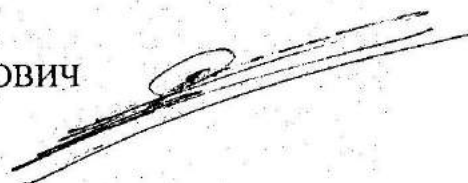


Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

САМЕЛЮК ЮРІЙ ГЕННАДІЙОВИЧ



УДК 547.792:547367].057-026.81

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ  
1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ, ЩО МІСТЯТЬ МЕТОКСИФЕНІЛЬНІ ЗАМІСНИКИ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, доцент **Каплаушенко Андрій Григорович**, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри фізикоїдної хімії.

**Офіційні опоненти:**

доктор фармацевтичних наук, професор **Омельянчик Людмила Олександрівна**, Запорізький національний університет, професор кафедри хімії;

доктор фармацевтичних наук, доцент **Березнякова Наталя Леонідівна**, Національний фармацевтичний університет, доцент кафедри медичної хімії.

Захист відбудеться «01» листопада 2016 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «01» вересня 2016 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради



С. О. Васюк

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хімія нових гетероциклічних сполук є одним з найперспективніших напрямів розвитку суспільства. На основі нових синтезованих речовин з кожним днем зростає кількість альтернативних джерел енергії, продуктів аграрної промисловості, полімерних матеріалів тощо. Та незважаючи на велику кількість нових відкриттів сьогодення, одним з найважливіших залишається питання створення нових вискоєфективних та малотоксичних лікарських засобів. Перспективою розвитку даної індустрії на Українському ринку є питання заміщення імпортованих ліків, оскільки незважаючи на високу ефективність дані препарати мають досить високу ціну, що робить їх малодоступними для населення.

Окрему увагу серед біологічно активних молекул привертають похідні 1,2,4-тріазолу. Зацікавленість даним гетероциклом обумовлена низькою токсичністю сполук, доступністю вітчизняних реактивів для синтезу та високою біологічною активністю. Інтерес до створення нових біологічно активних сполук підкреслюють препарати, що зарекомендували себе у світовій лікувальній практиці як протигрибкові, протипухлинні, антиоксидантні, гепатопротекторні, антидепресивні та інші лікарські засоби.

Хімією 1,2,4-тріазолу займаються і науковці Запорізького державного медичного університету. Це школа професорів Книша Е. Г., Панасенка О. І. На основі багаторічної роботи цих вчених на українському ринку впроваджені у ветеринарну практику оригінальні засоби «Авесстим» та «Трифузол», на стадії доклінічних випробувань знаходиться препарат нейропротективної дії «Тіометрізол».

Та незважаючи на велику кількість робіт, що присвячені синтезу, дослідженню фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних ядра 1,2,4-тріазолу, у літературних джерелах відсутні відомості щодо дослідження 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містили б при  $C^5$  атомі ядра тріазолового циклу 2-, 3-, 4-метоксифенільні або 3,4,5-триметоксифенільний замісники, які входять до складу таких відомих препаратів як резерпін, метофеназат, глібенкламід, левомепромазин, сульпірид, диместрол тощо.

Виходячи з цього пошук біологічно активних речовин серед похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів є актуальним, має теоретичну і практичну значимість.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету з проблеми МОЗ України «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-арил- та 5-гетерил-1,2,4-тріазол-3-тіонів» (номер державної реєстрації 0113U005084). Автором особисто проведені дослідження нових S-похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

**Мета і задачі дослідження.** Основною метою даної роботи є цілеспрямований пошук нових біологічно активних речовин серед структурних

аналогів 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів з широким спектром біологічної дії, що володіють низькою токсичністю, а також встановлення впливу замісників в ядрі 1,2,4-тріазолу і атому Сульфуру на біологічну активність.

Для реалізації означеної мети були поставлені такі задачі:

- провести аналіз і узагальнити літературні джерела стосовно хімічних та біологічних властивостей тілохідних 1,2,4-тріазолу, синтезувати ряд 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких провести аналіз кількісного вмісту таутомерних форм;

- за допомогою квантово-хімічних розрахунків молекул спрогнозувати й дослідити подальші реакції електрофільного заміщення та отримати ряд 3-алкілтіо-, 3-карбоксиметилентіо-, 3-ацетонітрилтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів;

- вивчити фізико-хімічні властивості всіх отриманих речовин, у тому числі для 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів, визначити здатність до адсорбції, для 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл-, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот встановити показники кислотності;

- розробити умови окиснення атому Сульфуру до шестивалентного стану для 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів та чотиривалентного стану для 3-алкілкарбоксиметилен-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів;

- запропонувати методики отримання 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлоридів, амідів, імідазолідів, гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-*N*-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів, при цьому вивчити умови подальшої циклізації останніх;

- будову та індивідуальність отриманих речовин підтвердити комплексним використанням подальших хімічних перетворень, зустрічного синтезу, елементного аналізу, ІЧ-, УФ-спектрофотометрії, <sup>1</sup>H ЯМР-спектрометрії, мас-спектрометрії, ТШХ, та ВЕРХ-МС;

- визначити потенційні види фармакологічної активності, а саме дослідити протимікробну та фунгіцидну, антиоксидантну, діуретичну, антигіпоксичну, антипіретичну, гіпоглікемічну, актопротекторну, нейропротекторну дію та встановити закономірності впливу замісників у положенні 5 ядра 1,2,4-тріазолу та за атомом Сульфуру на біологічну активність. Найбільш фармакологічно активні сполуки рекомендувати для доклінічних випробувань. Для найбільш перспективної в плані подальшого доклінічного вивчення речовини розробити та затвердити проекти лабораторної методики синтезу, технічних умов, а також «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію.

*Об'єкт дослідження.* Розробка методів синтезу, дослідження хімічних, фізико-хімічних, та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять метоксифенільні замісники, як потенційних біологічно активних речовин.

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

**Методи дослідження.** Органічний синтез, фізико-хімічні методи встановлення будови синтезованих речовин (елементний аналіз, потенціометричне титрування, УФ-, ІЧ-спектрофотометрія, <sup>1</sup>H ЯМР-спектрометрія, тонкошарова хроматографія, мас- і хромато-мас спектрометрія), біологічні і біохімічні методи (вивчення протимікробної, протигрибкової, діуретичної, гіпоглікемічної, жарознижуючої, антиоксидантної, актопротекторної, нейропротекторної та інших активностей), методи математичної статистики та бібліосемантичний метод.

**Наукова новизна одержаних результатів.** У дисертаційній роботі на основі ретросинтетичного аналізу запропоновано новий науковий напрям, в результаті чого синтезовано більш ніж 90 нових сполук – похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, як потенційних біологічно активних речовин.

Вперше наведено кількісну оцінку тіон-тіольної рівноваги 3-тіо-1,2,4-тріазолів, що містять 2-, 3-, 4-метоксифенільні замісники.

Запропоновані оригінальні препаративні методики синтезу невідомих раніше 3-алкілтіо(сульфо)-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів, 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл-, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів та відповідних етилхлоридів, методики синтезу солей, естерів, нітрилів, ацетімідат гідрогенхлоридів, іліденгідразидів, амідів та імідазолідів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот, S-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-L-цистеїнів, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-гідразино-1-карботіоамідів, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-N-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів.

Вперше розроблені умови циклізації 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів до 5-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Для ряду 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та нових продуктів їх хімічних перетворень вперше вивчено гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, актопротекторну, антигіпоксичну, антипіретичну, діуретичну, гіпоглікемічну, а також нейропротекторну активність, що дало змогу встановити зв'язок між наявністю й характером замісників в них та біологічною дією. Наукова новизна роботи підтверджена 3-ма патентами України на винахід (№№ 109373, 108688, 111050). Також отримано 9 патентів України на корисну модель (№№ 98871, 94549, 97633, 97377, 88739, 88441, 88742, 83485, 80686).

**Практичне значення одержаних результатів.** В результаті проведених експериментальних досліджень 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять метоксифенільні замісники для поглибленого вивчення запропоновано пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлорид як потенційний нейропротекторний засіб антиоксидантного типу дії, для якого розроблено та випробувано в напівпромислових умовах методи отримання, складено й затверджено проект технічних умов на кінцевий продукт (ТУ № У 24.1– 00479712–001:2014), а також проект МКЯ, що містить дані стосовно основних характеристик, методів ідентифікації і кількісного визначення основної речовини та можливих супутніх домішок.

Практична значимість роботи також полягає в тому, що в процесі роботи розроблені препаративні методики синтезу 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 3-алкіл-, гідроксиалкіл-, галогеноалкіл-, карбоксиалкіл-, алкілкарбоксиметилентіо(сульфініл, сульфоніл)-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів, 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоацетонітрилів та відповідних ацетімідат гідрогенхлоридів, солей, гідразидів, іліденгідразидів, амідів та імідазолідів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот, S-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-L-цистеїнів, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-N-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів. Також розроблені умови подальшої циклізації 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів до 5-((5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів. При цьому поповнено хімічну бібліотеку похідних 1,2,4-тріазолу, що можуть стати в нагоді науковцям, які працюють в галузі органічного та фармацевтичного синтезу.

