemachari [et al.] // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 28, N 12. – P. 2235–2240.

118. Microwave-Assisted Synthesis and Antifungal Activity of Some New 1H-1,2,4-Triazole Derivatives / Kahveci B., Özil M., Menteşe E. [et al.] // *Russian J. of Organic Chemistry.* – 2008. – Vol. 44, N 12. – P. 1816–1820.

119. New route to synthesis and QSAR study of 1,2,4-aryl substituted triazoles / Deshmukh M. V., Suryawanshi A. W., Mali A. R., Desai Dhongade S. R. // *Synth. Commun.* – 2004. – Vol. 34, N 14. – P. 2655–2658.

120. Oganolodine (III) mediated synthesis of the 3,9-diaryl- and 3,9-difuryl-bis-1,2,4-triazolo[4,3-a][4,3-c]pyrimidines as antibacterial agents / Prakash Om., Kumar Kajesh, Kumar Ravi [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42, N 6. – P. 868–872.

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

122. Shaadas Mohamed R. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, triazolo[1,5-a]pyrimidine and pyrimido[1,2-a]benzimidazole derivatives / Shaadas Mohamed R., Saleh Tamer S., Farad Ahmad M. // *Heterocycles.* – 2007. – Vol. 71, N 8. – P. 1765–1777.

123. Synthesis and special studies of organotin (IV) 4-amino-3-alkyl-1,2,4-triazole-5-thionates: In vitro antimicrobial activity / Nath Mala, Sulaxna, Song Xueqing [et al.] // *Spectrochim. Acta. A.* – 2008. – Vol. 70, N 4. – P. 766 – 774.

124. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities / Bayrak Haser, Demirbas Ahmet, Karaoglu Sengül Alpay, Demirbas Neslihan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, N 3. – P. 1057–1066.

125. Synthesis of 1-nonanol/octadenoil-4-substituted thiosemicarbazides and substituted 1,2,4-triazoles as biological active compounds / Colanceska-Ragenovic K., Dimova V., Kakurinov V. [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2003. – Vol. 40, N 5. – P. 905–908.

126. Synthesis of New Carboxy Lactones and Some Their Transformations / Kochikyan T. V., Arutyunyan E. V., Arutyunyan V. S., Avetisyan A. A. // *Russian J. of Organic Chemistry.* – 2002. – Vol. 38, N 3. – P. 390–393.

127. The Synthesis of Triazolothiadiazines and thiadiazoles from 1,2-bis-(4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)-ethanol and ethane / Moustafa A. N., Haggam R. A., Younes M. E., El Ashry E. S. H. // *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* – 2006. – Vol. 181, N 10. – P. 2361–2371.

128. Wesselinova D. Biological activity of new substances-thienopyrimidines, xanthenes and triazoles / Wesselinova D., Angelov E. // *Докл. БЪЛГ. АН.* – 2005. – Т. 58, № 3. – С. 319–324.

129. Experimental, Theoretical and biological activity study on 1-(4,5-dihydro-3-ylpyrazol-1-yl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-ethamone / Xu L., Huang Y., Yu G. [et al.] // *Struct. Chem.* – 2006. – Vol. 17, N 2. – P. 235–239.

130. New Derivatives of N-vinyltriazoles: 1,3-diaryl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propen-1-ones / Rekhter M. A., Grushetskaya G. N., Panasenko A. A., Krimer M. Z. // *Chem. of Heterocyclic Compounds.* – 1995. – Vol. 31, N 7. – P. 792–796.

131. Yang X.-D. Synthesis, crystal structure and fungicidal activity of 1-(4-chlorophenyl)-2-(5-((3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)ethanone / Yang X.-D., Yu Y.-Y. // *Struct. Chem.* – 2008. – Vol. 19. – P. 693 – 696.

132. A quantitative structure-activity relationship study of antifungal analogues of 3,4-substituted 5-((1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl)-4H-1,2,4-triazole / Xu L.-Z., Yu G.-P., Bi W.-Z., Asia H. A. // *Struct. Chem.* – 2008. – Vol. 19. – P. 959–965.

133. 3-(4-phenyl-1,2,4-triazol-3-yl)chromones / Shokol T. V., Turov V. A., Turov A. V. [et al.] // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2005. – Vol. 41, N 11. – P. 1411–1418.

134. Synthesis and potential antimycotic activity of 4- substituted-3-(thiophene-2-yl-methyl)- Δ^2 -1,2,4-triazoline-5-thiones / Wujec M., Pitucha M., Dobosz M. [et al.] // Acta pharm. (Croatia). – 2004. – Vol. 54, N 3. – P. 251–260.

135. Synthesis and antifungal activities of some aryl [3-(imidazol-1-yl/triazol-1-ylmethyl) benzofuran-2-yl] ketoximes / Gündoğdu-Karaburun Nalan, Benkli Kadriye, Tunalı Yağmur [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 41, N 5. – P. 651–656.

136. Синтез и биологическая активность 2-бензилиденгидразинокарбонил-5,7-диметил-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина / Long De-Qing, Wang Yan-Gang, Li De-Jiang, Wang Feng-Jian // Youji huaxue = Chin. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 25, N 11. – P. 1498–1502.

137. Синтез и фунгицидная оценка новых производных 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидина, содержащих оксадиазолил / Chen Wu, Chen Qiong, Wu Qiong-You, Yang Guang-Fu // Youji huaxue = Chin. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 25, N 11. – P. 1477–1481.

138. Заявка 1574513 ЕПВ, МПК7 С 07 D 487/04. Fungicidal 6-(2-halo-4-alkoxyphene)-triazolopyrimidines / Wyeth Madison, New Jersey ; Pfrenge Waldemar. – № 05008310.4 ; заявл. 19.03.99 ; опубл. 19.09.05.

139. Заявка 2005126222/04 Россия, МПК7 С 07 D 233/30. Замещенные 1-(2-феноксиптил)-1,2,4-триазолы, способ их получения, фунгицидные и нематоцидные композиции на их основе / Рос. Хим.-технологич. ун-т (РХТУ им. Д. И. Менделеева) ; Попков С. В, Коваленко Л. В. – заявл. 18.08.05 ; опубл. 22.02.07.

140. Синтез и противогрибковая активность 1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-алкоксиметил-1,3-диоксолан-2-ил]метил-1Н-1,2,4-триазолов / Lin Shi-qing, Yang Chun-long, Yang Hong [et al.] // Jingxi huagong = Fine Chem. – 2005. – Vol. 22, N 11. – P. 862–865, 870.

141. Синтез производных 1H-1,2,4-триазола в условиях микроволнового облучения и их антигрибковая активность / Ozil M., Kahveci B., Menteşe E. [et al.] // Журн. органич. химии. – 2008. – Т. 44, № 12. – С. 1843–1847.

142. Huang Han-zhong. Синтез эритро-2-(2,4-дифторфенил)3-метил-2[(1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил]оксирана / Huang Han-zhong, Li Shu-jun // Jingxi huagong zhongjianti = Fine Chem. Intermediates. – 2006. – Vol. 36, N 3. – P. 14–15.

143. Nema A. Synthesis of some new 3-(1,2,3-benzotriazolylmethyl)-4-(3-chloro-4-substituted-aryl-2-охо-azetidine)-5-mercapto-1,2,4-triazoles: antifungal and antibacterial agents / Nema A., Srivatsava S. K. // J. Indian. Chem. Soc. – 2007. – Vol. 84, N 10. – P. 1037–1041.

144. Аналитический контроль фунгицидных препаратов класса триазолов в питьевой природной воде при применении интенсивных технологий в сельском хозяйстве / Гринько А. П., Кузнецова Е. М., Рева Н. И., Юрченко Т. В. // Тез. докл. 5 Всерос. конф. по анализу объектов окружающей среды «ЭКОАНАЛИТИКА-2003» с междунар. участием, Санкт-Петербург, 6-10 окт. 2003 г. – СПб. : КОРОНАпринт, 2003. – С. 188–189.

145. Исследование синтеза, структуры и биологических активностей новых триазольных соединений, содержащих тиаамид / Xu Liang-Zhong, Li Wei-Hua, Li Kai [et al.] // Youji huaxue = Chin. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 25, N 12. – P. 1594–1597.

146. Розробка методики кількісного визначення піперидинію 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату в субстанції / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Укр. біофармац. журн. – 2009. – № 4 (4). – С. 44–47.

147. Якісне та кількісне визначення піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату в 1% та 2,5% розчинах / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Запорж. мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 111–113.

148. Chu Yong. Synthesis on novel antifungal triazole compounds / Chu Yong, Xu Ming Xia, Lu Ding. // *Chin. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 15, N 9. – P. 1011–1014.

149. Pat. 6958337 USA, МПК7 А 61 К 31/496, С 07 D 405/14. Crystalline antifungal polymorph / Scering Corp. ; Andrews David R., Leong William, Sudhakar Anantha. – № 10/786886 ; заявл. 25.02.04 ; опубл. 25.10.05 ; НПК 514/254.07.

150. Studies on pyrasine derivatives. XL. Synthesis, reactivity, and tuberculostatic activity of 4-hydroxyalkyl-5-pyrazinyl-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiones / Foks H., Janowiec M., Zwolska Z. Augustynowics-Kopec E // *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* – 2004. – Vol. 179, N 12. – P. 2519–2526.

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

152. Противірусна активність солей 2-[5-фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатних кислот / Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. [та ін.] // *Фармац. журн.* – 2008. – № 6. – С. 79–85.

153. Pat. 7056895 USA, МПК8 А 61 К 31/70, А 01 N 43/04. Tirazole nucleoside analogs and methods for using same / Valeant Pharmaceuticals International ; Ramasamy Kanda, Tan R. – № 10/095665 ; заявл. 11.03.02 ; опубл. 06.06.06 ; НПК 514/43.

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

155. Synthesis of some new 4-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anti-HIV and anti-HBV / El-Barbary A. A., Abou-El-Ezz A. Z., Abdel-Kader A. A. [et al.] // *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* – 2004. – Vol. 179, N 8. – P. 1497–1508.

156. Авраменко Н. А. Синтез, свойства и биологическая активность галогенидов 1-алкил(ацилалкил)-4-амино(алкиламино, илиденамино)-1,2,4-триазолия : дис. ... канд. фарм. наук / Н. А. Авраменко. – Л., 1987. – 134 с.

157. Изучение некоторых особенностей синтеза и биологической активности в ряду замещенных 4-амино, 3-моно-(3,5-дибром)-1,2,4-триазолов и 5-R-2,4-дигидро-1,2,4,-триазол-3-тионов / Каплаушенко А. Г., Парченко В. В., Маковик Ю. В. [и др.] // Матеріали до міжвуз. наук. конф. студентів та молодих вчених Вінницького нац. мед. ун-ту ім. М.І. Пирогова : тез доп. – Вінниця, 2005. – С. 6–7.

158. Перспективы синтеза новых биоактивных производных 4-амино, 3-моно-(3,5-дибром)-1,2,4-триазолов и 5-R-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-тионов / Парченко В. В., Каплаушенко А. Г., Маковик Ю. В. [и др.] // Междунар. сб. Всеукр. науч.-практ. конф. по созданию, исследованию и апробации новых лек. средств «Лекарства - человеку» : тез. докл. – Х., 2005. – С. 316.

159. Synthesis and antimicrobial testing of contain oxadiazoline and triazole derivatives / Hassan E., Al-Ashmawi M. J., Abdel-Fattah B. // Pharmazie. – 1983. – N 12. – P. 833–835.

160. Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних / М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 129–132.

161. Щербак М. О. Синтез 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів, що містять ароматичні замісники та пошук серед них біологічно активних речовин / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г. // Збірник тез доповідей I Регіон. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих наук», м. Запоріжжя, 15 груд. 2012 р. – Запоріжжя, 2012. – С. 183.

162. Щербак М. О. The synthesis of 4-amino-3-thio-1,2,4-tryazoles, that contain aromatic substituents and the search of biologically active substances among them / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г. // Матеріали міжнар. наук-практ конф.

«Роль сучасної медицини у забезпеченні здоров'я суспільства» – Одеса, 2012. – С. 12.

163. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК-, ПМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Изд-во. Моск. ун-та, 1979. – 236 с.

164. Дослідження впливу морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату на перебіг окислювальної модифікації білків та його антигіпоксична активність на моделі гіпоксії замкнутого простору / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Укр. біофармац. журн. – 2009. – № 5 (5). – С. 42–46.

165. Спектральна характеристика похідних нітрофеніл-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіону / А. Г. Каплаушенко, В. П. Буряк, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб.наук. ст. – Запоріжжя, 2004. – Вип. XIII. – С. 213–218.

166. The study of thione-thiol tautomerism of 5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-4-amino-3-thio-1,2,4-triazole by hplc-ms method / В. А. Varynskyi, М. А. Shcherbak, А. G. Kaplaushenko, I. A. Yurchenko // J. of Chem. and Pharm. Res. – 2014. – N 6. – P. 1342–1350.

167. Koprar M. 5-Furan-2yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-Furan-2yl-4H [1,2,4] triazole-3-thiol and Their Thiol-Thione Tautomerism / M. Koprar, A. Çetinand, A. Cansız // Molecules. – 2005. – Vol. 10. – P. 475–480.

168. 4-(4-Chlorophenyl)-3-(furan-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione / S. Öztürk, M. Akkurt, A. Cansiz [et al.] // Acta Cryst., E60. – 2004. – P. 425–427.

169. Щербак М. О. Синтез ряду 3-алкілпохідних 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів та їх подальше окиснення / М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко, М. М. Малецький // Фармаком. – 2013. – № 4. – С. 70–75.

170. Евстратова К. И. Физическая и коллоидная химия / К. И. Евстратова, Н. А. Кунина, Е. Е. Малахова. – М., 1990. – 487 с.

171. Щербак М. О. Вплив адсорбційних властивостей 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів на їх токсичність та актопротекторну

активність / М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко // Укр. біофармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 68–72.

172. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-R-4-R1-1,2,4-триазол-3-тіону / Щербина Р. О., Куліш С. М., Парченко В. В. [та ін.] // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України. – Х., 2010. – Т. 1. – С. 119.

173. Samelyuk Y. G. The Study of Acid-Base Properties of 5-(4-methoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,4-Triazole-3-Ylthio)Acetic Acids And Their Salts / Y. G. Samelyuk, A. G. Kaplaushenko, A. I. Acramenko, O. R. Pryahin // Intellectual Archive. – 2013. – Vol. 2, N 6. – P. 80–88.

174. Speakman J. C. The determination of the thermodynamic dissociation constants of dibasic acids / Speakman J. C. // J. Chem. Soc. – 1940. – P. 855–858.

175. Бейтс Р. Определение рН. Теория и практика / Р. Бейтс. – Л. : Химия, 1972. – 400 с.

176. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований : [пер. с англ.] / А. Альберт, Е. Сергент. – М. : Химия, 1964. – 180 с.

177. Визначення констант іонізації 2-R-4(3H)хіназолінтіонів у змішаному розчиннику методом потенціометричного титрування / А. І. Авраменко, Т. М. Калугіна, В. О. Нікітін [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI. – С. 6–10.

178. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – СПб., 2002. – Т. 4. – 119 с.

179. Shcherbak M. A. The Study of Acid-Base Properties of 2-(4-Amino-5-(2-, 3-, 4-Nitrophenyl)-1,2,4-Triazole-3-Ylthio) Acetic Acids And Their Salts / M. A. Shcherbak, A. G. Kaplaushenko // Intellectual Archive. – 2014. – Vol. 3, N 2. – P. 28–34.

180. Номенклатурні системи в контексті розвитку теоретичних уявлень в органічній хімії / О. Ковтун, В. Толмачова, М. Корнілов [та ін.] // Проблеми укр. термінології : зб. наук. праць. – 2012. – С. 73–77.

181. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
182. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 1 допов. – 520 с.
183. Щербак М. О. Синтез та фізико-хімічні властивості алкілтіопохідних 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г. // Матеріали 5-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 2013. – С. 27.
184. Зильберман, Е. Н. Реакции нитрилов / Е. Н. Зильберман. М.: Химия, 1972.-448 с.
185. Ворожцов, Н. Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей. - М.: Госхимиздат, 1955. - 840 с.
186. Щербак М. О. Пошук біологічно активних речовин серед 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів, що містять ароматичні замісники / Щербак М. О. // Укр. наук.-мед. молодіжний журн. – 2012. – № 3. – С. 402.
187. Щербак М. О. Методи синтезу, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення в ряду 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів / М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко // Фармац. журн. – 2013. – № 2. – С. 10–19.
188. Щербак М. О. Synthesis and physical-chemical properties of derivatives of 5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiones / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г. // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі». – Одеса, 2014. – С. 26.
189. Прозоровский В. Б. О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы / Прозоровский В. Б. // Журн. общей биологии. – 1960. – Т. 21, № 3. – С. 221–228.
190. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / Сидоров К. К. // Токсикология новых пром. веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 45–71.

191. Traube I. Ueber die Capillaritätsconstaten organischer Stoffe in waasserigen Losungen / I. Traube // Liebigs Ann. B., 1891. – Vol. 265, issue 1. – S. 27–55.

192. Щербак М. О. Гостра токсичність похідних 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Щербак М. О. // Матеріали III регіон. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук», м. Запоріжжя, 29 листоп. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 230.

193. Щербак М. О. Гостра токсичність 4-аміно-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних / М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко, І. Ф. Беленічев // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – № 3. – С. 63–66.

194. Shcherbak M. O. Acute toxicity of 4-amino-5- (2-, 3-, 4-nitrophenyl) - 1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives / Shcherbak M. O. // Матеріали X междунар. науч. мед. конф. студентов и молодых ученых. – М., 2015. – С. 827–828.

195. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам / [Бригер М. О., Ведьлита Е. А., Володавец В.В. и др., под ред. М.О. Бригера]. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1982. – 462 с.

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

197. Щербак М. О. Дослідження похідних 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів, що мають ароматичні замісники / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г. // Збірник тез доп. міжнар. наук.-практ. конф. «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя». – К., 2012. – С. 99.

198. Пат. на корисну модель 83483 Україна, С07D 249/00, А61К31/41. 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол, що проявляє протимікробну та протигрибкову активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Камишний О. М., Поліщук Н. М. ;

патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – заявл. 08.04.13 ; опубл. 10.09.13, Бюл. № 17.

199. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек / Берхин Е. Б. // Хим.-фармац. журн. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.

200. Kucheryavui Yu. N. Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phenoxyethyl)-4-R1-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and its salts / Yu. N. Kucheryavui, A. G. Kaplaushenko, E. S. Pruhlo // Запорож. мед. журн. – 2014. – № 6 (87). – С. 101–104.

201. Пат. на корисну модель 98922 Україна, C07D 249/00, A61K31/41. 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрил, що виявляє діуретичну активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С.; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2014 13063 ; заявл. 05.12.14 ; опубл. 12.05.15, Бюл. № 9.

202. Пат. на корисну модель 98917 Україна, C07D 249/00, A61K31/41. 2-гідроксиетиламоній 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що виявляє діуретичну активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С.; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2014 13057 ; заявл. 05.12.14 ; опубл. 12.05.15, Бюл. № 9.

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

204. Бегова С. В. Процессы перекисного окисления липидов и система антиоксидантной защиты сыворотки крови у многорожавших женщин с гестозом в сочетании с железодефицитной анемией / Бегова С. В., Османова З. М., Омаров Н. С-М. // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 23–27.

205. Чадова Л. В. Пошук речовин з антиоксидантною активністю серед 5-R1-4-R2-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів та їх S-похідних / Л. В. Чадова,

А. Г. Каплаушенко, Д. С. Кравець // Запорозж. мед. журн. – 2008. – № 2, т. 1. – С. 109–112.

206. Гіпо-бета-ліпопротеїдемічні властивості 2-(4-R-5R1-4H-1,2,4-тріазол-3-тіо)оцтових кислот та їх похідних / Пругло Є. С., Білай І. М., Парченко В. В. [та ін.] // Молодь-медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 200-річчю з дня народж. М.І. Пирогова, 22-23 квіт. 2010 р. – Одеса, 2010. – С. 76.

207. Пат. 20388 Україна, С07D 249/12 А61К 31/41. Морфоліній 3-(4-піридил)-1,2,4-тріазоліл-5-тіооцтової кислоти, що виявляє антигіпоксичну, церебропротекторну та кардіопротекторну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І. – № 97052457 ; заявл. 28.05.97 ; опубл. 15.04.02, Бюл. № 4.

208. Пат. 80686 Україна, С07D 249/00, А61К31/41. 5-(4-нітро-, (4-метокси), (3,4,5-триметокси)феніл)-4-аміно(Н)-3-тіо-1,2,4-тріазоли, що проявляють антиоксидантну активність / Щербак М. О., Лук'янчук В. Д., Каплаушенко А. Г., Самелюк Ю. Г. ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – заявл. 10.12.12 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11.

209. Пат. на винахід № 108689 Україна, МПК 2006.01 С07D 249/08 С07D 249/12 (2006.01) А61К 31/4196 (2006.01) А61Р 39/06 (2006.01). Застосування 2-(4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти як антиоксидантного засобу / М. О. Щербак, А.Г. Каплаушенко, В. Д. Лук'янчук ; патентовласник Запорізький держ.мед.ун-т та автори. – № а 201310454 ; заявл. 27.08/2013 ; опубл. 25.05.2015, Бюл. № 10.

210. Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів : метод. рекомендації / [Лук'янчук В. Д., Савченкова Л. В., Немитих О. Д. та ін.]. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.

211. Дроздов С. А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения / С. А. Дроздов. // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова. - 1997. – 62-67 с.

212. Самелюк Ю. Г. Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів / Самелюк Ю. Г.,

Щербак М. О., Кучерявий Ю. М. / Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Вітчизняна та світова медицина: Вимоги сьогодення». – Дніпропетровськ, 2013 – С. 104.

213. Пат. 88740 Україна, С07D 249/00, А61К31/41. 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл-іміно)метил)фенол, що виявляє антигіпоксичну активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – заявл. 18.11.13 ; опубл. 25.03.14, Бюл. № 6.

214. Кучерявий Ю. М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 3-тіопохідних 1,2,4-триазолів / Кучерявий Ю. М., Щербак М. О., Самелюк Ю. Г. // Матеріали II міжнар. наук.-практ. конф. «Природничі та медичні науки: актуальні проблеми і перспективи розвитку». – К., 2013. – С. 152.

215. Дослідження актопротекторної активності 1,2,4-триазол-3-тіолів та їх похідних / Самелюк Ю. Г., Щербак М. О., Рудь А. О. [та ін.] // Матеріали XVIII міжнар. мед. конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль, 2014 – С. 271.

216. Фармакологическая коррекция утомления / [Ю. Г. Бобков, В. И. Виноградов, В. Ф. Катков и др.]. – М. : Медицина, 1984. – 208 с.

217. Пат. 80006 Україна, С07D 249/00, А61К31/41. 4-(4-(диметиламіно)бензиліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіон, що виявляє актопротекторну активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – заявл. 07.10.13 ; опубл. 25.02.14, Бюл. № 4.

218. Заявка на отримання Пат. України № u 2014 10896. 4-((2,3-диметоксибензиліден)аміно)-5(2-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіон, що виявляє актопротекторну активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г.

219. Щербак М. О. Пошук біологічно активних речовин серед 5-(2,-3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів / Щербак М. О., Солодовнік О. О., Шара Є. О. // Збірка тез Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні

аспекти медицини і фармації-2014», 15-16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 196.

220. Пат. 94550 Україна, C07D 249/00, A61K31/41. 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іламіно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол, що проявляє жарознижуючу активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г.; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – заявл. 24.03.14 ; опубл. 25.11.14, Бюл. № 22.

221. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных средств / А. В. Стефанов. – К. : Авиценна, 2002. – 568 с.

222. Пат. 97632 Україна, C07D 249/00, A61K31/41. ферум(II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що виявляє гіпоглікемічну активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Тржецинський С. Д., Клеванова В. С. ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – заявл. 06.10.14 ; опубл. 25.03.15, Бюл. № 6.

223. Пат. 97634 Україна, C07D 249/00, A61K31/41. МПК6: C07D 249/00, A61K 31/41. 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл-іміно)метил)фенол, що виявляє гіпоглікемічну активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Тржецинський С. Д., Клеванова В. С. ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – заявл. 06.10.14 ; опубл. 25.03.15, Бюл. № 6.

224. Дослідження кардіопротекторної активності 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну / І. Ф. Беленічев, А. В. Абрамов, А. Г. Каплаушенко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 3. – С. 64–69.)

225. The research on creation the dosage form based on 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazol-4-amine / M. A. Shcherbak, A. G. Kaplaushenko, N. N. Maletskiy, Ye. A. Sharaya // Запорож. мед. журн. – 2014. – № 4. – С. 82–85.

226. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I / под ред. А. Н. Миронова. – М. : ФГБУ «НЦЭСМП», 2012. – 944 с.

227. Воронина Т. А. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Т. А. Воронина, С. Б. Серединин. – М. : Ремедиум, 2002. – 320 с.
228. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожемякін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.
229. Подходы к разработке и созданию метаболитотропных препаратов - производных 1,2,4-триазола / Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И., Стеблюк В. С. [и др.] // Фармаком. – 2012. – № 3. – С. 78–82.
230. Тиотриазолин, тиодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, В. А. Визир, И. Н. Волошина. – Запорожье : Печатный мир, 2011. – 303 с.
231. Прохорова М. А. Современные методы в биохимии / М. А. Прохорова. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1986. – 368 с.
232. Aruoma O. Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases / O. Aruoma, B. Halliwell. – St. Lucia ; London : OCIA Int., 1999. – 345 p.
233. Беленічев І. Ф. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідях *invitro* : метод. Рекомендації / І. Ф. Беленічев, Ю. І. Губський, В. В. Дунаєв. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
234. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, M. C. Gutteridge. – Oxford : Claredon Press, 1985. – 347 p.
235. Lundblad Roger L. Handbook of Biochemistry and Molecular Biology / Roger L. Lundblad, Fiona Macdonald. – Fourth Ed. – CRC Press, 2010. – 1098 p.
236. Метаболические кардиопротекторы / В. А. Визир, Н. А. Волошин, И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев. – Запорожье, 2006. – 34 с.
237. Кардиопротекторы - клинико-фармакологические аспекты / Чекман И. С., Горчакова Н. А., Французова С. Б. [и др.] // Укр. мед. журн. – 2003. – № 6 (38). – С. 18–25.

238. Метаболитотропные препараты / [И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.

239. Амосова Е. Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Амосова Е. Н. // Укр. кардиол. журн. – 2000. – № 4. – С. 86–92.

240. Пат. 94480 Україна, С07D 249/00, А61К31/41. 3-(3-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін, що виявляє антигіпоксичну та кардіопротекторну активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Беленічев І. Ф. [та ін.] ; патентовласник Запорізький держ. мед.ун-т. – заявл. 16.06.14 ; опубл. 10.11.14, Бюл. № 21.

