

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Науковий керівник
Каплаушенко Андрій Григорович,
доктор фармацевтичних наук, доцент

Запоріжжя – 2016

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ МЕТОДИ СИНТЕЗУ, ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ В РЯДУ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ТА ЙОГО 3-ТІОПОХІДНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	14
1.1 Методи синтезу тіопохідних 1,2,4-тріазолу	14
1.2 Хімічні перетворення за участю 3-тіо-1,2,4-тріазолу.....	26
1.3 Біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу	34
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ В РЯДУ 5-(2-, 3-, 4-МЕТОКСИФЕНІЛ, 3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ.....	38
2.1 Ресинтез та вивчення таутомерних форм 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів.....	38
2.2 Дослідження реакції алкілування 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів	46
2.3 Селективне окиснення 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів до 3-алкілсульфонілпохідних	52
2.4 Синтез і будова 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів та їх подальше перетворення до відповідних етилхлоридів	54
2.5 Синтез 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоацетонітрилів та їх подальше перетворення	60
2.6 Опис експериментів	66
ВИСНОВКИ.....	72
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ В РЯДУ 2-(5-(2-, 3-, 4-МЕТОКСИФЕНІЛ, 3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)ЕТАНОВИХ КИСЛОТ	73

3.1 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.....	73
3.2 Синтез та будова естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.....	77
3.3 Синтез та будова S-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-L-цистеїнів.....	81
3.4 Синтез та будова естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот.....	83
3.5 Синтез, будова, та визначення фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.....	86
3.6 Синтез, будова, фізико-хімічні властивості амідів та імідазолідів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.....	93
3.7 Синтез гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот, вивчення їх фізико-хімічних властивостей.....	96
3.8. Синтез 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-N-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів та їх хімічні перетворення.....	100
3.9 Опис експериментів.....	104
ВИСНОВКИ.....	112
РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 5-(2-, 3-, 4-МЕТОКСИФЕНІЛ, 3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ. ВИЗНАЧЕННЯ СПОЛУКИ-ЛІДЕРА, ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ ПОТЕНЦІЙНОЇ СУБСТАНЦІЇ....	113
4.1 Гостра токсичність синтезованих сполук.....	114
4.2 Протимікробна активність та фунгіцидна дія синтезованих речовин....	117
4.3 Антиоксидантна активність синтезованих речовин.....	119

4.4 Діуретична активність синтезованих речовин.....	121
4.5 Антигіпоксична активність синтезованих речовин.....	124
4.6 Антипіретична активність синтезованих речовин.....	127
4.7 Гіпоглікемічна дія синтезованих речовин.....	129
4.8 Актопротекторна дія синтезованих речовин.....	132
4.9 Нейропротекторна дія пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4- тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориду	135
4.10 Розробка лабораторних методик поетапного синтезу 2-(5-(3,4,5-три- метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориду	142
4.11 Розробка проектів технічних умов напівпродуктів отримання та субстанції 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлорид	143
4.12 Розробка проекту «Методів контролю якості», порошок (субстанція) 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориду для виробництва стерильних лікарських форм	143
ВИСНОВКИ.....	145
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	150
ДОДАТКИ.....	179

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДМФА	– диметилформаїід;
ВЕРХ-МС	– високоефективна рїдинна хроматографїя з мас-спектрометричною детекцією;
АОА	– антиоксидантна активнїсть;
АФГ	– альдегїдфенїлгїдрозони;
АФК	– активнї форми кисню;
ВРО	– вїльнорадикальне окиснення;
ГАМК	– γ -амїномасляна кислота;
ГПР	– глутатїонпероксидаза;
ІМ	– їнфаркт мїокарда;
ІЧ	– їнфрачервоний;
МКЯ	– методи контролю якостї;
НСТ	– нїтросинїй тетразолїй;
КФГ	– карбоксифенїлгїдрозони;
ОМБ	– окиснювальна модифїкація бїлка;
СОД	– супероксиддисмутаза;
ТШХ	– тонкошарова хроматографїя;
УФ	– ультрафїолетовий;
ФМС	– феназїнметасульфат;
ЯМР	– ядерний магнїтний резонанс.

ВСТУП

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 сьогодні, одним з найважливіших залишається питання створення нових високоефективних 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 не зважаючи 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 тіопохідних 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, ¹H 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, ¹H ЯМР-спектро-метрія, 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 С⁵ 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, ^1H ЯМР-спектрометрії, встановлення констант pK_a 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.

РОЗДІЛ 1

МЕТОДИ СИНТЕЗУ, ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА
АКТИВНІСТЬ В РЯДУ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ТА ЙОГО 3-ТІОПОХІДНИХ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Методам синтезу і подальшим хімічним перетворенням за участю 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів присвячена велика кількість праць [1-5]. В дисертаційній роботі зроблено спробу узагальнити наявні літературні джерела щодо методів синтезу [1], перетворень та біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу, як потенційних та вже зареєстрованих лікарських засобів [1]. Слід відзначити, що ряд 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетатних кислот, їх гідразидів та естерів був синтезований раніше [6-9]. Однак високий інтерес до вивчення синтетичних, фізико-хімічних та, особливо, біологічних властивостей похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолу призводить до появи все нових робіт, узагальнення яких і стало метою дисертаційної роботи.

1.1 Методи синтезу тіопохідних 1,2,4-тріазолу

Синтез похідних 1,2,4-тріазолу (сполуки 1.3, 1.4, рис. 1.1) можливий при взаємодії тіосемікарбазиду (1.1) з кислотою мурашиною, в результаті чого утворюється 1-форміл-3-тіосемікарбазид (1.2) в якості проміжної речовини [10]. На наступному етапі проходить реакція 1-форміл-3-тіосемікарбазиду (1.2) з водним розчином натрій гідроксиду, в результаті чого утворюється 1,2,4-тріазол-3-тіол (1.3). Отриману сполуку обробляють концентрованою кислотою нітратною і натрій нітритом (1.4) (рис. 1.1), при цьому, за даними авторів [10], відбувається відщеплення сульфгідрильної групи.

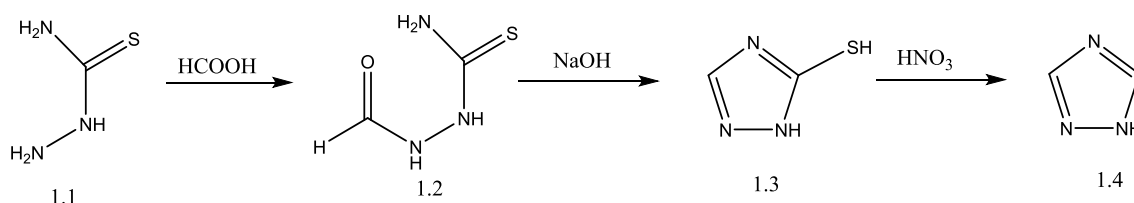


Рис. 1.1. Схема синтезу похідних 1,2,4-тріазолів з тіосемікарбазиду та кислоти метанової

4- R_1 -5- R -4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіоли 1.8-1.9 були синтезовані в три стадії [11]. На першій стадії проведена взаємодія метилових естерів кислот з водним розчином гідразину (рис. 1.2).

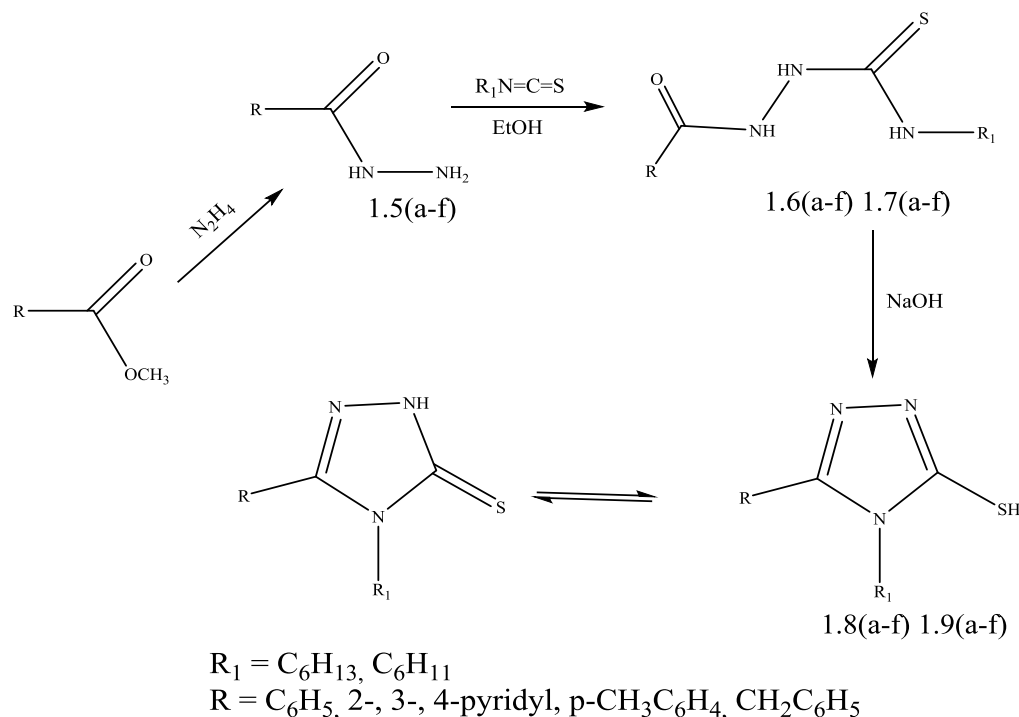


Рис. 1.2. Схема отримання 4- R_1 -5- R -4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів

На другому етапі R -гідрозиди (1.5а-ф) при взаємодії з R_1 -ізоціанатами утворюють 2- R - N - R_1 -гідрозино-1-карботіоаміди (1.6а-ф, 1.7а-ф) [11]. В подальшому було проведено циклізацію карботіоамідів за допомогою розчину натрій гідроксиду. В результаті реакції утворились 4- R_1 -5- R -4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіоли (1.8 а-ф, 1.9 а-ф, рис. 1.2).

Для всіх синтезованих сполук авторами [11] було проведено визначення протимікробної та антиоксидантної активності. У сполук, що містять у своєму складі піридинову групу, добре виражена протимікробна активність, в порівнянні з іншими сполуками. Майже всі сполуки проявляють вищі показники антиоксидантної активності в порівнянні з аскорбіною кислотою [11].

В якості вихідних сполук, для подальших синтетичних перетворень, та зокрема гідрозинолізу авторами [12] були обрані заміщені бензоїлхлоридів. На першій стадії [12] проведена взаємодія R -бензоїл хлоридів з гідразин гідратом в

середовищі метанолу (рис. 1.3). В результаті реакції синтезовано R-бензогідрази (1.10a-d). На наступному етапі сполуки 1.10a-d під дією карбондисульфїду та розчину лугу перетворюються на 5-R-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-тіоли (1.11a-d).