На біологічну активність вивчено 78 речовин, 12 з яких за показниками досліджуваної дії є активнішими за еталонні препарати. Встановлено вплив наявності і характеру 2-, 3-, 4-метоксифенільних, 3,4,5-триметоксифенільного замісників при С<sup>5</sup> атомі ядра 1,2,4-тріазолового циклу та замісників за атомом Сульфуру 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів на їх біологічну дію. Усе вищезазначене може бути використане в подальших дослідженнях науковцями, які працюють над створенням нових оригінальних синтетичних лікарських засобів.

Результати роботи впроваджено в науковий і навчальний процес кафедр фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, токсикологічної та аналітичної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету. За результатами наукових досліджень оформлені галузеві нововведення (№ 392/35/11).

**Особистий внесок здобувача.** Аналіз і систематизація літературних даних, синтетичні експериментальні дослідження виконані особисто автором.

Постановка завдань, обговорення отриманих результатів, формулювання основних положень та висновків обговорені з науковим керівником. В ході виконання дисертаційної роботи спільно з іншими науковцями реалізовано виконання та узагальнення результатів фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ІЧ та УФ-спектрофотометрії, <sup>1</sup>H ЯМР-спектрометрії, встановлення констант рKa та визначення поверхневого натягу і величини адсорбції синтезованих сполук, мас- і ВЕРХ-МС спектрометрії), за що автор висловлює їм щирю вдячність. Особисто дисертантом здійснено систематизацію літературних даних, патентно-інформаційний пошук, розроблені нові препаративні методики, відповідно до яких здійснено синтез в ряду S-заміщених 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Дисертантом узагальнені отримані результати, сформульовані основні положення, які захищаються.

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

**Апробація результатів дисертації.** Основні фрагменти результатів дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на всеукраїнських науково-практичних конференціях «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012), «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2012), регіональній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих наук» (Запоріжжя, 2012), міжнародних наукових конференціях «Сучасні досягнення медицини і фармації» (Запоріжжя, 2012), 5-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю (Тернопіль, 2013), «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (Львів, 2014), міжнародних науково-практичних конференціях «Природничі та медичні науки: актуальні проблеми і перспективи розвитку» (Київ, 2013), «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпропетровськ, 2013), «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (Запоріжжя, 2014), «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2015), «Сучасні аспекти медицини і фармації» (Запоріжжя, 2014), всеукраїнській науково-методичній конференції з міжнародною участю «Впровадження інноваційних технологій в медичну освіту: проблемно-орієнтоване навчання та віртуальні пацієнти» (Запоріжжя, 2015).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр Запорізького державного медичного університету 19 квітня 2016 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 33 наукові роботи, у тому числі 1 монографія, 9 статей (7 статей у наукових фахових виданнях України, 6 з яких – у виданнях, що входять до наукометричних баз, 2 статті у виданнях іноземних держав), 3 патенти України на винахід, 9 патентів України на корисну модель, 11 тез доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, висновків, списку літературних джерел, чотирьох додатків. Дисертація викладена на 235 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 148 сторінок), ілюстрована 83 рисунками та 1 таблицею. Список літератури включає 235 джерел, з яких 73 латиною.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

### **Методи синтезу, деякі перетворення та біологічна активність в ряду 1,2,4-тріазолу та його 3-тіо-похідних (огляд літератури)**

Проведений аналіз літературних і патентних джерел свідчить про недостатність вивчення реакцій електрофільного заміщення-приєднання похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-,триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, умови селективного окиснення, солеутворення, конденсації, циклізації тощо. Літературні джерела майже не містять інформації стосовно біологічної активності метоксифенільних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону. В ході виконання дисертаційної роботи узагальнено літературні дані щодо методів синтезу тіопохідних 1,2,4-тріазолу, їх хімічних перетворень та біологічної активності, що знайшли своє відображення в монографії «Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби». Літературні відомості, що не увійшли до монографії систематизовані і наведені в огляді літератури.

### **Синтез, фізико-хімічні властивості та перетворення в ряду 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-,триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів**

Отримання 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.19) та 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.20) було здійснено за відомими в літературі методиками (Pignatello, Mazzone, Panico 1991 p., L. Labanauskas, E. Udrenaite, P. Gaidelis, A. Brukstus. 2004 p.).

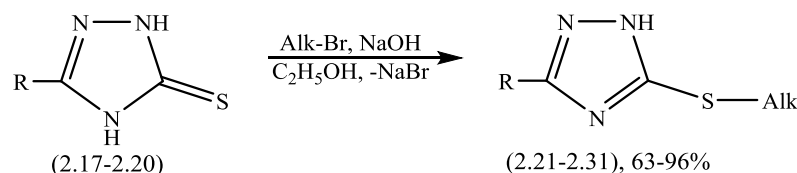
Метою нашого дослідження було кількісне вивчення тіон-тіольної таутомерії 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолів (2.17-2.19) при використанні хроматографії з мас-спектрометричною детекцією. Хроматографування зразків кислот (2.1-2.4) та гідрозидів (2.9-2.12) не виявило наявності домішок різних ізомерів. При хроматографуванні 5-R-3-тіо-1,2,4-тріазолів (2.17-2.19) (м.м. 207 а.о.м.) за м'яких умов фрагментації (10 В), що найімовірніше приводило до утворення тільки квазімолекулярних іонів без фрагментації ( $[M+1]^+$ ) у кожному випадку спостерігались два піки з однаковою молекулярною масою ( $m/z$  208), що дає право припустити одночасну присутність досліджуваних речовин в 2-х таутомерних формах. При цьому виявлені один основний і один мінорний пік.

Визначення коефіцієнта ліпофільності ( $\log P$ ) проведені з використанням комп'ютерної програми ChemSketch програмного комплексу ACD labs, а також



ChemBioOffice 13.0 показують, що значення коефіцієнту ліпофільності для тійної форми має менший показник і дорівнює  $1,76 \pm 0,72$ . Таким чином, тійна форма сполук 2.17-2.19 є більш гідрофільною і повинна мати менший час утримування на обернено-фазовому носії. Значення  $\log P$  тійної форми для сполук 2.18, 2.19 дорівнює  $2,79 \pm 0,64$ , а для 5-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.17) є нижчим і дорівнює  $2,35 \pm 0,64$ . Таким чином тійна форма сполуки 2.17 повинна мати більший час утримування у порівнянні з речовинами 2.18, 2.19, що підтверджено експериментально (5,49 хв та 6,03 хв). Аномальні властивості виявлені для тійної форми сполуки 2.17 можна пояснити наявністю метоксигрупи в орто-положенні фенільного ядра, що може взаємодіяти з 1,2,4-тріазольним фрагментом, утворюючи внутрішньомолекулярний комплекс. Спираючись на проведені розрахунки припускаємо, що тійна форма даної сполуки має менший час утримування в порівнянні з тійною формою (5,49 хв – мінорний, 5,67 хв – мажорний).

З метою подальшого вивчення біологічної дії та встановлення її залежності від введення в структуру ядра 1,2,4-тріазолу 2-, 3-, 4-метоксифенільних або 3,4,5-триметоксифенільного фрагменту, були синтезовані відповідні 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолі (2.21-2.31 рис 1). Алкілування 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.20) галоїдними алканами (пропілбромід, амілбромід, гексилбромід, гептилбромід, октилбромід, нонілбромід, децилбромід), проводилось в середовищі етанолу в присутності еквімолекулярної кількості луку (рис. 1).



R = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-2 (2.17, 2.21), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-3, (2.18, 2.22), C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>-4 (2.23-2.27), C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-3,4,5 (2.28-2.31)  
 Alk = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (2.21, 2.23, 2.28), C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> (2.24), C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (2.25, 2.29), C<sub>7</sub>H<sub>15</sub> (2.30), C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (2.22), C<sub>9</sub>H<sub>19</sub> (2.26), C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> (2.27, 2.31)

Рис. 1. Схема синтезу 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів

Для визначення здатності синтезованих речовин до адсорбції та кореляції отриманих результатів з показниками біологічної дії було встановлено величину поверхневої активності ряду 3-алкілтіо-5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазолів (2.21, 2.23, 2.25, 2.27, 2.28, 2.29, 2.31), за визначенням поверхневого натягу синтезованих речовин на межі поділу рідина-газ. Поверхневий натяг визначали за методом Ребіндера (рис. 2, 3).

З наведених графіків залежності поверхневого натягу та величини адсорбції від концентрації досліджуваних сполук видно, що найбільша величина адсорбції спостерігається у сполук 2.31 та 2.27. Таким чином, результати показують, що зі збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга адсорбційна здатність речовин збільшується.