Додаток А

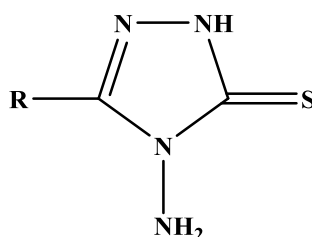
Таблиця А.1

**Системи розчинників для тонкошарової хроматографії
синтезованих сполук**

№ системи	Розчинники	Співвідношення розчинників
1	Бутанол:ацетатна кислота:вода	10:3:9
2	Діоксан:етилацетат:метанол:ацетон	1:1:1:1
3	Ацетон:гексан	2:3
4	Етанол:хлороформ:метанол	1:1:1
5	Хлороформ:метанол	10:1
6	Ацетон:гексан:пропанол	2:1:1
7	Хлороформ:етилацетат	3:2
8	Ацетон:гексан:етанол	2:1:1

Таблиця А.2

Фізико-хімічні властивості 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12)



Сполука	R	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	pKa	Rf · 100	
						1	2
2.10	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	245-247	C ₈ H ₇ N ₅ O ₂ S	65	1,41	68	61
2.11	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	236-238	C ₈ H ₇ N ₅ O ₂ S	77	1,52	70	55
2.12	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	220-222	C ₈ H ₇ N ₅ O ₂ S	86	1,51	74	63

Продовж. дод. А

Таблиця А.3

**Результати визначення елементного складу 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-
1H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12)**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.10	40,42	2,95	29,50	13,56	40,50	2,97	29,52	13,52
2.11	40,42	2,94	29,47	13,54	40,50	2,97	29,52	13,52
2.12	40,37	2,98	29,48	13,50	40,50	2,97	29,52	13,52

Таблиця А.4

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-
1H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12)**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹							
	$\nu_{C=N}$ цикл.	ν_{SH}	ν_{C-S}	ν_{Ar}	$\nu_{NO_2}^s$	$\nu_{NO_2}^{as}$	ν_{NH_2}	ν_{CH} пласка деформація
2.10	1492	-	683	1614	1350	1512	3371	1216
2.11	1486	2575	685	1622	1365	1515	3360	1098
2.12	1490	-	687	1607	1336	1513	3346	1190

Таблиця А.5

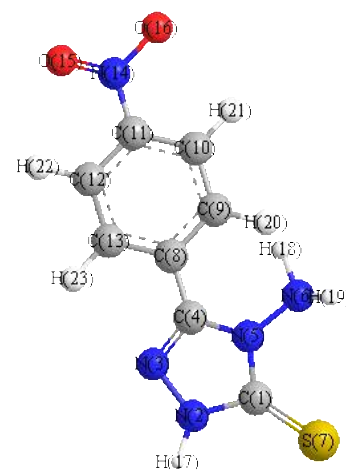
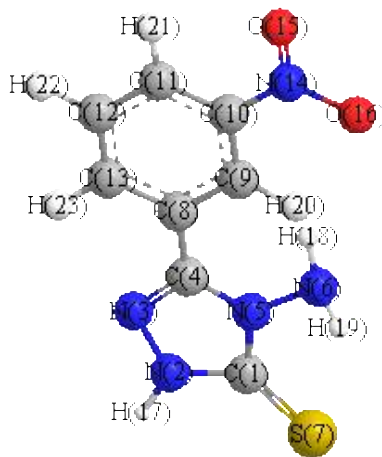
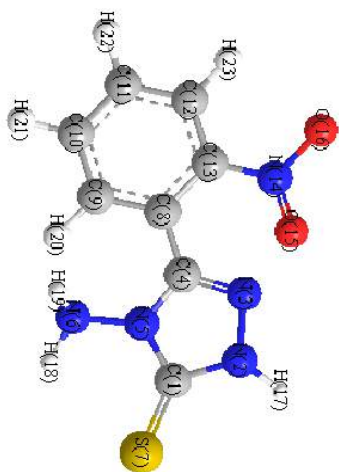
**ПМР спектри 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-
2.12)**

Сполука	Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
2.10	М-45	5.72 (2H, с, NH ₂); 6.80-7.67 (4H, м, C ₆ H ₄); 13.61 (1H, с, SH);
2.11	М-30	5.63 (2H, с, NH ₂); 6.74-7.65 (4H, м, C ₆ H ₄); 13.55 (1H, с, SH);
2.12	М-4	5.69 (2H, с, NH ₂); 6.50-7.75 (4H, м, C ₆ H ₄); 13.61 (1H, с, SH);

Продовж. дод. А

Таблиця А.6

**Квантово-хімічні розрахунки молекул 5-(2-, 3-, 4-ніторофеніл)-4-аміно-
1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.10-2.12)**



2.10

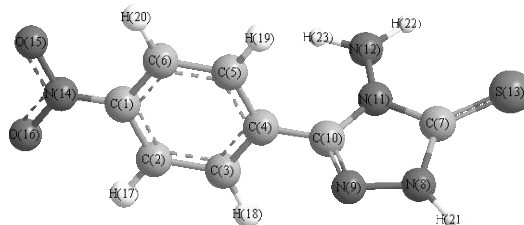
2.11 2.12

Атом	Атомний заряд сполука 2.10	Атом	Атомний заряд сполука 2.11	Атом	Атомний заряд сполука 2.12
N(2)	0,419	N(2)	0,424	N(2)	0,443
N(3)	0,684	N(3)	-0,434	N(3)	-0,426
N(5)	0,601	N(5)	0,606	N(5)	0,609
N(6)	-0,116	N(6)	-0,343	N(6)	-0,335
S(7)	-0,778	S(7)	-0,782	S(7)	-0,779

Продовж. дод. А

Таблиця А.7

Результати розрахунку зарядів на атомах і суми зарядів фрагментів молекули 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-2,4-дигідро-3H -1,2,4-тріазол-3-тіону

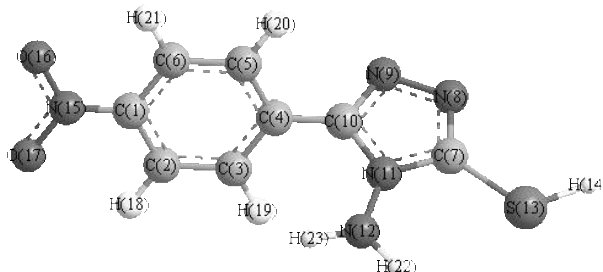


1,2,4-тріазол -3-тіон		4-нітрофеніл	
C(7)	0,019447	C(1)	-0,114198
N(8)	-0,347656	C(2)	-0,134332
N(9)	-0,052654	C(3)	-0,162678
C(10)	0,083537	C(4)	0,006537
N(11)	-0,277436	C(5)	-0,149941
N(12)	-0,248094	C(6)	-0,134638
S(13)	-0,123958	N(14)	0,519182
H(21)	0,388722	O(15)	-0,345044
H(22)	0,215495	O(16)	-0,34536
H(23)	0,235327	H(17)	0,250434
		H(18)	0,23226
		H(19)	0,234746
		H(20)	0,250302
Сума	-0,10727	Сума	0,10727

Продовж. дод. А

Таблиця А.8

Результати розрахунку зарядів на атомах і суми зарядів фрагментів молекули 4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-2,4-дигідро-3H -1,2,4-тріазол-3-тіолу

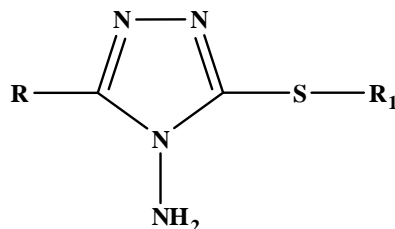


1,2,4-тріазол-3-тіол		4-нітрофеніл	
C(10)	-0,031665	C(1)	-0,121799
N(9)	-0,05002	C(2)	-0,12868
N(8)	-0,092177	C(3)	-0,195815
N(11)	-0,198626	C(4)	0,013515
N(12)	-0,254858	C(5)	-0,160781
S(13)	0,243021	C(6)	-0,130623
H(14)	0,091063	N(15)	0,519813
H(22)	0,223627	O(16)	-0,345194
H(23)	0,22316	O(17)	-0,346623
C(7)	-0,231891	H(18)	0,249454
		H(19)	0,23356
		H(20)	0,240503
		H(21)	0,251034
Сума	-0,078366	Сума	0,078364

Продовж. дод. А

Таблиця А.9

**Фізико-хімічні властивості 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-
1,2,4-тріазолів (2.13-2.23)**



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто- формула	Вихід, %	Rf · 100	
						1	2
2.13	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₃ H ₇	119-121	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	68	51	66
2.14	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₁₃	169-171	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	72	74	89
2.15	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₇ H ₁₅	155-157	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	65	62	68
2.16	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₇ H ₁₅	183-185	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	79	69	73
2.17	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₉ H ₁₉	143-145	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	71	48	61
2.18	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₁₀ H ₂₁	160-162	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	73	72	79
2.19	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₃ H ₇	>200 _{розкл.}	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	73	70	82
2.20	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₁₃	165-167	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	87	51	62
2.21	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₇ H ₁₅	177-179	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	98	67	64
2.22	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₉ H ₁₉	196-198	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	55	59	65
2.23	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₁₀ H ₂₁	180-182	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	82	49	71

Таблиця А.10

**Результати визначення елементного складу властивості 3-алкілтіо-4-аміно-
5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.23)**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	Н	С	С	Н	Н	С
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.13	47,20	4,68	25,01	11,54	47,30	4,69	25,07	11,48

Продовж. дод. А

Продовж. табл. 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.14	52,33	5,99	21,84	9,92	52,32	5,96	21,79	9,98
2.15	53,68	6,30	20,92	9,50	53,71	6,31	20,88	9,56
2.16	53,70	6,38	20,87	9,55	53,71	6,31	20,88	9,56
2.17	56,27	6,92	19,26	8,88	56,17	6,93	19,27	8,82
2.18	57,26	7,23	18,53	8,40	57,27	7,21	18,55	8,49
2.19	47,26	4,73	25,08	11,40	47,30	4,69	25,07	11,48
2.20	52,30	5,97	21,60	9,90	52,32	5,96	21,79	9,98
2.21	53,76	6,30	20,79	9,54	53,71	6,31	20,88	9,56
2.22	56,12	6,89	19,31	8,90	56,17	6,93	19,27	8,82
2.23	57,26	7,20	18,60	8,52	57,27	7,21	18,55	8,49

Таблиця А.11

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах властивості 3-алкілтіо-4-аміно-
5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.23)**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹							
	$\nu_{C=N}$ цикл.	ν_{C-S}	ν_{Ar}	ν_{NH_2}	$\nu_{CH_2}^s$	$\nu_{CH_2}^{as}$	$\nu_{CH_3}^s$	$\nu_{CH_3}^{as}$
2.13	1489	668	1610	3374	2855	2920	2883	2972
2.14	1505	676	1607	3342	2845	2925	-	2960
2.15	1498	676	1606	3322	-	2923	2874	2975
2.16	1556	670	1610	3366	2867	2924	-	2955
2.17	1488	697	1612	-	2850	2920	-	2954
2.18	1512	681	1609	3356	2849	2918	-	2967
2.19	1505	633	1613	3316	2848	2920	-	2958
2.20	1501	676	1605	3378	-	2924	2860	2958
2.21	1500	670	1607	3342	-	2923	2860	2960
2.22	1484	676	1606	3341	2850	2923	-	2953
2.23	1485	677	1606	3342	2850	2918	2864	2965

Продовж. дод. А

Таблиця А.12

ПМР спектри 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.23)

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
2.13	0.95 (3H, м, CH_2CH_3); 1.70 (2H, м, CH_2CH_3); 3.16 (2H, т, SCH_2); 5.86 (2H, с, NH_2); 6.90-8.25 (4H, м, C_6H_4);
2.14	0.88 (3H, м, CH_2CH_3); 1.25 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.66 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.20 (2H, т, SCH_2); 5.92 (2H, с, NH_2); 6.65-7.69 (4H, м, C_6H_4);
2.15	0.83 (3H, м, CH_2CH_3); 1.26 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$); 1.66 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.10 (2H, т, SCH_2); 5.89 (2H, с, NH_2); 6.62-7.65 (4H, м, C_6H_4);
2.16	0.82 (3H, м, CH_2CH_3); 1.28 (8H, м, CH_2CH_3); 1.73 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.25 (2H, т, SCH_2); 5.53 (2H, с, NH_2); 6.79-7.35 (4H, м, C_6H_4);
2.17	0.76 (3H, м, CH_2CH_3); 1.32 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$); 1.70 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.24 (2H, т, SCH_2); 5.82 (2H, с, NH_2); 7.30-7.96 (4H, м, C_6H_4);
2.18	0.85 (3H, м, CH_2CH_3); 1.25 (14H, м, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 1.67 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.15 (2H, т, SCH_2); 5.95 (2H, с, NH_2); 6.62-7.70 (4H, м, C_6H_4);
2.19	0.96 (3H, м, CH_2CH_3); 1.70 (2H, м, CH_2CH_3); 3.21 (2H, т, SCH_2); 5.65 (2H, с, NH_2); 6.68-8.05 (4H, м, C_6H_4);
2.20	0.85 (3H, м, CH_2CH_3); 1.25 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.69 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.25 (2H, т, SCH_2); 5.44 (2H, с, NH_2); 6.55-7.66 (4H, м, C_6H_4);
2.21	0.72 (3H, м, CH_2CH_3); 1.28 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$); 1.66 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.21 (2H, т, SCH_2); 5.82 (2H, с, NH_2); 6.60-7.73 (4H, м, C_6H_4);
2.22	0.80 (3H, м, CH_2CH_3); 1.24 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$); 1.66 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.16 (2H, т, SCH_2); 5.85 (2H, с, NH_2); 6.63-7.69 (4H, м, C_6H_4);
2.23	0.82 (3H, м, CH_2CH_3); 1.18 (14H, м, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 1.68 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.22 (2H, т, SCH_2); 5.45 (2H, с, NH_2); 6.59-7.67 (4H, м, C_6H_4);

Таблиця А.13

Значення поверхневого натягу на величини адсорбції 3-алкілтіо-4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.23)

Сполука	$\sigma \cdot 10^{-3}$	$\Gamma \cdot 10^{-6}$
1	2	3
2.13	6,2	5,00
2.14	4,3	9,10
2.15	3,5	13,80
2.16	3,0	16,20
2.17	1,6	21,80

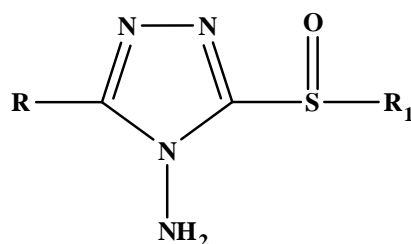
Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.13

1	2	3
2.18	1,0	23,60
2.19	6,7	4,80
2.20	4,5	8,00
2.21	3,3	14,20
2.22	1,2	22,70
2.23	0,8	24,20

Таблиця А.14

Фізико-хімічні властивості 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазолів (2.24-2.31)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	R _f · 100	
						1	2
2.24	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₁₃	117-119	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	82	64	45
2.25	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₇ H ₁₅	129-131	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	87	55	37
2.26	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₇ H ₁₅	123-125	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	72	64	59
2.27	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₉ H ₁₉	175-177	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	75	68	57
2.28	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₁₀ H ₂₁	196-198	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	69	71	65
2.29	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₁₃	179-181	C ₁₄ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	78	58	44
2.30	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₇ H ₁₅	162-164	C ₁₅ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	81	67	71
2.31	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₁₀ H ₂₁	159-161	C ₁₈ H ₂₇ N ₅ O ₃ S	69	75	43

Продовж. дод. А

Таблиця А.15

**Результати визначення елементного складу 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-
3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазолів (2.24-2.31)**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.24	49,70	5,54	20,79	9,59	49,84	5,68	20,76	9,50
2.25	51,34	6,04	19,98	9,27	51,27	6,02	19,93	9,12
2.26	51,18	5,89	19,81	9,19	51,27	6,02	19,93	9,12
2.27	53,75	6,59	18,40	8,53	53,81	6,64	18,46	8,45
2.28	54,82	6,81	17,82	8,21	54,94	6,92	17,80	8,15
2.29	49,77	5,57	20,70	9,62	49,84	5,68	20,76	9,50
2.30	51,37	6,12	19,82	9,23	51,27	6,02	19,93	9,12
2.31	54,87	6,85	17,69	8,23	54,94	6,92	17,80	8,15

Таблиця А.16

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-
3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазолів (2.24-2.31)**