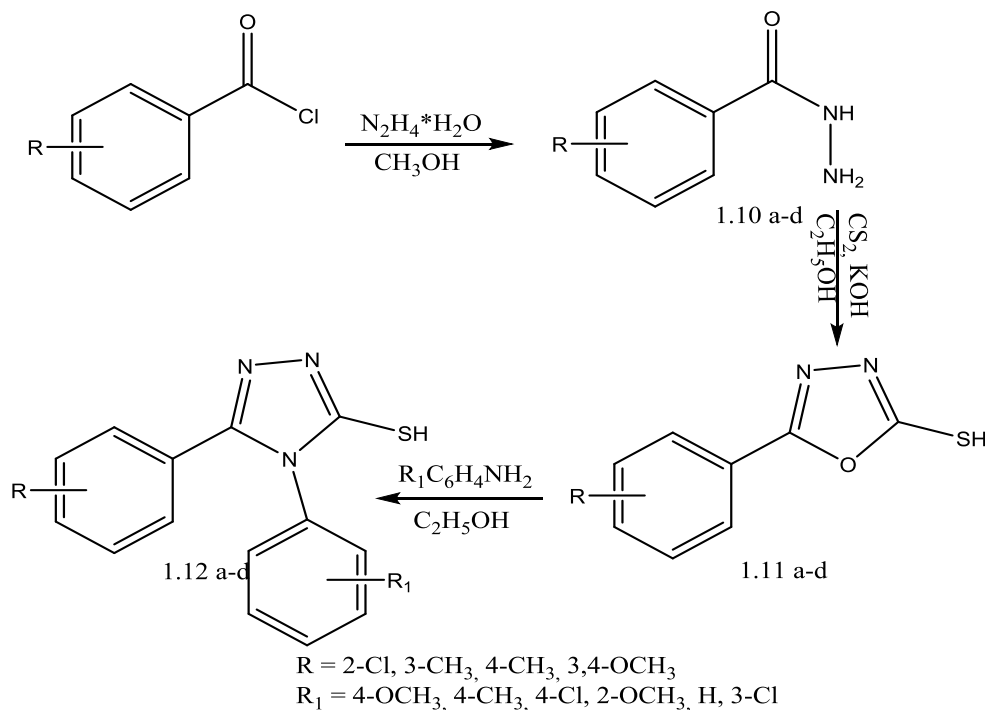


Рис. 1.3. Схема синтезу R-4,5-дифеніл-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів

R-4,5-дифеніл-4H-1,2,4-тріазол-3-тіоли (1.12a-d) були отримані амідкуванням сполук (1.11a-d) відповідними R-анілінами. Реакції проводили при 6-годинному нагріванні [12] (рис. 1.3).

Синтезовані сполуки [12] перевіряли на антибактеріальну, протисудомну та протизапальну активності. Встановлено, що більшість синтезованих сполук мають високі показники антибактеріальної та протизапальної активностей.

Похідні 1,2,4-тріазолів (1.14) можуть бути отримані в результаті циклізації тіосемікарбазидів (1.13) за допомогою розчинів лугів (рис. 1.4).

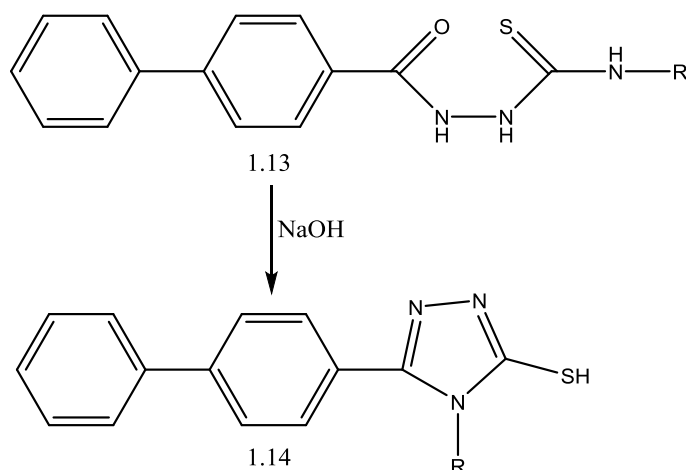


Рис. 1.4. Реакція циклізації тиосемікарбазидів розчином луку

При двостадійній взаємодії тиосемікарбазиду з 1,1-циклопропан дикарбоною кислотою [13] (1.15) та SOCl_2 в лужному середовищі синтезовано 1,1-біс(3-тіо-1,2,4-тріазол-5-іл)циклопропан (1.16) (рис. 1.5).

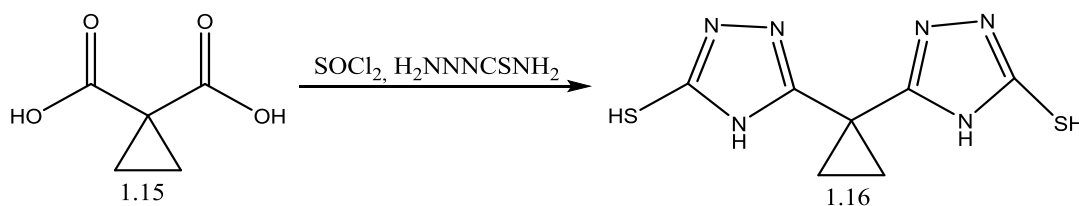


Рис. 1.5. Отримання 1,1-біс(3-тіо-1,2,4-тріазол-5-іл)циклопропану

Також авторами [14] проведено циклізацію тиосемікарбазидів (1.17) з триетиламіном в середовищі етанолу з утворенням похідних 1,2,4-тріазолу (1.18, рис. 1.6).

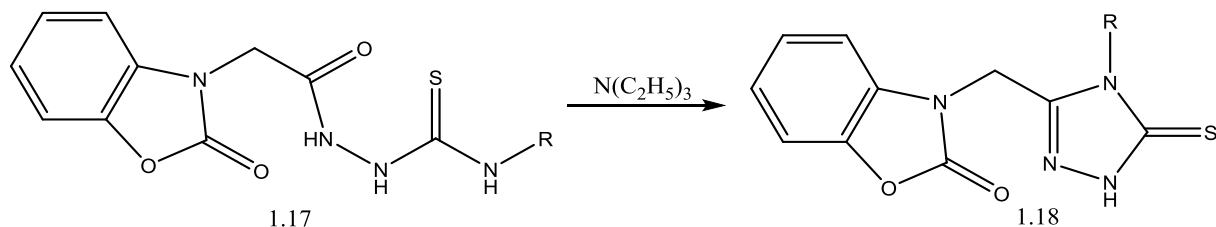


Рис. 1.6. Циклізація тиосемікарбазидів з триетиламіном

Керуючись принципами хімічної модифікації N-(4-метилсульфоніл-феніл)арилкарбогідронаміди [15] (1.19) циклізують за допомогою 1,1-тіо-

карбонілдіімідазолу. В результаті синтезовано 5-(4-галогенфеніл)-4-(4-(метилсульфоніл)феніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3(4*H*)-тіон (1.20, рис. 1.7)

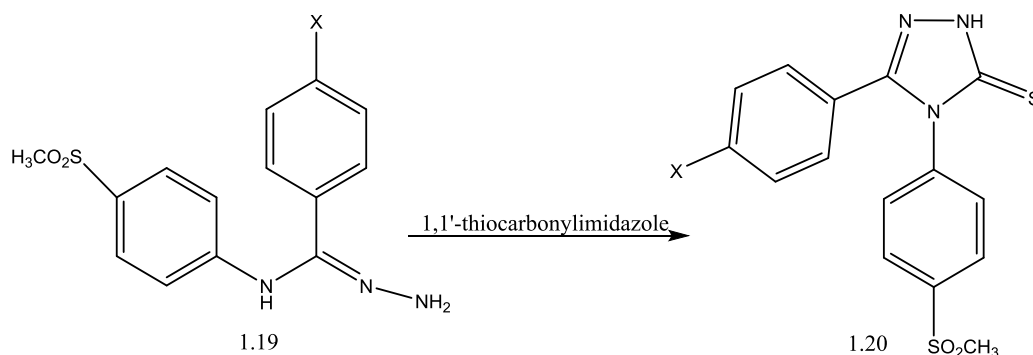


Рис. 1.7. Схема отримання 5-(4-галогенфеніл)-4-(4-(метилсульфоніл)феніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3(4*H*)-тіону

Взаємодією фенілтіосечовини (1.21) [16] з 2-(арилокси)алканогідрозидом (1.22) в присутності піридину були синтезовані похідні 1,2,4-тріазолів (1.23) (рис. 1.8).

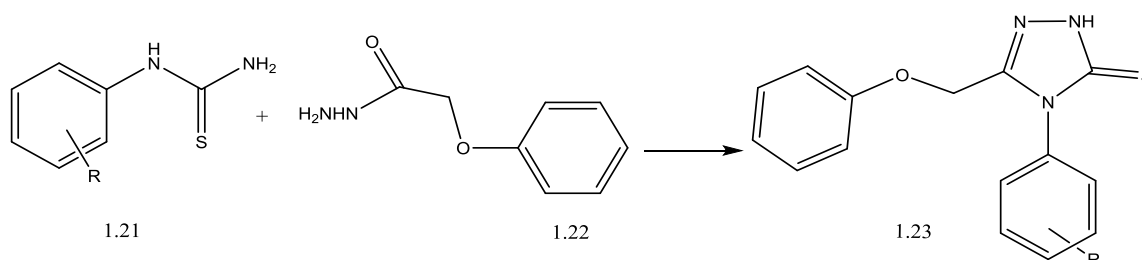


Рис. 1.8. Взаємодія фенілтіосечовини з 2-(арилокси)алканогідрозидом

Значну увагу привертає метод отримання біс-1,2,4-тріазолів [17]. На першій стадії при взаємодії 5,5-диметилциклогексан-1,3-диону (1.24) та семикарбазиду отримано гідрозид 5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (1.25, рис. 1.9). В подальшому сполука 1.25 під дією фенілізотіоціанату була перетворена на біс-іміно-[1-(карбокси)-феніл-тіосемікарбазид]-5,5-діметилциклогексан (1.26, рис. 1.9). При подальшій взаємодії біс-іміно-[1-(карбокси)-феніл-тіосемікарбазид]-5,5-діметилциклогексану (1.26) з концентрованою кислотою сульфатною чи дволярним розчином натрій гідроксиду утворилися 1,3-біс-іміно-[феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл-]-5,5-діметилциклогексан (1.27) або відповідно 1,3-біс-іміно-[феніл-5-меркапто-1,2,4-тріазол-3-іл-]-5,5-діметилциклогексан (1.28, рис. 1.9).