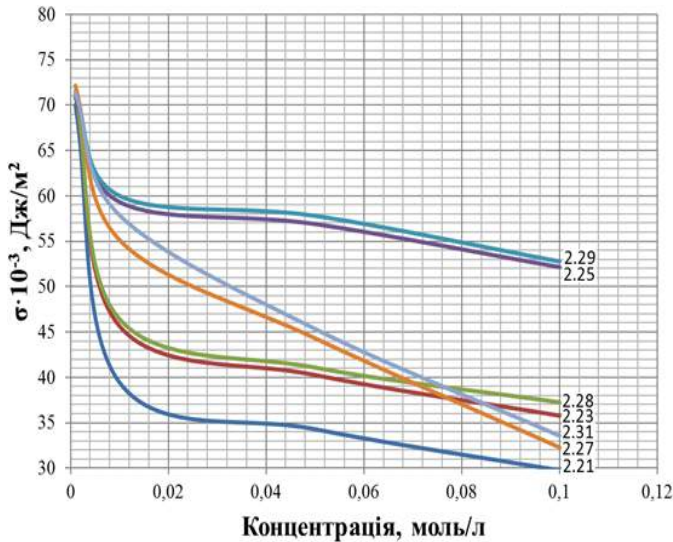


Рис. 2. Залежність поверхневого натягу розчинів від концентрації для сполук 2.13-2.23

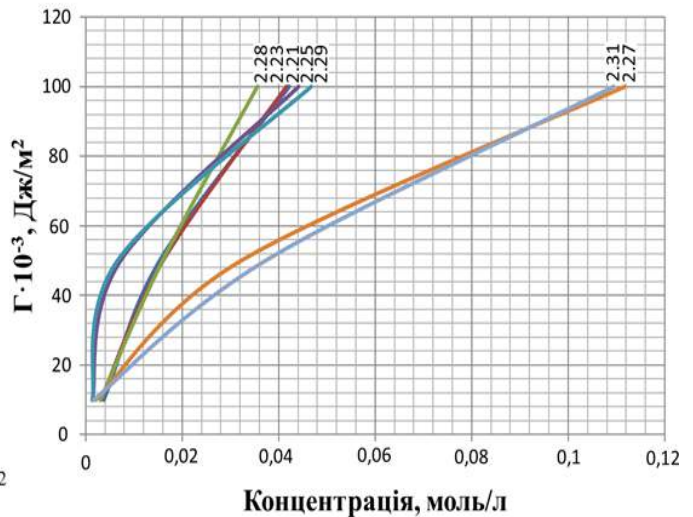


Рис. 3. Залежність величини адсорбції від концентрації для сполук 2.13-2.23

При кімнатній температурі з використанням п'яти мольного надлишку розчину гідроген пероксиду в середовищі концентрованої кислоти ацетатної, проведено селективне окиснення відповідних 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метокси-феніл)-1,2,4-тріазолів (2.21-2.23, 2.25-2.27) (рис. 4).

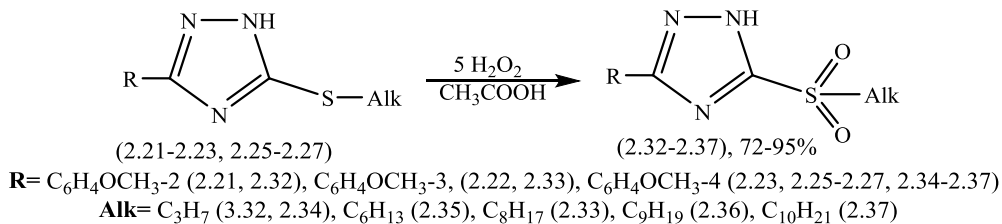


Рис. 4. Синтез 3-алкілсульфоніл-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолів

З метою розширення спектру біологічної дії 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.20), була здійснена спроба їх алкілування етиленхлоргідрином. Реакція проводилась в середовищі ДМФА, з додаванням еквімолярної кількості натрій гідроксиду (рис. 5).

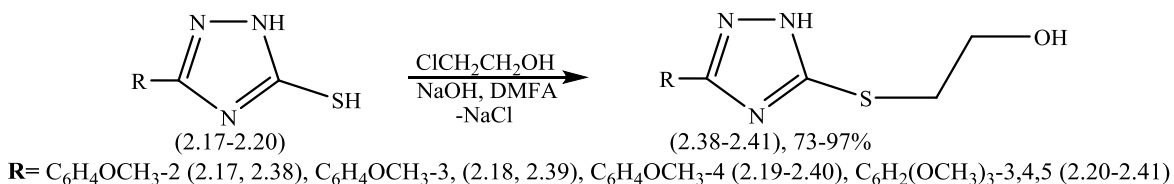


Рис. 5. Синтез 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів (2.38-2.41)

З метою продовження пошуку біологічно активних структур в ряду похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів, синтезовані 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етаноли (2.38-2.41) були перетворені у відповідні 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-три-

метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлориди (2.42-2.45, рис. 6). Реакцію заміни гідроксильної групи на атом Хлору було проведено кип'ятінням сполук 2.38-2.41 в тіонілхлориді.

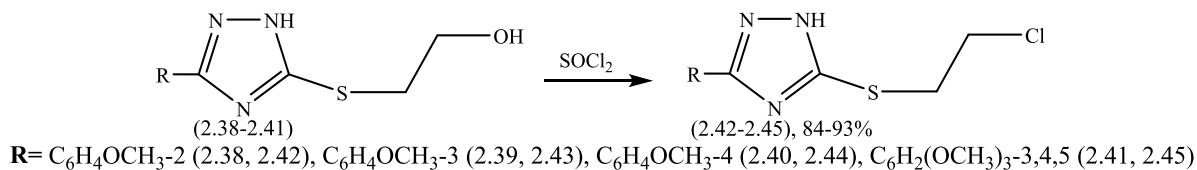


Рис. 6. Синтез 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридів (2.42-2.45)

В подальшому вперше було синтезовано ряд 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрилів (2.46-2.49 рис. 7). Алкілювання молекул (2.17-2.20) проводилось в безводному спиртовому середовищі, з додаванням  $\alpha$ -хлорацетонітрилу та еквімолярної кількості лугу. Недовготривале нагрівання реакційної суміші до температури 60-65  $^{\circ}\text{C}$  призводило до утворення осадів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрилів (2.46-2.49). Після фільтрації осади промивали ефіром. При вивченні умов отримання цільових продуктів 2.46-2.49 була проведена успішна спроба алкілювання тіонів (2.17-2.20, рис. 7) без додавання розчинів лужних металів. Чистий продукт виділяли додаванням безводного натрій ацетату. При цьому сполуки 2.46-2.49, отримані за двома методами, після перекристалізації, не дали депресії температури плавлення.

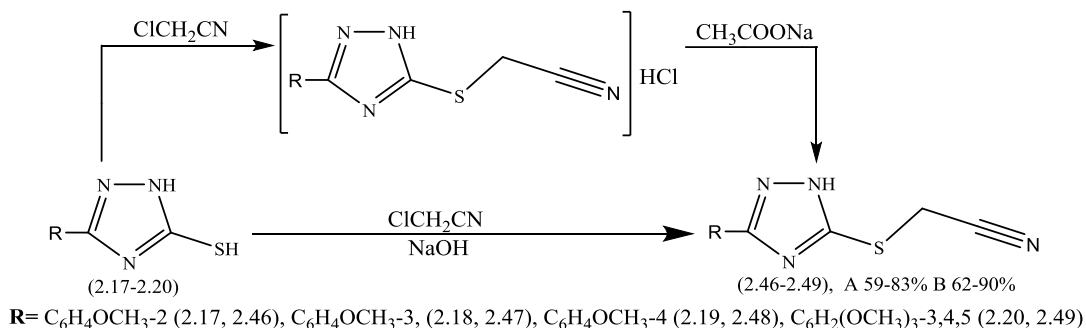


Рис. 7. Синтез 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрилів (2.46-2.49)

Спираючись на реакційну здатність нітрильної групи, з метою подальшого пошуку біологічно активних речовин в ряду похідних 3-тіо-5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазолів були синтезовані 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлориди (2.50-2.55). Солі Пінера були отримані насиченням 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрилів (2.47-2.49) током сухого гідрогенхлориду у відповідному спиртовому середовищі, при постійному охолодженні реакційної суміші до -5  $^{\circ}\text{C}$ . За допомогою ВЕРХ-МС було виявлено, що вихід цільового продукту залежить від витримки температурного режиму реакційної суміші та від часу взаємодії. При недостатній витримці та підвищенні температури на хромато-мас спектрах видно чіткий пік домішки вихідних ацетонітрилів (2.47-2.49, рис. 8).

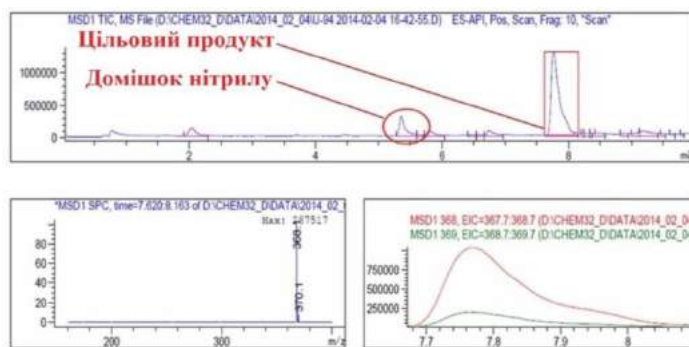


Рис. 8. Хромато-мас спектр пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориду, отриманого при температурі 10<sup>0</sup>С

Обговорювана реакція проходила у декілька стадій (рис 9). На першій стадії при дії на відповідний 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетонітрил (2.47-2.49) гідроген хлориду утворювались протоновані форми за нітрильною функціональною групою, які при взаємодії з відповідними спиртами переходили в цільові алкіл 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориди (2.50-2.55). Реакція відбувалася через проміжні стадії. Так спочатку утворювались протоновані форми 1-(алкіл-λ<sup>3</sup>-оксиданоїл)-2-((5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етан-1-імінів, що відрізняються здатністю до міжфункціональної міграції протону від атому Оксигену до атому Нітрогену іміноестерної групи. Подальша витримка реакційної суміші при низькій температурі (близько 0<sup>0</sup> С) супроводжувалась утворенням осадів відповідних 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідроген хлоридів 2.50-2.55 (рис. 9), які в подальшому використовувались без перекристалізації.