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}							
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$\nu_{\text{C-S}}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{CH}_2}^s$	$\nu_{\text{CH}_2}^{as}$	$\nu_{\text{CH}_3}^s$	$\nu_{\text{CH}_3}^{as}$	$\nu_{\text{R}_2\text{SO}}$
2.24	1506	614	1602	2846	2920	-	2972	1095
2.25	1507	616	1612	-	2916	2860	2950	1070
2.26	1486	705	1607	2845	2918	-	2960	1060
2.27	1487	614	1605	2847	2915	2885	2964	1030
2.28	1488	613	1600	2847	2917	-	2955	1030
2.29	1528	692	1612	2860	2925	2885	2960	1053
2.30	1486	614	1610	2845	2935	-	2975	1055
2.31	1480	611	1601	2849	2918	2863	2960	1046

Продовж. дод. А

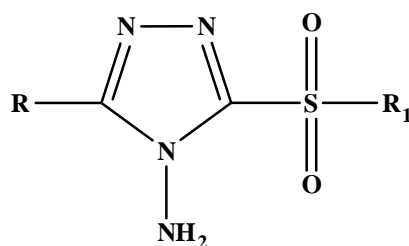
Таблиця А.17

ПМР спектри 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфініл-1,2,4-тріазолів (2.24-2.31)

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
2.24	0.87 (3H, м, CH_2CH_3); 1.11 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$); 2.95 (2H, м, SCH_2); 5.75 (2H, с, NH_2); 7.42-8.02 (4H, м, C_6H_4);
2.25	0.89 (3H, м, CH_2CH_3); 1.51 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$); 2.48 (2H, м, SCH_2); 5.84 (2H, с, NH_2); 8.42-9.12 (4H, м, C_6H_4);
2.26	0.79 (3H, м, CH_2CH_3); 1.18-1.90 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$); 2.75 (2H, м, SCH_2); 5.77 (2H, с, NH_2); 7.82-9.15 (4H, м, C_6H_4);
2.27	0.73 (3H, м, CH_2CH_3); 1.10-2.11 (14H, м, $(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$); 2.79 (2H, м, SCH_2); 5.85 (2H, с, NH_2); 7.78-8.70 (4H, м, C_6H_4);
2.28	0.69 (3H, м, CH_2CH_3); 1.18 (16H, м, $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 2.79 (2H, м, SCH_2); 5.74 (2H, с, NH_2); 6.90-7.51 (4H, м, C_6H_4);
2.29	0.81 (3H, м, CH_2CH_3); 1.13 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$); 2.92 (2H, м, SCH_2); 5.72 (2H, с, NH_2); 7.04-8.60 (4H, м, C_6H_4);
2.30	0.81 (3H, м, CH_2CH_3); 1.06-1.86 (10H, м, $(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$); 2.67 (2H, м, SCH_2); 5.78 (2H, с, NH_2); 7.69-8.68 (4H, м, C_6H_4);
2.31	0.90 (3H, м, CH_2CH_3); 1.41-1.68 (16H, м, $(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$); 2.47 (2H, м, SCH_2); 5.34 (2H, с, NH_2); 7.00-7.66 (4H, м, C_6H_4);

Таблиця А.18

Фізико-хімічні властивості 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.32-2.40)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	R _f · 100	
						1	2
1	2	3	4	5	6	7	8
2.32	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-2$	C_3H_7	135-137	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	59	71	78
2.33	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-2$	C_6H_{13}	122-124	$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	71	70	85
2.34	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-2$	C_7H_{15}	117-119	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	66	63	67
2.35	$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-3$	C_7H_{15}	155-157	$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$	48	57	66

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.18

1	2	3	4	5	6	7	8
2.36	$C_6H_4NO_2-3$	C_9H_{19}	112-114	$C_{17}H_{25}N_5O_4S$	54	58	82
2.37	$C_6H_4NO_2-4$	C_6H_{13}	146-148	$C_{14}H_{19}N_5O_4S$	47	72	85
2.38	$C_6H_4NO_2-4$	C_7H_{15}	187-189	$C_{15}H_{21}N_5O_4S$	46	52	78
2.39	$C_6H_4NO_2-4$	C_9H_{19}	141-143	$C_{17}H_{25}N_5O_4S$	65	61	86
2.40	$C_6H_4NO_2-4$	$C_{10}H_{21}$	138-140	$C_{18}H_{27}N_5O_4S$	48	65	77

Таблиця А.19

**Результати визначення елементного складу 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-
3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.32-2.40)**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.32	42,48	4,20	22,56	10,38	42,44	4,18	22,50	10,28
2.33	47,52	5,39	19,81	9,01	47,59	5,38	19,83	9,06
2.34	49,14	5,69	19,09	8,79	49,04	5,72	19,07	8,71
2.35	49,09	5,74	19,01	8,79	49,04	5,72	19,07	8,71
2.36	51,63	6,35	17,72	8,15	51,64	6,32	17,72	8,10
2.37	47,56	5,38	19,88	9,16	47,59	5,38	19,83	9,06
2.38	49,05	5,69	19,06	8,73	49,04	5,72	19,07	8,71
2.39	51,59	6,30	17,73	8,14	51,64	6,32	17,72	8,10
2.40	52,76	6,58	17,10	7,76	52,81	6,60	17,11	7,82

Продовж. дод. А

Таблиця А.20

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-
3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.32-2.40)**

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}							
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{CH}_2}^s$	$\nu_{\text{CH}_2}^{as}$	$\nu_{\text{CH}_3}^s$	$\nu_{\text{CH}_3}^{as}$	$\nu_{\text{R}_2\text{SO}_2}^s$	$\nu_{\text{R}_2\text{SO}_2}^{as}$
2.32	1521	616	2845	2920	2868	2970	1140	1325
2.33	1542	699	2845	2927	2860	2975	1134	1342
2.34	1538	678	2850	2926	2865	2970	1124	1317
2.35	1532	692	2855	2924	2865	2954	1142	1342
2.36	1535	636	2856	2922	2870	2955	1128	1330
2.37	1537	699	2857	2923	-	2953	1132	1337
2.38	1548	621	2853	2922	-	2952	1141	1325
2.39	1532	713	-	2921	2885	2956	1152	1316
2.40	1529	618	2848	2917	2874	2954	1128	1338

Таблиця А.21

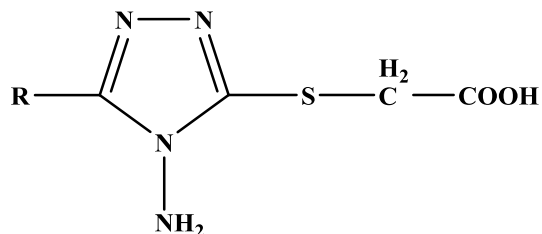
**ПМР спектри 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів
(2.32-2.40)**

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
2.32	0.77 (3H, м, CH_2CH_3); 1.48 (2H, м, CH_2CH_3); 3.23 (2H, т, SCH_2); 5.64 (2H, с, NH_2); 7.10-7.80(4H, м, C_6H_4);
2.33	0.85 (3H, м, CH_2CH_3); 1.19 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.45 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.21 (2H, т, SCH_2); 5.75 (2H, с, NH_2); 6.90-7.55 (4H, м, C_6H_4);
2.34	0.83 (3H, м, CH_2CH_3); 1.15 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_3)$); 1.52 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.20 (2H, т, SCH_2); 5.83 (2H, с, NH_2); 7.58-8.09 (4H, м, C_6H_4);
2.35	0.78 (3H, м, CH_2CH_3); 1.21 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_3)$); 1.58 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.18 (2H, т, SCH_2); 6.09 (2H, с, NH_2); 8.11-8.95 (4H, м, C_6H_4);
2.36	0.79 (3H, м, CH_2CH_3); 1.16 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6(\text{CH}_3)$); 1.58 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.69 (2H, т, SCH_2); 5.71 (2H, с, NH_2); 7.11-8.45 (4H, м, C_6H_4);
2.37	0.79 (3H, м, CH_2CH_3); 1.27 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$); 1.71 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.32 (2H, т, SCH_2); 5.79 (2H, с, NH_2); 7.80-8.55 (4H, м, C_6H_4);
2.38	0.75 (3H, м, CH_2CH_3); 1.26 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4(\text{CH}_3)$); 1.75 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.40 (2H, т, SCH_2); 5.88 (2H, с, NH_2); 7.80-8.71 (4H, м, C_6H_4);
2.39	0.72 (3H, м, CH_2CH_3); 1.30 (12H, м, $(\text{CH}_2)_6(\text{CH}_3)$); 1.70 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.45 (2H, т, SCH_2); 5.92 (2H, с, NH_2); 7.79-8.70 (4H, м, C_6H_4);
2.40	0.77 (3H, м, CH_2CH_3); 1.24 (14H, м, $(\text{CH}_2)_7(\text{CH}_3)$); 1.68 (2H, м, SCH_2CH_2); 3.65 (2H, т, SCH_2); 5.78 (2H, с, NH_2); 7.50-8.65 (4H, м, C_6H_4);

Продовж. дод. А

Таблиця А.22

Фізико-хімічні властивості 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2.41-2.43)



Сполука	R	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %		Rf · 100	
				1	2	2	8
2.41	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	130-132	C ₁₀ H ₉ N ₅ O ₄ S	57	71	62	64
2.42	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	137-139	C ₁₀ H ₉ N ₅ O ₄ S	68	83	64	57
2.43	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	123-125	C ₁₀ H ₉ N ₅ O ₄ S	82	93	55	58

Таблиця А.23

Результати визначення елементного складу 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2.41-2.43)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.41	40,63	3,04	23,74	10,90	40,68	3,07	23,72	10,86
2.42	40,64	3,08	23,60	10,88	40,68	3,07	23,72	10,86
2.43	40,74	3,09	23,68	10,85	40,68	3,07	23,72	10,86

Продовж. дод. А

Таблиця А.24

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2.41-2.43)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл.	ν_{CH_2COOH}	ν_{Ar}	$\nu_{NO_2}^s$	$\nu_{NO_2}^{as}$
2.41	1489	1752	1624	1354	1546
2.42	1482	1765	1598	1336	1545
2.43	1480	1750	1600	1365	1515

Таблиця А.25

ПМР спектри 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2.41-2.43)

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
2.41	4.12 (2H, м, CH ₂); 5.65 (2H, с, NH ₂); 7.65-9.430 (4H, м, C ₆ H ₄); 12.35 (1H, м, OH);
2.42	4.48 (2H, с, CH ₂); 5.60 (2H, с, NH ₂); 8.29-9.29 (4H, м, C ₆ H ₄); 12.51 (1H, м, OH);
2.43	4.51 (2H, с, CH ₂); 5.74 (2H, с, NH ₂); 8.35-9.30 (4H, м, C ₆ H ₄); 12.65 (1H, м, OH);

Таблиця А.26

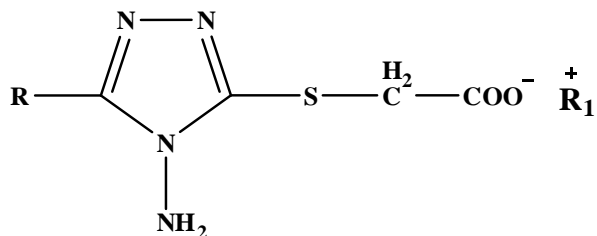
Обчислені та експериментально визначені константи іонізації 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2.41-2.43)

Сполука	pKa COOH/NH ₂ /N (обчислено)	pKa COOH/NH ₂ (знайдено)
2.41	3,13/1,39/9,15	3,10
		1,35
2.42	3,19/1,47/9,01	3,15
		1,55
2.43	3,37/1,47/9,01	3,35
		1,50

Продовж. дод. А

Таблиця А.27

Фізико-хімічні властивості солей 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (2.44-2.59)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	Rf · 100
						1
2.44	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	K ⁺	210-212	C ₁₀ H ₈ KN ₅ O ₄ S	69	72
2.45	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	K ⁺	186-188	C ₁₀ H ₈ KN ₅ O ₄ S	71	70
2.46	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	Na ⁺	183-185	C ₁₀ H ₈ N ₅ NaO ₄ S	74	74
2.47	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	1/2Fe ²⁺	260-262	C ₂₀ H ₁₆ FeN ₁₀ O ₈ S ₂	82	66
2.48	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	1/2Cu ²⁺	224-226	C ₂₀ H ₁₆ CuN ₁₀ O ₄ S ₂	89	78
2.49	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	H ₂ N ⁺ (CH ₃) ₂	109-111	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ O ₄ S	52	68
2.50	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	H ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂	149-151	C ₁₄ H ₁₇ N ₆ O ₄ S	54	74
2.51	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	K ⁺	154-156	C ₁₀ H ₈ KN ₅ O ₄ S	72	68
2.52	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	Na ⁺	197-199	C ₁₀ H ₈ N ₅ NaO ₄ S	68	65
2.53	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	⁺ NH ₄	112-114	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₄ S	68	68
2.54	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	H ₃ N ⁺ CH ₃	167-169	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ O ₄ S	40	72
2.55	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	H ₃ N ⁺ (CH ₂) ₂ OH	98-100	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ O ₅ S	62	76
2.56	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	H ₂ N ⁺ (CH ₃) ₂	151-153	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ O ₄ S	56	77
2.57	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	H ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂	132-134	C ₁₄ H ₂₀ N ₆ O ₄ S	52	63
2.58	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	піперидиній	128-130	C ₁₅ H ₂₀ N ₆ O ₄ S	59	90
2.59	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	морфоліній	127-129	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O ₅ S	52	74

Продовж. дод. А

Таблиця А.28

Результати визначення елементного складу солей 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2.49-2.50, 2.53-59)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.49	42,37	4,67	24,73	9,45	42,35	4,70	24,70	9,41
2.50	45,66	5,49	22,84	8,67	45,64	5,47	22,81	8,70
2.53	38,40	3,79	26,92	10,26	38,46	3,87	26,91	10,27
2.54	40,45	4,31	25,74	9,82	40,49	4,32	25,75	9,83
2.55	40,43	4,50	23,71	9,07	40,44	4,53	23,58	9,00
2.56	42,33	4,72	24,81	9,49	42,35	4,74	24,69	9,42
2.57	45,62	5,44	22,83	8,81	45,64	5,47	22,81	8,70
2.58	46,97	5,31	22,20	8,40	47,36	5,30	22,09	8,43
2.59	43,10	4,70	21,96	8,31	43,97	4,74	21,98	8,39

Таблиця А.29

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах солей 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2.44-2.59)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}							
	$\nu_{\text{COO}^-}^s$	$\nu_{\text{COO}^-}^{as}$	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{NO}_2}^s$	$\nu_{\text{NO}_2}^{as}$	ν_{NH_2}
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.44	1406	1582	1489	1625	617	1339	1516	3338
2.45	1401	1585	1530	1610	685	1345	1530	3328
2.46	1402	1588	1485	1612	700	1345	1517	3323
2.47	1405	1557	1557	1592	686	-	1538	3323
2.48	1405	1557	1486	1592	687	1343	1517	3352
2.49	1314	1549	1493	1591	678	1365	1501	3350
2.50	1385	1560	1486	1607	692	1365	1528	3346