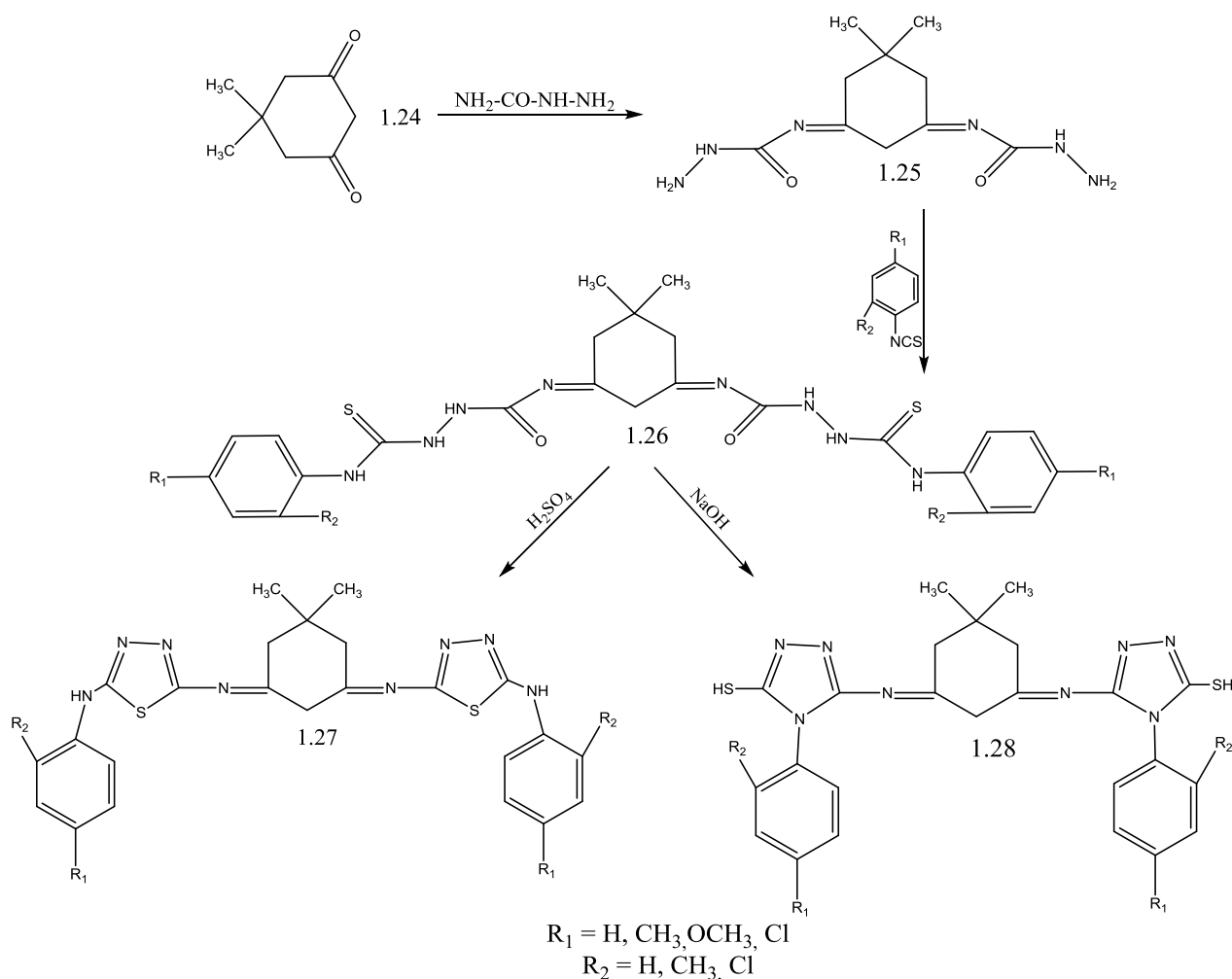


Рис. 1.9 Схема перетворення 5,5-диметилциклогексан-1,3-диону в біс-іміно-[1-(карбоксі)-феніл-тіосемікарбазид]-5,5-диметилциклогексан та їх подальша взаємодія з концентрованою кислотою сульфатною і розчином натрій гідроксиду

Всі зразки отриманих сполук піддавали скринінгу на антибактеріальну активність щодо сінної палички, золотистого стафілокока, тощо. Більшість синтезованих сполук за своєю активністю близькі до активності ампіциліну [17].

Синтез 2-(фуран-2-карбоніл)гідрозин-1-карботіоамід (1.30, рис. 1.10) [18] здійснювали взаємодію фуран-2-карбогідразиду (1.29) з амоній тіоціанатом. Наступна стадія синтетичних перетворень сполуки 1.30, а саме її циклізація за допомогою калій гідроксиду, привела до утворення 5-(фуран-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу (1.31) [18].

З метою пошуку нових біологічних речовин серед похідних 1,2,4-тріазолів вченими [18] було проведено алкілювання тіолу (1.31, рис. 1.10). Реакцію проводили за допомогою метил йодиду та розчину натрій гідроксиду. В результаті реакції було синтезовано 3-(фуран-2-іл)-5-(метилтіо)-4H-1,2,4-тріазол (1.32) (рис. 1.10.).

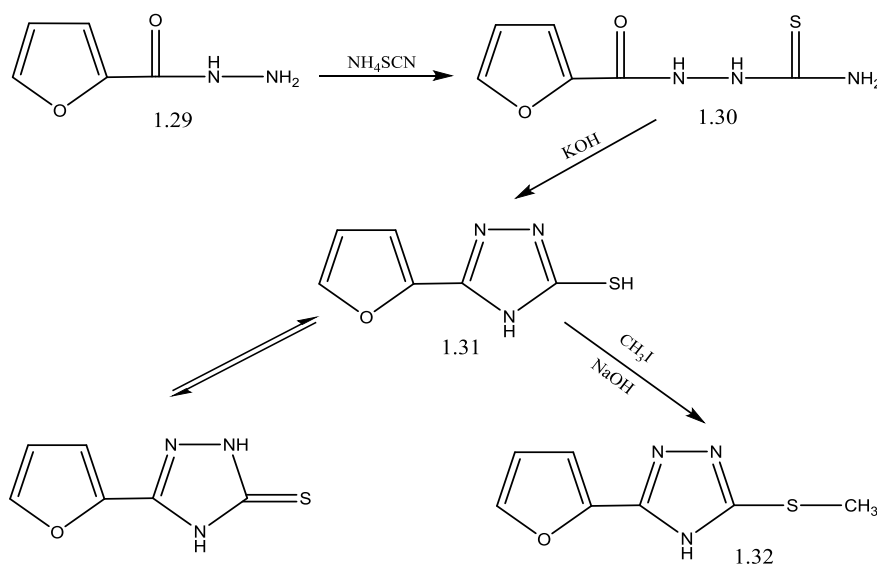


Рис. 1.10. Схема перетворення фуран-2-карбогідразиду на 3-(фуран-2-іл)-5-(метилтіо)-4H-1,2,4-тріазол

Будова всіх синтезованих сполук була підтверджена елементним аналізом, ІЧ-, ^1H ЯМР- та мас-спектрометрією.

Окрему увагу заслуговує синтез похідних 1,2,4-тріазолів, що містять у своєму складі піримідиновий фрагмент. Авторами статті [19] синтезовано 5-(карботіоамід)-3,4-дигідро-6-метил-4-фенілпіримідин-2(1H)-он (1.34) взаємодією етилового естера піримідину (1.33) з тіосемікарбазидом в середовищі ацетону (рис. 1.11), який в подальшому циклізували за допомогою розчину натрій гідроксиду при нагріванні. В результаті синтезовано 3,4-дигідро-5-(5-меркапто-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-6-метил-4-фенілпіримідин-2(1H)-он (1.35, рис. 1.11).

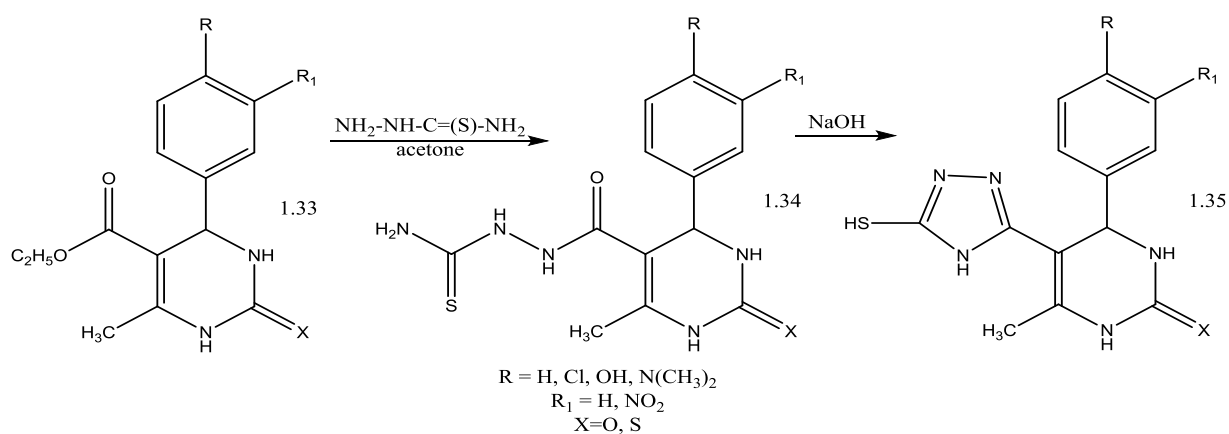


Рис. 1.11. Отримання 5-(карботіоамід)-3,4-дигідро-6-метил-4-феніл-піримідин-2(1*H*)-ону та подальша циклізація

Всі синтезовані сполуки [19] досліджувались на наявність антибактеріальної активності методом дифузії в агарі з *Candida albicans*, *Penicillium* та *Aspergillus niger*. Фармакологічна оцінка показала, що сполуки дигідро-5-(5-меркапто-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-6-метил-4-фенілпіримідин-2(1*H*)-тіон та 3,4-дигідро-5-(5-меркапто-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-6-метил-4-феніл-піримідин-2(1*H*)-он виявились близькими за своєю активністю до еталону порівняння амфотерицину.