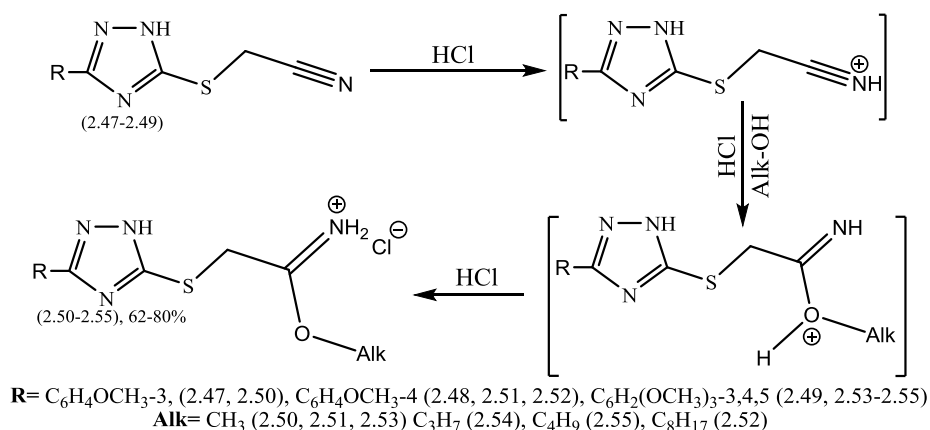


Рис. 9. Синтез алкіл 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлоридів (2.50-2.55)

### Синтез, фізико-хімічні властивості та перетворення в ряду 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот

Аналіз літературних джерел показав, що 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанові кислоти вже отримані та використані авторами для вивчення біологічної активності (Mazzone, Vonina, Reina, Blandino

1981 р., Н. Томма, Ivan H. Rou'll, Amar H. Al-Dujaili, 2009 р.). При цьому ми вирішили ресинтезувати вже відомі та додатково отримати невідомі 2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанові кислоти, провести вивчення їх фізико-хімічних властивостей, з метою використання для синтезу солей, естерів, тощо. Реакція алкілювання 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)- і 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолін-3-тіонів 2.17-2.20 проводилась при їх нагріванні з кислотою хлоретановою в нейтральному середовищі або з двома молярною кількістю луку. В першому випадку утворюються хлорводневі солі 1,2,4-тріазол-3-ілтіоетанових кислот, в другому випадку – натрієві солі, що слугують напівпродуктами для виділення цільових кислот додаванням відповідно безводного натрій ацетату або кислоти ацетатної (рис 10). Слід відзначити, що методики, засновані на використанні надлишку луку відрізняються більш високими виходами цільових продуктів та можуть бути рекомендовані для препаративних цілей.

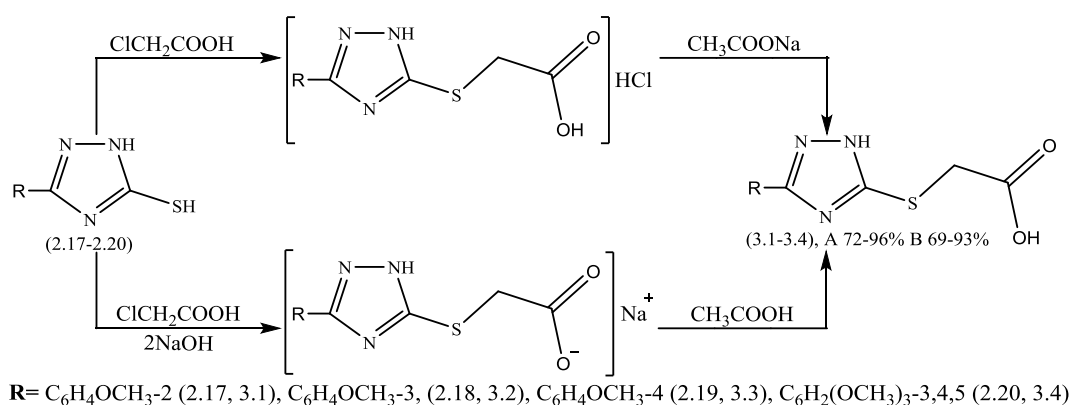


Рис. 10. Схема синтезу 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.1-3.4)

Сполуки 3.5-3.14, що є естерами 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот одержано двома методами. Перший метод передбачає взаємодію тіонів 2.19 та 2.20 (рис. 3.5) з метиловим естером кислоти хлорацетатної у присутності еквімолярної кількості луку. Другий метод базується на етерифікації кислот (3.3, 3.4) спиртами при наявності каталітичної кількості концентрованої кислоти сульфатної (рис. 11). Зразки сполук (3.5, 3.10) отриманих різними методами не дають депресії температури плавлення.

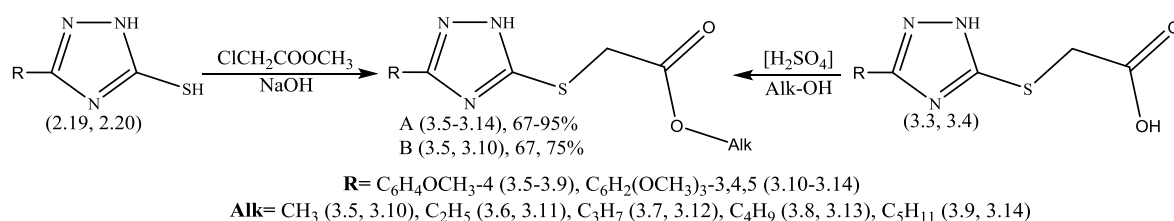


Рис. 11. Схема синтезу естерів 2-(5-(4-метоксифеніл-, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.5-3.14)

Етиловий естер 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.11) був ресинтезований для вивчення біологічної активності за

відомою в літературі методикою (Н. Томма, Ivan H. Rou'll, Amar H. Al-Dujaili, 2009 р.).

Синтез *S*-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-*L*-цистеїнів (3.15, 3.16, рис. 12) було здійснено взаємодією 2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридів (2.42, 2.43) та *L*-цистеїну в середовищі диметилформаміду з додаванням еквімолярної кількості лугу і подальшим випаровуванням розчинника. Продукти реакції (3.15, 3.16) виділені кристалізацією залишку, який отримано після випаровування розчинника.

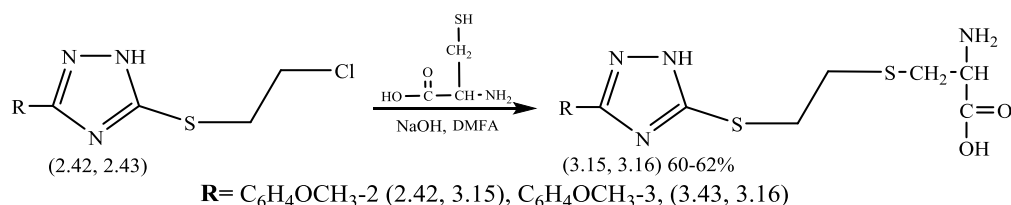


Рис. 12. Схема синтезу *S*-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-*L*-цистеїнів (3.15, 3.16)

Естери 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот (3.17-3.22, рис. 13), були отримані шляхом взаємодії сполук (3.5, 3.6, 3.9-3.11, 3.14) з калій гідрогенпероксосульфатом в середовищі 1,4-діоксану, при витримці температурного режиму реакційного середовища в межах 0<sup>0</sup>С.

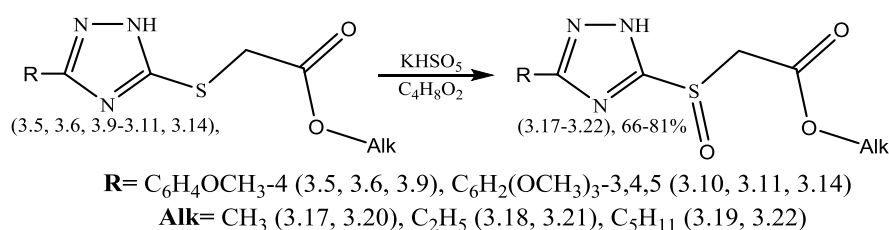


Рис. 13. Схема синтезу естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот (3.17-3.22)

Оскільки всі реакції в живих організмах проходять у водному середовищі, з метою покращення розчинності синтезованих 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.1-3.4) у воді, були отримані відповідні солі (3.23-3.38, рис. 14) як з органічними, так і з неорганічними основами.

Амонійні, натрієві і калієві солі 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.25, 3.26, 3.31, 3.37, 3.38) синтезовані взаємодією відповідних кислот (3.3, 3.4) з амоніаком, натрій або калій гідроксидами в водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника. Сухий залишок кристалізували з етанолу. Натрієві солі 2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот не були виділені в кристалічному вигляді, а були використані в якості напівпродуктів для синтезу солей купруму та цинку (3.27, 3.30).