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.29

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.51	1382	1593	1486	1602	674	1344	1518	3366
2.52	1387	1598	1504	1610	670	1345	1514	3326
2.53	1381	1552	1486	1606	636	1335	1507	3332
2.54	1388	1558	1480	1610	705	1345	1506	3343
2.55	1384	1556	1486	1600	705	1340	1506	3340
2.56	1381	1555	1485	1606	686	1335	1510	3320
2.57	1416	1556	1472	1604	668	1336	1502	3332
2.58	1400	1551	1472	1602	671	1330	1500	3333
2.59	1388	1556	1486	1604	706	1339	1500	3332

Таблиця А.30

ПМР спектри солей 2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (2.44-2.59)

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
2.49	2.82 (6H, c, (CH ₃) ₂); 3.68 (2H, c, CH ₂); 5.45(2H, c, N(NH ₂)); 6.86 (2H, c, NH ₂); 7.66-8.14 (4H, м, C ₆ H ₄);
2.50	1.80 (6H, м, (CH ₃) ₂); 3.15 (4H, м, N(CH ₂) ₂); 4.29 (2H, c, SCH ₂); 5.86 (2H, c, NH ₂); 7.46 (2H, c, CH ₂ NH ₂) 8.20-8.76 (4H, м, C ₆ H ₄);
2.53	3.49 (4H, c, NH ₄); 4.12 (2H, c, CH ₂); 6.05 (2H, c, NH ₂); 7.33-8.04 (4H, м, C ₆ H ₄);
2.54	2.83 (3H, c, (CH ₃)); 3.98 (2H, c, CH ₂); 5.75 (2H, c, NH ₂); 8.42 (3H, c, NH ₃); 7.70-8.91 (4H, м, C ₆ H ₄);
2.55	2.91 (6H, c, (CH ₃) ₂); 3.92 (2H, c, CH ₂); 5.36 (2H, c, N(NH ₂)); 7.11 (2H, c, NH ₂); 7.70-8.91 (4H, м, C ₆ H ₄);
2.56	2.72 (6H, c, (CH ₃) ₂); 3.72 (2H, c, (CH ₂) ₂); 3.91 (2H, c, SCH ₂); 5.70 (2H, c, N(NH ₂)); 7.25 (2H, c, NH ₂); 7.44-8.64 (4H, м, C ₆ H ₄);
2.57	3.15 (2H, c, CH ₂ NH ₃); 4.28 (2H, c, SCH ₂); 4.60 (2H, c, CH ₂ OH); 4.85 (1H, c, OH); 5.83 (2H, м, NH ₂); 7.10-7.78 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.79-8.55 (3H, c, NH ₃);
2.58	1.84-3.22 (5H, м, (C ₆ H ₅)); 4.12 (2H, c, CH ₂); 5.53 (2H, c, NH ₂); 7.72 (2H, c, NH ₂); 7.91-8.87 (4H, м, C ₆ H ₄);
2.59	1.78-3.35 (4H, м, (C ₆ H ₄)); 4.15 (2H, c, CH ₂); 5.81 (2H, c, NH ₂); 7.30 (2H, c, NH ₂); 7.69-8.45 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂);

Продовж. дод. А

Таблиця А.31

**Обчислені та експериментально визначені константи іонізації солей
2-(5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (2.44-
2.59)**

Сполука	pKa COOH/NH ₂ /N: (обчислено)	pKa COOH/NH ₂ (знайдено)
1	2	3
2.44	3,13/1,39/9,15	3,05
		1,35
2.45	3,19/1,47/9,01	3,20
		1,55
2.46		3,20
		1,60
2.47		3,15
		1,60
2.48		3,15
		1,60
2.49		3,20
		1,60
2.50	3,20	
	1,60	
2.51	3,37/1,47/9,01	3,35
		1,50
2.52		3,35
		1,50
2.53		3,40
		1,55
2.54		3,45
		1,55

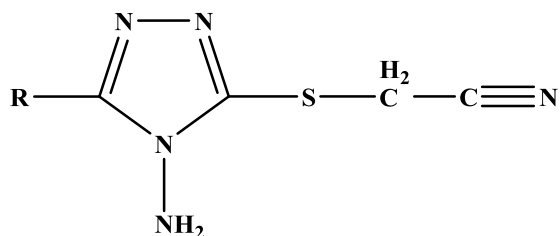
Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.31

1	2	3
2.56	3,37/1,47/9,01	3,45
		1,50
2.57		3,45
		1,50
2.55		3,40
		1,55
2.58		3,40
		1,50
2.59		3,45
		1,50

Таблиця А.32

Фізико-хімічні властивості 2-((4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів (2.63-2.65)



Сполука	R	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	Rf · 100	
					4	7
2.60	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	138-140	C ₁₀ H ₈ N ₆ O ₂ S	41	55	85
2.61	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	129-131	C ₁₀ H ₈ N ₆ O ₂ S	38	63	80
2.62	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	169-171	C ₁₀ H ₈ N ₆ O ₂ S	43	57	86

Продовж. дод. А

Таблиця А.33

Результати визначення елементного складу 2-((4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів (2.63-2.65)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.60	43,36	2,91	30,44	11,65	43,47	2,92	30,42	11,60
2.61	43,42	2,88	30,38	11,57	43,47	2,92	30,42	11,60
2.62	43,38	2,90	30,40	11,61	43,47	2,92	30,42	11,60

Таблиця А.34

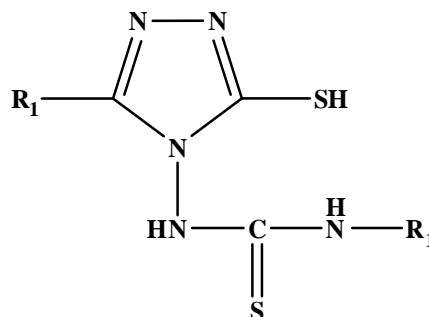
Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-((4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилів (2.63-2.65)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	$\nu_{C=N}$ цикл.	ν_{C-S}	ν_{Ar}	$\nu_{NO_2}^s$	$\nu_{NO_2}^{as}$	$\nu_{C\equiv N}$
2.60	1488	673	1610	1352	1512	2247
2.61	1480	637	1612	1360	1510	2249
2.62	1486	663	1609	1337	1515	2246

Додаток Б

Таблиця Б.1

Фізико-хімічні властивості 1-R₁-3-(3-меркапто-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин (3.1-3.9)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	Rf · 100	
						2	6
3.1	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	CH ₃	119-121	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₆ S ₂	62	64	58
3.2	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₂ H ₅	170-172	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₆ S ₂	80	59	64
3.3	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₅	191-193	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₆ S ₂	76	75	66
3.4	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	CH ₃	131-133	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₆ S ₂	80	77	44
3.5	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₂ H ₅	122-124	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₆ S ₂	72	53	56
3.6	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₅	194-196	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₆ S ₂	73	71	63
3.7	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	CH ₃	140-142	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₆ S ₂	60	73	56
3.8	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₂ H ₅	161-163	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₆ S ₂	59	69	34
3.9	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	185-187	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₆ S ₂	71	55	48

Таблиця Б.2

Результати визначення елементного складу 1-R₁-3-(3-меркапто-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин (3.1-3.9)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	Н	С	С	Н	Н	С
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.1	38,62	3,19	27,15	20,80	38,70	3,25	27,08	20,66

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.2	40,63	3,82	25,83	19,89	40,73	3,73	25,91	19,77
3.3	48,26	3,17	22,43	17,35	48,38	3,25	22,57	17,22
3.4	38,61	3,29	27,02	20,58	38,70	3,25	27,08	20,66
3.5	40,643	3,80	25,85	19,86	40,73	3,73	25,91	19,77
3.6	48,29	3,31	22,65	17,29	48,38	3,25	22,57	17,22
3.7	38,61	3,18	26,90	20,73	38,70	3,25	27,08	20,66
3.8	40,65	3,67	25,88	19,87	40,73	3,73	25,91	19,77
3.9	48,45	3,20	22,51	17,32	48,38	3,25	22,57	17,22

Таблиця Б.3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 1-R₁-3-(3-меркапто-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин (3.1-3.9)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	$\nu_{C=N}$ цикл.	ν_{C-S}	ν_{N-CS-N}	ν_{Ar}	$\nu_{NO_2}^s$	$\nu_{NO_2}^{as}$
3.1	1488	655	1140	1584	1357	1529
3.2	1485	679	1148	1604	1347	1550
3.3	1495	692	1185	1593	1340	1540
3.4	1480	692	1120	1619	1342	1539
3.5	1489	669	1133	1612	1339	1552
3.6	1502	692	1156	1593	1335	1544
3.7	1482	657	1208	1611	1336	1546
3.8	1486	678	1193	1610	1350	1532
3.9	1494	684	1185	1593	1355	1549

Продовж. дод. Б

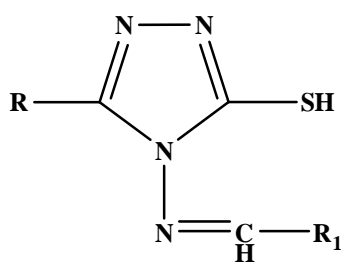
Таблиця Б.4

ПМР спектри 1-R₁-3-(3-меркапто-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-іл)тіосечовин (3.1-3.9)

Сполука	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
3.1	2.84 (3H, с, CH ₃); 6.60 (1H, с, NHCH ₃); 6.81 (1H, с, NHCS); 7.30-8.05 (4H, м, C ₆ H ₄); 13.82 (1H, с, SH)
3.2	1.20 (3H, с, CH ₃); 4.70 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 6.28 (1H, с, NHCH ₃); 6.61 (1H, с, NHCS); 6.75-7.88 (4H, м, C ₆ H ₄); 13.86 (1H, с, SH)
3.3	7.15-7.67 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.69-8.13 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.17 (1H, с, NHCS); 11.02 (1H, с, NHC ₆ H ₄); 13.85 (1H, с, SH)
3.4	2.69 (3H, с, CH ₃); 5.98 (1H, с, NHCH ₃); 6.29 (1H, с, NHCS); 7.03-7.60 (4H, м, C ₆ H ₄); 13.85 (1H, с, SH)
3.5	1.53 (3H, с, CH ₃); 4.02 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 6.72 (1H, с, NHCH ₃); 7.25 (1H, с, NHCS); 7.68-8.40 (4H, м, C ₆ H ₄); 13.35 (1H, с, SH)
3.6	7.23-8.00 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.00-8.78 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.44 (1H, с, NHCS); 11.11 (1H, с, NHC ₆ H ₄); 13.74 (1H, с, SH)
3.7	2.46 (3H, с, CH ₃); 7.22 (1H, с, NHCH ₃); 7.71 (1H, с, NHCS); 8.09-9.42 (4H, м, C ₆ H ₄); 13.68 (1H, с, SH)
3.8	1.09 (3H, с, CH ₃); 3.49 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 6.22 (1H, с, NHCH ₃); 6.84 (1H, с, NHCS); 7.55-8.08 (4H, м, C ₆ H ₄); 13.86 (1H, с, SH)
3.9	7.06 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.41-8.18 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.44 (1H, с, NHCS); 11.26 (1H, с, NHC ₆ H ₄); 13.81 (1H, с, SH)

Таблиця Б.5

Фізико-хімічні властивості 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.10-3.24)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	Rf · 100		
						1	6	7
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.10	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₄ -F-3	174-176	C ₁₅ H ₁₀ FN ₅ O ₂ S	59	68	-	71
3.11	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₄ -F-4	168-170	C ₁₅ H ₁₀ FN ₅ O ₂ S	32	73	-	64

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.12	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₃ - (OCH ₃) ₂ -2,3	192-194	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S	28	53	-	41
3.13	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₄ -OH-2	111-113	C ₁₅ H ₁₁ N ₅ O ₃ S	58	41	-	37
3.14	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₄ -NO ₂ -3	195-197	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₄ S	62	64	-	58
3.15	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₄ -NO ₂ -4	188-190	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₄ S	64	49	65	68
3.16	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₄ -Cl-4	211-213	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₅ O ₂ S	66	48	-	77
3.17	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -3	181-183	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	44	55	-	51
3.18	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₄ -NC ₂ H ₅ -3	212-214	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	36	64	-	46
3.19	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₃ - (OCH ₃) ₂ -1,3	226-228	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	55	54	-	46
3.20	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₃ -OCH ₃ -2- OC ₂ H ₅ -3	180-182	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	60	51	43	71
3.21	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₂ -OH-3- OCH ₃ -2-NO ₂ -4	228-230	C ₁₆ H ₁₂ N ₆ O ₆ S	72	72	-	64
3.22	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₉ H ₅ NCl-2	229-231	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₆ O ₂ S	87	59	71	45
3.23	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₁₃ H ₉ N ₂	215-217	C ₂₂ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	73	54	47	51
3.24	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	285-287	C ₂₅ H ₁₉ N ₇ O ₄ S ₂	67	54	-	39

Таблиця Б.6

**Результати визначення елементного складу 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-
4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.10-3.24)**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.10	52,50	2,93	20,38	9,35	52,47	2,91	20,40	9,32
3.11	52,51	2,94	20,44	9,34	52,47	2,91	20,40	9,32
3.12	52,94	3,94	18,20	8,28	52,98	3,89	18,18	8,31
3.13	52,75	3,23	20,53	9,37	52,78	3,25	20,52	9,39

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.14	48,63	2,70	22,67	8,69	48,65	2,72	22,69	8,66
3.15	48,64	2,74	22,67	8,67	48,65	2,72	22,69	8,66
3.16	50,04	2,83	19,45	8,89	50,07	2,80	19,47	8,91
3.17	54,06	3,68	19,68	9,04	54,08	3,69	19,71	9,02
3.18	55,44	4,36	22,80	8,71	55,42	4,38	22,81	8,70
3.19	55,17	4,65	16,91	7,78	55,19	4,63	16,94	7,76
3.20	54,11	4,27	17,54	8,01	54,13	4,29	17,53	8,03
3.21	46,17	2,91	20,17	7,73	46,15	2,90	20,18	7,70
3.22	52,63	2,72	20,45	7,82	52,62	2,70	20,46	7,80
3.23	59,87	3,43	22,19	7,24	59,85	3,42	22,21	7,26
3.24	55,02	3,53	17,96	11,73	55,04	3,51	17,97	11,75

Таблиця Б.7

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-
4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.10-3.24)**