Нашу увагу привернула робота [20]. На першому етапі синтетичних досліджень авторами отримано 4,4'-сульфонілбіс(*X*-бензени) (1.38а-с, рис. 1.12) взаємодією *X*-бензена (1.36) з 4-метилбензенсульфоніл хлоридом (1.37), які під дією кислот хроматної та ацетатної були перетворенні на 4-((4-*X*-феніл)-сульфоніл)бензойні кислоти (1.39а-с). На наступному етапі етерифікацією 4-((4-*X*-феніл)сульфоніл)бензойних кислот отримано відповідні естери (1.40а-с, рис. 1.12). В подальшому сполуки (1.40а-с) під дією водного розчину гідразину гідрату були перетворені у відповідні ((4-((4-*X*-феніл)сульфоніл)бензоїл)окси)-гідразиди (1.41а-с). Останні при взаємодії з фенілізотіоціанатом в спиртовому середовищі були перетворенні на 2-(4-((4-*X*-феніл)сульфоніл)бензоїл)-*N*-фенілгідразин-1-карботіоаміди (1.42 а-с). 5-(4-((4-*X*-феніл)сульфоніл)бензоїл)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіоли (1.43 а-с) отримали циклізацією сполук (1.42 а-с) дією двоноrmального водного розчину натрій гідроксиду (рис. 1.12).

Будова всіх синтезованих сполук була підтверджена методами ІЧ-, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР- та мас-спектрометрії [20].

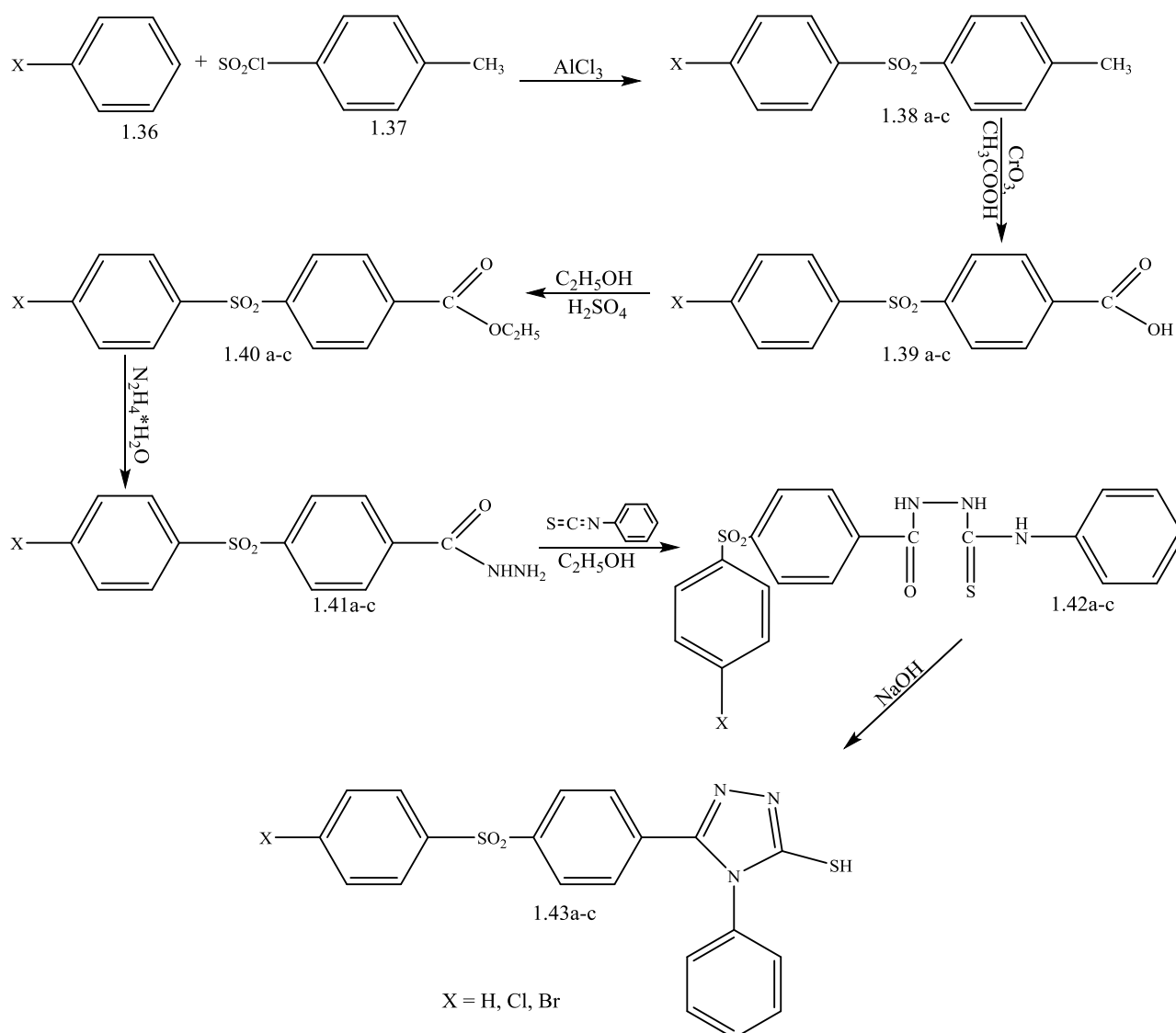


Рис. 1.12. Схема отримання 5-(4-((4-X-феніл)сульфоніл)бензоіл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Відносно прості методики отримання 1,2,4-тріазолів, доступність, а також різноманітність вихідних реагентів дозволяють змінювати базову структуру практично без обмежень, та досягати оптимальних результатів. Так в результаті взаємодії 3-оксо-5,6-дифеніл-2,3-дигідропіридазін-4-карбоніл ізотіоціанату (1.44) з гідразин гідратом або фенілгідрaziном синтезовано похідні 1,2,4-тріазолу (1.45 рис. 1.13) [21].

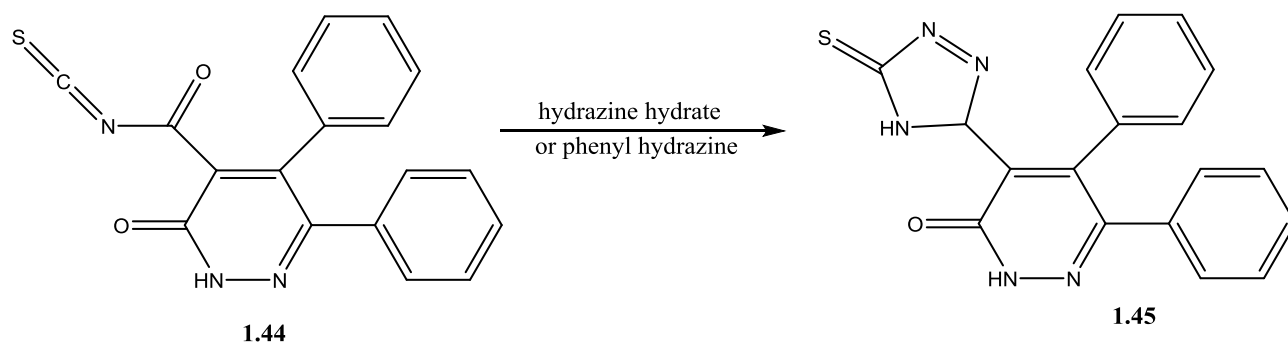


Рис. 1.13. Схема взаємодії 3-оксо-5,6-дифеніл-2,3-дигідропіридазин-4-карбоніл ізотіоціанату з гідразин гідратом або фенілгідрaziном

Похідні 1,2,4-тріазолів (1.49) можуть бути отримані з R-гідразидів [22] (1.46) при взаємодії з фенілізотіоціанатом (1.47). Утворений карботіоамід (1.48) циклізували за допомогою розчину натрій гідроксиду (1.49, рис. 1.14).

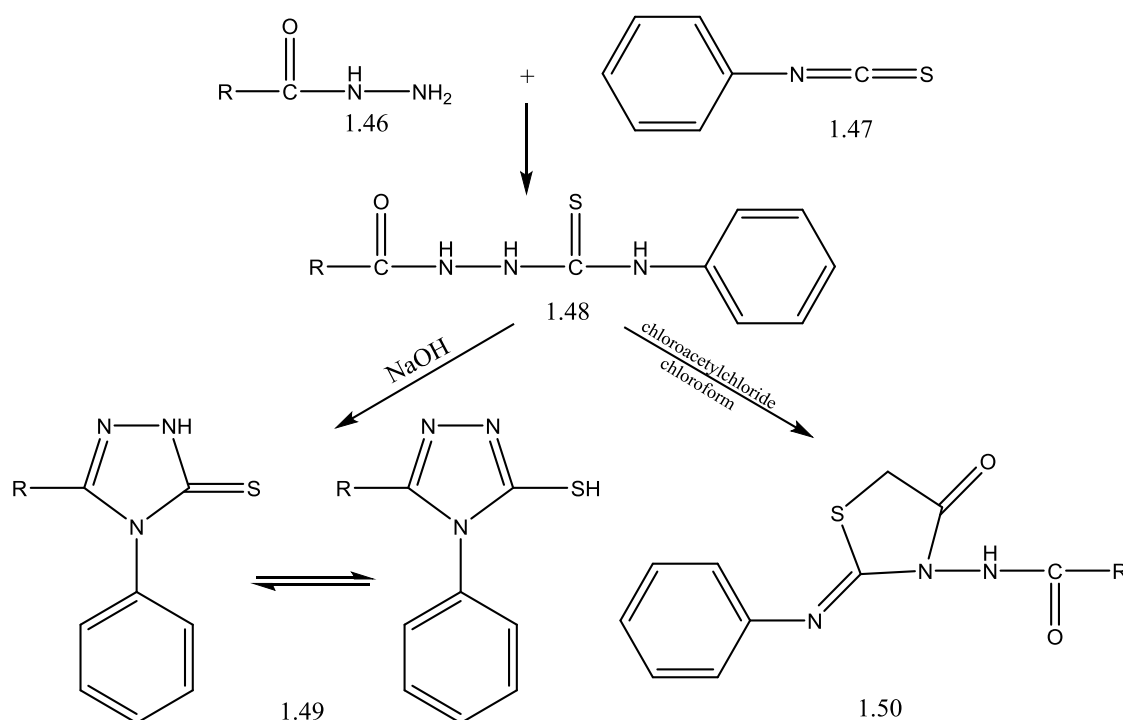


Рис. 1.14. Схема отримання похідних 5-R-1,2,4-тріазолів

Уваги заслуговує і інша синтетична схема [23]. Реакція попередньо одержаного етил 2-(3-хлоро-4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-ілокси)ацетату (1.52) взаємодією 3-хлоро-7-гідрокси-4-метил-2H-хромен-2-ону (1.51) з етил хлорацетатом та калій карбонатом в середовищі сухого ацетону піддавали взаємодії з гідразин гідратом в спиртовому середовищі (рис. 1.15). В результаті

синтезовано 2-(3-хлоро-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-7-ілокси)ацетогідразид (1.53). 1-(2-(3-Хлоро-4-метил-2-оксо-2*H*-хромен-7-ілокси)ацетил)-4-(заміщені)-фенілтіосемікарбазиди (1.54 а-і) були отримані додаванням до сполуки 1.53 *R*-фенілтіоціанатів (1.54). З метою розширення кола фармакологічного спектру похідних похідних 1,2,4-тріазолів (1.55 а-*j*) авторами [23] було проведено циклізацію тіосемікарбазидів (1.54 а-*j*) розчином натрій гідроксиду (рис. 1.15).