Магнієву, цинкову солі, а також солі купруму та ферум (II) 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.23, 3.24, 3.27-

3.30) отримано взаємодією натрієвих солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.25-3.26) з відповідними сульфатами.

Солі 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот з органічними основами (3.32-3.36) (метиламін, моноетаноламін, диметиламін, діетиламін, морфолін) синтезовані взаємодією вихідних речовин в середовищі етанолу з подальшою фільтрацією цільових продуктів.

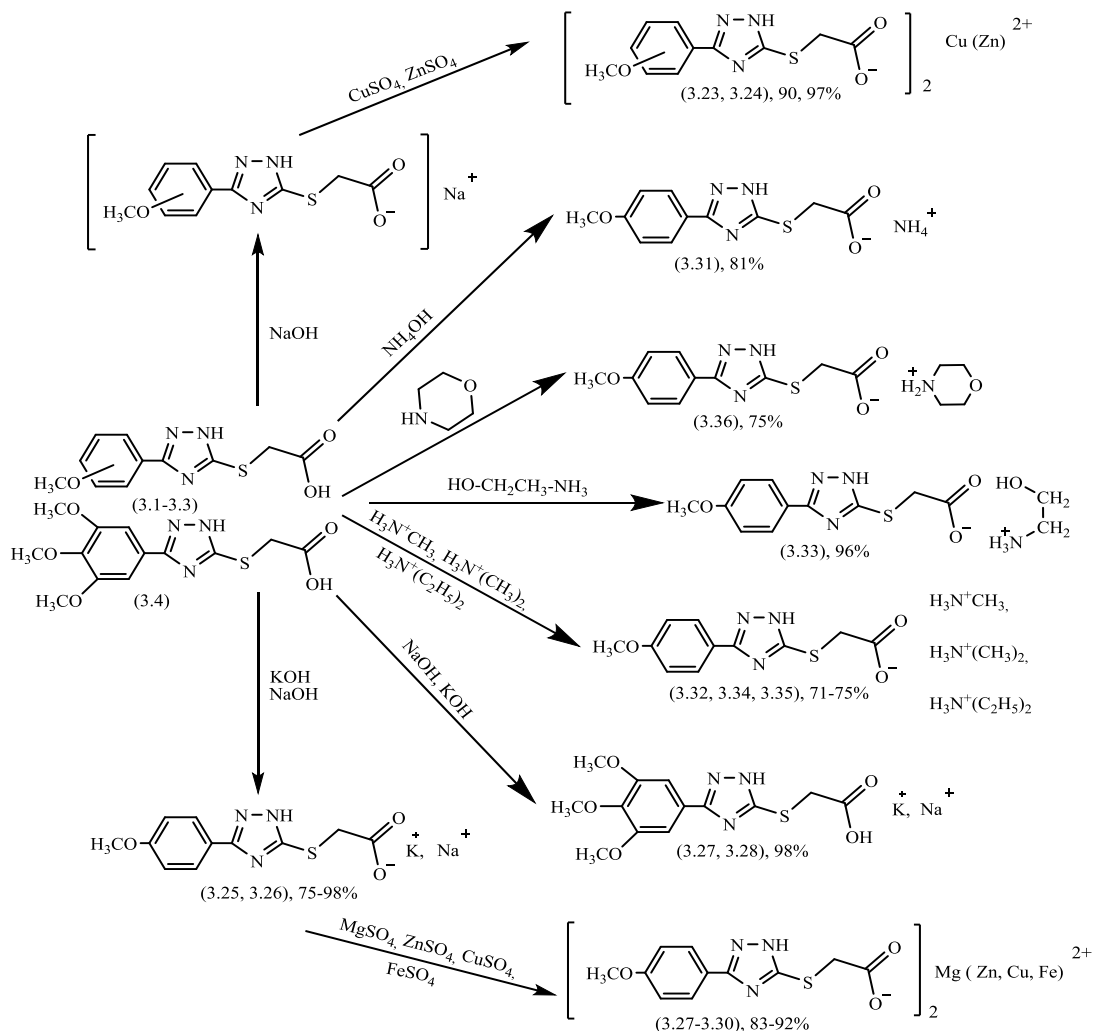


Рис. 14. Схема синтезу солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіоетанові кислоти є сполуками, які містять декілька центрів, що можуть впливати на кислотно-основні характеристики молекули в цілому. З урахуванням того, що кислоти 3.1-3.4 мало розчинні у воді для вивчення їх кислотно-основних характеристик, а саме, для встановлення показників рKa використані їх водорозчинні солі. Розрахунки констант іонізації сполук проводили за методами Спикмена і Бейтса за допомогою комп'ютерного сайту <http://www.chemicalize.org>. Експериментальне визначення констант іонізації солей 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот проведено методом потенціометричного титрування зразків у водному розчині. Константи іонізації, що отримані експериментальним шляхом у межах похибки

практично не відрізняються від розрахованих. Слід зазначити, що на силу карбонових кислот впливає наявність і характер замісників, а також їх розташування в ланцюзі електронного супряження. Так 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанова кислота (3.4) має менш виражені кислотні властивості ніж 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанова кислота (3.3).

Співставивши величини констант іонізації (розраховані та визначені експериментальним шляхом) слід припустити, що дані кислоти, та їх солі при пероральному застосуванні будуть більш активно всмоктуватись в шлунку (рН 1-3). Тому бажано рекомендувати дані сполуки у вигляді таблеток або капсул для перорального застосування.

Аміди 2-(5-метоксифеніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот отримані трьома методами. Перший метод полягає в алкілуванні тіонів (2.17-2.19)  $\alpha$ -хлорацетамідом в спиртовому середовищі, з додаванням еквімолярної кількості луку (рис. 3.17). Другий метод передбачає взаємодію метилових естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.5, 3.10) з розчином амоніаку при нагріванні реакційної суміші до температури 60 °С. Третій метод отримання амідів проходив у дві стадії. На першій стадії ми отримували імідазоліди 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.43-3.46), шляхом взаємодії 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.1-3.4) з карбонілдіімідазолом в середовищі диметилформаміду. Друга стадія полягає у взаємодії аміноморфоліну з імідазолідами 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.43-3.46) в середовищі диметилформаміду (рис. 15).

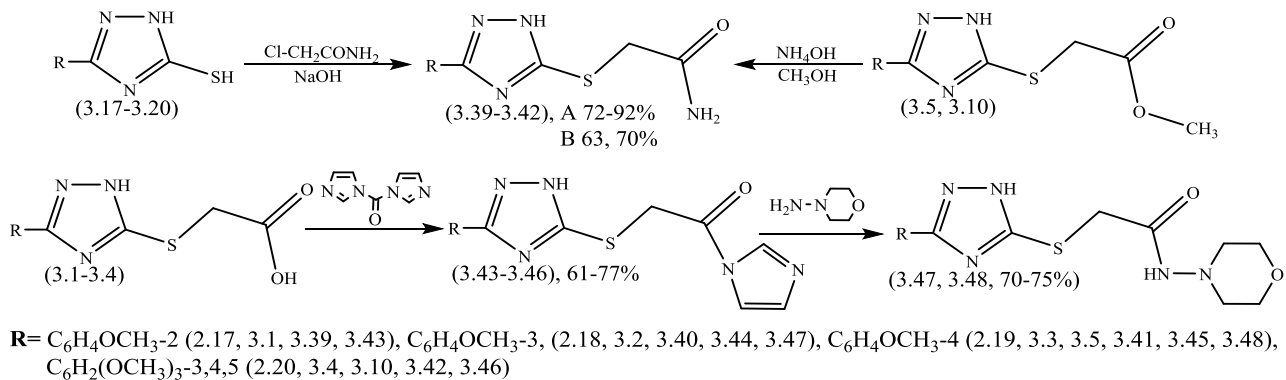


Рис. 15. Схема отримання амідів та імідазолідів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот

Отримання гідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (2.49, 2.50) було здійснено шляхом взаємодії естерів кислот (3.5, 3.10) з водним розчином гідразину в спиртовому середовищі (рис. 16), оскільки даний метод відрізняється високими виходами та напівпродукти для їх синтезу нетоксичні.



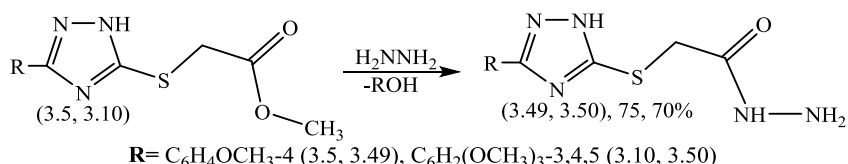


Рис. 16. Схема отримання гідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот

Гідразид 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти ресинтезований для вивчення біологічної активності за відомою в літературі методикою (Н. Томпа, Ivan H. Rou'll, Amar H. Al-Dujaili, 2009 р.).

Як вихідні речовини для синтезу іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.51-3.60, рис. 17) використовували отримані раніше гідразиди (3.49, 3.50).

