

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

На правах рукопису

САЛІОНОВ ВОЛОДИМИР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 547.792-03/.04.057-026.8

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ
5-ТІЄНІЛ-4-(АЛКІЛ, -АРИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник
Панасенко Олександр Іванович,
доктор фармацевтичних наук,
професор

Запоріжжя – 2016

ЗМІСТ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S-ЗАМІЩЕНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	13
1.1 Синтез 1,2,4-тріазол-3-тіолів.....	13
1.2 Взаємодія 1,2,4-тріазол-3-тіолів з α -галогеналканами.....	17
1.3 Взаємодія 1,2,4-тріазол-3-тіолів з 2-хлорацетатною кислотою та деякі реакції їх перетворень.....	19
1.3.1 Синтез солей 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот.....	21
1.3.2 Синтез естерів, амідів та гідразидів 1,2,4-тріазол-3- тіоацетатних кислот.....	23
1.3.3 Синтез іліденгідразидів 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот.....	26
1.4 Взаємодія 1,2,4-тріазол-3-тіолів з α -галогенкетонами.....	27
1.5 Біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу.....	29
1.5.1 Гостра токсичність похідних 1,2,4-тріазолу.....	30
1.5.2 Протимікробна та протигрибкова активність похідних 1,2,4-тріазолу.....	34
1.5.3 Актопротекторна активність похідних 1,2,4-тріазолу.....	36
1.5.4 Антиоксидантна активність похідних 1,2,4-тріазолу.....	38
1.5.5 Інші види біологічної дії похідних 1,2,4-тріазолу.....	39
1.6 Застосування похідних 1,2,4-тріазолу в народному господарстві.....	41
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ 4-R-5-(2-ТІЄНІЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ДЕЯКІ РЕАКЦІЇ ЇХ ПЕРЕТВОРЕНЬ.....	43
2.1 Синтез 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та дослідження тіон-тіольної таутомерії.....	44
2.2 Синтез 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисуль- фанів.....	54

	3
2.3 Синтез ряду 4-R-3-(алкілтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів...	57
2.4 Синтез та будова 3-алкілсульфоніл-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів.....	62
2.5 Синтез та фізико-хімічні властивості 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів.....	65
2.6 Синтез та фізико-хімічні властивості 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.....	69
2.7 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості солей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.....	72
2.8 Опис експериментів.....	82
ВИСНОВКИ.....	90
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 2-((4-R-5-(2-ТІЄНІЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ.....	92
3.1 Взаємодія 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти з циклізуючими агентами та деякі реакції їх перетворень	92
3.2 Синтез та фізико-хімічні властивості естерів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.....	98
3.3 Синтез та фізико-хімічні властивості гідразидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.....	101
3.4 Синтез та фізико-хімічні властивості 2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразинокарботіо-амідів.....	103
3.5 Синтез та фізико-хімічні властивості іліденгідразидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.....	107
3.6 Опис експериментів.....	110
ВИСНОВКИ.....	114
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 4-R-5-(2-ТІЄНІЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ.....	116
4.1 Прогнозування можливої біологічної дії похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів за допомогою комп'ютерного	

	4
PASS-скринінгу in silico.....	116
4.2 Гостра токсичність 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних.....	118
4.3 Дослідження протимікробної та протигрибкової активності синтезованих сполук.....	122
4.4 Актопротекторна активність нових похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.....	125
4.5 Аналгетична активність деяких похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.....	127
4.6 Обговорення результатів вивчення гіпоглікемічної активності похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів...	130
4.7 Антигіпоксична активність нових похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів.....	131
4.8 Обговорення депримууючої активності деяких синтезованих сполук.....	132
4.9 Протитуберкульозна активність деяких естерів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.....	134
4.10 Дослідження токсичних властивостей натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату.....	136
4.11 Дослідження адаптогенної дії натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату.....	141
4.12 Розробка проекту «Методів контролю якості субстанції для виготовлення стерильних лікарських форм» для субстанції натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату..	141
ВИСНОВКИ.....	142
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	145
ДОДАТКИ.....	176

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВЕРХ МС	– вискоєфективна рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією;
ВЧТТГ	– внутрішньоочеревинний тест толерантності до глюкози;
ДМФА	– диметилформамід;
ІЧ	– інфрачервоний;
УФ	– ультрафіолетовий;
ЯМР	– ядерний магнітний резонанс;
GLP	– Good Laboratory Practice;
PASS	– Prediction of Activity Spectra for Substances.

ВСТУП

Актуальність теми

Останнім часом серед похідних 1,2,4-тріазолу знайдені лікарські препарати, які успішно застосовуються в медицині, фармації та ветеринарії. Відомі такі лікарські засоби, як: рибавірин, летрозол, ітраконазол, флуконазол, тіотриазолін, тіокс, трифузол та авесстим.

Дослідженням фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів займаються як вітчизняні (Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко, В. Й. Издепський та інші), так і закордонні (Suresh Kumar, Mehdi Kalhor, Zhao Pei-Liang та інші) науковці. Але в літературі практично відсутні дані щодо синтезу, фізико-хімічних та біологічних властивостей серед 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Відомо, що похідні тіофену застосовуються у медичній практиці як лікарські препарати: біотин, кетотіфен, епрозартан, пірантел та інші. Тому, поєднання ядра тіофену та 1,2,4-тріазол-3-тіону в одній молекулі може привести до появи нових сполук з високими результатами біологічної дії.

Таким чином, пошук нових біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять у своєму складі ядро тіофену, є актуальним, має теоретичну і практичну значимість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана у відповідності до плану науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету за темою «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу» (номер державної реєстрації 0109U003987). Дисертантом особисто проведено синтез, вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів і продуктів їх хімічних перетворень.

Мета і задачі дослідження

Метою даної роботи був цілеспрямований пошук нових ефективних та малотоксичних біологічно активних сполук серед вперше синтезованих

похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, дослідження їх фізико-хімічних та біологічних властивостей, встановлення залежності «хімічна будова – фармакологічна дія» та рекомендації щодо подальших випробувань для найбільш перспективних сполук зазначеного ряду.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- проаналізувати та узагальнити літературні та патентні джерела за останні десять років щодо методів синтезу та біологічної активності 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу;

- за допомогою комп'ютерної програми PASS online спрогнозувати можливі види біологічної дії майбутніх молекул на основі 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та провести синтез найбільш перспективних класів сполук;

- синтезувати нові 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони, для яких провести квантово-хімічні розрахунки, дослідити УФ-спектри поглинання в різних розчинниках, встановити наявність тіон-тіольної таутомерії, визначити реакційні центри та провести реакції алкілування 1-бромалканами, 2-хлорацетамідом та 2-хлорацетатною кислотою;

- вивчити взаємодію 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів з йодом в лужному середовищі та вивчити реакції окиснення атому Сульфуру деяких 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів до шестивалентного стану;

- запропонувати препаративний метод отримання солей, естерів, гідразидів, гідразинокарботіоамідів та іліденгідразидів для відповідних 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот;

- запропонувати альтернативні методики синтезу 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону та 5-(*R*-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів;

- для синтезованих сполук встановити фізико-хімічні константи, будову підтвердити за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (УФ-, ІЧ-спектрофотометрія, ¹H, ¹³C ЯМР-спектрометрія, елементний

аналіз, хромато-мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз) та зустрічного синтезу, а індивідуальність отриманих речовин підтвердити за допомогою хроматографічних методів;

– провести дослідження біологічної активності синтезованих сполук та зробити висновки щодо залежності «хімічна будова – фармакологічна дія». Відібрати найбільш перспективні біологічно активні сполуки та рекомендувати їх для подальших поглиблених досліджень.

Об'єкт дослідження: розробка методів синтезу, дослідження реакційної здатності, хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей серед 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та продуктів їх хімічних перетворень.

Предмет дослідження: похідні 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та продукти їх хімічних перетворень.

Методи дослідження

При виконанні дисертаційної роботи використані хімічні методи (реакції алкілування, окиснення, етерифікації, нейтралізації, гідразінолізу, нуклеофільного приєднання, циклізації тощо), фізико-хімічні методи (елементний аналіз, УФ-, ІЧ-спектрофотометрія, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектрометрія, хромато-мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, потенціометрія, хроматографічні методи), біологічні методи (визначення гострої токсичності, вивчення протимікробної, протигрибкової, актопротекторної, аналгетичної, гіпоглікемічної, антигіпоксичної, депримууючої, протитуберкульозної активностей тощо), методи математичної статистики, бібліосемантичний метод.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше запропоновано перспективний напрям синтезу нових біологічно активних речовин на основі 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що проявляють протимікробну, протигрибкову, актопротекторну, аналгетичну, гіпоглікемічну, антигіпоксичну, депримууючу, протитуберкульозну активності, маючи при цьому низькі показники токсичності. В результаті проведеного експерименту одержано більше 110 нових сполук – похідних 4-R-5-(2-тієніл)-

4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу встановлено будову та індивідуальність.

Вперше синтезовані 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони, для яких проведено квантово-хімічні розрахунки та досліджені УФ-спектри поглинання в різних розчинниках, що дало змогу встановити наявність тіон-тіольної таутомерії, визначити реакційні центри досліджуваних речовин та синтезувати ряд відповідних *S*-похідних.

Вперше отримані 3-алкілтіо-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазоли, 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаміди, 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти, ряд їх солей, естерів, гідразидів, гідразинокарботіоамідів та іліденгідразидів. Для 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та їх солей визначено константи іонізації.

Вперше досліджено реакції окиснення відповідних 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів йодом з утворенням 1,2-біс(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанів та 3-алкілтіо-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів гідроген пероксидом з утворенням 3-(*R*₁-сульфоніл)-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів.

Встановлено, що під дією оцтового ангідриду або оксохлориду фосфору 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота перетворюється на 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-он, будова якого доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

Вперше розроблено альтернативні методики синтезу 5-(*R*-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів.

Будова та індивідуальність отриманих сполук у всіх випадках підтверджена комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Для ряду нових 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та продуктів їх хімічних перетворень вивчено гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, актопротекторну, анагетичну, гіпоглікемічну, антигіпоксичну, депримууючу та протитуберкульозну активності. За результатами фармакологічного скринінгу відібрано перспективну сполуку,

яка за своєю дією перевищує еталони порівняння і може бути рекомендована для подальших поглиблених досліджень.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена 6 патентами України на корисну модель (№ 86723, 90010, 92681, 93722, 97868, 105273).

Практичне значення одержаних результатів

Створена комбінаторна бібліотека 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанив, 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів, 3-(R₁-сульфоніл)-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів, 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів, 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, ряду їх солей, естерів, гідразидів, гідразинокарботіоамідів та іліденгідразидів, 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-ону та 5-(R-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів. Результати гострої токсичності та біологічної активності більшості синтезованих сполук дали змогу встановити деякі закономірності «хімічна будова – фармакологічна дія», що в подальшому може бути використано науковцями в своїх дослідженнях.

Результати синтетичних перетворень, фармакологічного скринінгу, встановлених деяких закономірностей зв'язку «будова-дія» впроваджено в науково-педагогічний процес ряду вищих медичних та фармацевтичних закладів України (дод. Е-П).

На основі результатів комплексних фізико-хімічних та біологічних випробувань для поглиблених досліджень рекомендовано натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, як потенційний актопротекторний засіб. Для зазначеної субстанції розроблено проект «Методів контролю якості» (дод. Р).

Особистий внесок здобувача

Під час виконання дисертаційної роботи здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано та систематизовано літературні дані щодо теми дисертації, запланована експериментальна частина та виконано цілеспрямований синтез,

проаналізовано результати спектральних досліджень і встановлено будову отриманих сполук, зроблена статистична обробка результатів щодо біологічної активності 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних, а також узагальнено отримані результати.

Визначення мети, задач, шляхи їх реалізації, узагальнення результатів, формулювання загальних висновків проведено з науковим керівником.

Співавторами наукових робіт є науковий керівник та науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

Апробація результатів дисертації

Основні результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на міжнародних науково-практичних конференціях «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та в країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2012), «Иновационные процессы в лекарствоведении» (Ярославль, 2012), всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 2012), «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014» (Запоріжжя, 2014), «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015» (Запоріжжя, 2015), III всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012), всеукраїнських науково-практичних конференціях молодих вчених та студентів «Медицина та фармація XXI століття – крок у майбутнє» (Запоріжжя, 2012), «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я» (Запоріжжя, 2015), VI всеукраїнській науковій конференції студентів і аспірантів «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2012), III регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених із всеукраїнською участю «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (Запоріжжя, 2014).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 18 березня 2016 року.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 31 робота, у тому числі – 11 статей (8 статей у наукових фахових виданнях України (4 у виданнях, що входять до наукометричних баз), 1 стаття у виданні іноземної держави), 6 патентів України на корисну модель та 14 тез доповідей.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
S-ЗАМІЩЕННИХ 1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОЛІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В літературних джерелах за останні роки є багато праць, що присвячені пошуку біологічно активних речовин, які в свою чергу містять інформацію щодо похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолу [10, 55, 56, 73, 74, 76, 77, 106, 107, 158, 166]. В працях вітчизняних та закордонних науковців описано, що ядро 1,2,4-тріазолу, та особливо SH-група за 3 положенням останнього, дають можливості для подальших перетворень [10, 55, 56, 72, 73, 76, 131, 170, 177]. Причому більшість синтезованих сполук мають низькі показники токсичності та широкий спектр фармакологічної дії [10, 29, 30, 39, 48, 56, 58, 73, 74, 76, 81, 102, 108, 158, 231]. Але за останні роки опубліковано досить мало робіт щодо узагальнення методів синтезу 1,2,4-тріазол-3-тіолів та біологічної активності їх похідних. Тому були проаналізовані та узагальнені літературні дані за останні роки.

1.1 Синтез 1,2,4-тріазол-3-тіолів

Аналіз літературних джерел виявив, що 1,2,4-тріазол-3-тіоли можна отримувати, використовуючи вихідні сполуки алкіл-, арил-, гетерилкарбонові кислоти [10, 73, 76, 77, 200, 216, 220, 222], їх естери [44, 45, 62, 139, 146, 161, 163, 168, 171, 214, 234] або гідразиди [55, 72, 131, 152, 164, 170, 175, 176, 177, 181, 182, 183, 199, 204, 213, 219, 221, 225, 226, 229, 231, 236]. В першому випадку відповідні кислоти перетворюють в естери за присутності спирту та каталітичної кількості сульфатної кислоти, а потім – у гідразиди за присутності гідразин гідрату. В другому випадку з естерів одразу отримують необхідні гідразиди. В подальшому є декілька варіантів отримання 1,2,4-тріазол-3-тіолів. За першим методом отримують 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіоли, які не мають замісника за N₄-атомом 1,2,4-тріазолового гетероциклу.

Для цього, гідрازиди карбонових кислот піддають взаємодії з калій тіоціанатом в кислому середовищі, при цьому утворюються 2-R-1-гідразинокарботіоаміди, які циклізують в лужному середовищі. Другий метод передбачає синтез 3,4-ди-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів взаємодією гідразиду карбонової кислоти з відповідним ізотіоціанатом в середовищі спирту, при цьому утворюються 2-R-N-R₁-1-гідразинокарботіоаміди. Замикання тріазолового циклу в цьому випадку також проходить в лужному середовищі. Вихід цільових продуктів за даними методиками складає до 95%. Загальна схема отримання 1,2,4-тріазол-3-тіолів за вищевказаними методами представлена на рис 1.1.

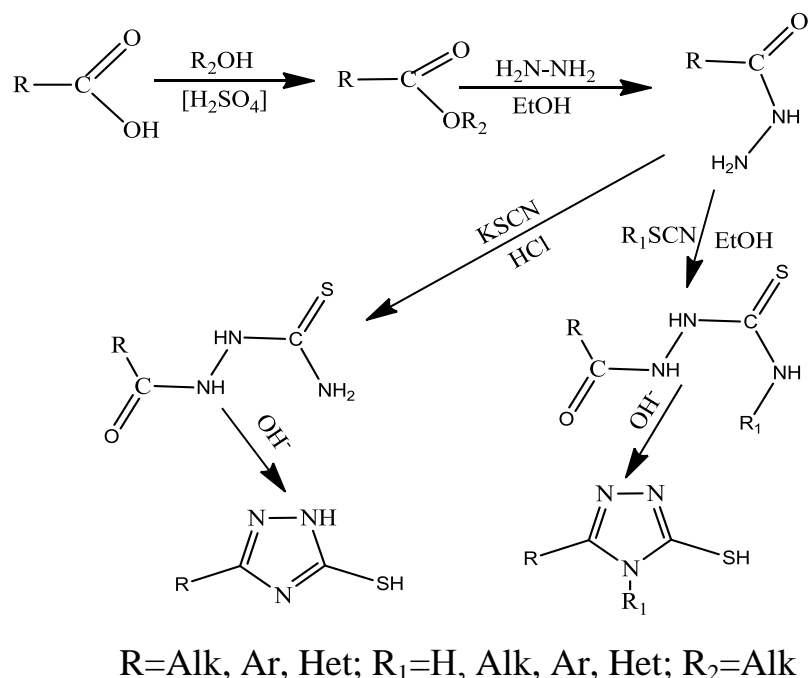


Рис. 1.1. Схема синтезу 5-R-2H-1,2,4-тріазол-3-тіолів та 5-R-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Вітчизняними науковцями [20, 161, 162] синтезовані нові похідні 5-гетерил-метил-1,2,4-тріазол-3-тіоли, для чого як вихідну речовину використовують ізопропіл 2-морфоліноацетат, який отримують алкілуванням морфоліну ізопропіл 2-хлорацетатом за наявності калій гідроген карбонату в спиртовому середовищі. Вихідний естер кип'яють у спиртовому середовищі з гідразин гідратом та одержують 2-морфоліноацетогідрозид. Взаємодія

останнього із відповідними алкіл(арил) ізоціанатами або калій тіоціанатом в середовищі хлоридної кислоти приводить до утворення відповідних гідразинокарботіоамідів. Циклізація останніх відбувається в лужному середовищі з утворенням похідних 5-гетерил-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (рис. 1.2). Будова синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, ІЧ-спектрофотометрією та ПМР-спектрометрією.

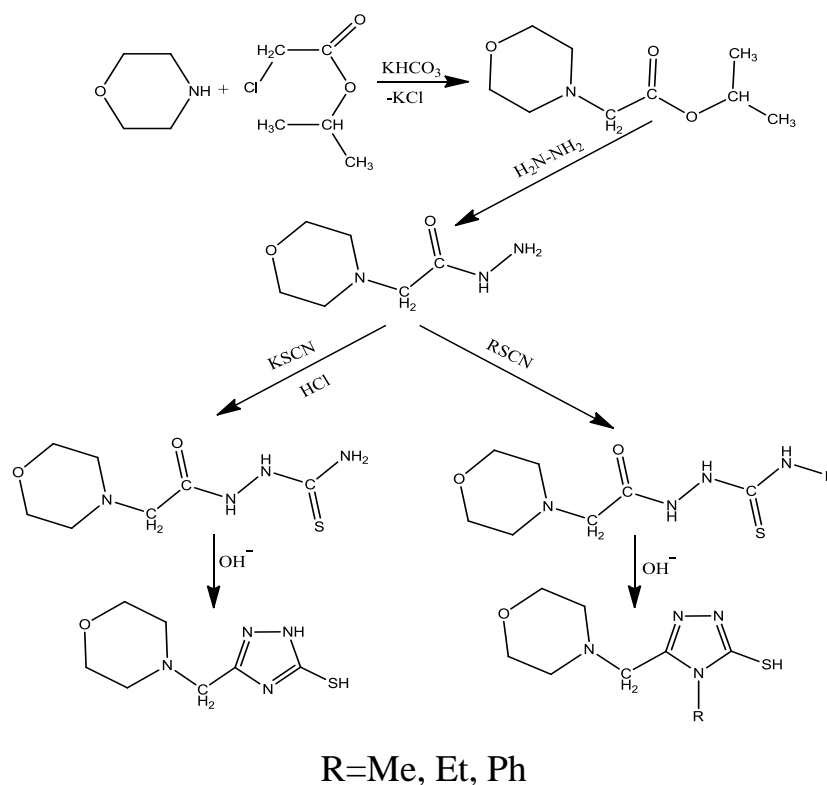


Рис. 1.2. Схема синтезу 4-*R*-5-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Китайськими науковцями [223] пропонується в якості вихідної речовини використовувати етил 4-метил-1,2,3-тіодіазол-5-карбоксилат. Останній піддають реакції гідразінолізу з гідразин гідратом. Відповідний гідразид в наступній реакції нагрівають з подвійною кількістю калію тіоціанату у водному 7% розчині хлоридної кислоти. Отримують таким чином 2-(4-метил-1,2,3-тіодіазол-5-карбоніл)гідразинокарботіоамід, який в подальшому нагрівають за присутності 5% розчину натрій гідроксиду протягом 5 год, охолоджують та нейтралізують хлоридною кислотою. З високим виходом у 85% отримано 3-(4-метил-1,2,3-тіодіазол-5-іл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (рис. 1.3).

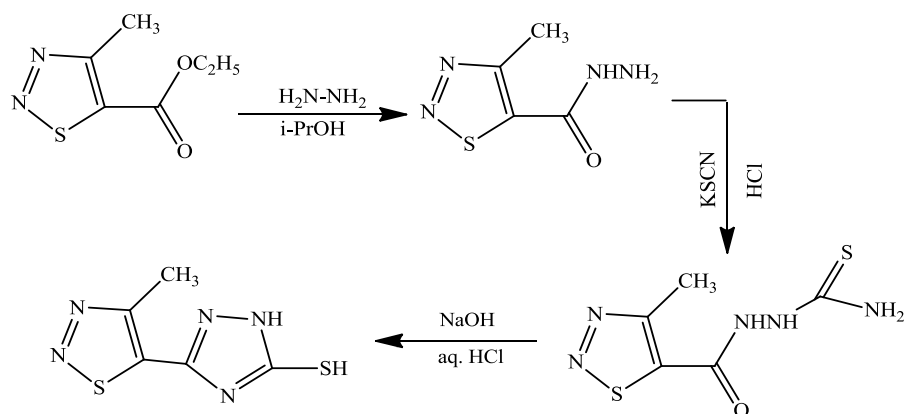


Рис. 1.3. Схема синтезу 3-(4-метил-1,2,3-тіодіазол-5-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Індійськими вченими пропонується спосіб синтезу 5-(6-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу [234]. Взаємодією відповідного етил карбоксилату з гідразин гідратом в середовищі етанолу отримують гідразид, який в подальшому кип'ятять зі зворотним холодильником з еквівалентною кількістю фенілізотіоціанату в етанолі. В результаті отримують 2-(6-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-карбоніл)-N-фенілгідразинокарботіоамід, який циклізують за присутності натрій гідроксиду, суміш нейтралізують концентрованою хлоридною кислотою, промивають водою та фільтрують (рис. 1.4). Будова сполуки підтверджена за допомогою сучасних комплексних фізико-хімічних методів аналізу (елементний аналіз, ІЧ-спектрофотометрія, ПМР-спектрометрія, мас-спектрометрія).

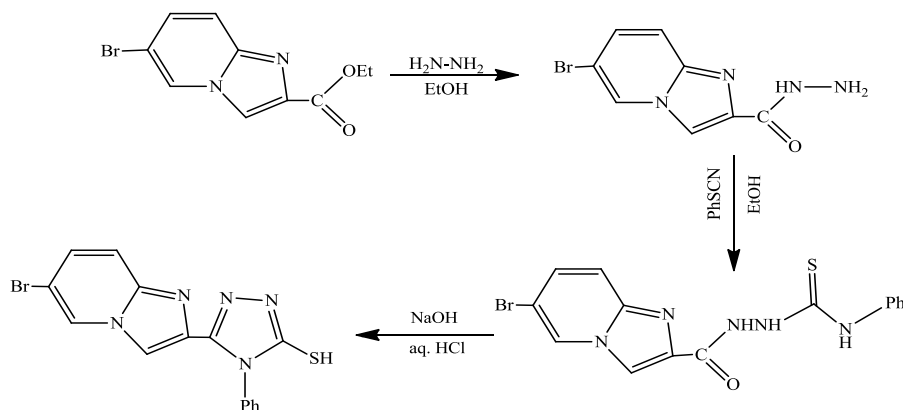


Рис. 1.4. Схема синтезу 5-(6-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Єгипетськими науковцями досліджено реакцію синтезу похідного 1,2,4-тріазол-3-тіолу шляхом взаємодії етил 3-аміно-4-(4-хлорфеніл)-6-(тієн-2-іл)фуоро[2,3-*b*]піридин-2-карбоксилату з тіосемікарбазидом в середовищі піридину [171]. Всі компоненти реакційної суміші нагрівають зі зворотнім холодильником протягом 6 год. Після чого охолоджують, промивають холодною водою та нейтралізують хлоридною кислотою. Автори стверджують, що вихід 5-(3-аміно-4-(4-хлорфеніл)-6-(тієн-2-іл)фуоро[2,3-*b*]піридин-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу за даною методикою складає 82% (рис. 1.5). Будова отриманої сполуки підтверджена спектрально (ІЧ-спектрофотометрія, ПМР-спектрометрія) та елементним аналізом.

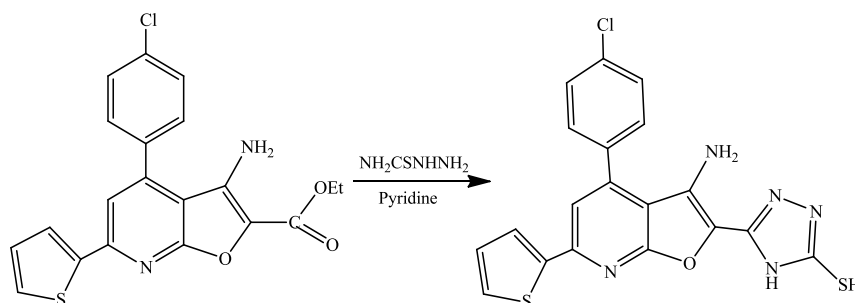


Рис. 1.5. Схема синтезу 5-(3-аміно-4-(4-хлорфеніл)-6-(тієн-2-іл)фуоро[2,3-*b*]піридин-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу

1.2 Взаємодія 1,2,4-тріазол-3-тіолів з α -галогеналканами

Літературні дані свідчать, що алкіл похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолів мають велику перспективу для створення нових фармацевтичних препаратів, оскільки вони володіють протизапальною [11, 168, 204], актопротекторною [220], протимікробною [59, 94, 193, 215, 225], антиоксидантною [233], гіпоглікемічною [184], протипухлинною [187] та іншими видами біологічної дії [234].

У наукових працях вітчизняних дослідників знайдено дані про існування декількох таутомерних форм 1,2,4-тріазол-3-тіолів [10, 56, 73, 76], тому теоретично їх алкілування можливо як за атомом азоту, так і за атомом сірки з утворенням відповідних N- або S-похідних. Але описані квантово-

хімічні розрахунки 4- R_1 -5- R -1,2,4-тріазол-3-тіолів [10, 72, 73, 76, 131, 146] свідчать, що найбільшу електронну густину в цих молекулах має атом Сульфуру. Таким чином, отримані розрахунки дають змогу прогнозувати, що реакції з α -галогеналканами повинні перебігати за атомом Сульфуру з утворенням відповідних 3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів.

Згідно із загальною методикою алкілування 4- R_1 -5- R -1,2,4-тріазол-3-тіолів галоїдними алканами, яка описана в літературі [45, 56, 59, 72, 140, 151, 152, 170, 184, 193, 204, 215, 216, 220, 233, 234], реакція перебігає через проміжну стадію отримання калієвої або натрієвої солі. Отриману сіль в середовищі спирту нагрівають з відповідним 1-галогеналканом до нейтрального рН середовища. Після нагрівання суміш фільтрують, розчинник випаровують та отримують алкіл-1,2,4-тріазол-3-тіоли (рис. 1.6).

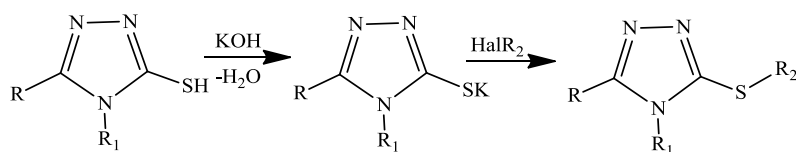


Рис. 1.6. Схема синтезу алкіл 4- R_1 -5- R -1,2,4-тріазол-3-тіолів

Оригінальним є метод алкілування, запропонований казахськими хіміками [170]. Так, в якості вихідної речовини використовують 4-феніл-5-(піперидин-1-ілметил)-1 H -1,2,4-тріазол-3-тіол, до якого додають еквівалентні кількості бутил броміду та триетиламіну (рис. 1.7). Реакційну суміш нагрівають до 70-75°C протягом 6 год в середовищі абсолютного етанолу, після чого розчинник відганяють, а залишок промивають диетиловим ефіром та перекристалізують з етанолу. Вихід 1-[(5-бутилтіо)-4-феніл-4 H -1,2,4-тріазол-3-іл-метил]піперидину складає 78,7%. Структура отриманої речовини підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії та ЯМР-спектрометрії.

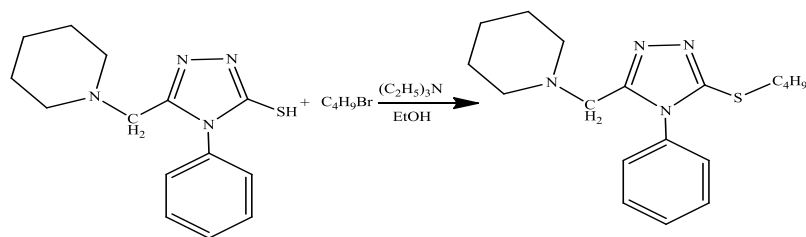


Рис. 1.7. Схема синтезу 1-(5-бутилтіо)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілметил піперидину

Цікавим є метод, який пропонується науковцями Румунії [225]. Вони стверджують, що шляхом перемішування за кімнатної температури відповідних 5-(5*H*-добензо[*a,d*][7]аннулен-5-ілметил)-4-(*R*)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів з розчином етилату натрію (1 ммоль натрію в 10 мл абсолютного етанолу) отримують розчин, до якого додають еквівалентну кількість метил йодиду і перемішують отриману суміш протягом 10 год (рис. 1.8). В подальшому, реакційну суміш виливають у крижану воду, осад відфільтровують, промивають водою і перекристалізують з етанолу. Будова сполук підтверджена спектрально (ЯМР, ІЧ) та елементним аналізом.

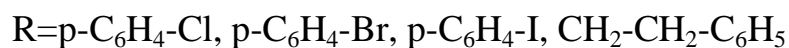
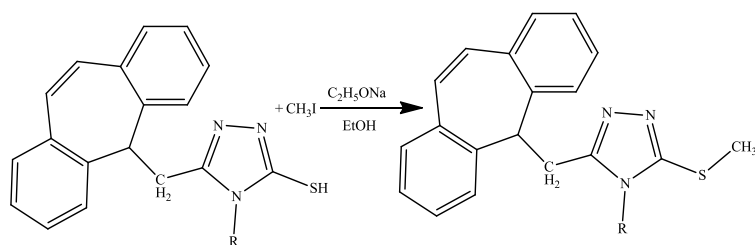


Рис. 1.8. Схема синтезу 3-(5*H*-добензо[*a,d*][7]аннулен-5-ілметил)-5-(метилсульфаніл)-4-(*R*)-4*H*-1,2,4-тріазолів

1.3 Взаємодія 1,2,4-тріазол-3-тіолів з 2-хлорацетатною кислотою та деякі реакції їх перетворень

З літературних джерел відомо, що введення до молекули 1,2,4-тріазол-3-тіолів карбоксильної групи збільшує їх біологічну активність і дає можливості для подальшого синтезу солей [10, 21, 62, 67, 76, 129, 139, 179,

220], естерів [211, 214, 227, 232], гідразидів [10, 57, 76, 130] та подальших перетворень.

Відомо декілька варіантів алкілування галоїдними кислотами похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів. Класична методика алкілування 1,2,4-тріазол-3-тіолів представлена в роботах [56, 73, 131]. До відповідного 5-R-4-R₁-2H-1,2,4-тріазол-3(4H)-тіону додають еквівалентну кількість 2-хлорацетатної кислоти та кип'яють у водному середовищі протягом 1 год. При цьому утворюються хлороводневі солі 2-(2H-1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатної) кислоти. Відповідні кислоти отримують після додавання до реакційної суміші еквівалентної кількості ацетату натрію (рис. 1.9). Осад, який утворюється, відфільтровують, промивають водою і висушують. Індивідуальність сполук доведена тонкошаровою хроматографією, а структура підтверджена за допомогою елементного аналізу, ПМР-спектрометрії та ІЧ-спектрофотометрії.

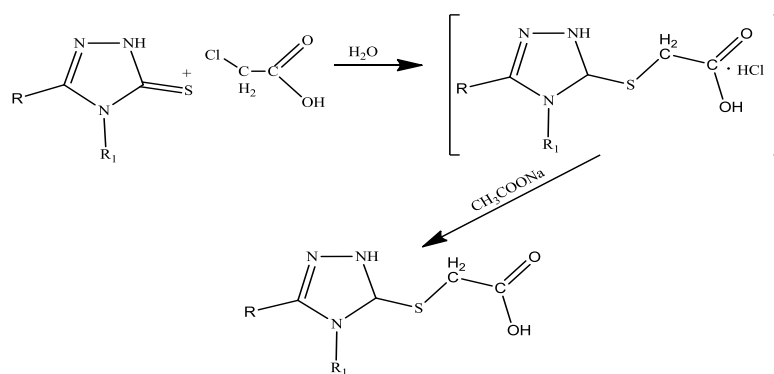


Рис. 1.9. Схема синтезу 5-R-4-R₁-(2H-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатних КИСЛОТ

Інший оригінальний спосіб отримання 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатних кислот запропонований у роботах [10, 21, 62, 67, 76, 131, 151, 161, 177, 179, 191, 197, 219, 220, 221]. Даний метод передбачає взаємодію 5-R-(4-R₁)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіолів з водним розчином натрій або калій гідроксиду та еквівалентною кількістю 2-хлорацетатної кислоти (рис. 1.10). Реакційну суміш кип'яють 2-6 год, охолоджують. Осад, який утворюється, відфільтровують, промивають водою і висушують.

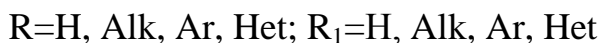
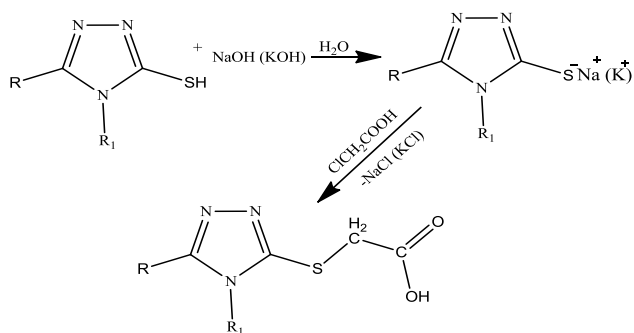


Рис. 1.10. Схема синтезу 5-R-4-R₁-(2H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних КИСЛОТ

1.3.1 Синтез солей 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот. Аналіз літературних джерел показує, що науковці приділяють багато уваги синтезу та дослідженню фармакологічної дії 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот і особливо їх солей [3, 5, 10, 18, 19, 21, 35, 54, 56, 67, 73, 74, 76, 84, 111, 129, 142, 179, 220]. Солі, з точки зору фармакодинаміки, є перспективним класом сполук, тому що більшість сполук цього класу є водорозчинними. Крім того, фармакологічну дію може проявляти як аніон, так і катіон. Методика синтезу солей 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот є досить простою. У наукових працях [10, 21, 56, 67, 73, 76, 129, 139, 179] описані методи отримання солей 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот з амоніаком, лужними і лужноземельними металами, а також органічними амінами. Так, амонієві, калієві та натрієві солі отримують шляхом взаємодії відповідної кислоти з амоніаком, калій або натрій гідроксидом у водному середовищі з наступним випаровуванням розчинника (рис. 1.11).

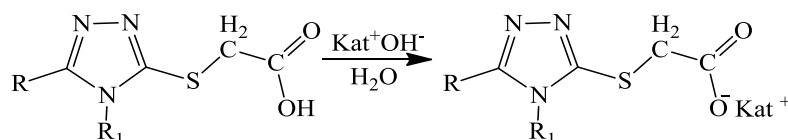


Рис. 1.11. Схема синтезу амоній (калій, натрій) 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатів

Магнієві та цинкові солі отримують за двома методами. Перший метод передбачає проміжну стадію отримання калієвої або натрієвої солі, з подальшим додаванням до реакційної суміші магній чи цинк сульфату. Другий метод передбачає нагрівання відповідної 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти з оксидом магнію або цинку у водному середовищі до повного розчинення осаду, після чого реакційну суміш охолоджують та фільтрують (рис. 1.12).

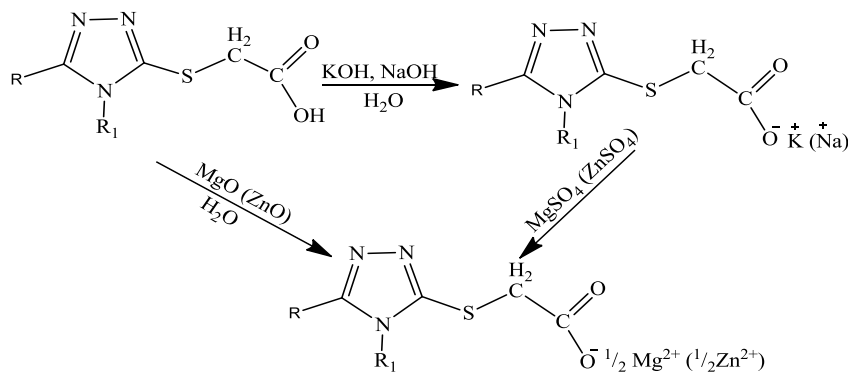


Рис. 1.12. Схема синтезу магній (цинк) 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатів

Кальцієві солі отримують нагріванням 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот з кальцій карбонатом у водному середовищі та подальшим охолодженням реакційної суміші і виділенням сполук (рис. 1.13).

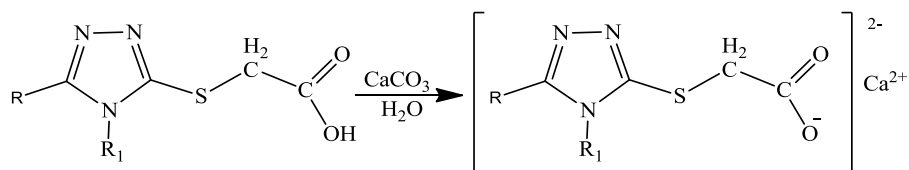
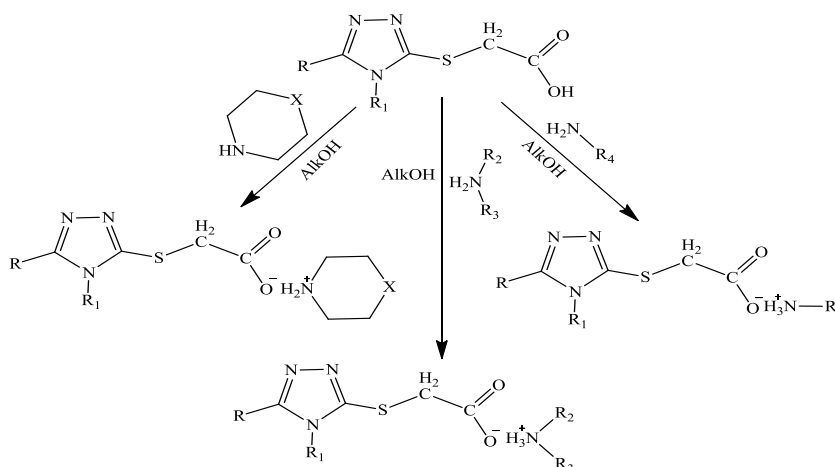


Рис. 1.13. Схема синтезу кальцій 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату

Солі з органічними основами (метиламін, диметиламін, диетиламін, моноетаноламін, диетиламіноетанол, морфолін, піперидин) синтезують взаємодією відповідних 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот з органічними основами шляхом нагрівання реакційної суміші в спиртовому

середовищі (метанол, етанол, 2-пропанол, 1-бутанол) на водяній бані до розчинення осаду. Отриманий розчин охолоджують, кінцевий продукт відфільтровують (рис. 1.14).



$R=H, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}; R_1=H, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}; R_2=R_3=\text{Alk}; R_4=\text{Alk}, \text{Alk-OH}; X=H, O$

Рис. 1.14. Схема синтезу солей 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот з органічними основами

1.3.2 Синтез естерів, амідів та гідразидів 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот. Автори наукових праць [10, 56, 73, 76, 89] стверджують, що естери 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот володіють високою біологічною активністю, а також виступають як напівпродукти для синтезу амідів, гідразидів або іліденгідразидів 1,2,4-тріазол-3-ілтію ацетатних кислот [57, 130].

В літературі описано синтез естерів відповідних кислот за двома методами [10, 56, 73, 77]. Перший метод передбачає етерифікацію 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот метиловим, етиловим, 1-пропіловим, 1-бутиловим спиртами за наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником до закінчення реакції, надлишок спирту випаровують, а залишок обробляють водним розчином натрій гідроген карбонату до рН 7. Осад, який утворюється, відфільтровують, промивають водою і висушують [131, 227]. Другий метод передбачає взаємодію

відповідних 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-тіолів з ефірами галогенооцтових кислот у присутності еквімолекулярної кількості лугу в середовищі спирту. Після проходження реакції розчин фільтрують, а фільтрат випаровують [62, 131, 140, 211, 214, 218, 221, 227, 228, 233]. Сполуки, отримані за першим та другим методом не дають депресії температури плавлення. Схема синтезу естерів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот за першим та другим методами зображена на рис. 1.15.

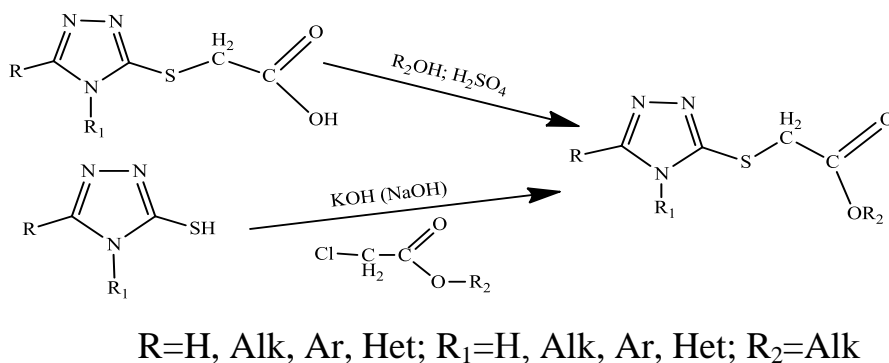


Рис. 1.15. Схема синтезу естерів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

Літературні дані свідчать, що перспективним шляхом є синтез амідів та гідразидів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. Сполуки цього класу є напівпродуктами для подальших синтетичних перетворень [10, 56, 57, 73, 76, 130, 211], а також мають протитуберкульозну, протимікробну та інші види біологічної дії [10, 53, 137, 221]. Аміді 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот отримують двома методами. Перший метод, описаний в роботах [10, 176, 177, 218, 221, 228, 233], передбачає взаємодію 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-хлорацетамідом в середовищі спирту за присутності еквімолекулярної кількості лугу. Отримують, таким чином, кристалічні речовини важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Другий метод, описаний в роботах [10, 56], передбачає взаємодію естеру 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти з 25% розчином амоніаку. Отримують кристалічні речовини важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках, причому одержані за першим і за другим

методами амідів не дають депресії температури плавлення. Схема синтезу амідів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот представлений рис. 1.16.

Для синтезу гідразидів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот використовують естери відповідних кислот, які вводять в реакцію з гідразин гідратом в середовищі спирту. Отриману реакційну суміш нагрівають на водяній бані 2-6 год [10, 56, 76, 130, 137] або перемішують за кімнатної температури протягом 24 год [211]. Отримують кристалічні сполуки важко розчинні у воді і розчинні в органічних розчинниках (рис. 1.16).

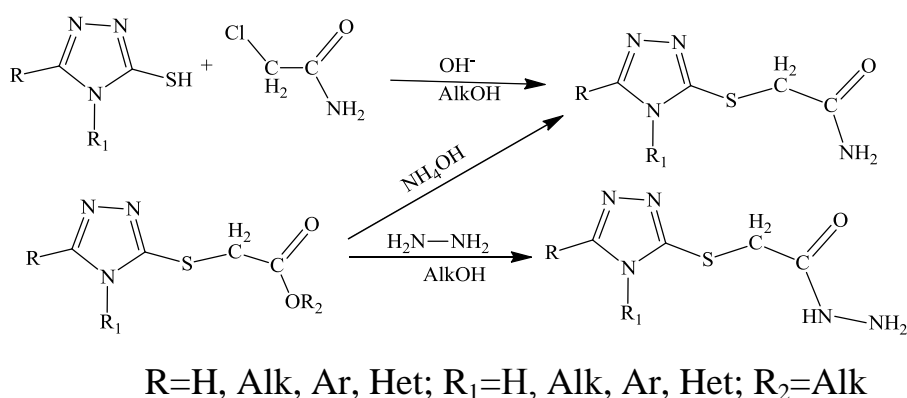


Рис. 1.16. Схема синтезу амідів та гідразидів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот

Варто відзначити наукову роботу [130], в якій дослідники пропонують метод синтезу гідразидів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот взаємодією 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти з тіоніл хлоридом в безводному спиртовому середовищі, в результаті чого утворюється хлорангідрид 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти. Відповідні гідразиди отримують додаванням водного розчину гідразин гідрату до одержаних хлорангідридів (рис. 1.17). Будова синтезованих гідразидів була встановлена за допомогою елементного аналізу та ІЧ-спектрофотометрії, а їх індивідуальність – хроматографічно. Автори стверджують, що найоптимальнішим є метод двостадійного синтезу гідразидів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (рис. 1.16), який

передбачає одержання спочатку складних естерів відповідних кислот їх нагріванням з надлишком спирту за присутності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти протягом 10 год і подальшим гідразінолізом одержаних складних естерів, оскільки синтезовані речовини мають високий вихід, а проміжні продукти синтезу нетоксичні.

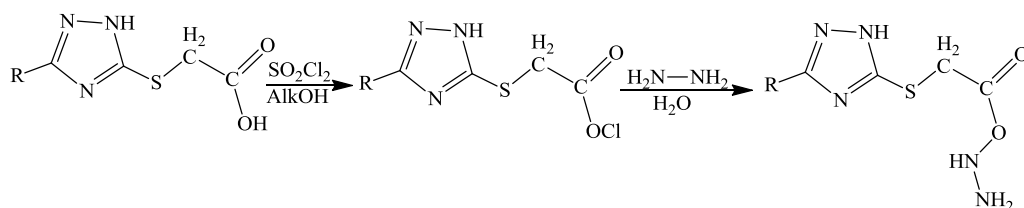


Рис. 1.17. Схема синтезу гідразидів 2(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот

1.3.3 Синтез іліденгідразидів 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот. Літературні джерела свідчать про перспективність синтезу іліденгідразидів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот, оскільки у більшості випадків сполуки цього класу володіють протимікробною, протигрибковою, антиоксидантною та іншими видами біологічної дії [10, 48, 73, 76, 130], а також можуть застосовуватися в різних сферах людської діяльності [73]. Відомо [70], що реакція утворення іліденгідразидів перебігає за механізмом нуклеофільного приєднання гідразиду за карбонільною групою з подальшим елімінування води (кислотний каталіз) через утворення проміжного імініум-карбенієвого іону. В якості карбонільних сполук використовувався бензальдегід і його моно- та дизаміщені похідні. Для швидкого проходження даної реакції необхідний каталізатор, тому що перша стадія цієї реакції – приєднання за карбонілом проходить швидко, після чого настає друга стадія – дегідратація, яка каталізується кислотами. Таким чином, синтез іліденпохідних необхідно проводити за присутності каталітичних кількостей кислот. Автори робіт [10, 73, 76, 130, 186] пропонують проводити дану реакцію в середовищі ацетатної кислоти, яка є

розчинником і каталізатором одночасно, або в середовищі спирту з додаванням каталітичної кількості хлоридної кислоти [180] (рис. 1.18).

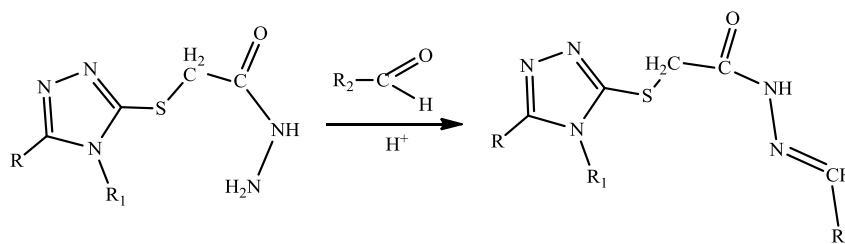


Рис. 1.18. Реакція взаємодії гідразидів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот з ароматичними альдегідами

1.4 Взаємодія 1,2,4-тріазол-3-тіолів з α -галогенкетонами

Похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які містять залишки кетонів, мають науковий і практичний інтерес. Як описують в своїх наукових працях закордонні [226, 236] та вітчизняні [21, 44, 73, 76, 78, 141, 217] науковці, при дослідженні дії α -галогенкетонів на 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіоли встановлено, що реакція однозначно перебігає за атомом сульфуру 1,2,4-тріазолу. Так, при нагріванні відповідного 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіолу за присутності луку в середовищі спирту утворюються відповідні 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)-етанони (рис. 1.19). Осад, який утворюється, відфільтровують, розчин в подальшому випаровують.

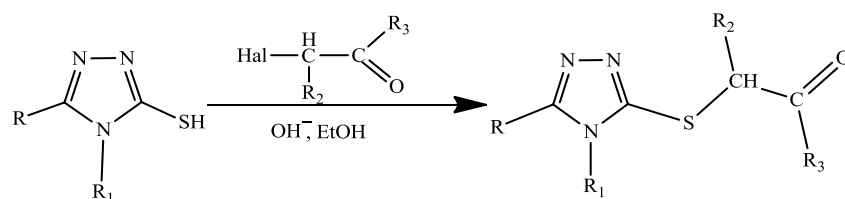
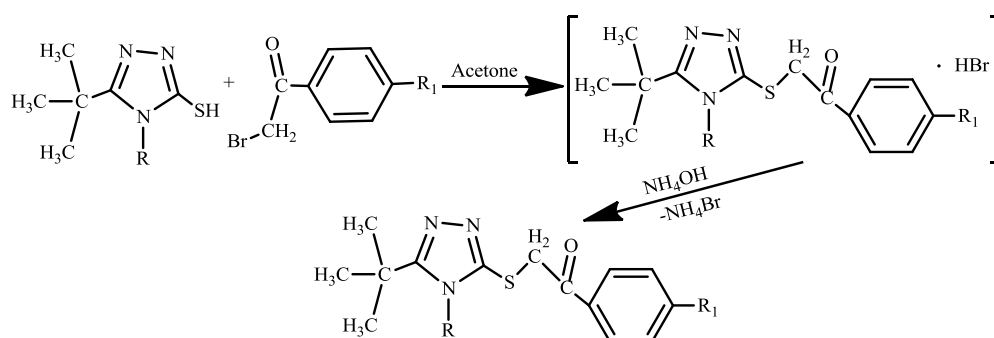


Рис. 1.19. Алкілування 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіону α -галогенкетонами

Науковці арменії [213] пропонують інший метод отримання 3-ізобутил-4-R-5-(4-R₁-бензоілметил)-тіо-1,2,4-тріазолів. Відповідний 3,4-дизаміщений-

5-меркапто-1,2,4-тріазол, похідне бромацетофенону в безводному ацетоні поміщають до сухої колби і перемішують протягом 1 год за кімнатної температури та 2 год за температури 50-55 °С. Після перемішування ацетон відганяють. Отриману речовину охолоджують та обробляють водним розчином амоніаку до рН 9-10. Отримані кристали відфільтровують, промивають водою до нейтральної реакції, сушать і очищують (рис. 1.20).



R=methyl, furylmethyl, R₁=Cl, NO₂

Рис. 1.20. Методика синтезу 3-ізобутил-4-R-5-(4-R₁-бензоїлметил)-тіо-1,2,4-тріазолів

Варто відзначити, що румунськими науковцями [212] пропонується дещо видозмінена методика синтезу 2-(5-(4-(4-X-фенілсульфоніл)феніл)-4-(2,4-дифторфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(феніл/4-фторфеніл)етанонів. До розчину етоксиду натрію (23 мг натрію в 10 мл абсолютного етанолу) додають відповідний 1,2,4-тріазол-3-тіол. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури до тих пір, поки не буде отриманий розчин. До отриманого розчину додають еквівалентну кількість відповідного α-галогенкетону і перемішують протягом 10 год. Реакційну суміш виливають у крижану воду, осад фільтрують, промивають водою і очищають з етанолу (рис. 1.21). Будова синтезованих сполук підтверджена інструментально (ПМР-спектрометрія, ІЧ-спектрофотометрія, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз).

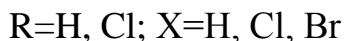
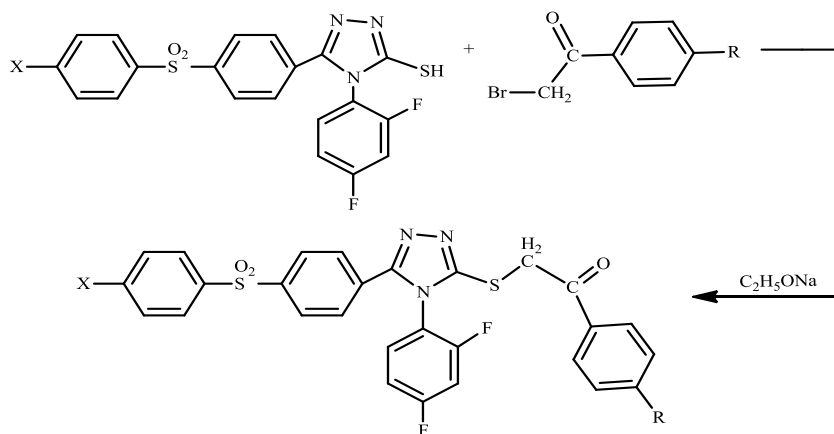


Рис. 1.21. Методика синтезу 2-(5-(4-(4-Х-фенілсульфоніл)феніл)-4-(2,4-дифторфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-1-(феніл/4-фторфеніл)етанонів

1.5 Біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу

Як зазначалося раніше (підроз. 1.1), похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолів мають широке застосування в медицині, фармації [54, 56, 58, 81, 85, 107, 158, 188, 194, 197, 236], ветеринарії [50, 73, 76, 79, 90, 102, 104] та народному господарстві [42, 101, 163, 206, 216, 223]. В залежності від хімічної будови вищезазначені сполуки мають різні показники біологічної дії, токсичності та по різному вступають у хімічні перетворення.

Варто відзначити, що в світовій практиці з великим успіхом застосовуються лікарські засоби, до складу яких входить гетероциклічна система 1,2,4-тріазолу, наприклад, протигрибкові (Fluconazole та Itrakonazole), противірусний (Ribavirin), селективний агоніст серотоніну (Rizatriptan), анксиолітик (Alprazolamum), офтальмологічний засіб (Dapiprazole), гіпоглікемічний засіб (Sitagliptin) [58, 166] або антиоксидант «Тіометрізол» [54, 81]. Крім того, за останній час впроваджені у ветеринарну практику оригінальні противірусні препарати «Трифузол» [90, 102] та «Авесстим» [48].

Але у науковій літературі відсутні узагальнені дані за останнє десятиліття про біологічну активність похідних 1,2,4-тріазолу.

1.5.1 Гостра токсичність похідних 1,2,4-тріазолу. Важливим параметром біологічної активності сполук є гостра та хронічна токсичність. Дослідженню гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів присвячена велика кількість робіт. Так, за результатами експериментів науковцями встановлено, що S-похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолів проявляють помірну або слабку токсичність [10, 29, 30, 39, 56, 71, 73, 78, 108, 114, 128]. При цьому автори вказують, що на гостру токсичність сполук впливають як замісники за ядром 1,2,4-тріазолу, так і за атомом Сульфуру.

В науковій роботі [76] вивчено гостру токсичність похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які містять за 5-положенням 1,2,4-тріазолу ядро фурану. Експеримент було проведено за експрес-методом В. Б. Прозоровського на білих щурах лінії Вістар. Після узагальнення результатів експерименту автором встановлено, що всі речовини, які досліджувались, відносяться до класу малотоксичних або практично нетоксичних сполук. Їх LD_{50} знаходиться в межах від 210 ± 31 мг/кг до 1280 ± 115 мг/кг. Найбільш токсичною сполукою виявився 3-(хінолін-2-іл)тіо-5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол, а найменш токсичним – піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(3-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат. Автором встановлені деякі закономірності між гострою токсичністю та будовою сполук. Так, наприклад, значення LD_{50} 2-[(2-(2-((5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)гідра-зинокарбонотіол)тіо] ацетатної кислоти дорівнює 294 ± 22 мг/кг, але введення в молекулу цієї кислоти катіону за карбоксильною групою приводить до зниження токсичності (LD_{50} знаходиться в межах 532 ± 30 – 790 ± 35 мг/кг). Причому слід зазначити, що солі з неорганічними основами менш токсичні ніж солі з органічними основами. Гостра токсичність алкіл похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів знаходиться в межах від 250 ± 26 мг/кг до 790 ± 35 мг/кг. Подовження алкільного радикалу за SH-групою приводить до незначного зниження гострої токсичності сполук. Уведення нітрогрупи до молекули різних класів сполук похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4R-1,2,4-

тріазол-3-тіонів у всіх випадках призводить до підвищення гострої токсичності. На величину токсичності кетонів впливають замісники за фенільною групою залишку відповідного кетону. Так, уведення до молекули 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо]-1-(4-*R*-фенілетанону) атому Хлору зменшує (LD_{50} 605±15 мг/кг), а нітрогрупи підвищує гостру токсичність сполук (LD_{50} 350±22 мг/кг). Коли замісником за четвертим положенням ядра 1,2,4-тріазолу є ароматична група токсичність 2-[5-(фуран-2-іл)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо]-1-фенілетанону різко зростає (LD_{50} 380±42 мг/кг) 457±53 мг/кг). Результати експерименту свідчать, що найменшою токсичністю володіють 2-[5-(фуран-2-іл)-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-ілтїо]-1-арилетанони, які містять за четвертим положенням 1,2,4-тріазолового циклу 2-метилфенільний радикал (LD_{50} 910±74 мг/кг). Заміна 2-метилфенільного радикалу 2-[5-(фуран-2-іл)-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-ілтїо]-1-арилетанонів на 3-метилфенільний радикал підвищує гостру токсичність сполук (LD_{50} від 220±72 мг/кг до 420±50 мг/кг). Перехід від 2-[5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтїо]ацетатних кислот до їх гідразидів та амідів зменшує гостру токсичність сполук. Подовження естерового радикалу, або введення ароматичного радикалу до четвертого положення ядра 1,2,4-тріазолу призводить до незначного підвищення гострої токсичності естерів 2-[5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтїо]ацетатних кислот. Перехід до іліденопохідних 2-[5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтїо]ацетатних кислот супроводжується деяким зниженням токсичності сполук, що можна пояснити меншою розчинністю цих сполук.

В наступній науковій праці [114] також за експрес методом В. Б. Прозоровського науковцями вивчалась гостра токсичність похідних 5-тіозаміщених 3(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-(4*H*)-1,2,4-тріазолу. Автори стверджують, що досліджувані сполуки належать до класу малотоксичних речовин, тому що їх LD_{50} знаходиться в межах 331-713 мг/кг, а LD_{50}

загальновідомих препаратів, похідних 1,2,4-тріазолу, анастразолу та ітраконазолу становлять 100 мг/кг і 320 мг/кг відповідно. Також автори наголошують на тому, що введення за пароположенням 5-тіофеніларилетанону 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазолу метоксифенільного замісника супроводжується зменшенням токсичності від 417 мг/кг до 566 мг/кг, а введення за тим же положенням атома фтору зменшує показник токсичності до 661 мг/кг.

В науковій статті [71] автори вивчали гостру токсичність 2-(5-(адамantan-1-іл)-4*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їх солей. Досліджувані похідні належать до 4 класу токсичності та є малотоксичними, їхня ЛД₅₀ становить від 306 до 1520 мг/кг. Найменш токсичною сполукою виявилась 2-(5-(адамantan-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтова кислота, ЛД₅₀ якої становить 1520±350 мг/кг. Причому автори стверджують, що заміна за N₄ атомом азоту 1,2,4-тріазолу фенільного радикалу на метильний призводить у всіх випадках до збільшення токсичності.

Варто відзначити роботу [55], в якій автором проведено дослідження гострої токсичності похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону. Так, значення LD₅₀ досліджуваних сполук знаходяться в межах від 158 до 2850 мг/кг і відповідно з класифікацією Сидорова К. К. сполуки відносяться до класу практично нешкідливих або нетоксичних речовин. Автором встановлено, що серед монозаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону найменшу токсичність має 4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіон. Заміна в даній молекулі метильного радикалу на фенільний призводить до підвищення гострої токсичності. При уведенні до п'ятого положення 1,2,4-тріазолового циклу 4-нітрофенільного, 4-амінофенільного або 4-піридинового замісників супроводжується підвищенням токсичності. Автор відмічає, що 3-алкілтіо похідні 1,2,4-тріазолу мають нижчі показники токсичності в порівнянні з вихідними сполуками. Збільшення токсичності 3-арилтіо-1,2,4-тріазолів і 3-гетерилтіо-4-*R*₂-5-*R*₁-1,2,4-тріазолів зумовлено введенням за SH-групою 1,2,4-тріазолів ароматичного або гетероциклічного радикалів. Окиснення

5-R₁-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-тіонів до відповідних 5-[(1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфаніл]-1,2,4-тріазолів) знижує гостру токсичність. Стосовно реакції ацилювання відповідних 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів автор стверджує, що отримані таким чином 5-R-4-R₁-3-ацетилтіо-1,2,4-тріазоли менш токсичні ніж вихідні речовини (гостра токсичність від 400 до 3000 мг/кг). У всіх випадках 2-(4-R₂-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти більш токсичні ніж вихідні 4-R₂-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіони. Естерифікація кислот спиртами призводить до зниження гострої токсичності естерів. Збільшення числа атомів Карбону в залишку спирту отриманих естерів надалі знижує гостру токсичність сполук. Амідні 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот в межах похибки мають практично однакові показники LD₅₀. Гостра токсичність солей 2-(4-R₂-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот знаходиться на рівні 385-2850 мг/кг. Причому солеутворення у всіх випадках супроводжується зниженням гострої токсичності відносно вихідних кислот, що пояснюється розчинністю цих сполук у воді. Гідразиди 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот на відміну від амідів, солей і естерів характеризуються підвищенням токсичності. Автор відмічає, що уведення до молекули гідразиду ароматичного альдегіду приводить до зниження токсичності отриманих сполук. Гостра токсичність 2-(2-(5-R-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетил) N-метилгідразинокарбо-тіоамідів та їх солей знаходиться в межах 624-1100 мг/кг.

В науковій статті [128] авторами проведено вивчення гострої токсичності 5-(2-,3-,4-метоксифеніл,(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних. Так, гостра токсичність 5-(2-,3-,4-метоксифеніл,(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-тіонів знаходиться в діапазоні 389±37-713±86 мг/кг, 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл,(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот у межах 357±43-616±58 мг/кг, їх солей на рівні 977±92-661±64 мг/кг, 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл,(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрилів у межах 348-521 мг/кг, 2-(5-(метоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів в межах

382-616 мг/кг, що свідчить про досить невелику токсичність досліджуваних речовин.

1.5.2 Протимікробна та протигрибкова активність похідних 1,2,4-тріазолу. Пошук біологічно активних речовин з вираженим протимікробним або протигрибковим ефектом серед похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів проводять як іноземні [169, 181, 183, 185, 192, 193, 195, 196, 211, 215, 221, 225, 229, 236], так і вітчизняні науковці [41, 59, 86, 94, 113, 144, 147, 148, 160, 186]. Проводячи аналіз вищевказаних робіт можна дійти висновку, що похідні 1,2,4-тріазолу по різному здатні інгібувати ріст патогенної мікрофлори. Сила та вираженість цієї дії залежить від хімічної будови молекули та замісників 1,2,4-тріазолового гетероциклу.

Так, в роботі Laura I. Socea і інших науковців [225] описано дослідження протимікробної активності сполук, яке було проведено на штаммах *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus subtilis* ATCC 6663, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Shigella flexneri* ATCC 12022, *Candida albicans* ATCC 90028. Результати досліджень свідчать, що мінімальна інгібуюча концентрація сполук знаходиться в межах: для 5-(5*H*-добензо[*a,d*][7]аннулен-5-ілметил)-4-алкіл/арил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів 64-1024 мкг/мл і 128-512 мкг/мл для 3-(5*H*-добензо[*a,d*][7]аннулен-5-ілметил)-5-(метилсульфаніл)-4-(*R*)-4*H*-1,2,4-тріазолів. Найактивнішою сполукою виявився 5-(5*H*-добензо[*a,d*][7]аннулен-5-ілметил)-4-фенілетил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол, який проявляє свою дію відносно штаму *Pseudomonas aeruginosa*.

В статті Mehdi Kalhor та інших іранських дослідників [221] вивчалась протимікробна дія похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів проти п'яти штамів патогенних бактерій. За результатами експерименту встановлено, що 4-аліл-5-(піридин-2-іл)-4*H*-[1,2,4]-тріазол-3-тіол та 2-((4-аліл-5-(піридин-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтова кислота виявляють свою дію проти штаму *Bacillus cereus*, причому остання ще інгібує ріст патогенної мікрофлори *Pseudomonas aeruginosa*.

Єгипетські науковці Ibrahim Chaaban та колектив [215] досліджували протимікробну дію похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які місять за 5 положенням 1,2,4-тріазолу 2,5-диметоксистерольний замісник. Учені стверджують, що 4-арил-5-(2,5-диметоксистерол)-3-сульфанил-4*H*-1,2,4-тріазол володіють помірною протимікробною дією проти *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та протигрибковою проти штаму *Candida albicans*. Причому особливої уваги заслуговує 4-(4-метил-феніл)-5-(2,5-диметоксистерол)-3-сульфанил-4*H*-1,2,4-тріазол, який за своїм фармакологічним ефектом наближується до ампіциліну та клотримазолу.

В наступній науковій статті Suresh Kumar та співавтори [180] вивчали протимікробну та протигрибкову дію 5-(4-ізопропілтіазол-2-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразиду та його іліденпохідних. Автори відмічають 5-(4-ізопропілтіазол-2-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо-(3,4-диметоксибензіліден)ацетогідразид, який має високі показники пригноблюючої дії на грам-позитивні (*Staphylococcus aureus*, *S. faecalis*, *Bacillus subtilis*) і грам-негативні (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*) мікроорганізми та має помірний протигрибковий ефект (*Saccharomyces cerevisiae* та *Candida tropicalis*).

В патенті на корисну модель Книш Є. Г. і інші винахідники [94] описують, що 3-(гексилтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол та 3-(октилтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол мають мінімальні інгібуючі та бактеріостатичні концентрації (1,8 та 3,9 мкг/мл відповідно) відносно штаму *Staphylococcus aureus*.

В науковій статті Щербини Р. О. разом з авторами [160] наведено результати дослідження протимікробної та протигрибкової активності 2-((4-*R*-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот. За результатами проведеного експерименту автори відмічають перспективність подальших досліджень 2-((4-метил-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти, яка за силою фармакологічної дії перевищує еталон

порівняння триметоприм відносно штамів *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans*. У своїй наступній роботі [113] автори продовжили дослідження в цьому напрямку і вивчали протимікробну та протигрибкову активності солей 2-((4-R-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот. Встановлено, що синтезовані сполуки за своїм протимікробним ефектом наближуються, а в деяких випадках перевищують еталон порівняння хлоргексидин.

Дослідження протимікробної активності також представлено в роботі [186]. Так, було вивчено біологічну дію іліденгідразидів 2-[5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот на 6 штамів мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *S. disenteriae* Flexneri, *Proteus vulgaris*, *Bac. Antracoides*, *Pseudomonas aeruginosa*. Встановлено, що іліденгідразиди, які мають в своєму складі 2-гідроксо-3-нітрофенільний замісник проявляють найбільш виражену протимікробну дію, але за своєю силою не перевищують еталони порівняння етакридину лактат і фурацилін.

1.5.3 Актопротекторна активність похідних 1,2,4-тріазолу. Літературні дані свідчать, що пошук сполук з актопротекторною активністю є перспективним напрямком сучасної фармакології. Біологічно-активні субстанції з цим видом біологічної дії мають велике значення як для практичної медицини, так і для професійного спорту [34, 88, 129, 220]. Дослідники стверджують, що вираженість біологічної дії залежить від хімічної будови сполуки, а особливо замісників за ядром 1,2,4-тріазолу.