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}					
	$\nu_{\text{C=N}}$ цикл.	$\nu_{\text{C=N}}$ у відер. ланцюзі	$\nu_{\text{C-S}}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{NO}_2}^s$	$\nu_{\text{NO}_2}^{as}$
1	2	3	4	5	6	7
3.10	1486	1690	685	1613	1335	1530
3.11	1504	1654	696	1614	1336	1528
3.12	1483	1690	694	1584	1336	1515
3.13	1493	1690	680	1595	1337	1542
3.14	1486	1682	674	1598	1345	1525
3.15	1486	1682	684	1583	1340	1516
3.16	1482	1668	667	1612	1311	1510
3.17	1483	1640	667	1600	1350	1511

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.7

1	2	3	4	5	6	7
3.18	1486	1654	664	1597	1323	1510
3.19	1482	1690	636	1606	1301	1519
3.20	1482	1664	636	1597	1336	1507
3.21	1486	1640	611	1540	1329	1510
3.22	1488	1640	636	1602	1350	1510
3.23	1480	1682	698	1613	1353	1514
3.24	1483	1682	699	1621	1360	1517

Таблиця Б.8

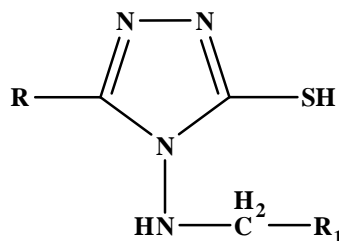
**ПМР спектри 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів
(3.10-3.24)**

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
3.10	6.61-7.30 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.30-7.76(3H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 9.98 (1H, с, CH);13.91 (1H, с, SH);
3.11	6.62-7.31 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.32-8.14(3H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 9.95 (1H, с, CH);13.37 (1H, с, SH);
3.12	3.86 (6H, м, (OCH ₃) ₂); 6.64-7.21 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.22-7.80 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 10.24 (1H, с, CH); 14.59(1H, с, SH);
3.13	6.61-6.98 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.28-7.98 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 9.97 (1H, с, CH); 12.81 (1H, м, OH); 14.25 (1H, с, SH);
3.14	6.61-9.04(4H, м, C ₆ H ₄); 10.11 (1H, с, CH); 14.35 (1H, с, SH);
3.15	6.98-8.43 (8H, м, (C ₆ H ₄) ₂); 9.27 (1H, с, CH); 12.99 (1H, с, SH);
3.16	6.55-7.16 (4H, м, C ₆ H ₄ Cl); 7.20-7.49 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 9.70 (1H, с, CH);14.03 (1H, с, SH);
3.17	3.18-3.97 (3H, м, CH ₃); 7.07-7.72 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.70-8.98 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 9.96 (1H, с, CH); 13.19 (1H, с, SH);
3.18	2.14-3.68 (6H, м, (CH ₃) ₂); 6.97-7.98(4H, м, C ₆ H ₄); 8.02-8.99 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 10.08 (1H, с, CH); 13.01 (1H, с, SH);
3.19	0.92-2.02 (6H, м, (CH ₃) ₂); 4.28-4.96 (4H, м, (CH ₂) ₂); 8.87-9.07 (3H, м, C ₆ H ₃); 9.67-10.51 (4H, м, C ₆ H ₄); 10.15 (1H, м, CH); 13.06(1H, с, SH);
3.20	1.58-2.06 (3H, м, CH ₂ (CH ₃)); 3.51-3.98 (2H, м, CH ₃); 4.07-4.27 (2H, м, CH ₂); 7.28-7.79 (3H, м, C ₆ H ₃); 8.13-8.94 (4H, м, C ₆ H ₄); 10.03 (1H, с, CH);16.63 (1H, с, SH);
3.21	4.23 (3H, м, (CH ₃)); 7.39-7.93 (2H, м, C ₆ H ₂); 8.06-9.11 (4H, м, C ₆ H ₄); 10.13 (1H, м, CH); 12.82(1H, с, SH); 13.71 (1H, м, OH);
3.22	6.43-7.70 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.72 (1H, м, CH); 7.92-8.82 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 9.97 (1H, м, C ₆ H); 13.27(1H, с, SH);
3.23	5.78-6.95 (4H, м, C ₅ H ₄ N); 6.40-7.42 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.42-8.04 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 9.08 (1H, с, CH); 13.48 (1H, с, SH);
3.24	2.29-4.11 (4H, м, C ₄ H ₄ N); 6.12 (1H, д, CH); 6.49-7.07 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.12-7.63 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.97-8.59 (4H, м, C ₆ H ₄);13.32 (1H, с, SH);

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.9

Фізико-хімічні властивості 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.25-3.33)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	Rf · 100	
						1	8
3.25	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₄ -F-3	143-145	C ₁₅ H ₁₂ FN ₅ O ₂ S	42	51	67
3.26	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₄ -F-4	161-163	C ₁₅ H ₁₂ FN ₅ O ₂ S	29	48	37
3.27	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₃ -(OCH ₃) ₂ -2,3	220-222	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	17	64	71
3.28	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₄ -OH-2	130-132	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	86	46	56
3.29	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₄ -NO ₂ -3	179-181	C ₁₅ H ₁₂ N ₆ O ₄ S	32	51	59
3.30	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₄ -NO ₂ -4	167-169	C ₁₅ H ₁₂ N ₆ O ₄ S	60	49	55
3.31	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₂ -OH-3-OCH ₃ -2-NO ₂ -4	> 300	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O ₆ S	41	68	58
3.32	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₁₃ H ₉ N ₂	236-238	C ₂₂ H ₁₇ N ₇ O ₂ S	30	54	44
3.33	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₂ S	257-259	C ₂₅ H ₂₁ N ₇ O ₄ S ₂	62	63	47

Таблиця Б.10

Результати визначення елементного складу 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.25-3.33)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	Н	С	С	Н	Н	С
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.25	52,15	3,46	20,32	9,27	52,17	3,50	20,28	9,28
3.26	52,15	3,52	20,30	9,32	52,17	3,50	20,28	9,28

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.27	52,65	4,46	18,04	8,30	52,70	4,42	18,08	8,28
3.28	52,45	3,75	24,51	9,34	52,47	3,79	24,48	9,32
3.29	48,40	3,18	22,60	8,64	48,38	3,22	22,58	8,60
3.30	48,34	3,18	22,62	8,61	48,38	3,22	22,58	8,60
3.31	45,91	3,38	20,11	7,63	45,93	3,37	20,09	7,66
3.32	59,57	3,83	22,13	7,24	59,58	3,86	22,11	7,23
3.33	54,80	3,85	17,92	11,73	54,83	3,87	17,90	11,71

Таблиця Б.11

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.25-3.33)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$\nu_{\text{C-S}}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{NO}_2}^s$	$\nu_{\text{NO}_2}^{as}$
3.25	1485	673	1578	1350	1515
3.26	1488	670	1599	1345	1515
3.27	1486	686	1620	1340	1542
3.28	1488	678	1609	1342	1516
3.29	1486	686	1610	1340	1520
3.30	1496	643	1598	1339	1514
3.31	1486	636	1608	1332	1536
3.32	1500	693	1611	1347	1542
3.33	1484	688	1620	1359	1520

Продовж. дод. Б

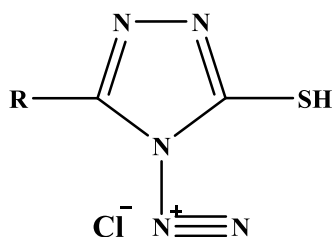
Таблиця Б.12

**ПМР спектри 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-бензиламіно-1,2,4-тріазол-3-тіонів
(3.25-3.33)**

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
3.25	6.61-7.30 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.30-7.76(3H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 10.13 (2H, м, CH ₂); 13.91 (1H, с, SH);
3.26	6.62-7.31 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.32-8.14(3H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 10.13 (2H, м, CH ₂); 13.37 (1H, с, SH);
3.27	3.86 (6H, м, (OCH ₃) ₂); 6.64-7.21 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.22-7.80 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 10.13 (2H, м, CH ₂); 14.59(1H, с, SH);
3.28	6.61-6.98 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.28-7.98 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 10.13 (2H, м, CH ₂); 12.81 (1H, м, OH); 14.25 (1H, с, SH);
3.29	6.61-9.04(4H, м, C ₆ H ₄); 10.13 (2H, м, CH ₂); 14.35 (1H, с, SH);
3.30	6.98-8.43 (8H, м, (C ₆ H ₄) ₂); 10.13 (2H, м, CH ₂); 12.99 (1H, с, SH);
3.31	2.29-2.84 (2H, м, CH ₂); 3.63-3.87 (3H, м, (CH ₃)); 6.55 (1H, м, NH); 7.88-8.26 (2H, м, C ₆ H ₂); 7.67-8.49 (4H, м, C ₆ H ₄);
3.32	3.88 (2H, м, CH ₂); 6.25 (1H, м, NH); 7.38-7.64 (4H, м, C ₅ H ₄ N); 7.06-7.91 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.82-8.26 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂);
3.33	1.83-3.12 (4H, м, C ₄ H ₄ N); 2.77 (2H, м, CH ₂); 6.48 (1H, м, NH); 7.12-7.53 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.54-7.68 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.68-7.94 (4H, м, C ₆ H ₄);

Таблиця Б.13

Фізико-хімічні властивості 3-меркапто-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлоридів (3.34-3.36)



Сполука	R	Т. пл., °C	Бруто- формула	Вихід, %	Rf · 100	
					1	2
3.34	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	121-123	C ₈ H ₅ ClN ₆ O ₂ S	78	41	62
3.35	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	>250	C ₈ H ₅ ClN ₆ O ₂ S	73	37	43
3.36	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	>250	C ₈ H ₅ ClN ₆ O ₂ S	80	37	51

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.14

Результати визначення елементного складу 3-меркапто-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлоридів (3.34-3.36)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.34	33,64	1,70	29,51	11,26	33,68	1,75	29,48	11,23
3.35	33,69	1,80	29,51	11,54	33,68	1,75	29,48	11,23
3.36	33,71	1,79	29,50	11,26	33,68	1,75	29,48	11,23

Таблиця Б.15

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 3-меркапто-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлоридів (3.34-3.36)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}						
	$\nu_{\text{C=N}}$ цикл.	$\nu_{\text{C-S}}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{NO}_2}^s$	$\nu_{\text{NO}_2}^{as}$	$\nu_{\text{C-Cl}}$	$\nu_{\text{N}_2}^+$
3.34	1493	668	1620	1340	1542	724	2310
3.35	1488	644	1598	1339	1528	706	2309
3.36	1483	668	1612	1362	1528	723	2294

Таблиця Б.16

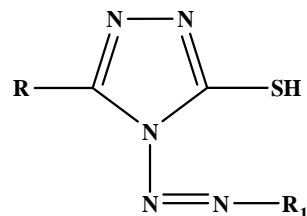
ПМР спектри 3-меркапто-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-4-діазонію хлоридів (3.34-3.36)

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
3.34	7.55-8.56 (4H, м, C_6H_4); 13.46 (1H, с, SH);
3.35	7.88-9.59 (4H, м, C_6H_4); 13.17 (1H, с, SH);
3.36	7.26-8.21 (4H, м, C_6H_4); 13.85 (1H, с, SH);

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.17

Фізико-хімічні властивості 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₁-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.37-3.43)



Сполу-ка	R	R ₁	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	Rf · 100	
						1	2
3.37	C ₆ H ₄ NO ₂ -2	C ₆ H ₃ -OH-4-COOH-3	151-153	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₅ S	55	45	59
3.38	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₄ -OH-4	172-174	C ₁₄ H ₁₀ N ₅ O ₃ S	61	39	65
3.39	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₄ -NH ₂ -4	161-163	C ₁₄ H ₁₁ N ₇ O ₂ S	67	64	40
3.40	C ₆ H ₄ NO ₂ -3	C ₆ H ₃ -OH-4-COOH-3	148-150	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₅ S	78	57	68
3.41	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₄ -OH-4	248-250	C ₁₄ H ₁₀ N ₅ O ₃ S	62	70	68
3.42	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₄ -NH ₂ -4	180-182	C ₁₄ H ₁₁ N ₇ O ₂ S	59	73	66
3.43	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₃ -OH-4-COOH-3	130-132	C ₁₅ H ₁₀ N ₆ O ₅ S	90	53	61

Таблиця Б.18

Результати визначення елементного складу 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₁-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.37-3.43)

Сполу-ка	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.37	48,36	2,73	18,85	8,63	48,38	2,69	18,81	8,60
3.38	49,14	2,90	20,49	9,40	49,12	2,92	20,46	9,36
3.39	49,25	3,26	28,77	9,39	49,27	3,23	28,74	9,38

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.18

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.40	48,42	2,67	18,84	8,64	48,38	2,69	18,81	8,60
3.41	49,15	2,94	20,44	9,32	49,12	2,92	20,46	9,36
3.42	49,24	3,26	28,76	9,41	49,27	3,23	28,74	9,38
3.43	48,34	2,67	18,84	8,64	48,38	2,69	18,81	8,60

Таблиця Б.19

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₁-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.37-3.43)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	$\nu_{C=N}$ цикл.	ν_{C-S}	ν_{Ar}	$\nu_{NO_2}^s$	$\nu_{NO_2}^{as}$	$\nu_{-N=N-}$
3.37	1480	658	1612	1332	1532	1440
3.38	1488	680	1598	1345	1546	1416
3.39	1480	697	1593	1339	1512	1420
3.40	1480	658	1611	1346	1510	1442
3.41	1483	668	1612	1336	1542	1444
3.42	1480	668	1609	1336	1530	1443
3.43	1486	655	1610	1364	1514	1442

Таблиця Б.20

ПМР спектри 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-(R₁-азо)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (3.37-3.43)

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
1	2
3.37	6.60-7.52 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.53-8.53 (4H, м, C ₆ H ₄); 12.02 (1H, с, COOH); 12.02 (1H, с, OH); 13.79 (1H, с, SH)
3.38	6.56-7.18 (4H, м, C ₆ H ₄ OH); 7.72-8.27 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 9.23 (1H, с, OH); 13.99 (1H, с, SH)

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.20

1	2
3.39	5.74 (2H, c, NH ₂); 6.98-7.45 (4H, м, C ₆ H ₄ NH ₂); 7.45-8.04 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 13.23 (1H, c, SH)
3.40	8.02 -8.20 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.16-7.58(4H, м, C ₆ H ₄); 12.18 (1H, c, COOH); 13.82 (1H, c, SH); 14.42 (1H, c, OH);
3.41	6.08-7.27 (4H, м, C ₆ H ₄ OH); 7.68-8.26 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 11.61 (1H, c, OH); 13.67 (1H, c, SH)
3.42	5.43 (2H, c, NH ₂); 6.49-7.37 (4H, м, C ₆ H ₄ NH ₂); 7.65-8.70 (4H, м, C ₆ H ₄ NO ₂); 13.19 (1H, c, SH)
3.43	6.27-7.26 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.27-8.19 (4H, м, C ₆ H ₄); 12.03 (1H, c, COOH); 12.65 (1H, c, OH); 13.52 (1H, c, SH)