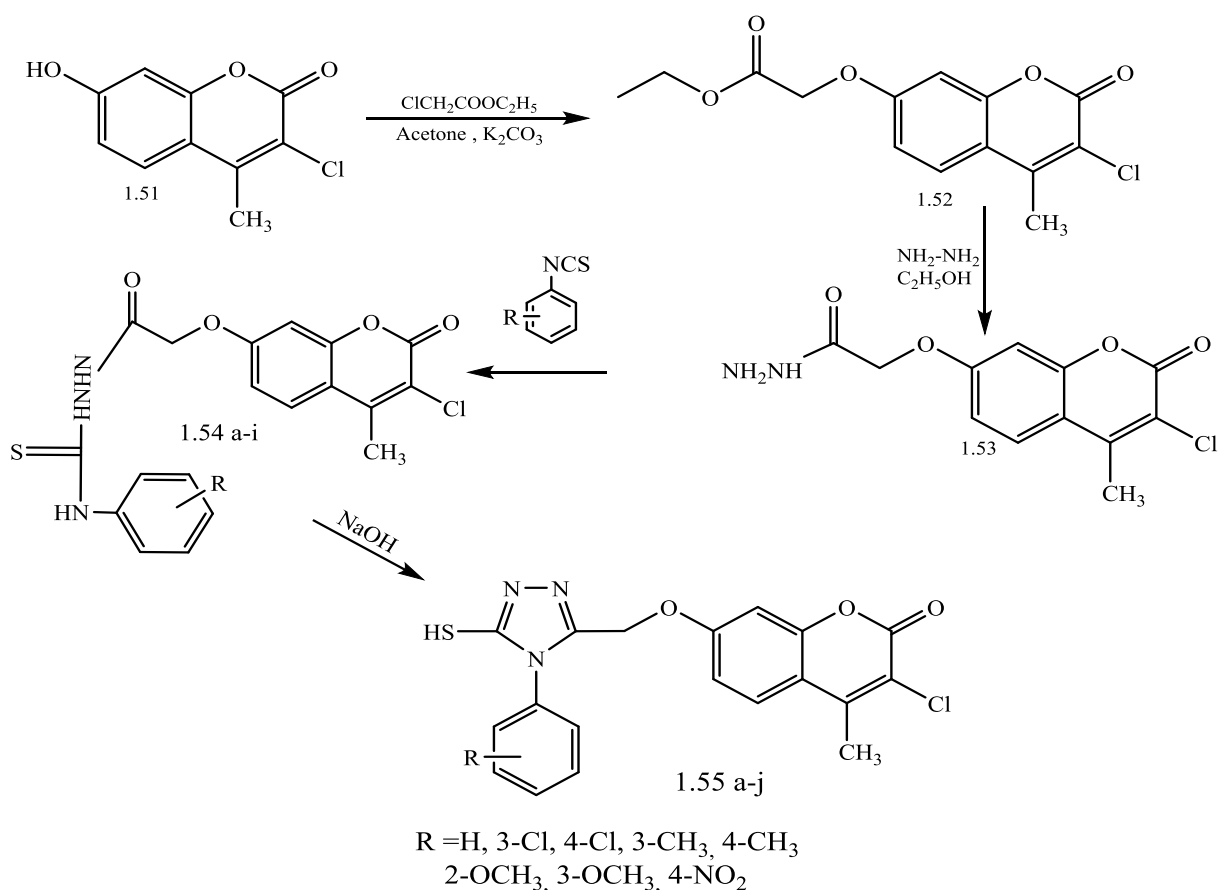


Рис. 1.15. Схема отримання похідних 1,2,4-тріазолів з 3-хлоро-7-гідрокси-4-метил-2*H*-хромен-2-ону

Будова всіх синтезованих сполук [23] була підтверджена методами ІЧ-, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР- та мас-спектрометрії. В подальшому автори провели скринінг всіх синтезованих сполук на протимікробну проти *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та протигрибкову активність відносно *Aspergillus niger* та *Aspergillus flavus*.

Досить цікавою є робота [24], в якій авторами отримано 5-арил-1,2,4-тріазол-3-тіоли (1.58 а-*j*) взаємодією ацилгідразидів з калій тіоціанатом з

Авторами [26] на першому етапі досліджень було проведено реакцію етерифікації бензойної кислоти (1.62). На наступному етапі в результаті взаємодії метилбензоату (1.63) з гідразин гідратом синтезовано (бензоїлокси)гідрозид (1.64). В подальшому було отримано калій 2-бензоїлгідрозин-1-карбодітіоат (1.65) додаванням до сполуки 1.64 карбондисульфід у лужному середовищі. Після циклізування сполуки 1.65 розчином калій гідроксиду отримано 4-аміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол (1.66 рис. 1.18).

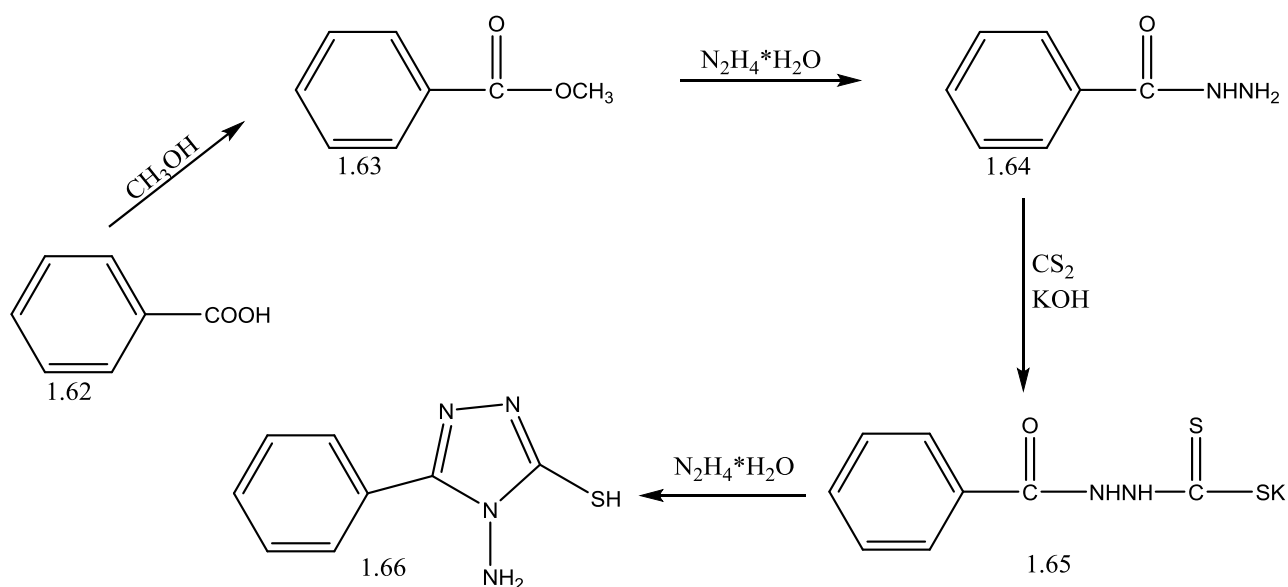


Рис. 1.18. Дослідження синтезу 4-аміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу

1.2 Хімічні перетворення за участю 3-тіо-1,2,4-тріазолу

Алкилювання та арилювання сполуки 1.67 автор [25] проводив в середовищі етанолу в присутності еквімолекулярної кількості луку. При цьому з високими виходами були виділені продукти реакції (1.68-1.72, рис. 1.19).

Будова всіх синтезованих сполук була підтверджена комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу, зокрема ІЧ- та УФ-спектрофотометрії, ¹H ЯМР-, ¹³C ЯМР-, мас-спектрометрії.

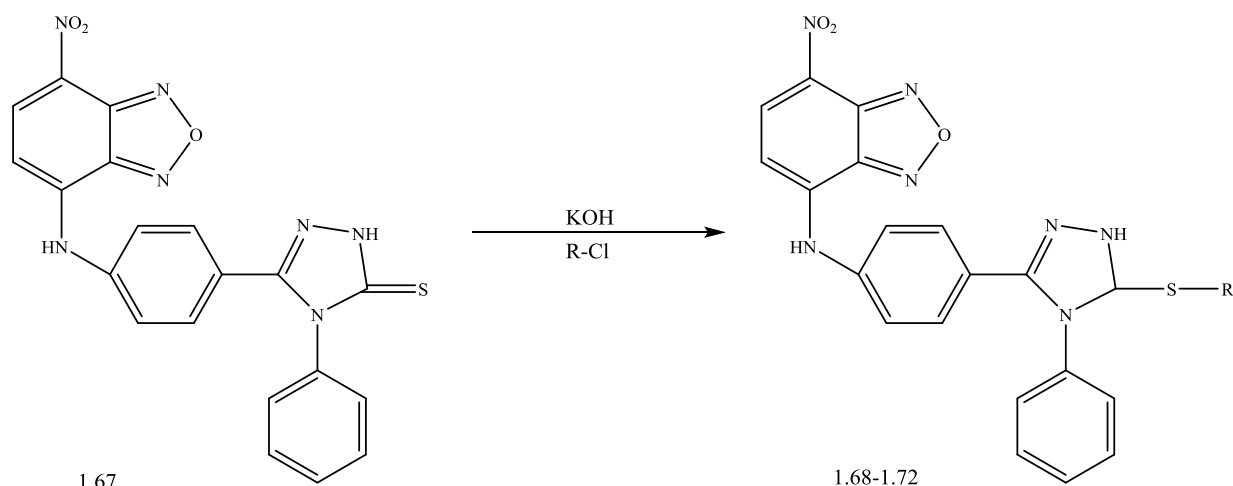


Рис. 1.19. Алкілювання та арилювання 5-(4-((7-нітро-бензо[с][1,2,5]оксадіазол-4-іл)аміно)феніл)-4-феніл-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону

2-((5-Арил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-феніл-2-(1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-етан-1-они (1.75а-*j*) було синтезовано взаємодією 5-арил-1,2,4-тріазол-3-тіолів [24] (1.73а-*j*) з 2-бromo-1-феніл-2-(1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)етан-1-оном (1.74) в спиртовому середовищі (рис. 1.20).