Так, в роботі вітчизняних дослідників [34] проведено скринінг актопротекторної активності похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу в експерименті на щурах. Автори відмічають сполуки 4-етил-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіол та 2-((3-(морфолінометилен)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)оцтову кислоту, які за силою фармакологічної дії перевищують препарат порівняння рибоксин на 8,62% та 10,48% щодо контролю.

В науковій статті Odintsova V. M. та інших авторів [220] досліджували вплив похідних 2-(4-R-5-адамтан-1-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу на здатність щурів витримувати фізичні навантаження шляхом примусового занурення їх у воду. В результаті експерименту відмічено «сполуку лідер» – диетиламоній 2-(5-(адамтан-1-іл)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який володіє актопротекторною активністю більше ніж еталон порівняння рибоксин на 32,31%. Автори також відмічають калій 2-(5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетат, який володіє помірним актопротекторним ефектом та перевищує еталон порівняння на 6,59%.

В науковій праці [129] Самелюк Ю. Г. та Каплаушенко А. Г. описують дослідження актопротекторної дії за вищевказаною методикою. Так, авторами було поставлено за мету дослідити адаптогенну дію солей 2-(5-(4-метоксифеніл-(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. За результатами експерименту автори відмічають амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, активність якого перевищує еталонний препарат рибоксин на 16,92%. В своїх наступних дослідженнях науковці приділяють особливу увагу піперидин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, який має високі показники актопротекторної дії.

В українському патенті на корисну модель Кучерявим Ю. М. з співавторами [87] приведено результати високої актопротекторної активності 3-(феноксиметил)-5-(пропілтіо)-1*H*-1,2,4-тріазолу. Авторами встановлено, що заявлена сполука має більш високі показники актопротекторної дії ніж препарат порівняння інозин.

В наступному патенті на корисну модель [84] колективом авторів запатентовано 2-(5-(4-фторфеніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота та 2-гідрокси-N'-(2-(3-метил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)етиліден)бензгідрозид, які проявляють актопротекторну активність і можуть бути в подальшому використані для створення лікарського засобу.

1.5.4 Антиоксидантна активність похідних 1,2,4-тріазолу. Літературні дані свідчать про перспективність дослідження антиоксидантної активності в ряду похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів [54, 69, 81, 99, 165, 166, 212, 233].

Так, турецькими дослідниками [166] показано, що активні форми кисню, які утворюються в результаті клітинного метаболізму або завдяки екзогенним факторам, включають перекис водню (H_2O_2), гідроксильний радикал ($-OH$), аніон супероксиду (O_2^-). Такі вільні радикали відіграють істотну роль в клітинній сигналізації, апоптозі та експресії генів. З іншого боку, надмірна атака вільних радикалів може привести до пошкодження ДНК, білків і ліпідів, внаслідок чого виникають такі захворювання, як рак, неврологічні дегенерації, артрит та інш. Тому науковцями було поставлено за мету знайти сполуки з можливою антиоксидантною активністю серед деяких похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які містять в своєму складі функціональні групи фенолу або піридину, використовуючи загальноприйняті методики проведення експерименту. Автори стверджують, що антиоксидантна активність сполук знаходиться в межах від $22,64 \pm 7,18$ до $232,12 \pm 6,89$ ммоль/мл в еквіваленті α -токоферолу, а найактивнішою сполукою є 2-(5-меркапто-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)фенол.

В науковій праці [233] Ingrida Tumosiene та співавтори описують дослідження антиоксидантної активності похідних 1,2,4-тріазолу, яку оцінювали на моделі відомого вільного радикалу 2,2'-дифеніл-1-пікрілгідразилу, використовуючи в якості контролю цефазолін. Автори стверджують, що 3-[2-[(4-метилфеніл)аміно]етил]-4-феніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіон показав високу поглинаючу здатність в порівнянні з Цефазоліном. Серед S-заміщених 1,2,4-тріазолу високою антиоксидантною активністю володіє N-[2-[5-(бутилсульфаніл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]етил]-4-метиланілін.

Варто відзначити роботу Stefania-Felicia Barbuceanu і колективу авторів [212], в якій описано експеримент з визначення антиоксидантної активності

5-(4-(4-*R*-фенілсульфоніл)феніл)-4-(2,4-дифторфеніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3(4*H*)-тіонів та їх похідних. В якості вільного радикалу було використано 1,1-дифеніл-2-пікрілгідрозил, а в якості контролю застосовувались аскорбінова кислота, трет-бутил-4-гідроксіанізол і 2,6-біс(1,1-диметилетил)-4-метилфенол. Автори відмічають, що 5-(4-(4-*R*-фенілсульфоніл)феніл)-4-(2,4-дифторфеніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3(4*H*)-тіони показали хороші результати антиоксидантної активності (від 58,52%±1,55% до 72,45%±1,42%) в порівнянні з контрольними препаратами.

Також, зокрема в патентах Каплаушенка А. Г. зі співавторами [80, 81], запатентовано морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який проявляє антиоксидантну і детоксикуючу активності.

1.5.5 Інші види біологічної дії похідних 1,2,4-тріазолу. В літературних джерелах наведена інформація, що похідні 1,2,4-тріазолу здатні проявляти гіпоглікемічну активність, тобто знижувати рівень глюкози в крові експериментальних тварин [14, 18, 19, 159]. Так, у науковій праці Пругло Є. С. з авторами [19] досліджував вплив солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигідро-1*H*-пурин-7(6*H*)-іл)метил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцто-вої кислоти на рівень цукру в крові щурів використовуючи еталон порівняння глібенкламід. Автори відмічають кальцій 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигідро-1*H*-пурин-7(6*H*)-іл)метил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який за своїм фармакологічним ефектом наближується до препарату порівняння.

Деякі літературні джерела свідчать про перспективність дослідження анальгетичної активності похідних 1,2,4-тріазолу [35, 40, 83, 97, 109]. Варто відзначити патент на корисну модель [97], в якому зазначено, що фторфенілпохідні 1,2,4-тріазол-3-тіолів дещо активніше проявляють анальгетичну активність ніж препарат порівняння анальгін.

У наукових статтях Одинцової В. М. та співавторів описані методи дослідження антигіпоксичної дії для 5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіон алкілпохідних, солей 2-(5-(адамтан-1-іл)-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-

ілітіо)ацетатних кислот та деяких інших сполук [4, 5, 184]. Перспективність досліджень в цьому напрямі підтверджена патентом на корисну модель для 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N'*-(2-нітробензиліден)ацетогідразиду [96]. Пруглом Є. С. разом з іншими винахідниками отримано патент на метил 2-((5-3,4,5-триметоксифеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який виявляє антигіпоксичну активність [89].

В науковій роботі китайських учених [223] ZHAO Pei-Liang та колектив авторів описують дослідження протипухлинної активності 2-(3-метил-5-(метилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)ізоіндолін-1,3-тіону, причому досліджувана сполука перевищує за своїм ефектом еталон порівняння 5-Фторурацил. Дослідження протипухлинної дії похідних 1,2,4-тріазолу також проводяться іншими науковцями [176, 187, 224, 228], що свідчить про перспективність досліджень в цьому напрямку.

Наукова стаття Saqlain Haider та колективу дослідників підтверджує актуальність проведення експериментів з визначення нових біологічно активних речовин в ряду 5-((5,6-*R*-бензо[*d*]оксазол-3(2*H*)-іл)метил)-4-(4-*R*₁-феніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів з вираженим протизапальним ефектом [168]. В статті Awwad A. Radwan та Kamal E. H. el Tahir також описано дослідження протизапальної активності похідних 4-феніл-5-піридин-4-іл-2,3-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів [204]. В наступній науковій роботі Гоцуля А. С. та співавтори описують дослідження протизапальної активності солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти. Результати свідчать, що деякі сполуки за своїм фармакологічним ефектом перевищують препарат порівняння диклофенак натрію [111].

В роботах вітчизняних та іноземних авторів описано, що похідні 1,2,4-тріазолу володіють противірусною [75], імуномодельюючою [51], гепатопротекторною [36, 106], анксиолітичною [3], діуретичною [179], гіполіпідемічною [27, 28, 46, 106], протитуберкульозною [53, 98, 230] активностями і крім того можуть використовуватися для лікування ВІЛ-інфекції [194] та подагри [188].

1.6 Застосування похідних 1,2,4-тріазолу в народному господарстві

Різновид похідних 1,2,4-тріазолу за своєю хімічною будовою дає можливість застосовувати їх у будь-якій сфері людської діяльності, в тому числі у народному господарстві.

Так, в науковій статті [42] автори описують експеримент щодо дослідження рістстимулюючої активності похідних 1,2,4-тріазолу на прикладі насіння соняшника простого. Результати проведеного експерименту захищені патентом на винахід [101].

Результати, наведені в статті Лінник В. С. та колективу авторів [104], дають можливість припустити застосування морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату та піперидиній 2-(5-(піридил-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату в якості сполук для підвищення продуктивності перепелів.

В патенті на корисну модель [79] запатентовані деякі похідні 1,2,4-тріазолу, які містять у своєму складі залишки фурану, піридину або 2-гідроксо-4-хіноліну та виявляють противірусну активність по відношенню до вірусів інфекційного ларенготрахеїту, грипу птиць та інш.

В науковій статті LI Yuedong і інших науковців знайдені дані, що деякі похідні 3-(4-метил-1,2,3-тіодіазол-5-іл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу здатні проявляти інсектицидну активність проти тлі виду *Aphis Laburni* [214].

Патенти [189, 190, 198] засвідчують перспективність використання похідних 1,2,4-тріазолу в якості фунгіцидних засобів.

Досить цікавими є роботи, які дають змогу припустити перспективність застосування похідних 1,2,4-тріазолу в техніці. В науковій статті Ali A. Abd-Elaal разом з іншими дослідниками описано експеримент визначення інгібіторів корозії вуглецевої сталі, де в якості досліджуваних сполук виступають 5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол, 3-(децилтію)-5-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол та 3-(бензилтію)-5-феніл-1*H*-1,2,4-тріазол [216]. У наступній статті Ouici H. B. та авторів міститься інформація про паралельно проведений

експеримент щодо визначення ефекту інгібування корозії сталі 5-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону в розчині соляної кислоти [163]. Зазначені в статтях позитивні результати роблять дослідження досить перспективними.

Науковці Китаю Zhang Rui-zhou та інші автори [206] пропонують використовувати похідні 3-тіо-1,2,4-тріазолів в якості енергоємних сполук, які в свою чергу можуть використовуватися для створення вибухових речовин, а також як компоненти твердих ракетних палив, пороху, тощо.

Таким чином, дані літературного огляду свідчать, що 1,2,4-тріазол-3-тіони та їх похідні є перспективним класом органічних сполук для пошуку нових малотоксичних та біологічно активних речовин, які в свою чергу можуть бути використані для створення оригінальних вітчизняних лікарських засобів.

Разом з тим в літературних джерелах практично відсутні дані щодо синтезу, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, які містять у своєму складі ядро тіофену, що і стало предметом проведеного дослідження.

РОЗДІЛ 2
СИНТЕЗ 4-R-5-(2-ТІЄНІЛ)-4H-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОНІВ
ТА ДЕЯКІ РЕАКЦІЇ ЇХ ПЕРЕТВОРЕНЬ

Вітчизняна фармацевтична галузь потребує створення нових лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортними препаратами. Таким чином, пошук нових синтетичних біологічно активних речовин є актуальним та перспективним.

Нові молекули крім високих показників фармакологічної дії повинні мати низьку токсичність, а також бути доступними для синтезу. В даному напрямку хіміки-синтетики приділяють свою увагу гетероциклічній системі 1,2,4-тріазолу [10, 55, 56, 62, 73, 76, 175, 199, 221, 228], тому що серед S-похідних 1,2,4-тріазолу вже знайдені сполуки, які мають високу актопротекторну [34, 84, 87, 88, 129, 220], аналгетичну [40, 83, 97], антиоксидантну [104, 165, 166, 233], протимікробну [41, 85, 94, 113, 144, 147, 148, 169, 193, 196, 215, 229], протигрибкову [190, 192, 198, 236], противірусну [10, 75, 76, 79, 90], антигіпоксичну [4, 5, 89, 96, 184] активності, а також можуть застосовуватися в народному господарстві [42, 50, 101, 102, 163, 206, 216].

Крім того, описані в літературі методики синтезу похідних 1,2,4-тріазолу є доступними та ефективними [55, 185], а наявність атому Сульфуру при ядрі 1,2,4-тріазолу надає передумови для подальших синтетичних перетворень і, відповідно, отримання нових S-заміщених 1,2,4-тріазолу, які можуть представляти інтерес як біологічно активні сполуки [56, 73].

Незважаючи на велику кількість публікацій по створенню похідних 1,2,4-тріазолу, відомості про синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних практично відсутні.

Тому було поставлено за мету синтезувати ряд 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, підтвердити їх будову, вивчити фізико-хімічні та біологічні властивості.

2.1 Синтез 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та дослідження тіон-тіольної таутомерії

В літературних джерелах описані різні методи синтезу 1,2,4-тріазол-3-тіонів, але самим простим та доступним є метод отримання вихідних тіолів циклізацією в лужному середовищі відповідних ацилтіосемікарбазидів [10, 73, 76, 200, 216, 220, 222]. Використовуючи вищезазначені літературні дані було розроблено методи синтезу 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Для синтезу 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11, рис. 2.1) як вихідну речовину було використано 2-тіофенкарбонову кислоту (2.1, CAS 527-72-0). Дією метилового спирту на останню за присутності каталітичної кількості сульфатної кислоти одержували метиловий естер 2-тіофенкарбонової кислоти (2.2), який піддавали гідразінолізу в середовищі 2-пропанолу та отримували гідразид 2-тіофенкарбонової кислоти (2.3). Взаємодією гідразиду 2.3 з калій тіоціанатом в середовищі хлоридної кислоти, або з метил-, етил- та фенілізотіоціанатами в середовищі метанолу отримані 2-(тіофен-2-карбоніл)гідразінокарботіоамід (2.4, рис. 2.1) або N-(метил-, етил-, феніл)-2-(тіофен-2-карбоніл)гідразінокарботіоаміди (2.5-2.7, рис. 2.1).

У всіх випадках замикання тріазолового циклу проходить в лужному середовищі, при цьому отримані з високими виходами (71-87%) 5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.8), 4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.9), 4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.10), 4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.11, рис. 2.1).

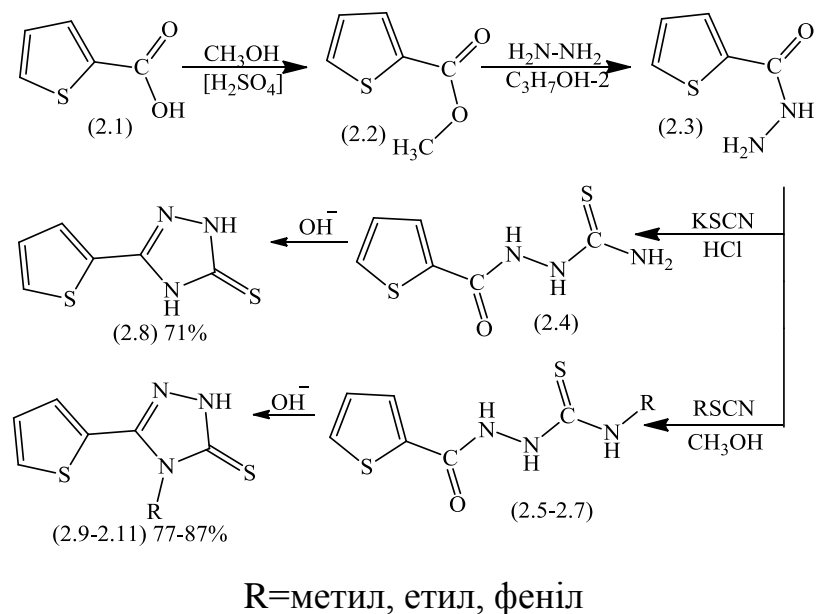


Рис. 2.1. Схема синтезу 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11)

Отримані 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони (дод. А, табл. А.2) є індивідуальними світло-жовтими (2.8, 2.9) та білими (2.10, 2.11) кристалічними речовинами, розчинними в розчинах лугів, мінеральних кислот та органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 2.8, 2.9 були очищені кристалізацією із суміші метанол:вода у співвідношенні 2:1, сполуки 2.10 та 2.11 були очищені із етанолу.

Будова сполук 2.8-2.11 підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу: ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.4), ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.5), хромато-мас-спектрометрії (дод. А, табл. А.2), елементного аналізу (дод. А, табл. А.2), а їх індивідуальність – хроматографічно (дод. А, табл. А.3) [155] в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах сполук 2.8-2.11 (дод. А, табл. А.4) виявлено смуги поглинання $-\text{C}=\text{N}$ груп у межах $1601\text{-}1518\text{ cm}^{-1}$, інтенсивні смуги поглинання тіофенового кільця в межах $710\text{-}689\text{ cm}^{-1}$, а також інтенсивні смуги поглинання в діапазоні $2806\text{-}2778\text{ cm}^{-1}$, що можуть характеризувати вільні SH-групи. Для сполуки 2.8 наявні смуги поглинання $-\text{NH}$ -групи в діапазоні

1525 cm^{-1} , а для сполуки 2.11 характерні смуги поглинань в межах 1480 cm^{-1} (рис 2.2), що свідчать про наявність ароматичного кільця [8, 52].

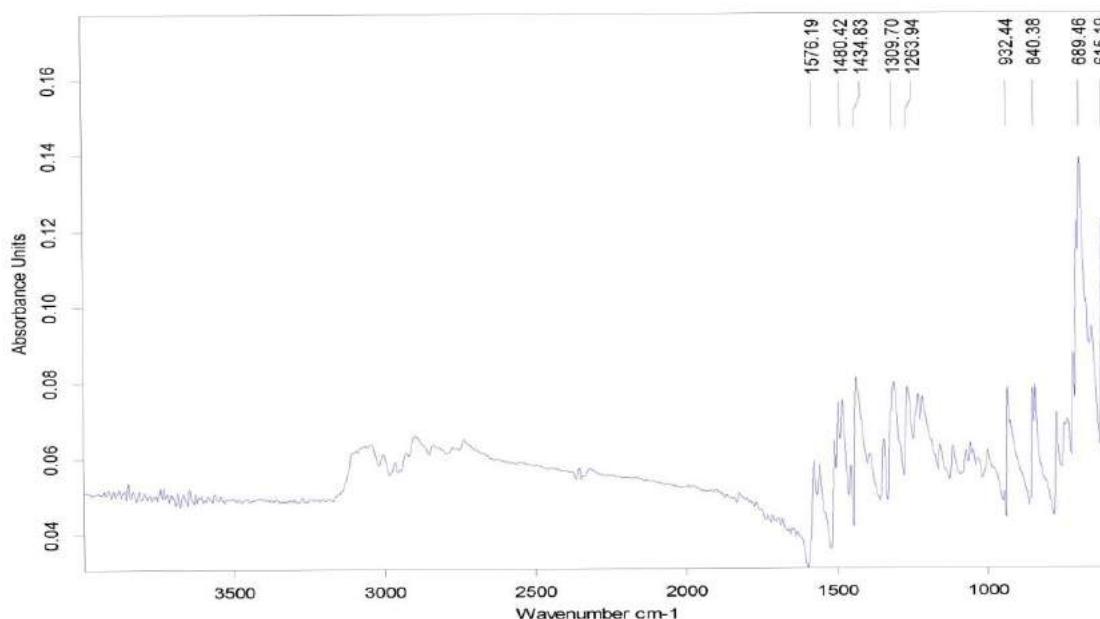


Рис. 2.2. ІЧ спектр 4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.11)

В ^1H ЯМР спектрах сполук 2.8-2.11 (дод. А, табл. А.5) наявні однопротонні сигнали тієнільного залишку у вигляді триплету при 6,97-7,24 м.ч., двох дублетів при 6,67-7,93 м.ч. та сигнали протонів тіоамідних груп, які резонують у вигляді синглету при 13,39-13,69 м.ч. Для сполуки 2.9 наявні трипротонні сигнали метильної групи, які реєструється у вигляді синглету при 3,64 м.ч. Варто відзначити, що для сполуки 2.10 характерні двопротонні сигнали $-\text{CH}_2$ -групи, які резонують при 4,18 м.ч. у вигляді квартету, а також сигнали трьох протонів $-\text{CH}_3$ -групи у вигляді триплету при 1,22 м.ч. (рис. 2.3). Для сполуки 2.11 наявні дво- та трипротонні сигнали ароматичного кільця, які реєструються у вигляді мультиплетів та резонують при 7,43 м.ч. та 7,58 м.ч. відповідно [12, 52, 136].

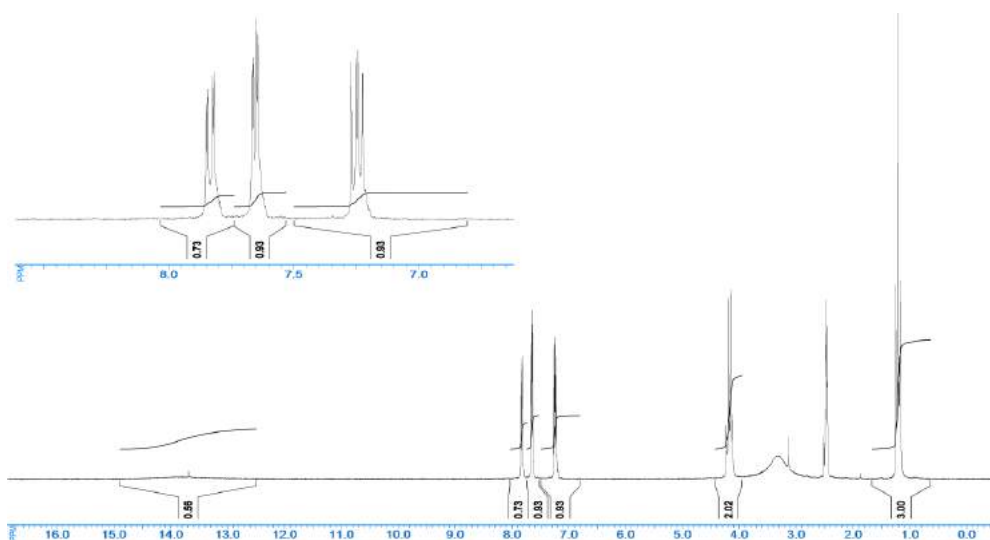


Рис. 2.3. ^1H ЯМР спектр 4-етил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.10)

При дослідженні 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11) за допомогою ВЕРХ-МС (дод. А, табл. А.2) у хромато-мас-спектрах основних компонентів спостерігаються піки псевдомолекулярних іонів (MH^+), m/z яких відповідають молекулярним масам досліджуваних сполук. Для 4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.9, рис. 2.4) реєструється пік псевдомолекулярного іону (MH^+) з $m/z=198$, що підтверджує отримання цільового продукту з молекулярною масою 197 а.о.м. [23, 52].

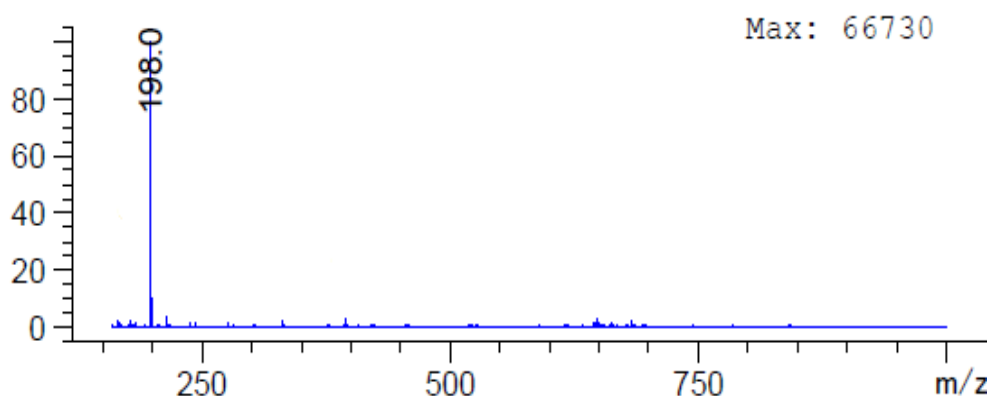


Рис. 2.4. Хромато-мас-спектр 4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.9)

В літературних джерелах знайдено інформацію, що крім ароматичних властивостей [174] для системи 1,2,4-тріазол-3-тіону можливе існування

таутомерних форм [43, 56, 73, 76, 174, 203]. У вигляді тіону зазначені похідні переважно існують у кислому та нейтральному середовищі, а в лужному середовищі – у вигляді тіолу [73, 56]. Таким чином, теоретично можна припустити, що продуктами взаємодії 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та галогенпохідних сполук можуть бути як *S*-заміщені, так і *N*-заміщені або їх суміш.

Для дослідження поведінки 5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.8), 4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.9) та 4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.11) у розчинниках різної полярності (вода, етанол, HCl, H₂SO₄, NaOH) були вивчені їх УФ-спектри поглинання (дод. А, табл. А.6) [47].

Згідно даних проведеного експерименту УФ-спектри сполук 2.8, 2.9, 2.11 у всіх використаних розчинниках характеризуються трьома смугами середньої інтенсивності з максимумами світлопоглинання в межах 202-223 нм, 246-257 нм та 289-308 нм (дод. А, табл. А.6) [118].

Для пояснення типів переходів електронів, що обумовлюють появу смуг, які спостерігаються, необхідно розглянути розподіл електронної густини досліджуваних сполук 2.8, 2.9, 2.11 (рис. 2.5).

З точки зору будови сполук, які досліджуються у якості модельних речовин, можуть бути розглянуті 1,2,4-тріазол, тіофен, бензол та деякі їх заміщені похідні. Згідно даних наукової літератури 1,2,4-тріазол у водних розчинах проявляє одну смугу середньої інтенсивності з максимумом при 187 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 3300), і це свідчить про те, що моноциклічні п'ятичленні молекули, які вміщують три гетероатоми азоту, проявляють смугу помірної інтенсивності біля короткохвильової частини ультрафіолетового спектру [201].

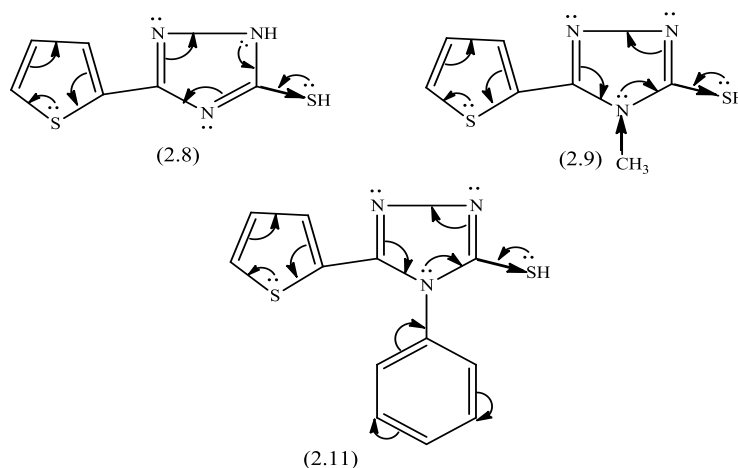


Рис. 2.5. Схема розподілу електронної густини в молекулах 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (2.8, 2.9, 2.11)

Характерною особливістю спектрів поглинання 1,2,4-тріазолу та інших ароматичних п'ятичленних гетероциклів є відсутність смуг, обумовлених переходом з орбіти неподілених електронів гетероатомів на π -орбіту кільця. У 1,2,4-тріазолі орбіта неподілених електронів гетероатомів володіє значним *S*-характером у порівнянні з аналогічною орбітою в шестичленних циклах у зв'язку з меншими валентними кутами у перших. Нижча вакантна π -орбіталь 1,2,4-тріазолу не має у загальному випадку вузлової площини, яка переходить крізь гетероатоми, і тому $p \rightarrow \pi^*$ -смуги 1,2,4-тріазолу повинні бути відносно сильними. Слід зауважити, що переходи типу $p \rightarrow \pi^*$ включають приєднання електрону до π -системи, що знаходиться у збудженому стані. І слід зазначити на те, що у п'ятичленних ароматичних гетероциклах, які вміщують у середньому по 1-2 π -електрону на один атом кільця, зазначені переходи володіють високою енергією [205].

Тіофен є моноциклічною гетероароматичною сполукою, яка вміщує один гетероатом у п'ятичленному кільці, а його УФ-спектр характеризується смугою помірної інтенсивності в ближній ультрафіолетовій області при 231 нм ($\epsilon_{\text{макс}}$ 7100, розчинник – циклогексан). Схожість між спектрами поглинання циклопентану та тіофену наводить до висновку, що у тіофені немає гомоциклічного супряження [173]. При цьому гіперкон'югація через

метиленову групу приводить до появи квазициклічного хромофору. Енергетичні рівні тіофену знаходяться далі один від одного, ніж рівні лінійної молекули (циклопентандієну), і тому енергія переходу електронів між рівнями у тіофені більше. В цей же час, низькоенергетичний перехід електронів у тіофені є забороненим.

Відомо, що у п'ятичленних гетероциклічних сполуках з одним гетероатомом ароматичні властивості збільшуються у наступному порядку: фуран, пірол, тіофен [209], і тому смуга з максимумами в межах 202-223 нм схожа із 1L_a смугою бензолу, яка обумовлюється $p \rightarrow \pi^*$ -переходами електронів при їх локальному збудженні [235]. В УФ-спектрі монозаміщеного у положенні 2 метилпохідного 1,2,4-тріазолу спостерігається лише незначне батохромне зміщення ($\lambda_{\text{макс}}$ 234 нм).

Спектрам бензолу присвячено значну кількість наукових праць, як теоретичних, так і експериментальних [235]. Теоретичний розгляд властивостей π -електронної системи бензолу передбачає появу в ультрафіолетовій області спектру трьох смуг поглинання, які за класифікацією Klevens і Plat [178] позначаються відповідно як 1B , 1L_a , 1L_b -смуги. Дві з них характеризуються високою інтенсивністю: перша – в області 180 нм з $\epsilon \approx 25000$, а друга – в області 193-204 нм з $\epsilon \approx 8000$. Інтенсивність третьої смуги в межах 230-270 нм значно менша і для її найбільш інтенсивного максимуму ϵ складає ~ 230 . Перехід, що обумовлює смугу при 180 нм, явно відноситься до дозволених переходів; смуга при 200 нм з'являється в результаті забороненого переходу, а її порівняно високу інтенсивність (ϵ 7500) можливо пояснити «запозиченням» інтенсивності у найближчого дозволеного переходу. Смуга в області 250 нм також є смугою забороненого переходу, вона має низьку інтенсивність (ϵ 200), оскільки знаходиться занадто далеко від дозволеного переходу і не може «запозичити» інтенсивність. Тонка структура смуг бензолу в межах 230-270 нм і значної кількості його похідних пов'язане із впливом коливань цих молекул на їх $p \rightarrow \pi^*$ -переходи. При введенні до бензолового ядра аміногрупи ($-\text{NH}_2$), яка

вміщує неспарені електрони, спостерігається помітний батохромний зсув смуг поглинання з одночасним спрощенням її тонкої структури. В УФ-спектрі водних розчинів амінобензолу (аніліну) згідно даних Д. Р. Дайера [31] спостерігаються лише дві смуги з максимумами відповідно при 230 нм (ϵ 8600) та 280 нм (ϵ 1430).

Смуги, характерні для тіонової групи (=S), знаходяться в інтервалі 230-260 нм ($\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід електронів) і в інтервалі 300-330 нм ($p \rightarrow \pi^*$ -перехід електронів). Слід зазначити, що спектри поглинання простих тіонів вивчені недостатньо через їх нестабільність, вони легко ізомеризуються до ентіолів [157]. Варто зазначити, що важливим критерієм при віднесенні електронних смуг поглинання до $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів є зміщення смуг поглинання під впливом розчинників різної полярності. Із збільшенням полярності середовища смуги, що обумовлені $p \rightarrow \pi^*$ -переходами, зміщуються у короткохвильову область спектру, а смуги, обумовлені $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходами – до довгохвильової. З точки зору теорії універсальних міжмолекулярних взаємодій це пояснюється тим, що при $p \rightarrow \pi^*$ -переходах відбувається зменшення дипольного моменту, а при $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходах – його збільшення [115].

Перша смуга поглинання для всіх досліджуваних сполук знаходиться в межах від 202 до 223 нм. Сполуки 2.8, 2.9, 2.11 у всіх випадках у своїй структурі мають фрагмент 1,2,4-тріазолу, і тому появу першої смуги можна пояснити $p \rightarrow \pi^*$ -переходами електронів даного гетероциклу до π -системи тріазолового циклу у збудженому стані. Сам факт обумовленості даної смуги $p \rightarrow \pi^*$ -переходами електронів підтверджується також гіпсохромним зсувом даної смуги при збільшенні полярності використаних розчинників. Треба зауважити, що в області довжин хвиль першої смуги для 1,2,4-тріазолу та тіофену спостерігається $\pi \rightarrow \pi^*$ -перехід електронів, і тому абсорбція для УФ-спектрів поглинання досліджуваних сполук в межах 202-223 нм може бути пояснена як результат взаємного накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів. Середньохвильова смуга помірної інтенсивності (246-257 нм) для

1,2,4-тріазолу та тіофену схожа із 1L_b -смугою бензолу і часто має тонку структуру, аналогічну 1L_b -смугі бензолу. Третя смуга поглинання всіх досліджуваних сполук знаходиться в межах 289-308 нм і в незначній мірі змінює своє положення та інтенсивність в залежності від полярності використаних розчинників. Тому можна зробити висновок, що вона обумовлена $p \rightarrow \pi$ -супряженням в молекулах досліджуваних сполук [133].

Молекули 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів (2.8, 2.9, 2.11) можуть існувати в тіон-тіольних таутомерних формах, співвідношення яких в значній мірі залежить від використаного розчинника [9].

Через значну рухливість тіон-тіольної рівноваги та високу швидкість взаємоперетворень зазначених прототропних таутомерних форм останні рідко вдається виділити у чистому виді та розрахувати їх кількісне співвідношення [167, 202]. Це також обумовлено і тим, що прості тіони дуже нестійкі. Тому з'ясування зміщення тіон-тіольної рівноваги було проведено на підставі залежності положення та інтенсивності спостережуваних смуг поглинання від полярності та рН використаних розчинників.

Наведені дані (дод. А, табл. А.6) свідчать, що всі досліджувані 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.8, 2.9, 2.11) в нейтральних розчинниках (вода, 96% етанол) існують переважно у тіонній формі, і тому положення максимумів всіх трьох смуг поглинання коливаються в цьому випадку в межах 1-3 нм. І тільки у випадку сполуки 4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.11) спостерігається зміщення максимуму третьої смуги світлопоглинання в 96% етанолі у порівнянні з розчином у воді на 17 нм (дод. А, табл. А.6). Це можна пояснити сильним супряженням фенільної групи в положенні 4, яка надає їй більш «ароматичний» характер і сприяє збільшенню стійкості тіонної форми у цьому випадку.

На підставі одержаних даних за характером спостережуваних електронних спектрів (положення максимуму, їх інтенсивність та структури смуг світлопоглинання) у лужних розчинниках тіон-тіольна рівновага для 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8, 2.9, 2.11) зміщується в сторону

«кислотної» тіольної форми з утворенням S-натрієвого похідного, яке має спектр поглинання, типічний для S-алкільованих сполук [11]. На підставі одержаних УФ-спектрів досліджуваних сполук у кислому середовищі (0,1 М HCl; 0,5 М HCl; 1 М HCl; 0,1 М H₂SO₄; 0,5 М H₂SO₄; 1 М H₂SO₄) можна зробити висновок, що 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.8, 2.9, 2.11) у зазначених розчинниках існують у вигляді тіонної форми (рис. 2.6).

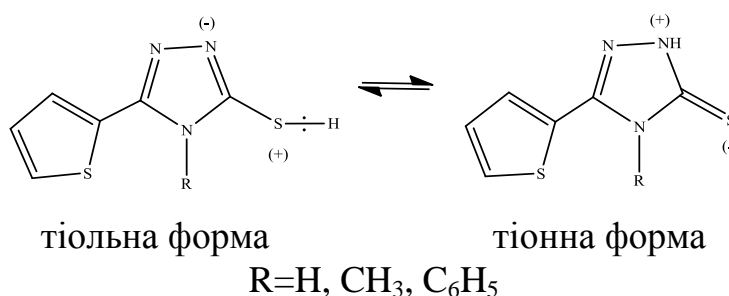


Рис. 2.6 Схема тіон-тіольної рівноваги 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Для визначення реакційних центрів 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11) були проведені квантово-хімічні розрахунки молекул відповідних тіонів за методом Хюккеля з використанням комп'ютерної програми ChemBio3DUltra 12.0. Даний метод був обраний тому, що він не вимагає складних обчислень та досить широко використовується хіміками-синтетиками для створення квантово-хімічної моделі складних молекул [10, 76].

Так, аналізуючи теоретичні розрахунки ефективних зарядів молекули 5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.8, дод. А, табл. А.7) можна відзначити наявність найбільш електронегативного заряду для атому Сульфуру, зв'язаного з ядром 1,2,4-тріазолу.

При аналізі розрахунків ефективних зарядів для молекули 4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.9, дод. А, табл. А.8) також спостерігається наявність найбільш електронегативного заряду для атому S (12), зв'язаного з ядром 1,2,4-тріазолу.

Аналіз розрахунків ефективних зарядів для молекули 4-етил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10, дод. А, табл. А.9) показав, що найбільше значення електронегативності становить -0.729594 і відповідає атому Сульфуру, сполученому з гетероциклом 1,2,4-тріазолу.

Варто відзначити, що розрахунки зарядів атомів для молекули 4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.11, дод. А, табл. А.10) показують, що найбільше значення електронегативності для цієї молекули становить -0.765432 і відповідає атому Карбону (С (16)), а заряд атому Сульфуру (S (17)) складає -0.610445 (табл. 2.5). Як зазначалося раніше, таке явище можна пояснити сильним супряженням фенільного замісника в положенні 4, що і надає молекулі в цілому більш «ароматичний» характер.

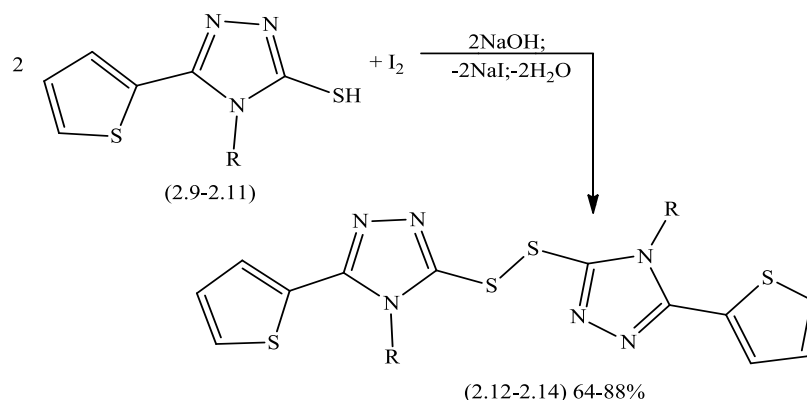
З вище наведених даних (дод. А, табл. А.7-А.10) видно, що найбільшу електронну густину в молекулах 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11) мають атоми Сульфуру, зв'язані з ядром 1,2,4-тріазолу. Таким чином, на основі теоретичних розрахунків можна зробити висновок, що реакції електрофільної атаки за участю сполук 2.8-2.11 повинні перебігати за атомом Сульфуру з утворенням відповідних S-похідних.

2.2 Синтез 1,2-біс(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанів

В науковій літературі [55, 56] знайдено інформацію, що 3-(1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфаніл-1,2,4-тріазоли можуть володіти протимікробним та протигрибковим ефектами, або використовуватися в якості інсектицидів. Тому, з метою дослідження протимікробної дії, були синтезовані 1,2-біс(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфани.

Так, нагріванням в середовищі 2-пропанолу 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.9-2.11) з еквівалентними кількостями йоду за присутності натрій гідроксиду (рис. 2.7) були отримані відповідні 1,2-біс(4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфани (2.12), 1,2-біс(4-етил-5-(2-тієніл)-4*H*-

1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфан (2.13) та 1,2-біс(4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфан (2.14).



R=метил, етил, феніл

Рис. 2.7. Схема синтезу 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанів (2.12-2.14)

Синтезовані сполуки (дод. А, табл. А.11) являють собою світло-жовті (2.12-2.13) та жовті (2.14) кристалічні речовини мало розчинні в воді та розчинах лугів, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки були очищені перекристалізацією із бутанолу (2.12. 2.14) або із суміші 2-пропанол-вода у співвідношенні 1:1 (2.13).

Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою комплексу фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу (дод. А, табл. А.11), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.12) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.13). Індивідуальність сполук 2.12-2.14 доведено за допомогою ТСХ (дод. А, табл. А.14) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах сполук 2.12-2.14 виявлені смуги поглинання $-\text{C}=\text{N}$ -груп при $1576\text{-}1562\text{ см}^{-1}$, $-\text{C}-\text{S}$ -груп при $692\text{-}681\text{ см}^{-1}$, тіофену при $718\text{-}708\text{ см}^{-1}$ та відсутні смуги поглинання при $2590\text{-}2550\text{ см}^{-1}$, які характеризують валентні коливання $-\text{SH}$ -груп (дод. А, табл. А.12). Для сполук 2.12-2.13 характерні смуги поглинання $-\text{CH}_3$ -груп в межах $1380\text{-}1375\text{ см}^{-1}$ (симетричні) та $1423\text{-}1413\text{ см}^{-1}$ (асиметричні). Крім того, для 1,2-біс(4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-

тріазол-3-іл)дисульфану (2.14) реєструються смуги поглинання ароматичного кільця при 1493 cm^{-1} (дод. А, табл. А.12, рис. 2.8) [52].

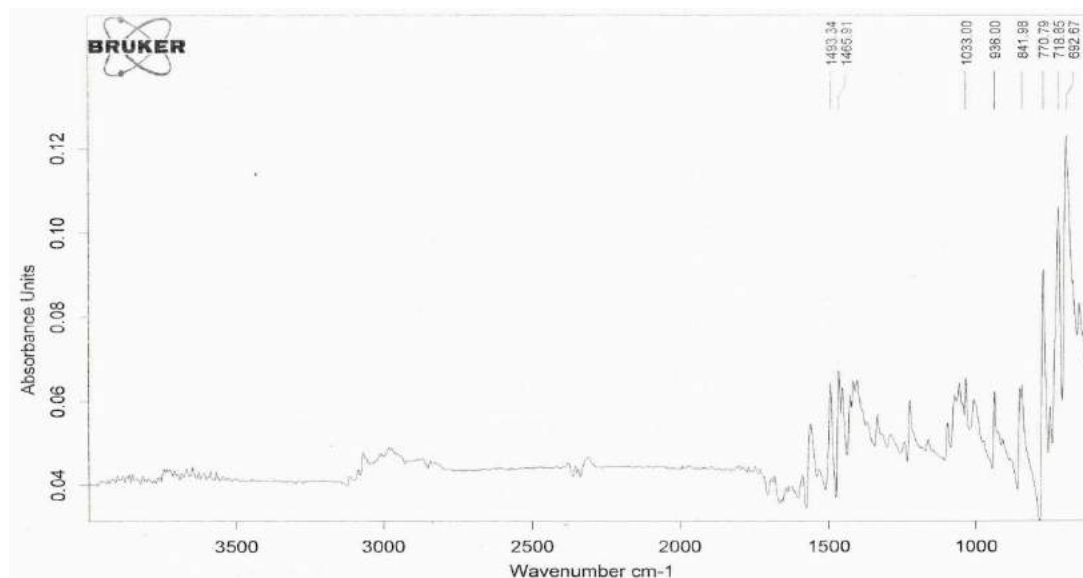


Рис. 2.8. ІЧ-спектр 1,2-біс(4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфану (2.14)

В ^1H ЯМР спектрі 1,2-біс(4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфану (2.13) наявні протони метилових замісників, які резонують при 1,19 м.ч. (6H) у вигляді триплету, сигнали протонів $-\text{CH}_2$ -груп, які резонують при 4,18 м.ч. (4H) у вигляді квартету, а також сигнали протонів тіофену у вигляді двопротонного триплету при 7,23 м.ч. та двох двопротонних дублетів, які резонують при 7,63 м.ч. і 7,82 м.ч. відповідно (рис. 2.9, дод. А, табл. А.13). Варто також зазначити, що ^1H ЯМР-спектри сполук 2.12-2.14 не містять сигналів протону SH-групи.

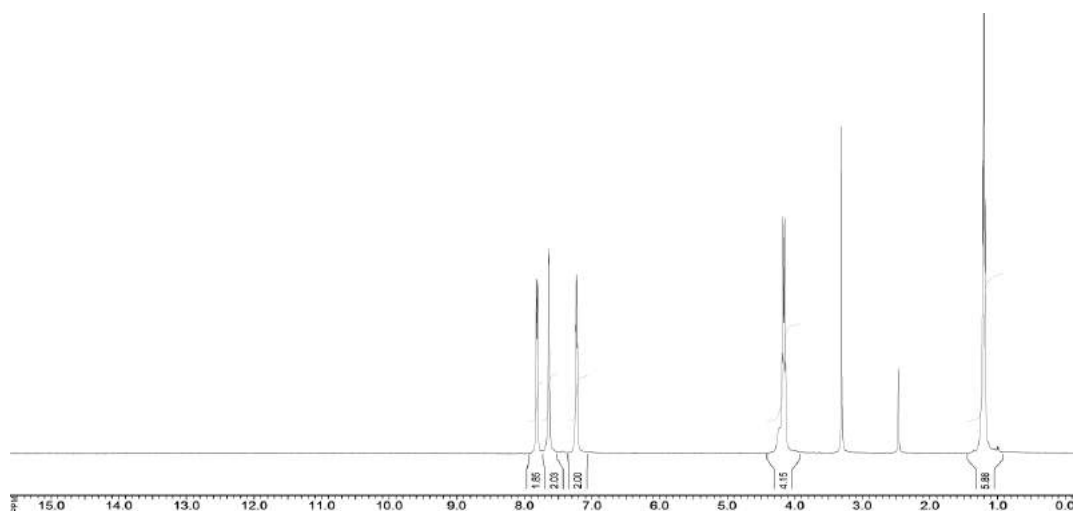


Рис. 2.9. ^1H ЯМР-спектр 1,2-біс(4-етил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфану (2.13)

2.3 Синтез ряду 4-*R*-3-(алкілтію)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів

Літературні джерела свідчать, що алкілування 1,2,4-тріазол-3-тіонів галоїдними алканами є перспективним напрямом для створення біологічно активних речовин. Так, 3-алкілтію похідні 1,2,4-тріазолу здатні проявляти діуретичну, депримуєчу [55, 73, 76], протимікробну [94], актопротекторну [87], антиоксидантну [233] та антигіпоксичну [184] активності. Але практично відсутні відомості щодо алкілування галоїдними алканами 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які мають у своєму складі ядро тіофену. Тому синтез нових 4-*R*-3-(алкілтію)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів є актуальним, має теоретичну і практичну значимість.

Алкілування 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (2.8-2.11) проводилось в спиртовому середовищі за присутності еквімолекулярної кількості лугу з додаванням відповідних 1-бромалканів (1-бромбутан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан, рис. 2.10) [125].

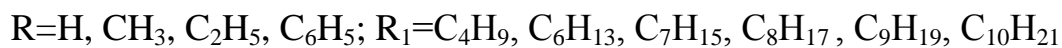
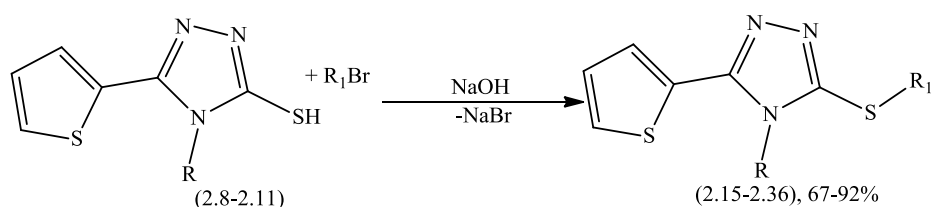


Рис. 2.10. Схема синтезу 4-*R*-3-(алкілтіо)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів (2.15-2.36)

Синтезовані сполуки є індивідуальними світло-коричневими (2.15, 2.21), світло-жовтими (2.16-2.20, 2.22, 2.24-2.30) та білими (2.23, 2.31-2.36) кристалічними речовинами (дод. А, табл. А.15) мало розчинними у воді, розчинними в розчинах мінеральних кислот і органічних розчинниках. Для аналізу синтезовані сполуки очищені кристалізацією з метанолу (2.15-2.17, 2.24, 2.26), бутанолу (2.18), із суміші метанол-вода 1:1 (2.19-2.23, 2.25, 2.27, 2.31, 2.34-2.36), а також із суміші 2-пропанол-вода 1:1 (2.32, 2.33).

У зв'язку з труднощами виділення сполук 2.28-2.30 у кристалічній формі синтезовані 4-етил-3-(гептилтіо)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол, 4-етил-3-(нонілтіо)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол та 4-етил-3-(децилтіо)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол виділені та охарактеризовані у вигляді гідрохлоридів (дод. А, табл. А.15). Синтез гідрохлоридів проводили розчиненням сполук 2.28-2.30 в 1-пропанолі, насиченим хлороводнем (рис. 2.11). Отримані солі очищені перекристалізацією із суміші метанол-вода 1:1.

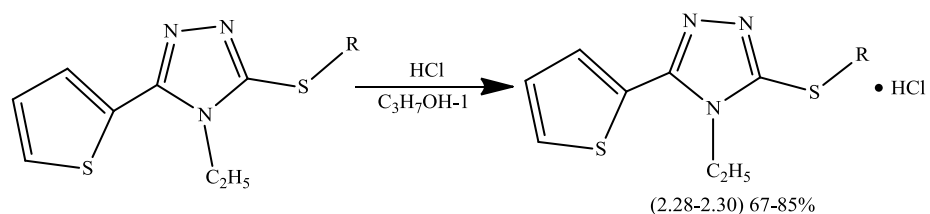


Рис. 2.11. Схема синтезу 4-етил-3-(*R*-тіо)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол гідрохлоридів (2.28-2.30)

Будову синтезованих сполук (2.15-2.36) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, хромато-мас-спектрометрії (дод. А, табл. А.15), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.16), ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.17), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.18) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

При аналізі хромато-мас-спектрів 4-*R*-3-(*R*₁-тіо)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів (2.15-2.36) знайдені піки псевдомолекулярних іонів (MH^+), m/z яких відповідають молекулярним масам досліджуваних сполук (дод. А, табл. А.15). Для 5-(нонілтіо)-5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазолу (2.19) реєструється пік псевдомолекулярного іону (MH^+) з $m/z=310,1$ (рис. 2.12), що свідчить про отримання цільового продукту з молекулярною масою 309,4 а.о.м. [23, 52].

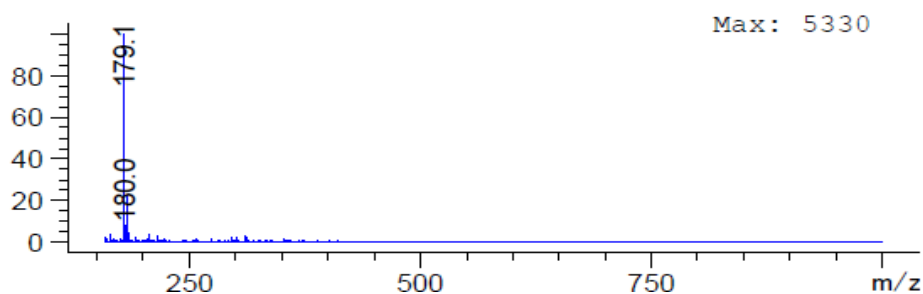


Рис. 2.12. Хромато-мас-спектр 5-(нонілтіо)-5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазолу (2.19)

В ІЧ-спектрах 4-*R*-3-(*R*₁-тіо)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів (2.15-2.36) наявні смуги поглинання $-\text{C}=\text{N}$ -груп у циклі при 1595-1488 cm^{-1} , $-\text{C}-\text{S}$ -груп при 708-689 cm^{-1} , тіофену в межах 731-700 cm^{-1} , $-\text{CH}_2$ -груп при 2970-2875 cm^{-1} , а також також наявні смуги поглинання $-\text{CH}_3$ -груп в межах ν_s 1389-1337 cm^{-1} та ν_{as} 1468-1414 cm^{-1} відповідно (рис. 2.13). Для 4-(феніл)-3-(*R*₁-тіо)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів (2.31-2.36) наявні смуги поглинання ароматичного кільця при 1575-1546 cm^{-1} (дод. А, табл. А.16) [52].

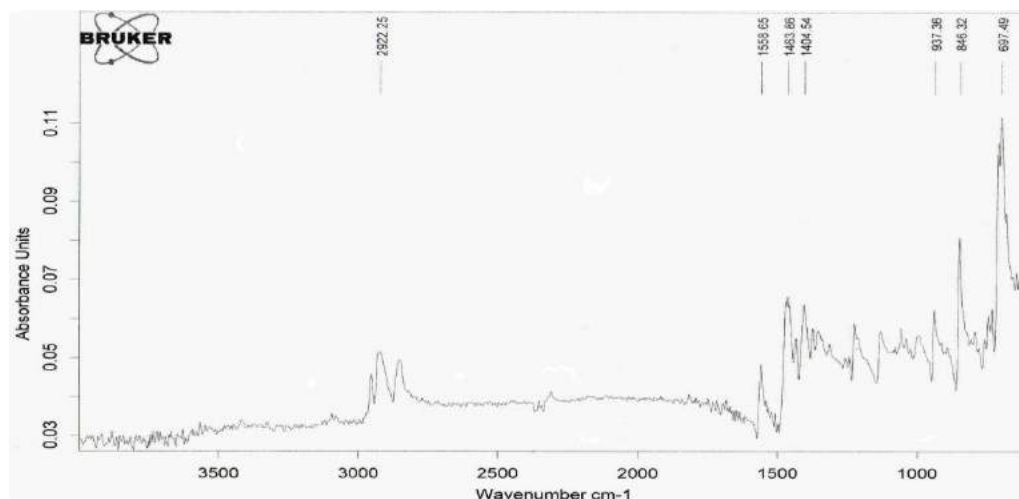


Рис. 2.13. ІЧ-спектр 3-(гексилтіо)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.22)

Аналізуючи результати спектральних досліджень слід зазначити, що в ^1H ЯМР спектрі 3-(гексилтіо)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолі (2.22) реєструються сигнали протонів метильної групи у вигляді трипротонного триплету при 0,83 м.ч., сигнали метиленових груп у вигляді 2-х мультиплетів, які резонують при 1,26 м.ч. (6H) та при 1,63 м.ч. (2H). Також спостерігаються сигнали протонів метиленової групи, зв'язаної з атомом Сульфуру, які резонують у вигляді двопротонного триплету при 3,10 м.ч. Варто відзначити про трипротонні сигнали метильного замісника, зв'язаного з ядром 1,2,4-тріазолу, який резонує при 3,69 м.ч. у вигляді синглету. Також наявні сигнали тіофенового ядра, які реєструються у вигляді триплету при 7,23 м.ч. (1H) та 2-х дублетів при 7,61 м.ч. (1H) та 7,76 м.ч. (1H) (рис. 2.14, дод. А, табл. А.17).

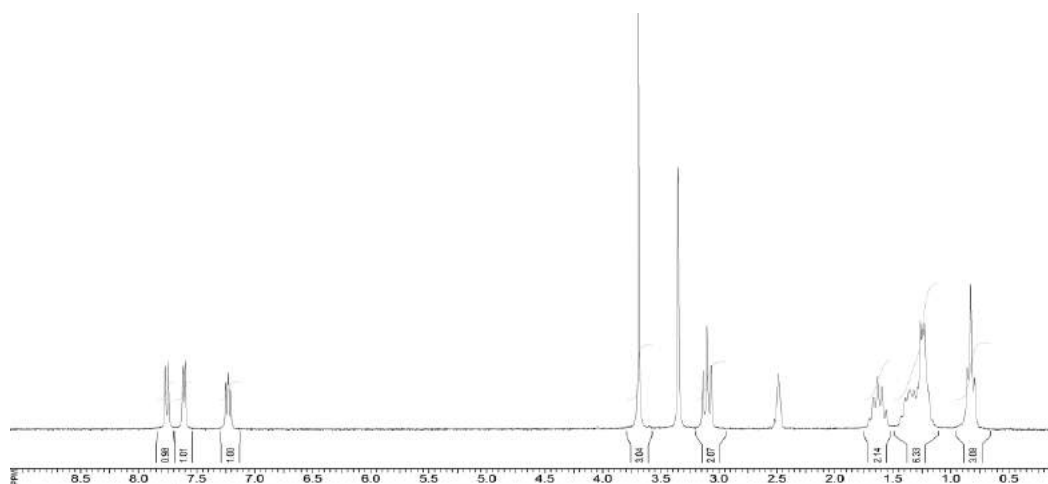


Рис 2.14. ^1H ЯМР-спектр 3-(гексилтіо)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.22)

У ^{13}C ЯМР-спектрі 3-(децилтіо)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.26) наявні сигнали атомів Карбону, які відповідають запропонованій структурі 2.26, що підтверджує *S*-регіоселективність перебігу реакцій алкілування. Так, атом Карбону – SCH_2 -групи резонує при 33,2 м.ч., сигнали атомів Карбону – CH_2 - та – CH_3 -груп проявляються при 14,2-32,1 м.ч., сигнали атомів Карбону тіофенового залишку розташовані при 128,0-129,3 м.ч., а сигнали вузлових атомів Карбону 1,2,4-тріазолу проявляються при 150,7-151,3 м.ч. (рис. 2.15) [56].

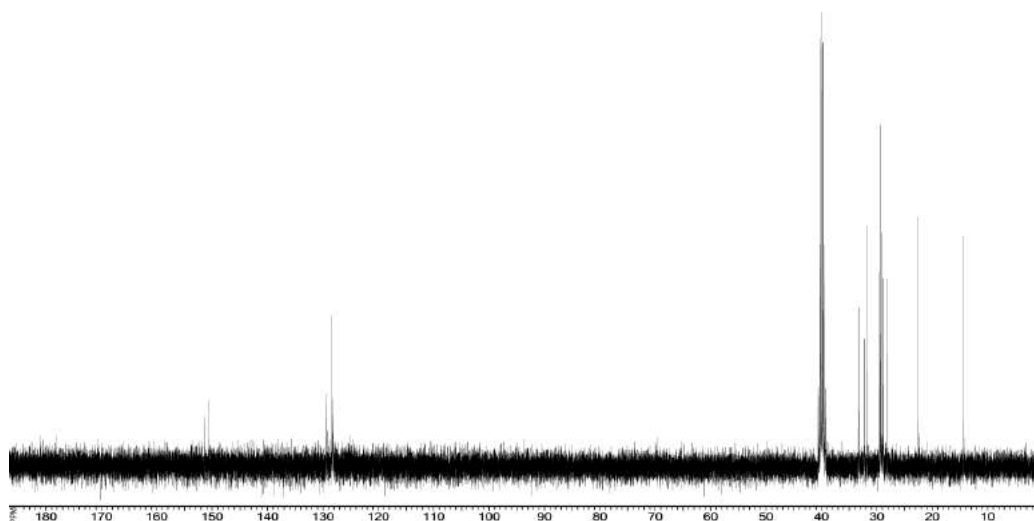


Рис 2.15. ^{13}C ЯМР-спектр 3-(децилтіо)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.26)

2.4 Синтез та будова 3-алкілсульфоніл-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів

В літературних джерелах [55, 73, 185] автори стверджують, що використання в реакціях окиснення 3-алкілтіопохідних 1,2,4-тріазолу концентрованою розчином гідроген пероксиду приводить до утворення відповідних сульфонів. Дана реакція була використана для пошуку нових біологічно активних речовин – проведено окиснення атому Сульфуру до VI-валентного стану в молекулах деяких 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів.

Окиснення 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.23, 2.27, 2.32) проводилось концентрованим розчином гідроген пероксиду в середовищі концентрованої ацетатної кислоти. Реакційну суміш залишали на 56 год, кінцеві продукти відфільтровували (рис. 2.16).

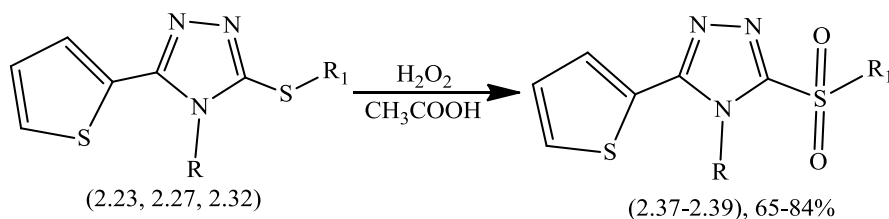


Рис. 2.16. Схема синтезу 3-алкілсульфоніл-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.37-2.39)

Синтезовані таким чином 3-(гептилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол (2.37), 3-(бутилсульфоніл)-4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол (2.38) та 3-(гексилсульфоніл)-4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол (2.39) є індивідуальними кристалічними речовинами (дод. А, табл. А.19) світло-жовтого (2.37) або білого (2.38, 2.39) кольору, мало розчинними у воді, розчинними в органічних розчинниках. Сполуки (2.37-2.39) очищені кристалізацією із 2-пропанолу.

Будова отриманих сполук (2.37-2.39) підтверджена з використанням хромато-мас-спектрометрії та елементного аналізу (дод. А, табл. А.19), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.20), ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.21), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.22) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В хромато-мас-спектрах 3-алкілсульфоніл-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів (2.37-2.39) присутні піки відповідних псевдомолекулярних іонів (MH^+), m/z яких відповідають молекулярним масам сполук 2.37-2.39 (дод. А, табл. А.19). Для 3-(гептилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.37) реєструється пік псевдомолекулярного іону (MH^+) з $m/z=328,1$ (рис. 2.17), що підтверджує наявність цільового продукту з молекулярною масою 327,4 а.о.м. [23, 52].

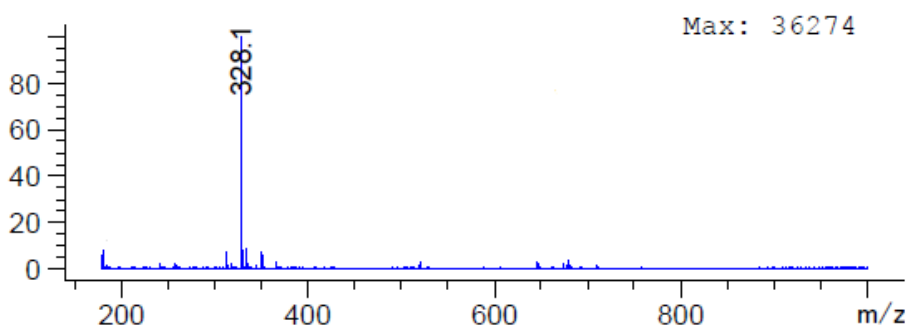


Рис. 2.17. Хромато-мас-спектр 3-(гептилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.37)

В ІЧ-спектрах 3-алкілсульфоніл-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів (2.37-2.39) присутні смуги поглинання $-\text{C}=\text{N}$ -груп у циклі при $1576\text{-}1562\text{ cm}^{-1}$, ядра тіофену в межах $730\text{-}723\text{ cm}^{-1}$, $-\text{CH}_2$ -груп при $2920\text{-}2916\text{ cm}^{-1}$, а також наявні смуги поглинання R_1SO_2 -груп в межах $1151\text{-}1146\text{ cm}^{-1}$ та $1324\text{-}1312\text{ cm}^{-1}$ (симетричні та асиметричні полоси поглинання відповідно) (дод. А, табл. А.20, рис. 2.18). Для 3-(гексилсульфоніл)-4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.39) наявні смуги поглинання ароматичного кільця при 1493 cm^{-1} (дод. А, табл. А.20) [23, 52].

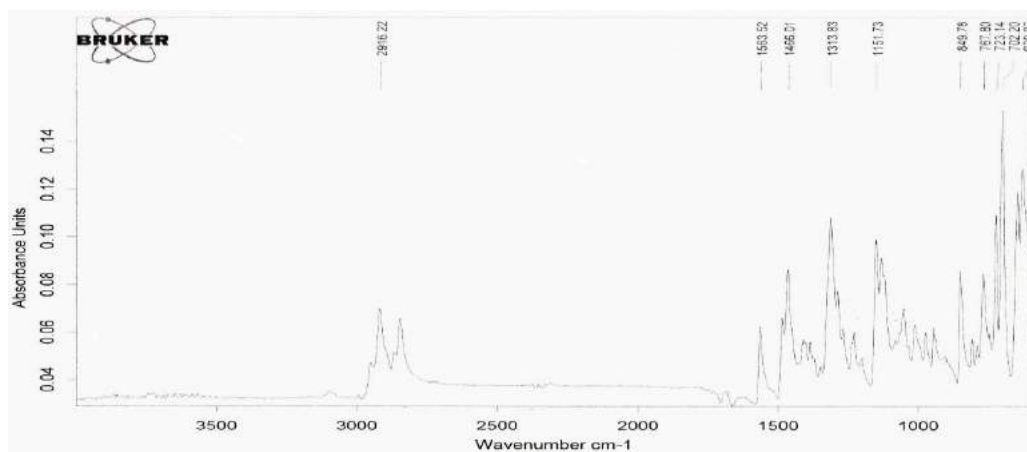


Рис. 2.18. ІЧ-спектр 3-(децилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.38)

В ^1H ЯМР спектрі 3-(децилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.38) реєструються трипротонні сигнали метильної групи у вигляді триплету, які резонують при 0,81 м.ч., сигнали метиленових груп у вигляді 3-х мультиплетів, які резонують при 1,19 м.ч. (12H), 1,31 м.ч. (2H) та 1,69 м.ч. (2H) відповідно. Також реєструються сигнали протонів метиленової групи, зв'язаної з атомом Сульфуру, у вигляді двопротонного триплету при 3,62 м.ч., сигнали трьох протонів метильного замісника, зв'язаного з гетероциклом 1,2,4-тріазолу при 3,97 м.ч. у вигляді синглету, а також сигнали тіофенового кільця у вигляді однопротонного триплету та 2-х дублетів, які резонують при 7,28 м.ч., 7,72 м.ч. та 7,89 м.ч. відповідно (рис. 2.19) [52].

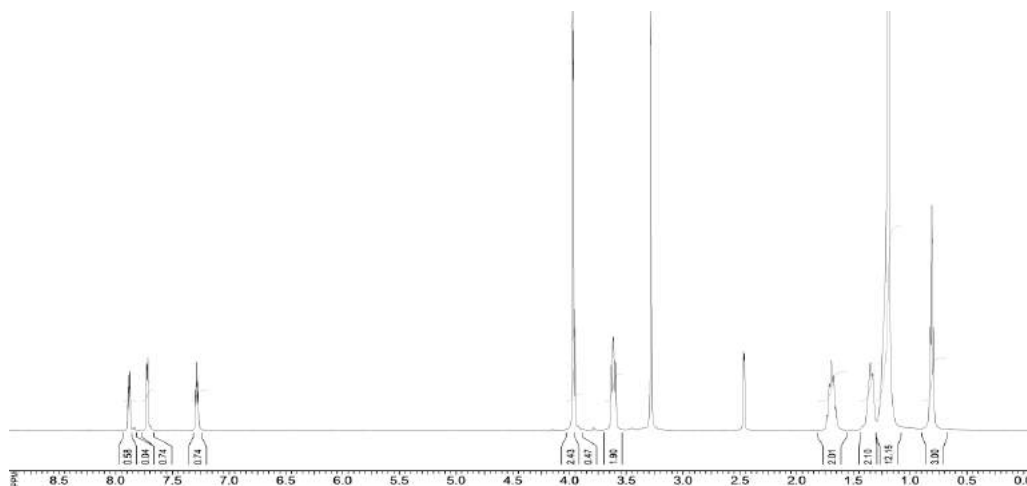


Рис 2.19. ^1H ЯМР-спектр 3-(децилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.38)

У ^{13}C ЯМР-спектрі 3-(децилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.38) наявні сигнал атому Карбону $-\text{SO}_2\text{CH}_2$ -групи, який резонує при 55,1 м.ч., сигнали атомів Карбону $-\text{CH}_2$ - та $-\text{CH}_3$ -груп при 14,2-33,6 м.ч., сигнали атомів Карбону тіофенового залишку, які резонують при 126,8-131,1 м.ч., а також сигнали атомів Карбону 1,2,4-тріазолового циклу при 151,9-152,6 м.ч. (рис. 2.20) [56]. Отже, положення та розщеплення сигналів у ^{13}C ЯМР-спектрі знаходяться у відповідності із запропонованою структурою сполуки 2.38, а хімічний зсув атому Карбону $-\text{SO}_2\text{CH}_2$ -групи однозначно підтверджує *S*-регіоселективність окиснення.