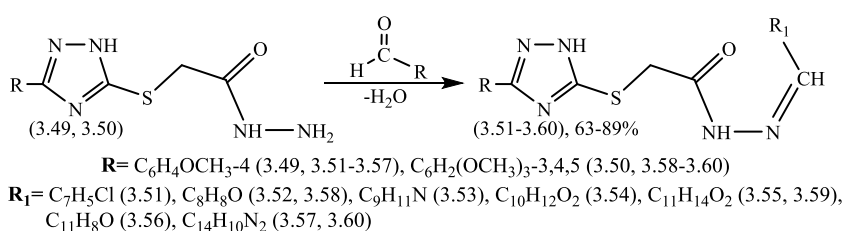


Рис. 17. Схема отримання іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот

При взаємодії сполук 3.49, 3.50 з карбонільними сполуками в концентрованій кислоті ацетатній протягом 12 год отримували відповідні іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.51-3.60, рис. 17).

Взаємодією гідразидів (3.49, 3.50) з надлишком розчину кислоти хлоридної та подальшим додаванням розчину амоній тіоціанату у воді очищеній були отримані 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоаміди (3.61, 3.62, рис. 18).

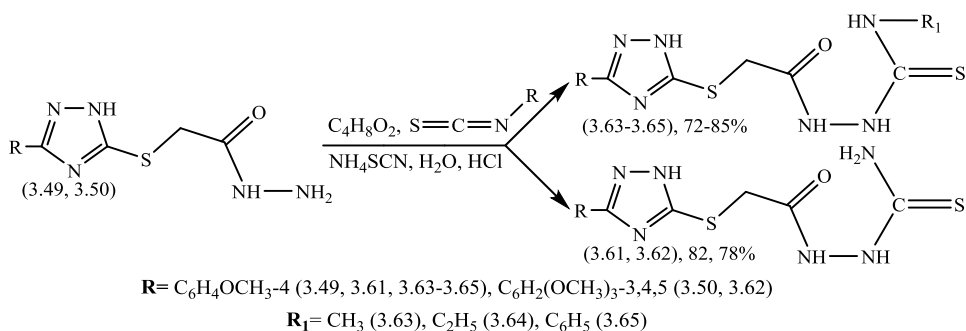


Рис. 18. Схема синтезу 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-N-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів

Сполуки 3.63-3.65, (рис. 18) були отримані шляхом взаємодії гідразиду 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.49) з відповідними ізотіоціанатами (метилізотіоціанат, етилізотіоціанат, фенілізотіоціанат) в середовищі 1,4-діоксану (рис. 18).

Циклізацію 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів (3.61, 3.62) було проведено шляхом нагрівання в лужному середовищі. При цьому отримані 5-((5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіони (3.66, 3.67, рис. 19).

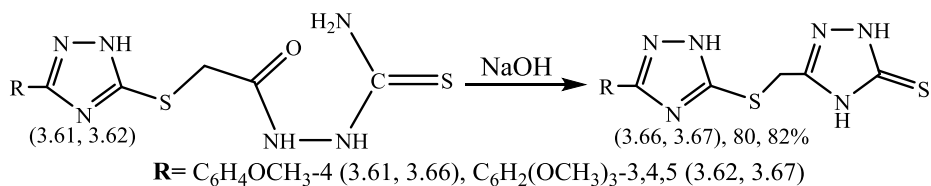


Рис. 19. Схема синтезу 5-((5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

### **Біологічна активність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних. Визначення сполуки-лідера, хіміко-технологічні та аналітичні аспекти виготовлення потенційної субстанції**

Всі біологічні та хіміко-аналітичні дослідження були проведені в сертифікованих лабораторіях на кафедрах мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д.мед.н., доцент Камишний О. М.), фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д.біол.н., доцент Тржецинський С. Д.), клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри д.мед.н., професор Білай І. М., дослідження проводив к. фарм. н. Пругло Є. С.), фармакології та медичної рецептури (завідувач кафедри д.б.н., професор Беленічев І. Ф.) та кафедри фармакології Луганського державного медичного університету (зав. кафедри д.мед.н., проф. В. Д. Лук'янчук), контрольно-аналітичній лабораторії ТОВ «Біолік», за що автор виражає їм глибоку вдячність.

Так, в ході виконання дисертаційної роботи 78 сполук було досліджено на 8 видів біологічної активності, таких як протимікробна і протигрибкова, актопротекторна, антигіпоксична, антиоксидантна, гіпоглікемічна, діуретична, жарознижуюча, нейропротекторна. Результати наведені в табл. 1. Для 43 сполук досліджено показники гострої токсичності, при цьому встановлено, що LD<sub>50</sub> досліджуваних сполук знаходиться в межах 304-1245 мг/кг.

**Біологічна активність синтезованих сполук**

Вид активності	Кількість досліджених сполук	Кількість сполук, що перевищують активність еталону порівняння	Еталони порівняння
Актопротекторна	13	4	Інозин
Антигіпоксична	15	8	Пентоксифілін
Антиоксидантна	18	9	Вітаміни С і Е
Гіпоглікемічна	9	3	Глімепірид
Діуретична	35	10	Гіпотіазид
Жарознижуюча	19	11	Кислота ацетилсаліцилова
Протимікробна	22	5	Етакридину лактат

Встановлено ряд закономірностей впливу наявності та характеру замісників у положенні 3- та 5- ядра 1,2,4-тріазолу на біологічну дію, а саме:

– заміна 2-, 3-, 4-метоксифенільних замісників на 3,4,5-триметоксифеніл, як правило, збільшує показники гострої токсичності та жарознижуючі властивості отриманих речовин;

– алкілювання тіонів галогеналканами, призводить до підвищення жарознижуючої та актопротекторної активностей, при цьому найвищий антипіретичний ефект спостерігається при збільшенні довжини алкільного залишку у сполук з 3,4,5-триметоксифенільним замісником;

– введення до алкільного фрагменту атому Хлору супроводжується збільшенням гіпоглікемічної дії синтезованих речовин;

– перехід до солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот призводить до зменшення показників гострої токсичності, при цьому токсичність речовин зменшується пропорційно зі збільшенням їх розчинності у воді; солі 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот, в умовах експерименту, виявили себе як найактивніші актопротектори;

– сполуки з 3,4,5-триметоксифенільним замісником мають вищі показники антиоксидантної та антигіпоксичної активності у порівнянні зі сполуками з 2-, 3-, 4-метоксифенільними залишками, при цьому найактивнішими антиоксидантами і антигіпоксантами є 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлориди.

– підвищення діуретичних властивостей спостерігалось при введенні в структуру синтезованих речовин ацетонітрильної та амідної груп.

За результатами біологічних досліджень нашу увагу привернув пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлорид (2.54), що на фоні низької токсичності має високі показники антиоксидантної та антигіпоксичної дії. Дана речовина в подальшому досліджена на нейропротекторну дію.

Двосторонню перев'язку загальних сонних артерій, що викликала важкі неврологічні зміни у тварин: паралічі, парези, птоз з максимальним проявом на 4 добу, виконували під етамінал-натрієвим наркозом. Для вивчення нейропротективної дії окремим групам тварин (по 20 тварин у кожній) вводили пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрохлорид в дозі 50 мг/кг або еталонний препарат Пірацетам - 500 мг/кг перорально за допомогою металевого зонда на 1% крохмального слизу протягом всього терміну спостереження (4 доби).

Для оцінки інтенсивності оксидативного стресу в тканинах головного мозку визначали маркери окисної модифікації білка – альдегідфенілгідрозони і карбоксифенілгідрозони. Також визначали стабільні метаболіти NO за рівнем нітратів і активність NO-синтази. Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази. Неврологічний дефіцит у тварин визначали за шкалою stroke – index CP McGrow.

Проведені дослідження показали безперечну перевагу 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлориду над еталонним препаратом Пірацетамом.

Лабораторні методики постадійного синтезу та проект технічних умов на 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлорид (ТУ № У 24.1– 00479712–001:2014) розроблені та затверджені фахівцями підприємства ПАТ «Біолік» (м. Ладижин) під керівництвом технічного директора, О. М. Мащенко.

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

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

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

## **ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

Дисертаційна робота містить експериментальне вирішення важливої наукової задачі щодо синтезу нових малотоксичних і високоефективних сполук похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів,

для яких розроблені препаративні методики отримання, вивчені фізико-хімічні властивості, встановлено будову та індивідуальність. Дослідження біологічної активності дозволило встановити закономірності «будова-дія», а також запропонувати для поглибленого вивчення малотоксичний і високоефективний потенційний нейропротектор 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлорид, для якого розроблені та затверджені проекти лабораторних методик синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проект «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію.

1. Вперше методом хромато-мас спектрометрії проведено визначення та аналіз кількісного вмісту таутомерних форм в ряду ресинтезованих 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

2. Вперше на основі квантово-хімічних розрахунків молекул 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів спрогнозовано і проведено подальші реакції електрофільного заміщення, при цьому отримано ряд відповідних 3-алкілтіозаміщених. Дослідження адсорбційних властивостей 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів показали, що зі збільшенням довжини алкільного ланцюга зростає здатність сполук до адсорбції, що в свою чергу характеризується підвищенням показників гострої токсичності і біологічної активності.

3. Досліджені оптимальні умови окиснення атому Сульфуру 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів до шестивалентного стану та 3-алкілкарбоксиметилентіо-5- (4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів до чотиривалентного стану за допомогою ВЕРХ-МС.

4. Вперше запропоновані методики отримання 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлоридів, амідів, імідазолідів, гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-N-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів, та вивчені умови подальшої циклізації останніх. Встановлення констант кислотності 3-карбоксиметилентіо-5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів та їх солей дало змогу припустити, що дані речовини при їх пероральному застосуванні будуть більш активно всмоктуватись в шлунку.