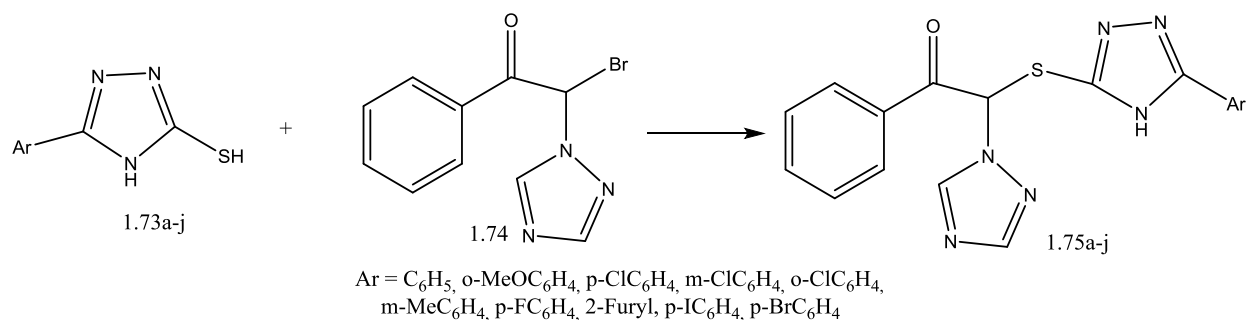


Рис. 1.20. Дослідження отримання 2-((5-арил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-феніл-2-(1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)етан-1-онів

Будова всіх синтезованих сполук була підтверджена методами ІЧ-, ¹N ЯМР- та мас-спектрометрії [24]. Більшість сполук піддавали скринінгу на протигрибкову активність. 2-((5-(4-Флуорофеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-феніл-2-(1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)етан-1-он (1.75) є найактивнішою сполукою і є регулятором росту рослин.

Як стало відомо з літературного джерела [27] 5-гетерил похідні 3-тіо-1,2,4-тріазолу, що містять, як замісник по атому Сульфуру фрагмент метронідазолу були отримані взаємодією відповідних 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону з бутиловим етером 2-(2-метил-5-нітро-1Н-імідазол-1-іл)толуол-4-сульфо-кислоти в середовищі ДМФА. Реакцію проводили в присутності калій карбонату.

Будова всіх синтезованих сполук була підтверджена методами ІЧ-, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР- та мас-спектрометрії. Для отриманих речовин вивчено антипаразитарну дію проти дизентерійної амеби та кишкової лямблії. Досліджували також антибактеріальну та протигрибкову активність сполук. При цьому більшість з отриманих речовин перевищують активність еталону порівняння – метронідазолу.

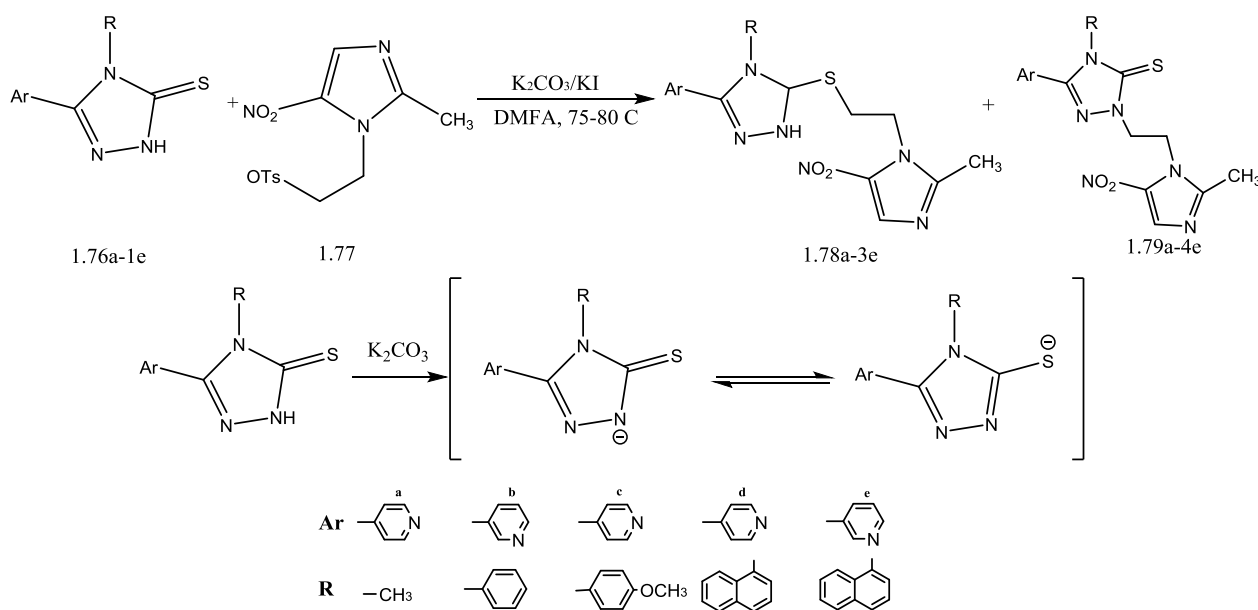


Рис. 1.21. Реакція взаємодії 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів з етиловим ефіром 2-(2-метил-5-нітро-1Н-імідазол-1-іл)толуол-4-сульфо-кислоти

Значний інтерес для медицини представляють БАР (похідні 1,2,4-тріазолу), які проявляють фунгіцидну дію [28]. Авторами на першому етапі було синтезовано етил гідразинкарбоксилат (1.80) взаємодією диетилкарбонату та гідразин гідрату. На другому етапі синтетичних досліджень було отримано етил (Е)-2-(4-етокси-4-оксобутан-2-ілден)гідразин-1-карбоксилат (1.81). При взаємодії етил 4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксилату

(1.82) з гідразин гідратом отримано 4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбогідразид (1.83). При додаванні до сполуки 1.83 з заміщеного ізотіоціанату синтезовано 2-(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоніл)- N - R_1 -гідразин-1-карботіоамід (1.84), який зациклізували розчином натрій гідроксиду до утворення 5-(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоніл)-4- R_1 -4 H -1,2,4-тріазол-3-тіолу (1.85). В подальшому авторами [28] було проведено реакцію взаємодії сполуки 1.85 з бензоїл хлоридом або алкіл хлоридами. При цьому утворено 5-(5- R_2)-4- R_1 -4 H -1,2,4-тріазол-3-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазоли (1.86 а-q, рис. 1.22).

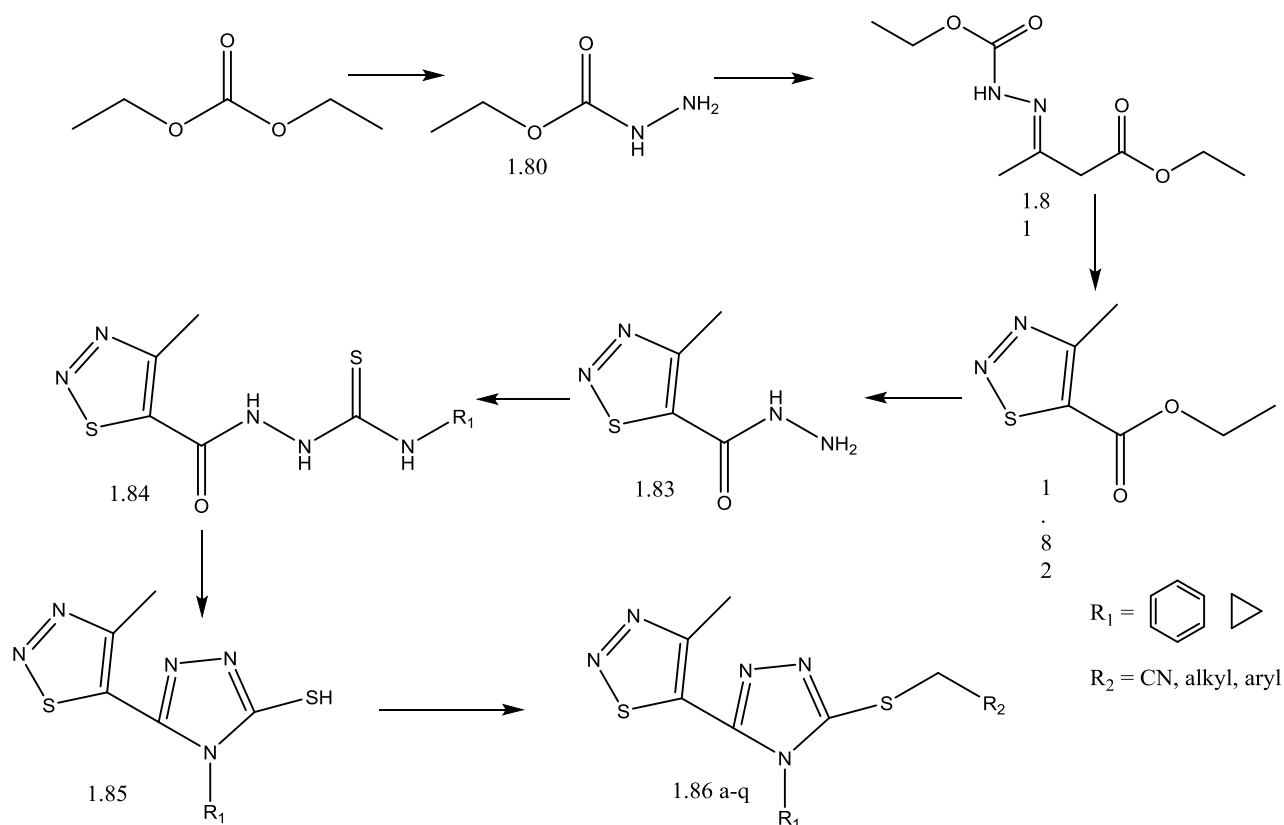


Рис. 1.22. Дослідження синтезу 5-(5- R_2)-4- R_1 -4 H -1,2,4-тріазол-3-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазолів

Будова всіх синтезованих сполук була підтверджена за допомогою ^1H -ЯМР-, ^{13}C -ЯМР-спектроскопією та елементним аналізом. На основі проведених синтетичних перетворень отримані сполуки було передано для подальших біологічних досліджень щодо виявлення протигрибкової активності стосовно *C.cassicola*, *P.syringae*, *P.cubensis*.

В ході подальших досліджень авторами [29] було проведено реакцію взаємодії 5-(4-((7-нітробензо[с][1,2,5]оксадіазол-4-іл)аміно)феніл)-4-феніл-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону (сполуки 1.67) з вторинними амінами в середовищі 1,4-диоксану. При цьому утворились продукти реакції (1.87-1.90, рис. 1.23). Будова синтезованих сполук була підтверджена комплексом фізико-хімічних методів аналізу, а саме: спектральних (методами ІЧ-, УФ- спектрофотометрії) та елементним аналізом, а їх індивідуальність хроматографічними методами.