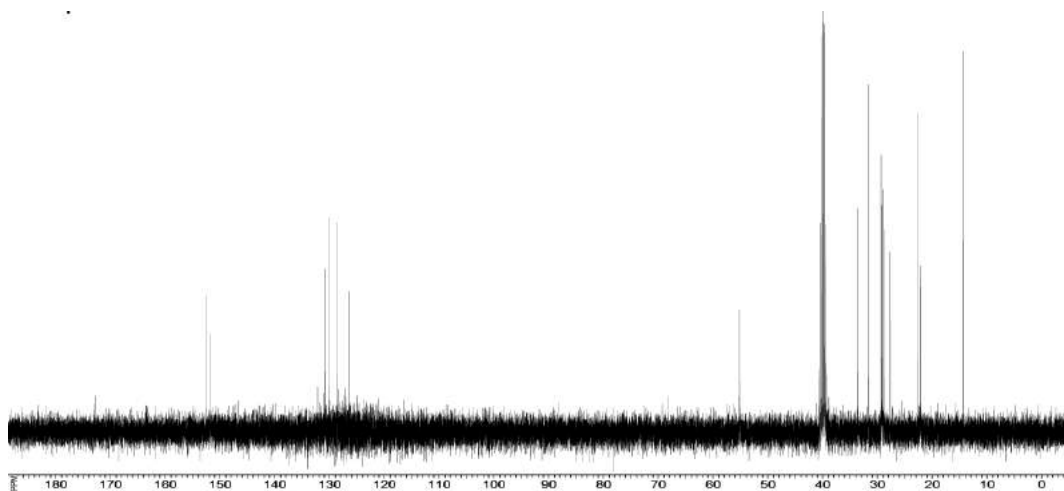


Рис 2.20. ^{13}C ЯМР-спектр 3-(децилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.38)

2.5 Синтез та фізико-хімічні властивості 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів

Відомо, що амідні 5-*R*-4-*R*₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот мають досить широке застосування [10, 56, 57, 73, 76, 130, 211, 221]. Сполуки цього класу володіють протимікробною, протигрибковою дією та можуть застосовуватися як прекурсори для подальших синтетичних перетворень в органічній хімії. Тому було поставлено за мету синтезувати ряд 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів.

Аміди 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.40-2.43) були синтезовані двома методами. В першому випадку взаємодією відповідного 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.8-2.11, дод. А, табл. А.2) з 2-хлорацетамідом в середовищі 2-пропанолу за присутності еквімолекулярної кількості лугу отримані 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамід (2.40), 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамід (2.41), 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамід (2.42) і 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамід (2.43) (рис. 2.21). Другий метод передбачає взаємодію метилового естеру відповідної 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (3.5, 3.9, 3.13, 3.17) з еквівалентною кількістю 25% розчину амоніаку (рис. 2.21). Сполуки, синтезовані за методами 1 і 2, не дають депресії температури плавлення.

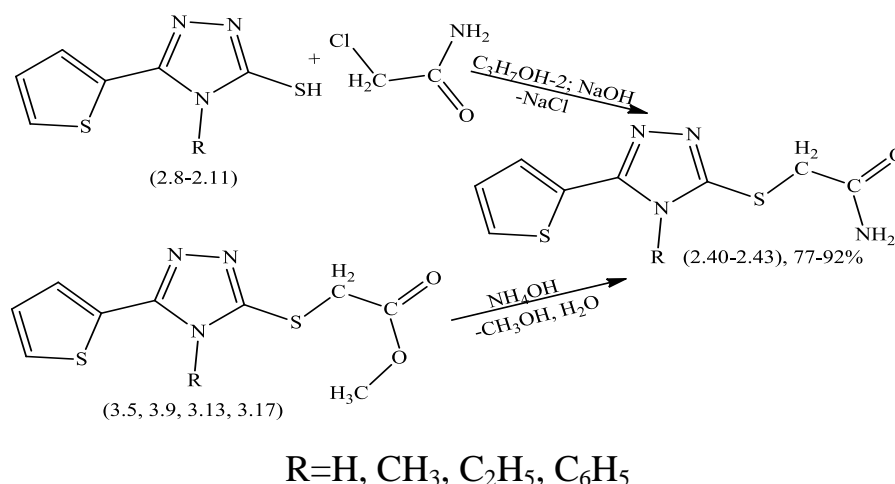


Рис. 2.21. Схема синтезу 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів (2.40-2.43)

Отримані таким чином сполуки є індивідуальними білими (2.40, 2.41, 2.43) та світло-жовтими (2.42) кристалічними речовинами (дод. А, табл. А.23) не розчинними у воді, розчинними в органічних розчинниках. Для аналізу синтезовані сполуки очищені кристалізацією з 1-бутанолу (2.40, 2.41, 2.43) та 2-пропанолу (2.42).

Будова синтезованих сполук (2.40-2.43) у всіх випадках підтверджена з використанням ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.24), ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.25), елементного аналізу (дод. А, табл. А.23), а індивідуальність сполук підтверджена методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.26) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

При аналізі хромато-мас-спектрів 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів (2.41-2.43, дод. А, табл. А.23) встановлено, що на відповідних хроматограмах присутні піки псевдомолекулярних іонів (MH^+), m/z яких відповідають молекулярним масам сполук 2.41-2.43. На хромато-мас-спектрі 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаміду (2.43, рис. 2.22) присутній пік псевдомолекулярного іону (MH^+) з $m/z=317,0$, який свідчить про наявність цільового продукту з молекулярною масою 316,4 а.о.м. (рис.2.22) [23, 52].

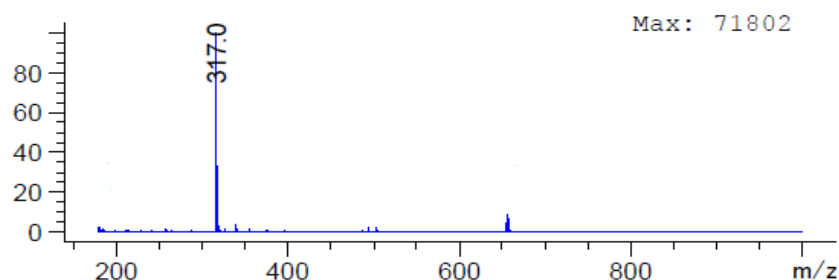


Рис. 2.22. Хромато-мас-спектр 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаміду (2.43)

В ІЧ-спектрах 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів (2.40-2.43) спостерігаються смуги поглинання «Амід І» в межах $1690\text{-}1641\text{ cm}^{-1}$, які вказують на наявність $=\text{C}=\text{O}$ -групи, а також деформаційні смуги поглинання «Амід ІІ» в межах $1667\text{-}1605\text{ cm}^{-1}$, що характеризують коливання $-\text{NH}$ -груп. Також для всіх досліджуваних сполук наявні смуги поглинання $-\text{C}=\text{N}$ -груп у циклі при $1575\text{-}1549\text{ cm}^{-1}$, $-\text{C}-\text{S}$ -груп при $709\text{-}690\text{ cm}^{-1}$ та тіофену в межах $730\text{-}721\text{ cm}^{-1}$. Для 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаміду (2.43) крім вищевказаних смуг наявні смуги поглинання ароматичного кільця при 1495 cm^{-1} (дод. А, табл. А.24, рис. 2.23) [52].

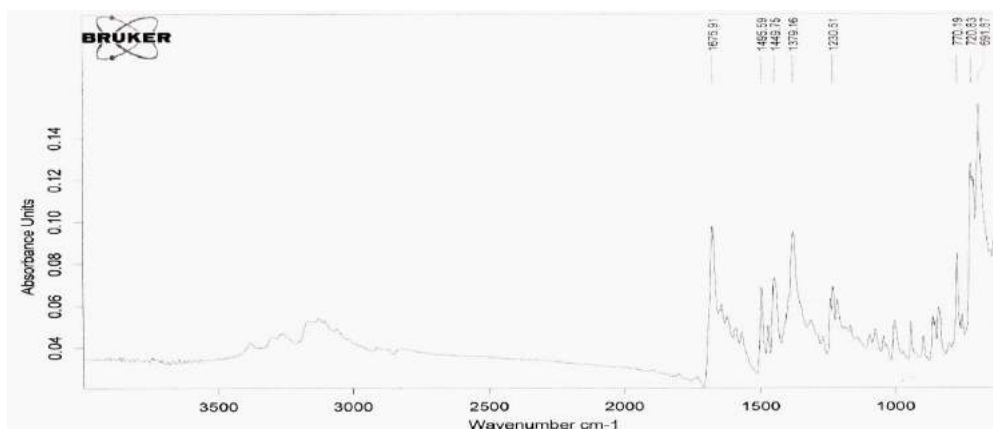


Рис. 2.23. ІЧ-спектр 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаміду (2.43)

В ^1H ЯМР спектрі 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаміду (2.43, дод. А, табл. А.25, рис. 2.24) спостерігаються двопротонні сигнали $-\text{CH}_2$ -групи, зв'язаної з атомом Сульфуру, у вигляді синглету при 3,89 м.ч., сигнали протонів тіофену у вигляді однопротонних дублету та триплету, які резонують при 6,67 м.ч. і при 6,96 м.ч. відповідно, сигнал одного протону тіофену та трьох протонів ароматичного замісника, які спільно резонують при 7,62 м.ч. у вигляді мультиплету. Також реєструються сигнали двох протонів фенільного замісника при 7,49 у вигляді мультиплету та сигнал двох протонів $-\text{NH}_2$ -групи при 7,23 м.ч. у вигляді синглету [52].

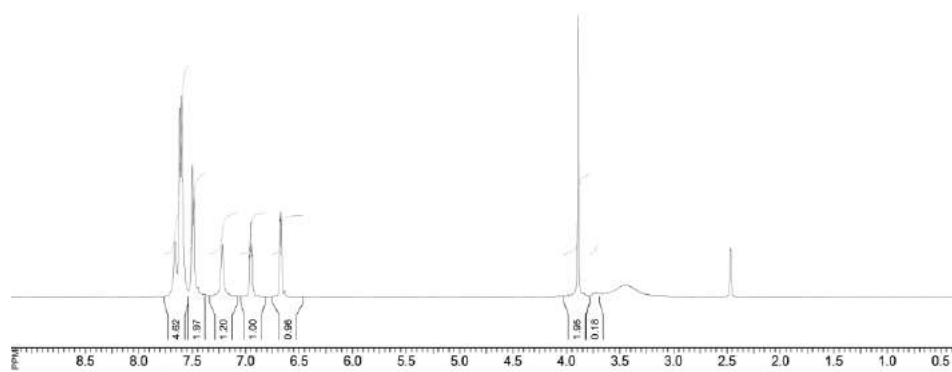


Рис 2.24. ^1H ЯМР-спектр 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаміду (2.43)

2.6 Синтез та фізико-хімічні властивості 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Після аналізу та узагальнення літературних даних було встановлено, що синтез ацетатних кислот 4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів є одним з перспективних напрямів для створення нових малотоксичних біологічно активних речовин. Даний клас органічних сполук може бути використаним для синтезу солей, естерів, амідів або гідразидів відповідних 4-R-1,2,4-тріазол-3-тіо ацетатних кислот, які в свою чергу володіють широким спектром біологічної дії і можуть знайти своє використання в якості нових лікарських засобів [10, 21, 57, 62, 67, 129, 130, 139, 220, 223]. Слід зазначити, що в науковій літературі практично відсутні відомості щодо синтезу та біологічних властивостей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, що відповідно викликає науковий інтерес. Тому було поставлено за мету синтезувати 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти та вивчити їх фізико-хімічні та біологічні властивості.

Нагрівання 5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.8), 4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.9), 4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.10) та 4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.11) з 2-хлорацетатною кислотою в середовищі 2-пропанолу за присутності еквівалентної кількості лугу приводить до утворення 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44), 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.45), 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.46) та 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.47) (рис. 2.25) [127].

Після перекристалізації з оцтової кислоти були отримані індивідуальні кристалічні речовини жовтого (2.44) та білого (2.45-2.47) кольору (дод. А, табл. А.27), нерозчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, в розчинах мінеральних кислот, а також в органічних розчинниках.

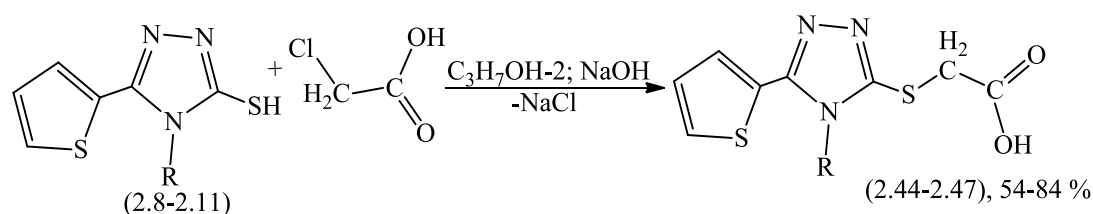


Рис. 2.25. Схема синтезу 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47)

У всіх випадках будова 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47) підтверджена за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу: елементного аналізу (дод. А, табл. А.27), хромато-мас-спектрометрії (дод. А, табл. А.27), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.28) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.29).

Аналізуючи хромато-мас-спектри 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47) варто відзначити, що для всіх сполук спостерігаються відповідні піки псевдомолекулярних іонів (MH^+), m/z яких відповідають молекулярним масам сполук 2.44-2.47 (дод. А, табл. А.27). На хромато-мас-спектрі 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.46, рис. 2.26) спостерігається пік псевдомолекулярного іону (MH^+) з $m/z=270,0$ та $272,0$, що співпадає з теоретичними розрахунками молекулярної маси даної сполуки [23, 52].

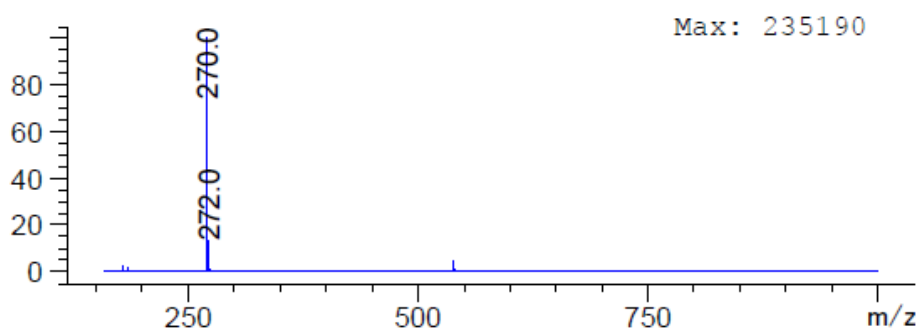


Рис. 2.26. Хромато-мас-спектр 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.46)

В ІЧ-спектрах всіх синтезованих сполук 2.44-2.47 наявні смуги поглинання -C=N- груп при $1585\text{-}1562\text{ см}^{-1}$, -C-S- груп при $705\text{-}678\text{ см}^{-1}$, тіофену при $740\text{-}721\text{ см}^{-1}$, $\text{-CH}_2\text{-}$ груп при $2915\text{-}2895\text{ см}^{-1}$, а також смуги поглинання, які характерні для COOH- груп при $1728\text{-}1694\text{ см}^{-1}$. Для сполуки 2.47 характерні смуги поглинання ароматичного кільця при 1440 см^{-1} , а для сполук 2.45 (рис. 2.27) та 2.46 наявні симетричні при $1377\text{-}1372\text{ см}^{-1}$ та асиметричні при $1465\text{-}1443\text{ см}^{-1}$ смуги поглинання $\text{-CH}_3\text{-}$ груп (дод. А, табл. А.28) [52].

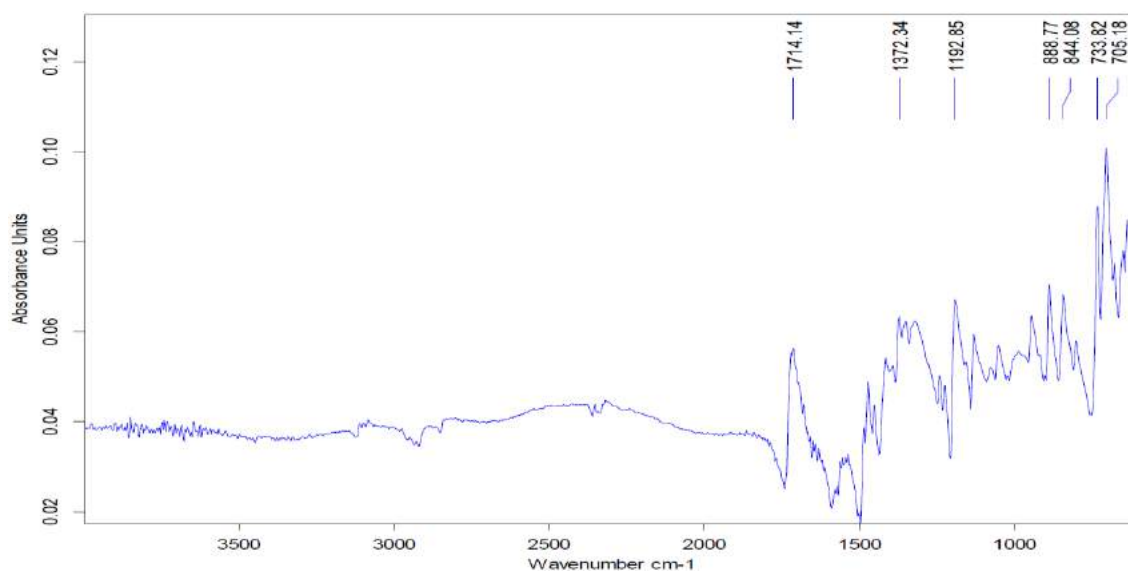


Рис. 2.27. ІЧ-спектр 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.45)

В ^1H ЯМР спектрі 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.45) спостерігаються сигнали трьох протонів $\text{-CH}_3\text{-}$ групи у вигляді синглету при 3,70 м.ч., сигнали $\text{-CH}_2\text{-}$ групи у вигляді двопротонного синглету при 3,98 м.ч., сигнали протонів тієнільного залишку, які резонують у вигляді однопротонного триплету та двох дублетів при 7,22 м.ч., 7,59 м.ч. та 7,75 м.ч. відповідно. Також наявний однопротонний сигнал COOH- групи, який резонує у вигляді синглету при 12,89 м.ч. (рис. 2.28) [52].

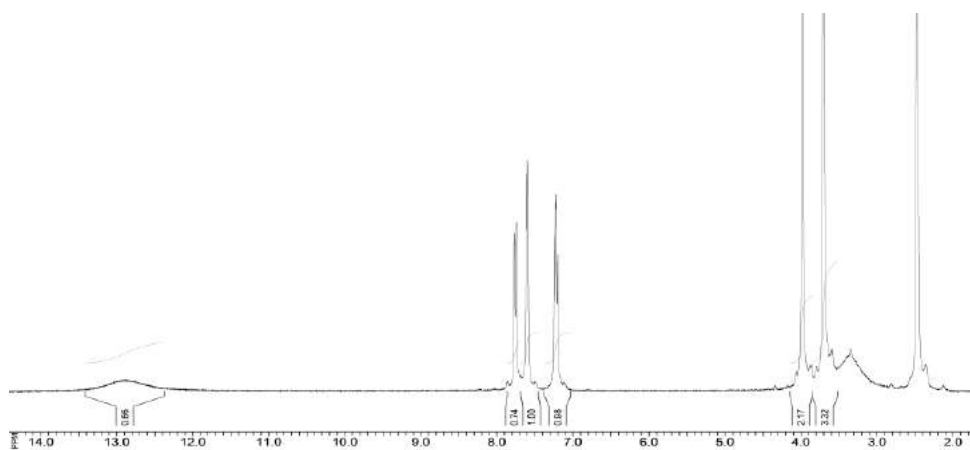


Рис. 2.28. ^1H ЯМР-спектр 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.45)

Індивідуальність сполук 2.44-2.47 підтверджена методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.30) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

2.7 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості солей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Аналіз літератури [10, 48, 55, 56, 73, 76, 79, 81, 90, 104, 144] показав, що науковці приділяють значну увагу пошуку біологічно активних речовин серед солей 4-R-1,2,4-тріазол-3-тіо ацетатних кислот. Підвищений інтерес обумовлений тим, що в більшості випадків сполуки цього класу є водорозчинними, мають низькі показники токсичності і володіють широким спектром біологічної дії. Впроваджені останнім часом у ветеринарну практику «Трифузол» та «Авестим» [73] за своєю хімічною будовою є солями 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіо ацетатних кислот. Тому, з метою підвищення водорозчинності 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та подальших досліджень біологічної дії було синтезовано ряд їх солей з органічними та неорганічними основами.

Взаємодією 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47) з розчинами калій гідроксиду, натрій гідроксиду або

амоніаком у водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника отримані відповідні калієві (2.48, 2.50, 2.52, 2.54), натрієві (2.49, 2.51, 2.53, 2.55) та амонійні (2.56, 2.57) солі 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (рис. 2.29, дод. А, табл. А.31).

Солі 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот з органічними основами (2.58-2.68, дод. А, табл. А.31) (моноетаноламоній, морфолін, піперидин) синтезовані розчиненням вихідних речовин в 2-пропанолі з додаванням відповідної основи та подальшим випаровуванням розчинника (рис. 2.29).

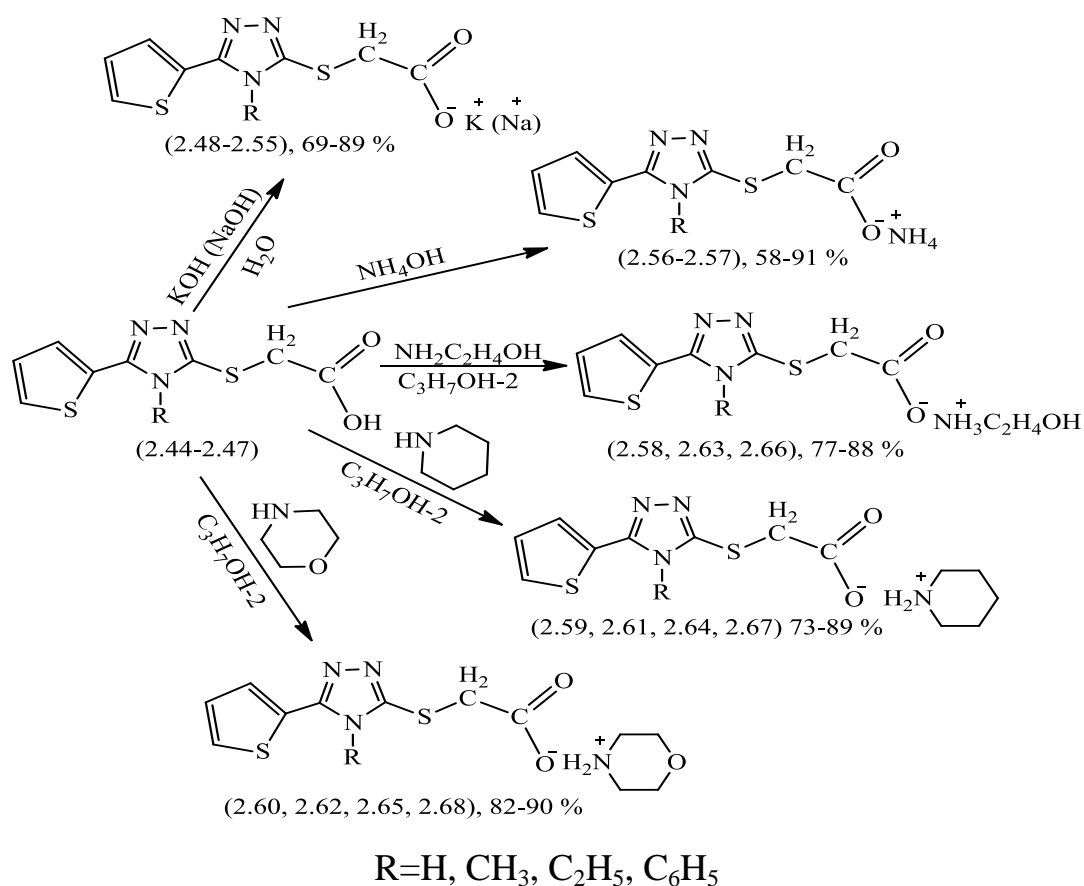


Рис. 2.29. Схема синтезу солей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.48-2.68)

Отримані солі представляють собою індивідуальні кристалічні речовини помаранчевого (2.48, 2.58-2.60), жовтого (2.49, 2.52, 2.61, 2.63, 2.65, 2.66), білого (2.50, 2.51, 2.53, 2.55, 2.57, 2.62, 2.68) або коричневого (2.54, 2.56, 2.64, 2.67) кольору. Для аналізу сполуки були очищені

перекристалізацією із етанолу (2.48, 2.51, 2.61), 2-пропанолу (2.49, 2.52-2.55, 2.59, 2.60, 2.62, 2.67), метанолу (2.50, 2.58, 2.63-2.66), або із суміші 2-пропанол:вода у співвідношенні 1:1 (2.56, 2.57).

Будова синтезованих сполук підтверджена комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.31), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.32) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.33), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.34) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах всіх синтезованих сполук (2.48-2.68) наявні смуги поглинання $-\text{C}=\text{N}$ -груп при $1631\text{-}1590\text{ cm}^{-1}$, $-\text{C}-\text{S}$ -груп при $715\text{-}672\text{ cm}^{-1}$, тієнільного залишку при $738\text{-}688\text{ cm}^{-1}$, а також асиметричні у межах $1607\text{-}1565\text{ cm}^{-1}$ та симетричні при $1396\text{-}1352\text{ cm}^{-1}$ смуги поглинання, характерні для солей карбонових кислот, які містять відповідно COO^- -групи (дод. А, табл. А.32, рис. 2.30). Для сполук (2.54, 2.55, 2.66-2.68) характерні смуги поглинання ароматичного кільця при $1510\text{-}1496\text{ cm}^{-1}$ (дод. А, табл. А.32) [52].

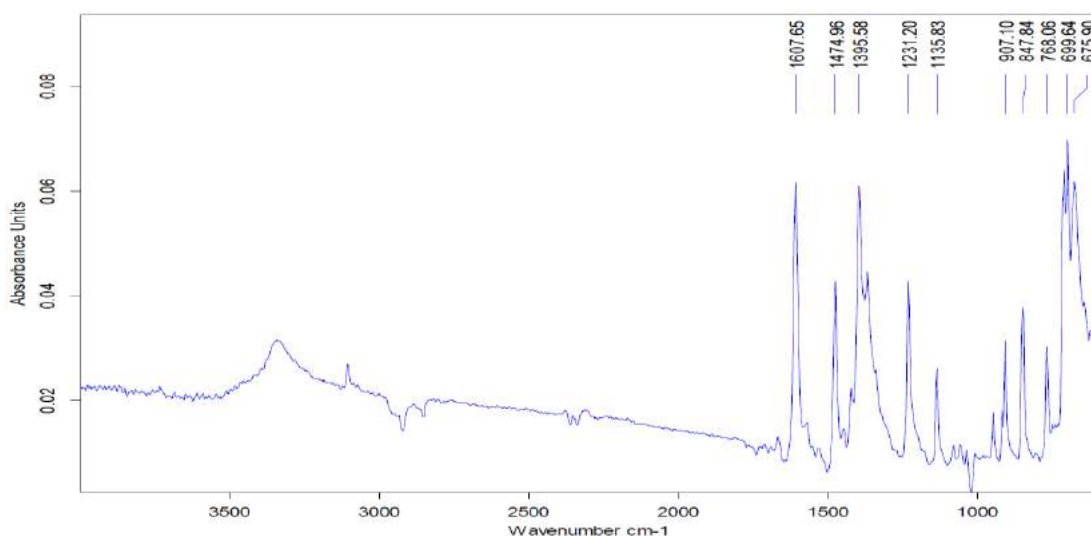


Рис. 2.30. ІЧ-спектр натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.51)

Аналізуючи результати спектральних досліджень слід зазначити, що в ^1H ЯМР спектрі морфоліній 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.65) реєструються сигнали трьох протонів метильної групи у вигляді триплету при 1,26 м.ч., чотирьохпротонні сигнали $-\text{CH}_2$ -груп у формі

триплету та мультиплету, які резонують при 3,46 м.ч. та 4,11 м.ч. відповідно. Також спостерігаються двопротонні сигнали метиленової групи зв'язаної з атомом Сульфуру при 3,83 м.ч. і сигнали протонів тіофену, які реєструються у вигляді триплету при 7,22 м.ч. (1H) та 2-х дублетів при 7,52 м.ч. (1H) та при 7,75 м.ч. (1H) відповідно (рис. 2.31, дод. А, табл. А.33) [52].

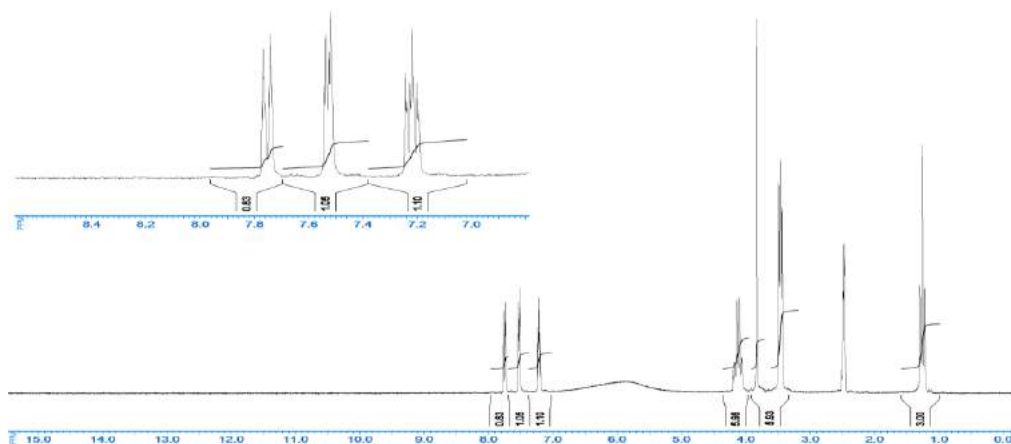


Рис. 2.31. ^1H ЯМР-спектр морфоліній 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.65)

За результатами фармакологічного скринінгу встановлено, що натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.51) має високі показники адаптогенної дії та представляє величезний інтерес для подальших доклінічних досліджень [1]. Тому, з метою підтвердження індивідуальності сполуки 2.51 було проведено дослідження мас-спектрометричного розпаду для останньої [207].

Дослідження проводилось на приладі *LC MS/MS*: LTQ Orbitrap з використанням програмного комплексу Xcalibur™ Software. Сканування при визначенні маси основного іону SCAN1 – m/z в діапазоні 100,0000-500,0000, сканування після фрагментації SCAN2 – m/z в діапазоні 50,0000-260,0000. Зразок для проведення експерименту було отримано шляхом розведення натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.51) у воді:метанол (1:1) в приблизній концентрації 100 нг/мл. Час елюювання становив – 6 хв.

Після виконання MS сканування (SCAN1) було встановлено, що максимальний пік на хроматограмі відповідає іону з m/z 256,0208, а емпірична формула досліджуваної сполуки – $C_9H_9N_3O_2S_2$. Це явище можна пояснити тим, що в умовах проведення елюювання в кислому середовищі в результаті реакції з кислотою натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.51) з масою молекули 277,30 перетворюється на 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатну кислоту (2.45), яка в протонованому вигляді має моноізотопну масу 256,02 (рис. 2.32). Присутність Сульфуру було підтверджено вмістом великої кількості його стабільного ізоотопу ^{34}S ($A+2$), що становить 9,86% від моноізотопної маси іону 256,02, із масовим дефектом -0.0042 , що характерно для цього хімічного елементу.

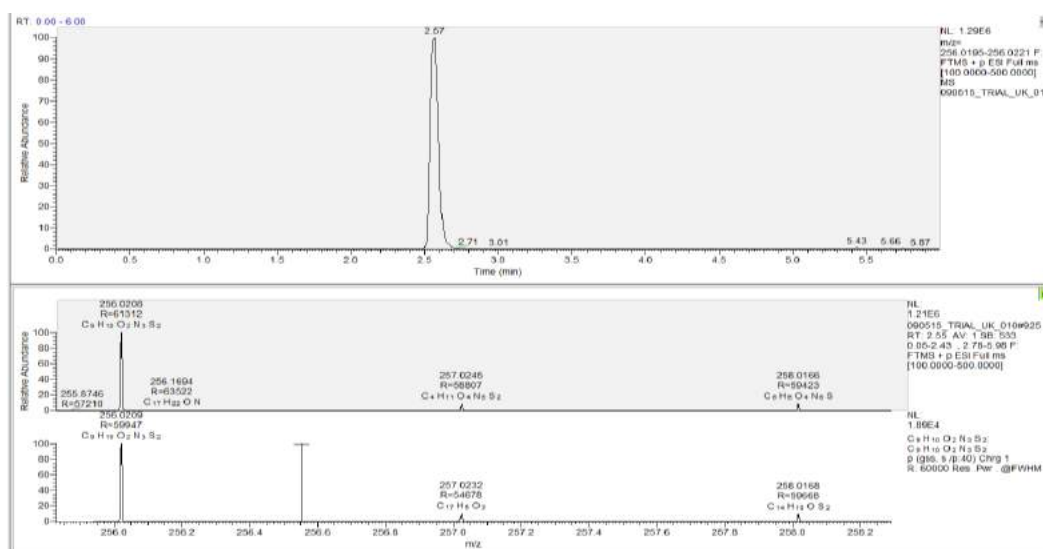


Рис. 2.32. MS сканування натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат у (2.51)

Наступним кроком дослідження було проведення фрагментації протонованої молекули 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (MH^+) з подальшим MS/MS аналізом отриманих практичних значень та теоретичних розрахунків. MS/MS аналіз MH^+ (SCAN2) показав, що під дією напруги при зіткненні із молекулами гелію в комірці зіткнень проходить розпад молекули на деякі фрагменти (рис. 2.33).

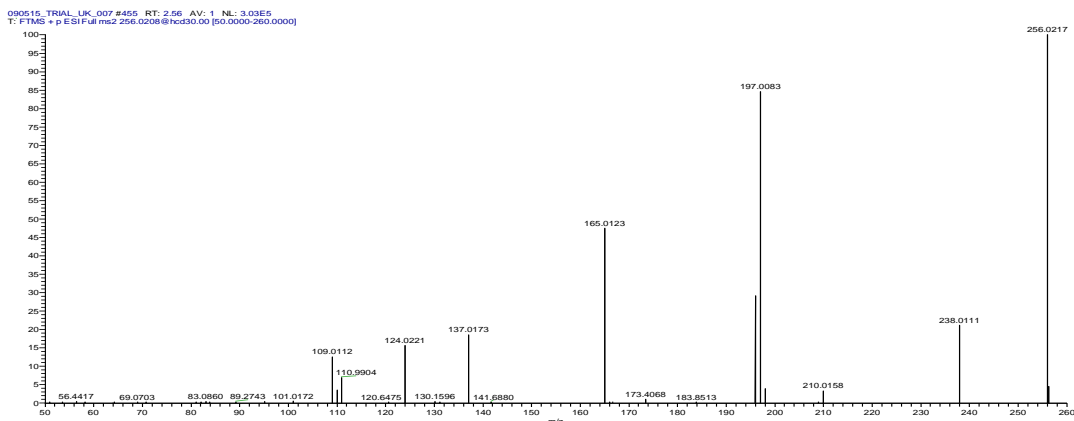


Рис. 2.33 MS/MS спектр 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату

Утворення фрагменту молекули з m/z 238,0111 та молекулярною формулою $C_9H_8N_3OS_2^+$ може свідчити про втрату вихідною молекулою води (рис. 2.34).

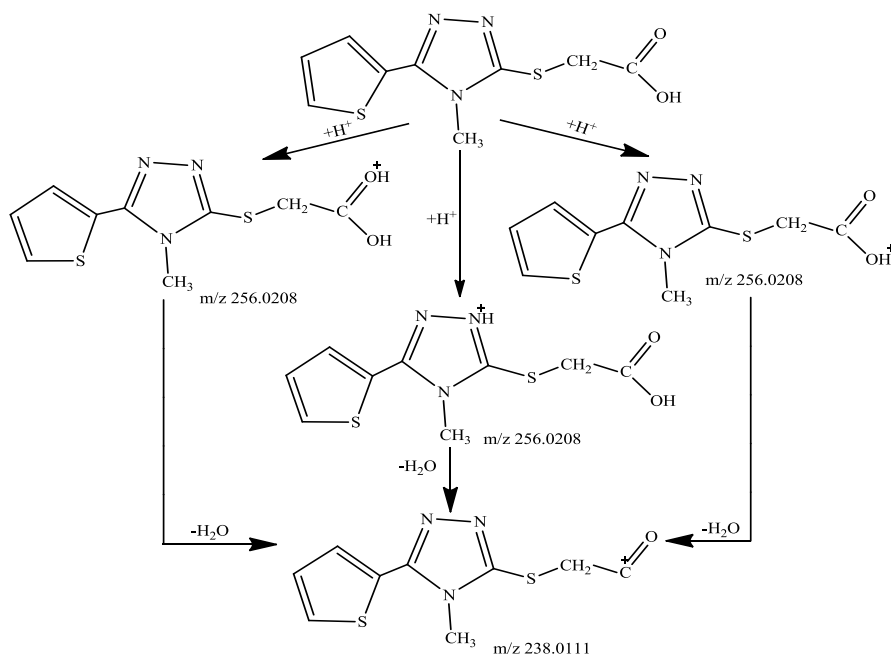


Рис. 2.34. Механізм утворення фрагментованого іону з m/z 238.0110

Наступний фрагмент з m/z 210,0154 ($C_8H_8N_3S_2^+$) може утворюватися, коли вихідна молекула буде втрачати карбоксильну групу. Фрагментований іон з m/z 197,0083 ($C_7H_7N_3S_2^+$) свідчить про те, що відбувається руйнування зв'язку між атомом Сульфуру та метиленовим атомом Карбону, тобто проходить відщеплення бічного ланцюга $-CH_2COOH$, а утворення іону з m/z

195,9997 ($C_7H_6N_3S_2^+$) вказує на втрату одного атому водню у іоні з m/z 197,0083 та перегруповання його в молекулі. Фрагментований іон з m/z 165,0123 ($C_7H_7N_3S^+$) теоретично може існувати при розриві хімічного зв'язку між атомом Сульфуру та Карбону 1,2,4-тріазолового гетероциклу (рис. 2.35).

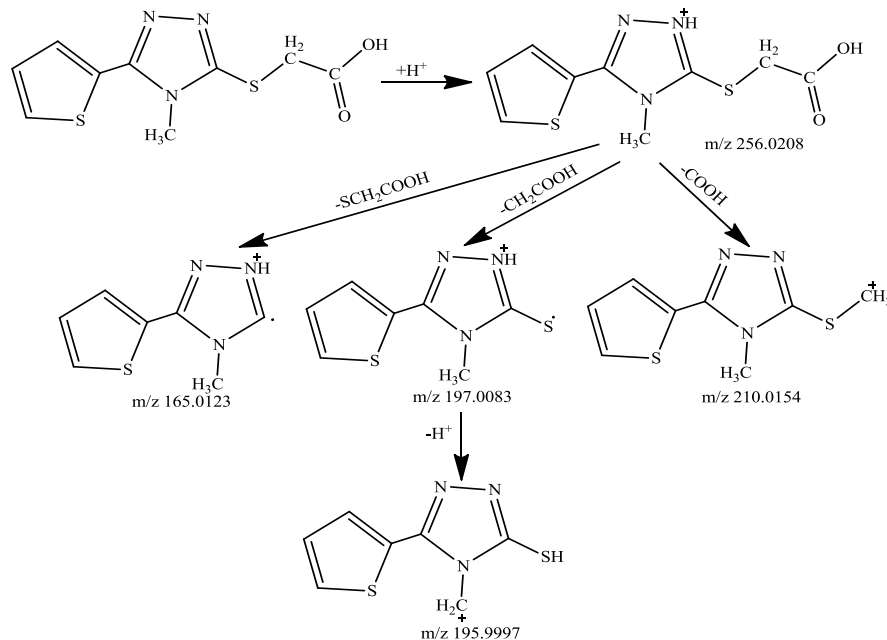


Рис. 2.35. Схема утворення фрагментованих іонів з m/z 210.0154, m/z 197.0083, m/z 195.9997 та m/z 165.0123

В результаті проведених досліджень було ідентифіковано найбільш інтенсивні піки на мас-спектрі, отриманого внаслідок фрагментації протонованої молекули 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (MH^+), що остаточно підтверджує структуру останньої.

Одним із аспектів вивчення фізико-хімічних властивостей сполук є встановлення їх констант іонізації. Дані показники є вкрай важливими як з теоретичної, так і з практичної точки зору. Так, наприклад, 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, при цьому можна отримати більш високі виходи цільових продуктів реакції. З біологічної точки зору значення констант іонізації сполук допоможе вірно

зорієнтуватись, в якому саме відділі шлунково-кишкового тракту відбудеться всмоктування речовини, якщо мова йде про пероральне застосування потенційних лікарських засобів, а також зробити припущення про подолання сполуками гемато-енцефалічного бар'єру.

Для підтвердження теоретичних припущень за методами Спикмена і Бейтса [6, 210] були проведені теоретичні розрахунки констант іонізації солей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.48-2.59, 2.61-2.68) з подальшим встановленням зв'язку для цих даних [16]. Результати експерименту наведені в таблиці (дод. А, табл. А.35).

Експериментальне визначення констант іонізації солей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.48-2.59, 2.61-2.68) проводили методом потенціометричного титрування зразків у водному розчині [2, 17]. Точку еквівалентності визначали за допомогою йономіру ЭВ-74 з використанням скляного (ЕСЛ 6307) та хлорсрібного (ЕВЛ 1193) електродів. Вимірювання проводили у чарунці, що термостатувалась до стандартної температури (20°C). Для визначення констант іонізації 0,01 М розчини досліджуваних сполук (2.48-2.59, 2.61-2.68) титрували 0,1 М розчином хлоридної кислоти та паралельно 0,1 М розчином калій гідроксиду, що рази 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 [A] – рівноважна концентрація кислоти, моль/л,

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

Проведені розрахунки (дод. А, табл. А.35) підтверджують припущення, що 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (2.44-2.47) мають 2 чітко виражені центри – слабоосновний центр – N₂ атом

1,2,4-тріазолового циклу та слабкокислотний – карбоксильну групу. Константи іонізації, отримані експериментальним шляхом, у межах похибки практично не відрізняються від розрахованих. Також слід відзначити закономірність підвищення одночасно і розрахованих, і експериментально визначених величин. При цьому є незначні відмінності в значеннях констант різних солей, що є похідними однієї кислоти. Відмінності розрахованих pK_a і таких, що визначені експериментальним шляхом спостерігаються лише у солей (сполуки 2.58, 2.59, 2.61-2.68), які містять в своєму складі органічний катіон. Цей факт можна пояснити тим, що дані речовини при дисоціації утворюють органічний катіон, який гідратується, що призводить до незначного зміщення рН розчину в основний бік. Калієві (2.48, 2.50, 2.52, 2.54), натрієві (2.49, 2.51, 2.53, 2.55), і амонієві (2.56, 2.57) солі за незначний проміжок часу не встигають гідролізуватись, таким чином показники їх кислотності практично не відрізняються один від одного та від даних, отриманих шляхом розрахунків. Варто також зазначити, що на силу карбонових кислот впливає наявність і характер замісників, а також їх розташування в ланцюзі електронного супряження. Відомо, що підсилює кислотність наявність електроноакцепторних груп, особливо коли вони розташовані поруч з карбоксильною групою. Присутність електронодонорних груп навпаки знижує кислотність речовин. Стосовно ароматичних кислот, то значний вплив також має положення замісників. Так, найбільший вплив відчувається у *орто*-кислот.

Щодо обговорюваного ряду 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47), то всі вони при п'ятому атомі карбону 1,2,4-тріазолового циклу містять тієнільний залишок, який проявляє ароматичні властивості, а також характеризується наявністю π -електронного супряження і має електродонорні властивості. Єдиними відмінностями у будові обговорюваних кислот (2.44-2.47) є наявність та характер радикалу при N_4 -атомі ядра 1,2,4-тріазолу. Але вказані замісники розташовані не поруч з карбоксильною групою, і їх вплив на константи іонізації нівелюється

розподілом електронів в 1,2,4-тріазоловому циклі. Розглядаючи результати визначення pK_a солей кислот (дод. А, табл. А.35) слід відзначити, що найбільш активною є 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (2.44). Даний факт можна пояснити тим, що дана сполука не містить при четвертому атомі нітрогену 1,2,4-тріазолового циклу електродонорного радикалу (рис. 2.36).

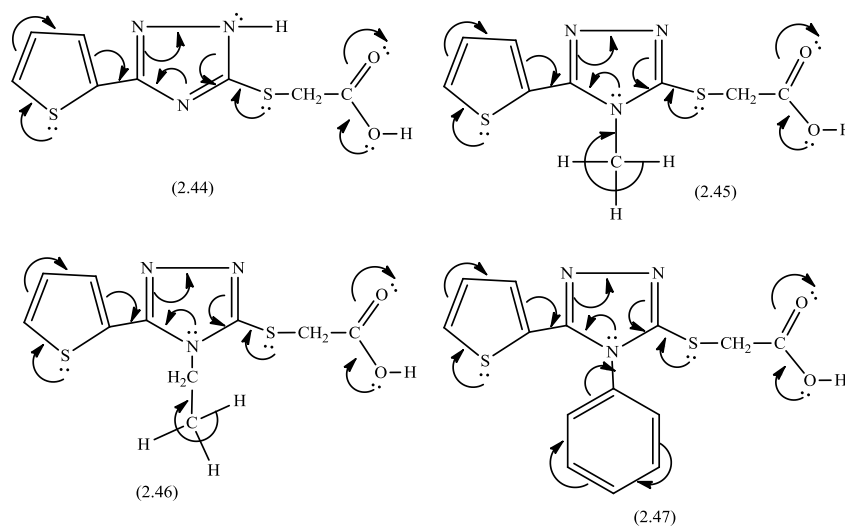


Рис. 2.36. Схеми супряження 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47)

Другою за силою є 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (2.45), що пояснюється наявністю електродонорного метильного радикалу при N_4 атомі ядра 1,2,4-тріазолу (рис. 2.36). Заміна метилового замісника на етиловий ще більш активно знижує кислотність карбоксильної групи. Даний факт можна пояснити тим, що ефект гіперконюгації метильного радикалу посилюється наявністю метиленової групи (рис. 2.36). Найменшу кислотність має 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (2.47). Даний факт можна пояснити тим, що фенільний радикал завдяки π -елекtronom більш активно знижує електровід'ємність атому кисню карбоксильної групи.

Порівнявши величини констант іонізації (розраховані та визначені експериментальним шляхом) слід припустити, що 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (2.44-2.47) та їх солі (2.48-2.59, 2.61-

2.68) при їх пероральному застосуванні будуть більш активно всмоктуватись у дванадцятипалій (рН 5-6) або товстій (рН 8) кишках [60]. Таким чином, для досліджуваних сполук при їх пероральному застосуванні можливо рекомендувати лікарську форму – шлунково-нерозчинні капсули.

2.8 Опис експериментів

Хімічні назви сполук наведено згідно номенклатури IUPAC (1979 рік) і рекомендацій IUPAC (1993 рік). Вивчення деяких фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно методів, які наведені у Державній Фармакопеї України [32].

Температуру плавлення визначили капілярним способом на приладі ПТП (М).

Елементний склад синтезованих сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід), принцип роботи якого базується на високотемпературному спалюванні (1200 °С). При спалюванні зразків в олов'яних капсулах відбувається виділення високої кількості тепла за рахунок екзотермічної реакції окиснення олова, що забезпечує повне згорання елементів, які аналізуються. Зразки подаються автоматично в зону спалювання за допомогою автосамплера, обладнаного кульковим краном. Гази, що утворилися в процесі високотемпературного спалювання, проходять через реактор відновлення, який заповнений каталізатором. Гази, що при цьому утворилися в аналітичній формі N₂, H₂O, CO₂, SO₂, транспортуються газом-носієм до поглиначів і послідовно вивільняються методом термопрограмованої десорбції. Азот разом з газом-носієм проходить через детектор, тоді як H₂O, CO₂, SO₂ поглинаються ловушкою. При ступінчатому нагріванні адсорбера відбувається послідовне виділення компонентів і відповідно їх детектування. Розділення відбувається з високою ефективністю навіть при невеликих різницях концентрації компонентів. Кількісно визначаються компоненти на детекторі за

теплопровідністю (TCD). Аналізатор повністю контролюється комп'ютером. Процентний вираз елементного складу розраховується за величиною відповідних сигналів детектора та калібрувальними кривими. Точність проведених досліджень відповідає стандартам України та сертифікована за встановленою формою. Свідоцтво про державну метрологічну атестацію № 08-291 від 01.10.2013 року. Похибка – $\pm 0,3\%$.

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

ІЧ-спектри знімалися на спектрофотометрі Bruker Alpha в області $7500\text{-}400\text{ см}^{-1}$ з використанням приставки ATR (пряме введення речовини).

ПМР-спектри реєструвалися на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300», розчинник DMSO- D_6 , на внутрішній стандарт – тетраметилсилан і розшифровувалися за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143.

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

Хромато-мас та УФ-спектри отримані з використанням прибору LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор; одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120 з іонізацією в електро-спреї (ESI); OpenLAB CDS Software. Умови проведення ВЕРХ-МС дослідження: 1) Бінарний градієнт – А: H₂O (НСООН 0,1%), В: CH₃CN (НСООН 0,1%); 2) Колонка Zorbax SB-C18; 30 мм x 4,6 мм; 1,8 мкм; 3) Температура колонки: 40 °С; 4) DAD: 210, 254, 280 нм; 5) Джерело іонів: API-ES (іонізація при атмосферному тиску-електроспреї); 6) Сканування в діапазоні m/z: 160-500; 7) Фрагментор: 10V; 8) Позитивна полярність. Інші реактиви були не нижчі кваліфікації для ВЕРХ.

Хроматографію у 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-(Тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоамід (2.4). До розчину 1 моль гідразиду 2-тіофенкарбонової кислоти (2.3) в 200 мл концентрованої хлоридної кислоти додають 0,194 кг (2 моль) калій тіоціанату, суміш кип'ятять 5 год, охолоджують, нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату до нейтрального середовища, осад відфільтровують.

2-(Тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоамід (2.4) після перекристалізації із ацетатної кислоти представляє собою світло-жовту кристалічну речовину з Т.п. 187-189 °С, важко розчинну у воді, розчинну в розчинах лугів, мінеральних кислот та органічних розчинниках. Вихід складає 82%.

Знайдено, %: С 35,93; Н 3,50; N 20,96; S 38,80. $C_6H_7N_3OS_2$.

Обчислено, %: С 35,80, Н 3,51, N 20,88, S 31,86.

N-R-2-(тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоаміди (2.5-2.7). До розчину 0,142 кг (1 моль) гідразиду 2-тіофенкарбонової кислоти (2.3) в 500 мл метанолу при охолодженні додають 1 моль метилізоціанату (0,073 кг), етилізоціанату (0,087 кг) чи фенілізоціанату (0,135 кг), суміш залишають на 24 год, осад відфільтровують.

N-метил-2-(тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоамід (2.5) після перекристалізації із ацетатної кислоти представляє собою світло-жовту кристалічну речовину з Т.п. 168-170 °С, не розчинну у воді, розчинну у мінеральних кислотах та органічних розчинниках. Вихід складає 87%.

Знайдено, %: С 39,23; Н 4,20; N 19,59; S 29,67. $C_7H_9N_3OS_2$.

Обчислено, %: С 39,05, Н 4,21, N 19,52, S 29,79.

N-етил-2-(тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоамід (2.6) після перекристалізації із 2-пропанолу представляє собою білу кристалічну

речовину з Т.п. 195-197 °С, не розчинну у воді, розчинну у мінеральних кислотах та органічних розчинниках. Вихід складає 92%.

Знайдено, %: С 42,01; Н 4,84; N 18,27; S 27,99. $C_8H_{11}N_3OS_2$.

Обчислено, %: С 41,90, Н 4,83, N 18,32, S 27,96.

N-феніл-2-(тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоамід (2.7) після перекристалізації із ацетатної кислоти представляє собою білу кристалічну речовину з Т.п. 176-178 °С, не розчинну у воді, розчинну у мінеральних кислотах та органічних розчинниках. Вихід складає 90%.

Знайдено, %: С 51,83; Н 4,02; N 15,12; S 23,15. $C_{12}H_{11}N_3OS_2$.

Обчислено, %: С 51,96, Н 4,00, N 15,15, S 23,12.

5-(2-Тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.8, дод. А, табл. А.2). У дволітрову колбу завантажують 0,201 кг (1 моль) 2-(тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоаміду (2.4), 0,06 кг (1,5 моль) натрій гідроксиду і 1 кг дистильованої води. Суміш кип'ятять 2 год до повного розчинення осаду, нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осад відфільтровують. Вихід 5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіону складає 0,142 кг (71%). Світло-жовта кристалічна речовина з Т.п. 181-183 °С, важко розчинна у воді, розчинна в органічних розчинниках, очищена кристалізацією із суміші метанол:вода у співвідношенні 2:1.

4-(Метил, етил, феніл)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.9-2.11, дод. А, табл. А.2). У дволітрову колбу завантажують 0,215 кг (1 моль) N-(метил)-2-(тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоаміду (2.5), 0,229 кг (1 моль) N-(етил)-2-(тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоаміду (2.6) чи 0,277 кг (1 моль) N-(феніл)-2-(тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоаміду (2.7) і в кожному випадку 0,06 кг (1,5 моль) натрій гідроксиду та 1 кг дистильованої води. Суміші кип'ятять 2 год до повного розчинення осаду, охолоджують і в кожному випадку нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, осади відфільтровують. Вихід 4-(метил)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.9) складає 0,187 кг (87%), 4-(етил)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10) складає 0,178 кг (78%) та 4-(феніл)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-

тіону (2.11) складає 0,213 кг (77%). Отримані при цьому світло-жовті (2.8, 2.9) та білі (2.10, 2.11) кристалічні речовини з Т.п. 136-138 °С (2.8), 177-179 °С (2.9), 237-239 °С (2.11). Для аналізу сполуки очищені кристалізацією із суміші метанол:вода у співвідношенні 2:1 (2.8, 2.9), із етанолу (2.10, 2.11).

1,2-Біс(4-(метил, етил, феніл)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфани (2.12-2.14, дод. А, табл. А.11). До розчину 0,02 моль натрій гідроксиду в 50 мл 2-пропанолу додають 0,02 моль відповідного 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.8-2.11) та розчин 0,01 моль йоду в 10 мл розчину йодистого калію. Відповідну суміш кип'ятять до нейтрального середовища, охолоджують, відфільтровують, до фільтрату додають 50 мл води дистильованої. Осади сполук 2.12-2.14 відфільтровують. Отримують світло-жовті (2.12-2.13) та жовту (2.14) кристалічні речовини мало розчинні в воді та розчинах лугів, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені перекристалізацією із 1-бутанолу (2.12. 2.14) або із суміші 2-пропанол-вода 1:1 (2.13).

3-(Алкілтію)-5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазоли (2.15-2.20, дод. А, табл. А.15). До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл 1-бутанолу додають 0,01 моль 5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.8) та 0,01 моль перегнаного 1-бромалкану (1-бромбутан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан). Суміш кип'ятять до нейтральної реакції середовища (5 год), фільтрують, розчинник випаровують. Отримують світло-коричневі (2.15) та світло-жовті (2.16-2.20) кристалічні речовини, мало розчинні у воді, розчинні в розчинах мінеральних кислот і органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені кристалізацією з метанолу (2.15-2.17), 1-бутанолу (2.18), із суміші метанол-вода 1:1 (2.19-2.20).

4-(Метил, етил, феніл)-3-(алкілтію)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазоли (2.21-2.27, 2.31-2.36, дод. А, табл. А.15). До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл 1-бутанолу додають 0,01 моль відповідного 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.9-2.11) та 0,01 моль перегнаного 1-бромалкану

(1-бромбутан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан). Суміш кип'ятять до нейтральної реакції середовища (5 год), фільтрують, розчинник випаровують. Отримують світло-коричневі (2.21), світло-жовті (2.22, 2.24-2.30) та білі (2.23, 2.31-2.36) кристалічні речовини, мало розчинні у воді, розчинні в розчинах мінеральних кислот і органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені кристалізацією з метанолу (2.24, 2.26), із суміші метанол-вода 1:1 (2.21-2.23, 2.25, 2.27, 2.31, 2.34-2.36), а також із суміші 2-пропанол-вода 1:1 (2.32, 2.33).

4-Етил-3-(алкілтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол гідрохлориди (2.28-2.30, дод. А, табл. А.15). До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл 1-бутанолу додають 0,01 моль 4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.10) та 0,01 моль перегнаного 1-бромалкану (1-бромгептан, 1-бромнонан, 1-бромдекан). Суміш кип'ятять до нейтральної реакції середовища (5 год), фільтрують, розчинник випаровують. Утворюється густа рідина, до якої потім додають 1-пропанол, насичений хлороводнем. Після чого утворюються осади відповідних сполук 2.28-2.30. Перекристалізують сполуки із суміші метанол-вода 1:1.

3-Алкілсульфоніл-4-(метил, феніл)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазоли (2.37-2.39, дод. А, табл. А.19). До суміші 0,01 моль відповідного 4-(метил, феніл)-3-(алкілтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолу (2.23, 2.27, 2.32) у 15 мл концентрованої кислоти ацетатної додають 0,05 моль 30% розчину гідроген пероксиду. Залишають на 56 год. Осади продуктів реакції відфільтровують, при цьому отримують сполуки 2.37-2.39. Світло-жовта (2.37) та білі (2.38, 2.39) кристалічні речовини мало розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (2.37-2.39) очищені кристалізацією з 2-пропанолу.

Аміди 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.40-2.43, дод. А, табл. А.23)

А. До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду в 25 мл 2-пропанолу додають 0,01 моль відповідного 5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.8),

4-(метил)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.9), 4-(етил)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.10) або 4-(феніл)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.11) та 0,01 моль 2-хлорацетаміду. Суміш кип'ять до нейтрального середовища, розчин фільтрують, фільтрат випаровують.

Б. Суміш 0,01 моль відповідних естерів 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та 0,01 моль водного розчину амоніаку у 20 мл 2-пропанолу кип'ять на водяному огрівнику протягом 1 год, розчинник випаровують. Отримують індивідуальні кристалічні речовини білого (2.40, 2.41, 2.43) та світло-жовтого (2.42) кольору, не розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені кристалізацією з 1-бутанолу (2.40, 2.41, 2.43) та 2-пропанолу (2.42). Сполуки, отримані за методом *A* та *B* не дають депресії температури плавлення.

2-((5-(2-Тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота (2.44, дод. А, табл. А.27). До розчину 0,1 моль натрій гідроксиду в 150 мл 2-пропанолу додають 0,1 моль 5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.8) і додають 0,1 моль 2-хлорацетатної кислоти в 40 мл води дистильованої. Кип'ять 4 год, додають 100 мл води і залишають на 24 год. Осад сполуки (2.44) відфільтровують, промивають водою і висушують. Отримують при цьому жовту кристалічну речовину, практично не розчинну у воді, розчинну в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках та розчинах мінеральних кислот. Для аналізу сполука перекристалізована із оцтової кислоти.

2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (2.45-2.47, дод. А, табл. А.27). До розчину 0,1 моль натрій гідроксиду в 150 мл 2-пропанолу додають 0,1 моль 4-(метил)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.9), 4-(етил)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.10), 4-(феніл)-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.11) і в кожному випадку додають 0,1 моль 2-хлорацетатної кислоти в 40 мл води дистильованої. Кип'ять 4 год, додають 100 мл води і залишають на 24 год. Осади сполук (2.45-2.47) відфільтровують, промивають водою і висушують. Отримують білі

кристалічні речовини, не розчинну у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках та розчинах мінеральних кислот. Для аналізу сполуки очищені із оцтової кислоти.

Калій та натрій 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетати (2.48-2.55, дод. А, табл. А.31). Суміш 0,01 моль відповідної 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44), 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.45), 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.46), 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.47) і 0,01 моль калій або натрій гідроксиду в 30 мл води випаровують на водяному грівнику. Отримують кристалічні речовини помаранчевого (2.48), жовтого (2.49, 2.52), білого (2.50, 2.51, 2.53, 2.55) або коричневого (2.54) кольору, легко розчинні у воді, важко розчинні в органічних розчинниках. Сполуки перекристалізовані із етанолу (2.48, 2.51), 2-пропанолу (2.49, 2.52-2.55) та метанолу (2.50).

Амоній 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетати (2.56-2.57, дод. А, табл. А.31). Суміш 0,01 моль відповідної 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44) або 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) ацетатної кислоти (2.46) в 30 мл 25% розчину амоніаку випаровують. Отримують сполуки світло-коричневого (2.56) та білого (2.57) кольору у вигляді кристалічних порошків, легкорозчинних у воді, мало розчинних в етанолі. Для аналізу сполуки перекристалізовані із суміші 2-пропанол-вода (1:1).

Солі 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот з органічними основами (2.58-2.68, дод. А, табл. А.31). Суміш 0,01 моль відповідної 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44), 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.45), 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.46) чи 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.47), 30 мл 2-пропанолу та 0,01 моль відповідної органічної основи (моноетаноламін, морфолін, піперидин) нагрівають на водяній бані до

розчинення осаду, розчин фільтрують, фільтрат залишають на 24 год, випадає осад. Осади відфільтровують, отримують кристалічні сполуки помаранчевого (2.58-2.60), жовтого (2.61, 2.63, 2.65, 2.66), білого (2.62, 2.68) або коричневого (2.64, 2.67) кольору. Для аналізу сполуки очищені перекристалізацією із етанолу (2.61), 2-пропанолу (2.59, 2.60, 2.62, 2.67) або метанолу (2.58, 2.63-2.66).

За матеріалами розділу опубліковано наукові роботи [16, 47, 123, 125, 127, 150, 207].

ВИСНОВКИ

1. Вперше синтезовані 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони, для яких встановлено наявність тіон-тіольної таутомерії.

2. Проведено квантово-хімічні розрахунки електронної густини молекул 5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіону, 4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону, 4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону, що дало змогу визначити реакційні центри досліджуваних речовин та провести алкілювання останніх 1-бромалканами, 2-хлорацетамідом та 2-хлорацетатною кислотою.

3. Вперше синтезовані 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфани та 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазоли.

4. Досліджено реакції окиснення атому Сульфуру гідроген пероксидом в деяких молекулах 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів до шестивалентного стану, що дало змогу запропонувати методики синтезу 3-(R₁-сульфоніл)-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів.

5. Вперше синтезовано ряд солей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот з органічними та неорганічними основами, для яких визначено константи pK_a.

6. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою комплексних фізико-хімічних методів аналізу (елементний аналіз,

ІЧ-спектрофотометрія, ПМР-спектрометрія, мас-спектрометрія), а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 2-((4-R-5-(2-ТІЄНІЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Для створення нових лікарських засобів потрібно постійно поповнювати арсенал біологічно активних речовин новими молекулами, які будуть мати різну хімічну будову.

В сучасній медичній практиці застосовуються лікарські засоби, які мають у своєму складі ядро тіофену: біотин, кетотіфен, пірантел, епрозартан, тіотропія або сульфатіазол [58, 65]. Це підтверджує той факт, що введення тіофенового залишку в молекули органічних сполук може приводити до появи різних фармакологічних ефектів. Таким чином, поєднання фрагменту тіофену і 4-R-1,2,4-тріазол-3-ілітіо ацетатних кислот, а також синтез їх похідних дає можливість для подальших експериментів зі створення нових молекул, які можуть володіти різними видимими біологічної дії.

3.1 Взаємодія 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти з циклізуючими агентами та деякі реакції їх перетворень

В літературних джерелах міститься інформація щодо біологічної активності похідних 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, але останнім часом науковці все більше уваги приділяють біциклічним похідним останніх [10, 56, 73, 76]. Сполуки цього класу здатні проявляти протимікробну, протигрибкову, противірусну та інші види активностей [56, 73].

Так, під впливом циклізуючих агентів 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатні кислоти здатні перетворюватися у відповідні біциклічні похідні – 2-R-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-они.

Для розширення арсеналу нових біологічно активних речовин було досліджено реакції 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44) з оцтовим ангідридом та оксохлоридом фосфору (рис. 3.1).

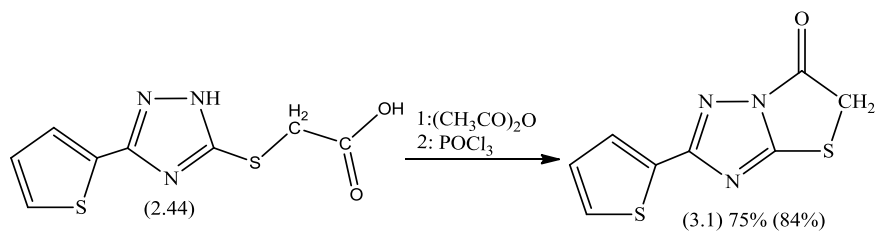


Рис. 3.1. Схема взаємодії 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти з оцтовим ангідридом та оксохлоридом фосфору

Так, нагрівання на водяній бані 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44) з оцтовим ангідридом за температури 60 °C протягом 8 год, або з оксохлоридом фосфору протягом 4 год в обох випадках приводить до утворення 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1) з виходами цільового продукту у 75% та 84% відповідно. Отримані сполуки за першим та другим методом не дають депресії температури плавлення та є індивідуальними кристалічними речовинами світло-коричневого кольору (дод. Б, табл. Б.1). Для аналізу сполуку 3.1 очищено перекристалізацією з 1,4-діоксану.

Теоретично замикання циклу з утворенням 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1) може проходити як за N₂ так і за N₄ атомом ядра 1,2,4-тріазолу. Для вирішення цього питання та остаточного підтвердження будови після кристалізації сполука 3.1 була досліджена за допомогою рентгеноструктурного аналізу (рис. 3.2).

Структура 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1) розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL [208]. При уточненні структури сполуки (3.1) накладалися обмеження на довжини зв'язків в розупорядкованому заміснику (Csp²=Csp² 1.36 Å, Csp²-Csp² 1.42 Å, Csp²-S 1.71 Å). Положення атомів водню виявлені з різницевого синтезу електронної щільності і уточнені за моделлю «наїзника» з U₁₃₀=1.2U_{екв} неводневого атому, пов'язаного з даним водневим. Структура уточнена по F² повноматрічним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до wR₂=0.246 по 2568 віддзеркаленням (R₁=0.078 по 1600 віддзеркаленням з F>4

$\sigma(F)$, $S=0.969$). Кінцеві координати атомів наведені в (дод. Б, табл. Б.5), довжини зв'язків (дод. Б, табл. Б.6), валентні кути (дод. Б, табл. Б.7), відповідно.

Кристали 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1) моноклінні, при 20 °С $a=7.345(1)$, $b=10.396(1)$, $c=12.341(1)$ Å, $\beta = 102.26(1)^\circ$, $V=920.8(2)$ Å³, $M_r=225.27$, $Z=4$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{внч}}=1.625$ г/см³, μ (MoK $_{\alpha}$)=0.547 мм⁻¹, $F(000)=460$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 9104 віддзеркалень (2679 незалежних, $R_{\text{int}}=0.043$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK $_{\alpha}$ випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}}=60^\circ$).

Біциклічний фрагмент 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1) плоский з точністю 0.02 Å. Тіофеновий цикл розупорядкован за двома положеннями (А і В) із заселеністю 90:10% внаслідок обертання навколо зв'язку C(4)-C(5). У переважному конформері А тіофеновий цикл розгорнутий відносно біциклічного фрагменту таким чином, що атоми Сульфуру циклів знаходяться в псевдо-цис-конформації (псевдо-торсіонний кут S(1a)-C(4)...C(8)-S(2) – 10.9 (4)°). Площини двох циклічних фрагментів в обох конформерах (рис. 3.2) практично копланарні (торсіонний кут S(1)-C(4)-C(5)-N(1) – 3.8(2)° у конформері А і 178.1(1)° у конформері В) [49, 208].

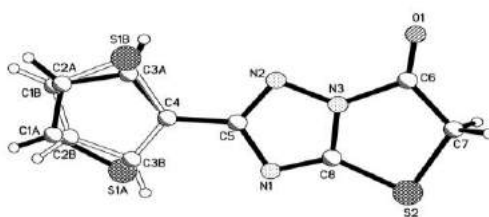


Рис. 3.2. Молекулярна будова 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1)

Таким чином, наявність зв'язку N(3)–C(6) (рис. 3.2) свідчить про те, що синтезована сполука (3.1) має будову 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону.

Автори [10, 73, 76] стверджують, що нагрівання 5-*R*-2*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію ацетатних кислот за присутності ароматичних альдегідів та суміші оцтовий ангідрид:оцтова кислота у співвідношенні 1:4 приводить до утворення відповідних 5-іліденгіазоло-[3,2-*b*]-1,2,4-тріазол-6-онів. При проведенні реакції циклізації 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетатної кислоти (2.44) з ароматичними альдегідами (4-бромбензальдегід, 3-нітробензальдегід, 3,4-диметоксibenзальдегід) за аналогічних умов у всіх випадках як кінцевий продукт був отриманий 2-(2-тієніл)гіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-он (3.1).

Відомо, що для проведення реакцій конденсації альдегідів та сполук, які мають метиленові групи, потрібна основа. Дана конденсація називається реакцією Кньюенагеля і передбачає, що перша частина реакції проходить за механізмом нуклеофільного приєднання: основа буде відщеплювати протон водню від активної метиленової групи. Утворений таким чином карбаніон в подальшому реагує з карбонільною групою альдегіду, в результаті чого утворюється молекула води та кінцевий продукт (рис. 3.3) [63, 134].