5. Підтвердження будови, встановлення індивідуальності, чистоти отриманих речовин та потенційної субстанції проведено комплексним використанням хімічних перетворень, зустрічного синтезу, елементного аналізу, ІЧ-, УФ-спектрофотометрії,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрометрії, ТШХ, ВЕРХ-МС.

6. Дослідження гострої токсичності показали, що класифікацією К. К. Сидорова отримані сполуки відносяться до класу нетоксичних або малотоксичних. Вивчення біологічної дії синтезованих речовин дали змогу встановити закономірності впливу, наявності і характеру радикалів у положенні 5- ядра 1,2,4-тріазолу, а також заміників за атомом Сульфуру похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме:

- заміна 2-, 3-, 4-метоксифенільних замісників на 3,4,5-триметоксифеніл, як правило, збільшує показники гострої токсичності, жарознижуючі, антиоксидантні та антигіпоксичні властивості, найактивнішими антиоксидантами і антигіпоксантами є 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориди;

- алкілування тіонів призводить до підвищення жарознижуючої та актопротекторної активностей, при цьому збільшення довжини алкільного залишку підвищує антипіретичний ефект; подальше введення до аліфатичного фрагменту атому Хлору збільшує гіпоглікемічну дію досліджуваних речовин; підвищення діуретичних властивостей спостерігалось при введенні ацетонітрильної та амідної функціональних груп;

- перехід до солей 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот призводить до зменшення показників гострої токсичності, обговорювані речовини виявили себе як найактивніші актопротектори.

7. Фармакологічний скринінг дав змогу відібрати для поглибленого вивчення пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлорид (2.54), що на фоні низької токсичності має високі показники антиоксидантної та антигіпоксичної дії. Для даної речовини в умовах експерименту доведено високі показники нейропротекторної дії та розроблені і затверджені проекти лабораторних методик синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також МКЯ.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби : монографія / Ю. М. Колесник, А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, М. О. Щербак, Ю. Г. Самелюк. – Запоріжжя, 2014. – 278 с. (Дисертантом особисто виконано частину аналізу літературних джерел, підготовлено монографію до друку).

2. Самелюк Ю. Г. Синтез та фізико-хімічні дослідження гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетатних кислот / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Фармацевтичний журнал. – 2013. – С. 65–71. (Дисертантом особисто виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

3. Самелюк Ю. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тію) ацетатних кислот та їх естерів / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 2 (12). – С. 125–128. (Дисертантом особисто виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

4. Самелюк Ю. Г. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл-(3,4,5-триметоксифеніл)- )-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло // Запоріжський медичний журнал. – 2014. – № 2 (83). – С. 107–111. (Дисертантом особисто

виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

5. Самелюк Ю. Г. Вивчення тіон-тіольної таутомерії 5-метоксифенільних похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолу методом ВЕРХ-МС. Повідомлення 1 / Ю. Г. Самелюк, Б. О. Варинський // Фармаком. – 2015. – № 3-4. – С. 54–59. (Особисто здобувачем виконано синтетичну експериментальну частину).

6. 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 і медичної науки та практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 57–60. (Дисертант приймав участь у плануванні і виконанні експериментальної частини та підготував матеріал до друку).

7. Дослідження нейропротекторної активності пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетімідату гідрохлориду / Ю. Г. Самелюк, І. Ф. Беленічев, А. В. Абрамов, Н. В. Бухтіярова, С. О. Моргунцова, С. В. Павлов, А. Г. Каплаушенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – № 6 (46). – С. 34–40. (Дисертант приймав участь у плануванні, виконанні експериментальної частини, підготував матеріал до друку).

8. Y. G. Samelyuk. The synthesis and physicochemical properties of 2-(5-methoxy-phenyl-1H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetonitriles and their iminoethers / Y. G. Samelyuk, A. G. Kaplaushenko // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, вип. 3 (51). – С. 57–62. (Особисто здобувачем виконано хімічну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

9. The study of acid-base properties of 5-(4-methoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thioacetic acids and their salts / Y. G. Samelyuk, A. G. Kaplaushenko, A. I. Avramenko, O. R. Pryakhin // IntellectualArchive. – 2013. – Vol. 2, № 6. – С. 80–88. (Дисертантом особисто виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

10. Y. G. Samelyuk. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C5 atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity / Y. G. Samelyuk, A. G. Kaplaushenko // J. Chem. Pharm. Res. – 2014. – № 6 (5). – С. 1117–1121. (Особисто здобувачем проведено аналіз літературних джерел, виконано частину експериментального дослідження, підготовлено статтю до друку).

11. Пат. на винахід 108688 Україна, С07D 249/08, С07D 249/12, А61К 31/4196, А61Р 39/06. 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота, що проявляє антиоксидантну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Лук'янчук В. Д. – № а 2013 10452 ; заявл. 27.08.13 ; опубл. 25.05.15, Бюл. № 10. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).

12. Пат. на винахід 109373 Україна, С07D 249/08, А61К 31/4196. Амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє актопротекторну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. – № а 2014 08141 ; заявл. 18.07.14

; опубл. 25.11.14, Бюл. № 15. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).

13. Пат. на винахід 111050 Україна, C07D 249/12, A64K 31/4196. Октил-2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетамідат, що проявляє гіпоглікемічну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Тжецинський С. Д., Клеванова В. С. – № а 2015 04662 ; заявл. 14.05.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).

14. Пат. на корисну модель 80686 Україна, C07D 249/00, A61K 31/41. 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатна кислота, що проявляє антиоксидантну активність / Каплаушенко А. Г., Лук'янчук В. Д., Самелюк Ю. Г., Щербак М. О. – № у 2012 14001 ; заявл. 10.12.12 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).

15. Пат. на корисну модель 83485 Україна, C07D 249/00 A61K 31/41. 4-метоксибензиліден-2-(3-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5-ілтію)ацетогідразид, що виявляє протимікробну та протигрибкову активність. / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Камишний О. М., Поліщук Н. М. – № у 2013 043731 ; заявл. 08.04.13 ; опубл. 10.09.13, Бюл. № 17. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).

16. Пат. на корисну модель 88441 Україна, C07D 249/00, A61K 31/41. Метил 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат, що виявляє антигіпоксичну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. – № у 2013 13373 ; заявл. 18.11.13 ; опубл. 11.03.14, Бюл. № 5. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).

17. Пат. на корисну модель 88739 Україна, C07D 249/00, A61K 31/41. 2-((5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатна кислота, що виявляє антигіпоксичну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Лашин Є. О. – № у 2013 13367 ; заявл. 18.11.13 ; опубл. 25.03.14, Бюл. № 6. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).

18. Пат. на корисну модель 88742 Україна, C07D 249/00, A61K 31/41. (E)-N'-(4-етокси-3-метоксибензиліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетогідразид, що виявляє антигіпоксичну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. – № у 2013 13376 ; заявл. 18.11.13 ; опубл. 25.03.14, Бюл. № 6. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).



19. Пат. на корисну модель 94549 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41. 3-(гексилтіо)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол, що проявляє жарознижуючу активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. – № у 2014 02927; заявл. 24.03.14 ; опубл. 25.11.14, Бюл. № 22. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).

20. Пат. на корисну модель 97377 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41. 3-((2-хлоретил)тіо)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол, що проявляє гіпоглікемічну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Тржецинський С. Д., Клеванова В. С., Юрченко І. О. – № у 2014 10895 ; заявл. 06.10.14 ; опубл. 10.03.15, Бюл. № 5. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).

21. Пат. на корисну модель 97633 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41. 3-((2-хлоретил)тіо)-5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол, що проявляє гіпоглікемічну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Тржецинський С. Д., Клеванова В. С., Юрченко І. О. – № у 2014 10899 ; заявл. 06.10.14 ; опубл. 25.03.15, Бюл. № 6. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконав експериментальну частину, підготував заявку до подачі в Укрпатент).

22. Пат. на корисну модель 98871 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41. Пропіл2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамідат, що проявляє нейропротекторну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Беленічев І. Ф., Абрамов А. В., Бухтіярова Н. В., Моргунцова С. О., Павлов С. В. – № у 2014 12623 ; заявл. 24.11.14 ; опубл. 12.05.15, Бюл. № 9. (Дисертант провів літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, підготував заявку до подачі в Укрпатент)

23. Самелюк Ю. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять метоксифенільні замісники / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко. // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 3. – С. 398. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, підготував тези до друку).

24. Пошук біологічно активних речовин серед 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів, що містять ароматичні замісники / М. А. Щербак, Ю. Г. Самелюк, О. А. Бігдан, А. Г. Каплаушенко // I Международная интернет-конференция молодых ученых и студентов «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки». – 2012. – С. 131. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, підготував тези до друку).

25. Самелюк Ю. Г. Пошук біологічно активних речовин серед 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять метоксифенільні замісники / Ю. Г. Самелюк, М. О. Щербак, О. А. Бігдан // Хімія природних сполук : матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції 30-31 жовт. 2012 р. – Т., 2012. – С. 168. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, підготував тези до друку).