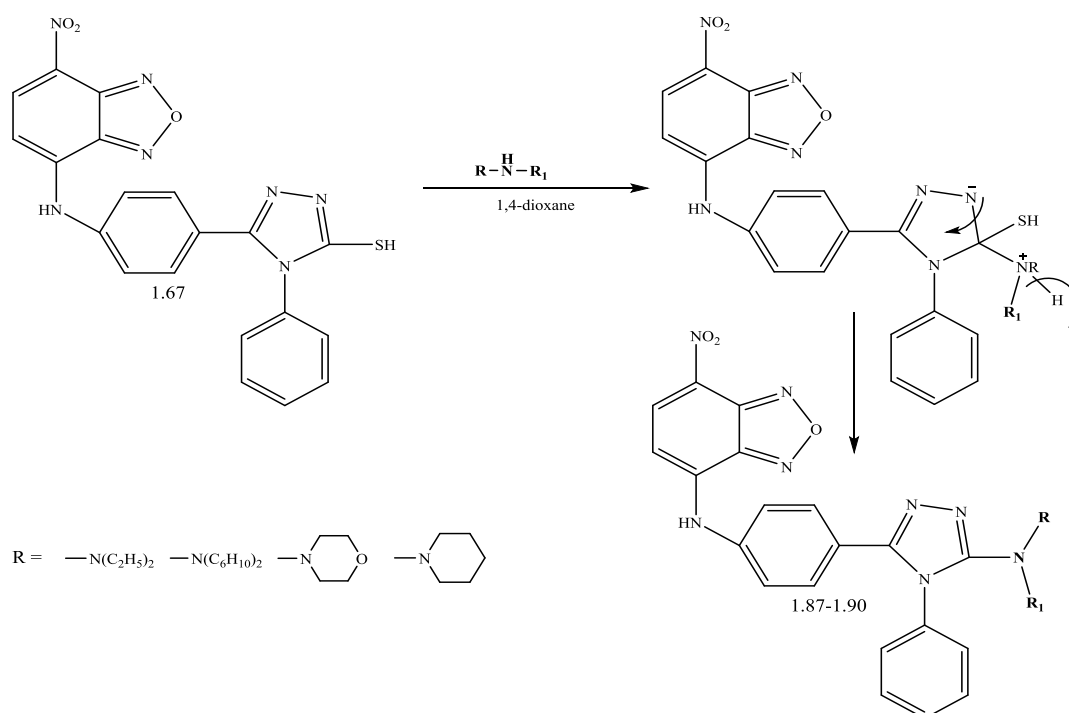


Рис. 1.23. Реакція взаємодії 5-(4-((7-нітробензо[с][1,2,5]оксадіазол-4-іл)-аміно)феніл)-4-феніл-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону з вторинними амінами

Дуже цікавим виявився синтез макроциклів похідних 4-аміно-1,2,4-тріазолів [21] реакцією взаємодії 4-аміно-3,5-димеркапто-1,2,4-тріазолів (1.91) з дибромоалканами (1.92) в результаті чого утворюється 5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфонділ))біс(4-аміно-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон) (1.93) (рис. 1.24)

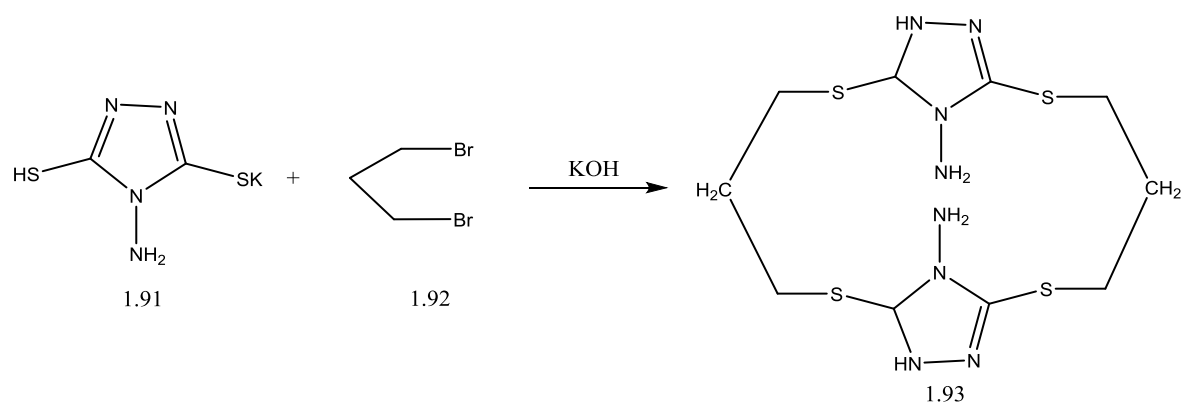


Рис. 1.24. Реакція взаємодії 4-аміно-3,5-димеркапто-1,2,4-тріазолів з дибромом алканами

При взаємодії [29] 4-гідроксибіфенілу (1.94) з етилхлороацетатом в середовищі калій карбонату в безводному ацетоні синтезовано 2-(біфеніл-4-ілокси)ацетат (1.95), котрий перетворюють на 2-(біфеніл-4-ілокси)ацетогідразид (1.96) при нагріванні з гідразин моногідратом в спиртовому середовищі. Сполука (1.96) була перетворена у відповідний тіосемикарбазид (1.97) при додаванні арил-ізотіоціанату.

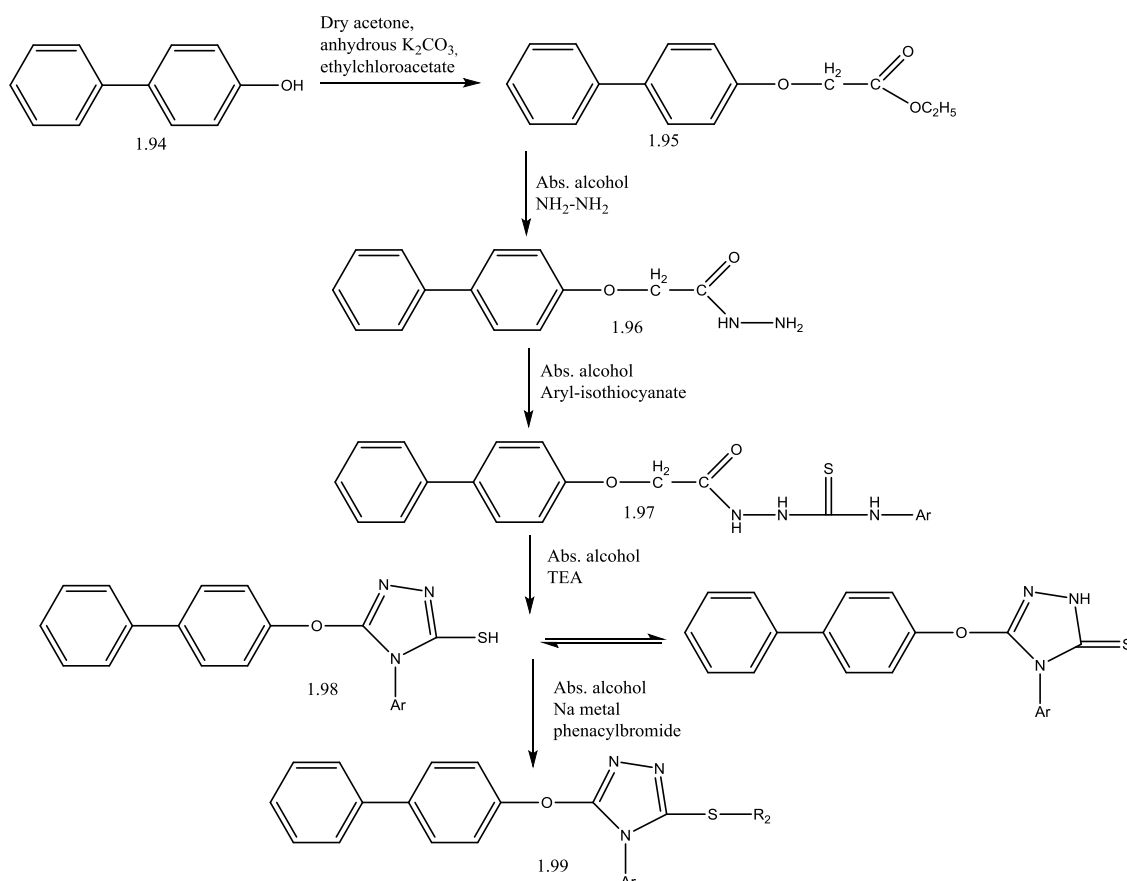


Рис. 1.25. Схема синтезу 3-меркапто-1,2,4-тріазолів та їх алкіл похідних

Тіосемикарбазид (1.97) циклізували [29] за допомогою триетиламіну в спиртовому середовищі. В результаті синтезовано 3-меркапто-1,2,4-тріазоли (1.98). В подальшому було проведено S-алкілювання 3-меркапто-1,2,4-тріазолів шляхом додавання феноцил броміду (1.99, рис. 1.25).

На схемі 1.26 представлені реакції нуклеофільного заміщення 7-хлоро-9-метилтіо-3-R-піримідо[5,4-f][1,2,4]тріазоло[3,4-b]-[1,3,4]тіадіазепінів (1.100) з натрій метоксидом та амінами з утворенням 3,7-R-R₂-9-метилтіопіримідо[5,4-f]-[1,2,4]тріазоло[3,4-b]-[1,3,4]тіадіазепінів(1.101)[30, 31](рис. 1.26).

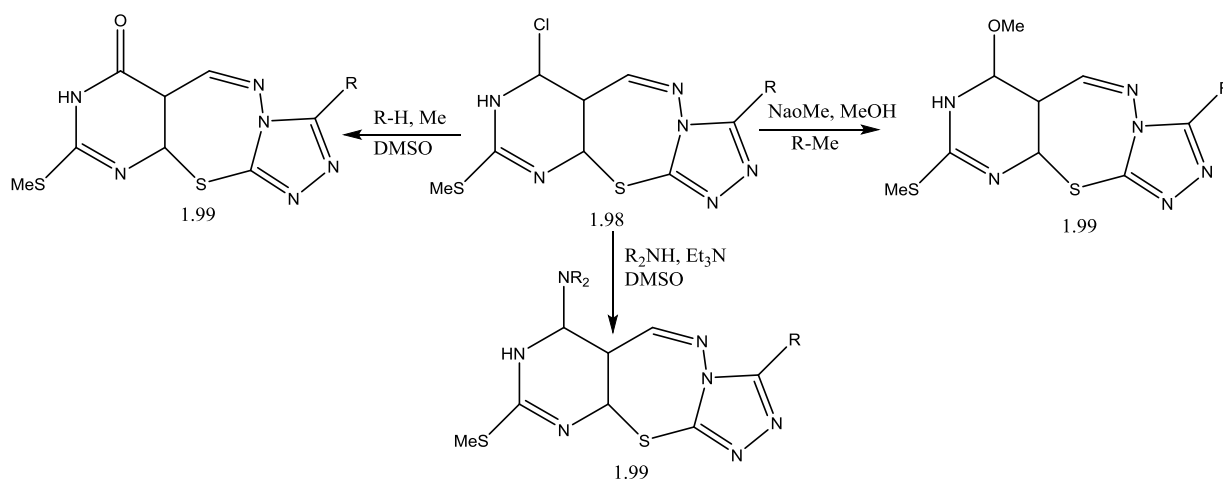


Рис. 1.26. Схема отримання 3,7-R-R₂-9-метилтіопіримідо[5,4-f][1,2,4]тріазоло[3,4-b]-[1,3,4]тіадіазепінів

Похідні 1,2,4-тріазолів (1.103-1.105), за даними літератури [32], можуть бути отримані шляхом конденсації амінотріазолу з гетероароматичними кислотами в присутності оксихлориду фосфору (рис. 1.27).