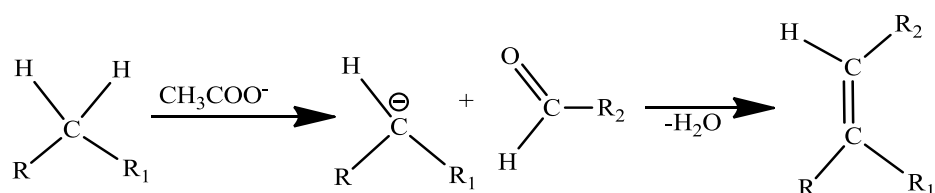


Рис. 3.3. Механізм реакції конденсації альдегідів та сполук, які мають активні метиленові групи

Тому, для синтезу відповідних 5-(*R*-іліден)-(2-тієніл)гіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів (3.2-3.4, рис. 3.4) було використано декілька методів, в яких використовувався в якості основи безводний натрій ацетат.

Так, в першому випадку взаємодією 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетатної кислоти (2.44) з ароматичними альдегідами (4-бромбензальдегід, 3-нітробензальдегід, 3,4-диметоксibenзальдегід) в середовищі оцтовий ангідрид:оцтова кислота у співвідношенні 1:4 отримані 5-(*R*-іліден)-(2-тієніл)гіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-они (3.2-3.4, рис. 3.4).

В другому випадку взаємодією 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1) з альдегідами за аналогічних умов також отримані сполуки 3.2-3.4 (рис. 3.4). Третій метод передбачає взаємодію метилового естеру 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (3.5) з відповідним альдегідом в середовищі оцтової кислоти з додаванням натрій ацетату, що приводить до утворення сполук 3.2-3.4 (рис. 3.4). Сполуки 3.2-3.4 отримані за трьома методами не дають депресії температури плавлення.

Отримані сполуки 3.2-3.4 є індивідуальними жовтими кристалічними речовинами (дод. Б, табл. Б.1) не розчинними у воді, мало розчинними в органічних розчинниках та розчинними у мінеральних кислотах. Для аналізу синтезовані сполуки очищені кристалізацією з 1,4-діоксану.

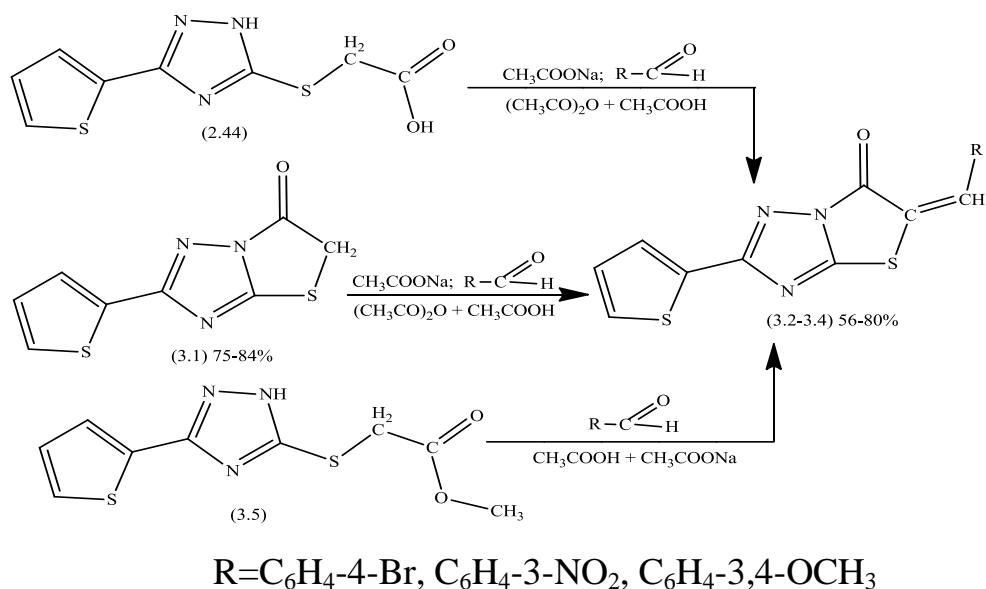


Рис. 3.4. Схема синтезу 5-(*R*-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів (3.2-3.4)

Будова сполук 3.1-3.4 підтверджена комплексним використанням сучасних інструментальних методів аналізу: елементний аналіз (дод. Б, табл. Б.1), хромато-мас-спектрометрія (дод. Б, табл. Б.1), ІЧ-спектрофотометрія (дод. Б, табл. Б.2) та 1H ЯМР-спектрометрія (дод. Б, табл. Б.3). Індивідуальність сполук доведено за допомогою тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.4) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах сполук 3.1-3.4 присутні смуги поглинання $\text{C}=\text{N}$ -груп в межах $1605\text{--}1553\text{ cm}^{-1}$, $\text{C}-\text{S}$ -груп при $713\text{--}682\text{ cm}^{-1}$, тіофену при $736\text{--}712\text{ cm}^{-1}$ та $\text{C}-\text{O}$ -груп в межах $1745\text{--}1722\text{ cm}^{-1}$. Для сполук (3.2-3.4) характерні смуги поглинання ароматичного кільця в межах $1495\text{--}1489\text{ cm}^{-1}$ (дод. Б, табл. Б.2, рис. 3.5) [52].

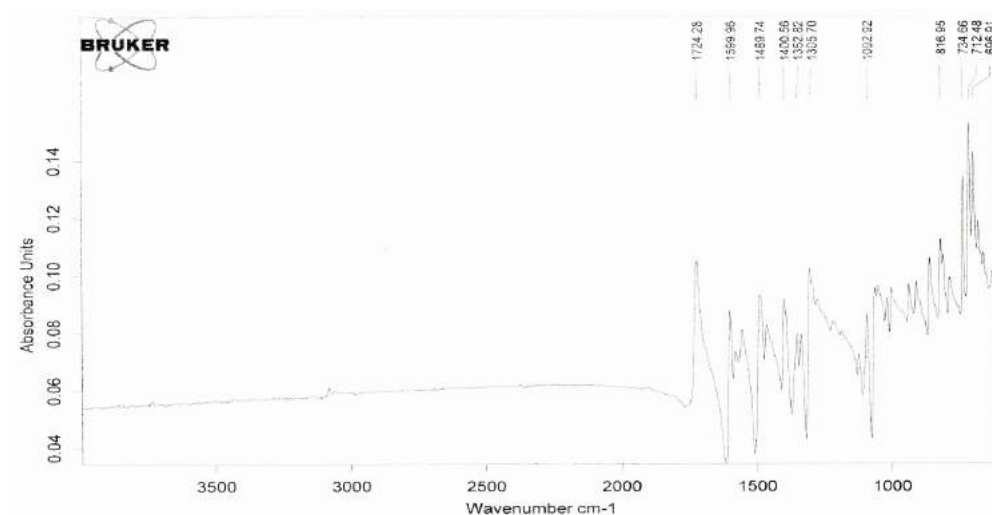


Рис. 3.5. ІЧ-спектр 5-(4-бромбензіліден)-2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.2)

При записі хроматограми з повним іонним током хромато-мас-спектр основного компоненту 5-(3-нітробензіліден)-2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.3) був представлений основним піком з $m/z=357,0$ (рис. 3.6), що підтверджує отримання цільового продукту з молекулярною масою 356,3 а.о.м. [23, 52].

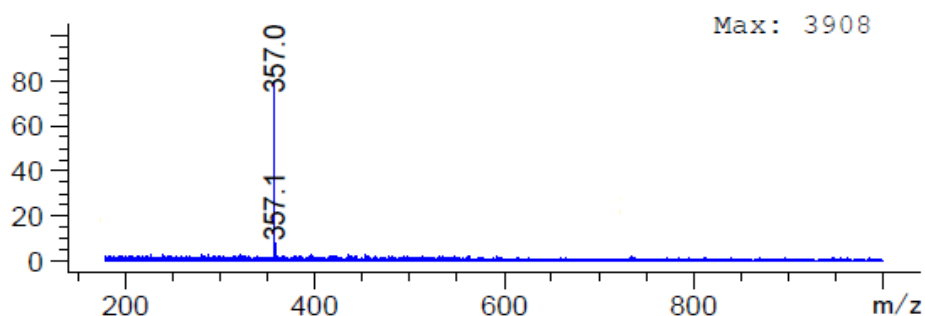


Рис. 3.6. Хромато-мас-спектр 5-(3-нітробензіліден)-2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.3)

В ^1H ЯМР спектрі 5-(3,4-диметоксibenзіліден)-2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.4) реєструються сигнали протонів $-\text{CH}_3$ груп у вигляді синглету, які резонують при 3,88 м.ч. (6H), сигнали протонів ароматичного кільця у вигляді дублету при 6,81 м.ч. (1H), сигнал протону $-\text{CH}$ -групи при 8,21 м.ч. у вигляді синглету, сигнали протонів ядра тіофену у вигляді двох однопротонних дублетів при 7,77 м.ч. та при 7,88 м.ч. Також спостерігаються сигнали протонів ароматичного циклу, які спільно резонують з протоном тіофену у вигляді мультиплету при 7,22 м.ч. (рис. 3.7) [52].

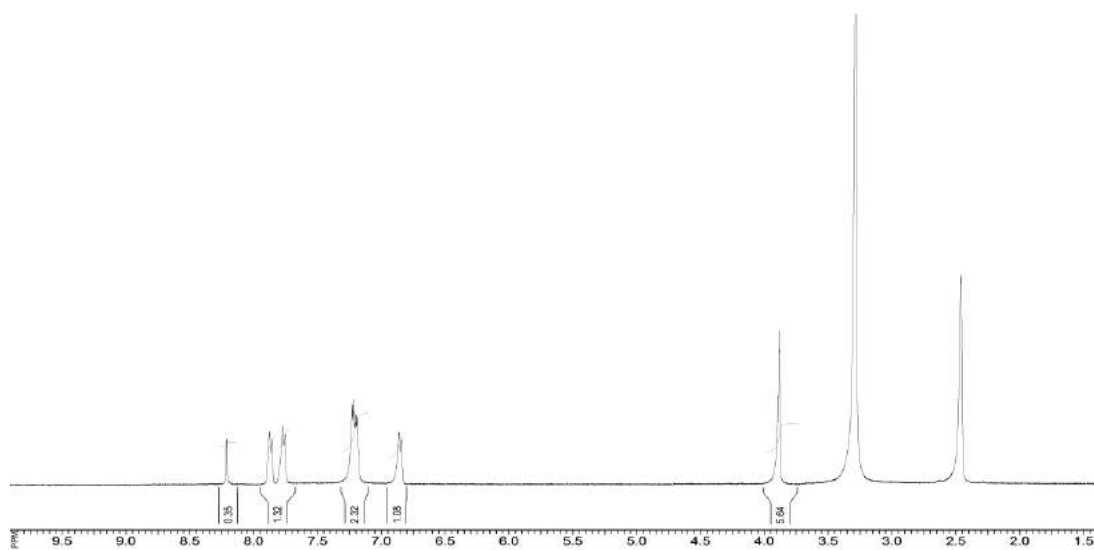


Рис. 3.7. ^1H -ЯМР-спектр 5-(3,4-диметоксibenзіліден)-2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.4)

3.2 Синтез та фізико-хімічні властивості естерів 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Відомо, що естери 5-*R*-4-*R*₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот здатні проявляти аналгетичну, депримуєчу, діуретичну, протизапальну, помірну протимікробну та інші види біологічної дії. Крім того, даний клас сполук може використовуватися для подальшого синтезу амідів, гідразидів, іліденгідразидів або біциклічних структур – похідних 1,2,4-тріазолу [10, 56, 57, 73, 76, 89, 130].

Естери 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.5-3.20) були отримані за двома методами (рис. 3.8). За першим методом проводили етерифікацію відповідних 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47) метиловим, етиловим, ізопропиловим та н-бутиловим спиртами при наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти. За другим методом відповідні естери отримували алкілуванням 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів (2.8-2.11) естерами 2-хлорацетатної кислоти в середовищі 2-пропанолу за присутності еквімолекулярної кількості лугу. Сполуки 3.5-3.20, отримані за двома методами, не дають депресії температури плавлення [126].

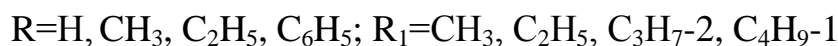
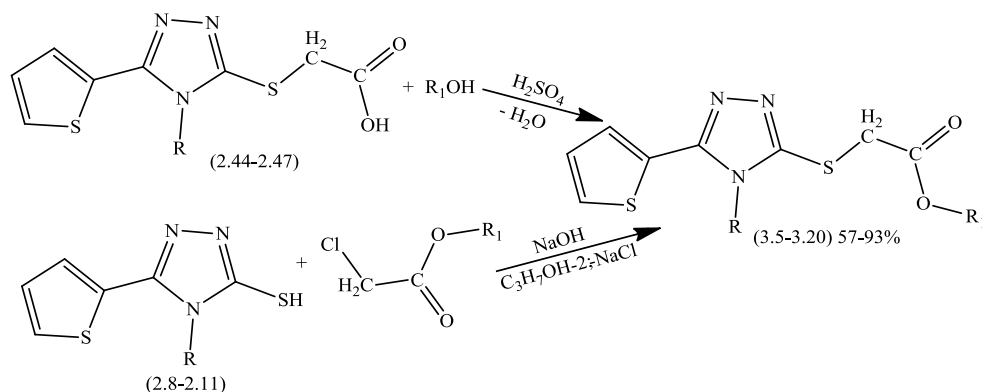


Рис. 3.8. Схема синтезу естерів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.5-3.20)

Отримані сполуки є білими (3.9-3.12, 3.15, 3.17-3.20), світло-жовтими (3.5, 3.6, 3.13, 3.14, 3.16) або світло-коричневими (3.7, 3.8) кристалічними речовинами (дод. Б, табл. Б.8), важко розчинними у воді, розчинними в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені перекристалізацією із 2-пропанолу (3.5-3.8, 3.15, 3.17, 3.18), метанолу (3.19), із суміші 2-пропанол-вода у співвідношенні 1:3 (3.9-3.11, 3.13), із суміші 2-пропанол-вода у співвідношенні 2:1 (3.16, 3.20), а речовини (3.12, 3.14) очищені із суміші метанол-вода у співвідношенні 2:1.

Будова сполук 3.5-3.20 підтверджена за допомогою елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.8), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.9) та 1H

ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.10). Індивідуальність сполук доведено за допомогою тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.11) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах естерів 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.5-3.20) наявні смуги поглинання $\text{C}=\text{N}$ -груп при $1635\text{--}1581\text{ cm}^{-1}$, $\text{C}-\text{S}$ -груп при $718\text{--}677\text{ cm}^{-1}$, тієнільного залишку в межах $740\text{--}705\text{ cm}^{-1}$, $\text{C}-\text{H}_2$ -груп при $2980\text{--}2870\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання в межах $1750\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$, які характерні для аліфатичних естерів, а також наявні смуги поглинання $\text{C}-\text{H}_3$ груп в межах (ν_s $1340\text{--}1385\text{ cm}^{-1}$, ν_{as} $1475\text{--}1430\text{ cm}^{-1}$). Для сполук 3.17-3.20 наявні смуги поглинання ароматичного замісника в межах $1495\text{--}1489\text{ cm}^{-1}$ (дод. Б, табл. Б.9, рис. 3.9) [52].

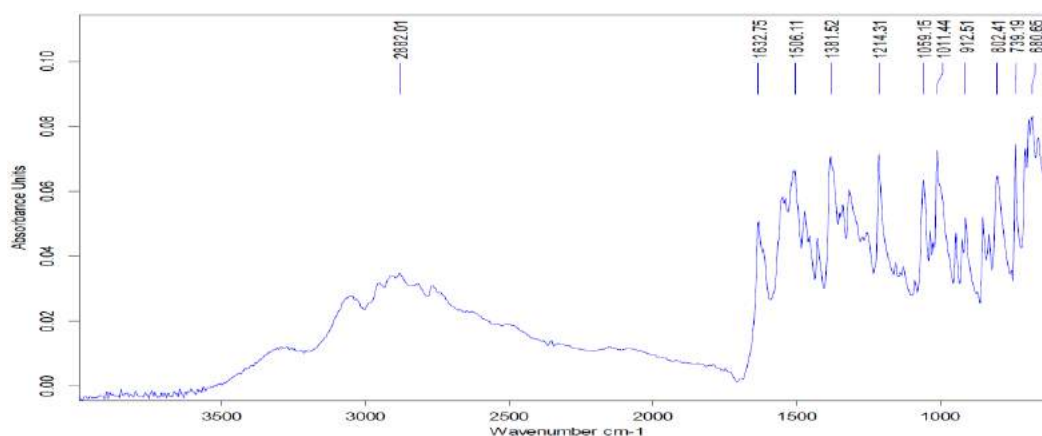


Рис. 3.9. ІЧ-спектр метил 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.17)

Аналізуючи результати спектральних досліджень слід зазначити, що в ^1H ЯМР спектрі етил 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.10) реєструються сигнали трьох протонів метильної групи у вигляді триплету, які резонують при 1,13 м.ч., сигнали протонів метилового замісника, зв'язаного з ядром 1,2,4-тріазолу при 3,71 м.ч. (3H) у вигляді синглету, сигнали протонів $\text{S}-\text{CH}_2$ - та $\text{O}-\text{CH}_2$ -груп, які спільно резонують при 4,08 м.ч. у вигляді мультиплету (4H), а також сигнали протонів тіофенового залишку, які реєструються у вигляді однопротонного триплету

при 7,22 м.ч. та 2-х однопротонних дублетів, які резонують при 7,61 м.ч. і 7,77 м.ч. відповідно (рис. 3.10).

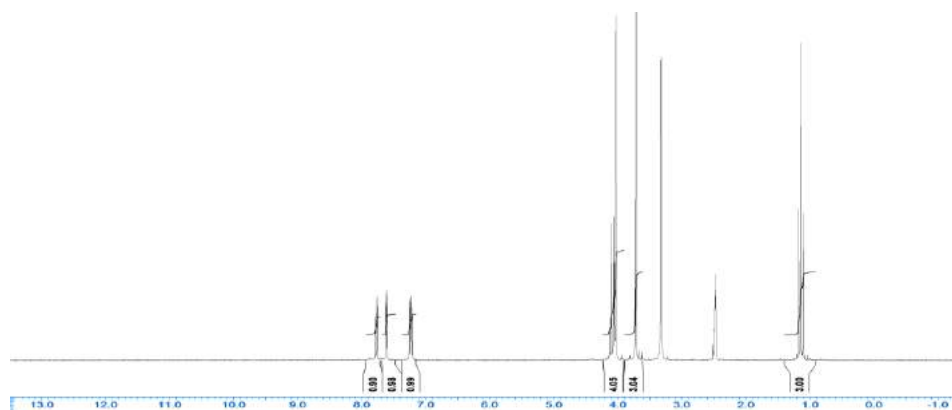


Рис. 3.10. ^1H ЯМР-спектр етил 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.10)

На хромато-мас-спектрі ізопропіл 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.7) присутній пік основного компонента з $m/z=284,0$ та $286,0$ (рис. 3.11), що підтверджує отримання цільового продукту з молекулярною масою 283,37 а.о.м. [23, 52].

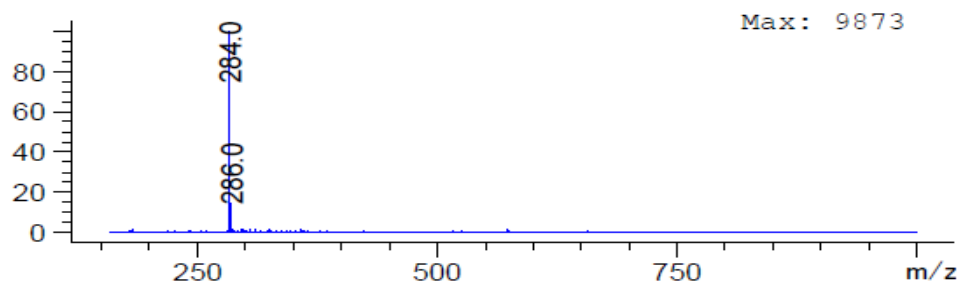


Рис. 3.11. Хромато-мас-спектр ізопропіл 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.7)

3.3 Синтез та фізико-хімічні властивості гідразидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Відомо, що гідразида карбонових кислот і їх похідні знаходять широке застосування в якості лікарських засобів для лікування туберкульозу, вірусних та мікробних інфекцій або інших захворювань [10, 31, 137, 221]. Крім того, з літературних джерел відомо, що гідразида 5-R-4-R₁-(1,2,4-

тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот використовуються в органічній хімії як напівпродукти для подальших синтетичних перетворень, в тому числі з метою пошуку біологічно активних речовин [10, 56, 57, 73, 76, 130, 211].

У зв'язку з цим доцільно було синтезувати гідразиди 2-(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот, вивчити їх фізико-хімічні та біологічні властивості.

Взаємодією відповідних естерів 2-(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (3.7, 3.10, 3.13, 3.19) з гідразин гідратом в середовищі 2-пропанолу були отримані 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетогідразиди (3.21-3.24, рис. 3.12) [145].

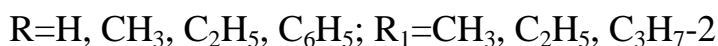
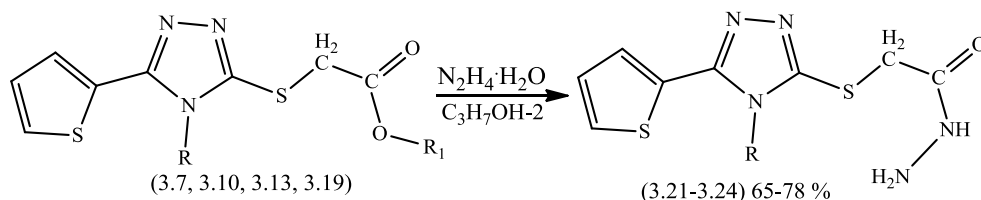


Рис. 3.12. Схема синтезу гідразидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (3.21-3.24)

Синтезовані сполуки є індивідуальними світло-коричневими (3.21, 3.24), жовтими (3.22) або білими (3.23) кристалічними речовинами (дод. Б, табл. Б.12) розчинними в воді, мало розчинними в спиртах, розчинними в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені перекристалізацією із 2-пропанолу (3.23), із суміші 2-пропанол-вода у співвідношенні 1:1 (3.21, 3.22), або 1:3 (3.24).

Індивідуальність сполук 3.21-3.24 підтверджена тонкошаровою хроматографією (дод. Б, табл. Б.15) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1). Будова гідразидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (3.21-3.24) підтверджена за допомогою елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.12), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.13) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.14).

В ІЧ-спектрах сполук (3.21-3.24) наявні смуги поглинання $\text{C}=\text{N}$ -груп у межах $1536\text{-}1504\text{ см}^{-1}$, тіофенового залишку в межах $729\text{-}708\text{ см}^{-1}$, смуги «Амід І» в межах $1680\text{-}1658\text{ см}^{-1}$, які можуть свідчити про валентні коливання $\text{C}=\text{O}$ -груп, смуги «Амід ІІ» в межах $1615\text{-}1588\text{ см}^{-1}$, що характеризують деформаційні коливання NH -груп, а також виявлені коливання характерні для вільної NH_2 -групи у межах $3325\text{-}3185\text{ см}^{-1}$ (дод. Б, табл. Б.10) [52].

В ^1H ЯМР спектрі 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду (3.23) наявні сигнали трьох протонів метилового залишку у вигляді триплету при 1,24 м.ч., протони NH - та NH_2 -групи у вигляді синглетів при 9,31 м.ч. (1H) і 1,92 м.ч. (2H) відповідно, сигнали двох протонів CH_2 -групи, зв'язаної з атомом Сульфуру, які резонують у вигляді синглету при 3,84 м.ч., а також протони CH_2 -групи, зв'язаної з ядром 1,2,4-тріазолу у вигляді квартету при 4,13 м.ч (2H). Також спостерігаються сигнали протонів тіофен-2-ільного замісника, які реєструються у вигляді триплету при 7,21 м.ч. (1H) та 2-х дублетів при 7,54 м.ч. (1H) і 7,76 м.ч. (1H) відповідно (рис. 3.13).

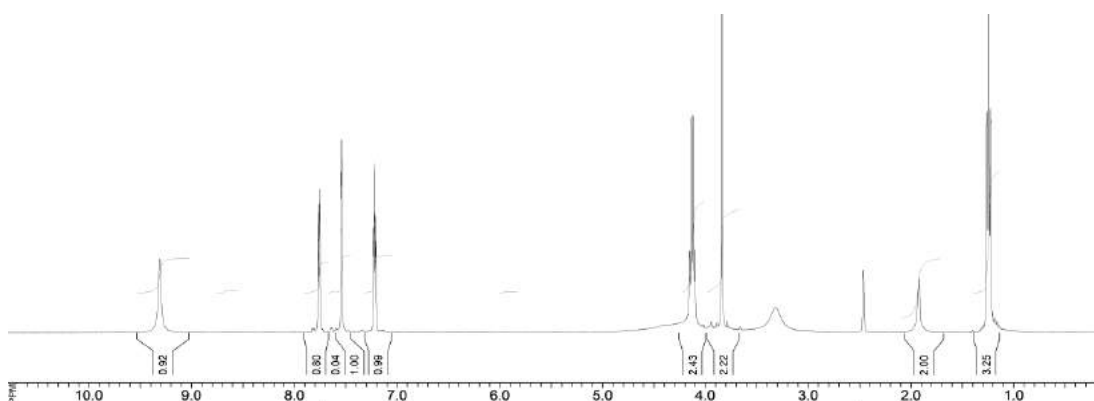


Рис. 3.13. ^1H ЯМР-спектр 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду (3.23)

3.4 Синтез та фізико-хімічні властивості 2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідрозинокарботіоамідів

Результати наукових досліджень в сфері створення нових біологічно активних речовин свідчать про те, що перспективним напрямком є синтез

похідних 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот [10, 55, 73, 76, 180, 186]. В роботі [55] наведені результати конденсації гідразидів 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот з ізотіоціанатами, причому автор стверджує, що отримані сполуки мають низькі показники токсичності та високі показники біологічної активності. Даний факт засвідчує перспективність синтезу нових 2-(2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-гідразинокарботіоамідів та дослідження їх фармакологічної дії.

Взаємодією гідразидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.21-3.23) з метилізотіоціанатом в середовищі 2-пропанолу отримані відповідні 2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразинокарботіоаміди (3.25-3.27, рис. 3.14).

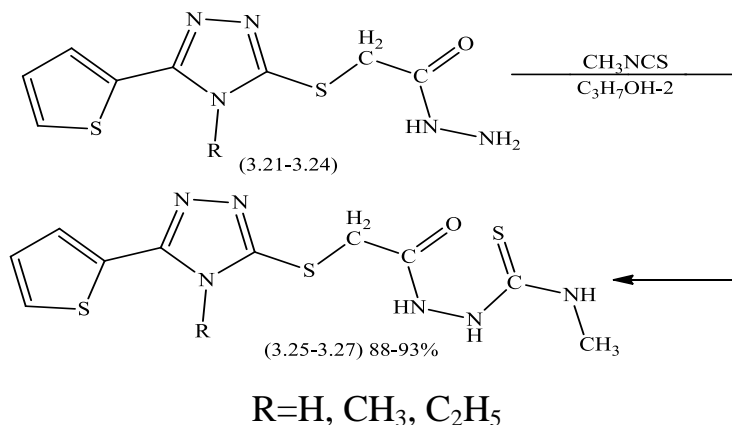


Рис. 3.14. Схема синтезу 2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразинокарботіоамідів (3.25-3.27)

Отримані індивідуальні кристалічні речовини (дод. Б, табл. Б.16) світло-жовтого (3.25, 3.26) та білого (3.27) кольору, нерозчинні в воді, мало розчинні в спиртах, розчинні в ДМФА. Для аналізу сполуки (3.25-3.27) перекристалізовано із 2-пропанолу.

Будова 2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразинокарботіоамідів (3.25-3.27) підтверджена комплексним використанням елементного аналізу та хромато-мас-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.16), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.17) та ¹H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.18). Індивідуальність сполук (3.25-3.27)

доведено тонкошаровою хроматографією (дод. Б, табл. Б.19) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

Для N-метил-2-(2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)гідразінокарботіоаміду (3.25) було проведено хромато-мас-спектрофотометричне дослідження. На мас-спектрі останнього присутній пік псевдомолекулярного іону з $m/z=329,0$ (рис. 3.15), що підтверджує отримання цільового продукту з молекулярною масою 328,4 а.о.м. [23, 52].

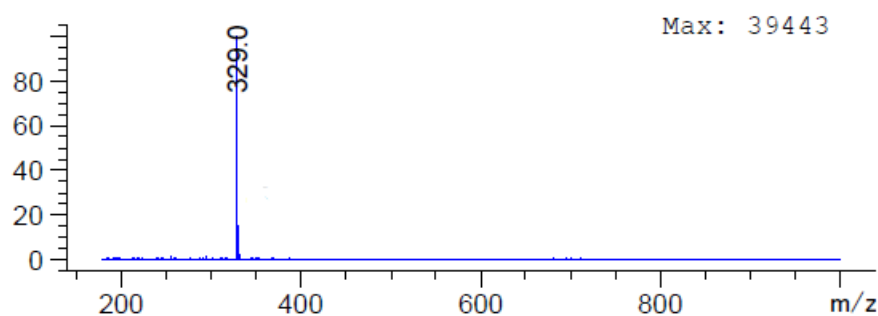


Рис. 3.15. Хромато-мас-спектр N-метил-2-(2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)гідразінокарботіоаміду (3.25)

В ^1H ЯМР спектрі 2-(2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразінокарботіоаміду (3.27) із трьох окремих сигналів протонів –NH-груп реєструються амідний при 9,37 м.ч. (1H), сигнали протонів –CH₃-груп у вигляді триплету при 1,27 м.ч. (3H) та синглету при 2,91 м.ч. (3H), а також наявні двопротонні сигнали –CH₂-груп, які резонують при 3,89 м.ч. у вигляді синглету та при 4,13 м.ч. у вигляді квартету. Протони тіофенового замісника спостерігаються у вигляді триплету при 7,23 м.ч. та двох однопротонних дублетів при 7,57 м.ч. та 7,77 м.ч. відповідно (дод. Б, табл. Б.18, рис. 3.16).

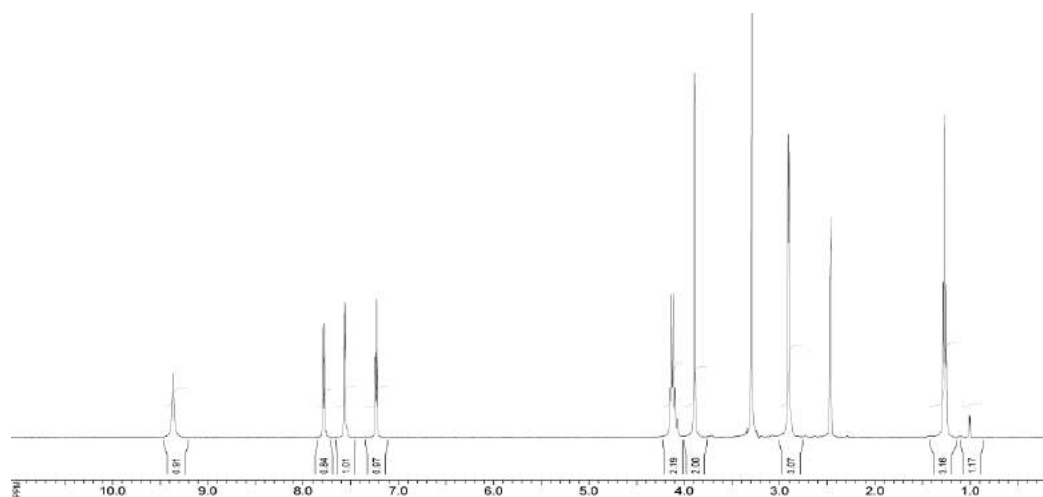


Рис. 3.16. ^1H ЯМР-спектр 2-(2-((4-етил-5-(2-гієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразинокарботіоаміду (3.27)

В ІЧ-спектрах всіх синтезованих сполук (3.25-3.27) наявні смуги поглинання $-\text{C}=\text{N}$ -груп при $1479\text{-}1462\text{ см}^{-1}$, тіофену при $750\text{-}709\text{ см}^{-1}$, а також виявлені смуги «Амід І» в межах $1693\text{-}1655\text{ см}^{-1}$, які характеризують валентні коливання $-\text{C}=\text{O}$ -групи, а також смуги «Амід ІІ» в межах $1566\text{-}1556\text{ см}^{-1}$, що характеризують деформаційні коливання $-\text{NH}-$ і $-\text{C}-\text{N}$ -груп (дод. Б, табл. Б.17, рис. 3.17) [52].

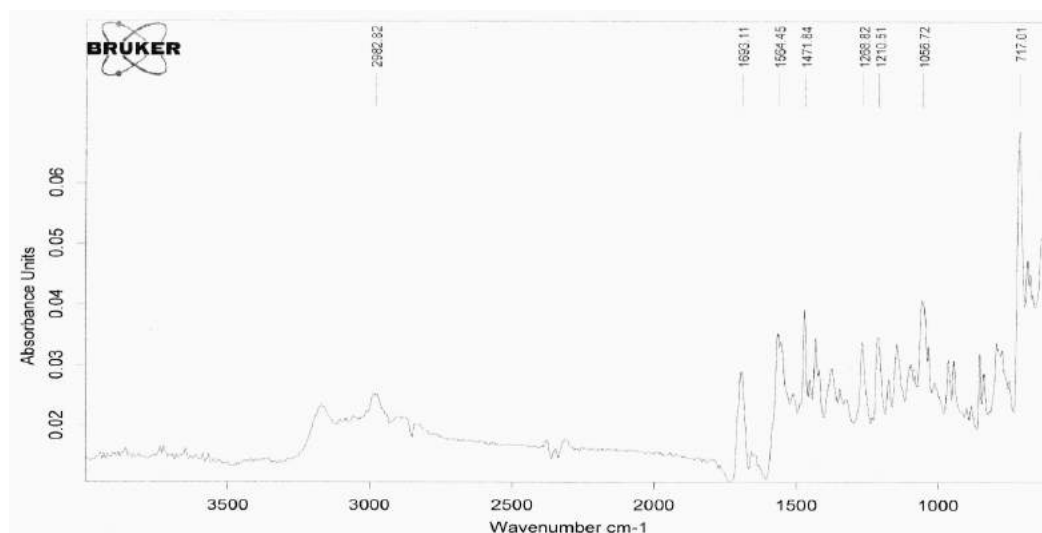


Рис. 3.17. ІЧ-спектр 2-(2-((4-етил-5-(2-гієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразинокарботіоаміду (3.27)

3.5 Синтез та фізико-хімічні властивості іліденгідрозидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Перспективним напрямом у пошуку біологічно активних речовин є синтез іліденгідрозидів 5-R-4-R₁-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. Сполуки цього класу здатні проявляти протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну та інші види біологічної дії [10, 57, 73, 76, 130, 180, 186] і, крім того, можуть застосовуватися в різних сферах людської діяльності [73, 76]. Але відомості щодо синтезу та біологічної активності іліденпохідних 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот практично відсутні. Відповідно, синтез нових іліденпохідних 2-((4-R-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот є актуальним та має практичну значимість.

Тому, наступним етапом роботи став синтез ряду іліденгідрозидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, встановлення фізико-хімічних властивостей та дослідження фармакологічної дії останніх.

Як вихідні речовини використовувались гідрозиди 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.21-3.24), які розчиняли в метиловому спирті з наступним додаванням відповідного ароматичного або гетероциклічного альдегіду (4-фторбензальдегід, 4-хлорбензальдегід, 2-бромбензальдегід, 2- та 4-гідроксибензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 2- та 3-нітробензальдегід, 2,4- та 3,4-дифторбензальдегід, 2,3- та 3,5-диметоксибензальдегід, 2-хлор-6-фторбензальдегід, 3-піридиновий альдегід, 2-тіофеновий альдегід, 5-нітрофуральдегід, 3-(5-нітрофуран-2-іл)акрил альдегід). Відомо [56, 76], що для прискорення перебігу даної реакції потрібно додавати каталізатор, оскільки перша стадія цієї реакції – приєднання за карбонілом, проходить швидко, після чого настає друга стадія – дегідратація, яка каталізується кислотами. Таким чином, у всіх випадках синтезу відповідних іліденгідрозидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.28-3.58) в якості каталізатора додавалась концентрована хлоридна кислота (рис. 3.18) [149].

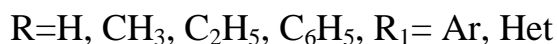
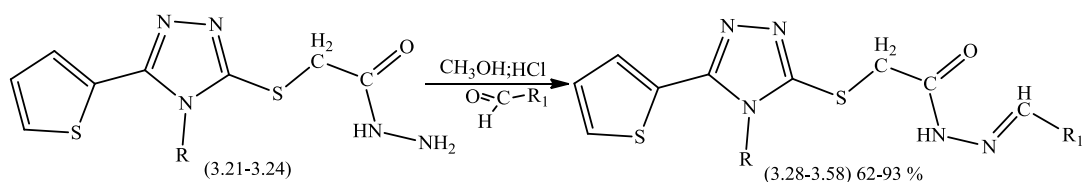


Рис. 3.18. Схема синтезу іліденгідразидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.28-3.58)

За результатами експерименту отримані індивідуальні коричневі (3.28, 3.29, 3.42, 3.44, 3.54-3.56, 3.58), світло-коричневі (3.39, 3.41, 3.43), жовті (3.30, 3.32, 3.34, 3.35, 3.37, 3.38, 3.40, 3.45-3.49, 3.52, 3.57) або світло-жовті (3.31, 3.33, 3.36, 3.50, 3.51, 3.53) кристалічні речовини (дод. Б, табл. Б.20), нерозчинні в воді, мало розчинні в спиртах та органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені кристалізацією з оцтової кислоти (3.28-3.41, 3.43-3.45, 3.48, 3.51, 3.52, 3.54, 3.55, 3.57, 3.58) або із метанолу (3.42, 3.46, 3.47, 3.49, 3.50, 3.53, 3.56).

Індивідуальність сполук 3.28-3.58 підтверджена з використанням тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.23) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1), а їх будова доведена за допомогою елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.20), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.21), 1H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.22) та в деяких випадках за допомогою хромато-мас-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.20).

Для 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-(3-нітробензіліден)ацетогідразиду (3.37) було проведено мас-спектрофотометричне дослідження. На мас-спектрі останнього присутній пік псевдомолекулярного іону з $m/z=403,0$ (рис. 3.19), що підтверджує отримання цільового продукту з молекулярною масою 402,4 а.о.м. [23, 52].

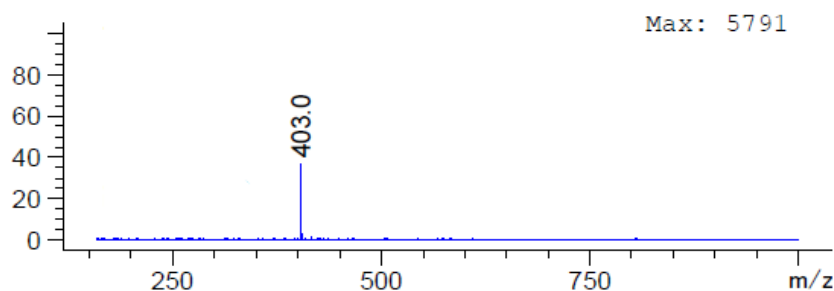


Рис. 3.19. Мас-спектр 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-(3-нітробензіліден)ацетогідразиду (3.37)

В ІЧ-спектрах всіх синтезованих сполук (3.28-3.58) наявні смуги поглинання $\text{C}=\text{N}$ -груп при $1644\text{--}1598\text{ cm}^{-1}$, тіофену при $757\text{--}703\text{ cm}^{-1}$, $\text{C}-\text{S}$ -груп при $709\text{--}680\text{ cm}^{-1}$, смуги «Амід І» в межах $1737\text{--}1656\text{ cm}^{-1}$, що характеризують валентні коливання $\text{C}=\text{O}$ -групи, подвійні смуги «Амід ІІ» в межах $1586\text{--}1507\text{ cm}^{-1}$, які характеризують деформаційні коливання NH - і $\text{C}-\text{N}$ -груп. Слід зазначити, що в ІЧ-спектрах іліденгідразидів (3.28-3.58) не виявлені коливання у межах $3300\text{--}3180\text{ cm}^{-1}$, які характеризують вільну NH_2 -групу (дод. Б, табл. Б.21, рис. 3.20) [52].

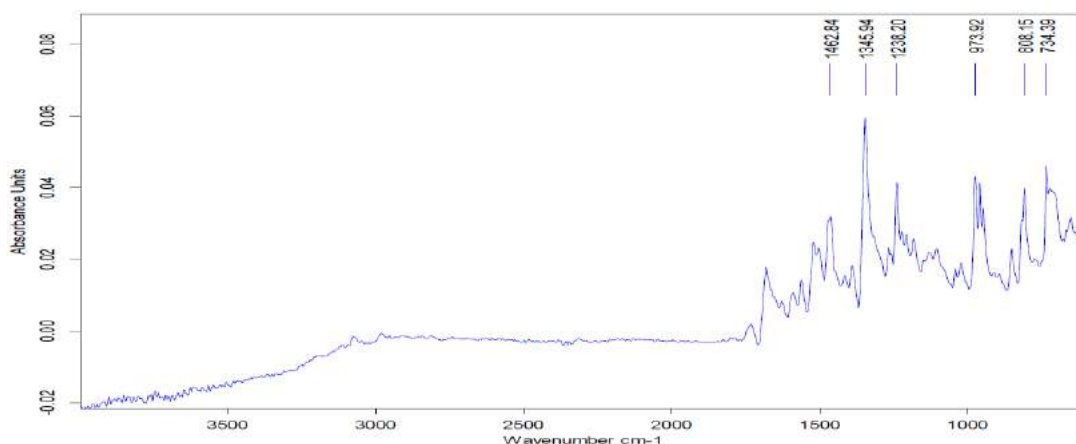


Рис. 3.20. ІЧ-спектр N'-(5-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)-2-((3-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду (3.29)

В ^1H ЯМР-спектрі N'-(4-хлорбензіліден)-2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду (3.31) наявні сигнали протонів CH_3 -групи, які реєструються у вигляді синглету при 3,72 м.ч. (3H), сигнали протонів CH_2 -групи у вигляді синглету при 4,01 м.ч. (2H), сигнали протонів

тіофенового циклу, які спостерігаються у вигляді триплету 7,25 м.ч. (1H) та 2-х дублетів при 7,81 м.ч. (1H) та 7,88 м.ч. (1H). Також реєструються сигнали протонів ароматичного циклу у вигляді двох дублетів при 7,61 м.ч. (2H) та 7,97 м.ч. (2H), сигнал протону –NH-групи при 8,19 м.ч. (1H) та сигнал –CH-групи при 8,69 м.ч. (1H), які фіксуються у вигляді синглетів (рис. 3.21).

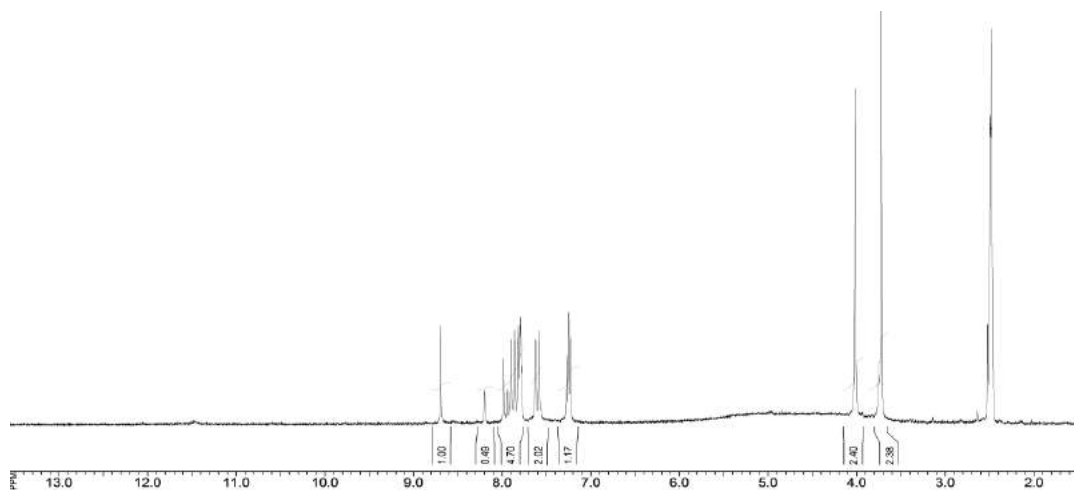


Рис. 3.21. ^1H ЯМР-спектр N' -(4-хлорбензиліден)-2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідазиду (3.31)

3.6 Опис експериментів

Визначення температури плавлення, встановлення елементного складу сполук, мас-спектральні дослідження, ІЧ-спектрофотометрію, ПМР-спектрометрію, ВЕРХ-МС, хроматографію у тонкому шарі сорбенту проводили як описано у розд. 2 (підрозд. 2.8).

Розрахунки електронних структур молекул проводили напівемпіричним методом AM_1 (MOPAC 2000) з повною оптимізацією геометричної будови молекули для одержання значень енергій молекулярних орбіталей з використанням програми Nucleus Chem® 6.0.

Будова сполук при рентгеноструктурних дослідженнях розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL. Положення атомів Гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної щільності та уточнені по моделі «наїзника» с $U_{\text{ізо}}=nU_{\text{екв}}$ неводневого атому, пов'язаного с даним

водневим ($n=1,5$ для метильних груп і $n=1,2$ для інших атомів Гідрогену). Структура уточнена по F^2 повноматричним МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2=0,050$ по 1604 відображенням ($R_1=0,0326$), по 1587 відображенням з $F>4\sigma(F)$, $S=0,777$.

2-(2-Тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-он (3.1, дод. Б, табл. Б.1)

A. Суміш 0,01 моль 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44) та 20 мл оцтового ангідриду нагрівають на водяному огрівнику при температурі 60 °С протягом 8 год. Розчин виливають у дистильовану воду, осад відфільтровують. Отримують таким чином індивідуальну кристалічну речовину (3.1), світло-коричневого кольору, не розчинну у воді, мало розчинну в органічних розчинниках. Для аналізу сполуку перекристалізовано з 1,4-діоксану.

B. Суміш 0,01 моль 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44) та 15 мл оксохлориду фосфору (98%) кип'ятять на водяному огрівнику, обладнаному зворотним холодильником, протягом 4 год. Отриманий розчин виливається на подрібнену кригу та нейтралізується NaHCO_3 до рН 7. Отриманий осад відфільтровують та промивають водою. Отримують сполуку (3.1). Сполуки, отримані за методом *A* та *B* не дають депресії температури плавлення.

5-(*R*-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-они (3.2-3.4, дод. Б, табл. Б.1)

A. Суміш 0,01 моль 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44), 0,01 моль натрій ацетату безводного, 0,01 моль відповідного альдегіду (4-бромбензальдегід, 3-нітробензальдегід, 3,4-диметоксibenзальдегід), 20 мл ацетатної кислоти та 5 мл ангідриду ацетатної кислоти кип'ятять 2 год, виливають у дистильовану воду, осад сполук відфільтровують. Отримані таким чином індивідуальні речовини (3.2-3.4) жовтого кольору, важко розчинні у воді і органічних розчинниках. Для аналізу речовини перекристалізовано з 1,4-діоксану.

Б. Суміш 0,01 моль 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1), 0,01 моль натрій ацетату безводного, 0,01 моль відповідного альдегіду (4-бромбензальдегід, 3-нітробензальдегід, 3,4-диметоксібензальдегід), 20 мл ацетатної кислоти та 5 мл ангідриду ацетатної кислоти кип'ятять 2 год, виливають у дистильовану воду, осаді сполук відфільтровують. Отримують сполуки 3.2-3.4.

В. Суміш 0,01 моль метилового естеру 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (3.5), 0,01 моль натрій ацетату безводного, 0,01 моль відповідного альдегіду (4-бромбензальдегід, 3-нітробензальдегід, 3,4-диметоксібензальдегід) та 20 мл ацетатної кислоти кип'ятять 4 год, виливають у дистильовану воду, осаді відфільтровують. Таким чином отримують сполуки (3.2-3.4). Сполуки, отримані за методами *А*, *Б* та *В* не дають депресії температури плавлення.

Естери 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.5-3.20, дод. Б, табл. Б.8)

А. Суміш 0,01 моль відповідної 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44) або 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.45-2.47), 30 мл відповідного спирту (метанол, етанол, 2-пропанол, 1-бутанол) та 1 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятять протягом 40 год, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрій гідрогенкарбонату, фільтрують. Отримують білі (3.9-3.12, 3.15, 3.17-3.20), світло-жовті (3.5, 3.6, 3.13, 3.14, 3.16) або світло-коричневі (3.7, 3.8) кристалічні речовини, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені перекристалізацією із 2-пропанолу (3.5-3.8, 3.15, 3.17, 3.18), метанолу (3.19), із суміші 2-пропанол-вода у співвідношенні 1:3 (3.9-3.11, 3.13), із суміші 2-пропанол-вода у співвідношенні 2:1 (3.16, 3.20), а речовини (3.12, 3.14) очищені із суміші метанол-вода у співвідношенні 2:1.

Б. Суміш 0,01 моль 5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.8) чи 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.9-2.11), 0,01 моль натрій

гідроксиду у 3 мл води та 30 мл 2-пропанолу розчиняють при нагріванні на водяній бані. До розчину додають 0,01 моль відповідного (метилового, етилового, 2-пропілового, 1-бутилового) естеру 2-хлорацетатної кислоти та кип'ятять до нейтрального середовища. Розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Отримують сполуки (3.5-3.20, табл. 3.2). Одержані за методами А і Б естери не дають депресії температури плавлення.

Гідразиди 2-(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (3.21-3.24, дод. Б, табл. Б.12). 0,01 Моль естеру 2-(5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (3.7) або відповідного естеру 2-(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (3.10, 3.13, 3.19) розчиняють у 15 мл 2-пропанолу, додають 2 мл 64% водного розчину гідразин гідрату і кип'ятять на водяній бані 5 год. Розчин випаровують. Отримують світло-коричневі (3.21, 3.24), жовті (3.22) або білі (3.23) кристалічні речовини розчинні в воді, мало розчинні в спиртах, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовані із 2-пропанолу (3.23), із суміші 2-пропанол-вода у співвідношенні 1:1 (3.21, 3.22), або 1:3 (3.24).

2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетил)-N-метил-гідразинокарботіоаміди (3.25-3.27, дод. Б, табл. Б.16). До розчину 0,01 моль відповідного гідразиду 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетатної кислоти (3.21-3.23) в 60 мл 2-пропанолу протягом 2-х год при інтенсивному перемішуванні додають 0,01 моль метилізотіоціанату з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 40 °С. Розчин витримують 6 год при перемішуванні і залишають на 12 год. Осади продуктів реакції відфільтровують і висушують. Отримують кристалічні речовини світло-жовтого (3.25, 3.26) та білого (3.27) кольору, нерозчинні в воді, мало розчинні в спиртах, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (3.25-3.27) перекристалізовано із 2-пропанолу.

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)-N'-(R₁-іліден)ацетогідразиди (3.28-3.58, дод. Б, табл. Б.20). До розчину 0,01 моль відповідного

гідразида 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (3.21-3.24) в 30 мл метанолу, додають в кожному випадку 0,2 мл концентрованої хлоридної кислоти і 0,01 моль відповідного ароматичного або гетероциклічного альдегіду (4-фторбензальдегід, 4-хлорбензальдегід, 2-бромбензальдегід, 2- та 4-гідроксибензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 2- та 3-нітробензальдегід, 2,4- та 3,4-дифторбензальдегід, 2,3- та 3,5-диметоксibenзальдегід, 2-хлор-6-фторбензальдегід, 3-піридиновий альдегід, 2-тіофеновий альдегід, 5-нітрофуральдегід, 3-(5-нітрофуран-2-іл)акрил альдегід). Суміш залишають при кімнатній температурі на 15 год, осад відфільтровують, промивають ефіром і висушують. Отримані іліденгідразида являють собою коричневі (3.28, 3.29, 3.42, 3.44, 3.54-3.56, 3.58), світло-коричневі (3.39, 3.41, 3.43), жовті (3.30, 3.32, 3.34, 3.35, 3.37, 3.38, 3.40, 3.45-3.49, 3.52, 3.57) або світло-жовті (3.31, 3.33, 3.36, 3.50, 3.51, 3.53) кристалічні речовини (табл. 3.5), нерозчинні в воді, мало розчинні в спиртах та органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені кристалізацією з оцтової кислоти (3.28-3.41, 3.43-3.45, 3.48, 3.51, 3.52, 3.54, 3.55, 3.57, 3.58) або із метанолу (3.42, 3.46, 3.47, 3.49, 3.50, 3.53, 3.56).

За матеріалами розділу опубліковано роботи [93, 95, 126, 149].

ВИСНОВКИ

1. Взаємодією 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти з оцтовим ангідридом або оксохлоридом фосфору синтезовано 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-он, будова якого доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

2. Розроблено препаративні методики синтезу 5-(R-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів з трьохкомпонентних сумішей.

3. Взаємодією відповідних 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот з аліфатичними спиртами за присутності каталітичної кількості сульфатної кислоти або взаємодією відповідного 4-R-

5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу із складними естерами 2-хлорацетатної кислоти синтезовано ряд естерів 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот. Гідразинолізом останніх синтезовані гідразиди 2-(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

4. Взаємодією відповідних гідразидів 2-(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з метилізотіоціанатом синтезовані гідразинокарботіоаміди.

5. Конденсацією гідразидів 2-(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з альдегідами отримані відповідні іліденгідразиди.

6. Будова синтезованих сполук у всіх випадках підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії, ЯМР-спектрометрії, хромато-мас-спектрометрії, а в деяких випадках зустрічним синтезом. Індивідуальність всіх сполук доведено методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ

4-R-5-(2-ТІЄНІЛ)-4H-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОНІВ

З метою пошуку нових біологічно активних речовин у ряді 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних були проведені дослідження на гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, актопротекторну, аналгетичну, антигіпоксичну, гіпоглікемічну, депримуєчу та протитуберкульозну активності.

Дослідження проводились на кафедрі мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри, професор Камишний О. М.), кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри, професор Білай І. М., дослідження проводив к. фарм. н. Пругло Є. С.), кафедрі епізоотології та інфекційних хвороб Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету (завідувач кафедри, професор Ткаченко О. А.), а також за участю товариства з обмеженою відповідальністю Німецько-української науково-виробничої фірми «Бровафарма».

4.1 Прогнозування можливої біологічної дії похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів за допомогою комп'ютерного PASS-скринінгу *in silico*

На початковому етапі пошуку нових біологічно активних речовин перспективним є проведення комп'ютерного прогнозування можливих видів біологічної дії для масиву різних молекул. Це дає змогу науковцям в подальшому визначитися з хімічною будовою базових структур та їх похідних.

Таким чином, було спрогнозовано можливі види біологічної дії 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних, що дало можливість порівняти дані комп'ютерного прогнозу з визначеною *in vivo* біологічною активністю синтезованих сполук.

Як програма для комп'ютерного прогнозування біологічної активності була використана система PASS Online[®] (Prediction of Activity Spectra for Substances). Дана програма генерує MNA-дескриптори (Multilevel Neighborhoods of Atoms – багаторівневе атомне оточення), за наявності яких далі розраховуються оцінки вірогідності приналежності до класу «активних» («to be active») Pa та «неактивних» («to be inactive») Pi сполук для кожного з прогнозованих видів активності [10, 76]. Хімічні структури близько 150 нових сполук вводились за допомогою комп'ютерної програми ACDLABS 12.0 (утиліта ChemSketch) у вигляді файлу з розширенням .mol та завантажувалися на офіційний сайт прогнозу спектру біологічної активності розташованого за адресою: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>. При проведенні прогнозування враховувалися дані вірогідності прояву активності Pa (*Possible activities*). Дані активностей сполук, які за результатами прогнозу мали показник Pa більше 70% наведені в дод. В, табл. В.1.

Аналізуючи результати комп'ютерного прогнозу варто відзначити, що зі 150 сполук тільки 37 сполук можуть мати перспективність у подальших фармакологічних дослідженнях як потенційні аналгетичні, антибактеріальні, протигрибкові або протитуберкульозні агенти (дод. В, табл. В.1).

Так, для 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11), 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанив (2.12-2.14), 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47) та 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-ону (3.1) спрогнозована аналгетична дія. Для 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.46) крім аналгетичної прогнозується антибактеріальна дія.

Уведення до складу 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.45-2.47) неорганічних та обмежених катіонів в незначній мірі теоретично знижує відсоток прояву можливої анальгетичної активності.

Слід відзначити позитивний прогноз біологічної активності іліденгідрозидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.28-3.58). Сполуки даного класу можуть бути дослідженими на наявність антибактеріальної, протигрибової, а в деяких випадках протитуберкульозної активностей. Причому наявність в структурі останніх функціональних груп у вигляді нітро-групи або залишків нітрофурану може різко підвищити вірогідність протигрибової, а в деяких випадках протитуберкульозної дії (дод. В, табл. В.1).

4.2 Гостра токсичність 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних

Відомо, що на гостру токсичність похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів можуть впливати як замісники за С₅- та N₄-атомами 1,2,4-тріазолу, так і функціональні групи, зв'язані з атомом Сульфуру [10, 29, 39, 73, 78, 108, 161].

Для 74 сполук, похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, було проведено дослідження гострої токсичності. Метою експерименту було вивчення токсичної дії на організм експериментальних тварин досліджуваних сполук та встановлення закономірностей щодо залежності «хімічна будова-токсичний ефект».

Методологічні основи проведення токсикологічних експериментів базувалися на вимогах, запропонованих в рекомендаціях по доклінічних дослідженням лікарських засобів [66].

Для проведення експерименту був обраний табличний експрес-метод за В. Б. Прозоровським, який застосовували у практичних дослідженнях ряд

науковців [10, 73, 76, 110]. В основі метода лежить пропозиція використовувати досліджувані речовини в дозах, котрі розміщені за логарифмічною шкалою з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD_{50} та їх похибки розраховані попередньо за програмою пробіт-аналізу.

Використовувалися групи по 2 тварини для дослідження 1 дози сполуки, заздалегідь їх зваживши та помітивши (спиртовий розчин фуксину та брильянтового зеленого). Досліджувані сполуки вводились внутрішньоочеревинно в дозах за логарифмічною шкалою (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Логарифмічна шкала

0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	і т. д.
1	1,2589	1,5848	1,9952	2,5118	3,1622	3,9810	5,0118	6,3095	7,9432	10,000	12,589	і т. д.

LD_{50} та їх середньоквадратичне відхилення при дослідженні 4-х сусідніх доз впливу по 2 спостереження на кожну дозу визначали за табл. 4.2.

Таблиця 4.2

LD_{50} та їх середні похибки при дослідженні 4-х доз впливу по 2 спостереження на кожну дозу

Послідовність ефектів				Показник	Натуральне значення доз									
					10,0	12,58	15,84	20,00	25,11	31,62	39,81	50,11	63,09	79,43
1				2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0	0	1	2	LD_{50}	15,5	19,5	24,6	30,9	38,9	49,0	61,6	77,6	97,7	123,0
				S	1,5	1,8	2,3	2,9	3,7	4,6	5,8	7,3	9,2	11,6
0	0	2	1	LD_{50}	16,8	21,1	26,6	33,4	42,1	53,1	66,8	84,2	106,0	133,2
				S	2,9	3,6	4,5	5,7	7,2	9,0	11,3	14,2	17,9	22,4
0	0	2	2	LD_{50}	14,2	17,9	22,5	28,3	35,7	45,0	56,6	71,4	89,8	113,1
				S	1,1	1,4	1,8	2,3	2,8	3,5	4,5	5,6	7,1	8,9

1				2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
0	1	0	2	LD ₅₀	15,3	19,3	24,3	30,6	38,6	49,6	62,4	77,0	96,9	124,5
				S	2,1	2,6	3,3	4,2	5,2	6,6	8,3	12,2	15,3	19,7
0	1	1	2	LD ₅₀	14,2	17,9	22,5	28,4	35,7	45,0	56,6	71,3	90,0	113,1
				S	1,7	2,2	2,7	3,4	4,3	5,4	6,8	8,6	10,8	13,6
0	1	2	1	LD ₅₀	15,3	19,3	24,3	30,6	38,5	48,5	62,4	77,0	96,9	121,7
				S	3,5	4,4	5,6	7,0	8,8	11,0	14,0	17,5	22,0	27,6
0	1	2	2	LD ₅₀	13,2	16,6	20,9	26,3	33,1	41,7	52,5	66,1	83,4	104,7
				S	1,3	1,6	2,0	2,6	3,2	4,0	5,1	6,4	8,1	10,2
0	2	1	2	LD ₅₀	12,1	15,2	19,2	24,2	30,4	38,2	48,2	60,7	76,4	96,2
				S	2,6	3,5	4,1	5,2	6,5	8,2	10,4	13,0	16,5	20,7
1	0	1	2	LD ₅₀	13,8	17,4	21,9	27,6	34,8	43,2	55,1	69,4	87,0	110,0
				S	2,7	3,4	4,3	5,3	6,8	8,5	10,7	13,5	17,0	21,4
1	0	2	2	LD ₅₀	12,5	15,7	19,8	25,0	31,4	39,5	49,8	62,7	79,0	99,5
				S	2,2	2,7	3,5	4,3	5,5	6,9	8,7	10,9	13,7	17,3
1	1	0	2	LD ₅₀	14,6	18,2	22,9	28,9	36,3	45,8	57,6	72,6	91,4	114,9
				S	4,5	5,9	7,2	9,2	11,7	14,6	17,4	23,1	29,2	37,1

Дані експерименту щодо гострої токсичності деяких похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів наведені в дод. В., табл. В.2.

За результатами експерименту встановлено, що всі досліджувані сполуки відносяться до 4-го класу токсичності та являються малотоксичними, а їх ЛД₅₀ знаходиться в межах від 314±55 мг/кг до 3060±420 мг/кг [135].

Найменш токсичною сполукою серед всіх досліджуваних виявився натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.51), його ЛД₅₀ складає 3060±420 мг/кг. Найтоксичнішою сполукою виявився 3-(октилтіо)-4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол (2.24), який має показник ЛД₅₀ 314±55 мг/кг (дод. В, табл. В.2).

Встановлено, що уведення алкільних радикалів за атомом Сульфуру до 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11) у більшості випадків супроводжується збільшенням токсичності в порівнянні з вихідними сполуками. Причому збільшення самого алкільного ланцюга підвищує токсичність. Для сполуки 2.29 встановлено значення ЛД₅₀ 1047±102 мг/кг, що можна пояснити наявністю в структурі даної сполуки хлористоводневого залишку. У випадку сполук 2.32-2.36 спостерігається навпаки зниження гострої токсичності (ЛД₅₀ від 1047±102 мг/кг до 1100±214 мг/кг), що може бути обумовлено наявністю фенільного замісника за N₄-атомом 1,2,4-тріазолу.

Виявлено, що 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти мають ЛД₅₀ від 828±71 мг/кг до 1460±450 мг/кг. Причому введення метилового або етилового замісника за N₄-атомом 1,2,4-тріазолу зменшує токсичність досліджуваних сполук, а уведення фенільного радикалу навпаки сприяє підвищенню токсичності (дод. В., табл. В.2).

Серед солей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.48-2.68) найтоксичнішими були калієва (2.54) та натрієва (2.55) солі зі значеннями ЛД₅₀ 450±35 мг/кг та 531±490 мг/кг відповідно, що можна пояснити присутністю ароматичного радикалу при N₄-атомі 1,2,4-тріазолу. Варто зазначити, що найменшу токсичність серед досліджуваних сполук має сполука 2.51 та солі з органічними катіонами.

Аналізуючи результати гострої токсичності естерів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.5-3.20) було виявлено, що уведення складної естерної групи та збільшення кількості атомів Карбону в залишку спирту супроводжується зменшенням токсичності. Як виняток, введення ізопропілового замісника до молекули 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.45) призводить до збільшення токсичності. Так, ЛД₅₀ ізопропіл 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.11) становить 525±51 мг/кг. Варто зазначити, що наявність

фенільного радикалу за N₄-атомом 1,2,4-тріазолу в даному ряді сполук сприяє зниженню токсичності.

Аналізуючи 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-(R₁-іліден)ацетогідразиди встановлено, що найменш токсичною речовиною є 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-(5-нітрофуран-2-іл)метилен)ацетогідразид (3.28), його ЛД₅₀ становить 1660±160 мг/кг. Найтоксичнішим виявився 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразид (3.29), ЛД₅₀ якого складає 962±207 мг/кг (дод. В., табл. В.2).

4.3 Дослідження протимікробної та протигрибкової активності синтезованих сполук

За результатами попереднього комп'ютерного скринінгу (підрозд. 4.1, дод. В, табл. В.1) було встановлено, що деякі похідні 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів вірогідно здатні володіти протимікробним, протигрибковим або протитуберкульозним ефектом. Крім того, літературні дані [41, 76, 113, 144, 147, 148, 169, 186, 193, 195, 196] підтверджують доцільність вивчення протимікробної та протигрибкової активностей серед 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу.

Для 37 сполук, похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів було проведено дослідження протимікробної та протигрибкової активності, а також встановлені певні закономірності залежності «хімічна будова – фармакологічна дія» [112, 122, 149].

Дослідження протимікробної і протигрибкової активності нових сполук проводили *in vitro* методом «серійних розведень» на рідкому поживному середовищі [15, 68]. Під час досліджень готували ряд двократних серійних розведень досліджуваних сполук у бульйоні Мюлер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали до кожної пробірки по 0,1 мл мікробної завісі (10⁶ м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за

відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією речовини, мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБ_цК, МФ_цК) – за відсутністю росту на агарі після висіву з прозорих пробірок.

Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження синтезованих сполук застосовано еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфофізіологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. В якості препарату порівняння протимікробної активності сполук застосовували розчин хлоргексидину 0,05% («Здоров'я», Україна), а для протигрибкової активності – флуконазол. Додатково проведено контроль поживних середовищ та розчинника за допомогою загальноприйнятих методик.

Результати протимікробної та протигрибкової активності досліджуваних сполук наведені в дод. В, табл. В.3-В.5.

У результаті дослідження протимікробної та протигрибкової активностей 4-R-3-(алкілтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.16, 2.21, 2.27, 2.31, 2.33) не було виявлено чітких закономірностей «структура-дія». Практично всі досліджувані сполуки даного ряду не перевищують еталони порівняння та в деяких випадках мають помірний протимікробний ефект. Але особливої уваги заслуговують 3-(гексилтіо)-5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол (2.16) та 4-феніл-3-(гептилтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол (2.33), які володіють високим протимікробним ефектом відносно штаму *Staphylococcus aureus* (дод. В, табл. В.3).

У ряді солей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.58, 2.59, 2.61-2.68) не виявлено речовин з високою протимікробною чи протигрибковою активністю (дод. В, табл. В.4).

Стосовно іліденгідрозидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот можна зробити висновок, що досліджувані сполуки вибірково проявляють свою протимікробну дію (дод. В, табл. В.5). Були виявлені молекули (3.28, 3.29, 3.35, 3.43, 3.44, 3.55, 3.56, дод. В, табл. В.5), протимікробна активність яких по відношенню до бактерій різних груп збудників інфекційних захворювань перевищує подібну еталонів порівняння.

Так, введення до молекули відповідних 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів більшості ароматичних замісників не дає суттєвих результатів протимікробної активності. Але у випадку введення 4-метоксифенільного замісника до молекули 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду (сполука 3.35) спостегігається значний протимікробний та протигрибковий ефект.

Уведення до структури відповідних 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів фрагменту 5-нітрофурану у всіх випадках супроводжується збільшенням активності по відношенню до всіх штамів бактерій.

Особливої уваги заслуговує 2-(5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N'-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідрозид (3.29), який за своєю протимікробною дією перевищує препарат порівняння хлоргексидин, а за своїм протигрибковим ефектом знаходиться на рівні флуконазолу. Заміна в молекулі (3.29) залишку 3-(5-нітрофуран-2-іл)алілідену на 5-нітро-2-фураліден (сполука 3.28) призводить до дещо меншого ефекту для штаму *Candida albicans*.

Варто відзначити, що введення до молекули 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозидів метилового або етилового радикалу за N₄-атомом 1,2,4-тріазолу в поєднанні із залишком 5-нітрофурану у всіх випадках зменшує протимікробну активність відносно штаму *Pseudomonas aeruginosa*.

4.4 Актопротекторна активність нових похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Наступним етапом роботи було дослідження актопротекторної активності 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних, а також встановлення залежності «хімічна будова – фармакологічна дія».

Досліди були проведені на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. При вивченні актопротекторної активності був використаний метод примусового занурення у воду з навантаженням 10% від ваги щура [156]. Навантаження фіксували у основи хвоста тварин. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-ти секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиноці у ємність з шаром води 60 см. Температура води складала 24-27 °С. Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння – рибоксин вводили внутрішньоочеревинно за 20 хв до початку занурення тварин в дозі 100 мг/кг. Сполуки вводилися в дозі 1/10 від ЛД₅₀ [66]. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які отримували внутрішньоочеревинно фізіологічний розчин за 20 хв до занурення.