26. Самелюк Ю. Г. Дослідження похідних 1,2,4-тріазолу, що мають метоксифенільні замісники / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» 30 лист. - 1 груд. 2012 р. – К., 2012. – С. 96. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, підготував тези до друку).

27. Самелюк Ю. Г. Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що мають метоксифенільні замісники / Ю. Г. Самелюк // I Регіональна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих учених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природних наук» 15 груд. 2012 р. – Запоріжжя, 2012. – С. 161.

28. Самелюк Ю. Г. Похідні 1,2,4-тріазолу з метоксифенільними замісниками, що проявляють протимікробну активність / Ю. Г. Самелюк. // 5-а Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» 27-28 верес. 2013 р. – Т., 2013. – С. 21–22.

29. Самелюк Ю. Г. Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів / Ю. Г. Самелюк, М. О. Щербак, Ю. М. Кучервий // Міжнародна науково-практична конференція «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» 4-5 жовт. 2013 р. – Дніпропетровськ, 2013. – С. 104–105. (Дисертант виконав частину експериментальних досліджень, підготував тези до друку).

30. Кучерявий Ю. М. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолів / Ю. М. Кучерявий, М. О. Щербак, Ю. Г. Самелюк. // II Міжнародна науково-практична конференція «Природничі та медичні науки: актуальні проблеми і перспективи розвитку». – К., 2013. – № 2. – С. 152. (Дисертант виконав частину експериментальних досліджень, підготував тези до друку).

31. Токаренко А. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-алкілтіо(сульфо)-1,2,4-тріазолів, що містять при  $C^5$  атомі метоксифенільні замісники / А. О. Токаренко, Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014» 15-16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 194. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, підготував тези до друку).

32. Отримання 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацет-імідатів / А. О. Токаренко, О. І. Вовнянко, Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015» 14-15 трав. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 165. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, підготував тези до друку).

33. Антиоксидантна активність 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних / Ю. Г. Самелюк, Д. Л. Близнюк, Д. В. Довбня, А. Г. Каплаушенко // Всеукраїнська науково-практична конференція

молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2016» 24-25 берез. 2016 р. – Запоріжжя, 2016. – С. 73–74. (Дисертант виконав експериментальне дослідження, підготував тези до друку).

### АНОТАЦІЯ

**Самелюк Ю. Г. Синтез та дослідження біологічно активних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять метоксифенільні замісники. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2016.

Робота присвячена пошуку нових біологічно активних речовин серед S-похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів з протимікробною, протигрибковою, діуретичною, антиоксидантною, антигіпоксичною, актопротекторною, жарознижуючою, гіпоглікемічною і нейропротекторною дією та низькою токсичністю, встановленню можливих закономірностей зв'язку «структура – дія» та подальшій рекомендації для доклінічних досліджень найбільш перспективної сполуки.

Підтвердження будови, встановлення індивідуальності та чистоти отриманих речовин і потенційної субстанції проведено комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-, УФ-спектрофотометрії, <sup>1</sup>H ЯМР-спектрометрії, ТШХ, ВЕРХ-МС.

Для поглибленого вивчення рекомендовано малотоксичний 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлорид, для якого підтверджено високі показники антиоксидантної, антигіпоксичної та нейропротекторної активності, а також розроблені та затверджені проекти лабораторних методик синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту та МКЯ на субстанцію.

**Ключові слова:** похідні 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості, тіон-тіольна таутомерія, адсорбційні властивості, біологічна активність.

### АННОТАЦИЯ

**Самелюк Ю. Г. Синтез и исследование биологически активных производных 1,2,4-триазол-3-тиона, которые содержат метоксифенильные заместители. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2016.

Целью работы являлся поиск новых биологически активных веществ среди производных 5-(2-, 3-, 4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тионов с противомикробным, противогрибковым, диуретическим, антиоксидантным,

антигипоксическим, актопротекторным, жаропонижающим, гипогликемическим и нейропротекторным действием на ряду с низкой токсичностью, установление возможных закономерностей связи «структура – действие», селекции и дальнейшей рекомендации для доклинических исследований наиболее перспективного соединения.

Получение 5-(2-, 3-, 4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тионов и 5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тиона было проведено по уже известным в литературе методикам, из соответствующих метоксибензойных кислот, через промежуточные стадии получения сложных эфиров, гидразидов, карботиоамидов, с последующей циклизацией в щелочной среде. При этом с высокими выходами получены 5-(2-, 3-, 4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тионы и 5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тион.

С помощью ВЭЖХ-МС установлено наличие тион-тиольной таутомерии 5-(2-, 3-, 4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тионов.

Разработаны препаративные методики синтеза 3-карбоксиметилентио-, 3-этанолтио, 3-нитрилтио, 3-алкилтио-5-(2-, 3-, 4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазолов. Для последних определены величины поверхностной активности и относительной адсорбции. Установлено, что с увеличением длины углеводородной цепи адсорбционная способность веществ увеличивается, что коррелируется с результатами биологической активности и токсичности.

Изучены физико-химические свойства синтезированных соединений, для которых установлены константы и ряд зависимостей. Так при исследовании адсорбционных свойств 3-алкилтио-5-(2-, 3-, 4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазолов было установлено, что с увеличением длины углеводородной цепи возрастает их способность к адсорбции вместе с повышением биологической активности и острой токсичности. Изучение констант кислотности 3-карбоксиметилентио-5-(4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазолов и их солей дало возможность предположить, что вещества данного ряда при их пероральном применении будут более активно всасываться в желудке или толстом кишечнике.

С помощью современных физико-химических методов анализа подобраны оптимальные условия и изучена реакция окисления атома Сульфура 3-алкилтио-5-(2-, 3-, 4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазолов до шестивалентного состояния и 3-алкилкарбоксиметилентио-5-(4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазолов до четырехвалентного состояния.

Впервые предложены методики получения 2-(5-(3-, 4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетимидат гидрогенхлоридов, амидов, имидазолидов и илиденгидразидов 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)етановых кислот, 2-(2-(5-(4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетил)гидразино-1-карботиоамидов, 2-(2-(5-(4-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетил)-N-(метил, этил, фенил)гидразино-1-карботиоамидов, и изучены условия их циклизации.

На основании проведенных синтетических исследований, для большинства соединений проведено исследование широкого спектра биологического действия.

Подтверждение строения, установления индивидуальности и чистоты полученных веществ и потенциальной субстанции проведения комплексным использованием элементного анализа, ИК, УФ-спектрофотометрии, <sup>1</sup>H ЯМР-спектрометрии, ТСХ, ВЭЖХ-МС.

При изучении острой токсичности новых производных 5-(2-, 3-, 4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тионов установлено, что их LD<sub>50</sub> находится в пределах 304-1245 мг/кг. При изучении биологического действия 78 соединений, найдены вещества с высокими показателями противомикробного, антиоксидантного, антигипоксического, диуретического, актопротекторного, гипогликемического и жаропонижающего действия. В результате исследований установлены некоторые закономерности влияния структуры синтезированных веществ на биологическое действие.

Для углубленного изучения рекомендуется малотоксичный 2-(5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетимидат гидрогенхлорид, для которого подтверждены высокие показатели антиоксидантной, антигипоксической и нейропротекторной активности, а также разработаны и утверждены проекты лабораторных методик синтеза, технических требований к конечному продукту и МКК на субстанцию.

**Ключевые слова:** производные 5-(2-, 3-, 4-метоксифенил, 3,4,5-триметоксифенил)-1,2,4-триазол-3-тионов, синтез, превращения, физико-химические свойства, тион-тиольная таутомерия, адсорбционные свойства, биологическая активность.

## ANNOTATION

**Samelyuk Yu. G. Synthesis and study of biologically active 1,2,4-triazoles-3-thione derivatives, which contain methoxyphenyl substituents.– A manuscript.**

Thesis for the Degree of Ph.D. in Pharmacy, speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – Zaporozhye State Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2016.

The basic aim of this work is finding new high-level and low-toxic agents with antimicrobial, antifungal, diuretic, anti-oxidant, anti-hypoxic, actoprotective, antipyretic, hypoglycemic and neuroprotective effect among S-substituted 5-(2-, 3-, 4-metoxyphenyl, 3,4,5-trimetoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones, establishment of regularities between chemical structure of synthesized compound and biological activity, selection and recommendation the most active compound for preclinical trial.

The structure of the synthesized compounds, their identity and purity has been proved by elemental analysis, IR-, UV-spectrophotometry, NMR-spectrometry, TLC, HPLC-MS.

2-(5-(3,4,5-trimetoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetimidate hydrochloride is recommended for preclinical trial, it possesses high antioxidant, antihypoxic and neuroprotective activity and low toxicity. Projects of the laboratory synthesis methods, technical requirements to the final product, and QC methods on the substance have been developed and approved.

**Keywords:** derivatives of 5-(2-, 3-, 4-metoxyphenyl, 3,4,5-trimetoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thiones, transformation, physical and chemical properties, thione-thiol tautomerism, adsorbtion, biological activity.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

ДМФА	–	диметилформа́мід;
ВЕРХ-МС	–	високоєфективна рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією;
ІЧ	–	інфрачервоний;
МКЯ	–	методи контролю якості;
ЯМР	–	ядерний магнітний резонанс;
ТШХ	–	тонкошарова хроматографія;
УФ	–	ультрафіолетовий.