Додаток В

Таблиця В.1

Гостра токсичність синтезованих сполук

Сполуки	LD ₅₀ , мг/кг
1	2
2.10	934 (889-942)
2.11	965 (949-981)
2.12	984 (973-993)
2.13	521 (510-543)
2.14	670 (661-691)
2.15	796 (783-813)
2.16	783 (776-794)
2.17	845 (835-864)
2.18	987 (978-998)
2.19	512 (505-526)
2.20	652 (639-673)
2.21	690 (677-706)
2.32	486 (467-505)
2.34	532 (517-536)
2.35	492 (478-509)
2.36	654 (623-688)
2.37	532 (519-573)
2.38	512 (489-531)
2.39	451 (447-463)
2.41	1089 (1060-1126)
2.42	1112 (1109-1122)
2.43	1065 (1035-1103)
2.44	867 (830-893)
2.46	978 (956-998)
2.47	886 (861-902)

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.1

1	2
2.49	823 (796-836)
2.52	1118 (1102-1128)
2.54	772 (756-812)
3.10	709 (691-715)
3.11	577 (543-602)
3.12	618 (592-642)
3.13	644 (679-619)
3.14	512 (491-533)
3.15	523 (463-536)
3.16	698 (669-725)
3.23	556 (532-568)
3.24	701 (649-713)
3.25	893 (826-912)
3.27	1011 (994-1117)
3.29	615 (593-654)
3.30	627 (592-644)
3.32	559 (512-602)
3.33	586 (571-599)
3.34	964 (948-980)
3.35	980 (963-1010)
3.36	1006 (987-1128)
3.37	1256 (1239-1273)
3.38	1252 (1246-1264)
3.42	1169 (1128-1192)

Продовж. дод. В

Таблиця В.2

**Протимікробна та протигрибкова активність 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-
1H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних**

Сполуки	Культури мікроорганізмів			
	S. aureus бактеріостатична/ бактерицидна дія (мкг/мл)	E. coli бактеріостатична/ бактерицидна дія (мкг/мл)	C. Albicans бактеріостатична/ бактерицидна дія (мкг/мл)	Ps. Aeruginosa бактеріостатична/ бактерицидна дія (мкг/мл)
Етакридину лактат	50 / 400	50 / 50	25 / -	50 / 50
2.12	25 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
2.43	25 / 50	50 / 100	100 / 100	100 / 200
2.53	25 / 25	100 / 200	50 / 50	100 / 100
2.57	25 / 50	100 / 200	50 / 100	100 / 200
2.58	12,5 / 25	100 / 200	50 / 100	100 / 200
3.16	25 / 50	50 / 50	50 / 100	200 / 200
3.17	50 / 100	50 / 100	50 / 100	50 / 200
3.18	50 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
3.19	25 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
3.20	25 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
3.21	25 / 50	25 / 50	50 / 100	100 / 200
3.22	25 / 50	50 / 100	50 / 100	50 / 200
3.23	25 / 50	50 / 100	50 / 100	50 / 100
3.24	25 / 50	50 / 50	25 / 100	100 / 200
3.31	25 / 50	50 / 100	50 / 100	50 / 200
3.32	50 / 100	50 / 100	50 / 100	50 / 200
3.33	50 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200

Примітка. «-» відсутність активності в концентрації 400 мкг/мл і менше

Продовж. дод. В

Таблиця В.3

Діуретична активність синтезованих сполук

Сполука	Діурез, мл 120 хв.	Діурез, у % до контролю на 2-й годині	Діурез, мл 240 хв.	Діурез, у % до контролю на 4-й годині
Контроль	1,46±0,065	100,00	2,10±0,079	100,00
Гіпотіазид	2,51±0,267	72,55	3,60±0,185	71,43
2.11	1,53±0,141	12,63	2,91±0,192	26,38
2.12	1,57±0,117	15,79	2,99±0,254	29,48
2.15	2,70±0,395	66,51	4,01±0,261	65,29
2.17	1,81±0,134	33,68	3,26±0,221	41,25
2.32	1,46±0,160	10,87	2,81±0,299	19,76
2.35	1,09±0,093	-17,39	2,00±0,093	-14,89
2.39	2,06±0,240	56,52	4,61±0,443	29,20
2.40	1,56±0,328	18,48	2,79±0,543	18,55
2.42	1,56±0,111	18,48	3,61±0,325	53,80
2.44	1,79±0,415	13,64	3,29±0,508	22,34
2.47	1,63±0,208	23,70	4,17±0,340	77,51
2.50	1,86±0,153	36,84	5,94±0,352	157,73
2.51	1,95±0,177	46,74	4,29±0,264	82,38
2.55	2,20±0,582	62,11	4,81±0,486	108,78
2.65	2,43±0,248	49,77	4,56±0,348	87,65
3.5	1,70±0,254	-2,46	3,71±0,343	4,00
3.7	2,10±0,247	20,49	4,33±0,219	21,20
3.11	1,40±0,208	-13,66	2,30±0,375	-5,29
3.17	1,53±0,115	-5,73	2,27±0,087	-6,47
3.25	1,10±0,201	-18,95	2,07±0,191	-10,17
3.34	1,87±0,097	7,38	3,86±0,366	8,00
3.39	1,76±0,134	8,36	3,96±0,226	62,94

Продовж. дод. В

Таблиця В.4

Антиоксидантна активність синтезованих сполук

Сполука	Оптична густина (контроль)			Оптична густина (дослідна група)			% активності
	C ₁	C ₂	C _{ср}	C ₁	C ₂	C _{ср}	
Вітамін Е	0,11	0,11	0,11	0,020	0,025	0,023	79,0
2.11	0,12	0,11	0,13	0,017	0,015	0,016	86,7
2.12	0,12	0,11	0,13	0,014	0,012	0,013	89,1
2.16	0,11	0,11	0,11	0,029	0,030	0,031	72,8
2.17	0,11	0,11	0,11	0,034	0,032	0,034	70,3
2.19	0,11	0,11	0,11	0,022	0,023	0,020	80,3
2.26	0,13	0,15	0,14	0,037	0,039	0,037	73,1
2.35	0,13	0,15	0,14	0,037	0,37	0,036	73,8
2.39	0,13	0,15	0,14	0,026	0,27	0,028	80,7
Вітамін Е	0,11	0,11	0,11	0,045	0,050	0,048	56,4
2.42	0,11	0,11	0,11	0,017	0,018	0,016	84,5
2.43	0,11	0,11	0,11	0,006	0,006	0,004	95,1
2.45	0,11	0,11	0,11	0,020	0,021	0,022	80,9
2.46	0,11	0,11	0,11	0,021	0,019	0,018	82,4
2.47	0,11	0,11	0,11	0,024	0,023	0,023	78,8
2.54	0,11	0,11	0,11	0,024	0,024	0,025	77,8
2.56	0,11	0,11	0,11	0,021	0,024	0,023	79,4
2.59	0,11	0,11	0,11	0,022	0,019	0,021	81,2
Вітамін Е	0,055	0,055	0,055	0,065	0,050	0,058	58,6
3.1	0,11	0,11	0,11	0,024	0,023	0,023	78,8
3.5	0,11	0,11	0,11	0,023	0,022	0,022	79,7
3.13	0,055	0,055	0,055	0,010	0,011	0,011	80,6
3.14	0,055	0,055	0,055	0,010	0,010	0,011	81,2
3.25	0,055	0,055	0,055	0,012	0,010	0,011	80,0

Продовж. дод. В

Таблиця В.5

**Результати первинного фармакологічного скринінгу антигіпоксантів в ряду
4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних**

Сполука	Середня тривалість життя, $M \pm m$	t	P	Активність відносно контролю, %	Активність відносно еталону порівняння, $\Delta\%$
Контроль	3039,00±54,761			100	-14,23
Пентоксифілін	3543,17±65,299	5,92	0,001038	116,59	
2.10	3299,00±19,828	4,46	0,004264	108,56	-6,89
2.12	3391,33±41,647	5,12	0,002176	111,59	-4,29
2.16	2896,67±34,249	2,20	0,069749	95,32	-18,25
2.17	3424,67±44,013	5,49	0,00153	112,69	-3,34
2.19	2721,33±27,174	5,20	0,002022	89,55	-21,31
2.39	4174,50±149,732	7,12	0,000385	137,36	17,82
2.40	3033,00±16,507	0,10	0,919871	99,80	-14,40
3.13	3851,50±31,835	12,83	1,38E-05	126,74	8,70
3.14	3537,00±37,769	7,69	0,000294	116,39	-0,17
3.15	1466,83±17,385	27,36	1,57E-07	48,27	-58,60
3.16	2860,33±8,717	3,22	0,01809	94,12	-19,27
3.24	2821,50±73,469	2,37	0,055247	92,84	-20,37
3.31	2846,83±31,031	3,05	0,022423	93,68	-19,65
3.32	2434,50±27,988	9,83	6,39E-05	80,11	-31,29
3.33	2838,50±45,684	2,81	0,030697	93,40	-19,89

Продовж. дод. В

Таблиця В.6

Результати дослідження актопротекторної активності синтезованих сполук

Сполука	Середня тривалість примусового плавання щурів, М±m			t	P	Співвідношення порівняно з контролем Δ%
		±				
Контроль	196,67	±	11,678	–	–	100
Інозин	239,50	±	8,386	2,98	0,024658	21,78
2.10	124,17	±	23,709	2,74	0,033591	-36,86
2.11	264,50	±	14,915	3,58	0,01163	34,49
2.12	140,83	±	8,031	3,94	0,00763	-28,39
2.13	206,83	±	9,025	2,12	0,10256	4,68
2.14	237,83	±	8,127	3,70	0,068989	20,36
2.15	246,17	±	7,685	3,50	0,098123	24,58
2.16	242,67	±	10,249	2,10	0,10156	22,75
2.17	249,33	±	7,215	1,91	0,10387	26,12
2.18	257,50	±	8,978	3,23	0,098635	30,25
2.19	209,50	±	6,545	1,87	0,081436	5,98
2.20	256,33	±	3,685	5,31	0,00181	31,23
2.21	224,00	±	10,286	1,91	0,103999	14,68
2.22	258,00	±	9,791	2,08	0,058196	33,64
2.23	196,33	±	9,622	3,70	0,135799	1,79
2.38	214,67	±	9,982	1,46	0,193887	8,60
2.40	241,67	±	19,867	2,12	0,078123	22,26
3.12	276,33	±	7,324	5,31	0,104368	43,21
3.18	226,17	±	15,840	3,23	0,017991	31,88
3.20	229,67	±	30,601	1,87	0,111434	33,92
3.24	214,83	±	10,058	3,70	0,010117	25,27
3.33	217,17	±	11,025	2,08	0,083178	12,52
3.37	186,83	±	4,277	1,48	0,189933	-5,48

Продовж. дод. В

Таблиця В.7

Жарознижуюча дія 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних

№ сполуки	Середня ректальна температура щурів, $M \pm m$	t	P	Зниження ректальної температури щурів по відношенню до контрольної групи, $\Delta\%$
Контроль	39,10 \pm 0,407			100
Ацетилсаліцилова кислота	37,91 \pm 0,179	2,67	0,032191155	-3,03
2.11	38,80 \pm 0,226	3,39	0,011611091	-2,02
2.12	38,59 \pm 0,334	2,97	0,020719607	-2,56
2.42	37,90 \pm 0,408	4,56	0,0002606485	-4,84
2.43	38,27 \pm 0,380	3,93	0,005664819	-3,91
2.51	39,14 \pm 0,195	3,04	0,018743221	-1,72
2.52	38,21 \pm 0,523	3,02	0,019463682	-3,03
3.16	38,21 \pm 0,526	2,48	0,042120411	-3,43
3.23	37,99 \pm 0,346	4,20	0,004028485	-4,01
3.31	36,21 \pm 0,594	3,79	0,006840859	-6,08
3.32	38,36 \pm 0,138	0,90	0,395879039	-0,52

Продовж. дод. В

Таблиця В.8

Вплив 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних на рівень глюкози в сироватці крові щурів

Сполука	Вміст глюкози, ммоль/л				
	до введення сполуки	через 2 год після введення сполуки	через 4 год після введення сполуки	через 6 год після введення сполуки	через 8 год після введення сполуки
Контроль	3,80±0,186	3,45±0,138	3,36±0,217	3,53±0,102	3,51±0,110
Глімепірид	3,15±0,108	2,48±0,124	1,45±0,084	1,30±0,068	2,05±0,076
2.17	5,12±0,125	5,53±0,008	5,56±0,108	5,12±0,130	5,08±0,107
2.44	3,93±0,147	4,46±0,142	4,28±0,113	4,08±0,083	4,05±0,105
2.45	3,03±0,098	2,05±0,067	3,45±0,076	3,38±0,079	3,45±0,092
2.47	4,95±0,092	3,08±0,101	1,56±0,0917	1,43±0,084	1,35±0,067
3.13	5,08±0,079	3,96±0,162	2,18±0,094	1,30±0,057	1,23±0,049
3.20	3,15±0,076	2,58±0,070	2,25±0,076	2,13±0,071	1,93±0,033
3.21	3,18±0,087	4,48±0,070	3,26±0,095	2,65±0,099	2,08±0,087
3.38	4,10±0,123	3,75±0,088	3,05±0,088	2,56±0,071	1,95±0,076

Таблиця В.9

Вплив досліджуваних сполук на показники смертності та ішемічного пошкодження серця під час експериментального ІМ

Групи тварин	Смертність тварин, %	МВ-КФК, мМол/л/год	Підсумовані відхилення ST від ізолінії (мВ)
1	2	3	4
інтактна (n=10)	0	0,05±0,001	0
ІМ (контрольна) (n=10)	(10/4) 40	0,22±0,007	221±36

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.9

1	2	3	4
ІМ+3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну гідрохлорид, 50 мг/кг (n=10)	(10/1) 90* ¹	0,10±0,002* ₁	97±10,5* ¹
ІМ+мілдронат, 100 мг/кг (n=10)	(10/3) 30	0,17±0,002*	121±15*

Примітка: * - P < 0,005 по відношенню до контрольної групи

¹ - P < 0,005 по відношенню до групи мілдронату

Таблиця В.10

Вплив 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну гідрохлориду на показники антиоксидантної системи, окислювальної модифікації білка, під час експериментального інфаркту міокарду (ІМ)

Показники, які досліджуються	інтакт	ІМ (контроль)	ІМ+ 3-(4-нітрофеніл)-5-нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-аміну гідрохлорид, 50 мг/кг	ІМ+ мілдронат, 100 мг/кг
ГПР, мкм/мг/хв	147,1±12,1	63,7±6,1	95,1±9,0*	97,7±7,1*
АФГ, у.о./г білка	11,2±0,88	37,2±2,7	21,2±1,8*	28,7±2,2*
КФГ, у.о./г білка	8,2±0,8	18,3±0,77	8,7±0,71* ¹	12,4±1,0*
метаболіти NO, мкМ/г білка	21,1±2,75	11,7±1,31	16,7±1,4* ¹	10,4±0,77

Примітка: * - P < 0,005 по відношенню до контрольної групи

¹ - P < 0,005 по відношенню до групи мілдронату

Додаток Д.1

ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО «БІОЛІК»
м. ЛАДИЖИН

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ПАТ «Біолік»
О.М. Машенко
« 11 » квітня 2014 р.