Для співставлення актопротекторного ефекту досліджуваних сполук був використаний референс-препарат рибоксин, який проявляє актопротекторну дію, подовжуючи тривалість примусового плавання з навантаженням в межах 20,77-30,19% ($p \leq 0,05$). Також для порівняння актопротекторної дії рибоксину дослідили такий ефект у відомого актопротектора бемітила, який на даний час не зареєстрований як препарат в Україні, але проявляє свої властивості подовженням тривалості примусового плавання з навантаженням на 34,68% вище контролю (дод. В, табл. В.6).

Аналіз результатів експерименту показав, що для більшості досліджуваних сполук є характерною актопротекторна дія (дод. В, табл. В.6).

Так, 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.8, 2.11) проявляють в незначній мірі актопротекторний ефект, і їх активність дорівнює 2,12% та 5,24% відносно контролю. Сполука 2.10 взагалі не проявляє актопротекторної активності.

Однак, уведення метилового радикалу до циклу 1,2,4-тріазолу (сполука 2.9) супроводжується різким підвищенням актопротекторної дії (29,64%, $p < 0,05$), що в незначній мірі перевищує препарат порівняння – рибоксин (дод. В, табл. В.6).

Уведення алкільних радикалів за SH-групою до структури 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів в деяких випадках супроводжується зростанням актопротекторної дії майже в два рази. Так, для сполук 2.15 та 2.23 актопротекторна активність збільшується на 65,25% і 48,72% ($p < 0,05$) відповідно. У випадку сполук 2.17 та 2.19 результати актопротекторного ефекту наближуються до показнику препарату порівняння (33,41% та 20,20%, $p < 0,05$), а для сполук 2.21, 2.22, 2.28 взагалі спостерігається зниження працездатності (дод. В, табл. В.6).

Варто зазначити, що окиснення атому Сульфуру в молекулі 3-(гептилтіо)-5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазолу (2.23) призводить до суттєвого зниження, майже в два рази, актопротекторної дії (сполука 2.37), а для сполуки 2.39 навпаки відмічається збільшення активності на 32,86% (дод. В, табл. В.6).

При вивченні солей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот було встановлено, що практично всі сполуки даного класу підвищують актопротекторну дію. Особливої уваги заслуговує натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.51), який за своїм фармакологічним ефектом перевищує препарат порівняння рибоксин майже в 5 разів та підвищує показник витривалості на 169,04% ($p < 0,05$) (дод. В, табл. В.6).

Високу актопротекторну активність також мають сполуки 2.50, 2.52, 2.63, 2.67. Серед цих сполук суттєвий актопротекторний ефект (49,07%,

$p < 0,05$) проявляє калій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.50). Для сполук 2.59 та 2.64 виявлено зниження активності, що можна пояснити наявністю катіону піперидинію.

Встановлено, що відсутність радикалу за N_4 атомом 1,2,4-тріазолового циклу та уведення катіонів піперидинію або морфолінію (сполуки 2.59-2.60) не дає суттєвих результатів актопротекторної активності. Уведення до складу 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату метилового радикалу за N_4 -атомом 1,2,4-тріазолу приводить до підвищення актопротекторної дії, а його заміна на етиловий чи фенільний навпаки супроводжується зменшенням працездатності.

В більшості випадків наявність іонів калію або натрію підвищують актопротекторну дію піддослідних тварин, а наявність органічного залишку в більшості випадків навпаки зменшує активність сполук. Так, наявність катіонів піперидинію та морфолінію в 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаті призводить до зменшення активності до 11,15% (2.61) та 10,37% (2.62).

При фармакологічному скринінгу також було відмічено, що уведення катіонів калію або морфолінію в 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат не дає суттєвих результатів активності. Відповідно для цих сполук отримані результати 8,67% (2.54) та 16,87% (2.68). Але, при заміні катіону морфолінію на катіон піперидинію активність зростає майже в чотири рази в порівнянні з контрольною групою та має результат 114,09% ($p < 0,05$) (2.67).

4.5 Аналгетична активність деяких похідних 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Дослідження впливу нових похідних 1,2,4-тріазолу на центральний компонент ноцицептивної системи проводилось на моделі термічного

подразнення кінцівок – «гаряча пластина». Експеримент було проведено на групі білих нелінійних щурів обох статей вагою 160-230 г.

При визначенні початкового порогу больової чутливості досліджуваних речовин на моделі «гаряча пластина» як подразник використовувалась закріплена металева пластина з температурою 55 °С (дана температура підтримується за допомогою термостата) [24, 56]. Обчислюється час відповідної реакції в секундах (облизування лапок, виплигування, писк). Потім швидкість цієї ж реакції враховується після введення тваринам досліджуваної речовини, і її зміни виражаються у відсотках від вихідної.

Аналгетична активність визначається за здатністю досліджуваних речовин змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин порівняно з контрольними і виражається у відсотках. На моделі «гаряча пластина» аналгетичну активність розраховували за формулою:

$$AA = \frac{\Delta T_d - \Delta T_k}{\Delta T_k} \cdot 100\%,$$

де AA – аналгетична активність, %;

ΔT_d – різниця в латентному періоді відповідної реакції в групі дослідних тварин до та після уведення потенційного аналгетика;

ΔT_k – різниця в латентному періоді відповідної реакції в групі контрольних тварин до та після уведення розчинника.

Препарат порівняння анальгін та досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно у вигляді тонкодисперсної водної суспензії. Контрольна група щурів отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки та ізотонічний розчин натрію хлориду вводили в дозі 100 мг/кг, тобто 1 мл розчину на 100 г дослідної тварини в дозі 1/10 від ЛД₅₀.

Встановлено, що досліджувані сполуки вибірково проявляють аналгетичний ефект. Так, особливу увагу привертає метил 2-((5-(2-тієніл)-

2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (3.5), який знижує чутливість піддослідних тварин до термічного подразника на 836,67% ($p < 0,05$) (дод. В, табл. В.7). Наступною сполукою, яка представляє інтерес, є піперидиній 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.67), який показав результат аналгетичної дії на рівні 742,22% в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Також варто відзначити калій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.50), який проявляє аналгетичну активність на рівні 502,22% ($p < 0,05$), що підтверджує результати комп'ютерного прогнозу для даної сполуки (дод. В, табл. В.1). Всі інші досліджувані сполуки за своїм ефектом наближаються до анальгіню (2.23, 2.28, 2.39, 2.53, 2.61, 2.65, 3.6), проявляють незначну аналгетичну дію (2.15, 2.16, 2.21, 2.37, 2.54, 3.10, 3.16, 3.21, 3.22, 3.24) або взагалі в значній мірі підвищують чутливість тварин до подразника (2.22, 2.27, 2.51, 2.57, 2.59, 2.62, 2.64, 3.12). Результати аналгетичної активності досліджуваних сполук наведені в дод. В, табл. В.7.

Для сполук (2.50, 2.61, 3.5), які попередньо проявили себе як аналгетичні агенти, було проведено подальше дослідження аналгетичної активності (дод. В, табл. В.8).

Дослідження проведено на групі білих нелінійних щурів обох статей вагою 160-230 г. При вивченні аналгетичної активності була використана класична скринінгова модель «оцтовокислих корчів» [66]. Корчі викликали 0,6% розчином оцтової кислоти з розрахунку 0,1 мл на 10 г маси тварини, який вводили внутрішньоочеревинно через 10 хв після внутрішньоочеревинного уведення досліджуваних сполук (2.50, 2.67, 3.5). Кількість корчів підраховували через 15 хв після уведення оцтової кислоти протягом 30 хв.

Аналгетичну активність оцінювали за здатністю речовини зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контрольною, розрахунок вели за формулою:

$$AA = \frac{C_k - C_d}{C_k} \cdot 100\%,$$

де AA – аналгетична активність, %;

C_k – середня кількість корчів у контрольній групі;

C_d – середня кількість корчів у дослідній групі.

За результатами експерименту встановлено, що аналгетична дія досліджуваних сполук (2.50, 2.67, 3.5) складає 97,45%, 82,13% та 88,51% ($p < 0,05$) відповідно, що у всіх випадках перевищує препарат порівняння – анальгін, аналгетична активність якого складає 64,26%. Таким чином, сполуки (2.50, 2.67, 3.5) представляють інтерес для подальших доклінічних досліджень.

4.6 Обговорення результатів вивчення гіпоглікемічної активності похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Враховуючи дані літератури [14, 159] доцільно було провести подальші дослідження гіпоглікемічної активності 35 нових сполук, похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Гіпоглікемічну дію нових сполук оцінювали при внутрішньоочеревинному тесті толерантності до глюкози (ВЧТТГ), який відтворювали шляхом навантаження тварин глюкозою в дозі 2 г/кг від маси тіла щура [66]. В дослідях були використані білі нелінійні щури масою 160-230 г. Досліджувані сполуки розчиняли в дистильованій воді з розрахунку 1 мл розчину на 100 г тварини, а нерозчинні у воді сполуки стабілізували твіном-80 та вводили внутрішньоочеревинно. Через 30 хв з моменту навантаження визначали вміст глюкози в крові, який визначали глюкозооксидазним методом з використанням глюкометра «Accu Chek Active». В якості препарату порівняння було використано похідне сульфонілсечовини – глібенкламід.

Результати досліджень (дод. В, табл. В.9) були оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакету програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel) та «STATISTICA® for Windows 6.0» [61, 116].

Встановлено, що досліджувані сполуки по-різному впливають на рівень глюкози в крові піддослідних тварин. Чітких закономірностей «будова-гіпоклікемічна активність» не виявлено. Але особливої уваги заслуговують морфоліній 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.60) та морфоліній 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.62), які знижують рівень глюкози в крові на 51,48% ($p < 0,05$) і 41,24% ($p < 0,05$) відповідно.

Помірним гіпоглікемічним ефектом володіють сполуки (2.42, 2.50, 2.51, 2.68, 2.64, 3.7, 3.9, 3.10, 3.17, 3.20), які знижують рівень глюкози від 1,30-33,16%. Всі інші досліджувані сполуки навпаки призводять до підвищення рівня глюкози в крові дослідних тварин до 175,97% (дод. В, табл. В.9).

4.7 Антигіпоксична активність нових похідних 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Антигіпоксичну активність 37 нових похідних 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням шурів у скляні банки однакового об'єму (1330 мл) та герметично закривали і перевертали уверх дном та ставили у кювету з водою для попередження надходження повітря. В якості препарату порівняння в дослідженнях був використаний мексидол [4, 66].

Препарат порівняння мексидол та досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно у вигляді розчину для водорозчинних або у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, для нерозчинних сполук за 30 хв до початку експерименту. Дію кожної речовини вивчали на 7

тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Результати проведеного експерименту наведені в дод. В, табл. В.10.

Як і в попередньому випадку чітких закономірностей «будова-антигіпоксична дія» не було виявлено.

Однак, за результатами проведеного експерименту виявлено перспективні сполуки, які можуть знайти застосування в якості потенційних антигіпоксичних засобів.

Так, натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.51), 3-(гептилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.37) та 3-(гексилтіо)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолу (2.22) за своїм фармакологічним ефектом перевищують еталон порівняння мексидол на 16,64%, 13,42%, та 10,06% ($p < 0,05$) відповідно (дод. В, табл. В.10).

Помірним антигіпоксичним ефектом володіють сполуки (2.16-2.18, 2.21, 2.28, 2.33, 2.38, 2.39, 3.3, 3.6, 3.7, 3.9, 3.13, 3.18, 3.21, 3.23), які подовжують тривалість життя дослідних груп тварин від 100,64% до 123,62% відносно контролю, але не перевищують за своєю дією мексидол. Для всіх інших досліджуваних сполук не спостерігається антигіпоксична дія (дод. В, табл. В.10).

4.8 Обговорення депримууючої активності деяких синтезованих сполук

Наступним етапом роботи було дослідження впливу деяких похідних 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів на тривалість тіопентал натрієвого наркозу. Для реалізації поставленої мети був використаний антагонізм/синергізм досліджуваних речовин з тіопенталом натрію на щурах. У дослідженнях вивчався феномен потенціювання тіопентал натрієвого (30 мг/кг) наркозу новими похідними 1,2,4-тріазолу.

Досліди проводилися на інтактних білих нелінійних щурах різної статі вагою 90-210 г по 7 тварин в кожній групі. Водну суспензію похідних 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, стабілізовану твіном-80 (для не

розчинних у воді), та водний розчин (для розчинних у воді) сполук (в дозі 1/10 від LD₅₀ у розрахунку 1 мл розчину/суспензії на 100 г тварини) вводили *per os* за 1 год до уведення тіопенталу натрію. Про час дії тіопентал натрієвого наркозу судили за часом, протягом якого тварина знаходилась у боковому положенні, а точніше, з моменту втрати рефлексу перевертання. Як еталони порівняння були використані аміназин та кофеїн-бензоат натрію, що вводилися в дозі 10 мг/кг та 50 мг/кг відповідно [24, 25]. Дані експерименту наведені в (дод. В, табл. В.11).

Встановлено, що амоній 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.57) проявляє виражений антагонізм відносно тіопенталу натрію (-73,64%, $p < 0,05$), сила якого перевищує еталон порівняння кофеїн-бензоат натрію (-69,99%). Варто відзначити сполуки 2.63, 3.23, 3.24, які також проявляють виражений антагонізм відносно тіопенталу натрію (від -69,27% до -45,34 %, $p < 0,05$), але сила яких не перевищує референт препарат кофеїн-бензоат натрію. Тому можна дійти висновку, що уведення до структури досліджуваних сполук етилового замісника за N₄ атомом 1,2,4-тріазолу в більшості випадків позитивно впливає на стимуляцію ЦНС дослідних тварин.

Аналізуючи дані експерименту були виявлено речовини з виразною аналептичною дією, яка за ефективністю наближається до препарату порівняння – аміназину. Так, 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразид (3.21) та піперидиній 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.61) володіють депримууючою активністю та найвиразніше продовжують тривалість тіопентал-натрієвого сну на 174,27% та 170,45% ($p < 0,05$) (дод. В, табл. В.11). Таким чином, чітких закономірностей «структура-активність» у даному випадку не було виявлено.

4.9 Протитуберкульозна активність деяких естерів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Протягом останніх десятиліть у всьому світі, та особливо в Україні, різко погіршується епідемічна ситуація з туберкульозу. Незважаючи на накопичений досвід у боротьбі та профілактиці цього захворювання туберкульоз і на сьогоднішній день є однією з важливих проблем.

Одним із поширених видів мікобактерій є штам *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), який є збудником туберкульозу у великої рогатої худоби [154]. Причому даний штам може «перетинати» видовий бар'єр і служить причиною туберкульозу людини [172]. Тому пошук нових біологічно активних речовин з вираженою протитуберкульозною активністю є актуальним та має практичну значимість.

Дослідження протитуберкульозної дії проводились на кафедрі епізоотології та інфекційних хвороб Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету (завідувач кафедри, професор Ткаченко О. А.).

Культивування та накопичення біомаси досліджуваних штамів *M. bovis* проводили на яєчному живильному середовищі, яке за складом було ідентичним стандартному, виготовленому ДП «Ветеринарна медицина» (Харків, Україна). До середовища додавали відповідні естери 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.7, 3.11, 3.19) для отримання концентрацій 0,1%; 0,5%; 1%. Дослідження проводили зі встановленням двох рівнів рН: 6,5 та 7,1. Відмірювання необхідної кількості сполук (3.7, 3.11, 3.19) проводили згідно до ГОСТ 27025-86. Розчини готували згідно методик, описаних у ГОСТ 4212-76 та ГОСТ 4517-87. В якості препарату порівняння використовували ізоніазид. [153].

Висів мікобактерій 117 а варіанта, накопичених за температури культивування 3 °С, у кількості двох бактеріологічних петель проводили на скошене живильне середовище в 10 пробірок з наступною інкубацією в

термостаті (ТС-1/80 СПУ та ТСО-1/80 СПУ, Росія) впродовж трьох місяців за різних температур (3; 37 °С), зі щоденним спостереженням.

У виділених та накопичених мікобактерій вивчали тинкторіальні властивості, морфологічні ознаки, а також строки появи первинного росту, його інтенсивність і характер субкультури. Аналіз та оцінку колоній проводили за кількістю, величиною, формою, поверхнею, консистенцією, пігментоутворенням, прозорістю, блиском та емульгованістю у фізіологічному розчині. Тинкторіальні властивості мікобактерій визначали, готуючи мазки із колоній (культур), зафарбованих за методом Ціля–Нільсена та досліджуючи їх під імерсією мікроскопа SUNNY серії XS із цифровим мікроскопічним комплексом «Микмед-2-1600» (Санкт-Петербург, Росія). Морфологію мікобактерій визначали за довжиною, товщиною, формою, характером кінців клітин, зернистістю та розташуванням. Гравіметричні вимірювання виконували на лабораторних електронних аналітичних вагах моделі ESJ-200-4 (США).

Дані щодо впливу сполук 3.7, 3.11, 3.19 (у концентраціях 0,1, 0,5% та 1%) на культуральні властивості патогенного штаму *M. bovis* 100 пасажу при двох значнях рН та різних температурах наведені у дод. В, табл. В.12, табл. В.13, табл. В.14, табл. В.15.

Встановлено, що всі досліджувані сполуки володіють протитуберкульозною активністю, причому на її силу впливають як наявність замісників за N₄ атомом 1,2,4-тріазолу, так і умови проведення експерименту. При відсутності радикалу за N₄ атомом 1,2,4-тріазолу спостерігається найбільший туберкулостатичний ефект, а уведення метилового чи фенільного радикалів зменшує активність (дод. В, табл. В.12-В.15).

Так, особливої уваги заслуговує ізопропіл 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (3.7), який при концентрації 1% пригнічує ріст і розвиток патогенного штаму *M. bovis*, культивованого на середовищі з рН 7,1 та 6,5 за температур 37 °С або 3 °С. Протягом 90 діб спостерігається

відсутність росту колоній даного штаму мікобактерій, що свідчить про туберкулостатичну дію останнього (дод. В, табл. В.12-В.15).

Сполуки 3.11 та 3.19 при концентрації 1,0% також пригнічують ріст і розвиток патогенного штаму *M. bovis*, культивованого тільки за температури 37 °С з рН 6,5 або 7,1 відповідно (дод. В, табл. В.12-В.15), що свідчить про їх помірну туберкулостатичну дію.

4.10 Дослідження токсичних властивостей натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату

За результатами попереднього фармакологічного скринінгу було встановлено, що натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.51) має високі показники актопротекторної дії (підрозд. 4.4) [1, 33, 86]. Тому було проведено детальне дослідження токсичних властивостей останнього [38, 121].

Основні методичні прийоми токсикологічних дослідів були виконані на підставі робіт Прозоровського В. Б. [110] та Біленького М. Л. [7]. Оцінку гострої токсичності було проведено на безпородних білих щурах масою 180-240 г, яким натщесерце одноразово внутрішньоочеревинно вводили сполуку 2.51. Щури були отримані з розплідника Інституту фармакології і токсикології АМН України. Тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування, при природному світловому режимі «день-ніч» [66]. Дослідження проводили з урахуванням «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)» [13]. При дослідженні гострої токсичності кожну дозу випробовували на 2-х та 6-х тваринах. Термін подальшого спостереження склав 14 діб, протягом яких враховували характер і тривалість симптомів інтоксикації, терміни загибелі і кількість загиблих тварин від кожної введеної дози. Кількісні параметри гострої токсичності з уточненням характеристик потенційної небезпеки смертельного отруєння розраховували пробіт – аналізом [103].

При вивченні гострої токсичності натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.51) за методом Кербера були вибрані дози із інтервалом 200 мг/кг, відповідні розрахунки наведені в дод. В, табл. В.16.

Розрахунки проводили за формулою:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(zd)}{m},$$

де LD_{100} – доза сполуки, що вивчається, яка викликала досліджуваний ефект у всієї групи дослідних тварин;

z – середнє арифметичне з числа дослідних тварин, у яких спостерігається досліджувана реакція за впливу двох суміжних доз;

d – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

m – число тварин в кожній групі.

Стандартну помилку LD_{50} визначали за формулою Геддама. За методом найменших квадратів знаходили LD_{84} і LD_{16} .

$$S = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2}$$

Потім знаходили середню помилку середньосмертельної дози (довірчі межі), використовуючи формулу Геддама:

$$S_{LD_{50}} = \sqrt{\frac{Ksd}{n}},$$

де K – коефіцієнт 0,564;

S – стандарт розподілення;

d – інтервал між кожними двома суміжними дозами;

n – число тварин у групах.

Параметри гострої токсичності сполуки 2.51 також визначали методом пробіт-аналізу, а лінеаризацію кривої летальності за отриманих даних проводили методом найменших квадратів з використанням пакету програм Microsoft Office 2007 (Microsoft Excel).

Отримані дані були використані як базові для подальшого обчислення таких основних параметрів, як LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} , LD_{100} , які представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

**Параметри гострої токсичності
натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.51)**

LD_{16} , мг/кг	LD_{50} , мг/кг	LD_{84} , мг/кг	LD_{100} , мг/кг
2967,70	3255,99±135,19	3572,31	4336,12

На підставі отриманих експериментальних даних про відсоток загибелі тварин (дод. В, табл. В.17) побудована крива летальності, в якій відсоток смертності (сигмоїдна крива) трансформувалась в пробіт-пряму в координатах «пробіти – доза (мг/кг)» (рис. 4.1).

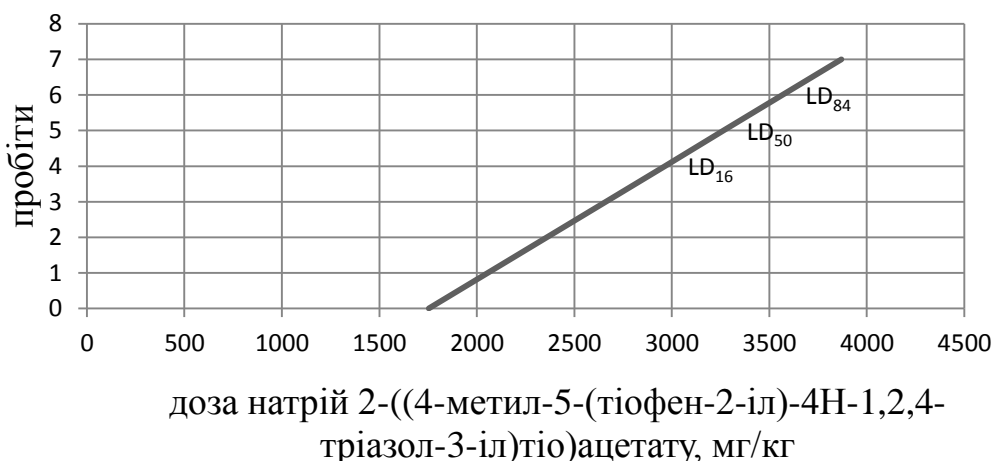


Рис. 4.1. Крива летальності за умов внутрішньоочеревинного уведення натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.51)

Для максимально повної токсикометричної оцінки натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.51) обчислювали наступні показники небезпеки: величина зворотна середньолетальної дози (абсолютна токсичність) – $1/LD_{50}$, діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії) – LD_{84}/LD_{16} , функція кута нахилу ефективної прямої (вареабельність смертельних доз) – S , сумарний показник шкідливості (токсичності) – $1/(LD_{50} \cdot S)$, тангенс кута нахилу кривої летальності – $\text{tg}\alpha$, а також інтегральний показник токсичності – $1/LD_{50} \cdot \text{tg}\alpha$ [103]. Екстраполяцію на людину токсикометричних параметрів, отриманих в експерименті, проводили за Ю. Р. Риболовлевим [117].

Слід зазначити, що встановлені в експерименті параметри гострої токсичності сполуки 2.51 на даному етапі доклінічного дослідження дозволяють отримати необхідну інформацію про співвідношення «ризик – користь» і прогнозувати при його медичному застосуванні можливості розвитку побічних реакцій токсичного генезу.

Наразі неможливо судити про безпеку оригінальної хімічної сполуки лише за величинами параметрів токсичності. Тому, надалі було розраховано ряд токсикометричних параметрів, які дозволяють характеризувати потенційний актопротекторний засіб, що досліджується, з точки зору його потенційної та реальної небезпеки у виникненні і розвитку гострого смертельного отруєння. Отримані при цьому дані наведені в табл. 4.4.

Аналіз отриманих параметрів безпеки дозволяє констатувати, що абсолютна токсичність натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.51) порівняно низька і складає $3,07 \cdot 10^{-4}$ мг/кг, при діапазоні смертельних доз 1,204. Аналіз та узагальнення даних експерименту показали, що в разі внутрішньоочеревинного уведення дана сполука являється нетоксичною, при цьому володіє вузькою зоною токсичної дії, про що свідчать незначна варіабельність смертельних доз ($S < 2$). Крім того, отримані в експерименті величини сумарного і інтегрального показників токсичності свідчать про те, що натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-

ілтію)ацетат (2.51) не має високої потенційної й, тим більше, реальної небезпеки виникнення розвитку смертельного отруєння за умов інтраперитонального уведення. Разом з тим у тварин, які вижили, явище інтоксикації швидко зникало через 48 год, а стан щурів був задовільний, шерстний покрив гладкий, блискучий, видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору, щури подвижні, охайні.

Таблиця 4.4

**Параметри, що характеризують небезпеку
виникнення гострого смертельного отруєння
натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатом (2.51)
за умов його одноразового уведення до організму щурів**

Показники	
Величина абсолютної токсичності, $1/LD_{50}$	$3,07 \cdot 10^{-4}$
Діапазон смертельних доз, LD_{84}/LD_{16}	1,204
Тангенс кута нахилу кривої летальності, $tg\alpha$	0,0033
Інтегральний показник токсичності, $1/LD_{50} \cdot tg\alpha$	$1,01 \cdot 10^{-6}$
Функція кута нахилу, S	1,097
Сумарний показник небезпечності, $1/(LD_{50} \cdot S)$	$2,8 \cdot 10^{-4}$

Таким чином, на основі визначених величин параметрів потенційної і реальної небезпеки виникнення або розвитку гострого смертельного отруєння можна зробити висновок, що сполука 2.51 при її одноразовому внутрішньоочеревинному уведенні білим щурам є абсолютно безпечною.

Для більш всебічного вивчення параметрів токсичності сполуки 2.51 була проведена екстраполяція токсичних доз, отриманих в експерименті, на людину з використанням констант біологічної активності (табл. 4.5).

Параметри токсичності
натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату,
які отримані методом екстраполяції експериментальних даних

LD ₁₆ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	LD ₈₄ , мг/кг	LD ₁₀₀ , мг/кг
467,29	512,68	562,49	682,76

Аналіз даних табл. 4.7 дозволяє судити про досить низьку вірогідність токсичної дії натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.51) для людини за умов його раціонального застосування.

4.11 Дослідження адаптогенної дії натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату

За результатами первинного фармакологічного скринінгу натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.51) проявив високі показники підвищення працездатності піддослідних щурів (дод. В, табл. В.6), крім того, дана сполука має низький показник токсичності (дод. В, табл. В.2) [1, 38]. Тому, було проведено дослідження адаптогенної та тонізуючої дії сполуки 2.51 на конях рисистих порід [33]. Результати експерименту наведені в дод. Д, в якому натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.51) наведено під шифром «СКП-31».

4.12 Розробка проекту «Методів контролю якості субстанції для виготовлення стерильних лікарських форм» для субстанції натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату

Для подальшого впровадження у медичну та ветеринарну практику натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату необхідне проведення аналітичних досліджень останнього. Методи контролю якості

субстанції складаються з наступних розділів: опис субстанції, розчинність, ідентифікація, прозорість розчину, кольоровість розчину, рН, кристалічність, кількісне визначення, супутні домішки, залишкові розчинники, вода, мікробіологічна чистота, упаковка, термін придатності (дод. Р).

За результатами досліджень біологічної активності отриманих речовин опубліковано 22 наукові роботи [1, 22, 26, 33, 37, 38, 86, 91, 92, 93, 95, 100, 105, 112, 119, 120, 121, 122, 124, 126, 138, 143, 149].

ВИСНОВКИ

1. За допомогою комп'ютерного PASS-скринінгу проведено теоретичне прогнозування можливої біологічної дії похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

2. Для більшості похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів досліджено гостру токсичність. Встановлено, що всі досліджувані сполуки відносяться до 4-го класу токсичності та є малотоксичними, а їх ЛД₅₀ знаходиться в межах від 314±55 мг/кг до 3060±420 мг/кг.

3. Вперше похідні 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів досліджені на наявність протимікробної, протигрибкової, актопротекторної, анагетичної, антигіпоксичної, гіпоглікемічної, депримууючої та протитуберкульозної активностей. Встановлені певні закономірності щодо впливу замісників досліджуваних сполук на показники біологічної дії.

4. За результатами фармакологічного скринінгу для поглибленого вивчення рекомендовано натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який має низькі показники токсичності та володіє високою актопротекторною дією.

5. Для натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату розроблено проект «Методів контролю якості» на субстанцію.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить інформацію щодо експериментального вирішення актуальної задачі сучасної фармації – пошуку нових малотоксичних біологічно активних речовин. Вперше проведено цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, які містять у своєму складі ядро тіофену. Для одержаних сполук встановлено будову, вивчено фізико-хімічні та біологічні властивості. На підставі встановлених закономірностей між хімічною будовою та фармакологічною дією синтезованих сполук виявлено перспективні сполуки, які представляють інтерес для подальших фармакологічних досліджень. Для поглиблених фармакологічних досліджень рекомендовано малотоксичну сполуку – натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат як потенційний актопротекторний засіб.

1. Проведений аналіз літературних та патентних джерел щодо методів синтезу та біологічної активності 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу показав, що незважаючи на багаточисельні публікації, пошук нових біологічно активних речовин у ряді 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних є актуальним та обґрунтованим.

2. Вперше синтезовані 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони, для яких проведено квантово-хімічні розрахунки та досліджені УФ-спектри поглинання в різних розчинниках, що дало змогу встановити наявність тіон-тіольної таутомерії, визначити реакційні центри досліджуваних речовин.

3. Вперше розроблено препаративні методи синтезу 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів, 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів, 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, ряду їх солей, естерів, гідразидів, гідразинокарботіоамідів та іліденгідразидів.

4. Показано, що взаємодія 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів з йодом у лужному середовищі перебігає з утворенням 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-

4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанив, а реакції окиснення атома Сульфуру гідроген пероксидом в ацетатній кислоті деяких 3-алкілтіо-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів є зручним варіантом отримання 3-алкілсульфоніл-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів.

5. Вперше з'ясовано закономірності гетероциклізації 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти під дією оцтового ангідриду або оксохлориду фосфору та розроблено альтернативні методики синтезу 5-(*R*-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів.

6. Будова синтезованих сполук у всіх випадках підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії, ЯМР-спектрометрії, хромато-мас-спектрометрії, а в деяких випадках зустрічним синтезом та рентгеноструктурним аналізом. Індивідуальність всіх сполук доведено методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників.

7. За допомогою комп'ютерної програми PASS Online спрогнозовано можливі види біологічної дії молекул на основі 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що дало можливість встановити доцільність проведення подальших біологічних випробувань.

8. Вперше 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони та їх похідні досліджені на гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, актопротекторну, анагетичну, гіпоглікемічну, антигіпоксичну, депримуєчу та протитуберкульозну активності. Встановлено, що всі досліджувані сполуки відносяться до 4-го класу токсичності та являються малотоксичними (ЛД₅₀ знаходиться в межах від 314±55 мг/кг до 3060±420 мг/кг), також виявлено певні закономірності щодо впливу замісників досліджуваних сполук на показники біологічної дії.

9. За результатами фармакологічного скринінгу для поглибленого вивчення рекомендовано натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який має низькі показники токсичності, володіє високою актопротекторною та антигіпоксичною дією, для якого розроблено проект «Методів контролю якості» на субстанцію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актопротекторна активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот / Саліонов В. О., Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Запорозж. мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 51–53.
2. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований : [пер. с англ.] / А. Альберт, Е. Сергент. – М. : Химия, 1964. – 180 с.
3. Анксиолітична активність солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл)метил-4-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот / Пругло Є. С., Гоцуля А. С., Панасенко О. І. [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3. – С. 23–27.
4. Антигіпоксична активність алкілпохідних 5-(адамantan-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіону / Пругло Є. С., Одинцова В. М., Сафонов А. А. [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2013. – № 3 (78). – С. 98–100.
5. Антигіпоксична активність солей 2-(5-(адамantan-1-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Одинцова В. М., Пругло Є. С., Гоцуля А. С. [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 2 (83). – С. 94–96.
6. Бейтс Р. Определение рН. Теория и практика / Р. Бейтс. – Л. : Химия, 1972. – 400 с.
7. Беленький М. Л. Элементы количественного анализа фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – Л. : Гос. изд-во мед. лит., 1963. – 152 с.
8. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул / Л. Беллами ; пер. с англ. В. М. Акимова ; под ред. Ю. А. Пеншина – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Иностран. лит., 1963. – 590 с.
9. Берштейн И. Я. / Спектрометрический анализ в органической химии // И. Я. Берштейн, Ю. Л. Каминский. – Л. : Химия. – 1986. – 200 с.
10. Бігдан О. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, які містять фторфенільні замісники: дис. ... канд. фармац. наук. – Запоріжжя, 2015. – 205 с.

11. Большаков Т. Ф. Ультрафиолетовые спектры гетероорганических соединений // Большаков Т. Ф., Ватаго В. С., Агрест Ф. Б. – Л. : «Химия», 1969. – 504 с.
12. Бранд Дж. Применение спектроскопии в органической химии / Дж. Бранд, Г. Эглинтон. – М. : Мир, 1967. – 280 с.
13. Буров Ю. В. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP) / Ю. В. Буров, И. В. Березовская, Т. И. Золотарева // Руководящий нормативный документ. – М., 1992. – 81 с.
14. Вивчення гіпоглікемічної активності похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло, І. М. Білай, Р. О. Щербина А. Г. [та ін.] // Фармац. журн. – 2011. – № 1. – С. 74–78.
15. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації / Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Широбоков [та ін.]. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
16. Визначення констант іонізації солей, похідних 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Авраменко А. І., Каплаушенко А. Г. [та ін.] // Фармац. журн. – 2014. – № 1. – С. 74–80.
17. 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.
18. Властивості нових солей 2-(5-(адамantan-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот у тесті толерантності до глюкози / В. М. Одинцова, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 9–11.
19. Влияние новых солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1H-пурин-7(6H)-ил)метил)-4-фенил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты на уровень сахара в крови крыс в тесте толерантности к глюкозе /

Пругло Е. С., Гоцуля А. С., Панасенко А. И. [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 4. – С. 41–43.

20. Ворошило Ю. В. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 3-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-5-тіолу / Ю. В. Ворошило, О. І. Вовнянко, Р. О. Щербина // Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я», 26-27 берез. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 73.

21. Ворошило Ю. В. Синтез та біологічна активність похідних 3-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-5-тіолу / Ворошило Ю. В. // Матеріали III регіон. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук», 29 листоп. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 166.

22. Вплив концентрації ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та рН середовища 7,1 на культивування патогенних *M.bovis* за температури 37 °С / Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. [та ін.] // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Современные научные достижения – 2014». – Прага, 2014. – Т. 29. – С. 72–75.

23. Вульфсон Н. С. Масс-спектры органических соединений / Н. С. Вульфсон, В. Г. Заикин, А. И. Микая. – М. : Химия, 1986. – 312 с.

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

25. Гацура В. В. Фармакологические агенты в экспериментальной медицине и биологии / В. В. Гацура, А. С. Саратиков. – Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1977. – 155 с.

26. Гіпоглікемічні властивості солей 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Є. С. Пругло, В. О. Саліонов, Б. А. Самура [та ін.] // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2014. – № 42. – С. 390–395.

27. Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу / І. М. Білай, А. Ю. Галушко, І. В. Гнітько [та ін.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 15–17.
28. Гіпо- β -ліпопротеїдемічні властивості нових заміщених 1,2,4-тріазолу / Пругло Є. С., Білай І. М., Парченко В. В. [та ін.] // Укр. наук.-мед. молодіжний журн. – 2009. – № 3. – С. 19–21.
29. Гостра токсичність S-заміщених 5-(піридин-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / С. М. Куліш, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, О. О. Свинтозельський // Запорозж. мед. журн. – 2007. – № 4. – С. 151–153.
30. Гостра токсичність нових похідних 4-R-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону / Є. С. Пругло, Р. О. Щербина, А. Г. Каплаушенко [та ін.] // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина : матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клінічної фармакології, присвяч. 90-річчю проф. О. О. Столярчука, 10-11 листоп. 2010 р. – Вінниця, 2010. – С. 152–153.
31. Дайер Джон Р. Приложения абсорбционной спектроскопии органических соединений / Джон Р. Дайер. – М. : Химия, 1970. – 164 с.
32. Державна Фармакопея України / Держ. П-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., 1 допов. – Х. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
33. Дослідження адаптогенної та тонізуючої дії похідного 5-тієніл-1,2,4-тріазол-ілтіо ацетатної кислоти / В. О. Саліонов, А. В. Березовський, Є. С. Пругло [та ін.] // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2015. – № 43. – С. 247–254.
34. Дослідження актопротекторної активності похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу / Щербина Р. О., Капелянович Є. В., Панасенко О. І. [та ін.] // Одеський мед. журн. – 2014. – № 6 (46). – С. 19–22.
35. Дослідження аналгетичної активності похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу / Капелянович Є. В., Щербина Р. О., Пругло Є. С. [та ін.] // Фармац. журн. – 2014. – № 6. – С. 100–104.

36. Дослідження гепатопротекторної активності при експериментальному гепатиті під впливом похідних 1,2,4-тріазолу / І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, В. В. Парченко [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2014. – № 2 (15). – С. 57–59.

37. Дослідження гіпоглікемічної активності солей 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Пругло Є. С. // Матеріали міжнародної наук.-практ. конф. «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та в країнах ближнього зарубіжжя». – К., 2012. – С. 94–95.

38. Дослідження гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, що проявляє актопротекторну дію / Є. С. Пругло, В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Одеський мед. журн. – 2015. – № 1 (147). – С. 17–21.

39. Дослідження гострої токсичності 3-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-5-тіолів в експерименті на щурах / Є. С. Пругло, Р. О. Щербина, Т. В. Панасенко [та ін.] // Український біофармац. журн. – 2015. – № 2 (37). – С. 34–37.

40. Дослідження залежності анальгетичної активності від хімічної структури в ряду 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-тріазолу / В. В. Шикова, Б. А. Самура, О. І. Панасенко [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 130–132.

41. Дослідження протимікробної та протигрибкової дії нових похідних 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду / Щербина Р. О., Пругло Є. С., Книш Є. Г., Панасенко О. І. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2012. – № 2, додаток. – С. 232.

42. Дослідження рістстимулюючої активності похідних 1,2,4-тріазолу на прикладі насіння соняшника простого / Аксьонова І. І., Щербина Р. О., Панасенко О. І. [та ін.] // Український біофармац. журн. – 2014. – № 6. – С. 78–82.

43. Дослідження тіон-тіольної таутометрії 5-(піридин-2-іл)-4Н-1, 2, 4-тріазол-3-тіону та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1, 2, 4-тріазол-3-тіону / Куліш

С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І. [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 113–117.

44. Дьячкова К. А. Синтез та дослідження властивостей алкіл- та арилпохідних 5-R-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіолу / Дьячкова К. А. // Матеріали III регіон. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» 29 листоп. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 166.

45. Дьячкова К. А. Синтез та дослідження властивостей 7-((3-тіо-4-метил-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)теофіліну / Дьячкова К. А. // Збірник тез доповідей II Регіон. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» 21 груд. 2013 р. – Запоріжжя, 2013. – С. 8–9.

46. Експериментальне вивчення гіпохолістеринемічної дії деяких заміщених 1,2,4-тріазолу / Є. С. Пругло, І. М. Білай, А. І. Білай [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2009. – № 2. – С. 103-106.

47. Електронні спектри вбирання та дослідження тіон-тіольної таутомерії похідних 4-г-3-(тіофен-2-іл)-1н-1,2,4-тріазол-5(4н)-тіону / Саліонов В. О., Буряк В. П., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2012. – № 3. – С. 57–60.

48. Застосування препарату «Авесстим» для підвищення ефективності вакцинопрофілактики та вплив препарату на резистентність курчат / Бушуєва І. В., Березовський А. В., Книш Є. Г. [та ін.] // ScienceRise. – 2014. – Т. 4. – № 1 (4). – С. 94–97.

49. Зефирова Ю. В. Сокращенные межмолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах / Зефирова Ю. В. // Кристаллография. – 1997. – Т. 42, № 5. – С. 936–958.

50. Издепський В. Й. Перспективи застосування препаратів триазолу в ветеринарній медицині / Издепський В. Й., Киричко Б. П., Пархоменко Л. І. // Науковий вісник ветеринарної медицини. – 2010. – № 4 (76). – С. 62–66.

51. Імуномодельююча дія препарату триазолінового ряду щодо імунізації щенят у порівнянні з фоспренілом / Ільїна О. В., Селезньова А. М., Парченко В. В., Каплаушенко А. Г. // Ветеринарні науки : зб. наук. праць Луганського Нац. аграрного ун-ту. – Луганськ, 2008. – № 92. – С. 92–96.

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

53. Каплаушенко А. Г. Вивчення протитуберкульозної дії нових ацилгідрозидів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко // Медична хімія. – 2013. – № 4 (57). – С. 71–73.

54. Каплаушенко А. Г. Дослідження зі створення нового оригінального вітчизняного лікарського засобу на основі 1,2,4-тріазолу // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. – № 2 (3). – С. 115–118.

55. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону : дис. ... д-ра фармац. наук / А. Г. Каплаушенко. – Запоріжжя, 2012. – 396 с.

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

57. Князевич П. С. Исследование илиденпроизводных 1-((5-(гидразинилметилтио)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-ил)метил)-3,7-диметил-1H-пурин-2,6(3H, 7H)-диона / Князевич П. С., Гоцуля А. С. // Материалы II междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» 23-24 апреля 2015 г. – Алматы, 2015. – С. 131–132.

58. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / под. ред. В. Н. Коваленко. – К. : Морион, 2012. – 2320 с.

59. 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. – 2006. – Т. 2, вип. 8. – С. 112-114.

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

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

62. Левіч С. В. Синтез та фізико-хімічні властивості S-заміщених похідних 3-бензил-8-метил-7-[(4-феніл-5-тіо-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)метил]-ксантину / Левіч С. В., Шкода О. С., Александрова К. В. // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 54–58.

63. Ли Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций / Ли Дж. ; [пер. с англ. В. М. Демьянович]. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 456 с.

64. Линева А. Физиологические показатели нормы животных / Линева А. : справочник. – М. : Аквариум ЛТД, К. : ФГУИППВ, 2003. – 256 с.

65. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [15-е изд.], перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Изд-во Новая Волна», 2005. – 1200 с.

66. Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / під ред. А. В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.

67. Міколасюк О. О. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 7-((3-тіо-4-феніл-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)теофіліну / Міколасюк О. О. // Збірник тез доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014», 15-16 травня. – Запоріжжя, 2014. – С. 181.

68. Наказ МОЗ від 05.04.2007 № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://zakon.nau.ua/doc/?code=v0167282-07>.

69. Нейропротективна активність S-похідних 1,2,4-тріазолу / Р. О. Щербина, В. В. Парченко, С. В. Павлов [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 94–97.

70. Общая органическая химия. Т 8 : Азотистые гетероциклы / под. ред. Н. К. Кочеткова. – М. : Химия, 1995. – 443 с.

71. Одинцова В. М. Гостра токсичність 2-(5-(адамantan-1-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) оцтових кислот та їхніх похідних солей / В. М. Одинцова, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 64–66.

72. Отримання ряду потенційних фармакологічно активних сполук на основі 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів / О. А. Бігдан, А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Український біофармац. журн. – 2012. – № 4 (21). – С. 56–61.

73. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу: дис. ... д-ра фармац. наук. – К., 2005. – 396 с.

74. Парченко В. В. Біологічна активність заміщених 3-тіо- та 3-тіо-4-аміно-1,2,4-тріазолу / Парченко В. В. // Матеріали міжнародної науково-практичної інтернет конференції SWorld «Modern directions of theoretical and applied researches 2015» 17-29 берез. 2015 р. – Режим доступу: <http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/veterinary-medicine-and-pharmaceuticals-115/pharmaceutical-chemistry-and-pharmacognosy-115/24751-115-205>.

75. Парченко В. В. Противірусна активність похідних 1,2,4-тріазолу / Парченко В. В. // Фармац. журн. – 2011. – № 3. – С. 49–53.

76. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. д-ра фармац. наук. – Запоріжжя, 2014. – 683 с.

77. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану: Дис. канд. фармац. наук. – К., 2006. – 207 с.

78. 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.

79. Пат. 36330 Україна, МПК 2006 C07D 249/00 A61K 31/41. Похідні 1,2,4-тріазолу, що виявляють противірусну активність по відношенню до вірусів курячих ембріонів / Книш Є. Г., Парченко В. В., Панасенко О. І. [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № у 2008 05224 ; заявл. 22.04.08 ; опубл. 27.10.08, Бюл. № 20.

80. Пат. 37922 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41 A61K 9/00. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що має антигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями, та його лікарські форми / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лукянчук, С. Я. Рензяк [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2008 09797 ; заявл. 28.07.08 ; опубл. 10.12.08, Бюл. № 23.

81. Пат. 37927 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє антиоксидантну і детоксикуючу активності / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лукянчук, О. І. Панасенко [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2008 09816 ; заявл. 28.07.08 ; опубл. 10.12.08, Бюл. № 23.

82. Пат. 50129 Україна, МПК 2009 C07D 249/08 (2006.01) A61K31/41. Похідні 1,2,4-тріазолу, що виявляють протитуберкульозну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Парченко В.В. [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № у 2009 12672 ; заявл. 07.12.09 ; опубл. 25.05.10, Бюл. № 10.

83. Пат. 75996 Україна, МПК 2012.01. Похідні 1,2,4-тріазолів, що проявляють аналгетичну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, Є. С. Пругло [та ін.]. – № у 2012 05358 ; опубл. 25.12.12, Бюл. № 24.

84. Пат. 77604 Україна, МПК (2013.01) C07D 249/00 A61K 31/00. Похідна 1,2,4-триазолу, яка проявляє актопротекторну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Пругло Є. С. [та ін.] ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2012 08061 ; заявл. 02.07.12 ; опубл. 25.02.13, Бюл. № 4.

85. Пат. 80291 Україна, МПК A01N 43/653 (2007.01) C07D 249/12 (2007.01). Кристалічна модифікація її 2-[2-(1-хлорциклопропіл)-3-(2-хлорфеніл)-2-гідроксипропіл]-2,4-дигідро-3н-1,2,4-триазол-3-тіону, спосіб її одержання та мікробіцидний засіб / Оленік Брітта, Хазенакк Карін, Фермеєр Рональд [та ін.]. – № а 2005 01648 ; заявл. 10.07.03 ; опубл. 10.09.07, Бюл. № 14.

86. Пат. 86723 Україна, МПК 2013.01 C07D 249/00, A61K31/00. Похідні 3-тіо-1,2,4-триазолу, що проявляють актопротекторну активність / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. О. Саліонов; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № у 2013 08222 ; заявл. 01.07.13 ; опубл. 10.01.13, Бюл. № 1.

87. Пат. 88008 Україна, МПК (2014.01) C07D 249/00, A61K 31/41 (2006.01). 3-(феноксиметил)-5-(пропілтіо)-1Н-1,2,4-триазол, що виявляє актопротекторну активність / Кучерявий Ю. М., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № у 2013 11772 ; заявл. 07.10.13 ; опубл. 25.02.14, Бюл. № 4.

88. Пат. 88316 Україна, МПК (2014.01) C07D 249/00 A61K 31/41 (2006.01). Піперидин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4,-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє актопротекторну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № у 2013 11770 ; заявл. 07.10.13 ; опубл. 11.03.14, Бюл. № 5.

89. Пат. 88441 Україна, МПК (2014.01) C07D 249/00 A61K 31/41 (2006.01). Метил 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, що виявляє антигіпоксичну активність / Самелюк Ю. Г.,

Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № у 2013 13373 ; заявл. 18.11.13 ; опубл. 11.03.14, Бюл. № 5.

90. Пат. 89313 Україна, МПК А61К 31/4196, А61К 9/06. Препарат комплексний для лікування гнійних ран у тварин «Креміфузол» / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Парченко В. В. [та ін.]. – № у 2013 14658 ; заявл. 16.12.13 ; опубл. 10.04.14, Бюл. № 7.

91. Пат. 90010 Україна, МПК С07D 249/00, А61К 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, які проявляють актопротекторну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Пругло Є. С. [та ін.]. – № у 201313935 ; заявл. 02.12.13 ; опубл. 12.05.14, Бюл. № 9.

92. Пат. 92681 Україна, МПК С07D 249/00, А61К 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, які проявляють антигіпоксичну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Пругло Є. С. [та ін.]. – № у 201403557 ; заявл. 07.04.14 ; опубл. 26.08.14, Бюл. № 16.

93. Пат. 93722 Україна, МПК 2014.01 С07D 249/00, А61К31/00. Похідне 3-тіо-1,2,4-тріазолу, що проявляє туберкулостатичну дію / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. О. Саліонов [та ін.]. – № у 2014 05269 ; заявл. 19.05.14 ; опубл. 10.10.14, Бюл. № 19.

94. Пат. 96415 Україна, МПК (2015.01) С07D 249/00 А61К 31/00. 3-(алкілтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазоли, що проявляють протимікробну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Сафонов А. А. [та ін.] ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2014 07645 ; заявл. 07.07.14 ; опубл. 10.02.15, Бюл. № 3.

95. Пат. 97868 Україна, МПК 2014.01 С07D 249/00, А61К31/00. Похідне 5-тієніл-1,2,4-тріазол-3-тіону, що проявляє туберкулостатичну дію / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. О. Саліонов [та ін.]. – № у 2014 10784 ; заявл. 02.10.14 ; опубл. 10.04.15, Бюл. № 7.

96. Пат. 98156 Україна, МПК (2015.01) С07D 249/00 А61К31/00. 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(2-нітробензил-

іден)ацетогідразид, який проявляє антигіпоксичну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Пругло Є. С. [та ін.] ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2014 08467 ; заявл. 25.07.14 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

97. Пат. 98158 Україна, МПК (2015.01) С07D 249/00, А61К 31/00. Фторфенілпохідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють аналгетичну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Пругло Є. С. [та ін.] ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2014 08469 ; заявл. 25.07.14 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

98. Пат. 99119 Україна, МПК (2015.01) С07D 249/00, А61К 31/00. N'-(2-(5-((теофілін-7-іл)метил)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетил)ізонікотиногідрозид, що проявляє протитуберкульозну активність / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. С. Гоцуля [та ін.]. – № у 2014 09926 ; заявл. 10.09.14 ; опубл. 25.05.15, Бюл. № 10.

99. Пат. 100043 Україна, МПК 2012.01 С07D 401/04, С07D 405/04 С07D 249/12, А61К31/4439, А61К31/4196, А61Р 25/00. Сполука 5-(2-(2-(2-гідроксибензоіл)гідразоно)етилтіо)-3-феніл-1Н-1,2,4-триазол-1-іум хлорид, що проявляє нейропротекторну активність / А. Г. Каплаушенко, В. В. Парченко, О. І. Панасенко [та ін.]. – № а 2010 10827 ; заявл. 08.09.10. ; опубл. 12.11.12, Бюл. № 21.

100. Пат. 105273 Україна, С07D 249/00, А61К 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють аналгетичну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Пругло Є. С. [та ін.] – № у 2015 09065 ; заявл. 21.09.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5.

101. Пат. 109099 Україна, МПК С07D 249/08, С07D 249/12 С07D 413/06, А01N 43/653. Солі s-похідних 1,2,4-триазолів, що стимулюють ріст насіння соняшнику / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Щербина Р. О. [та ін.]. – № а 2014 11646 ; заявл. 27.10.14 ; опубл. 10.07.15, Бюл. № 13.

102. Пат. 2561674 Росія, МПК⁷ А61К 31/41, С07D 249/00. Ветеринарний противовірусний препарат / Книш Е. Г., Панасенко А. И., Парченко В. В. – № 2014102571/15 ; заявл. 27.01.14 ; опубл. 27.08.15.

103. Платонов А. Г. Дозовая зависимость постлучевой гибели. Расчет полулетальной дозы LD_{50} методом пробит-анализа / А. Г. Платонов, М. Я. Ахалая. – М. : МГУ, биологический факультет. Кафедра биофизики, 2006. – 33 с.

104. Повышение продуктивности перепелов (*coturnix japonica*) синтетическими производными 1,2,4-триазола / Линник В. С., Пархоменко Л. И., Аль Нури Ахмед [та ін.] // Науковий вісник. – Л., 2011. – Т. 13, № 4 (50). – С. 173–177.

105. Поиск новых биологически активных веществ в ряду 5-гетерил-4-алкил-, арил-, амино-1,2,4-триазол-3-тионов / Парченко В. В., Сафонов А. А., Салионов В. А. [та ін.] // Инновационные процессы в лекарствоведении : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 30-летию фармац. ф-та Ярославской гос. мед. академии, 18-19 дек. 2012 г. – Ярославль, 2012. – С. 235–236.

106. Порівняльна оцінка залежності фармакологічної дії від хімічної будови похідних 1,2,4-триазолу / І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, А. Г. Каплаушенко [та ін.] // Фармац. журн. – 2012. – № 3. – С. 75–80.

107. 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.

108. Пошук біологічно активних сполук серед S-заміщених 5-R₁-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів / В. М. Одинцова, А. А. Сафонов, Р. О. Щербина [та ін.] // Матеріали III Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Хімія природних сполук». – Т., 2012, – С. 162.

109. Пошук речовин з аналгетичною дією в ряду похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу / Щербина Р. О., Пругло Є. С., Панасенко О. І. [та ін.] // Materiały X międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Perspektywiczne opracowania są nauką i technikami – 2014» 07-15 listopada 2014 roku. – Przemysl, 2014. – С. 37–38.

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

111. Протизапальна активність солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-*R*-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти / А. С. Гоцуля, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 60–62.

112. Протимікробна активність іліденгідразидів 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-іл)-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармаком. – 2014. – № 2. – С. 85–90.

113. Протимікробна та протигрибкова активність солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилен)-4-*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот / Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. [та ін.] // *Materialy X międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Aktualne problemy nowoczesnych nauk – 2014»*, 07-15 czerwca 2014 r. – Przemysl, 2014. – P. 32–33.

114. Пругло Є. С. Гостра токсичність похідних 5-тіозаміщених 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-етил-(4-*H*)-1,2,4-тріазолу / Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 88–92.

115. Райхардт К. Растворители и эффекты среды в органической химии : пер. с англ. – М. : Мир, 1991. – 763 с.

116. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

117. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Журнал АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

118. Сайдов Т. В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Т. В. Сайдов, О. В. Свердлов. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1980. – 136 с.

119. Саліонов В. О. Дослідження аналгетичної активності нових похідних 5-(тіофен-2-іл)-(4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Пругло Є. С. // Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015» – Запоріжжя, 2015. – С. 163.

120. Саліонов В. О. Дослідження аналгетичної активності похідних 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Пругло Є. С., Вовнянко О. І. // Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я». – Запоріжжя, 2015. – С. 91–92.

121. Саліонов В. О. Дослідження гострої токсичності натрій 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, що проявляє актопротекторну дію / Саліонов В. О., Пругло Є. С. // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014». – Запоріжжя, 2014. – С. 191.

122. Саліонов В. О. Протигрибкова та протимікробна активність 3-алкілтіо-4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазолів / Саліонов В. О. // Матеріали III регіональної наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених з всеукраїнською участю «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук». – Запоріжжя, 2014. – С. 201–202.

123. Саліонов В. О. Синтез нових похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які містять тіофеновий цикл / Саліонов В. О. // Materials of the XII international scientific and practical conference «Areas of scientific thought – 2015-2016». – Sheffield, 2016. – Т. 14. – С. 31–35.

124. Саліонов В. О. Синтез та біологічна активність нових похідних 4-R-3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5(4Н)-тіону / Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів «Медицина та фармація XXI століття – крок у майбутнє». – Запоріжжя, 2012. – С. 218.

125. Саліонов В. О. Синтез та фізико-хімічні властивості 5-(тіофен-2-іл)-4-R-3-алкілтіо-4Н-1,2,4-тріазолів / Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Матеріали 9-ї міжнар. наук.-практ конф. «Наука та інновації – 2013». – К., 2013. – С. 39–40.

126. Саліонов В. О. Синтез, фізико-хімічні властивості та дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу, які містять ядро тіофену / Саліонов В. О. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 19–24.

127. Саліонов В. О. Синтез, фізико-хімічні властивості 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей / В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Укр. біофармац. журн. – 2012. – № 5/6. – С. 114–117.

128. Самелюк Ю. Г. Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл,(3, 4, 5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики. – 2015. – № 3. – С. 57–60.

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

130. Самелюк Ю. Г. Синтез та фізико-хімічні дослідження гідрозидів та іліденгідрозидів 2-5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Фармац. журн. – 2013. – № 4. – С. 66–71.

131. Самелюк Ю. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетатних кислот та їх естерів / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2013. – № 2. – С. 125–128.

132. Саноцкий И. В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И. В. Саноцкий. – Медицина. – 1975. – 343 с.

133. Свердлова О. В. Электронные спектры в органической химии / О. В. Свердлова. – Л. : Химия, 1985. – 248 с.

134. Серрей А. Справочник по органическим реакциям / пер. с англ. М. Н. Ефимова, О. Н. Камышан и Э. М. Бамдас; под редакцией и с дополнениями докт. хим. наук Н. С. Вульфсона. – 2-е издание, уточнённое и дополненное. – М. : Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1962. – 300 с.

135. 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.

136. Сильверстейн Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Т. Баслер, Т. Моррил. – М. : Мир, 1977. – 590 с.

137. Синтез амідів і гідразидів 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.

138. Синтез, біологічна активність та фізико-хімічні властивості похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В. О. Саліонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації. – Луганськ, 2012. – С. 353.

139. Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатної кислоти / А. С. Гоцуля, О. О. Міколасюк, О. І. Панасенко [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 1 (82). – С. 91–94.

140. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-бензил-8-(5-меркапто-4-феніл-[1,2,4]-тріазол-3-ілметилтіометил)-ксантину та його s-заміщених

похідних / К. В. Александрова, О. С. Шкода, С. В. Левіч [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2015. – № 2. – С. 49–54.

141. Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил- та 4-амінопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В. В. Парченко, В. Є. Єрохін, О. І. Панасенко, Е. Г. Книш // Запороз. мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 83–87.

142. Синтез солей s-триазоло-1,3-тіазинію й тіазоло-s-триазолію електрофільною бромциклізацією алкенільних тіоетерів 3-меркапто-1,2,4-тріазолу / Усенко Р. М. Соломон Н. І., Сливка М. В. [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія. – 2013. – № 2 (30). – С. 71–75.

143. Синтез та актопротекторна активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти / Саліонов В. О., Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Матеріали ІІІ всеукр. наук.-практ. конф. «Хімія природних сполук». – Т., 2012. – С. 167–168.

144. Синтез та вивчення біологічних властивостей S-похідних 5-R-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тіону / Щербина Р. О., Єрохін В. С., Куліш С. М. [та ін.] // Тези другої всеукр. наук. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення», 18-20 бер. 2008 р. – Донецьк, 2008. – С. 94.

145. Синтез та фізико-хімічні властивості гідразидів 2-4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Федоренко О. С. // Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Современные научные достижения – 2014». – Прага, 2014. – Т. 31. – С. 37–39.

146. Синтез та фізико-хімічні властивості деяких похідних 7-((3-тіо-4R-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)теофіліну / А. С. Гоцуля, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармац. журн. – 2014. – № 6. – С. 43–52.

147. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность производных 5-R₁-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-тіонов / А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш,

В. В. Парченко [и др.] // Клінічна фармація в Україні : матеріали VII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Х., 2007. – С. 81.

148. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність S-похідних 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-тріазол-3-тіону / Кучерявий Ю. М., Миколасюк О. О., Гоцуля А. С., Панасенко О. І. // Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини : тези доп. – О., 2012. – С. 104.

149. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості іліденгідрозидів 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Поліщук Н. М., Коржова А. С. [та ін.] // Матеріали 9-ї міжнар. наук.-практ конф. «Наука та інновації – 2013». – К., 2013. – С. 37–38.

150. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу / В. О. Саліонов, А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Хімічні проблеми сьогодення. – Донецьк, 2012. – С. 230.

151. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіону / Парченко В. В., Каплаушенко А. Г., Куліш С. М. [та ін.] // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених, присвяч. 140-річчю з дня народж. д-ра фармац. та хім. наук, проф. М. О. Валяшка, 21 квіт. 2011 р. – Х., 2011. – С. 23.

152. Сугак О. А. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-(алкілтіо)-4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазолів / Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 21–24.

153. Ткаченко О. А. Поліморфізм і мінливість *M. bovis* швидко- та повільнорослих штамів / О. А. Ткаченко, М. В. Білан, В. В. Зажарський [та ін.] // Ветеринарна медицина України. – 2009. – № 3. – С. 30–33.

154. Ткаченко О. А. Швидкоростучі *M. bovis* у проблемі туберкульозу / О. А. Ткаченко // Ветеринарна медицина України. – 2004. – № 7. – С. 14–17.
155. Тонкошарова хроматографія // Державна Фармакопея України / Держ. підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-вид. – Х. : РІРЕТ, 2001. – С. 41–44. – Доп. 1. – 2004. – С. 1.
156. Фармакологическая коррекция утомления / [Ю. Г. Бобков, В. И. Виноградов, В. Ф. Катков и др.]. – М. : Медицина, 1984. – 208 с.
157. Штерн Э. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии / Э. Штерн, К. Тиммонс. – М. : Мир, 1974. – 295 с.
158. Щербина Р. О. Аналіз фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу / Р. О. Щербина // Укр. біофармац. журн. – 2014. – № 4 (32). – С. 145–148.
159. Щербина Р. О. Дослідження гіпоглікемічної активності похідних 2-(4-R-5-R₁-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду при експериментальній гіперліпідемії / Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Е. Г. // Матеріали XXVIII всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Ліки-людині». – Х., 2011. – С. 152.
160. Щербина Р. О. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності в ряду S-похідних 3-(морфолінометилен)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолів / Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії «Проблеми військової охорони здоров'я». – 2014. – № 42. – С. 491–495.
161. Щербина Р. О. Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4-R-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот / Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. [та ін.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 18–21.
162. Щербина Р. О. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-(морфолінометилен)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолів / Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Materiály X mezinárodní vědecko-praktická

konference «Efektivní nástroje Moderních věd – 2014», 27 dubna - 05 května 2014 roku. – Praha, 2014. – С. 75–76.

163. Adsorption and inhibition effect of 5-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione on C38 steel corrosion in 1 M HCl [Электронный ресурс] / Н. В. Ouici, M. Belkhouja, O. Benali [et al.] // Res. Chem. Intermed. – 2014. – Режим доступа : <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11164-014-1556-2>.

164. Analysis of intermolecular interactions in 3-(4-fluoro-3-phenoxyphenyl)-1-((4-methylpiperazin-1-yl)methyl)-1H-1,2,4-triazole-5-thiol / Panini P., Shukla R., Mohan T. P. [et al.] // Journal of Chemical Sciences. – 2014. – Т. 126. – № 5. – С. 1337–1345.

165. Antioxidant activity of 1,2,4-triazole derivatives / R. O. Shcherbyna, O. I. Panasenko, E. G. Knysh [et al.] // Материали за XI международна научна практична конференция «Новината за напреднали наука – 2015» 17–25 мая 2015 г. – София, 2015, – С. 22–23.

166. Cetin A. Evaluation as antioxidant agents of 1,2,4-triazole derivatives: effects of essential functional groups / Cetin A., Geçibesler I. H. // Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. – 2015. – Т. 5. – № 06. – С. 120–126.

167. Delaere D. Thiol-thione tautomerism in thioformic acid: importance of specific solvent interactions / Delaere D., Raspoet G., Nguyen M. T. – F. Phys. Chem., 1999. – Vol. 103. – P. 171–177.

168. Design, synthesis and docking studies of 2-benzoxazolinone-based 1,2,4-triazoles as proinflammatory cytokine inhibitors / Haider S., Alam M. S., Hamid H. [et al.] // Medicinal Chemistry Research. – 2014. – Т. 23. – № 9. – С. 4250–4268.

169. Determination of Lipophilicity of New Thiosemicarbazide and 1,2,4-triazole-3-thione Derivatives Using Reversed-Phase HPLC Method and Theoretical Calculations / Hawrył A., Kuśmierz E., Hawrył M. [et al.] // Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies. – 2015. – Т. 38. – № 4. – С. 430–437.

170. Dyusebaeva M. A. Thiosemicarbazides of piperidylacetic acid in the synthesis of bisheterocyclic compounds / Dyusebaeva M. A., Kalugin S. N. // Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – T. 85. – № 7. – С. 1775–1778.

171. El-Sayed H. A. Synthesis of some fused heterocyclic systems and their nucleoside candidates / El-Sayed H. A., Said S. A., Amr A. E. G. E. // Research on Chemical Intermediates. – 2014. – T. 40. – № 2. – С. 833–845.

172. Grange J. M. Mycobacterium bovis infection in human beings / Grange J. M. // Tuberculosis. – 2001. – T. 81. – № 1. – С. 71–77.

173. Grasselli J. G. Atlas of spectral data and physical constants of organic compounds / Grasselli J. G., Ritchey W. M. – CRC Press. – UK, 1993. – 1061 p.

174. Jones Paul R. Ring-Chain Tautomerism / Jones Paul R. // Chem. Rev. – 1963. – Vol. 63, № 5. – P. 461–487.

175. Kaldrikyan M. A. Alkylation and aminomethylation of new 4,5-Substituted 4*H*-1,2,4-Triazole-3-thiols / M. A. Kaldrikyan, N. S. Minasyan, R. G. Melik-Ogandzhanyan // Rus. J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 49, issue 10. – P. 1550–1554.

176. Kaldrikyan M. A. Synthesis and antitumor activity of 5-methylbenzofuryl-substituted 1,2,4-triazoles and triazoline-5-thiones / M. A. Kaldrikyan, R. G. Melik-Oganjanyan, F. H. Aresnyan // Pharm. Chem. J. – 2013. – Vol. 47, issue 4. – P. 191–194.

177. Kaldrikyan M. A. Synthesis of new 4, 5-substituted 4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and their sulfanyl derivatives / Kaldrikyan M. A., Minasyan N. S., Melik-Ogandzhanyan R. G. // Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – T. 85. – № 3. – С. 622–627.

178. Klevens M. B. Spectral resemblances of cata-condensed hydrocarbons / H. B. Klevens, F. R. Plat. – F. Chem. Phys., 1949. – Vol. 17, № 5. – P. 470–481.

179. Kucheryavyi Y. N. Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phoxymethyl)-4-*r*₁-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts / Kucheryavyi Y. N., Kaplaushenko A. G., Pruhlo E. S. // Запорож. мед. журн. – 2014. – № 6. – С. 101–104.

180. Kumar G. V. S. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents / Kumar G. V. S., Prasad Y. R., Chandrashekar S. M. // *Medicinal Chemistry Research*. – 2013. – Т. 22. – № 2. – С. 938–948.

181. Lui X.-H. Synthesis, Crystal structure, and Fungal Activity of 5-(4-cyclopropyl-5-((3-fluorobenzyl)thio-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4-methyl-1,2,4-thiadiazole [Электронный ресурс] / Xing-Hai Lui, Jian-Quan Weng, Cheng-Xia Tan // *J. of Chem.* – 2013. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/303361>.

182. Megally Abdo N. Y. Synthesis and Anticancer Evaluation of 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles, 1,2,4-Triazoles and Mannich Bases / Megally Abdo N. Y., Kamel M. M. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2015. – Т. 63. – № 5. – С. 369–376.

183. Microbiologically active Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles. The effect of C-5 substituent on antibacterial activity / T. Plech, M. Wujec, M. Majewska [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. – P. 2531–2537.

184. Odyntsova V. M. Synthesis, physical-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of 5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thion alkylderivatives / Odyntsova V. M., Pruglo Y. S. // *Запорож. мед. журн.* – 2015. – № 2. – С. 93–96.

185. Ostrovskii V. A. Fluorinated triazoles and tetrazoles / Ostrovskii V. A., Trifonov R. E. // *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*. – 2014. – Vol. 1. – P. 459–513.

186. Parchenko V. V. Synthesis and physical, chemical, and biological properties of novel ylidenhydrazides of 2-[5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3-yl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio]acetic acids / V. V. Parchenko, A. I. Panasenko, E. G. Knish // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2013. – № 3. – С. 60–63.

187. Pat. CN104327043 A, A61P35/00, C07D401/04. Acridinethioether-typed derivative, preparation method and application thereof / Huo Lini; Chen Rui;

Li Peiyuan; Su We; Univ Guangxi Chinese Medicine. – № CN20141520620 20140930 ; заявл. 30.09.14 ; опубл. 04.02.15, приор. 30.09.14.

188. Pat. CN104387333 A, C07D249/12. New crystal forms of sodium 2-(5-bro-4-(4-cyclopropylnaphthalene-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl-sulfenyl) acetate and preparation method thereof / Chen Minhua, Zhang Yanfeng, Yang Chaohui [et al.]; Crystal Pharmatech Co Ltd ; Suzhou Pengxu Pharmatech Co Ltd. – № CN201410659325 ; заявл. 19.11.14 ; опубл. 04.03.15, приор. 02.12.13.

189. Pat. EP2314163 A2, A01N41/10, A01N43/32, A01N43/54, A01N43/56, A01N43/653, A01N43/90, A01N47/26, A01N51/00, A01N53/00. Fungicidal compositions comprising tebuconazole / Brandl Franz, Oostendorp Michael, Zeun Ronald ; Syngenta Participations AG. – № EP20100185314 ; заявл. 19.07.06 ; опубл. 27.04.11, приор. 21.07.05.

190. Pat. EP2566332 B1, A01N37/44, A01N41/02, A01N43/653, A01N55/00, A01N59/26, A01N65/00, A01P3/00, C05B17/00, C05G3/00. A granular fungicidal formulation comprising tebuconazole and a fertilizer with biostimulating activity / Paolo Sgattoni, Angelo Carminati ; Diachem S.P.A. – № EP20110731491 ; заявл. 06.05.11 ; опубл. 31.12.14, приор. 07.05.10.

191. Pat. US 20100056464 A1, A61K 31/7076, C07D249/12, A61K 31/4196, C07H19/16, C07H19/06, A61K 31/7064, A61P 19/02, A61P 7/00. Compounds, compositions and methods of using same for modulating uric acid levels / Esmir Gunic, Jean-Lue Girardet, Jean-Michel Vernier [et al.]. – № 12/553,844 ; заявл. 03.09.09 ; опубл. 04.03.10, приор. 26.11.08.

192. Pat. US 20130060045 A1, A61C07D249/12 C07D249/08 C07D403/14. 1,2,4-triazole derivatives and their antymycobacterial activity / Dhimar Sarkar, Sunita Rranjan Deshpande, Shailaja Pramod Maybhate [et al.]. – № 13/634,352 ; заявл. 14.03.11 ; опубл. 07.03.13, приор. 12.03.10.

193. Pat. US 20150073026 A1, C07D249/12. 1,2,4-triazole derivatives and their anti-microbial activity / Dhimar Sarkar, Sunita Rranjan Deshpande, Shailaja Pramod Maybhate [et al.]. – № 14/493,972 ; заявл. 23.09.14 ; опубл. 12.03.15, приор. 12.03.10.

194. Pat. WO 2006026356 A1, A61K31/4196, C07D249/08. S-triazolyl α -mercaptoacetanilides as inhibitors of HIV reverse transcriptase / Jean-Luc Girardet, Yung-Hyo Koh, La Rosa Martha De [et al.]. – № PCT/US2005/030259 ; заявл. 25.08.05 ; опубл. 09.03.06, приор. 31.05.05.

195. Pat. WO 2010146113 A1, A61K31/4196 A01N43/653 A61P31/12 A61P35/00C07D249/12 A61P31/10. Antifungal 1,2,4-triazolyl derivatives having a 5-sulfur substituent / Jens Renner, Jochen Dietz, Alice Glatti [et al.] ; Basf Se. – № PCT/EP2010/058538 ; заявл. 17.06.10 ; опубл. 23.12.10, приор. 18.06.09.

196. Pat. WO 2010149758 A1, A01N43/653 A61K31/4196 A61P35/00 A61P31/12 C07D249/12 A61P31/10. Antifungal 1,2,4-triazolyl derivatives / Jochen Dietz, Alice Glatti, Thomas Grote [et al.] ; Basf Se. – № PCT/EP2010/059037 ; заявл. 24.06.10 ; опубл. 29.12.10, приор. 25.06.09.

197. Pat. WO 2014008295 A1, C07D 249/12, A61K 31/4196, A61P 29/00, A61P 9/00. Manufacture of 2-(5-bromo-4-(cyclopropyl)naphthalen-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetic acid / Esmir Gunic, Gabriel Galvin ; Ardea Biosciences Inc. – № PCT/US2013/049135 ; заявл. 02.07.13 ; опубл. 09.01.14, приор. 03.07.12.

198. Pat. WO 2014118127 A1, A01N 43/653, A01N 25/32. Difenconazole stereoisomeric composition with reduced phytotoxicity / Godwin Jeremy Robert, Heming Alexander Mark, Lothschuetz Christian; Syngenta Participations AG. – № PCT/EP2014/051528 ; заявл. 27.01.14 ; опубл. 07.08.14, приор. 04.02.13.

199. Planning, synthesis, and pharmacological activity of alkyl derivatives of 3-mercapto-4-phenyl-5-arylamino-methyl-1,2,4-Triazole-(4H) / Saidov N. B., Kadamov I. M., Georgiyants V. A. [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2014. – Т. 47. – № 11. – С. 581–585.

200. Prajapati Sarju N. Synthesis and characterization of 4-aryl Triazole ring system and its antimicrobial activity / Prajapati Sarju N., Kalpeshgiri V. Goswami, Anur N. Patel // Int. J. of Pharma and Bio Sciences. – 2013. – Vol. 4 (1). – P. 803–808.

201. Pretsh E. Tabellen zur Structuraufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden / Pretsh E. – Deutschland. – Springer-Verlag, 1991. – 684 p.

202. 2-Pyridinethiol / 2-pyridinethione tautomeric equilibrium. A comparative experimental and computational study / Moran D., Sukcharoenphon K., Puchta R. [et al.] // The Journal of organic chemistry. – 2002. – T. 67. – № 25. – C. 9061–9069.

203. Quantum chemical investigation of intramolecular thione-thiol tautomerism of 1,2,4-triazole-3-thione and its disubstituted derivatives / Davari M. D., Bahrami H., Haghghi Z. Z. [et al.] // Journal of molecular modeling. – 2010. – T. 16. – № 5. – C. 841–855.

204. Radwan A. A. Synthesis and in-silico studies of some diaryltriazole derivatives as potential cyclooxygenase inhibitors // Radwan A. A., Kamal E. H. / Archives of pharmacal research. – 2013. – T. 36. – № 5. – C. 553–563.

205. Robinson F. W. Practical handbook of spectroscopy / Robinson F. W. – CRC Press. – UK, 1991. – 764 p.

206. Rui-Zhou Z. Theoretical studies on a series of 1,2,4-triazoles derivatives as potential high energy density compounds / Zhang Rui-Zhou, Li Xiao-Hong, Zhang Xian-Zhou // J. Chem. Sci. – 2012. – Vol. 124, № 5. – P. 995–1006.

207. Salionov V. A. Mass-spectrometric fragmentation of sodium 2-(4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate / Salionov V. A., Varynskyi B. A., Parchenko V. V. // Запорізь. мед. журн. – 2015. – № 5 (92). – C. 93–96.

208. Sheldrick G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr. Sect. A. – 2008. – № 1. – P. 112–122.

209. Silverstein R. M. Spectrometric identification of organic compounds / Silverstein R. M. – UK, – Wiley, 1998. – 968 p.

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

211. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives [Электронный ресурс] / L. Poriolek, U. Kosikowska, L. Mazur [et al.] // *Med. Chem. Res.* – Режим доступа : <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00044-012-0302-9>.

212. Synthesis and antioxidant activity evaluation of new compounds from hydrazinecarbothioamide and 1,2,4-triazole class containing diarylsulfone and 2,4-difluorophenyl moieties / Barbuceanu S. F., Ilies D. C., Saramet G. [et al.] // *International journal of molecular sciences.* – 2014. – Т. 15. – № 6. – С. 10908–10925.

213. Synthesis and antioxidant activity of new 1,2,4-triazole derivatives / Kochikyan T. V., Samvelyan M. A., Arutyunyan E. V. [et al.] // *Pharm. Chem. J.* – 2011. – Vol. 44, № 10. – P. 525–528.

214. Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole derivatives containing 1,2,3-thiadiazole ring / Yuedong Li, Wutao Mao, Zhijin Fan [et al.] // *Chem. Res. Chin. Univ.* – 2014. – Vol. 30, issue 3. – P. 390–395.

215. Synthesis and biological evaluation of novel hydroquinone dimethyl ethers as potential anticancer and antimicrobial agents / Chaaban I., El Sayeda M., El Khawass [et al.] // *Medicinal Chemistry Research.* – 2013. – Т. 22. – № 8. – С. 3760–3778.

216. Synthesis and Evaluation of Some Triazole Derivatives as Corrosion Inhibitors and Biocides / Ali A. Abd-Elaal, Ismail Aiad, Samy M. Shaban [et al.] // *J. Surfact. Deterg.* – 2014. – Vol. 17, issue 3. – P. 483–491.

217. Synthesis and physical-chemical research of 7-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline carbonyl derivatives / Gotsulia A. S., Knyazevich P. S., Panasenko O. I. [et al.] // *Запорож. мед. журн.* – 2015. – № 3. – С. 103–106.

218. Synthesis and reactions of new 4-methoxybenzyl and 3-chloro-4-methoxybenzyl-substituted 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles / T. R. Hovsepyan, S. V. Dilanyan, N. S. Minasyan, R. G. Melik-Ohanjanyan // *Rus. J. General Chem.* – 2014. – Vol. 50, issue 5. – P. 736–741.

219. Synthesis and structure of new derivatives of salicylic acid hydrazide / Nurkenov O. A., Fazylov S. D., Satpaeva Z. B. [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. – 2014. – T. 84. – № 9. – С. 1857–1859.

220. Synthesis and study of the actoprotective activity of 4-R-5-adamantane-1-yl-3(alkylthio)-4-H-1,2,4-triazoles, 2-(4-R-5-adamantane-1-yl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts / Odintsova V. M., Safonov A. A., Pruhlo Ye. S. [et al.] // Intellectual Archive. – 2013. – Vol. 2, № 6. – P. 17–26.

221. Synthesis, characterization and antibacterial activity of some novel thiosemicarbazides, 1,2,4-triazol-3-thiols and their S-substituted derivatives / Kalhor M., Shabani M., Nikokar I. [et al.] // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2015. – T. 14. – № 1. – С. 67–75.

222. Synthesis, characterization, and anticancer studies of S and N alkyl piperazine-substituted positional isomers of 1,2,4-triazole derivatives / Murty M. S. R., Ram K. R., Rao B. R. [et al.] // Medicinal Chemistry Research. – 2014. – T. 23. – № 4. – С. 1661–1671.

223. Synthesis, Crystal Structure and Antitumor Activity of 2-(3-Methyl-5-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-yl)isoindoline-1,3-dione / ZHAO Pei-Liang, HU Meng-Jin, DUAN An-Ma [et al.] // Chinese J. Struct. Chem. – 2015. – T. 34. – № 3. – С. 359–364.

224. Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation of 1,2,4-triazole derivatives containing pyridine as potential anti-tumor agents [Электронный ресурс] / Y.-B. Zhang, W. Liu, Y.-S. Yang [et al.] // Med. Chem. Res. – 2012. – Режим доступа : <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00044-012-0306-5>.

225. Synthesis of new derivatives of hydrazinecarbothioamides and 1,2,4-triazoles and evaluation of their antimicrobial activity / Socea L. I., Saramet G., Draghici C. [et al.] // Journal of the Serbian Chemical Society. – 2015. – № 80 (0). – С. 1–11.

226. Synthesis of 1,2,4-triazole-3-thiols and their S-substituted derivatives / T. V. Kochikyan, M. A. Samvelyan, V. S. Arutyunyan [et al.] // *Rus. J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 46, iss. 4. – P. 551–555.

227. Synthesis, physical and chemical properties of new esters of 2-((4-R-3-R₁-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acids / R. O. Shcherbyna, E. S. Pruglo, O. I. Panasenکو, Ye. H. Knysh // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* – 2015. – Vol. 7 (4). – P. 1418–1422.

228. Synthesis, transformations, and study of some biological properties of new 3,4,5-substituted 1,2,4-triazoles / Hovsepyan T. R., Arsenyan F. G., Nersesyan L. E. [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal.* – 2015. – T. 49. – № 4. – C. 231–236.

229. Tetrazoles as carboxylic acid isosteres: chemistry and biology / Malik M. A., Wani M. Y., Al-Thabaiti S. A. [et al.] // *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.* – 2014. – T. 78, № 1–4. – C. 15–37.

230. The influence of GKP-305 on the cultural properties of *M. bovis* of pathogenic strains and dissociative forms / Davydenko P., Zazharskiy V., Biben I. [et al.] // *Науково-технічний бюлетень Науково-дослідного центру біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК.* – 2014. – № 2-3. – С. 90–94.

231. Theoretical calculations, cytotoxic evaluation, and molecular docking studies of 4-(1-adamantyl)-5-[2-(3-hydroxynaphthyl)]-2*H*-1,2,4-triazole-3(4*H*)-thione as a novel chemotherapeutic agent [Електронний ресурс] / Zuhail Karagoz Genc, Suat Tekin, Suleyman Sandal, Murat Genc // *Res. Chem. Intermed.* – 2014. – Режим доступу : <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11164-014-1735-1>.

232. Thermal behaviour and kinetic study of some triazoles as potential anti-inflammatory agents / Ledeti I., Fuliaş A., Vlase G. [et al.] // *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry.* – 2013. – T. 114. – № 3. – C. 1295–1305.

233. The synthesis of S-substituted derivatives of 3-[2-[(4-methylphenyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiones and their antioxidative activity / Ingrida Tumosiенė, Ilona Jonuškienė,

Kristina Kantminienė, Zigmuntas Jonas Beresnevičius // *Monatsh. Chem.* – 2014. – Vol. 145, issue 2. – P. 319–327.

234. Ulloora S. New 6-bromoimidazo [1,2-a]pyridine-2-carbohydrazide derivatives: synthesis and anticonvulsant studies / Ulloora S., Shabaraya R., Adhikari A. V. // *Medicinal Chemistry Research.* – 2014. – T. 23. – № 6. – C. 3019–3028.

235. Workman F. *Applied Spectroscopy* / F. Workman, A. Springsteen. – Academic press., New York, 1998. – 916 p.

236. 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.

Додаток А

Таблиця А.1

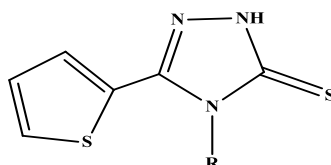
Системи розчинників для ТШХ синтезованих сполук

Система розчинників	Розчинники	Співвідношення розчинників
1	Ацетон : гексан	2 : 3
2	Хлороформ : етилацетат	2 : 3
3	Хлороформ : етилацетат	3 : 2
4	Ацетон : гексан : хлороформ	1 : 1 : 1
5	Діоксан:етилацетат:метанол:ацетон	1 : 1 : 1 : 1
6	Ацетон : гексан : етилацетат	1 : 1 : 1
7	Ацетон : гексан	3 : 2
8	Ацетон : гексан : етилацетат : хлороформ	1 : 1 : 1 : 1

Таблиця А.2

Фізико-хімічні константи 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

(2.8-2.11)



Сполука	R	Т.п., °С	Бруто-формула	Вихід, %	m/z МН ⁺
1	2	3	4	5	6
2.8	H	181–183	C ₆ H ₅ N ₃ S ₂	71	183,9
2.9	CH ₃	136–138	C ₇ H ₇ N ₃ S ₂	87	198,0
2.10	C ₂ H ₅	177–179	C ₈ H ₉ N ₃ S ₂	78	212,0
2.11	C ₆ H ₅	237–239	C ₁₂ H ₉ N ₃ S ₂	77	260,0

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.2

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	7	8	9	10	11	12	13	14
2.8	39,38	2,74	22,89	35,04	39,32	2,75	22,93	35,00
2.9	42,69	3,59	21,32	32,55	42,62	3,58	21,30	32,51
2.10	45,59	4,30	19,93	30,41	45,47	4,29	19,89	30,35
2.11	55,68	3,49	16,23	24,70	55,57	3,50	16,20	24,73

Таблиця А.3

Значення R_f 100 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11)

Сполука	Система	R_f 100
1	2	3
2.8	1	31
	2	49
	4	54
	6	50
2.9	1	50
	2	64
	3	92
	4	57
	6	62
	7	94
2.10	1	58
	2	71
	4	69
	6	65

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.3

1	2	3
2.11	1	59
	2	50
	6	60

Таблиця А.4

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах
4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11)**

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹						
	$\nu_{C=N}$ цикл	ν_{SH}	$\nu_{\text{тіофен}}$	ν_{NH}	ν_{CH_3}	$\nu_{C_2H_5}$	$\nu_{\text{феніл}}$
1	2	3	4	5	6	7	8
2.8	1601	2806	697	1525	–	–	–
2.9	1573	2782	705	–	1454	–	–
2.10	1518	2804	710	–	–	1438	–
2.11	1576	2778	689	–	–	–	1480

Таблиця А.5

**Дані хімічних зсувів протонів в ¹H ЯМР спектрах
4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11)**

Сполука	¹ H ЯМР (DMSO-d ⁶ δ ppm)
1	2
2.8	7,17 (t, 1H, Thiophene-H), 7,69 (d, 1H, Thiophene-H), 7,93 (d, 1H, Thiophene-H), 13,58 (s, 1H, SH), 13,89 (s, 1H, NH)
2.9	3,64 (s, 3H, CH ₃), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,70 (d, 1H, Thiophene-H), 7,81 (d, 1H, Thiophene-H), 13,69 (s, 1H, SH)
2.10	1,22 (t, 3H, CH ₃), 4,18 (q, 2H, CH ₂), 7,24 (t, 1H, Thiophene-H),

Продовж. табл. А.5

1	2
	7,66 (d, 1H, Thiophene-H), 7,83 (d, 1H, Thiophene-H), 13,69 (s, 1H, SH)
2.11	6,67 (d, 1H, Thiophene-H), 6,97 (t, 1H, Thiophene-H), 7,43 (m, 2H, Ar-H), 7,58 (m, 3H, Ar-H), 7,65 (d, 1H, Thiophene-H), 13,39 (s, 1H, SH)

Таблиця А.6

**Спектральні характеристики 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів
(2.8-2.11) в розчинниках різної полярності**

Розчинник	$\lambda_{\text{макс.}}$, нм	$\epsilon_{\text{макс.}}$	lg ϵ	Типи переходів електронів
1	2	3	4	5
5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.8)				
вода	206	1030	3,01	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	251	1800	3,25	1L_b -смуга
	290	1020	3,00	$p \rightarrow \pi$ -супряження
96% етанол	205	1500	3,17	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	253	2210	3,34	1L_b -смуга
	290	730	2,86	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,1 М НСІ	209	1250	3,09	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	252	1830	3,26	1L_b -смуга
	292	1300	3,11	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,5 М НСІ	211	1080	3,03	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	252	1750	3,24	1L_b -смуга
	290	1200	3,07	$p \rightarrow \pi$ -супряження
1 М НСІ	213	1040	3,01	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.6

1	2	3	4	5
	252	1740	3,24	1L_b -смуґа
	290	1220	3,08	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,1 М H_2SO_4	206	1100	3,04	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	252	1700	3,23	1L_b -смуґа
	290	1170	3,06	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,5 М H_2SO_4	206	1190	3,07	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	252	1700	3,23	1L_b -смуґа
	291	1170	3,06	$p \rightarrow \pi$ -супряження
1М H_2SO_4	206	1240	3,09	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	252	1670	3,22	1L_b -смуґа
	289	1200	3,07	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,1 М NaOH	204	3300	3,51	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	253	1500	3,17	1L_b -смуґа
	303	830	2,91	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,5 М NaOH	204	3700	3,56	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	252	1500	3,17	1L_b -смуґа
	307	940	2,97	$p \rightarrow \pi$ -супряження
4-метил-5-(2-тієніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.9)				
вода	207	1200	3,07	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	251	2400	3,38	1L_b -смуґа
	298	950	2,97	$p \rightarrow \pi$ -супряження
96% етанол	206	990	2,99	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	254	2050	3,31	1L_b -смуґа
	299	930	2,96	$p \rightarrow \pi$ -супряження

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.6

1	2	3	4	5
0,1 М НСІ	207	1000	3,00	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	251	2400	3,38	1L_b -смуґа
	297	990	2,99	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,5 М НСІ	211	900	2,95	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	251	2400	3,38	1L_b -смуґа
	297	990	2,99	$p \rightarrow \pi$ -супряження
1 М НСІ	213	950	2,97	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	251	2450	3,38	1L_b -смуґа
	298	990	2,99	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,1 М H ₂ SO ₄	206	1600	3,20	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	251	2700	3,43	1L_b -смуґа
	297	1200	3,07	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,5 М H ₂ SO ₄	203	1100	3,04	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	251	2400	3,38	1L_b -смуґа
	297	990	2,99	$p \rightarrow \pi$ -супряження
1 М H ₂ SO ₄	203	1200	3,07	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	251	2400	3,38	1L_b -смуґа
	297	950	2,97	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,1 М NaOH	206	3200	3,50	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	246	1300	3,11	1L_b -смуґа
	297	1440	3,15	$p \rightarrow \pi$ -супряження
0,5 М NaOH	206	3300	3,51	накладання $p \rightarrow \pi^*$ - та $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходів
	246	1600	3,20	1L_b -смуґа

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.6

1	2	3	4	5
	296	1080	3,03	р→π-супряження
1 М NaOH	204	4400	3,64	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	246	2000	3,30	¹ L _b -смуга
	296	1060	3,02	р→π-супряження
4-феніл-5-(2-тініл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.11)				
вода	203	3100	3,49	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	254	2060	3,31	¹ L _b -смуга
	291	1530	3,18	р→π-супряження
96% етанол	204	20750	4,31	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	257	14040	4,14	¹ L _b -смуга
	308	8400	3,92	р→π-супряження
0,1 М HCl	202	1900	3,27	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	254	1500	3,17	¹ L _b -смуга
	291	1000	3,00	р→π-супряження
0,5 М HCl	206	1800	3,25	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	255	1500	3,17	¹ L _b -смуга
	291	1040	3,01	р→π-супряження
1 М HCl	209	1530	3,18	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	254	1470	3,16	¹ L _b -смуга
	291	1000	3,00	р→π-супряження
0,1 М H ₂ SO ₄	207	1970	3,29	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	254	1500	3,17	¹ L _b -смуга
	291	1000	3,00	р→π-супряження

Продовж. дод. А

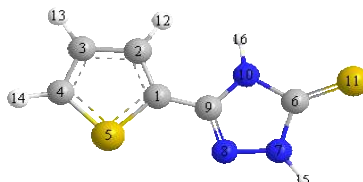
Продовж. табл. А.6

1	2	3	4	5
0,5 М H ₂ SO ₄	204	2000	3,30	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	254	1500	3,17	¹ L _b -смуґа
	292	1060	3,02	р→π-супряження
1 М H ₂ SO ₄	203	2000	3,30	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	254	1480	3,17	¹ L _b -смуґа
	291	1040	3,01	р→π-супряження
0,1 М NaOH	218	14100	4,14	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	253	9400	3,97	¹ L _b -смуґа
	303	8900	3,94	р→π-супряження
0,5 М NaOH	220	11600	4,06	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	253	1040	3,01	¹ L _b -смуґа
	307	1040	3,01	р→π-супряження
1 М NaOH	223	15600	4,19	накладання р→π* - та π→π* -переходів
	253	5200	3,71	¹ L _b -смуґа
	308	5200	3,71	р→π-супряження

Таблиця А.7

Квантово-хімічні розрахунки

5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.8) за методом Хюккеля

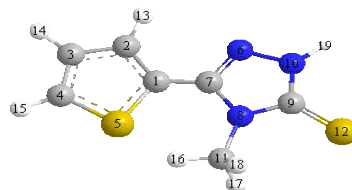


Атом	Заряд атома	Атом	Заряд атома	Атом	Заряд атома
C(1)	-0.0782779	N(7)	0.331861	H(13)	0.02489
C(2)	-0.258227	N(8)	-0.393549	H(14)	0.0273274
C(3)	-0.207564	C(9)	0.174024	H(15)	0.084097
C(4)	-0.208853	N(10)	0.189628	H(16)	0.0907212
S(5)	0.647233	S(11)	-0.644328	–	–
C(6)	0.196243	H(12)	0.0247734	–	–

Таблиця А.8

Квантово-хімічні розрахунки

4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.9) за методом Хюккеля



Атом	Заряд атома	Атом	Заряд атома	Атом	Заряд атома
1	2	3	4	5	6
C(1)	-0.0922043	N(8)	0.354275	H(15)	0.0274301
C(2)	-0.257349	C(9)	0.169497	H(16)	0.0964485
C(3)	-0.20319	N(10)	0.424286	H(17)	0.0406348
C(4)	-0.22898	C(11)	-0.202764	H(18)	0.0406142

Продовж. дод. А

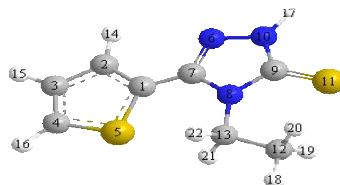
Продовж. табл. А.8

1	2	3	4	5	6
S(5)	0.759795	S(12)	-0.763001	H(19)	0.0816785
N(6)	-0.429794	H(13)	0.0226644	–	–
C(7)	0.135144	H(14)	0.0248144	–	–

Таблиця А.9

Квантово-хімічні розрахунки

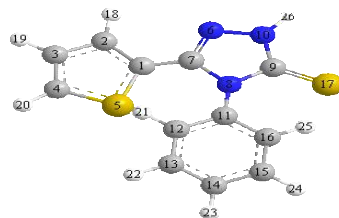
4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.10) за методом Хюккеля



Атом	Заряд атома	Атом	Заряд атома	Атом	Заряд атома
C(1)	-0.0857068	C(9)	0.164687	H(17)	0.0816655
C(2)	-0.26008	N(10)	0.422303	H(18)	0.0326166
C(3)	-0.201775	S(11)	-0.729594	H(19)	0.0393132
C(4)	-0.229747	C(12)	-0.180225	H(20)	0.0699947
S(5)	0.681696	C(13)	0.00529334	H(21)	0.0363119
N(6)	-0.437583	H(14)	0.0228125	H(22)	0.0275307
C(7)	0.136916	H(15)	0.0248499	–	–
N(8)	0.351299	H(16)	0.0274198	–	–

Квантово-хімічні розрахунки

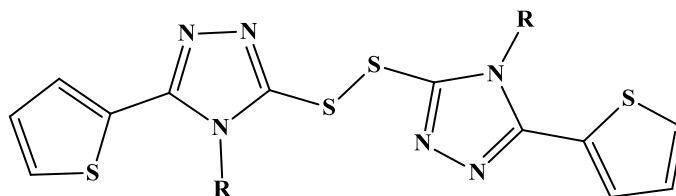
4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.11) за методом Хюккеля



Атом	Заряд атома	Атом	Заряд атома	Атом	Заряд атома
C(1)	-0.22402	N(10)	0.402762	H(19)	0.0257488
C(2)	-0.317096	C(11)	0.117766	H(20)	0.027275
C(3)	-0.202606	C(12)	0.156572	H(21)	0.343889
C(4)	-0.317986	C(13)	-0.555044	H(22)	0.0262735
S(5)	1.89562	C(14)	-0.154456	H(23)	0.0249797
N(6)	-0.506957	C(15)	-0.332206	H(24)	0.0211295
C(7)	0.115683	C(16)	-0.765432	H(25)	0.0997961
N(8)	0.468137	S(17)	-0.610445	H(26)	0.0815318
C(9)	0.156557	H(18)	0.0225271	—	—

Таблиця А.11

Фізико-хімічні константи 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанів (2.12-2.14)



Сполука	R	Т.п., °C	Бруто-формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
2.12	CH ₃	155–157	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ S ₄	64
2.13	C ₂ H ₅	163–165	C ₁₆ H ₁₆ N ₆ S ₄	67
2.14	C ₆ H ₅	230–232	C ₂₄ H ₁₆ N ₆ S ₄	88

Продовж. табл. А.11

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
2.12	42,95	3,06	21,45	32,53	42,84	3,08	21,41	32,67
2.13	45,77	3,82	19,94	30,47	45,69	3,83	19,98	30,49
2.14	55,71	3,11	16,32	24,85	55,79	3,12	16,27	24,82

Таблиця А.12

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах
1,2-біс(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанів (2.12-2.14)**

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹				
	$\nu_{\text{C=N}}$ цикл	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{тіофен}}$	$\nu_{\text{феніл}}$	$\nu_{\text{CH}_3}^{\text{s/as}}$
2.12	1562	690	708	–	1380/1415
2.13	1564	681	709	–	1375/1423
2.14	1576	692	718	1493	–

Таблиця А.13

**Дані хімічних зсувів протонів в ¹H ЯМР спектрах
1,2-біс(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанів (2.12-2.14)**

Сполука	¹ H ЯМР (DMSO-d ⁶ δ ppm)
2.12	3,64 (s, 6H, CH ₃), 7,23 (t, 2H, Thiophene-H), 7,70 (d, 2H, Thiophene-H), 7,80 (d, 2H, Thiophene-H)
2.13	1,19 (t, 6H, CH ₃), 4,18 (q, 4H, CH ₂), 7,23 (t, 2H, Thiophene-H), 7,63 (d, 2H, Thiophene-H), 7,82 (d, 1H, Thiophene-H)
2.14	6,74 (d, 2H, Thiophene-H), 7,00 (t, 2H, Thiophene-H), 7,08 (d, 4H, Ar-H), 7,48 (m, 6H, Ar-H), 7,69 (d, 2H, Thiophene-H)

Таблиця А.14

**Значення R_f100
1,2-біс(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанів (2.12-2.14)**

Сполука	Система	R _f 100
1	2	3
2.12	6	64
	1	62

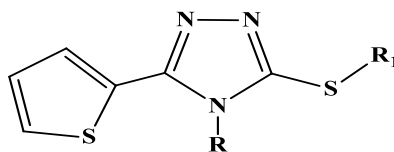
Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.14

1	2	3
	4	65
2.13	6	69
	1	68
	4	65
2.14	6	45
	1	25
	4	37

Таблиця А.15

Фізико-хімічні константи

4-R-3-(R₁-тіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.15-2.36)

Сполука	R	R ₁	Т.п., °C	Бруто-формула	Вихід, %	m/z МН ⁺
1	2	3	4	5	6	7
2.15	H	C ₄ H ₉	104-107	C ₁₀ H ₁₃ N ₃ S ₂	87	240,0
2.16	H	C ₆ H ₁₃	74-76	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ S ₂	79	268,0
2.17	H	C ₇ H ₁₅	81-83	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ S ₂	81	282,0
2.18	H	C ₈ H ₁₇	78-81	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ S ₂	67	296,1
2.19	H	C ₉ H ₁₉	83-85	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ S ₂	75	310,1
2.20	H	C ₁₀ H ₂₁	88-90	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ S ₂	78	324,1
2.21	CH ₃	C ₄ H ₉	50-52	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ S ₂	92	254,1
2.22	CH ₃	C ₆ H ₁₃	71-73	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ S ₂	84	282,1
2.23	CH ₃	C ₇ H ₁₅	84-86	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ S ₂	88	296,1

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.15

1	2	3	4	5	6	7
2.24	CH ₃	C ₈ H ₁₇	97-99	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ S ₂	77	311,0
2.25	CH ₃	C ₉ H ₁₉	75-77	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ S ₂	86	324,1
2.26	CH ₃	C ₁₀ H ₂₁	79-81	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ S ₂	80	338,1
2.27	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	82-84	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ S ₂	86	268,0
2.28	C ₂ H ₅	C ₇ H ₁₅ ·HCl	60-63	C ₁₅ H ₂₄ N ₃ S ₂ Cl	77	310,0
2.29	C ₂ H ₅	C ₉ H ₁₉ ·HCl	52-54	C ₁₇ H ₂₈ N ₃ S ₂ Cl	67	338,1
2.30	C ₂ H ₅	C ₁₀ H ₂₁ ·HCl	90-93	C ₁₈ H ₃₀ N ₃ S ₂ Cl	85	352,2
2.31	C ₆ H ₅	C ₄ H ₉	123-125	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ S ₂	87	316,0
2.32	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₃	66-68	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ S ₂	88	344,1
2.33	C ₆ H ₅	C ₇ H ₁₅	71-73	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ S ₂	81	358,1
2.34	C ₆ H ₅	C ₈ H ₁₇	75-77	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ S ₂	73	372,1
2.35	C ₆ H ₅	C ₉ H ₁₉	76-78	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ S ₂	76	386,1
2.36	C ₆ H ₅	C ₁₀ H ₂₁	79-81	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ S ₂	82	400,1

Продовж. табл. А.15

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	8	9	10	11	12	13	14	15
2.15	50,26	5,45	17,59	26,77	50,18	5,47	17,56	26,79
2.16	53,98	6,39	15,67	24,02	53,90	6,41	15,71	23,98
2.17	55,57	6,82	14,90	22,73	55,48	6,80	14,93	22,79
2.18	56,94	7,15	14,25	21,67	56,91	7,16	14,22	21,70
2.19	58,29	7,47	13,53	20,68	58,21	7,49	13,58	20,72
2.20	59,43	7,80	12,97	19,79	59,40	7,79	12,99	19,82
2.21	52,10	5,96	16,56	25,32	52,14	5,97	16,58	25,31
2.22	55,42	6,81	14,95	22,77	55,48	6,80	14,93	22,79

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.15

1	8	9	10	11	12	13	14	15
2.23	56,96	7,18	14,18	21,67	56,91	7,16	14,22	21,70
2.24	58,17	7,50	13,54	20,69	58,21	7,49	13,58	20,72
2.25	59,49	7,81	12,93	19,77	59,40	7,79	12,99	19,82
2.26	60,47	8,07	12,40	19,03	60,49	8,06	12,45	19,00
2.27	53,96	6,40	15,73	23,93	53,90	6,41	15,71	23,98
2.28	52,15	6,97	12,14	18,53	52,08	6,99	12,15	18,54
2.29	54,70	7,53	11,29	17,12	54,59	7,55	11,24	17,15
2.30	55,62	7,80	10,89	16,49	55,71	7,79	10,83	16,53
2.31	60,88	5,45	13,33	20,31	60,92	5,43	13,32	20,33
2.32	62,96	6,15	12,21	18,59	62,94	6,16	12,23	18,67
2.33	63,95	6,46	11,70	17,90	63,83	6,48	11,75	17,94
2.34	64,73	6,80	11,24	17,21	64,65	6,78	11,31	17,26
2.35	65,49	7,09	10,85	16,55	65,41	7,06	10,90	16,63
2.36	66,28	7,29	10,47	15,95	66,12	7,31	10,52	16,05

Таблиця А.16

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах
4-R-3-(алкілтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.15-2.36)**

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹					
	$\nu_{C=N}$ цикл	ν_{C-S}	$\nu_{\text{тіофен}}$	$\nu_{\text{феніл}}$	ν_{CH_2}	$\nu_{CH_3}^{s/as}$
1	2	3	4	5	6	7
2.15	1595	697	700	—	2875	1381/1414
2.16	1586	700	705	—	2920	1337/1427
2.17	1585	700	705	—	2919	1337/1429
2.18	1590	705	731	—	2920	1338/1428

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.16

1	2	3	4	5	6	7
2.19	1586	708	715	–	2918	1338/1443
2.20	1586	705	713	–	2918	1338/1442
2.21	1573	695	705	–	2955	1378/1462
2.22	1588	697	704	–	2922	1389/1463
2.23	1574	698	707	–	2920	1374/1461
2.24	1571	695	707	–	2905	1386/1463
2.25	1583	698	708	–	2915	1382/1452
2.26	1582	689	708	–	2971	1378/1456
2.27	1581	691	706	–	2917	1388/1465
2.28	1574	695	718	–	2921	1389/1467
2.29	1579	704	718	–	2920	1378/1457
2.30	1578	703	717	–	2921	1363/1433
2.31	1497	693	722	1575	2920	1352/1437
2.32	1488	692	711	1548	2922	1362/1468
2.33	1495	694	718	1552	2931	1351/1435
2.34	1494	691	712	1551	2915	1367/1434
2.35	1494	693	719	1546	2923	1358/1435
2.36	1497	694	710	1550	2921	1362/1436

Таблиця А.17

Дані хімічних зсувів протонів в ^1H ЯМР спектрах

4-R-3-(алкілтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.15-2.36)

Сполука	^1H ЯМР (DMSO- d_6 δ ppm)	
	1	2
2.15	0,81 (t, 3H, CH ₃), 1,24 (m, 2H, CH ₂), 1,67 (m, 2H, CH ₂), 3,11 (t, 2H, CH ₂), 7,17 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H),	

1	2
	7,86 (d, 1H, Thiophene-H), 14,15 (s, 1H, NH)
2.16	0,82 (t, 3H, CH ₃), 1,25 (m, 6H, CH ₂), 1,63 (m, 2H, CH ₂), 3,10 (t, 2H, CH ₂), 7,13 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,87 (d, 1H, Thiophene-H), 14,17 (s, 1H, NH)
2.17	0,81 (t, 3H, CH ₃), 1,25 (m, 8H, CH ₂), 1,67 (m, 2H, CH ₂), 3,09 (t, 2H, CH ₂), 7,13 (t, 1H, Thiophene-H), 7,59 (d, 1H, Thiophene-H), 7,86 (d, 1H, Thiophene-H), 14,16 (s, 1H, NH)
2.18	0,80 (t, 3H, CH ₃), 1,25 (m, 10H, CH ₂), 1,62 (m, 2H, CH ₂), 3,10 (t, 2H, CH ₂), 7,12 (t, 1H, Thiophene-H), 7,58 (d, 1H, Thiophene-H), 7,62 (d, 1H, Thiophene-H)
2.19	0,81 (t, 3H, CH ₃), 1,25 (m, 12H, CH ₂), 1,63 (m, 2H, CH ₂), 3,10 (t, 2H, CH ₂), 7,15 (t, 1H, Thiophene-H), 7,59 (d, 1H, Thiophene-H), 7,63 (d, 1H, Thiophene-H)
2.20	0,81 (t, 3H, CH ₃), 1,25 (m, 14H, CH ₂), 1,62 (m, 2H, CH ₂), 3,10 (t, 2H, CH ₂), 7,13 (t, 1H, Thiophene-H), 7,59 (d, 1H, Thiophene-H), 7,63 (d, 1H, Thiophene-H)
2.21	0,88 (t, 3H, CH ₃), 1,39 (m, 2H, CH ₂), 1,61 (m, 2H, CH ₂), 3,10 (t, 2H, CH ₂), 3,69 (s, 3H, CH ₃), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,76 (d, 1H, Thiophene-H)
2.22	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,26 (m, 6H, CH ₂), 1,63 (m, 2H, CH ₂), 3,10 (t, 2H, CH ₂), 3,69 (s, 3H, CH ₃), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,76 (d, 1H, Thiophene-H)
2.23	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,24 (m, 8H, CH ₂), 1,64 (m, 2H, CH ₂), 3,10 (t, 2H, CH ₂), 3,69 (s, 3H, CH ₃), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,76 (d, 1H, Thiophene-H)
2.24	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,23 (m, 10H, CH ₂), 1,64 (m, 2H, CH ₂), 3,10 (t, 2H, CH ₂), 3,69 (s, 3H, CH ₃), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,75 (d, 1H, Thiophene-H)
2.25	0,84 (t, 3H, CH ₃), 1,25 (m, 12H, CH ₂), 1,63 (m, 2H, CH ₂), 3,11 (t, 2H, CH ₂), 3,71 (s, 3H, CH ₃), 7,24 (t, 1H, Thiophene-H), 7,66 (d, 1H, Thiophene-H), 7,77 (d, 1H, Thiophene-H)
2.26	0,81 (t, 3H, CH ₃), 1,21 (m, 14H, CH ₂), 1,63 (m, 2H, CH ₂), 3,11 (t, 2H, CH ₂), 3,70 (s, 3H, CH ₃), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,66 (d, 1H, Thiophene-H), 7,79 (d, 1H, Thiophene-H)
2.27	0,82 (t, 3H, CH ₃), 1,21 (m, 2H, CH ₂ , 3H, CH ₃), 1,64 (m, 2H, CH ₂), 3,11 (t, 2H, CH ₂), 3,94 (q, 2H, CH ₂), 7,24 (t, 1H, Thiophene-H), 7,63 (d, 1H, Thiophene-H), 7,79 (d, 1H, Thiophene-H)
2.28	0,82 (t, 3H, CH ₃), 1,26 (m, 8H, CH ₂ , 3H, CH ₃), 1,68 (m, 2H, CH ₂),

1	2
	3,21 (t, 2H, CH ₂), 4,12 (q, 2H, CH ₂), 7,28 (t, 1H, Thiophene-H), 7,66 (d, 1H, Thiophene-H), 7,87 (d, 1H, Thiophene-H)
2.29	0,82 (t, 3H, CH ₃), 1,24 (m, 12H, CH ₂ , 3H, CH ₃), 1,67 (m, 2H, CH ₂), 3,21 (t, 2H, CH ₂), 4,13 (q, 2H, CH ₂), 7,24 (t, 1H, Thiophene-H), 7,64 (d, 1H, Thiophene-H), 7,87 (d, 1H, Thiophene-H)
2.30	0,82 (t, 3H, CH ₃), 1,21 (m, 14H, CH ₂ , 3H, CH ₃), 1,67 (m, 2H, CH ₂), 3,21 (t, 2H, CH ₂), 4,12 (q, 2H, CH ₂), 7,27 (t, 1H, Thiophene-H), 7,65 (d, 1H, Thiophene-H), 7,87 (d, 1H, Thiophene-H).
2.31	0,84 (t, 3H, CH ₃), 1,32 (m, 2H, CH ₂), 1,62 (m, 2H, CH ₂), 3,09 (t, 2H, CH ₂), 6,67 (d, 1H, Thiophene-H), 6,97 (t, 1H, Thiophene-H), 7,51 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
2.32	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,23 (m, 6H, CH ₂), 1,63 (m, 2H, CH ₂), 3,08 (t, 2H, CH ₂), 6,67 (d, 1H, Thiophene-H), 6,97 (t, 1H, Thiophene-H), 7,51 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
2.33	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,21 (m, 8H, CH ₂), 1,63 (m, 2H, CH ₂), 3,08 (t, 2H, CH ₂), 6,67 (d, 1H, Thiophene-H), 6,97 (t, 1H, Thiophene-H), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
2.34	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,22 (m, 10H, CH ₂), 1,64 (m, 2H, CH ₂), 3,06 (t, 2H, CH ₂), 6,65 (d, 1H, Thiophene-H), 6,98 (t, 1H, Thiophene-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
2.35	0,82 (t, 3H, CH ₃), 1,21 (m, 12H, CH ₂), 1,62 (m, 2H, CH ₂), 3,08 (t, 2H, CH ₂), 6,68 (d, 1H, Thiophene-H), 6,97 (t, 1H, Thiophene-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,61 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
2.36	0,82 (t, 3H, CH ₃), 1,21 (m, 14H, CH ₂), 1,62 (m, 2H, CH ₂), 3,08 (t, 2H, CH ₂), 6,67 (d, 1H, Thiophene-H), 6,97 (t, 1H, Thiophene-H), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)

Таблиця А.18

Значення R_f100

4-R-3-(алкілтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.15-2.36)

Сполука	Система	R _f 100
1	2	3
2.15	2	49

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.18

1	2	3
	4	55
	6	57
2.16	2	52
	4	60
	6	61
2.17	2	43
	4	59
	6	62
2.18	2	50
	4	81
	6	66
2.19	2	45
	4	80
	6	75
2.20	2	45
	4	81
	6	80
2.21	2	85
	4	79
	6	62
2.22	2	57
	4	67
	6	61
2.23	2	40
	4	69
	6	68
2.24	2	27

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.18

1	2	3
	4	62
	6	75
2.25	2	42
	4	58
	6	47
2.26	2	34
	4	64
	6	71
2.27	2	40
	4	66
	6	65
2.28	2	42
	4	65
	6	66
2.29	2	45
	4	66
	6	71
2.30	2	76
	4	69
	6	75
2.31	2	57
	4	67
	6	52
2.32	2	74
	4	86
	6	66

Продовж. дод. А

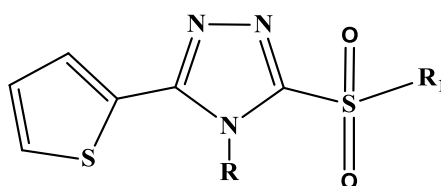
Продовж. табл. А.18

1	2	3
2.33	2	60
	4	65
	6	67
2.34	2	70
	4	74
	6	72
2.35	2	71
	4	70
	6	69
2.36	2	77
	4	79
	6	74

Таблиця А.19

Фізико-хімічні константи

3-алкілсульфоніл-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.37-2.39)



Сполука	R	R ₁	Т.п., °C	Бруто-формула	Вихід, %	m/z MH ⁺
1	2	3	4	5	6	7
2.37	CH ₃	C ₇ H ₁₅	108-109	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂	73	328,1
2.38	CH ₃	C ₁₀ H ₂₁	103-105	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ S ₂	84	370,1
2.39	C ₆ H ₅	C ₆ H ₁₃	98-100	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₂ S ₂	65	376,1

Продовж. табл. А.19

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	8	9	10	11	12	13	14	15
2.37	51,42	6,48	12,80	19,53	51,35	6,46	12,83	19,58
2.38	55,15	7,38	11,33	17,39	55,25	7,36	11,37	17,35
2.39	57,68	5,63	11,17	17,06	57,57	5,64	11,19	17,08

Таблиця А.20

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах

3-алкілсульфоніл-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів (2.37-2.39)

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл	$\nu_{\text{тіофен}}$	$\nu_{\text{феніл}}$	ν_{CH_2}	$\nu_{R_1SO_2}^{s/as}$
2.37	1562	724	–	2920	1150/1312
2.38	1563	723	–	2916	1151/1313
2.39	1576	730	1493	2918	1146/1324

Таблиця А.21

Дані хімічних зсувів протонів в ¹H ЯМР спектрах

3-алкілсульфоніл-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів (2.37-2.39)

Сполука	¹ H ЯМР (DMSO-d ⁶ δ ppm)
1	2
2.37	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,23 (m, 8H, CH ₂), 1,65 (m, 2H, CH ₂), 3,10 (t, 2H, CH ₂), 3,69 (s, 3H, CH ₃), 7,24 (t, 1H, Thiophene-H), 7,62 (d, 1H, Thiophene-H), 7,78 (d, 1H, Thiophene-H)
2.38	0,81 (t, 3H, CH ₃), 1,19 (m, 12H, CH ₂), 1,31 (m, 2H, CH ₂), 1,69 (m, 2H, CH ₂), 3,62 (t, 2H, CH ₂), 3,97 (s, 3H, CH ₃), 7,28 (t, 1H, Thiophene-H), 7,72 (d, 1H, Thiophene-H), 7,89 (d, 1H, Thiophene-H)

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.21

1	2
2.39	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,23 (m, 6H, CH ₂), 1,63 (m, 2H, CH ₂), 3,08 (t, 2H, CH ₂), 6,67 (d, 1H, Thiophene-H), 6,97 (t, 1H, Thiophene-H), 7,51 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)

Таблиця А.22

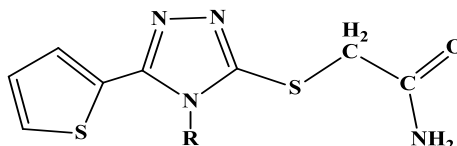
Значення R_f100

3-алкілсульфоніл-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.37-2.39)

Сполука	Система	R _f 100
2.37	4	85
	2	54
	6	61
2.38	4	83
	2	47
	6	53
	1	50
2.39	4	67
	2	50
	6	51
	1	49

Таблиця А.23

Фізико-хімічні константи 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів (2.40-2.43)



Сполука	R	Т.п., °С	Бруто-формула	Вихід, %	m/z MH ⁺
1	2	3	4	5	6
2.40	H	168-170	C ₈ H ₈ N ₄ OS ₂	77	—
2.41	CH ₃	140-142	C ₉ H ₁₀ N ₄ OS ₂	84	255,0
2.42	C ₂ H ₅	131-133	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ OS ₂	80	269,0
2.43	C ₆ H ₅	185-187	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ OS ₂	92	317,0

Продовж. табл. А.23

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	7	8	9	10	11	12	13	14
2.40	40,08	3,35	23,27	26,65	39,98	3,36	23,31	26,69
2.41	42,61	3,97	22,01	25,17	42,50	3,96	22,03	25,22
2.42	44,83	4,50	20,82	23,87	44,76	4,51	20,88	23,90
2.43	53,21	3,83	17,66	20,29	53,14	3,82	17,71	20,27

Таблиця А.24

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах
2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів (2.40-2.43)**

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹					
	$\nu_{\text{C=N}}$ цикл	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{тіофен}}$	$\nu_{\text{феніл}}$	$\nu_{\text{Амід I}}$	$\nu_{\text{Амід II}}$
2.40	1549	709	730	–	1641	1615
2.41	1575	690	724	–	1690	1667
2.42	1570	705	724	–	1680	1610
2.43	1574	691	721	1495	1675	1605

Таблиця А.25

**Дані хімічних зсувів протонів в ¹H ЯМР спектрах
2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів (2.40-2.43)**

Сполука	¹ H ЯМР (DMSO-d ⁶ δ ppm)
2.40	3,85 (s, 2H, CH ₂), 7,19 (q, 1H, Thiophene-H, 2H, NH ₂), 7,81 (d, 1H, Thiophene-H), 7,85 (d, 1H, Thiophene-H), 10,49 (s, 1H, NH)
2.41	3,70 (s, 3H, CH ₃), 3,82 (s, 2H, CH ₂), 7,20 (q, 1H, Thiophene-H, 2H, NH ₂), 7,59 (d, 1H, Thiophene-H), 7,75 (d, 1H, Thiophene-H)
2.42	1,35 (t, 3H, CH ₃), 3,82 (q, 4H, CH ₂), 7,21 (q, 1H, Thiophene-H, 2H, NH ₂), 7,59 (d, 1H, Thiophene-H), 7,76 (d, 1H, Thiophene-H)
2.43	3,89 (s, 2H, CH ₂), 6,67 (d, 1H, Thiophene-H), 6,96 (t, 1H, Thiophene-H), 7,23 (s, 2H, NH ₂), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)

Таблиця А.26

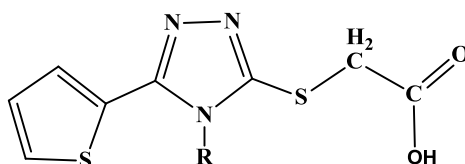
Значення R_f 100

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів (2.40-2.43)

Сполука	Система	R_f 100
2.40	2	55
	4	37
	6	22
2.41	2	66
	4	19
	6	16
2.42	2	60
	4	62
	6	65
2.43	2	31
	4	12
	6	13

Таблиця А.27

Фізико-хімічні константи 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47)



Сполука	R	Т.п., °C	Бруто-формула	Вихід, %	m/z MH ⁺
1	2	3	4	5	6
2.44	H	80-82	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ S ₂	54	242,0

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.27

1	2	3	4	5	6
2.45	CH ₃	202-204	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S	76	256,0
2.46	C ₂ H ₅	146-148	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	84	270,0
2.47	C ₆ H ₅	222-224	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	82	318,0

Продовж. табл. А.27

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	7	8	9	10	11	12	13	14
2.44	39,93	2,90	17,45	26,52	39,82	2,92	17,41	26,58
2.45	42,28	3,59	16,43	25,06	42,34	3,55	16,46	25,12
2.46	44,67	4,11	15,63	23,79	44,59	4,12	15,60	23,81
2.47	53,11	3,53	13,22	20,18	52,98	3,49	13,24	20,21

Таблиця А.28

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47)

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹						
	ν _{C=N} цикл	ν _{C-S}	ν _{тіофен}	ν _{феніл}	ν _{CH₂}	ν _{COOH}	ν _{CH₃} ^{s/as}
2.44	1581	697	730	—	2915	1694	—
2.45	1585	705	733	—	2895	1714	1372/1465
2.46	1565	678	721	—	2905	1725	1377/1443
2.47	1562	688	740	1440	2897	1728	—

Таблиця А.29

Дані хімічних зсувів протонів в ^1H ЯМР спектрах 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47)

Сполука	^1H ЯМР (DMSO- d_6 δ ppm)
2.44	3,98 (s, 2H, CH ₂), 7,15 (t, 1H, Thiophene-H), 7,59 (d, 1H, Thiophene-H), 7,67 (d, 1H, Thiophene-H), 10,53 (s, 1H, OH), 14,21 (s, 1H, NH)
2.45	3,70 (s, 3H, CH ₃), 3,98 (s, 2H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,59 (d, 1H, Thiophene-H), 7,75 (d, 1H, Thiophene-H), 12,89 (s, 1H, OH)
2.46	1,27 (t, 3H, CH ₃), 4,10 (m, 4H, CH ₂), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,53 (d, 1H, Thiophene-H), 7,77 (d, 1H, Thiophene-H), 12,56 (s, 1H, OH)
2.47	4,01 (s, 2H, CH ₂), 6,68 (d, 1H, Thiophene-H), 6,98 (t, 1H, Thiophene-H), 7,49 (m, 2H, Ar), 7,61 (m, 3H, Ar, 1H Thiophene-H), 11,71 (s, 1H, OH)

Таблиця А.30

Значення $R_f \cdot 100$ 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47)

Сполука	Система	$R_f \cdot 100$
1	2	3
2.44	1	62
	2	54
	4	59
	6	41
2.45	1	50
	2	49
	4	55
	6	46

Продовж. дод. А

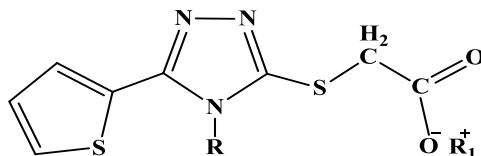
Продовж. табл. А.30

1	2	3
2.46	1	54
	2	44
	4	61
	6	50
2.47	1	57
	2	60
	4	56
	6	44

Таблиця А.31

Фізико-хімічні константи солей

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.48-2.68)



Сполука	R	R ₁ ⁺	Т.п., °С	Бруто-формула	Вихід, %
1	2	3	4	5	6
2.48	H	K	143-145	C ₈ H ₆ KN ₃ O ₂ S ₂	69
2.49	H	Na	103-105	C ₈ H ₆ N ₃ NaO ₂ S ₂	73
2.50	CH ₃	K	254-256	C ₉ H ₈ KN ₃ O ₂ S ₂	81
2.51	CH ₃	Na	248-250	C ₉ H ₈ N ₃ NaO ₂ S ₂	86
2.52	C ₂ H ₅	K	48-50	C ₁₀ H ₁₀ KN ₃ O ₂ S ₂	87
2.53	C ₂ H ₅	Na	66-68	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ NaO ₂ S ₂	89
2.54	C ₆ H ₅	K	92-94	C ₁₄ H ₁₀ KN ₃ O ₃ S ₂	89
2.55	C ₆ H ₅	Na	70-72	C ₁₄ H ₁₀ N ₃ NaO ₃ S ₂	78

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.31

1	2	3	4	5	6
2.56	H	NH ₄	142-144	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	58
2.57	C ₂ H ₅	NH ₄	95-97	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₃ S ₂	91
2.58	H	H ₃ N(CH ₂) ₂ OH	107-109	C ₁₀ H ₁₄ N ₄ O ₃ S ₂	77
2.59	H	піперидиній	126-128	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₂	73
2.60	H	морфоліній	178-180	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₂	83
2.61	CH ₃	піперидиній	121-124	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₂	78
2.62	CH ₃	морфоліній	152-154	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂	82
2.63	C ₂ H ₅	H ₃ N(CH ₂) ₂ OH	58-60	C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂	89
2.64	C ₂ H ₅	піперидиній	144-146	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₂	82
2.65	C ₂ H ₅	морфоліній	151-153	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	84
2.66	C ₆ H ₅	H ₃ N(CH ₂) ₂ OH	154-156	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₂	86
2.67	C ₆ H ₅	піперидиній	184-186	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂	89
2.68	C ₆ H ₅	морфоліній	172-174	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₂	89

Продовж. табл. А.31

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	7	8	9	10	11	12	13	14
2.48	34,51	2,17	14,97	22,89	34,39	2,16	15,04	22,95
2.49	36,55	2,28	15,99	24,29	36,50	2,30	15,96	24,36
2.50	36,97	2,78	14,36	21,78	36,84	2,75	14,32	21,86
2.51	39,13	2,93	15,19	23,07	38,98	2,91	15,15	23,13
2.52	39,14	3,29	13,70	20,90	39,07	3,28	13,67	20,86
2.53	41,28	3,47	14,44	22,08	41,23	3,46	14,42	22,01
2.54	47,43	2,85	11,79	18,06	47,30	2,84	11,82	18,04
2.55	49,69	2,96	12,34	18,87	49,55	2,97	12,38	18,90

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.31

1	7	8	9	10	11	12	13	14
2.56	37,29	3,87	21,75	24,78	37,20	3,90	21,69	24,83
2.57	41,99	4,92	19,53	22,37	41,94	4,93	19,56	22,39
2.58	39,85	4,70	18,56	21,27	39,72	4,67	18,52	21,21
2.59	47,73	5,58	17,19	19,62	47,83	5,56	17,16	19,65
2.60	43,97	4,95	17,09	19,59	43,89	4,91	17,06	19,53
2.61	49,54	5,94	16,44	18,86	49,39	5,92	16,46	18,84
2.62	45,76	5,28	16,38	18,78	45,60	5,30	16,36	18,73
2.63	43,71	5,50	16,94	19,43	43,62	5,49	16,96	19,41
2.64	50,91	6,27	15,83	18,12	50,82	6,26	15,80	18,09
2.65	47,24	5,65	15,74	18,01	47,17	5,66	15,72	17,99
2.66	50,98	4,82	14,83	16,97	50,78	4,79	14,80	16,94
2.67	56,88	5,49	13,88	15,96	56,69	5,51	13,92	15,93
2.68	53,63	5,01	13,81	15,88	53,45	4,98	13,85	15,85

Таблиця А.32

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах солей

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.48-2.68)

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹					
	$\nu_{C=N}$ цикл	ν_{C-S}	$\nu_{\text{тіофен}}$	$\nu_{\text{феніл}}$	$\nu_{NH_4^+}$	$\nu_{as/sCOO^-}$
1	2	3	4	5	6	7
2.48	1600	686	700	—	—	1595/1384
2.49	1605	701	732	—	—	1589/1391
2.50	1595	677	690	—	—	1580/1396
2.51	1609	675	699	—	—	1607/1395
2.52	1590	672	694	—	—	1586/1378

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.32

1	2	3	4	5	6	7
2.53	1610	688	711	–	–	1607/1373
2.54	1605	672	688	1496	–	1593/1361
2.55	1603	674	697	1497	–	1592/1369
2.56	1593	673	695	–	2972	1584/1378
2.57	1597	700	718	–	2989	1573/1374
2.58	1602	703	738	–	–	1589/1386
2.59	1603	710	738	–	–	1575/1378
2.60	1609	715	738	–	–	1583/1381
2.61	1600	688	707	–	–	1587/ 1352
2.62	1610	691	717	–	–	1565/1373
2.63	1600	668	701	–	–	1575/1381
2.64	1631	679	730	–	–	1565/1365
2.65	1603	683	695	–	–	1597/1376
2.66	1601	675	693	1496	–	1583/1379
2.67	1596	681	698	1510	–	1573/1373
2.68	1598	678	697	1503	–	1589/1376

Таблиця А.33

Дані хімічних зсувів протонів в ^1H ЯМР спектрах солей**2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.48-2.68)**

Сполука	^1H ЯМР (DMSO- d^6 δ ppm)
1	2
2.48	3,76 (s, 2H, CH ₂), 7,16 (t, 1H, Thiophene-H), 7,58 (d, 1H, Thiophene-H), 7,63 (d, 1H, Thiophene-H), 13,27 (s, 1H, NH-triazole)

1	2
2.49	3,76 (s, 2H, CH ₂), 7,16 (t, 1H, Thiophene-H), 7,58 (d, 1H, Thiophene-H), 7,63 (d, 1H, Thiophene-H), 13,27 (s, 1H, NH-triazole)
2.50	3,48 (s, 3H, CH ₃), 3,69 (s, 2H, CH ₂), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (d, 1H, Thiophene-H), 7,73 (d, 1H, Thiophene-H)
2.51	3,47 (s, 3H, CH ₃), 3,69 (s, 2H, CH ₂), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (d, 1H, Thiophene-H), 7,73 (d, 1H, Thiophene-H)
2.52	1,26 (t, 3H, CH ₃), 3,79 (s, 2H, CH ₂), 4,11 (q, 2H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,52 (d, 1H, Thiophene-H), 7,75 (d, 1H, Thiophene-H)
2.53	1,26 (t, 3H, CH ₃), 3,79 (s, 2H, CH ₂), 4,11 (q, 2H, CH ₂), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,52 (d, 1H, Thiophene-H), 7,75 (d, 1H, Thiophene-H)
2.54	3,77 (s, 2H, CH ₂), 6,66 (d, 1H, Thiophene-H), 6,95 (t, 1H, Thiophene-H), 7,48 (m, 2H, Ar-H), 7,61 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
2.55	3,77 (s, 2H, CH ₂), 6,66 (d, 1H, Thiophene-H), 6,95 (t, 1H, Thiophene-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,61 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
2.56	3,76 (s, 2H, CH ₂), 7,16 (t, 1H, Thiophene-H), 7,58 (d, 1H, Thiophene-H), 7,63 (d, 1H, Thiophene-H), 13,27 (s, 1H, NH-triazole)
2.57	1,26 (t, 3H, CH ₃), 3,79 (s, 2H, CH ₂), 4,11 (q, 2H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,52 (d, 1H, Thiophene-H), 7,75 (d, 1H, Thiophene-H)
2.58	3,40 (t, 2H, CH ₂), 3,57 (s, 1H, OH), 3,77 (s, 2H, CH ₂), 4,22 (t, 2H, CH ₂), 7,16 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (d, 1H, Thiophene-H), 7,62 (d, 1H, Thiophene-H), 13,29 (s, 1H, NH-triazole)
2.59	1,60 (m, 2H, CH ₂), 2,06 (m, 4H, CH ₂), 3,34 (t, 4H, CH ₂), 3,77 (s, 2H, CH ₂), 7,16 (t, 1H, Thiophene-H), 7,58 (d, 1H, Thiophene-H), 7,63 (d, 1H, Thiophene-H), 13,27 (s, 1H, NH-triazole)
2.60	2,93 (t, 4H, CH ₂), 3,68 (m, 4H, CH ₂), 3,77 (s, 2H, CH ₂), 7,16 (t, 1H, Thiophene-H), 7,58 (d, 1H, Thiophene-H), 7,63 (d, 1H, Thiophene-H), 13,29 (s, 1H, NH-triazole)
2.61	1,61 (m, 2H, CH ₂), 2,88 (t, 4H, CH ₂), 3,25 (s, 3H, CH ₃), 3,89 (s, 2H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (d, 1H, Thiophene-H), 7,73 (d, 1H, Thiophene-H)
2.62	3,41 (t, 4H, CH ₂), 3,58 (s, 3H, CH ₃), 3,99 (s, 2H, CH ₂), 4,24 (t, 4H,

Продовж. табл. А.33

1	2
	CH ₂), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,58 (d, 1H, Thiophene-H), 7,73 (d, 1H, Thiophene-H)
2.63	1,26 (t, 3H, CH ₃), 2,82 (t, 2H, CH ₂), 3,56 (t, 2H, CH ₂), 3,79 (s, 2H, CH ₂), 4,12 (q, 2H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,52 (d, 1H, Thiophene-H), 7,75 (d, 1H, Thiophene-H)
2.64	1,26 (t, 3H, CH ₃), 1,65 (m, 2H, CH ₂), 2,06 (m, 4H, CH ₂), 3,32 (t, 4H, CH ₂), 3,83 (s, 2H, CH ₂), 4,11 (q, 2H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,52 (d, 1H, Thiophene-H), 7,74 (d, 1H, Thiophene-H)
2.65	1,26 (t, 3H, CH ₃), 3,46 (t, 4H, CH ₂), 3,83 (s, 2H, CH ₂), 4,11 (m, 6H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,52 (d, 1H, Thiophene-H), 7,75 (d, 1H, Thiophene-H)
2.66	3,45 (t, 2H, CH ₂), 3,61 (s, 1H, OH), 3,76 (s, 2H, CH ₂), 4,19 (t, 2H, CH ₂), 6,65 (d, 1H, Thiophene-H), 6,95 (t, 1H, Thiophene-H), 7,48 (m, 2H, Ar-H), 7,61 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
2.67	1,56 (m, 6H, CH ₂), 2,90 (t, 4H, CH ₂), 3,75 (s, 2H, CH ₂), 6,66 (d, 1H, Thiophene-H), 6,95 (t, 1H, Thiophene-H), 7,48 (m, 2H, Ar-H), 7,61 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
2.68	3,51 (t, 4H, CH ₂), 3,82 (s, 2H, CH ₂), 4,09 (t, 4H, CH ₂), 6,66 (d, 1H, Thiophene-H), 6,96 (t, 1H, Thiophene-H), 7,48 (m, 2H, Ar-H), 7,61 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)

Таблиця А.34

Значення R_f100 солей

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.48-2.68)

Сполука	Система	R _f 100
1	2	3
2.48	8	50
	7	75
	6	90
2.49	8	21
	7	61
	6	79

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.34

1	2	3
2.50	8	44
	7	31
	6	46
2.51	8	64
	7	19
	6	18
2.52	8	96
	7	31
	6	88
2.53	8	44
	7	47
	6	81
2.54	7	13
	6	90,0
2.55	8	63
	7	77
	6	95
2.56	8	56
	7	70
	6	74
2.57	8	90
	7	25
	6	42
2.58	8	54
	7	15
	6	27
2.59	8	48

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.34

1	2	3
	7	36
	6	44
2.60	8	19
	7	15
	6	9
2.61	8	69
	7	22
	6	87
2.62	8	65
	7	18
	6	45
2.63	8	88
	7	94
	6	92
2.64	8	95
	7	25
	6	77
2.65	8	51
	7	29
	6	36
2.66	8	85
	7	11
	6	85
2.67	8	22
	7	17

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.34

1	2	3
	6	79
2.68	8	24
	7	21
	6	86

Таблиця А.35

Константи іонізації солей 2-(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатних кислот (2.48-2.59, 2.61-2.68)

Сполука	pKa за NH/COOH визначене	pKa за NH/COOH розраховане
1	2	3
2.48	8,18/4,10	8,16/4,16
2.49	8,20/4,15	
2.56	8,05/4,05	
2.59	8,08/4,10	
2.58	8,0/4,05	
2.50	8,19/4,30	8,25/4,26
2.51	8,20/4,15	
2.61	8,0/4,09	
2.62	8,14/4,08	
2.52	8,44/4,40	8,26/4,35
2.53	8,29/4,30	
2.57	8,15/3,85	
2.63	8,50/4,0	
2.64	8,30/4,30	
2.65	8,40/4,40	

Продовж. дод. А

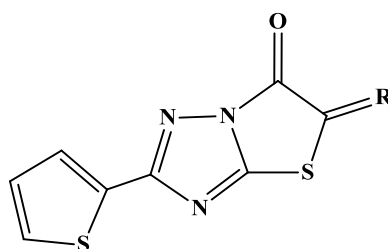
Продовж. табл. А.35

1	2	3
2.54	9,0/5,0	8,48/4,49
2.55	9,15/4,45	
2.68	8,6/4,39	
2.67	9,1/4,60	
2.66	8,50/4,85	

Додаток Б

Таблиця Б.1

Фізико-хімічні константи 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1) та 5-(*R*-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів (3.2-3.4)



Сполука	R	Т.п., °C	Бруто-формула	Вихід, %	m/z МН ⁺
1	2	3	4	5	6
3.1	2 Н	243-245	C ₈ H ₅ N ₃ OS ₂	84	224,0
3.2	4-бромбензіліден	265-267	C ₁₅ H ₈ BrN ₃ OS ₂	56	390,0
3.3	3-нітробензіліден	218-220	C ₁₅ H ₈ N ₄ O ₃ S ₂	80	357,0
3.4	3,4-диметоксі-бензіліден	246-248	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₂	72	372,0

Продовж. табл. Б.1

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	7	8	9	10	11	12	13	14
3.1	43,14	2,25	18,78	28,70	43,03	2,26	18,82	28,72
3.2	46,10	2,08	10,75	16,40	46,16	2,07	10,77	16,43
3.3	50,58	2,27	15,73	17,97	50,55	2,26	15,72	17,99
3.4	55,05	3,54	11,33	17,24	54,97	3,53	11,31	17,27

Таблиця Б.2

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах
(E)-5-R-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів (3.1-3.4)**

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл.	ν_{C-S}	$\nu_{\text{тіофен}}$	$\nu_{\text{феніл}}$	ν_{CO-}
3.1	1553	682	724	–	1745
3.2	1600	697	712	1489	1724
3.3	1598	708	736	1490	1741
3.4	1605	713	734	1495	1722

Таблиця Б.3

**Дані хімічних зсувів протонів в ¹H ЯМР спектрах
(E)-5-R-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів (3.1-3.4)**