Лабораторна методика отримання
4-АМІНО-3-(4-НІТРОФЕНІЛ)-5-(НОНІЛСУЛЬФОНІЛ)-1,2,4-
ТРИАЗОЛУ ГІДРОХЛОРИД

Строк дії не обмежений

Додаток Д.2

ДКПП 24.14.3

УКНД 71.040.30

ПОГОДЖЕНО
Ректор Запорізького державного
медичного університету, професор


Ю.М. Колесник
« 14 » квітня 2014 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ПАТ«Біолік»
О.М. Машенко
« 11 » квітня 2014 р.

**4-АМІНО-3-(4-НІТРОФЕНІЛ)-5-(НОНІЛСУЛЬФОНІЛ)-1,2,4-
ТРИАЗОЛУ ГІДРОХЛОРИД**

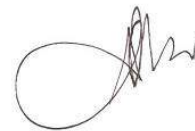
(ЧИСТИЙ)

ТЕХНІЧНІ УМОВИ

ТУ У 24.1- 00479712- 002:2014

(Вводяться вперше)

Дата надання чинності « 14 » квітня 2014 р.



РОЗРОБЛЕНО
Начальник лабораторії

« 11 » квітня 2014 р.

Додаток Д.3

ПРОЕКТ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Запорізького державного
медичного університету, професор Ю.М. Колесник

« 14 » жовтня 2014 р.



Заявник, країна

Запорізький державний медичний університет,
Україна

Виробник, країна

Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

4-amino-3-(4-nitrophenyl)-5(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazole
hydrochloride
4-аміно-3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазолу
гідрохлорид

порошок (субстанція) для виробництва стерильних лікарських
засобів

Додаток Е.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Результати наукових досліджень щодо синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивчення їх фізико-хімічних і біологічних властивостей
2. **Установа, автор:** Запорізький державний медичний університет, Щербак М.О.
3. **Джерела інформації:**
 - Патент України на корисну модель № 88006 МПК (2014.01), С07D 249/00, А61К 31/41, 4-(4-(диметиламіно)бензіліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон, що виявляє актопротекторну активність / М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко, Є.С. Пругло. – 2014. – Бюл. №4.
 - М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко. The study of acid-base properties of 2-(4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts // Intellectual Archive. – Vol. 3, № 2, March 2014. – P. 28-34.
4. **Впроваджено:** в педагогічний та науковий процес кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів
5. **Термін впровадження :** 14.04.2014 р. – 19.05.2014 р. (цикл «Стажування з фаху «Загальна фармація»); 15.04.2014 р. – 20.05.2014 р. (цикл Інтернатура з фаху «Загальна фармація»)
6. **Ефективність впровадження:** можливості підвищення рівня знань з питань синтезу нових сполук похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та створення ефективних лікарських засобів на їх основі
7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження
Зав. кафедрою контролю якості і
стандартизації лікарських засобів,
професор

Ветютнева Наталія Олександрівна

«26» травня 2014 р.

Додаток Е.2

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Львівського національного

медичного університету і

ім. Данила Галицького,

доктор медичних наук, професор

В.В. Чоп'як

19 вересня 2014 р.



Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл-іміно)метил)фенол, що виявляє антигіпоксичну активність.

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізіологічної хімії.

3. Автори: М.О.Щербак, А.Г. Каплаушенко, Пругло Є.С.

4. Джерело інформації: Патент України на корисну модель № 88740 МПК (2014.01), С07D 249/00, А61К 31/41, 2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл-іміно)метил)фенол, що виявляє антигіпоксичну активність – 2014. - №6.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий та навчальний процес кафедри токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2014 рік. Протокол № 3 від 19 вересня 2014р.

6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по дослідженню синтетичних та біологічних властивостей 1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Відповідальна за впровадження

Завідувач кафедри
токсикологічної
та аналітичної хімії,
к.фарм. наук, доцент



І.Й. Галькевич

Додаток Е.3

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор



В.В. Чоп'як
“19” вересня 2014 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** The study of acid-base properties of 2-(4-amino-5-(2-, 3-,4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізколоїдної хімії.
- 3. Автори:** М.О.Щербак, А.Г. Каплаушенко.
- 4. Джерело інформації:** The study of acid-base properties of 2-(4-amino-5-(2-, 3-,4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts. // Intellectual Archive. – Vol. 3, № 2, March 2014. – P. 28-34.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2014 рік. Протокол № 3 від 19 вересня 2014р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню синтетичних та біологічних властивостей 1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Відповідальна за впровадження

Завідувач кафедри
токсикологічної
та аналітичної хімії,
к.фарм. наук, доцент



І.Й. Галькевич

Додаток Е.4

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету ім.Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор
В.В.Чоп'як
_____ 20 14 р.



Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** The study of thione-thioltautomerism of 4-amino-5-(4-nitrophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione by HPLC-MS method
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
3. **Автори:** Б.О. Варинський, М.А. Щербак, А.Г. Каплаушенко, І.А. Юрченко.
4. **Джерело інформації:** The study of thione-thioltautomerism of 4-amino-5-(4-nitrophenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione by HPLC-MS method// Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. - 6(5).-С. 1342-1350.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий і навчальний процес кафедрою токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2014 рік. Протокол № 3 від 19 вересня 2014р.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню таутомерії похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів з використанням рідинної хромато-мас-спектрометрії.

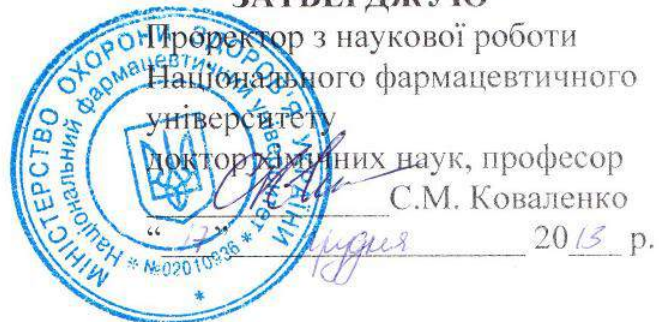
Відповідальна за впровадження

Завідувач кафедри
токсикологічної
та аналітичної хімії,
к.фарм. наук, доцент



Додаток Е.5

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Методи синтезу, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення в ряду 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (огляд).
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізико-медичної хімії.
3. **Автори:** М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко.
4. **Джерело інформації:** Методи синтезу, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення в ряду 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів (огляд) // Фармацевтичний журнал. - № 2, 2013. – С. 10-20.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий і навчальний процес кафедрою фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, 2013 рік. Протокол засідання кафедри від «17» грудня 2013 р. № 7.
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

Завідувача кафедри
фармацевтичної хімії,
д. фарм. н., професор

В.А. Георгіянец

Додаток Е.6

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Національного фармацевтичного
університету
доктор хімічних наук, професор
С.М. Коваленко

_____ 2013 р.


Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних.

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко.

4. Джерело інформації: Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. - № 12, 2013. – С. 129-132.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, 2013 рік. Протокол засідання кафедри від «17» *листопада* 2013 р. № *7*.

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

Завідуюча кафедри
фармацевтичної хімії,
д. фарм. н., професор



В.А. Георгіянци

Додаток Е.7

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Запорізького державного
медичного університетудоктор медичних наук, професор
В.О. Туманський

2013 р.

Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: 5-(4-нітро-, (4-метокси-), (3,4,5-триметокси-) феніл)-4-аміно(Н)- 3-тіо-1,2,4-тріазоли, що проявляють антиоксидантну активність

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: А.Г. Каплаушенко, М.О. Щербак, Ю.Г. Самелюк

4. Джерело інформації: Патент України на корисну модель № 80686 МПК (2013.01), С07D 249/00, А61К 31/41, 5-(4-нітро-, (4-метокси-), (3,4,5-триметокси-) феніл)-4-аміно(Н)- 3-тіо-1,2,4-тріазоли, що проявляють антиоксидантну активність – 2013. - №11.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету, 2013 рік. Протокол № 7 від 12 грудня 2013 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

Завідуючий кафедри
фармакогнозії,
фармакології та ботаніки,
д. біол. н., доцент

С.Д. Тржецинський

Додаток Е.8

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи

Запорізького державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

В.О. Туманський

“12” грудня 2013 р.



Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол, що виявляє протимікробну та протигрибкову активність

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізколоїдної хімії.

3. Автори: М.О. Щербак, А.Г. Каплаушенко

4. Джерело інформації: Патент України на корисну модель № 83483 МПК (2013.01), С07D 249/00, А61К 31/41, 4-((3-меркапто-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іліміно)метил)-2-метокси-6-нітрофенол, що виявляє протимікробну та протигрибкову активність – 2013. - №17.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету, 2013 рік. Протокол № 7 від 12 грудня 2013 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

Завідуючий кафедри
фармакогнозії,
фармакології та ботаніки,
д. біол. н., доцент

С.Д. Тржецинський

Додаток Е.9

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
 Запорізького національного університету
 доктор історичних наук, професор
 Васильчук Г.М.



2015 р.

Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
3. **Автор:** Щербак М.О.
4. **Джерело інформації:** «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених». Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук. – Запоріжжя, 2015.
5. **Ким і коли впроваджено:** в учбовий процес кафедри хімії Запорізького національного університету, 2015 рік, протокол засідання кафедри № 8 від «12» березня 2015 року.
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальна за впровадження

Професор кафедри хімії,
 д.фарм.н., професор

Л.О. Омелянчик

Додаток Е.10

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор Запорізького державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор
Колесник Ю.М.“20” березня 2015 р.**Акт впровадження**

1. Найменування для впровадження: Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених.

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автор: Щербак М.О.

4. Джерело інформації: «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених». Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук. – Запоріжжя, 2015.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий та навчальний процес кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, 2015 рік, протокол засідання кафедри № 10 від «10» березня 2015 року.

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

Відповідальна за впровадження
Зав. кафедри фармацевтичної хімії,
д.фарм.н., доцент

Л.І. Кучеренко

Додаток Е.11

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Ректор Запорізького державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Ю.М. Колесник
Колесник Ю.М.
“20” *Березня* 2015 р.



Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
3. **Автор:** Щербак М.О.
4. **Джерело інформації:** «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених». Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук. – Запоріжжя, 2015.
5. **Ким і коли впроваджено:** в учбовий процес кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, 2015 рік, протокол засідання кафедри № 6 від «18» *Березня* 2015 року. •
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальна за впровадження
Зав. кафедри фармацевтичної хімії,
д.фарм.н., професор

Панасенко

О.І. Панасенко

Додаток Е.12

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
Ректор Запорізького державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор
Колесник Ю.М.
“20” березня 2015 р.



Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених.

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автор: Щербак М.О.

4. Джерело інформації: «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених». Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук. – Запоріжжя, 2015.

5. Ким і коли впроваджено: в учбовий процес кафедри органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, 2015 рік, протокол засідання кафедри № 7 від «19» березня 2015 року.

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

Відповідальна за впровадження
Зав. кафедри фармацевтичної хімії,
д.фарм.н., професор

С.І. Коваленко

Додаток Е.13

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор
Національного університету
біоресурсів і природокористування
України
Академік НААН України
І. І. Ібатуллін

20 15 р.



Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін, що виявляє антигіпоксичну та кардіопротекторну активність.
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
- 3. Автори:** М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко.
- 4. Джерело інформації:** Патент України на корисну модель № 94480 МПК C07D 249/00 (2006.01), A61K 31/41 (2006.01), 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін, що виявляє антигіпоксичну та кардіопротекторну активність – 2014. - № 21.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою фармакології та токсикології Національного університету біоресурсів і природокористування України, 2015 рік. Протокол № 4 від 15 вересня 2015 р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальні за впровадження

д. вет. н., професор
к.фарм.н.



В. Б. Духницький
Ю.В. Тимошик

Додаток Ж.1

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПРОБЛЕМНА КОМІСІЯ «ФАРМАЦІЯ»**

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
тел/факс (057) 706-35-81

ВИТЯГ

**з протоколу №89 засідання ПК «Фармація»
МОЗ та НАМН України від «18» лютого 2015 р.**

Слухали: Повідомлення проф. Георгіянц В.А. про розгляд та затвердження нововведення «4-(4-диметиламіно)бензіліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон, що виявляє актопротекторну активність». Автори: Щербак М.О., Каплаушенко А.Г., Пругло Є.С. (ЗДМУ).

В обговоренні взяли участь: проф. Черних В.П., проф. Рубан О.А., проф. Безуглий П.О., проф. Загайко А.Л.

Постановили: Затвердити нововведення «4-(4-диметиламіно)бензіліденаміно)-5-(4-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон, що виявляє актопротекторну активність». Автори: Щербак М.О., Каплаушенко А.Г., Пругло Є.С.

Голова Проблемної комісії
«Фармація» МОЗ та НАМН
України, проф.



В.П.Черних

Секретар, проф.

К.Г. Щокіна

Додаток Ж.2

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПРОБЛЕМНА КОМІСІЯ «ФАРМАЦІЯ»

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
 тел/факс (057) 706-35-81

ВИТЯГ
з протоколу №89 засідання ПК «Фармація»
МОЗ та НАМН України від «18» лютого 2015 р.

Слухали: Повідомлення проф. Георгіянц В.А. про розгляд та затвердження нововведення «2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл-іміно)метил)фенол, що виявляє антигіпоксичну активність». Автори: Щербак М.О., Каплаушенко А.Г., Пругло Є.С. (ЗДМУ).

В обговоренні взяли участь: проф. Черних В.П., проф. Штриголь С.Ю., проф. Безуглий П.О., проф. Загайко А.Л.

Постановили: Затвердити нововведення «2-((3-меркапто-5-(3-нітрофеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-4-іл-іміно)метил)фенол, що виявляє антигіпоксичну активність». Автори: Щербак М.О., Каплаушенко А.Г., Пругло Є.С.

Голова Проблемної комісії
 «Фармація» МОЗ та НАМН
 України, проф.



В.П.Черних

Секретар, проф.

К.Г. Щокіна