Сполука	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ δ ppm)
3.1	4,65 (s, 2H, CH ₂), 7,19 (t, 1H, Thiophene-H), 7,75 (d, 1H, Thiophene-H), 7,79 (d, 1H, Thiophene-H)
3.2	7,19 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (q, 2H, Ar-H), 7,68 (d, 1H, Thiophene-H), 7,77 (m, 2H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 8,22 (s, 1H, CH)
3.3	7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,82 (m, 1H, Ar-H, 2H, Thiophene-H), 8,12 (d, 1H, Ar-H), 8,34 (d, 1H, Ar-H), 8,41 (s, 1H, CH), 8,58 (s, 1H, Ar-H)
3.4	3,88 (s, 6H, CH ₃), 6,81 (d, 1H, Ar-H), 7,22 (m, 2H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 7,77 (d, 1H, Thiophene-H), 7,88 (d, 1H, Thiophene-H), 8,21 (s, 1H, CH)

Таблиця Б.4

Значення $R_f \cdot 100$ **(E)-5-R-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів (3.1-3.4)**

Сполука	Система	$R_f \cdot 100$
3.1	1	44
	2	56
	3	72
3.2	1	37
	2	49
	3	63
3.3	1	57
	2	76
	3	51
3.4	1	73
	2	62
	3	58

Таблиця Б.5

Координати ($\times 10^4$) та еквівалентні ізотропні теплові параметри ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) атомів в структурі 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-ону (3.1)

Атом	x	y	z	U(eq)
1	2	3	4	5
S(1A)	3906(1)	3910(1)	2125(1)	53(1)
C(1A)	3691(2)	2291(1)	2296(1)	60(1)
C(2A)	2865(3)	1706(1)	1340(1)	63(1)
C(3A)	2381(2)	2585(1)	450(1)	52(1)

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.5

1	2	3	4	5
S(1B)	2277(5)	2318(2)	234(2)	53(1)
C(1B)	3111(8)	1576(3)	1476(2)	60(1)
C(2B)	3771(10)	2564(2)	2170(3)	63(1)
C(3B)	3731(10)	3873(3)	1839(2)	52(1)
S(2)	2359(1)	8540(1)	-664(1)	70(1)
O(1)	540(2)	6265(1)	-3151(1)	83(1)
N(1)	2943(2)	6183(1)	473(1)	47(1)
N(2)	1799(2)	4902(1)	-1023(1)	46(1)
N(3)	1728(2)	6178(1)	-1296(1)	43(1)
C(4)	2854(2)	3816(1)	752(1)	44(1)
C(5)	2529(2)	4950(1)	57(1)	41(1)
C(6)	1094(2)	6829(1)	-2385(1)	44(1)
C(7)	1484(2)	8231(2)	-2118(1)	57(1)
C(8)	2427(2)	6898(1)	-397(1)	44(1)

Таблиця Б.6

Довжини зв'язків (Å) в структурі

2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1)

Атоми, між якими утворений хімічний зв'язок	Довжина зв'язку (Å)	Атоми, між якими утворений хімічний зв'язок	Довжина зв'язку (Å)
1	2	3	4
S(1A)-C(1A)	1.708(2)	S(1A)-C(4)	1.710(1)
C(1A)-C(2A)	1.351(2)	C(2A)-C(3A)	1.415(2)
C(3A)-C(4)	1.357(2)	S(1B)-C(4)	1.702(2)
S(1B)-C(1B)	1.710(3)	C(1B)-C(2B)	1.359(3)

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.6

1	2	3	4
C(2B)-C(3B)	1.420(3)	C(3B)-C(4)	1.361(3)
S(2)-C(8)	1.738(2)	S(2)-C(7)	1.802(2)
O(1)-C(6)	1.114(2)	N(1)-C(8)	1.294(2)
N(1)-C(5)	1.391(2)	N(2)-C(5)	1.328(2)
N(2)-N(3)	1.366(2)	N(3)-C(8)	1.347(2)
N(3)-C(6)	1.488(2)	C(4)-C(5)	1.447(2)
C(6)-C(7)	1.508(2)	–	–

Таблиця Б.7

Валентні кути (град.) в структурі

2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1)

Атоми, які утворюють валентний кут	Валентний кут (град.)	Атоми, які утворюють валентний кут	Валентний кут (град.)
1	2	3	4
C(1A)-S(1A)-C(4)	91.82(7)	C(2A)-C(1A)-S(1A)	111.8(1)
C(1A)-C(2A)-C(3A)	112.3(1)	C(4)-C(3A)-C(2A)	112.8(1)
C(4)-S(1B)-C(1B)	93.6(2)	C(2B)-C(1B)-S(1B)	103.6(2)
C(1B)-C(2B)-C(3B)	124.1(3)	C(4)-C(3B)-C(2B)	102.6(3)
C(8)-S(2)-C(7)	90.23(7)	C(8)-N(1)-C(5)	102.8(1)
C(5)-N(2)-N(3)	101.4(1)	C(8)-N(3)-N(2)	110.4(1)
C(8)-N(3)-C(6)	118.9(1)	N(2)-N(3)-C(6)	130.7(1)
C(3A)-C(4)-C(5)	127.2(1)	C(3B)-C(4)-C(5)	122.2(2)
C(3B)-C(4)-S(1B)	116.0(2)	C(5)-C(4)-S(1B)	121.7(1)
C(3A)-C(4)-S(1A)	111.2(1)	C(5)-C(4)-S(1A)	121.57(9)
N(2)-C(5)-N(1)	114.5(1)	N(2)-C(5)-C(4)	123.0(1)
N(1)-C(5)-C(4)	122.5(1)	O(1)-C(6)-N(3)	121.0(1)

Продовж. дод. Б

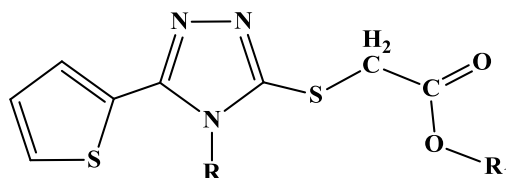
Продовж. табл. Б.7

1	2	3	4
O(1)-C(6)-C(7)	135.4(2)	N(3)-C(6)-C(7)	103.6(1)
C(6)-C(7)-S(2)	113.6(1)	N(1)-C(8)-N(3)	111.0(1)
N(1)-C(8)-S(2)	135.5(1)	N(3)-C(8)-S(2)	113.5(1)

Таблиця Б.8

Фізико-хімічні константи естерів

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.5-3.20)



Сполука	R	R ₁	Т.п., °C	Брутто формула	Вихід, %
3.5	H	CH ₃	133-135	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂	63,8
3.6	H	C ₂ H ₅	55-57	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	59
3.7	H	C ₃ H ₇₋₂	60-62	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	68,3
3.8	H	C ₄ H ₉₋₁	51-53	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂	67
3.9	CH ₃	CH ₃	88-90	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ S ₂	65
3.10	CH ₃	C ₂ H ₅	60-62	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	68,4
3.11	CH ₃	C ₃ H ₇₋₂	90-93	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂	57
3.12	CH ₃	C ₄ H ₉₋₁	68-70	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂	86
3.13	C ₂ H ₅	CH ₃	59-61	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	84
3.14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	70-72	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂	93
3.15	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇₋₂	82-84	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂	86
3.16	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉₋₁	66-68	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂	78
3.17	C ₆ H ₅	CH ₃	124-126	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂	80
3.18	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	118-120	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂	83
3.19	C ₆ H ₅	C ₃ H ₇₋₂	129-131	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S ₂	82,3
3.20	C ₆ H ₅	C ₄ H ₉₋₁	80-82	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S ₂	76

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.8

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	7	8	9	10	11	12	13	14
3.5	42,38	3,54	16,49	25,17	42,34	3,55	16,46	25,12
3.6	44,71	4,13	15,64	23,87	44,59	4,12	15,60	23,81
3.7	46,72	4,61	14,85	22,61	46,62	4,62	14,83	22,63
3.8	48,59	5,10	14,15	21,59	48,46	5,08	14,13	21,56
3.9	44,67	4,13	15,63	23,77	44,59	4,12	15,60	23,81
3.10	46,70	4,63	14,81	21,61	46,62	4,62	14,83	22,63
3.11	48,51	5,07	14,15	21,50	48,46	5,08	14,13	21,56
3.12	50,22	5,51	13,45	20,54	50,14	5,50	13,49	20,59
3.13	46,70	4,63	14,80	22,61	46,62	4,62	14,83	22,63
3.14	48,51	5,07	14,11	21,53	48,46	5,08	14,13	21,56
3.15	50,19	5,49	13,47	20,63	50,14	5,50	13,49	20,59
3.16	51,76	5,89	12,87	19,67	51,67	5,88	12,91	19,71
3.17	54,42	3,96	12,65	19,32	54,36	3,95	12,68	19,35
3.18	55,75	4,37	12,14	18,52	55,63	4,38	12,16	18,56
3.19	56,91	4,78	11,67	17,82	56,80	4,77	11,69	17,84
3.20	57,97	5,12	11,23	17,14	57,88	5,13	11,25	17,17

Таблиця Б.9

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах естерів

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.5-3.20)

Сполука	Хвильове число, cm^{-1}						
	$\nu_{\text{C=N}}$ цикл	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{тіофен}}$	$\nu_{\text{феніл}}$	ν_{CH_2}	$\nu_{\text{CH}_2\text{COOR}}$	$\nu_{\text{CH}_3}^{\text{s/as}}$
1	2	3	4	5	6	7	8
3.5	1586	710	734	–	2875	1731	1341/1431

Продовж. табл. Б.9

1	2	3	4	5	6	7	8
3.6	1588	718	733	–	2870	1724	1340/1436
3.7	1583	712	733	–	2940	1717	1339/1433
3.8	1583	713	732	–	2955	1730	1339/1443
3.9	1582	699	713	–	2950	1736	1340/1472
3.10	1581	707	726	–	2950	1715	1355/1471
3.11	1584	696	706	–	2949	1738	1373/1474
3.12	1590	694	708	–	2950	1729	1373/1474
3.13	1582	695	711	–	2957	1724	1385/1432
3.14	1585	677	732	–	2955	1744	1380/1434
3.15	1584	705	729	–	2976	1735	1381/1433
3.16	1582	677	732	–	2965	1744	1381/1434
3.17	1632	680	739	1506	2882	1732	1380/1450
3.18	1635	696	723	1497	2886	1733	1383/1442
3.19	1617	695	726	1497	2894	1728	1373/1443
3.20	1584	694	722	1496	2874	1727	1381/1445

Таблиця Б.10

Дані хімічних зсувів протонів в ^1H ЯМР спектрах естерів

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.5-3.20)

Сполука	^1H ЯМР (DMSO- d^6 δ ppm)
1	2
3.5	3,65 (s, 3H, CH ₃), 4,13 (s, 2H, CH ₂), 7,17 (t, 1H, Thiophene-H), 7,65 (d, 1H, Thiophene-H), 7,77 (d, 1H, Thiophene-H), 14,51 (s, 1H, NH)
3.6	1,08 (t, 3H, CH ₃), 4,02 (m, 4H, CH ₂), 7,16 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,68 (d, 1H, Thiophene-H)
3.7	1,18 (d, 6H, CH ₃), 3,98 (s, 2H, CH ₂), 4,89 (m, 1H, CH), 7,16 (t, 1H, Thiophene-H), 7,62 (d, 1H, Thiophene-H), 7,67 (d, 1H, Thiophene-

1	2
	H), 14,31 (s, 1H, NH)
3.8	0,71 (t, 3H, CH ₃) 1,19 (m, 2H, CH ₂), 1,62 (m, 2H, CH ₂), 4,02 (m, 4H, CH ₂), 7,09 (t, 1H, Thiophene-H), 7,72 (d, 1H, Thiophene-H), 7,82 (d, 1H, Thiophene-H), 14,31 (s, 1H, NH)
3.9	3,61 (s, 3H, CH ₃), 3,71 (s, 3H, CH ₃), 4,02 (s, 2H, CH ₂), 7,13 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,78 (d, 1H, Thiophene-H)
3.10	1,13 (t, 3H, CH ₃), 3,71 (s, 3H, CH ₃), 4,08 (m, 4H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,77 (d, 1H, Thiophene-H)
3.11	1,12 (d, 6H, CH ₃), 3,71 (s, 3H, CH ₃), 3,98 (s, 2H, CH ₂), 4,88 (m, 1H, CH), 7,12 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,76 (d, 1H, Thiophene-H)
3.12	0,81 (t, 3H, CH ₃), 1,25 (m, 2H, CH ₂), 1,49 (m, 2H, CH ₂), 3,71 (s, 3H, CH ₃), 4,03 (m, 4H, CH ₂), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,78 (d, 1H, Thiophene-H)
3.13	1,28 (t, 3H, CH ₃), 3,61 (s, 3H, CH ₃), 4,12 (m, 4H, CH ₂), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,55 (d, 1H, Thiophene-H), 7,77 (d, 1H, Thiophene-H)
3.14	1,22 (m, 6H, CH ₃), 4,11 (m, 6H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (d, 1H, Thiophene-H), 7,78 (d, 1H, Thiophene-H)
3.15	1,21 (m, 9H, CH ₃), 4,13 (m, 4H, CH ₂), 4,88 (m, 1H, CH), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (d, 1H, Thiophene-H), 7,79 (d, 1H, Thiophene-H)
3.16	0,95 (t, 3H, CH ₃), 1,29 (t, 3H, CH ₃), 1,68 (m, 2H, CH ₂), 1,95 (m, 2H, CH ₂), 4,11 (m, 6H, CH ₂), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,56 (d, 1H, Thiophene-H), 7,79 (d, 1H, Thiophene-H)
3.17	3,64 (s, 3H, CH ₃), 4,08 (s, 2H, CH ₂), 6,70 (d, 1H, Thiophene-H), 6,98 (t, 1H, Thiophene-H), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 7,63 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
3.18	1,17 (t, 3H, CH ₃), 4,09 (m, 4H, CH ₂), 6,70 (d, 1H, Thiophene-H), 6,98 (t, 1H, Thiophene-H), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
3.19	1,17 (d, 6H, CH ₃), 3,99 (s, 2H, CH ₂), 4,90 (m, 1H, CH), 6,69 (d, 1H, Thiophene-H), 6,98 (t, 1H, Thiophene-H), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)
3.20	0,83 (t, 3H, CH ₃), 1,29 (m, 2H, CH ₂), 1,51 (m, 2H, CH ₂), 4,04 (m, 4H, CH ₂), 6,69 (d, 1H, Thiophene-H), 6,98 (t, 1H, Thiophene-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H)

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.11

Значення R_f 100 естерів

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.5-3.20)

Сполука	Система	R_f 100
1	2	3
3.5	4	62
	6	54
	1	80
	2	56
3.6	6	57
	2	62
	4	66
	1	75
3.7	6	66
	4	71
	1	67
	2	51
3.8	6	67
	4	68
	1	73
	2	60
3.9	6	71
	4	76
	1	75
	2	54
3.10	6	69
	4	62
	1	81

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.11

1	2	3
	2	71
3.11	6	57
	4	94
	1	75
	2	55
3.12	6	69
	4	87
	1	67
	2	50
3.13	6	64
	4	84
	1	70
	2	60
3.14	6	66
	4	82
	1	78
	2	59
3.15	6	60
	4	87
	1	72
	2	56
3.16	6	62
	4	90
	1	83
	2	64
3.17	6	56
	4	80

Продовж. дод. Б

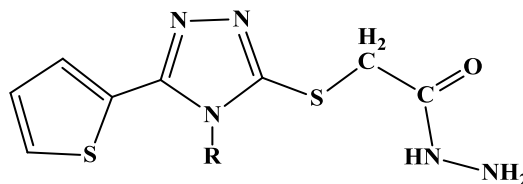
Продовж. табл. Б.11

1	2	3
	1	81
	2	62
3.18	6	56
	4	85
	1	84
	2	60
3.19	6	62
	4	79
	1	85
	2	59
3.20	6	55
	4	91
	1	88
	2	50

Таблиця Б.12

Фізико-хімічні константи гідразидів

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.21-3.24)



Сполука	R	Т.п., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
3.21	H	142-145	C ₈ H ₉ N ₅ OS ₂	65
3.22	CH ₃	140-144	C ₉ H ₁₁ N ₅ OS ₂	76

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.12

1	2	3	4	5
3.23	C ₂ H ₅	93-95	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ OS ₂	78
3.24	C ₆ H ₅	192-194	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ OS ₂	69

Продовж. табл. Б.12

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
3.21	37,71	3,56	27,36	25,09	37,63	3,55	27,43	25,12
3.22	40,31	4,13	26,08	23,75	40,13	4,12	26,00	23,81
3.23	42,44	4,61	24,67	22,60	42,38	4,62	24,71	22,63
3.24	50,86	3,96	21,09	19,38	50,74	3,95	21,13	19,35

Таблиця Б.13

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах гідразидів

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.21-3.24)

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹				
	ν _{C=N} цикл.	ν _{тіофен}	ν _{Амід I}	ν _{Амід II}	ν _{NHNNH₂}
3.21	1504	721	1660	1588	3315
3.22	1536	708	1658	1615	3278
3.23	1520	717	1659	1610	3325
3.24	1505	729	1680	1614	3185

Таблиця Б.14

Дані хімічних зсувів протонів в ^1H ЯМР спектрах гідрозидів 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.21-3.24)

Сполука	^1H ЯМР (DMSO- d^6 δ ppm)
3.21	1,72 (s, 2H, NH ₂), 3,79 (s, 2H, CH ₂), 7,11 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (d, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 9,29 (s, 1H, NH)
3.22	1,86 (s, 2H, NH ₂), 3,70 (s, 3H, CH ₃), 3,74 (s, 2H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,60 (d, 1H, Thiophene-H), 7,76 (d, 1H, Thiophene-H), 9,26 (s, 1H, NH)
3.23	1,24 (t, 3H, CH ₃), 1,92 (s, 2H, NH ₂), 3,84 (s, 2H, CH ₂), 4,13 (q, 2H, CH ₂), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,54 (d, 1H, Thiophene-H), 7,76 (d, 1H, Thiophene-H), 9,31 (s, 1H, NH)
3.24	1,91 (s, 2H, NH ₂), 3,83 (s, 2H, CH ₂), 6,68 (d, 1H, Thiophene-H), 6,96 (t, 1H, Thiophene-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,61 (m, 3H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 9,28 (s, 1H, NH)

Таблиця Б.15

Значення R_f 100 гідрозидів

2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.21-3.24)

Сполука	Система	R_f 100
1	2	3
3.21	1	82
	3	64
	5	59
3.22	1	75
	3	62
	5	55
3.23	1	78
	3	64

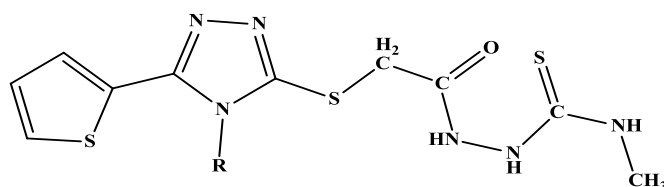
Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.15

1	2	3
	5	60
3.24	1	73
	3	44
	5	51

Таблиця Б.16

Фізико-хімічні константи 2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразінокарботіоамідів (3.25-3.27)



Сполука	R	Т.п., °С	Бруто-формула	Вихід, %	m/z МН ⁺
1	2	3	4	5	6
3.25	H	185-187	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ OS ₃	93,5	329,0
3.26	CH ₃	133-135	C ₁₁ H ₁₄ N ₆ OS ₃	88,1	343,0
3.27	C ₂ H ₅	162-164	C ₁₂ H ₁₆ N ₆ OS ₃	92,6	357,1

Продовж. табл. Б.16

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	7	8	9	10	11	12	13	14
3.25	36,61	3,69	25,62	29,30	36,57	3,68	25,59	29,29
3.26	38,53	4,11	24,56	28,04	38,58	4,12	24,54	28,09
3.27	40,46	4,51	23,54	27,00	40,43	4,52	23,57	26,98

Таблиця Б.17

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразінокарботіоамідів (3.25-3.27)

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹			
	$\nu_{C=N}$	$\nu_{\text{тіофен}}$	$\nu_{\text{Амід I}}$	$\nu_{\text{Амід II}}$
3.25	1479	709	1687	1566
3.26	1462	750	1655	1556
3.27	1471	717	1693	1564

Таблиця Б.18

Дані хімічних зсувів протонів в ¹H ЯМР спектрах 2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразінокарботіоамідів (3.25-3.27)

Сполука	¹ H ЯМР (DMSO-d ⁶ δ ppm)
3.25	1,01 (s, 2H, NH), 2,78 (s, 3H, CH ₃), 3,92 (s, 2H, CH ₂), 7,18 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,68 (d, 1H, Thiophene-H), 9,30 (s, 1H, NH), 14,30 (s, 1H, NH)
3.26	1,20 (s, 2H, NH), 2,85 (s, 3H, CH ₃), 3,76 (s, 3H, CH ₃), 4,18 (s, 2H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,63 (d, 1H, Thiophene-H), 7,82 (d, 1H, Thiophene-H), 8,52 (s, 1H, NH).
3.27	1,01 (s, 2H, NH), 1,27 (t, 3H, CH ₃), 2,91 (s, 3H, CH ₃), 3,89 (s, 2H, CH ₂), 4,13 (q, 2H, CH ₂), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (d, 1H, Thiophene-H), 7,77 (d, 1H, Thiophene-H), 9,37 (s, 1H, NH)

Таблиця Б.19

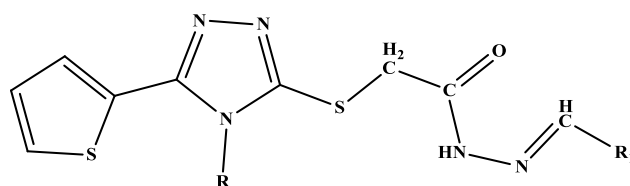
Значення $R_f \cdot 100$ 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразинокарботіоамідів (3.25-3.27)

Сполука	Система	$R_f \cdot 100$
3.25	1	75
	4	55
	6	66
3.26	1	53
	4	67
	6	81
3.27	1	45
	4	51
	6	66

Таблиця Б.20

Фізико-хімічні константи іліденгідразидів

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.28-3.58)



Сполука	R	R ₁	Т.п., °C	Брутто-формула	Вихід, %	m/z MH ⁺
1	2	3	4	5	6	7
3.28	H	5-нітро-фуран-2-іл	133-135	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ O ₄ S ₂	79	379,0
3.29	H	3-(5-нітро-фуран-2-іл) пропеніліден	143-145	C ₁₅ H ₁₂ N ₆ O ₄ S ₂	73	405,0
3.30	CH ₃	4-фторфеніл	179-181	C ₁₆ H ₁₄ FN ₅ OS ₂	79	376,0

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.20

1	2	3	4	5	6	7
3.31	CH ₃	4-хлорфеніл	152-154	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₅ OS ₂	78	393,0
3.32	CH ₃	2-бромфеніл	171-173	C ₁₆ H ₁₄ BrN ₅ OS ₂	76	437,0
3.33	CH ₃	2-гідрокси-феніл	218-220	C ₁₆ H ₁₄ N ₅ O ₂ S ₂	65	–
3.34	CH ₃	4-гідрокси-феніл	154-156	C ₁₆ H ₁₄ N ₅ O ₂ S ₂	65	374,0
3.35	CH ₃	4-метокси-феніл	148-150	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S ₂	85	–
3.36	CH ₃	2-нітрофеніл	152-154	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O ₃ S ₂	82	403,1
3.37	CH ₃	3-нітрофеніл	155-157	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O ₃ S ₂	90	403,0
3.38	CH ₃	3,4-дифторфеніл	189-191	C ₁₆ H ₁₃ F ₂ N ₅ OS ₂	84	394,0
3.39	CH ₃	3,5-диметокси-феніл	148-150	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃ S ₂	87	418,1
3.40	CH ₃	2-хлор-6-фторфеніл	165-167	C ₁₆ H ₁₃ ClFN ₅ OS ₂	78	412,0
3.41	CH ₃	піридин-3-іл	183-185	C ₁₅ H ₁₄ N ₆ OS ₂	71	–
3.42	CH ₃	тіофен-2-іл	137-139	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ OS ₃	62	–
3.43	CH ₃	5-нітро-фуран-2-іл	228-230	C ₁₄ H ₁₂ N ₆ O ₄ S ₂	88	–
3.44	CH ₃	3-(5-нітро-фуран-2-іл) пропеніліден	213-215	C ₁₆ H ₁₄ N ₆ O ₄ S ₂	83	–
3.45	C ₂ H ₅	4-фторфеніл	158-160	C ₁₇ H ₁₆ FN ₅ OS ₂	75	–
3.46	C ₂ H ₅	2-бромфеніл	165-167	C ₁₇ H ₁₆ BrN ₅ OS ₂	73	–
3.47	C ₂ H ₅	2-гідрокси-феніл	175-177	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S ₂	82	–
3.48	C ₂ H ₅	4-метокси-феніл	158-160	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂	81	403,1
3.49	C ₂ H ₅	2-нітрофеніл	185-187	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₃ S ₂	77	–
3.50	C ₂ H ₅	3,4-дифторфеніл	111-113	C ₁₇ H ₁₅ F ₂ N ₅ OS ₂	81	409,0
3.51	C ₂ H ₅	2,4-дифторфеніл	172-174	C ₁₇ H ₁₅ F ₂ N ₅ OS ₂	78	408,1
3.52	C ₂ H ₅	2,3-диметокси-феніл	134-136	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂	74	–
3.53	C ₂ H ₅	3,5-диметокси-феніл	140-142	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S ₂	75	–
3.54	C ₂ H ₅	2-хлор-6-фторфеніл	234-236	C ₁₇ H ₁₅ ClFN ₅ OS ₂	81	–
3.55	C ₂ H ₅	5-нітро-фуран-2-іл	170-172	C ₁₅ H ₁₄ N ₆ O ₄ S ₂	90	–

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.20

1	2	3	4	5	6	7
3.56	C ₂ H ₅	3-(5-нітро-фуран-2-іл) пропеніліден	210-212	C ₁₇ H ₁₆ N ₆ O ₄ S ₂	93	–
3.57	C ₆ H ₅	5-нітро-фуран-2-іл	221-223	C ₁₉ H ₁₄ N ₆ O ₄ S ₂	89	–
3.58	C ₆ H ₅	3-(5-нітро-фуран-2-іл) пропеніліден	200-202	C ₂₁ H ₁₆ N ₆ O ₄ S ₂	89	–

Продовж. табл. Б.20

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	8	9	10	11	12	13	14	15
3.28	41,38	2,64	22,17	16,89	41,26	2,66	22,21	16,95
3.29	44,68	2,98	20,75	15,88	44,55	2,99	20,78	15,86
3.30	51,32	3,74	18,58	17,19	51,19	3,76	18,65	17,08
3.31	49,31	3,62	17,80	16,32	49,04	3,60	17,87	16,36
3.32	43,98	3,25	16,12	14,67	44,04	3,23	16,05	14,70
3.33	51,38	4,06	18,79	17,14	51,46	4,05	18,75	17,17
3.34	51,40	4,06	18,77	17,12	51,46	4,05	18,75	17,17
3.35	52,77	4,43	18,14	16,52	52,69	4,42	18,07	16,55
3.36	47,84	3,52	20,79	15,90	47,75	3,51	20,88	15,93
3.37	47,82	3,50	20,87	15,91	47,75	3,51	20,88	15,93
3.38	48,95	3,32	17,73	16,27	48,84	3,33	17,80	16,30
3.39	51,89	4,60	16,71	15,31	51,78	4,59	16,77	15,36
3.40	46,97	3,19	17,03	15,59	46,88	3,20	17,09	15,65
3.41	50,08	3,96	23,51	17,82	50,26	3,94	23,45	17,89
3.42	46,38	3,58	19,34	26,39	46,26	3,60	19,27	26,46
3.43	43,01	3,07	21,38	16,30	42,85	3,08	21,42	16,34
3.44	45,99	3,38	20,01	15,25	45,92	3,37	20,08	15,33
3.45	52,51	4,12	17,95	16,42	52,43	4,14	17,98	16,47

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.20

1	8	9	10	11	12	13	14	15
3.46	45,27	3,60	15,59	14,22	45,34	3,58	15,55	14,24
3.47	52,85	4,40	18,02	16,50	52,69	4,42	18,07	16,55
3.48	53,78	4,78	17,49	15,95	53,85	4,77	17,44	15,97
3.49	49,12	3,88	20,13	15,36	49,03	3,87	20,18	15,40
3.50	50,03	3,72	17,25	15,69	50,11	3,71	17,19	15,74
3.51	50,02	3,72	17,24	15,69	50,11	3,71	17,19	15,74
3.52	53,02	4,92	16,18	14,79	52,88	4,91	16,23	14,86
3.53	52,79	4,93	16,25	14,89	52,88	4,91	16,23	14,86
3.54	48,23	3,59	16,47	15,10	48,17	3,57	16,52	15,13
3.55	44,39	3,48	20,65	15,74	44,33	3,47	20,68	15,78
3.56	47,16	3,74	19,48	14,79	47,21	3,73	19,43	14,83
3.57	50,29	3,09	18,54	14,08	50,21	3,10	18,49	14,11
3.58	52,41	3,37	17,55	13,32	52,49	3,36	17,49	13,35

Таблиця Б.21

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах іліденгідразидів

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.28-3.58)

Сполука	Хвильове число, см ⁻¹					
	V _{C=N} цикл.	V _{тіофен}	V _{феніл}	V _{C-S}	V _{Амід I}	V _{Амід II}
1	2	3	4	5	6	7
3.28	1642	734	–	706	1680	1564
3.29	1640	734	–	705	1678	1569
3.30	1644	708	1504	693	1679	1570
3.31	1620	707	1503	693	1671	1564
3.32	1640	747	1507	689	1673	1562
3.33	1613	721	1471	696	1675	1570
3.34	1617	715	1505	689	1673	1550

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.21

1	2	3	4	5	6	7
3.35	1600	712	1507	685	1662	1507
3.36	1625	747	1518	702	1687	1569
3.37	1624	734	1525	703	1680	1581
3.38	1615	715	1513	697	1687	1545
3.39	1640	703	1478	684	1667	1586
3.40	1604	735	1480	703	1685	1585
3.41	1620	707	–	680	1668	1541
3.42	1614	716	–	686	1659	1544
3.43	1603	718	–	694	1685	1525
3.44	1640	706	–	687	1737	1549
3.45	1620	708	1505	692	1679	1559
3.46	1617	747	1504	698	1675	1554
3.47	1613	721	1471	696	1675	1570
3.48	1600	729	1505	688	1684	1565
3.49	1615	737	1517	701	1661	1567
3.50	1627	757	1513	703	1659	1578
3.51	1614	728	1496	709	1673	1579
3.52	1611	745	1475	694	1689	1575
3.53	1604	723	1471	688	1667	1576
3.54	1613	728	1475	696	1674	1557
3.55	1611	718	–	694	1667	1549
3.56	1598	735	–	683	1656	1521
3.57	1614	728	–	696	1674	1558
3.58	1611	727	–	694	1676	1547

Таблиця Б.22

Дані хімічних зсувів протонів в ^1H ЯМР спектрах іліденгідрозидів 2-((4-**R-5**-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.28-3.58)

Сполука	^1H ЯМР (DMSO- d^6 δ ppm)
1	2
3.28	4,01 (s, 2H, CH ₂), 7,12 (d, 1H, Fur-H), 7,18 (s, 1H, NH), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,45 (d, 1H, CH), 7,53 (s, 1H, CH), 7,69 (d, 1H, Fur-H), 7,75 (d, 1H, Thiophene-H), 7,81 (d, 1H, Thiophene-H)
3.29	4,01 (s, 2H, CH ₂), 6,73 (d, 1H, Fur-H), 6,81 (s, 1H, NH), 7,18 (t, 1H, Thiophene-H), 7,38 (t, 1H, CH), 7,44 (d, 1H, CH), 7,56 (s, 1H, CH), 7,66 (d, 1H, Fur-H), 7,71 (d, 1H, Thiophene-H), 7,78 (d, 1H, Thiophene-H)
3.30	3,71 (s, 3H, CH ₃), 4,01 (s, 2H, CH ₂), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,33 (t, 2H, Ar-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,78 (d, 1H, Thiophene-H), 7,92 (t, 2H, Ar-H), 8,71 (s, 1H, CH)
3.31	3,72 (s, 3H, CH ₃), 4,01 (s, 2H, CH ₂), 7,25 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 2H, Ar-H), 7,81 (d, 1H, Thiophene-H), 7,88 (d, 1H, Thiophene-H), 7,97 (d, 2H, Ar-H), 8,19 (s, 1H, NH), 8,69 (s, 1H, CH)
3.32	3,72 (s, 3H, CH ₃), 3,99 (s, 2H, CH ₂), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (m, 1H, Ar-H, 1H Thiophene-H), 7,78 (m, 1H, Ar-H, 1H Thiophene-H), 8,11 (s, 1H, NH), 8,89 (s, 1H, CH)
3.33	3,73 (s, 3H, CH ₃), 4,00 (s, 2H, CH ₂), 4,36 (s, 1H, OH), 6,89 (m, 2H, Ar-H), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 7,39 (m, 1H, Ar-H), 7,61 (m, 1H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 7,78 (d, 1H, Thiophene-H), 8,43 (s, 1H, CH)
3.34	3,66 (s, 3H, CH ₃), 4,03 (s, 2H, CH ₂), 6,79 (d, 2H, Ar-H), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,46 (d, 1H, Thiophene-H), 7,69 (d, 1H, Thiophene-H), 7,83 (d, 2H, Ar-H), 7,99 (s, 1H, NH), 8,40 (s, 1H, CH)
3.35	3,63 (t, 3H, CH ₃), 3,86 (s, 3H, CH ₃), 4,00 (s, 2H, CH ₂), 7,04 (d, 2H, Ar-H), 7,19 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (d, 1H, Thiophene-H), 7,65 (d, 1H, Thiophene-H), 7,82 (d, 2H, Ar-H), 8,02 (s, 1H, NH), 8,50 (s, 1H, CH)
3.36	3,68 (s, 3H, CH ₃), 4,00 (s, 2H, CH ₂), 7,19 (t, 1H, Thiophene-H), 7,64 (m, 1H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 7,69 (d, 1H, Thiophene-H), 7,90 (m, 1H, Ar-H), 8,00 (d, 1H, Ar-H), 8,06 (s, 1H, NH), 8,13 (d, 1H, Ar-H), 8,43 (s, 1H, CH)

1	2
3.37	3,78 (s, 3H, CH ₃), 4.00 (s, 2H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,58 (d, 1H, Thiophene-H), 7,69 (d, 1H, Thiophene-H), 7,80 (t, 1H, Ar-H), 8,07 (d, 1H, Ar-H), 8,35 (d, 1H, Ar-H), 8,49 (s, 1H, NH), 8,70 (s, 1H, Ar-H), 8,91 (s, 1H, CH)
3.38	3,76 (s, 3H, CH ₃), 3,99 (s, 2H, CH ₂), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,51 (m, 1H, Ar-H), 7,61 (m, 1H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 7,72 (d, 1H, Thiophene-H), 7,91 (m, 1H, Ar-H), 8,13 (s, 1H, NH), 8,68 (s, 1H, CH)
3.39	3,75 (s, 3H, CH ₃), 3,78 (s, 6H, CH ₃), 3,99 (s, 2H, CH ₂), 6,63 (t, 1H, Ar-H), 7,02 (d, 2H, Ar-H), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,74 (d, 1H, Thiophene-H), 8,08 (s, 1H, NH), 8,63 (s, 1H, CH)
3.40	3,71 (s, 3H, CH ₃), 3,99 (s, 2H, CH ₂), 7,24 (t, 1H, Thiophene-H), 7,38 (m, 2H, Ar-H), 7,49 (m, 1H, Ar-H), 7,56 (d, 1H, Thiophene-H), 7,59 (d, 1H, Thiophene-H), 8,22 (s, 1H, NH), 8,76 (s, 1H, CH)
3.41	3,67 (s, 3H, CH ₃), 4,01 (s, 2H, CH ₂), 7,02 (s, 1H, NH), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,48 (s, 1H, CH), 7,59 (m, 1H, Pyr-H, 1H, Thiophene-H), 7,74 (d, 1H, Thiophene-H), 8,35 (d, 1H, Pyr-H), 8,69 (d, 1H, Pyr-H), 9,11 (s, 1H, Pyr-H)
3.42	3,74 (s, 3H, CH ₃), 4,00 (s, 2H, CH ₂), 6,98 (s, 1H, NH), 7,20 (t, 2H, Thiophene-H), 7,52 (m, 2H, Thiophene-H, 1H, CH), 7,87 (d, 2H, Thiophene-H)
3.43	3,62 (s, 3H, CH ₃), 4,01 (s, 2H, CH ₂), 6,93 (d, 1H, Fur-H), 7,04 (s, 1H, NH), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,52 (s, 1H, CH), 7,58 (d, 1H, Fur-H, 1H, Thiophene-H), 7,68 (d, 1H, Thiophene-H)
3.44	3,76 (s, 3H, CH ₃), 3,98 (s, 2H, CH ₂), 6,85 (s, 1H, CH), 6,92 (d, 1H, Fur-H), 7,02 (d, 1H, CH, 1H, NH), 7,16 (t, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, CH), 7,72 (m, 1H, Fur-H, 1H, Thiophene-H), 7,97 (d, 1H, Thiophene-H)
3.45	1,28 (t, 3H, CH ₃), 4,14 (q, 2H, CH ₂), 4,42 (s, 2H, CH ₂), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,32 (t, 2H, Ar-H), 7,51 (d, 1H, Thiophene-H), 7,68 (d, 1H, Thiophene-H), 7,91 (m, 2H, Ar-H), 8,22 (s, 1H, NH), 8,69 (s, 1H, CH)
3.46	1,30 (t, 3H, CH ₃), 3,99 (s, 2H, CH ₂), 4,21 (q, 2H, CH ₂), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,43 (m, 2H, Ar-H), 7,62 (d, 1H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 7,83 (m, 1H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 7,97 (s, 1H, NH), 8,53 (s, 1H, CH)

1	2
3.47	1,25 (t, 3H, CH ₃), 3,95 (s, 2H, CH ₂), 4,16 (q, 2H, CH ₂), 7,23 (t, 1H, Thiophene-H), 6,96 (m, 2H, Ar-H), 7,38 (m, 1H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 7,66 (d, 1H, Ar-H), 7,69 (d, 1H, Thiophene-H), 7,94 (s, 1H, NH), 8,98 (s, 1H, CH)
3.48	1,28 (t, 3H, CH ₃), 3,81 (s, 3H, CH ₃), 4,00 (s, 2H, CH ₂), 4,13 (q, 2H, CH ₂), 7,04 (d, 2H, Ar-H), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (d, 1H, Thiophene-H), 7,61 (d, 1H, Thiophene-H), 7,79 (d, 2H, Ar-H), 8,23 (s, 1H, NH), 8,61 (s, 1H, CH)
3.49	1,33 (t, 3H, CH ₃), 3,99 (s, 2H, CH ₂), 4,21 (q, 2H, CH ₂), 7,26 (t, 1H, Thiophene-H), 7,77 (m, 1H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 7,81 (d, 1H, Thiophene-H), 8,03 (m, 1H, Ar-H, 1H, NH), 8,11 (d, 1H, Ar-H), 8,15 (d, 1H, Ar-H), 8,61 (s, 1H, CH)
3.50	1,27 (t, 3H, CH ₃), 3,98 (s, 2H, CH ₂), 4,18 (q, 2H, CH ₂), 7,24 (t, 1H, Thiophene-H), 7,59 (m, 2H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 7,72 (d, 1H, Thiophene-H), 7,88 (m, 1H, Ar-H), 8,00 (s, 1H, NH), 8,68 (s, 1H, CH)
3.51	1,22 (t, 3H, CH ₃), 3,97 (s, 2H, CH ₂), 4,18 (q, 2H, CH ₂), 6,96 (t, 1H, Ar-H), 7,25 (m, 1H, Ar-H, 1H, Thiophene-H), 7,67 (d, 1H, Thiophene-H), 7,84 (d, 1H, Thiophene-H), 8,08 (m, 1H, Ar-H), 8,02 (s, 1H, NH), 8,76 (s, 1H, CH)
3.52	1,28 (t, 3H, CH ₃), 3,81 (s, 6H, CH ₃), 4,01 (s, 2H, CH ₂), 4,13 (q, 2H, CH ₂), 6,84 (t, 1H, Ar-H), 7,21 (t, 1H, Thiophene-H), 7,29 (d 1H, Ar-H), 7,39 (d 1H, Ar-H), 7,59 (d, 1H, Thiophene-H), 7,79 (d, 1H, Thiophene-H), 8,04 (s, 1H, NH), 8,55 (s, 1H, CH).
3.53	1,24 (t, 3H, CH ₃), 3,78 (s, 6H, CH ₃), 4,02 (s, 2H, CH ₂), 4,16 (q, 2H, CH ₂), 6,64 (t, 1H, Ar-H), 7,03 (d, 2H, Ar-H), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,59 (d, 1H, Thiophene-H), 7,71 (d, 1H, Thiophene-H), 8,01 (s, 1H, NH), 8,63 (s, 1H, CH)
3.54	1,24 (t, 3H, CH ₃), 3,98 (s, 2H, CH ₂), 4,04 (q, 2H, CH ₂), 7,19 (t, 1H, Thiophene-H), 7,38 (d, 1H, Ar-H), 7,44 (d, 1H, Ar-H), 7,49 (m, 1H, Ar-H), 7,56 (d, 1H, Thiophene-H), 7,60 (d, 1H, Thiophene-H), 8,16 (s, 1H, NH), 8,73 (s, 1H, CH)
3.55	1,30 (t, 3H, CH ₃), 4,00 (s, 2H, CH ₂), 4,25 (q, 2H, CH ₂), 6,93 (d, 1H, Fur-H), 7,04 (s, 1H, NH), 7,22 (t, 1H, Thiophene-H), 7,51 (s, 1H, CH), 7,58 (d, 1H, Fur-H, 1H, Thiophene-H), 7,68 (d, 1H, Thiophene-H)
3.56	1,29 (t, 3H, CH ₃), 3,99 (s, 2H, CH ₂), 4,11 (q, 2H, CH ₂), 7,01 (s, 1H, NH), 7,07 (s, 1H, CH), 7,11 (s, 1H, CH), 7,17 (d, 1H, Fur-H), 7,26

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.22

1	2
	(t, 1H, Thiophene-H), 7,36 (s, 1H, CH), 7,71 (d, 1H, Fur-H, 1H, Thiophene-H), 7,93 (d, 1H, Thiophene-H)
3.57	4,04 (s, 2H, CH ₂), 7,01 (s, 1H, NH), 7,11 (d, 1H, Fur-H), 7,27 (t, 1H, Thiophene-H), 7,57 (m, 3H, Ar-H, 1H, CH), 7,68 (m, 2H, Ar-H, 1H, Fur-H), 7,81 (d, 1H, Thiophene-H), 7,97 (d, 1H, Thiophene-H)
3.58	4,04 (s, 2H, CH ₂), 6,92 (s, 1H, CH), 6,94 (d, 1H, Fur-H), 7,01 (s, 1H, CH), 7,04 (s, 1H, NH), 7,29 (t, 1H, Thiophene-H), 7,46 (s, 1H, CH), 7,54 (m, 3H, Ar-H), 7,66 (m, 2H, Ar-H), 7,81 (d, 1H, Fur-H, 1H, Thiophene-H), 7,99 (d, 1H, Thiophene-H)

Таблиця Б.23

Значення R_f100 іліденгідразидів

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.28-3.58)

Сполука	Система	R _f 100
1	2	3
3.28	4	84
	1	69
	2	55
	6	51
	5	66
3.29	4	49
	1	62
	2	55
	6	47
	5	79
3.30	4	86
	1	69
	2	59

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.23

1	2	3
	6	50
	5	74
3.31	4	74
	1	68
	2	60
	6	55
	5	75
3.32	4	97
	1	74
	2	71
	6	56
	5	76
3.33	4	69
	1	67
	2	56
	6	62
	5	88
3.34	4	63
	1	67
	2	60
	6	50
	5	83
3.35	4	60
	1	70
	2	58
	6	57

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.23

1	2	3
	5	82
3.36	4	62
	1	66
	2	68
	6	61
	5	84
3.37	4	67
	1	71
	2	67
	6	55
	5	87
3.38	4	77
	1	70
	2	69
	6	62
	5	82
3.39	4	97
	1	79
	2	72
	6	61
	5	96
3.40	4	80
	1	74
	2	67
	6	59
	5	87

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.23

1	2	3
3.41	4	84
	1	71
	2	60
	6	50
	5	92
3.42	4	64
	1	69
	2	61
	6	55
	5	76
3.43	4	94
	1	75
	2	56
	6	52
	5	75
3.44	4	87
	1	75
	2	68
	6	56
	5	91
3.45	4	76
	1	69
	2	62
	6	52
	5	81
3.46	4	65
	1	77
	2	60

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.23

1	2	3
	6	49
	5	82
3.47	4	62
	1	84
	2	57
	6	59
	5	76
3.48	4	74
	1	79
	2	59
	6	50
	5	85
3.49	4	56
	1	83
	2	69
3.50	4	79
	1	90
	2	65
	6	45
	5	87
3.51	4	83
	1	92
	2	69
	6	60
	5	90
3.52	4	69

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.23

1	2	3
	1	66
	2	67
	6	50
	5	78
3.53	2	57
	6	63
	5	81
3.54	1	61
	4	59
	5	77
3.55	4	72
	1	62
	2	61
	6	55
	5	46
3.56	4	60
	1	56
	2	55
	6	50
	5	71
3.57	4	52
	1	53
	2	57
	6	55
	5	62
3.58	4	51
	1	64
	2	65

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.23

1	2	3
	6	54
	5	81

Додаток В

Таблиця В.1

**Прогнозування біологічної активності похідних
4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів**

Сполука	Ймовірність прояву біологічного ефекту ($P_a > 0,700$), %			
	аналгетичний	анти- бактеріальний	проти- грибковий	проти- туберкульозний
1	2	3	4	5
2.9	0,782	–	–	–
2.10	0,703	–	–	–
2.11	0,716	–	–	–
2.12	0,830	–	–	–
2.13	0,766	–	–	–
2.14	0,759	–	–	–
2.45	0,766	0,719	–	–
2.46	0,702	0,712	–	–
2.47	0,712	–	–	–
2.50	0,757	–	–	–
2.51	0,700	0,719	–	–
2.52	0,757	–	–	–
2.53	0,700	0,719	–	–
3.1	0,724	–	–	–
3.22	–	–	0,716	–
3.24	–	–	–	0,712
3.28	–	–	0,869	0,890
3.29	–	–	0,905	0,931
3.31	–	–	0,759	–
3.32	–	–	0,724	–
3.33	–	0,729	0,794	–

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.1

1	2	3	4	5
3.34	–	0,709	0,777	–
3.35	–	–	0,769	–
3.36	–	0,770	0,717	–
3.37	–	0,731	0,836	0,764
3.38	–	–	0,723	–
3.39	–	–	0,769	–
3.43	–	–	0,916	0,862
3.44	–	–	0,928	0,921
3.47	–	0,722	0,733	0,706
3.49	–	0,765	–	–
3.52	–	–	0,740	0,720
3.53	–	–	0,749	-
3.55	–	–	0,890	0,868
3.56	–	–	0,918	0,923
3.57	–	–	0,910	0,931
3.58	–	–	0,926	0,953

Таблиця В.2

Гостра токсичність похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Сполука	Гостра токсичність, LD ₅₀ M±S _{LD50} , мг/кг	Сполука	Гостра токсичність, LD ₅₀ M±S _{LD50} , мг/кг
1	2	3	4
2.8	566±45	2.16	566±45
2.9	870±170	2.17	525±51
2.10	834±81	2.18	551±107
2.11	834±81	2.19	498±87

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.2

1	2	3	4
2.15	525±51	2.20	627±109
2.21	551±107	2.56	770±175
2.22	694±135	2.57	834±81
2.23	624±140	2.58	2250±270
2.24	314±55	2.59	1047±102
2.25	458±146	2.60	1660±160
2.26	482±104	2.61	834±81
2.27	668±113	2.62	969±153
2.28	661±64	2.63	1530±210
2.29	1047±102	2.64	914±292
2.30	566±68	2.65	790±137
2.31	576±174	2.66	1930±260
2.32	914±292	2.67	627±109
2.33	1100±214	2.68	713±86
2.34	1047±102	3.5	1217±276
2.36	1047±102	3.6	1332±224
2.44	1420±170	3.7	1530±210
2.45	1047±102	3.8	1332±224
2.46	1460±450	3.9	995±173
2.47	898±71	3.10	962±207
2.48	627±109	3.11	525±51
2.49	1460±450	3.12	995±173
2.50	790±137	3.13	770±175
2.51	3060±420	3.14	995±173
2.52	790±137	3.15	1131±89
2.53	898±71	3.16	1790±220
2.54	450±35	3.17	1530±210

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.2

1	2	3	4
2.55	531±90	3.18	1930±260
3.19	2090±200	3.34	1380±270
3.20	2250±180	3.36	1149±371
3.28	1660±160	3.37	1460±450
3.29	962±207	3.43	1380±270
3.31	1380±270	3.44	1250±220

Таблиця В.3

Протимікробна активність 4-R-3-(алкілтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів



Сполука	R	R ₁	Штами, які використовувались під час дослідження	Результати дослідження	
				МІК, мкг/мл	МБЦК (МФЦК для <i>C. albicans</i>), мкг/мл
1	2	3	4	5	6
Хлоргексидин	—	—	<i>E. coli</i>	—	25,0
			<i>S. aureus</i>	—	18,8
			<i>P. aeruginose</i>	—	200
Флуконазол	—	—	<i>C. albicans</i>	15,6	31,25
2.16	H	C ₆ H ₁₃	<i>E. coli</i>	125	125
			<i>S. aureus</i>	1,95	1,95
			<i>P. aeruginose</i>	31,25	125
			<i>C. albicans</i>	15,6	62,5
2.21	CH ₃	C ₄ H ₉	<i>E. coli</i>	125	250
			<i>S. aureus</i>	15,6	31,25
			<i>P. aeruginose</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	31,25	125

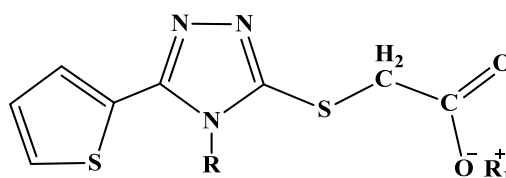
Продовж. табл. В.3

1	2	3	4	5	6
2.27	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	E. coli	125	250
			S. aureus	125	125
			P. aeruginose	125	250
			C. albicans	62,5	125
2.31	феніл	C ₄ H ₉	E. coli	125	125
			S. aureus	3,9	125
			P. aeruginose	62,5	125
			C. albicans	62,5	250
2.33	феніл	C ₇ H ₁₅	E. coli	125	125
			S. aureus	7,8	15,6
			P. aeruginose	62,5	125
			C. albicans	62,5	125

Таблиця В.4

Протимікробна активність солей

2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот



Сполука	R	R ₁	Штами, які використовувались під час дослідження	Результати дослідження	
				МІК, мкг/мл	МБЦК (МФЦК для <i>C. albicans</i>), мкг/мл
1	2	3	4	5	6
Хлоргексидин	-	-	E. coli	-	25,0
			S. aureus	-	18,8
			P. aeruginose	-	200
Флуконазол	-	-	C. albicans	15,6	31,3
2.58	H	моно-етанол-амоній	E. coli	62,5	250,0
			S. aureus	125,0	250,0
			P. aeruginose	62,5	250,0
			C. albicans	62,5	125,0

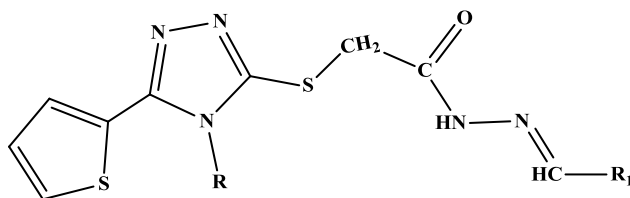
Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.4

1	2	3	4	5	6
2.59	H	піперидиній	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 62,5 62,5 62,5	250,0 250,0 125,0 125,0
2.61	CH ₃	піперидиній	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	31,5 125,0 62,5 31,25	250,0 250,0 250,0 62,5
2.62	CH ₃	морфоліній	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 125,0 62,5 62,5	250,0 250,0 125,0 62,5
2.63	C ₂ H ₅	моноетаноламоній	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	125,0 62,5 31,25 62,5	125,0 250,0 125,0 62,5
2.64	C ₂ H ₅	піперидиній	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 125,0 62,5 31,3	125,0 125,0 250,0 62,5
2.65	C ₂ H ₅	морфоліній	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	125,0 62,5 62,5 31,25	125,0 125,0 250,0 62,5
2.66	C ₆ H ₅	моноетаноламоній	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 62,5 62,5 62,5	250,0 125,0 125,0 125,0
2.67	C ₆ H ₅	піперидиній	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 125,0 62,5 62,5	250,0 250,0 125,0 62,5
2.68	C ₆ H ₅	морфоліній	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	125,0 125,0 31,25 62,5	125,0 250,0 125,0 62,5

Таблиця В.5

Протимікробна активність іліденгідразидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот



Сполука	R	R ₁	Штами, які використовувались під час дослідження	Результат дослідження	
				МІК, мкг/мл	МБЦК (МФЦК для <i>C. albicans</i>), мкг/мл
1	2	3	4	5	6
Хлор-гексидин	—	—	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginose</i>	— — —	25,0 18,8 200,0
Флуконазол	—	—	<i>C. albicans</i>	15,6	31,3
3.28	H	5-нітрофуран-2-іл	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginose</i> <i>C. albicans</i>	3,9 3,9 15,6 31,3	7,8 7,8 125,0 31,3
3.29	H	3-(5-нітрофуран-2-іл)акроїніл	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginose</i> <i>C. albicans</i>	3,9 3,9 31,3 15,6	7,8 7,8 125,0 15,6
3.30	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-F	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginose</i> <i>C. albicans</i>	125,0 125,0 125,0 62,5	125,0 125,0 250,0 125,0
3.31	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-Cl	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginose</i> <i>C. albicans</i>	62,5 62,5 62,5 31,3	125,0 250,0 125,0 62,5
3.32	CH ₃	C ₆ H ₄ -2-Br	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginose</i> <i>C. albicans</i>	250,0 250,0 62,5 62,5	250,0 250,0 125,0 62,5

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.5

1	2	3	4	5	6
3.34	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-OH	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	125,0 31,3 62,5 62,5	125,0 125,0 250,0 62,5
3.35	CH ₃	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	7,8 3,9 62,5 7,8	15,6 7,8 125,0 15,6
3.36	CH ₃	C ₆ H ₄ -2-NO ₂	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 62,5 125,0 62,5	250,0 250,0 125,0 62,5
3.37	CH ₃	C ₆ H ₄ -2-NO ₂	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 62,5 62,5 62,5	250,0 500,0 500,0 125,0
3.38	CH ₃	C ₆ H ₄ -3,4-F	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	125,0 62,5 62,5 62,5	125,0 125,0 125,0 62,5
3.40	CH ₃	C ₆ H ₄ -2-Cl-6-F	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	250,0 15,6 125,0 31,3	250,0 62,5 250,0 62,5
3.43	CH ₃	5-нітрофуран- 2-іл	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	3,9 3,9 31,3 31,3	7,8 7,8 125,0 62,5
3.44	CH ₃	3-(5- нітрофуран- 2-іл)акроїніл	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	3,9 3,9 31,3 15,6	7,8 7,8 250,0 15,6
3.45	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -4-F	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 62,5 31,3 62,5	250,0 250,0 125,0 125,0

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.5

1	2	3	4	5	6
3.47	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -2-OH	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 62,5 62,5 62,5	250,0 125,0 125,0 62,5
3.48	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	125,0 62,5 62,5 62,5	250,0 250,0 125,0 125,0
3.49	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -2-NO ₂	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 62,5 62,5 62,5	250,0 250,0 125,0 62,5
3.50	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -3,4-F	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	62,5 62,5 31,3 62,5	250,0 125,0 125,0 125,0
3.51	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -2,4-F	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	250,0 125,0 125,0 62,5	500,0 250,0 125,0 125,0
3.54	C ₂ H ₅	C ₆ H ₄ -2-Cl-6-F	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	125,0 62,5 62,5 62,5	250,0 250,0 125,0 62,5
3.55	C ₂ H ₅	5-нітрофуран- 2-іл	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	7,8 3,9 62,5 62,5	15,6 7,8 125,0 62,5
3.56	C ₂ H ₅	3-(5- нітрофуран- 2-іл)акроїніл	E. coli S. aureus P. aeruginose C. albicans	7,8 3,9 62,5 31,3	15,6 7,8 250,0 31,3

Таблиця В.6

**Актопротекторна активність похідних
4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (n=7)**

Група	Середня тривалість примусового плавання щурів (M±m), сек	Співвідношення у порівнянні з контрольною групою, Δ%
1	2	3
Контроль	141,71±5,731	100,00
Рибоксин	174,57±5,103*	23,19
2.8	149,14±6,029	5,24
2.9	183,71±11,462*	29,64
2.10	135,43±13,400	-4,44
2.11	144,71±5,065	2,12
2.37	94,86±21,179	-33,06
2.38	143,86±3,744	1,51
2.39	188,29±2,950*	32,86
Контроль	198,14±5,031	100,00
Рибоксин	242,57±12,286*	22,42
2.15	327,43±6,388*	65,25
2.16	220,86±8,427*	11,46
Контроль	183,86±5,343	100,00
Рибоксин	223,00±3,632*	0,000511
2.17	245,29±4,302*	33,41
2.19	221,00±4,140*	20,20
2.21	127,14±5,360*	-30,85
2.22	182,14±11,959	-0,93
2.23	273,43±38,161*	48,72
2.27	192,29±5,126	4,58

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.6

1	2	3
2.28	132,71±4,275*	-27,82
2.31	198,14±4,728	7,77
2.32	204,14±6,269*	11,03
2.33	149,29±3,790	5,34
Контроль	92,29±6,527	100,00
Рибоксин	120,86±7,667*	30,96
2.50	137,57±13,087*	49,07
2.51	248,29±19,784*	169,04
2.54	100,29±5,866	8,67
2.59	82,14±5,881	-10,99
2.60	95,00±9,537	2,94
2.61	102,57±5,681	11,15
2.62	101,86±13,909	10,37
2.66	94,57±3,753	2,48
2.67	197,57±18,234*	114,09
2.68	107,86±5,334	16,87
3.5	174,00±13,484*	88,54
Контроль	141,71±5,731	100,00
Рибоксин	174,57±5,103*	23,19
2.52	271,86±14,192*	91,83
2.53	164,57±16,241	16,13
2.57	146,57±5,009	3,43
2.63	189,29±11,834*	33,57
Контроль	145,00±6,901	100,00
Рибоксин	180,43±9,680*	24,43

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.6

1	2	3
2.64	118,71±19,501	-18,13
2.65	147,86±5,152	1,97
3.6	192,29±3,076*	32,61
3.8	155,14±6,053	7,00
3.9	167,71±14,023	15,67
3.10	155,14±18,779	7,00
3.11	144,00±6,347	-0,69
3.12	259,71±24,610*	79,11
3.13	160,29±17,458	10,54
3.14	189,29±11,834*	30,54
3.15	172,14±13,373	18,72
Контроль	149,29±8,147	100,00
Рибоксин	180,29±10,082*	20,77
3.16	152,86±4,485	2,39
3.17	136,00±15,613	-8,90
3.18	146,29±5,250	-2,01
3.19	188,00±6,521*	25,93
3.20	127,00±4,018*	-14,93
3.2	150,43±7,074	0,77
3.3	150,57±8,829	0,86
3.4	155,00±15,566	3,83
Контроль	180,43±16,404	100,00
Рибоксин	228,86±5,565*	26,84
Бемітил	243,00±22,104	34,68

Примітка. * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Таблиця В.7

Аналгетична активність похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів на моделі «гаряча пластина» (n=7)

Група	Середня різниця в латентному періоді до відповідної реакції (M±m), с	Аналгетична активність, %
1	2	3
Контроль	1,29±0,44	0
Анальгін	2,91±0,65*	126,67
2.50	7,74±2,742*	502,22
2.51	-3,06±1,09*	-337,78
2.54	1,44±0,72	12,33
2.59	-0,89±1,94	-168,89
2.61	3,00±0,59*	133,33
2.62	-0,67±0,45*	-152,22
2.67	10,83±2,20*	742,22
3.5	12,04±3,09*	836,67
Контроль	1,27±0,44	0
Анальгін	3,27±0,75*	157,30
2.15	1,84±0,73	44,38
2.16	2,07±0,80	63,03
2.17	1,19±0,17	-6,74
2.21	1,44±0,13	13,48
2.22	-0,69±1,95	-153,93
2.23	3,16±0,59*	148,31
2.27	-0,14±0,54	-111,24
2.28	3,57±1,76	180,90
2.31	1,29±0,28	1,12
2.32	1,23±0,59	-3,37

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.7

1	2	3
Контроль	1,64±1,35	0
2.33	1,87±0,95	13,91
2.37	2,90±0,85	76,52
2.38	0,60±1,83	-63,48
2.39	6,16±1,78	274,78
2.53	4,03±1,42	145,22
2.57	-2,83±1,51	-272,17
2.63	3,50±1,34	113,04
2.65	4,01±1,84	144,35
Контроль	2,21±0,88	0
2.64	-0,96±0,62*	-143,23
3.6	4,99±0,99	125,16
3.7	1,29±0,45	-41,94
3.9	0,84±0,33	-61,94
3.10	3,53±1,45	59,35
3.11	2,36±1,12	6,45
3.12	-0,30±0,29*	-113,55
3.13	0,29±0,81	-87,10
3.14	0,29±0,51	-87,10
3.15	0,94±1,10	-57,42
3.16	4,26±0,93	92,26
Контроль	1,23±0,35	0
3.17	1,39±0,45	12,79
3.18	1,27±0,67	3,49
3.19	2,71±0,56*	120,93
3.21	2,24±0,47	82,56
3.22	1,67±0,33	36,05

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.7

1	2	3
3.23	0,69±0,44	-44,19
3.24	1,71±0,55	39,53
3.2	1,14±0,33	-6,98
3.3	0,41±0,32	-66,28
3.4	1,20±0,60	-2,33

Примітка. * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Таблиця В.8

Аналгетична активність похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів на моделі «оцтовокислих корчів» (n=7)

Група/Сполука	Кількість «корчей»	Аналгетична активність, %
Контроль	33,57±1,21	0
Анальгін	12,00±4,52*	64,26
2.50	0,86±1,13*	97,45
2.67	6,00±0,81	82,13
3.5	3,86±1,92	88,51

Примітка. * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Таблиця В.9

**Гіпоглікемічна активність похідних
4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (n=7)**

Група	Середній вміст глюкози в крові щурів (M±m), мг/дл	Співвідношення в порівнянні з контрольною групою, %
1	2	3
Контроль	145,14±5,01	100
Інтактна	93,43±6,24*	-35,63
Глібенкламід	71,57±7,30*	-50,69
2.50	103,14±11,02*	-28,94
2.51	109,14±20,31	-24,80
2.54	162,43±9,43	11,91
2.59	193,33±14,81*	33,20
2.60	70,43±4,97*	-51,48
2.61	303,29±19,54*	108,96
2.62	85,29±6,29*	-41,24
2.67	207,86±12,07*	43,21
2.68	106,14±8,09*	-26,87
Контроль	165,43±7,92	100
2.53	284,00±31,46*	71,68
2.57	434,86±23,43*	162,87
2.63	188,29±21,07	13,82
Контроль	170,86±7,23	100
2.65	286,86±30,37*	67,89
2.64	160,71±12,19	-5,94
2.40	418,43±30,29*	144,90
Контроль	171,71±7,13	100
2.41	344,14±43,45*	100,42

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.9

1	2	3
2.42	160,14±11,60	-6,74
2.43	423,71±29,31*	146,76
Контроль	222,29±13,29	100
3.5	229,71±19,61	3,34
3.6	329,86±7,42*	48,39
3.7	148,57±12,29*	-33,16
Контроль	203,14±4,48	100
3.8	385,00±29,35*	89,52
3.9	200,43±9,51	-1,34
Контроль	180,14±2,92	100
3.10	176,00±10,70	-2,30
3.11	202,86±8,56*	12,61
3.12	497,14±14,40*	175,97
Контроль	211,00±15,95	100
3.13	278,43±30,01	31,96
3.14	304,86±14,29*	44,48
3.15	308,71±10,33*	46,31
Контроль	176,43±9,40	100
3.16	317,86±40,12*	80,16
3.17	174,14±11,23	-1,30
3.18	472,00±14,08*	167,53
Контроль	171,57±7,83	100
3.19	315,00±39,02*	83,60
3.20	162,00±12,28	-5,58
2.52	458,57±28,17*	167,28

Примітка. * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Таблиця В.10

**Антигіпоксична активність похідних
4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (n=7)**

Група	Середня тривалість життя щурів (M±m), хв	Активність відносно контролю, %	Активність відносно мексидолу, %
1	2	3	4
Контроль	67,14±2,71	–	-24,92
Мексидол	89,43±2,37*	133,19	–
2.15	59,43±3,29	88,51	-33,55
2.16	78,86±1,99*	117,45	-11,82
2.17	76,71±3,38	114,26	-14,22
2.18	75,43±3,26	112,34	-15,65
2.21	81,86±2,85*	121,91	-8,47
2.22	98,43±4,72*	146,60	10,06
2.23	57,71±2,32*	85,96	-35,46
2.27	53,57±3,84*	79,79	-40,10
2.28	77,43±3,64*	115,32	-13,42
2.31	66,00±4,23	98,30	-26,20
2.32	58,29±3,57	86,81	-34,82
2.33	83,00±4,92*	123,62	-7,19
2.37	101,43±6,50*	151,06	13,42
Контроль	66,57±4,16	–	-24,23
Мексидол	87,86±5,04*	131,97	–
2.38	71,14±5,09	106,87	-19,02
2.39	77,00±2,96	115,67	-12,36
3.6	72,57±1,41	109,01	-17,40
3.7	71,00±3,69	106,65	-19,19
3.9	72,00±2,33	108,15	-18,05

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.10

1	2	3	4
3.10	65,71±3,30	98,71	-25,20
3.11	55,14±1,75*	82,83	-37,24
3.12	62,86±2,79	94,42	-28,46
3.13	67,00±4,18	100,64	-23,74
3.18	72,14±4,27	108,37	-17,89
3.19	64,00±5,49	96,14	-27,15
3.21	69,29±6,36	104,08	-21,14
3.22	61,29±3,61	92,06	-30,24
Контроль	69,14±3,85	–	-21,04
Мексидол	87,57±4,79*	126,65	–
3.23	69,71±3,00	100,83	-20,39
3.24	65,57±3,57	94,83	-25,12
3.2	67,29±1,08	97,31	-23,16
3.3	72,14±4,45	104,34	-17,62
3.4	55,29±3,22*	79,96	-36,87
Контроль	65,71±2,16	–	-25,69
Мексидол	88,43±2,86*	134,57	–
2.51	103,14±6,23*	156,96	16,64
Контроль	66,57±4,21	–	-24,84
Мексидол	88,57±4,81*	133,05	–
2.50	72,29±4,37	108,58	-18,39
2.54	64,00±9,72	96,14	-27,74
2.68	70,57±3,63	106,01	-20,32
3.5	76,86±2,79	115,45	-13,23
Контроль	60,14±3,72	–	-24,84
Мексидол	87,43±4,83*	126,45	–
3.8	54,43±3,19*	78,72	-37,75

Примітка. * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Продовж. дод. В

Таблиця В.11

**Депримуєча активність похідних
4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (n=7)**

Група	Середня тривалість сну щурів (M±m), хв	Співвідношення в порівнянні з контрольною групою, %
1	2	3
Контроль	118,74±2,25	–
Аміназин	168,10±8,96*	35,96
Кофеїн-бензоат натрію	60,94±21,09*	-63,75
2.48	123,64±2,13	4,12
Контроль	54,40±2,10	–
Аміназин	175,93±24,04*	223,39
Кофеїн-бензоат натрію	16,32±31,45*	-69,99
2.49	75,61±12,34	38,98
2.50	60,58±6,81	11,35
2.51	64,48±6,35	18,53
2.52	39,87±3,82*	-26,72
2.53	40,85±4,05*	-24,90
2.57	14,34±1,63*	-73,64
2.59	86,66±6,88*	59,30
2.60	57,11±7,93	4,98
2.61	147,13±19,86*	170,45
2.62	40,20±22,64	-26,10
2.63	16,72±5,88*	-69,27
2.64	145,88±14,03*	168,15
2.65	77,52±12,68	42,48
3.21	149,21±7,30*	174,27
3.22	52,40±20,16	-3,68

Продовж. табл. В.11

1	2	3
Контроль	51,15±6,47	–
3.23	27,96±2,89*	-45,34
3.24	21,60±3,26*	-57,77
2.40	56,09±9,20	9,67
2.41	62,86±7,25	22,90
2.42	54,91±7,21	7,37
2.43	52,36±6,70	2,37

Примітка. * – $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Таблиця В.12

Вплив естерів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.7, 3.11, 3.19) на культуральні властивості штаму *M. bovis* 100 пасажу, культивованих на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С

Сполука	Концентрація	Доба досліджу	Морфологічні зміни
1	2	3	4
Контроль	–	7-а	Шорсткий наліт
Ізоніазид	0,1%		Слизовий наліт жовтуватого кольору
	0,5%		Слизовий наліт
	1%		Ріст відсутній
3.7	0,1%	7-а	Ріст відсутній
	0,5%		Ріст відсутній
	1%		Ріст відсутній
3.11	0,1%		Декілька дрібних колоній кольору середовища за лінією посіву
	0,5%		За лінією посіву декілька дрібних колоній кольору середовища

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.12

1	2	3	4	
	1%		Ріст відсутній	
3.19	0,1%		За лінією посіву шорсткий наліт	
	0,5%		Ріст відсутній	
	1%		Ріст відсутній	
Контроль	–		Шорсткий наліт та поодинокі білі колонії за лінією посіву	
Ізоніазид	0,1%		Слизований наліт жовтуватого кольору	
	0,5%		Поодинокі гладенькі колонії	
	1%		Ріст відсутній	
3.7	0,1%	14-а	Ріст відсутній	
	0,5%		Ріст відсутній	
	1%		Ріст відсутній	
3.11	0,1%		За лінією посіву шорсткий наліт	
	0,5%		Ріст відсутній	
	1%		За лінією посіву шорсткий наліт	
3.19	0,1%		За лінією посіву шорсткий наліт	
	0,5%		За лінією посіву шорсткий наліт	
	1%		Ріст відсутній	
Контроль	–		30-а	Суцільний ріст. Гладенькі, дрібні колонії білуватого кольору
Ізоніазид	0,1%		30-а	Поодинокі колонії білуватого кольору
	0,5%			Дрібні колонії білого кольору
	1%			Ріст відсутній
3.7	0,1%			Ріст відсутній
	0,5%	Ріст відсутній		
	1%	Ріст відсутній		
3.11	0,1%	Дрібні колонії сірого кольору		
	0,5%	Ріст відсутній		

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.12

1	2	3	4
	1%		Шорсткий наліт за лінією посіву
3.19	0,1%		Дрібні колонії білого кольору
	0,5%		За лінією посіву шорсткий наліт
	1%		Ріст відсутній
Контроль	–		Суцільний ріст. Гладенькі, дрібні колонії білуватого кольору
Ізоніазид	0,1%		Децо збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
	0,5%		Дрібні колонії білого кольору
	1%		Ріст відсутній
3.7	0,1%	60-а	Ріст відсутній
	0,5%		Ріст відсутній
	1%		Ріст відсутній
3.11	0,1%		Децо збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
	0,5%		Зміна кольору середовища, шорсткий наліт
3.11	1%		Ріст дрібних зеленуватих колоній, зміна кольору середовища
3.19	0,1%	60-а	Децо збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
	0,5%		Зміна кольору середовища, шорсткий наліт, з'являються мізерні поодинокі колонії
	1%		Ріст відсутній
Контроль	–		Суцільний ріст
Ізоніазид	0,1%		Суцільний ріст
	0,5%	90-а	Децо збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
	1%		Ріст відсутній
3.7	0,1%		Ріст відсутній
	0,5%		Ріст відсутній

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.12

1	2	3	4
	1%		Ріст відсутній
3.11	0,1%		Збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
	0,5%		Збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
	1%		Без змін
3.19	0,1%		Значна кількість поодиноких дрібних колоній
	0,5%		Значна кількість поодиноких дрібних колоній
	1%		Ріст відсутній

Таблиця В.13

Вплив естерів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.7, 3.11, 3.19) на культуральні властивості штаму *M. bovis* 100 пасажу, культивованих на середовищі з рН 6,5 за температури 37 °С

Сполука	Концентрація	Доба дослідження	Морфологічні зміни
1	2	3	4
Контроль	—		Поодинокі колонії за лінією посіву
Ізоніазид	0,1%	7-а	Поодинокі колонії білуватого кольору
	0,5%		Шорсткий наліт
	1%		Ріст відсутній
3.7	0,1%		Ріст відсутній
	0,5%		Ріст відсутній
	1%		Ріст відсутній
3.11	0,1%		Ріст відсутній
	0,5%		За лінією посіву шорсткий наліт

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.13

1	2	3	4	
	1%		Ріст відсутній	
3.19	0,1%		Ріст відсутній. За лінією посіву шорсткий наліт	
	0,5%		Ріст відсутній. За лінією посіву шорсткий наліт	
	1%		Ріст відсутній	
Контроль	–	14-а	Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	
Ізоніазид	0,1%		Поодинокі колонії білуватого кольору	
	0,5%		Поодинокі гладенькі колонії	
	1%		Ріст відсутній	
3.7	0,1%	14-а	Ріст відсутній	
	0,5%		Ріст відсутній	
	1%		Ріст відсутній	
3.11	0,1%		Дрібні білі колонії	
	0,5%		За лінією посіву шорсткий наліт	
	1%		Ріст відсутній	
3.19	0,1%		Поодинокі дрібні колонії за лінією посіву	
	0,5%		Поодинокі дрібні колонії за лінією посіву	
	1%		Ріст відсутній. За лінією посіву шорсткий наліт	
Контроль	–		30-а	Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі
Ізоніазид	0,1%			Поодинокі колонії білуватого кольору
	0,5%			Дрібні колонії білого кольору
	1%			Поодинокі дрібні колонії за лінією посіву
3.7	0,1%			Ріст відсутній
	0,5%	Ріст відсутній		

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.13

1	2	3	4
	1%		Ріст відсутній
3.11	0,1%		Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній
	0,5%		За лінією посіву шорсткий наліт
	1%		Ріст відсутній
3.19	0,1%	30-а	Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній
	0,5%		Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній
	1%		Поодинокі дрібні колонії за лінією посіву
Контроль	–		Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі
Ізоніазид	0,1%		Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній
	0,5%		Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній
	1%		Поодинокі дрібні колонії за лінією посіву
3.7	0,1%	60-а	Ріст відсутній
	0,5%		Ріст відсутній
	1%		Ріст відсутній
3.11	0,1%		Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній
	0,5%		За лінією посіву шорсткий наліт
	1%		Ріст відсутній
3.19	0,1%		Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній
	0,5%		Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній
	1%		Поодинокі дрібні колонії за лінією посіву
Контроль	–		Суцільний ріст

Продовж. табл. В.13

1	2	3	4
Ізоніазид	0,1%		Збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
	0,5%		Збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
	1%		Збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
3.7	0,1%		Ріст відсутній
	0,5%		Ріст відсутній
	1%		Ріст відсутній
3.11	0,1%		Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній
	0,5%		За лінією посіву шорсткий наліт
	1%		Ріст відсутній
3.19	0,1%		Збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
	0,5%		Збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній
	1%		Поодинокі дрібні колонії за лінією посіву

Таблиця В.14

Вплив естерів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.7, 3.11, 3.19) на культуральні властивості штаму *M. bovis* 100 пасажу, культивованих на середовищі з рН 7,1 за температури 3 °С

Сполука	Концентрація	Доба досліджу	Морфологічні зміни
1	2	3	4
Контроль	–	3-а	Слизовий наліт сіруватого кольору
Ізоніазид	0,1%		Слизовий наліт сіруватого кольору за лінією посіву
	0,5%		Ріст слабкий. Поодинокі колонії

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.14

1	2	3	4
			помаранчевого кольору
	1%		Слизовий наліт сіруватого кольору за лінією посіву
3.7	0,1%		Ріст відсутній
	0,5%		Ріст відсутній
	1%		Ріст відсутній
3.11	0,1%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору
	0,5%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору
	1%		Ріст відсутній
3.19	0,1%		Слизовий наліт за лінією посіву
	0,5%		Слизовий наліт за лінією посіву
	1%		Ріст відсутній
Контроль	–		Слизовий наліт сіруватого кольору
Ізоніазид	0,1%	7-а	За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-помаранчевого кольору
Ізоніазид	0,5%		Ріст слабкий. Поодинокі колонії сірувато-помаранчевого кольору
	1%		Слизовий наліт сіруватого кольору за лінією посіву
3.7	0,1%		Ріст відсутній
	0,5%		Ріст відсутній
	1%	7-а	Ріст відсутній
3.11	0,1%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору
	0,5%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору
	1%		Ріст відсутній
3.19	0,1%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.14

1	2	3	4
	0,5%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо
	1%		Ріст відсутній
Контроль	–		Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
Ізоніазид	0,1%	14-а	За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-помаранчевого кольору
	0,5%		За лінією посіву збільшилась кількість дрібних колоній сірувато-помаранчевого кольору
	1%		Слизовий наліт сіруватого кольору за лінією посіву
3.7	0,1%		Шорсткий наліт за лінією посіву сірого кольору
	0,5%		Шорсткий наліт за лінією посіву яскраво вираженого помаранчевого кольору
	1%		Ріст відсутній
3.11	0,1%	14-а	Інтенсивний ріст у вигляді нальоту за лінією посіву рожево-бурого кольору
	0,5%		Наліт за лінією посіву з бурих колоній
	1%		Наліт незначний за лінією посіву з дрібних колоній
3.19	0,1%		Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
	0,5%		Наліт за лінією посіву блідо-помаранчевого кольору
	1%		Слизовий наліт за лінією посіву
Контроль	–		Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
Ізоніазид	0,1%	30-а	Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
	0,5%		За лінією посіву збільшилась кількість дрібних колоній сірувато-

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.14

1	2	3	4
			помаранчевого кольору
	1%		Ріст слабкий. Поодинокі колонії блідо-помаранчевого кольору
3.7	0,1%	30-а	Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
	0,5%		За лінією посіву декілька дрібних колоній помаранчевого кольору
	1%		Ріст відсутній
3.11	0,1%		Інтенсивний суцільний ріст за лінією посіву бурого кольору
	0,5%		Інтенсивний суцільний ріст за лінією посіву бурого кольору
	1%		Інтенсивний суцільний ріст за лінією посіву бурого кольору
3.19	0,1%		Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
	0,5%		Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
	1%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-помаранчевого кольору

Таблиця В.15

Вплив естерів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.7, 3.11, 3.19) на культуральні властивості штаму *M. bovis* 100 пасажу, культивованих на середовищі з рН 6,5 за температури 3 °С

Сполука	Концентрація	Доба досліджу	Морфологічні зміни
1	2	3	4
Контроль	–	3-а	Слизовий наліт сіруватого кольору
Ізоніазид	0,1%		Слизовий наліт сіруватого кольору
	0,5%		Слизовий наліт сіруватого кольору

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.15

1	2	3	4	
	1%		Слизовий наліт сіруватого кольору	
3.7	0,1%		Ріст відсутній	
	0,5%		Ріст відсутній	
	1%		Ріст відсутній	
3.11	0,1%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору	
	0,5%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору	
	1%		Ріст відсутній	
3.19	0,1%		Слизовий наліт сіруватого кольору	
	0,5%		Слизовий наліт сіруватого кольору	
	1%		Ріст відсутній	
Контроль	–		7-а	Слизовий наліт сіруватого кольору
Ізоніазид	0,1%			За лінією посіву колонії помаранчевого кольору
	0,5%	Слизовий наліт сіруватого кольору		
	1%	Слизовий наліт сіруватого кольору		
3.7	0,1%	Ріст відсутній		
	0,5%	Ріст відсутній		
	1%	Ріст відсутній		
3.11	0,1%	За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору		
	0,5%	За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору		
	1%	Ріст відсутній		
3.19	0,1%	7-а		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору
	0,5%			За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору
	1%		Ріст відсутній	

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.15

1	2	3	4	
Контроль	–	14-а	Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору	
Ізоніазид	0,1%		За лінією посіву колонії помаранчевого кольору	
	0,5%		Слизовий наліт сіруватого кольору	
	1%		Слизовий наліт сіруватого кольору	
3.7	0,1%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору	
	0,5%		Шорсткий наліт за лінією посіву помаранчевого кольору	
	1%		Ріст відсутній	
3.11	0,1%		Накопичення маси, за лінією посіву бурі дрібні колонії	
	0,5%		Наліт за лінією посіву з дрібних бурого кольору	
	1%		Декілька колоній за лінією посіву	
3.19	0,1%		Збільшення за лінією посіву дрібних колоній помаранчевого кольору	
	0,5%		Збільшення за лінією посіву дрібних колоній помаранчевого кольору	
	1%		За лінією посіву декілька дрібних колоній блідо-рожевого кольору	
Контроль	–		30-а	Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
Ізоніазид	0,1%			Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
	0,5%	Суцільний ріст колоній сірувато-помаранчевого кольору		
	1%	Суцільний ріст колоній сірувато-помаранчевого кольору		
3.7	0,1%	Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору		
	0,5%	Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору		
	1%	Ріст відсутній		

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.15

1	2	3	4
3.11	0,1%		Суцільний ріст за лінією посіву бурого кольору
	0,5%		Суцільний ріст за лінією посіву помаранчево-бурого кольору
	1%		Суцільний наліт за лінією посіву бурого кольору
3.19	0,1%		Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
	0,5%		Суцільний ріст колоній помаранчевого кольору
	1%		Збільшення за лінією посіву дрібних колоній помаранчевого кольору

Таблиця В.16

Розрахунок середньосмертельної дози натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату за методом Кербера

Доза, мг/кг	Вжило	Загинуло	Загинуло, %	z	d	zd	n	LD ₁₆ , мг/кг	LD ₈₄ , мг/кг	LD ₁₀₀ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	±SLD ₅₀ , мг/кг
2800	6	0	0	0,5	200	100	6	2946,385	3600,199	3800	3266,67	78,40
3000	5	1	16,67	2,0	200	400						
3200	3	3	50,00	3,5	200	700						
3400	2	4	66,67	4,5	200	900						
3600	1	5	83,33	5,5	200	1100						
3800	0	6	100,00	–	–	–						

Таблиця В.17

Залежність загибелі тварин від доз натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (2.51), які вводились

Доза сполуки, мг/кг	Загибель тварин, %	«Виправлений» відсоток, %
2800	0	4,16
3000	16,67	16,67
3200	50,00	50,00
3400	66,67	66,67
3600	83,33	83,33
3800	100,00	95,83

Додаток Д

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Голова ТОВ НВФ «БРОВАФАРМА»

проф.  А.В. Березовський«  2015 р.

ЗВІТ

ПРО РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ АКТОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ СУБСТАНЦІЇ СКП-31

Сьогодні, коли вимоги до спортивних коней неухильно зростають, їх організм не завжди в змозі перенести необхідну інтенсивність навантажень. При цьому найчастіше виходять з ладу найбільш уразливі ланки, такі як серцева діяльність, дихальна система, нервово-рефлекторні механізми координації рухів, сухожильно-зв'язковий апарат кінцівок та інші (Лесков А. А. та ін., 1985).

Останнім часом, практично у всіх країнах світу науковці проводять активні пошуки ефективних методів тренінгу коней. Так, вивчаються способи підвищення та підтримки тонусу спортивних коней за рахунок використання різних біологічно активних речовин, як окремо, так і у складі раціону харчування. З кожним роком ветеринарні фахівці розробляють нові препарати, які забезпечують коням можливість переносити інтенсивні тренувальні навантаження і давати оптимальні результати на змаганнях.

Під час підготовки коней до змагань і випробувань розвиваються такі основні якості рухової діяльності, як швидкість, сила та витривалість. Швидкість і сила визначаються властивостями м'язів. Витривалість залежить як від властивостей м'язів, так і від стану метаболізму, вегетативної та центральної нервової систем. На перших стадіях тренувань в першу чергу розвивають дихальну та серцево-судинну системи, які визначають загальну тренуваність організму. Тренування полягає в поступовому пристосуванні організму до інтенсивної м'язової діяльності. Ця адаптація організму відбувається за рахунок накопичення енергетичного матеріалу (глікогену та ліпідів), збільшення потенційних можливостей окисного фосфорилування шляхом поліпшення постачання кисню в організм, підвищення активності ферментативних комплексів, економії витрачання енергетичних матеріалів, а також меншої напруги функціональних систем.

У функціональному стані організму коня після фізичного навантаження розрізняють три фази: стомлення і зниження працездатності; відновлення

Продовж. дод. Д

працездатності до початкового рівня; підвищення працездатності – суперкомпенсація (Сергієнко Г.Ф., 1993 р).

Працездатність та витривалість коней багато в чому залежить від функціонального стану серцево-судинної системи, так як в процесі роботи серце має перекачувати більше крові. Серцево-судинна система – одна з основних систем організму, яка тісно пов'язана з інтенсивністю фізичних навантажень. У добре тренованих спортивних коней частота пульсу в спокої становить в середньому 28 ударів на хвилину, у недостатньо тренованих коней пульс в середньому – 36-44 удари на хвилину (Дорофєєв В.М., 1995).

Згідно з правилами змагань, на всіх ветеринарних оглядах, а також на фініші частота пульсу не повинна перевищувати 64 удари, а частота дихання – 48 рухів в хвилину.

Практика ж показала, що для добре підготовленого коня достатньо 5-10 хвилин, щоб частота пульсу та дихання у нього прийшли у відповідність з вихідним станом. У той же час необхідно пам'ятати, що якщо після закінчення 30 хвилин після навантаження частота пульсу та дихання буде вище допустимих меж (відповідно, вище 64 серцевих скорочень і 48 подихів у хвилину), то такий кінь виключається зі змагань (Жуковський Є.І., 1994).

Стан системи кровообігу і дихання заслуговують особливої уваги, адже саме вони забезпечують ефективну доставку кисню до органів і тканин під час фізичного навантаження.

Одна з серйозних небезпек, яка може підстерігати будь-якого коня – це так званий «синдром виснаження». Цей синдром проявляється порушенням серцевої діяльності, а також зміною обміну речовин в результаті втрати організмом великої кількості води та мінеральних солей. Таким чином, поступово розвивається процес перевтоми, а тому дуже важливо вловити ознаки, що свідчать про її настання.

Висока спортивна працездатність коней є результатом успішної адаптації їх організму до дії фізичних і психічних тренувальних навантажень високої інтенсивності.

Витривалість спортивного коня в першу чергу залежить від тренуваності і функціонального стану серцево-судинної системи. Одним з найбільш об'єктивних сучасних методів дослідження цієї системи є електрокардіографія (ЕКГ). Суть методу полягає в записі різниці потенціалів біоелектричних струмів, що виникають в міокарді в процесі його збудження (Беляков І.М., 1988). Вивченню ЕКГ коней і її змін після фізичного навантаження присвячено ряд робіт (Домрачев Г.В., 1950; Черкасов В.І., 1989).

Продовж. дод. Д

Оцінку функціонального стану серцево-судинної системи у коней в основному проводять за величиною зубців електрокардіограми та тривалості інтервалів.

Для збереження і відновлення спортивної форми в практиці різних видів спорту в даний час, поряд з активним відпочинком, зміною звичної обстановки, перемиканням з однієї діяльності на іншу все частіше застосовуються різноманітні препарати, що підвищують та стимулюють працездатність організму.

Так, наприклад, АТФ (аденозинтрифосфорна кислота) містить макроергічні зв'язку та відіграє важливу роль у здійсненні скоротливої функції скелетної мускулатури. При гідролізі АТФ під впливом аденозинтрифосфатази хімічна енергія фосфорних зв'язків трансформується в механічну енергію м'язового скорочення. АТФ покращує живлення серцевого м'яза, знижує спазм периферичних судин. Оротат калію – сіль оротової кислоти, яка за своєю дією гальмує розвиток втоми та перенапруження. Кокарбоксілаза є простетичною групою транскетолазферментів, що відіграють важливу роль у розщепленні і синтезі вуглецевого ланцюга цукрів у тваринних тканинах. Кокарбоксілаза активізує механізм окиснення альфа-кетокислот в дихальному циклі лимонної кислоти, пов'язаної з процесом сполученого фосфорилування. Фолієва кислота належить до вітамінів групи В. Вона стимулює гемопоез, синтез білка, поліпшується співвідношення форм лейкоцитів. Застосовується для підтримки і відновлення працездатності організму. Пангамат кальцію – вітамін В15 – сприяє поліпшенню кисневого обміну, сприятливо діє на організм при багатьох гіпоксичних та апоксичних станах. Пангамат кальцію активує процеси аеробного окиснення, зменшує витрату глікогену при м'язовій роботі і підвищує його зміст при спокої м'язів.

Відомо що, стимуляторами вважають такі речовини, які як своєрідні помірні подразники сумарно або з відносною специфічністю підсилюють в межах норми фізіологічні процеси. Вони ведуть до активізації переважно анаболічних процесів, переваги їх над катаболічними процесами (Радкевич П.Є., 1972).

Дослідження субстанції СКП-31 були проведені на конях рисистих порід у віці 3-9 років, з масою 450-550 кг.

З метою вивчення впливу субстанції СКП-31 на інтактних коней та ефективності її застосування для відновлення вихідного стану після навантаження за принципом аналогів були сформовані 2 групи тварин (одна контрольна та одна дослідна) по 8 особин у кожній. Умови утримання та годування коней були однакові.

Продовж. дод. Д

Коням 1-ї дослідної групи один раз внутрішньом'язово вводили субстанцію СКП-31 в дозі 100 мг/кг мл за 24 години до навантаження. Фізіологічний стан оцінювали перед введенням субстанції СКП-31 тваринам дослідної групи, а також після введення в динаміці.

Після введення субстанції коней піддавали тренувальному навантаженню рессю протягом 30 хвилин і вивчали у них фізіологічний стан до навантаження і відразу ж після нього, до відновлення вихідного стану, через кожні 10 хвилин.

Оцінку тонізуючої активності препарату проводили за ступенем і швидкістю відновлення досліджуваних показників після навантаження. Для цього визначали температуру тіла, частоту серцевих скорочень і кількість дихальних рухів за 1 хвилину за загальноприйнятими методами. Запис електрокардіограми проводили в трьох стандартних відведеннях від кінцівок, за допомогою портативного електрокардіографа «ЕКГТ-03М2». Посилення величини контрольного мілівольту відповідало 10 мм, швидкість руху стрічки – 25 мм.

Ступінь потовиділення визначали наступним чином: брали паперові серветки, зважували їх, промокали ними піт на тварині і знову зважували. По різниці мас серветок визначали кількість виділеного поту по всій поверхні коня.

У досліджуваних коней температура тіла в інтактному стані вранці становила $37,7\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,056\text{ }^{\circ}\text{C}$, ввечері $38,23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,049\text{ }^{\circ}\text{C}$.

У табл. 1 наведено динаміку температури тіла у коней контрольної та дослідної груп без використання функціонального навантаження.

Таблиця 1

Динаміка температури тіла без використання функціонального навантаження

Дні спостережень	Контрольна	Дослідна
Фонові дослід	$37,75 \pm 0,054$	$37,8 \pm 0,091$
Дні спостережень: 1-й	$37,76 \pm 0,062$	$37,8 \pm 0,057$
2-й	$37,74 \pm 0,056$	$37,81 \pm 0,056$
3-й	$37,80 \pm 0,009$	$37,74 \pm 0,064$
4-й	$37,77 \pm 0,070$	$37,74 \pm 0,065$
5-й	$37,76 \pm 0,060$	$37,73 \pm 0,048$
8-й	$37,79 \pm 0,065$	$37,72 \pm 0,12$
10-й	$37,87 \pm 0,036$	$37,72 \pm 0,048$

Продовж. дод. Д

Дані таблиці 1 показують, що субстанція СКП-31 не робить значного впливу на температуру тіла у інтактних коней. Не відмічено достовірних змін як відразу після застосування субстанції, так і протягом десяти днів після неї.

У табл. 2 наведено дані щодо впливу функціонального навантаження на динаміку температури тіла у контрольних коней і у тварин, які отримували субстанцію СКП-31.

Таблиця 2

Вплив функціонального навантаження на динаміку температури тіла у коней

Характеристика стану тварин	Контрольна	Дослідна
Спокій	37,72±0,058	37,7±0,007
Після навантаження: одразу	38,27±0,11	38,0±0,11
Через 10 хв.	38,23±0,061	37,81±0,048
20 хв.	38,13±0,09	37,75±0,02
30 хв.	37,97±0,096	37,73±0,085
40 хв.	37,95±0,095	37,7±0,07

Результати дослідів показали, що відразу після навантаження і протягом перших 10-ти хвилин у контрольних коней температура тіла підвищувалася на 0,5 °С – 0,7 °С ($P \leq 0,01$), потім поступово поверталася до норми до тридцятої хвилині.

У тварин дослідної групи функціональне навантаження не викликало підвищення температури тіла як відразу після навантаження, так і протягом усього періоду спостереження. Дослідні тварини за температурною реакцією на навантаження відрізнялися від контрольних в період максимального підвищення температури у останніх ($P \leq 0,01$), тобто через 10 і 20 хвилин. У цей період різниця температури тіла у них досягала 0,6°С. Отримані дані дозволяють відзначити, що функціональне навантаження у вигляді дозованого бігу, що має все ж тренувальний характер, мобілізує і інтенсифікує обмін речовин, що супроводжується підвищенням температури тіла в межах норми. Застосування субстанції СКП-31 запобігає різкій інтенсифікації обмінних процесів у коней при навантаженні, що підтверджується температурною реакцією.

Дані табл. 3 свідчать про те, що СКП-31 не робить достовірного впливу на частоту дихання коней в стані спокою. Однак відзначається тенденція до зменшення числа дихальних рухів за 1 хвилину. Біг ряслю протягом 30 хвилин у коней контрольної групи збільшує число дихальних рухів більш ніж в 4 рази (з 12 до 51).

Таблиця 3

Вплив субстанції СКП-31 на частоту дихання коней в спокої

Дні спостережень	Контрольна	Дослідна
Фонові спостереження	13,5±2,05	12,25±1,10
На: 1-й	13,3±1,95	11,75±0,85
2-й	13,3±1,95	11,75±0,85
3-й	13,0±2,05	11,00±1,08
4-й	13,5±0,85	10,00±0,81
5-й	13,3±1,95	9,75±0,85
8-й	13,5±2,05	10,25±0,85
10-й	13,3±1,95	11,51±1,04

Швидке збільшення частоти дихання відновлюється протягом 40 хвилин після закінчення навантаження. При цьому зміни дуже істотні протягом 30 хвилин. У тварин, які отримували субстанцію СКП-31, адекватне навантаження супроводжується збільшенням частоти дихання тільки в три рази. Число дихальних рухів відразу після навантаження у тварин дослідної групи на 24% нижче, ніж у коней контрольної групи ($P < 0,05$). При цьому дихання повністю відновлюється у коней дослідної групи через 30 хвилин.

Експериментальні дані з оцінки стану дихальної системи у контрольної групи коней відповідають загальній температурній реакції на навантаження і підтверджують мобілізуючий характер тренування. Слід зазначити, що субстанція СКП-31 при тому ж навантаженні на коня сприяє виконанню 30-хвилинної роботи з меншими витратами кисню організмом. Причому результати дослідження (табл. 4) показали, що призначення субстанції СКП-31 не робить впливу на частоту серцевих скорочень у коней у стані спокою.

Таблиця 4

Вплив субстанції СКП-31 на частоту серцевих скорочень у коней в стані спокою

Дні спостережень	Контрольна	Дослідна
Фонові спостереження	31,5±3,06	31,21±3,54
На: 1-й	32,0±2,96	31,5±3,06
2-й	31,75±2,55	31,5±3,06
3-й	31,75±2,55	30,25±2,71
4-й	30,60±2,08	31,0±2,41
5-й	32,0±2,96	32,25±2,28
8-й	31,86±3,14	32,0±2,28
10-й	31,86±3,14	31,5±3,096

Продовж. дод. Д

Встановлено, що під впливом навантаження (табл. 5) частота серцевих скорочень у коней контрольної групи відразу після його припинення збільшується в два рази (з 31,6 до 65) ($P \leq 0,01$). Потім протягом 20 хвилин вона уповільнюється і до 30-ї хвилини повертається до вихідного стану. Досліджувана субстанція СКП-31 істотно попереджає збільшення серцевої діяльності при навантаженні. Так, відразу після навантаження збільшення роботи серця відмічено лише на 87% (з 30 до 56,4), а через 20 хвилин тільки на 10%.

Таблиця 5

Вплив субстанції СКП-31 на частоту серцевих скорочень при навантаженні на коней

Характеристика стану тварин	Контрольна	Дослідна
Спокій	31,6±1,50	29,8±1,28
Після навантаження: одразу	65,0±2,43	56,4±1,72
через 10 хв.	49,8±2,62	42,6±1,61
через 20 хв.	40,0±2,97	33,4±1,50
через 30 хв.	34,2±2,31	30,08±1,27
через 40 хв.	31,4±1,43	30,4±1,07

За частотою серцевих скорочень дослідні і контрольні тварини в початковому стані практично не відрізнялися один від одного. Одразу після навантаження і через 10 хвилин відмінності склали 16% ($P \leq 0,02$), а через 20 хвилин 21%. Згладжування відмінностей почалося тільки через 30 хвилин після припинення навантаження. Таким чином, у контрольних тварин частота серцевих скорочень змінюється синхронно з температурою тіла і частотою дихання.

Потовиділення є інтегральним відображенням інтенсивності роботи основних органів і систем організму, а також метаболізму в цілому. У стані спокою кінь практично не потіє, але при будь-якому навантаженні відбувається посилення процесу потовиділення. Так, при проведенні дослідів відразу після навантаження у коня контрольної групи виділяється 16,8±4,4 грам поту. При застосуванні субстанції СКП-31 таке потовиділення практично відсутнє.

Для аналізу роботи серця тварин було проведено електрокардіографічні дослідження контрольної групи коней у віці 3-9 років та були виведені електрокардіографічні показники (табл. 6).

Продовж. дод. Д

На реєстрованих кривих зубець P1 слабо виражений, а його амплітуда не перевищує 0,1 мВ, у зубців P2 і P3 амплітуда 0,28 мВ. Тривалість зубців P1 і P3 в середньому 0,06 сек., зубець P2 більш тривалий – 0,088 сек. Шлуночковий комплекс виглядає у всіх стандартних відведеннях як QRS тривалістю 0,08 сек. Зубці Q і S реєструються в 75% випадків, у всіх відведеннях з негативним напрямком, маючи амплітуду 0,11 в середньому.

Таблиця 6

**Електрокардіографічні показники здорових спортивних коней
тракєненської породи у віці 3-9 років у стандартних відведеннях**

Від- веден- ня	Величина зубців, мВ					Тривалість інтервалів, сек					
	P	Q	R	S	T	P шир.	P-Q	QRS	Q- T	T-Q	R- R
1	+0,15 ±0,05	-0,095 ±0,013 75%	+0,44 ±0,084	-0,288 ±0,023 75%	-0,076 ±0,055 75% 0,245 ±0,055 25%	0,06 ±0,007					
2	+0,294 ±0,027	0,14 ±0,025 75%	+0,66 ±0,27 75% -1,2 ± 0,5 25%	-0,117 ±0,023 75%	-0,52 ±0,087 65% -0,266 ±0,066 35%	0,088 ±0,075	0,28 ±0,02	0,08 ±0,006	0,42 ±0,01	1,16 ±0,16	1,58 ±0,16
3	+0,28 ±0,04	-0,14 ±0,021 75%	+0,0571 ±0,15 77,78% -1,2 ±0,5 22%	-0,206 ±0,078 75%	-0,54 ±0,07 75% -0,15 ±0,05 25%	0,08 ±0,05					

СПж 26,9 ± 2% СПп 18,9 ± 1,79% ДСК 2,98 ± 0,3

Зубець R1 у всіх випадках записується як позитивний з амплітудою 0,44 мВ. Зубці R2 і R3 в 75% випадків спрямовані вгору щодо ізоелектричної лінії з амплітудою 0,66 та 0,571 мВ відповідно. Зубці Q і S при цьому записуються негативними. У 25% випадків зубці R2 і R3 спрямовані вниз від ізолінії з амплітудою 0,12 мВ, зубці Q і S при цьому відсутні. Елемент Т є досить варіабельним у всіх трьох відведеннях. У 75% випадків зубець ТТ записується як негативний, досягаючи 0,245 мВ, в інших випадках він позитивний, але приблизно з такою ж амплітудою. В ІІІ відведенні зубець ТЗ

Продовж. дод. Д

в 75% випадків – з позитивною амплітудою в 0,54 мВ і в 25% випадків негативний, з амплітудою 0,15 мВ. Інтервали PQ і QT є стабільними у всіх стандартних відведеннях з тривалістю 0,280 і 0,41 секунд відповідно, інтервал R-R змінюється в межах тривалості 1,48-1,68 секунд.

Систолічний показник шлуночків в середньому по групі складає 26,9%. Діастоло-систолічний коефіцієнт більше одиниці. У 50% коней реєструються нормограми, а у 50% левограми.

Електрокардіографічні показники у здорових спортивних коней контрольної групи (n = 5) у спокої близькі до нормативних величин (табл. 7). Основне характеристичне і достовірне значення мають вольтаж зубців P, R і T; тривалість інтервалів PQ і TQ.

Таблиця 7

Електрокардіографічні показники коней контрольної групи у стані спокою

Від- веден- ня	Величина зубців, мВ					Тривалість інтервалів, сек					
	P	Q	R	S	T	P шир.	P-Q	QRS	Q- T	T-Q	R- R
1	0,14 ±0,05	-0,109 ±0,02 75%	+0,268 ±0,028	-0,1 ±0,04	-0,283 ±0,116 60%	0,048 ±0,010					
2	0,29 ±0,04	0,17 ±0,04 75%	+0,443 ±0,03 60% -1,2 ± 0,5 40%	0,075 ±0,024 80%	+0,5 ±0,17 60% -0,2 ±0,037 40%	0,08 ±0,009	0,29 ±0,01	0,072 ±0,004	0,41 ±0,02	1,09 ±0,18	1,59 ±0,14
3	0,29 ±0,04	-0,162 ±0,027 75%	0,466 ±0,033 60% -0,95 ±0,55 40%	-0,087 ±0,04 80%	0,43 ±0,06 60%	0,08 ±0,007					

СПж 26,67 ± 0,97% СПп 19,15 ± 1,60% ДСК 2,9 ± 0,4

Зубець R1 в 100% випадків записувався як позитивний з амплітудою 0,268 мВ.

У відведенні в 60% випадків зубець R був позитивний з амплітудою 0,443 мВ, і в 40% – негативний, з амплітудою 1,2 мВ. Зубець R3 в 60% випадків був позитивний з амплітудою 0,466 мВ, і негативний в 40% випадків, маючи амплітуду 0,95 мВ.

Продовж. дод. Д

Зубець Т найбільш різноманітний за своїми варіантами. У відведенні його амплітуда становила 0,263 мВ, незалежно від спрямованості. Зубці Т2 і Т3 в 60% випадків були позитивні, з амплітудою 0,5 мВ і 0,43 мВ відповідно, а в 40% випадків – негативні з амплітудою 0,175 мВ. Зубець Р був позитивний, розщеплений і роздвоєний.

Після 30 хвилинної прогонки риссю (табл. 8) збільшився вольтаж зубців Р, R та Т, відбулося скорочення інтервалів PQ і TQ. Зубець R2 збільшив свою амплітуду на 9,4% ($P \leq 0,05$). Роздвоєння і розщеплення зубця не зникли після прогонки, що вказує на подовження провідності передсердя.

Таблиця 8

Електрокардіографічні показники коней контрольної групи одразу після 30 хвилинного тренувального навантаження

Від- веден- ня	Величина зубців, мВ					Тривалість інтервалів, сек						
	P	Q	R	S	T	P шир.	P-Q	QRS	Q- T	T-Q	R- R	
1	0,15 $\pm 0,021$	-0,11 $\pm 0,185$	+0,5 $\pm 0,054$	0,14 $\pm 0,028$	-0,32 $\pm 0,034$	0,048 $\pm 0,004$ 7						
2	0,32 $\pm 0,003$	-0,135 $\pm 0,018$ 75%	+0,5 $\pm 0,147$ 80% -1,0 $\pm 0,2$ 20%	-0,262 $\pm 0,094$	-0,76 $\pm 0,102$	0,11 $\pm 0,005$	0,28 $\pm 0,01$	0,076 $\pm 0,011$	0,38 $\pm 0,02$	0,83 $\pm 0,06$	1,22 $\pm 0,07$	
3	0,25 $\pm 0,06$	-0,123 $\pm 0,017$	0,345 $\pm 0,075$ 80 % -1,5 $\pm 0,31$ 20%	-0,187 $\pm 0,1041$	-0,43 $\pm 0,106$	0,12 $\pm 0,005$						

СПж $31,5 \pm 0,8\%$ СПп $21,5 \pm 0,94\%$ ДСК $2,15 \pm 0,24$

Через 30 хвилин після навантаження на електрокардіограмі відзначено, що амплітуди зубців R і T не повернулися до вихідних значень.

Зубець R1 залишився збільшеним на 27,6% ($P \leq 0,02$), досягаючи 0,37 мВ у висоту. Зубець R2 збільшив свою амплітуду в порівнянні зі станом коня в спокої на 33,4% ($P \leq 0,01$), досягнувши величини 0,66 мВ. Зубець Т у 60% випадків був позитивний з амплітудою $3,4 \pm 0,75$ мВ, а в 40% випадків негативний. Систолічний показник шлуночків знизився на 13,7% (з 31,5 до 27,2%) ($P \leq 0,05$), досягнувши значення, характерного для стану спокою.

Продовж. дод. Д

Електрокардіографічні показники здорових спортивних коней (n=4) у стані спокою, до застосування субстанції СКП-31, відрізняються від виведених нормативних показників вольтажем зубців Р і R. Зубець Р в другому і третьому відведенні перевищував норму на 16%, досягаючи у висоту $0,31 \pm 0,04$ мВ. Вольтаж зубця R у всіх відведеннях був збільшений на 36,6%, маючи амплітуду 1,175 мВ. Після введення піддослідним тваринам субстанції СКП-31 істотних змін у електрокардіографічних показниках не було виявлено. Однак, після введення препарату відзначається зниження вольтажу зубців Р і R на 14% і 23% відповідно. Але нормативних даних амплітуди цих зубців не досягли. Можна припустити, що введення коням препарату підвищує у них функціональні можливості серцево-судинної системи, про що свідчить зменшення на 12% величини систолічного показника шлуночків. Він досягає $24,58 \pm 2,44\%$ проти $27,3 \pm 4,76\%$ до введення препарату.

При електрокардіографічному дослідженні спортивних коней після введення їм субстанції СКП-31 основне характерне і інформативне значення мали амплітуди зубців P2, R і T, а також значення систолічного показника шлуночків (табл. 9). Достовірних відмінностей електрокардіографічних показників у коней контрольної та дослідної груп не відзначалося.

Таблиця 9

Електрокардіографічні показники коней дослідної групи 2 в стані спокою

Від- веден- ня	Величина зубців, мВ					Тривалість інтервалів, сек					
	P	Q	R	S	T	P шир.	P-Q	QRS	Q-T	T-Q	R-R
1	0,13 $\pm 0,02$	-0,11 $\pm 0,018$ 75%	+0,368 $\pm 0,0531$	-0,132 $\pm 0,28$	-0,175 $\pm 0,025$	0,06 $\pm 0,008$					
2	0,27 $\pm 0,037$	-0,13 $\pm 0,033$ 75%	+0,0533 $\pm 0,088$ 60%	+0,375 $\pm 0,075$ 75% -0,5 $\pm 0,001$ 25%	0,01 $\pm 0,08$	0,264 $\pm 0,02$	0,072 $\pm 0,00$ 48	0,42 $\pm 0,03$	1,07 $\pm 0,15$	1,55 $\pm 0,13$	
3	0,22 $\pm 0,004$ 8	-0,11 $\pm 0,024$ 75%	0,43 $\pm 0,066$ 60%	-0,14 $\pm 0,035$ 80%	+0,312 $\pm 0,066$ 75% -0,2 $\pm 0,05$ 25%	0,09 $\pm 0,006$					

СПж $24,4 \pm 1,40\%$ СПп $17,04 \pm 1,17\%$ ДСК $2,62 \pm 0,2$

Продовж. дод. Д

Зубець Р у стані спокою реєструвався позитивним, розщепленим та роздвоєним. Зубець R1 в 100% випадків записувався позитивним з амплітудою $0,368 \pm 0,053$ мВ. У 60% випадків зубці R2 і R3 мали позитивний вольтаж $0,533 \pm 0,08$ мВ і $0,43 \pm 0,066$ мВ відповідно. У 40% випадків зубці R2 та R3 були негативними, з амплітудою $1,5 \pm 0,25$ мВ. Вольтаж зубця Т в I відведенні склав 0,175 мВ, в II і III відведенні $0,375 \pm 0,075$ мВ. Відразу після 30-хвилинного навантаження у тварин зубець P2 став більш загостреним і високим. Це вказує на прискорення процесів збудження в передсердях під впливом фізичного навантаження. Амплітуда зубців R залишилася без достовірних змін. Вольтаж зубця T1 збільшився на 43%, досягнувши 0,31 мВ ($P \leq 0,05$) (копія ЕКГ). Збільшення вольтажу цього зубця служить показником хорошого функціонального стану серця. Після 30-хвилинного відпочинку електрокардіографічні показники у коней не змінилися. Інтервал RR, загальна пауза серця і систолічний показник шлуночків повністю відновилися.

В результаті проведених досліджень встановлено фізіологічні показники здорових спортивних коней. Показано, що досліджувані коні перебували в добре тренуваній формі. Частота дихальних рухів становила 12, а частота серцевих скорочень 31 за 1 хвилину, що узгоджується з даними Дорофєєва В.Н. (1995).

Для адаптації організму коней до дії фізичних і психічних навантажень була випробувана субстанція СКП-31. Введення її спортивним коням без використання функціонального навантаження не робить значного впливу на температуру тіла, частоту серцевих скорочень та ступінь потовиділення тварин. Відзначається тенденція до деякого зменшення числа дихальних рухів за 1 хвилину і зниження вольтажу зубців R і P. Величина систолічного показника зменшилася на 12% і склала 24,58%.

Введення тваринам препарату проявляється швидким відновленням після 30-хвилинного навантаження фізіологічних показників: температури тіла, частоти дихання і серцевих скорочень. Мобілізація функціональних можливостей після введення субстанції СКП-31 проявляється запобіганням збільшення вольтажу зубців на електрокардіограмі коней. Після препарату зубці P2 і P3 зі сплосчених і роздвоєних, що часто зустрічається у здорових коней у спокої, перетворилися після навантаження у більш високо загострені зубці без роздвоєння. Це вказує на прискорення процесів збудження в передсердях під впливом навантаження. Збільшення зубця Т (головним чином у першому відведенні) вказує на хороший функціональний стан міокарда, про що свідчать Судаков Н.А. (1965), Черкасов В.І. (1978). Коні дослідної групи 2 мали відразу після навантаження більш рідкісний ритм

Продовж. дод. Д

серцевих скорочень, більшу величину загальної паузи серця і менший систолічний показник шлуночків в порівнянні з кіньми контрольної групи. Це відбувається за рахунок того, що підвищуються функціональні можливості серцево-судинної системи. Отримані результати досліджень збігаються з літературними даними Маслобоева А.Я. (1965) і Іноземцева І.Є. (1988).

Таким чином, на основі отриманих експериментальних даних можна зробити висновок, що субстанція СКП-31 при її внутрішньом'язовому введенні спортивним коням має виражену адаптогенну і тонізуючу дію. Тому, субстанцію СКП-31 можна рекомендувати для подальших доклінічних досліджень в якості нового актопротекторного засобу при фізичному навантаженні, а також для оптимізації спортивних досягнень у тварин та теоретично у людей.

Заступник директора,
к.в.н, член-кор. ААНУ



А.Ф. Ображей

Завідувач науково-контрольної
лабораторії, к.в.н.

Д.В. Цибульський

Додаток Е



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Національного
фармацевтичного університету
ім. Д.С. Січових
академік НАН України
В.П. Черних
2013 р.

Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** похідні 1,2,4-тріазолу, що стимулюють яєчну продуктивність перепелів
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою токсикологічної і неорганічної хімії.
3. **Автори:** Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко О.І., Каплаушенко А.Г., Пархоменко Л.І., Іздепський В.Й., Ліннік В.С., Аль Нурі Ахмед Амер, Щербина Р.О., Сафонов А.А., Бігдан О.А., Одинцова В.М., Саліонов В.О.
4. **Джерело інформації:** патент України на корисну модель № 71797, що стосується зв'язки u 2012 00800. МПК C07D 249/08 A61K 31/41. Похідні 1,2,4-тріазолу, що стимулюють яєчну продуктивність перепелів. / Книш Є.Г., Парченко В.В., Каплаушенко А.Г., Пархоменко Л.І., Іздепський В.Й., Ліннік В.С., Аль Нурі Ахмед Амер, Щербина Р.О., Сафонов А.А., Бігдан О.А., Одинцова В.М., Саліонов В.О. // Заявл. 26.01.2012; Опубл. 25.07.2012, Бюл. №14.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, 2013 рік, протокол засідання кафедри № 6 від «24» січня 2013 року
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
фармацевтичної хімії,
д.фарм.н., професор

В.О. Георгіянец

Додаток Ж



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор Національного
фармацевтичного університету
чл. – кор. НАН України
В.П. Черних
_____ 2013 р.

Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** електронні спектри вбирання та дослідження тіон-тіольної таутомерії похідних 4-R-3-(тіофен-2-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіону.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою токсикологічної і неорганічної хімії.
3. **Автори:** В.О. Саліонов, В.П. Буряк, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш
4. **Джерело інформації:** Електронні спектри вбирання та дослідження тіон-тіольної таутомерії похідних 4-R-3-(тіофен-2-іл)-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіону. / В.О. Саліонов, В.П. Буряк, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2012. - № 3.-С. 57-60
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедру фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, 2013 рік, протокол засідання кафедри № 6 від «24» січня 2013 року
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
фармацевтичної хімії,
д.фарм.н., професор

В.О. Георгіянц

Додаток 3



Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** електронні спектри вбирання та дослідження тіон-тіольної таутомерії похідних 4-R-3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5(4Н)-тіону.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою токсикологічної і неорганічної хімії.
3. **Автори:** В.О. Саліонов, В.П. Буряк, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш
4. **Джерело інформації:** Електронні спектри вбирання та дослідження тіон-тіольної таутомерії похідних 4-R-3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5(4Н)-тіону. / В.О. Саліонов, В.П. Буряк, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2012. - № 3.-С. 57-60
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедрою неорганічної хімії Національного фармацевтичного університету, 2013 рік, протокол засідання кафедри № 6 від «24» СІЧНЯ 2013 року
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
неорганічної хімії,
д.фарм.н., професор

Є.Я. Левітін

Додаток И

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Національного

фармацевтичного університету

чл.-кор. НАН України

В.П. Черних

2013 р.

Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** електронні спектри вбирання та дослідження тіон-тіольної таутомерії похідних 4-R-3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5(4Н)-тіону.
2. **Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою токсикологічної і неорганічної хімії.
3. **Автори:** В.О. Саліонов, В.П. Буряк, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш
4. **Джерело інформації:** Електронні спектри вбирання та дослідження тіон-тіольної таутомерії похідних 4-R-3-(тіофен-2-іл)-1Н-1,2,4-тріазол-5(4Н)-тіону. / В.О. Саліонов, В.П. Буряк, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – Запоріжжя, 2012. - № 3.-С. 57-60
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та учбовий процес кафедру токсикологічної хімії Національного фармацевтичного університету, 2013 рік, протокол засідання кафедри № 6 від «24» січня 2013 року
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
токсикологічної хімії,
д.хім.н., доцент

Handwritten signature of I.O. Zhuravely in blue ink.

І.О. Журавель

Додаток К



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Похідні 1,2,4-тріазолу, що стимулюють яєчну продуктивність перепелів
 (назва пропозиції для впровадження)

2. Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою токсикологічної і неорганічної хімії.

Автори: Книш Є.Г., Парченко В.В., Панасенко О.І., Каплаушенко А.Г., Пархоменко Л.І.,
Іздепський В.Й., Ліннік В.С., Аль Нурі Ахмед Амер, Щербина Р.О., Сафонов А.А., Бігдан
О.А., Одинцова В.М., Саліонов В.О.

(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)

3. **Джерело інформації:** Пат. 71797 Україна, С07D 249/08, А61К 31/41. Похідні 1,2,4-
тріазолів, що стимулюють яєчну продуктивність перепелів / Заявл. 26.01.2012; Опубл.
25.07.12, Бюл. № 14.

(назва, рік видання, вихідні данні тощо)

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі кафедри
фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького.

(назва закладу)

5. **Термін впровадження:** з 12.03.2013 р.

6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Синтезовано ряд нових похідних 1,2,4-тріазолів, для яких встановлено високі показники щодо стимуляції яєчної продуктивності перепелів.		

7. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивченню їх властивостей.

Декан фармацевтичного факультету,
 професор кафедри фармацевтичної,
 органічної і біоорганічної хімії,
 д.фарм.н.



Р.Б. Лесик

Додаток Л



1. Синтез, фізико-хімічні властивості 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет
Автори: В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш,
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** Синтез, фізико-хімічні властивості 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей / В.О. Саліонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Український біофармацевтичний журнал. – Харків 2012 (№5-6). – С 114–117.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідницькій роботі кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету.
(назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 30.01.2014 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Синтезовані 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти з яких отримано ряд солей із неорганічними та органічними основами, структура яких підтверджена ІЧ-спектроскопією, ПМР-спектрометрією, елементним аналізом, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії. Одержані результати суттєво розширюють базу даних для проведення біологічних досліджень серед гетероциклічних сполук в ряду S-похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів. Дані методи застосовуються у науковій роботі кафедри та можуть бути використані у різних галузях хіміко-фармацевтичного синтезу.		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню похідних 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

Завідуючий кафедрою
фармації, д. фарм. н., професор

А.Р. Грицик

Додаток М

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Івано-Франківського національного
медичного університету
професор Ерстенюк Г.М.
30.01.2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Актопротекторна активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот
(назва пропозиції для впровадження)
2. Запорізький державний медичний університет
Автори: В. О. Саліонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш,
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** Актопротекторна активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В.О., Пругло Є.С., Панасенко О.І., Книш Є.Г.// Запорізький медичний журнал. – 2013. – №4 (79). – С. 51-53.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науково-дослідницькій роботі кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету.
(назва закладу)
5. **Термін впровадження:** з 30.01.2014 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
<p>Досліджена актопротекторна активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та встановлена залежність «структура-дія». Виявлені сполуки, що мають високі результати актопротекторної дії та які можуть бути використані для подальшого поглибленого вивчення в якості потенційних актопротекторних лікарських засобів. Одержані результати суттєво розширюють базу даних для проведення біологічних досліджень серед гетероциклічних сполук в ряду S-похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів.</p> <p>Дані методи застосовуються у науковій роботі кафедри та можуть бути використані у різних галузях хіміко-фармацевтичного синтезу.</p>		

7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по вивченню біологічної активності похідних 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

Завідуючий кафедрою фармації,
д. фарм. н., професор



А.Р. Грищик

Додаток П

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Дніпропетровського державного
аграрно-економічного університету
д. біол. наук, проф.
Ю. І. Грицан



2015 р.

Акт впровадження

1. **Найменування для впровадження:** Похідне 3-тіо-1,2,4-тріазолу, що проявляє туберкулостатичну дію.
2. **Ким запропоновано:** Дніпропетровським державним аграрно-економічним університетом, кафедрою епізоотології та інфекційних хвороб; Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою токсикологічної і неорганічної хімії.
3. **Автори:** О. А. Ткаченко, В. В. Зажарський, П. О. Давиденко, М. В. Білан, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. О. Саліонов.
4. **Джерело інформації:** патент України на корисну модель № 93722, що стосується зв'язки u 2014 05269. МПК C07D 249/00 A61K 31/00. Похідне 3-тіо-1,2,4-тріазолу, що проявляє туберкулостатичну дію / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. О. Саліонов, О. А. Ткаченко, В. В. Зажарський, П. О. Давиденко, М. В. Білан // заявл. 19.05.2014; опубл. 10.10.2014, бюл. №19.
5. **Ким і коли впроваджено:** в науковий та педагогічний процес кафедрою епізоотології та інфекційних хвороб Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету, 2015 рік, протокол засідання кафедри №5 від «03» лютого 2015 року
6. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу зі синтезу похідних 1,2,4-тріазолу та вивчення їх властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедрою епізоотології,
д.вет.н., професор

О. А. Ткаченко

Додаток Р

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Запорізького державного
медичного університетупрофесор  Ю. М. Ковалчук

«21» жовтня 2015 р.



Заявник, країна

Запорізький державний медичний університет,
Україна

Виробник, країна

Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

Sodium 2-((4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-
yl)thio)acetate

Натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат

порошок (субстанція) для виробництва стерильних лікарських засобів

Продовж. дод. Р

СПЕЦИФІКАЦІЯ

Порошок (субстанція):

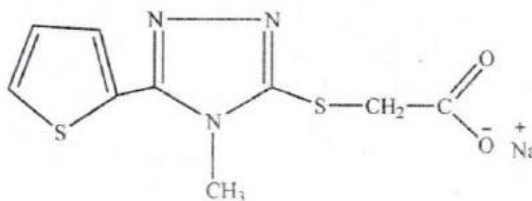
Натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат

№ з/п	Найменування показника	Допустимі межі	Методи контролю
1.	Опис	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору	п.1, візуально
2.	Розчинність	Розчинний у воді Р, мало розчинний у етанолі Р, практично не розчинний у ацетоні Р та ефірі Р	п.2, ДФУ, 1.4
3.	Ідентифікація	<p>3.1. ІЧ – спектр поглинання субстанції має відповідати спектру робочого стандартного зразка натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату</p> <p>3.2. Температура плавлення 248-250 °С (натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату)</p> <p>3.3. Температура плавлення 202-204 °С (2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти)</p> <p>3.4. Позитивна реакція на натрій</p> <p>3.5. Позитивна реакція на сірку.</p> <p>3.6. Позитивна реакція на натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат з 10% розчином міді(II) сульфату Р.</p> <p>3.7. Позитивна реакція на натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат з реактивом Драгендорфа*.</p> <p>3.8. Позитивна реакція на натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат з реактивом Бушарда*.</p>	<p>п.3, 3.1. ІЧ-спектрометрія, ДФУ 2.2.24</p> <p>3.2 ДФУ 2.2.14</p> <p>3.3. ДФУ 2.2.14</p> <p>3.4. ДФУ 2.3.1</p> <p>3.5. Хімічний</p> <p>3.6. Хімічний</p> <p>3.7. Хімічний</p> <p>3.8. Хімічний</p>
4.	Прозорість розчину	Розчин 0,1 г субстанції в 10 мл води має бути прозорим	п.4, ДФУ 2.2.1
5.	Кольоровість розчину	Не > В ₉	п.5, ДФУ 2.2.2

Продовж. дод. Р

6.	рН	Від 5,9 до 6,1	п.6, ДФУ 2.2.3
7.	Кристалічність	Порошок повинен бути кристалічним	п.7
8.	Кількісне визначення	Від 99 до 100,5% м/в у перерахунку на натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат безводний	п. 8, неводне титрування, ДФУ 2.2.N
9.	Супутні домішки: 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат	0,1-03%	п. 9, рідина хроматографія, ДФУ 2.2.29
10.	Залишкові розчинники: етанол	Не більше 5000 ppm	п. 10, газова хроматографія, ДФУ 2.2.28
11.	Вода	Не більше 1,0% (м/в)	п.11, метод К. Фішера, ДФУ 2.5.12
12.	Мікробіологічна чистота	В 1 г субстанції допускається наявність загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше 100 (бактерій і грибів сумарно), не допускається <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і <i>Staphylococcus aureus</i> .	п.12 ДФУ ^N , 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 категорія 2

Натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат

C₉H₈N₃NaO₂S₂

М.м. 277,3

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

1. Опис.

Кристалічний порошок білого або майже білого кольору

2. Розчинність.

Розчинний у воді Р, мало розчинний у етанолі Р, практично не розчинний у ацетоні Р та ефірі Р

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 1.4 „Розчинність”.

3. Ідентифікація.

3.1. ІЧ-спектрометрія (ДФУ 2.2.24).

Близько 5 мг субстанції розтирають з 300-400 мг ретельно здрібненого калію бромиду Р. Суміш ретельно перетирають, домагаючись необхідної однорідності, і пресують для утворення дисків. Записують ІЧ-спектр субстанції у дисках з калію бромиду Р в області від 4000см^{-1} до 600см^{-1} .

Близько 5 мг робочого стандартного зразка натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату розтирають з 300-400 мг ретельно здрібненого калію бромиду Р. Суміш ретельно перетирають, домагаючись необхідної однорідності, і пресують для утворення дисків. Записують ІЧ-спектр робочого стандартного зразка натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату у дисках з калію бромиду Р в області від 4000см^{-1} до 600см^{-1} .

ІЧ – спектр поглинання субстанції має відповідати спектру робочого стандартного зразка натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату.

3.2. Температура плавлення (ДФУ 2.2.14) субстанції має бути 248-250 °С (натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат).

3.3. 1 г субстанції розчиняють у 20 мл води Р і додають 5 мл оцтової кислоти Р, утворюється білий осад, який відфільтровують, промивають двічі 10 мл води Р і висушують при температурі від 100 °С до 105°С. Температура плавлення (ДФУ 2.2.14) осаду має бути 202-204 °С (2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота).

3.4. 0,1 г випробуваної субстанції розчиняють у 2 мл води Р. До одержаного розчину додають 2 мл розчину 150 г/л калію карбонату Р і нагрівають до кипіння; осад не утворюється. До розчину додають 4 мл розчину калію піроантимонату Р і нагрівають до кипіння, потім охолоджують у льодяній воді, потирають внутрішні

Продовж. дод. Р

стілки пробірки скляною паличкою; утворюється осад білого кольору (натрій піроантимонату).

3.5. 1 г субстанції поміщають в пробірку з термостійкого скла і нагрівають до появи бурого газу. Відчувається запах сірки (II) оксиду (сірка).

3.6. 1 г субстанції розчиняють у 20 мл *води Р* і додають 5 мл 10% розчину міді (II) сульфату *Р*. Розчин набуває синьо-зеленого забарвлення і утворюється кристалічний осад коричневого кольору (натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат).

3.7. 1 г субстанції розчиняють у 20 мл *води Р*. До 1 мл одержаного розчину додають 1 краплю реактиву Драгендорфа*, збовтують. Утворюється кристалічний осад оранжевого кольору (натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат).

***Реактив Драгендорфа.** У 20 мл. нітратної кислоти ($\rho=1,18\text{г/см}^3$) розчиняють 8 г. основного нітрату вісмуту. Отриманий розчин вливають у розчин, який містить 27,2г. калій йодиду у 30 мл. води. Через декілька днів рідину відфільтровують і розбавляють водою до 100 мл.

3.8. 0,1 г субстанції поміщають у пробірку, додають 1 мл реактиву Бушарда*, випадає осад коричневого кольору (натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат).

***Реактив Бушарда.** У 10-15 мл *води Р* розчиняють 2 г калію йодиду *Р*, до отриманого розчину додають 1 г йоду *Р*, після розчинення додають *воду Р* до 50 мл.

4. Прозорість розчину.

Розчин 0,1 г субстанції в 10 мл води має бути прозорим (ДФУ 2.2.1).

5. Кольоровість розчину (ДФУ 2.2.2).

Забарвлення розчину, приготованого для випробування „Прозорість розчину”, має бути не інтенсивнішим за еталон В₉.

6. рН (ДФУ 2.2.3).

1г субстанції розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду *Р* і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100 мл. рН розчину від 6,9 до 7,1.

7. Кристалічність.

Апаратура:

Поляризаційний мікроскоп, мінеральна олія, скляна пластинка.

Процедура.

Продовж. дод. Р

Помістити декілька часток зразка в мінеральну олію на чистій скляній пластинці. Досліджувати приготовану суміш за допомогою поляризаційного мікроскопа.

Якщо частка показує подвійне заломлення променя в положенні, коли обертається столик мікроскопа, то зразок є кристалічним.

8. Кількісне визначення.

Випробування проводять методом неводного титрування (ДФУ 2.N).

Приготування 0,1 М розчину натрію гідроксиду.

100,0 мл 1 М розчину натрію гідроксиду доводять водою, вільною від вуглецю діоксиду, Р до об'єму 1000,0 мл. *Встановлення титру.* 20,0 мл приготованого розчину натрію гідроксиду титрують 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої, використовуючи як індикатор розчин метилового оранжевого Р.

Приготування 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти.

100,0 мл 1 М розчину кислоти хлористоводневої доводять водою Р до об'єму 1000,0 мл. *Встановлення титру.* 0,100 г натрію карбонату Р_О, розчиняють у 20 мл води Р, додають 0,1 мл розчину метилового оранжевого Р і титрують приготованим розчином кислоти хлористоводневої до появи чевонувато-жовтого забарвлення. Кип'ятять протягом 2 хвилин; розчин знову набуває жовтого забарвлення, охолоджують і продовжують титрування до появи чевонувато-жовтого забарвлення. 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої відповідає 5,30 мг Na₂CO₃.

Методика кількісного визначення натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату

Точну наважку (біля 0,28 г) натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату розчиняють в 5 мл води очищеної, додають 20,00 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої, 20 мл спирту етилового, перемішують до розчинення і титрують 0,1 м розчином натрію гідроксиду з індикатором фенолфталеїном до світло-рожевого забарвлення стійкого протягом 30 с.

Розраховують масову частку за формулою:

$$C = \frac{(C_{M(HCl)} \cdot V_{(HCl)} - C_{M(NaOH)} \cdot V_{(NaOH)}) \cdot M \cdot 100}{1000},$$

де М – молярна маса натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (277,3 г/моль).

9. Супутні домішки.

Випробування проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ 2.2.29).

Приготування 1% розчину кислоти фосфатної.

Продовж. дод. Р

10,0 г. кислоти фосфатної концентрованої поміщають в мірну колбу ємкістю 1000 мл., розчиняють в 100 мл. води, доводять об'єм розчину до метки тим же розчинником та перемішують.

Приготування розчину порівняння.

Близько 28 мг (точна наважка) стандартного зразку натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату поміщають в мірну колбу ємкістю 50 мл, розчиняють в 10 мл 50% водного розчину ацетонітрилу, доводять об'єм розчину до мітки тим же розчинником та перемішують. 1 мл отриманого розчину поміщають в мірну колбу ємкістю 100 мл доводять об'єм розчину до мітки 50% водним розчином ацетонітрилу і перемішують.

Приготування розчину для перевірки придатності хроматографічної системи.

Близько 28 мг (точна наважка) стандартного зразку натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату поміщають в мірну колбу ємкістю 50 мл, розчиняють в 40 мл 50% водного розчину ацетонітрилу, доводять об'єм розчину до мітки тим же розчинником та перемішують.

Приготування дослідного розчину.

Наважку еквівалентну 28 мг натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату поміщають в мірну колбу ємкістю 50 мл, розчиняють в 40 мл 50% водного розчину спирту метилового з застосуванням ультразвукової бані, доводять об'єм розчину до мітки тим же розчинником та перемішують. Хроматографують розчин порівняння, розчин для перевірки хроматографічної системи та дослідний розчин не менш 5 разів в нижченаведених умовах.

Хроматографічні умови:

Колонка:	KROMASIL C18, 4,6мм x 250мм
Температура колонки:	кімнатна
Подвижна фаза:	Ацетонітрил – 1% розчин кислоти фосфатної (5:95), профільтрована і дегазованалюбим методом
Швидкість подвижної фази:	1,0 мл/хвил
Детектор:	УФ при 280нм
Об'єм ін'єкції:	10мкл
Час хроматографування:	25 хвилин

Вміст 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату в %
визначають за формулою:

Продовж. дод. Р

$$X_1 = \frac{S_1 \times m_0 \times 50 \times P \times 100}{S_0 \times m_1 \times 50 \times 100}, \text{ де}$$

S_1 – середнє значення площ піків 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату з хроматограм дослідного розчину

S_0 – середнє значення площ піків 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату з розчину порівняння

m_0 – маса наважки стандартного зразку 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, мг;

m_1 – маса наважки натрій 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, мг;

P – чистота 2-((4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, %.

10. Залишкові розчинники.

Випробування проводять методом газової хроматографії (ДФУ 2.2.28).

Апаратура: відповідний газовий хроматограф, обладнаний полум'яно-іонізаційним детектором. Обчислювальний інтегратор і капілярна колонка – DB-624, 30 м x 0.32 мм, 1.8 мкм.

Реактиви: Етанол (ч.д.а.) і N, N-диметилформамід (ч.д.а.).

Процедура:

Умови хроматографування.

Колонка: DB-624, 30 м x 0.32 мм, 1.8 мкм

Газ-носіє: азот

Детектор: полум'яно-іонізаційний (FID)

Початкова температура: 50 °С (протягом 25 хв)

Швидкість нагрівання: 40°С /хв

Завершальна температура: 250°С (протягом 5 хв)

Температура інжектора: 200°С

Температура детектора: 250 °С

Швидкість потоку: 0,60 0,1 мл/хв

Спосіб ін'єкції: способом розділення

Коефіцієнт розділення: 1:20

Час хроматографування: 35 хв

HSS умова:

Температура флакона: 90°С

Температура шприца: 95°С

Час умови: 40 хв

Час аналізу: 45 хв

Об'єм ін'єкції: 1,0 мл

Продовж. дод. Р

Приготування стандартного розчину:

Поміщають близько 35 мг етанолу, робочого стандартного зразку, у мірну колбу об'ємом 25 мл, що містить 10 мл N,N-диметилформаміду і доводять до об'єму N,N-диметилформамідом, добре перемішують. 5 мл приготованого розчину переносять у мірну колбу об'ємом 25 мл і доводять до мітки N,N-диметилформамідом. 2 мл приготованого розчину переносять у два флакона об'ємом 20 мл, закривають і використовують для ін'єкції. (Приготувати цей розчин в подвійному екземплярі).

Приготування випробовуваного розчину:

Точну наважку близько 500 мг субстанції поміщають в два флакони об'ємом 20 мл, додають 2 мл N,N-диметилформаміду, закривають і використовують для ін'єкції.

Приготування контрольного розчину:

2 мл N,N-диметилформаміду переносять у флакон об'ємом 20 мл, закривають пробкою з бутилкаучука і використовують для ін'єкції.

Вводять контрольний розчин, і досліджують хроматограму контрольного розчину на будь-які сторонні піки. Не повинно бути ніякого впливу контрольного розчину під час утримування досліджуваних піків на хроматограмі стандартного і випробовуваного розчинів.

Розмістити запечатані флакони із стандартним і випробовуваним розчином в автосамплер і виконати аналіз згідно з даними хроматографічними умовами. Проводять запис хроматограм.

Час утримування (RT) і відносний час утримування (RRT) розчинників представлений нижче:

Назва розчинника	RT (хв)	RRT
Етанол	близько 6,2	близько 1,00

Визначають площі основних піків на хроматограмах стандартного і випробовуваного розчинів і обчислюють вміст залишкових розчинників згідно з наступною формулою:

$$\text{Етанол (ppm)} = \frac{AT}{AS} \times \frac{DS}{DT} \times P \times 10^4$$

де:

AT = площа піка етанолу на хроматограмі випробовуваного розчину.

AS = площа піка етанолу на хроматограмі стандартного розчину.

DS = коефіцієнт розведення стандартного розчину.

DT = коефіцієнт розведення випробовуваного розчину.

Продовж. дод. Р

P = вміст основної речовини у робочому стандартному зразку, %.

11. Вода.

Метод К. Фішера. ДФУ 2.5.12

Реактиви:

Реагент Карла Фішера, метанол ч.д.а.

Стандартизація:

Помістити близько 20 мл безводного метанолу в колбу для титрування і титрувати до точки еквівалентності реагентом Карла Фішера. Нехтувати витраченою кількістю.

Методика:

Помістити від 20 мл до 30 мл безводного метанолу в колбу для титрування і титрувати до амперометричної точки еквівалентності реагентом Карла Фішера. Швидко помістити 0,4 г субстанції в колбу для титрування і титрувати знову до амперометричної точки еквівалентності використовуючи реагент Карла Фішера.

Розрахунок:

Вміст води в субстанції в % (м/в) розраховують за формулою:

$$X \% = \frac{V \times F}{W \times 10}$$

де:

F – фактор реагента Карла Фішера в мг/мл;

V – кількість реагента Карла Фішера, що прореагувала, мл;

W – маса наважки випробовуваного препарату взятого для титрування, г.

12. Мікробіологічна чистота.

Дослідження проводять відповідно до вимог ДФУ^N 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4 категорія 2 (субстанції).

В 1 г субстанції допускається наявність загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше 100 (бактерій і грибів сумарно), не допускається *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*.

Упаковка.

Субстанцію упаковують в поліетиленовий мішок (НМ-НДРЕ) - 24" X 36" X 300, або поліетиленовий мішок (Білий - НМ-НДРЕ) - 24" X 36" X 300 та у пластмасовий барабан (ГМ-НДРЕ)-10 л (PSD1).

Продовж. дод. Р

Маркування.

На етикетці вказують назву виробника субстанції, його товарний знак, назву субстанції, кількість, номер серії, умови зберігання, термін придатності, штрих-код.

Умови зберігання

При температурі не вище 25°C у щільно закритій тарі.

Термін придатності

2 роки.

Розробники:

Зав. кафедри токсикологічної
та неорганічної хімії ЗДМУ,
д.фарм.н., професор



О. І. Панасенко

Зав. кафедри УЕФ, медичного
та фармацевтичного правознавства
д.фарм.н., професор



Є. Г. Книш

Асистент кафедри токсикологічної
та неорганічної хімії ЗДМУ



В. О. Саліонов