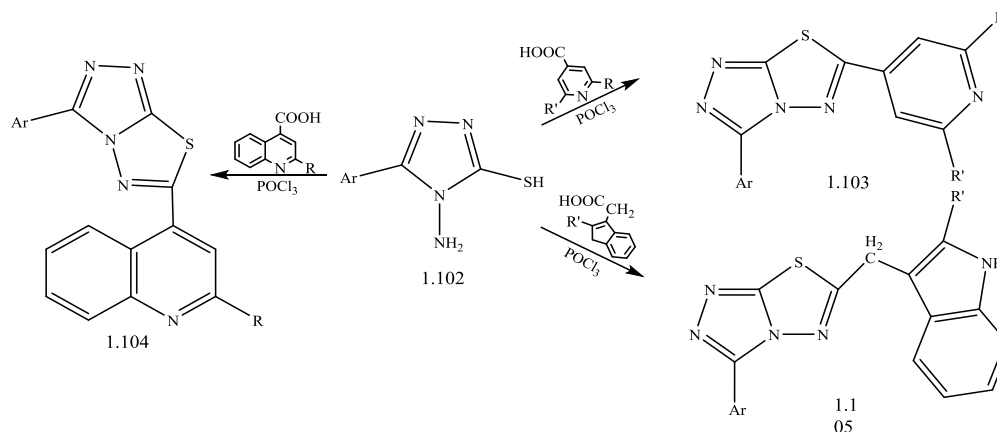


Рис. 1.27. Дослідження реакції конденсації амінотріазолу з гетероароматичними кислотами

Німецькими вченими [33] запропоновано похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолів (1.106) з протитуберкульозною дією, які отримані при взаємодії з етилбromoацетатом в середовищі триетиламіну, гідразину гідрату, CS₂ та KOH, що призводить до отримання 5-[[{(4-феніл-5-піридин-4-іл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}метил]-1,3,4-оксадіазол-2-тіолу (1.107), який при додаванні 2-(4-морфоліно)етиламіну в середовищі формальдегіду призводить до утворення 3-(((2-морфоліноетил)аміно)метил)- [[{(4-феніл-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}метил]-1,3,4-оксодіазол-2(3*H*)-тіону (1.108, рис. 1.28).

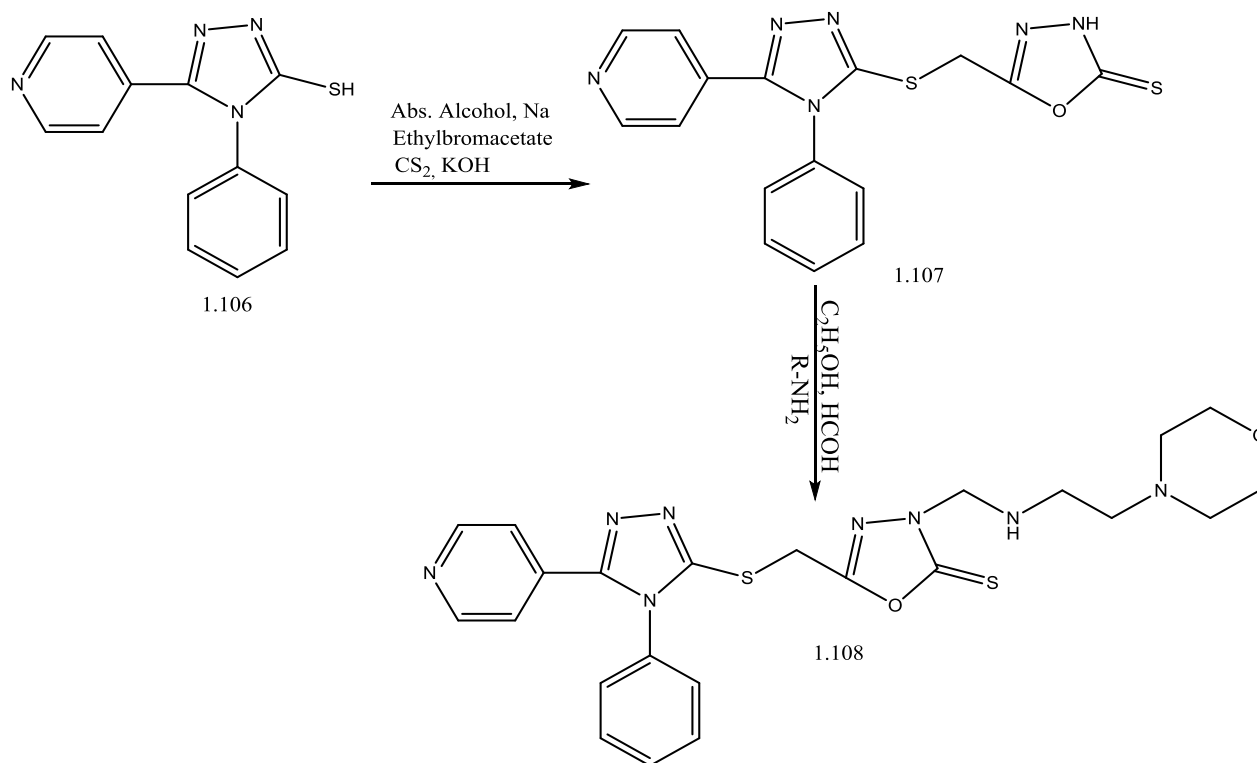


Рис. 1.28. Схема синтезу та перетворень 5-[[{(4-феніл-5-піридин-4-іл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}метил]-1,3,4-оксадіазол-2-тіолу

У літературі [33] наводяться дані, щодо різноманітних способів було розглянуто різноманітні способи отримання похідних 1,2,4-тріазолів. При взаємодії бензоїлдогідразону йодиду (1.109) та фенілізотіоціанату (1.110) було синтезовано 2-бензоїл-*N*-фенілгідразинкарботіоамід (1.111), який циклізували за допомогою натрій гідроксиду. В результаті отримано 3,4-дифеніл-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіон (1.112, рис. 1.29).

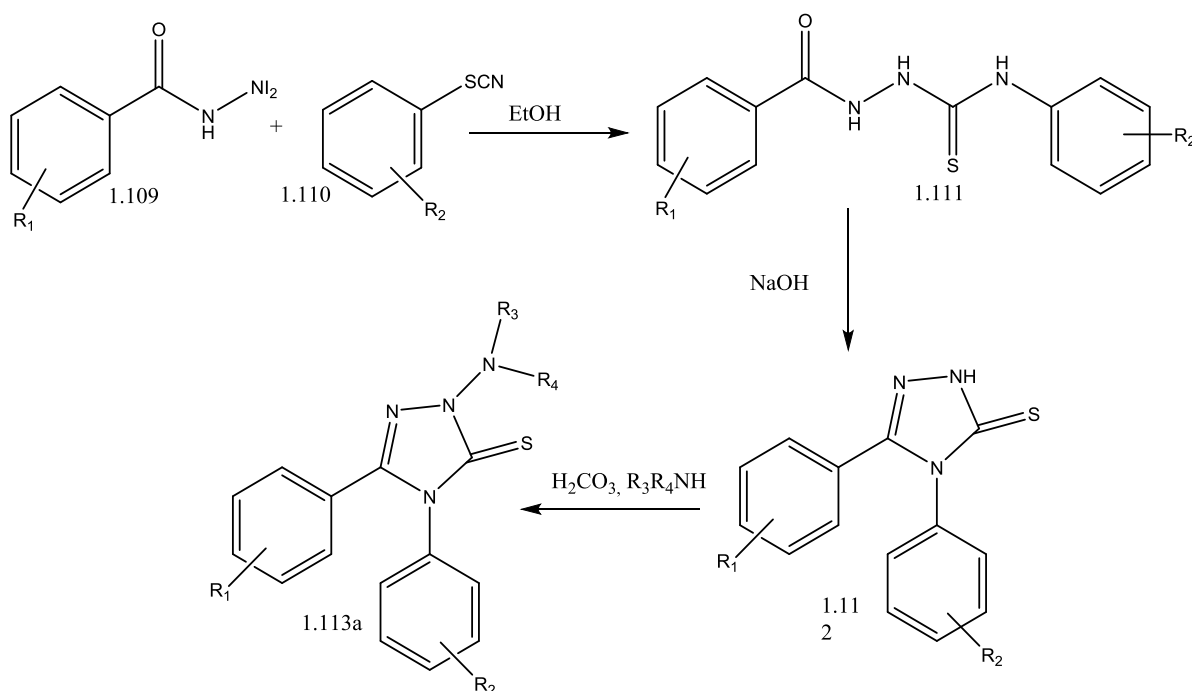


Рис. 1.29. Отримання 3,4-дифеніл-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіонів

1.3 Біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу

Широке застосування похідних 1,2,4-тріазолу у сучасній медичній та фармацевтичній практиці підкреслює інтерес вітчизняних та закордонних вчених щодо вивчення біологічної дії синтетичних структурних аналогів даної гетероциклічної системи. Чимало лікарських препаратів знайшли своє місце на українському та навіть світовому фармацевтичному ринку. Зокрема широко застосовуються препарати, похідні 1,2,4-тріазолу в якості протигрибкових, антидепресивних, протиракових, нейро- та гепатопротекторних засобів [1].

Багато робіт, присвячених дослідженню похідних 1,2,4-тріазолу висвітлює велику кількість потенційних біологічно активних молекул, що мають широкий спектр дії та при цьому досить низькі показники гострої токсичності. Та не зважаючи на велику кількість науково-дослідницьких праць не всі синтезовані речовини впроваджені в медичну практику, тому узагальнення матеріалу, стосовно досліджень біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу було поставлено за мету.

Проаналізувавши комбінаторну бібліотеку, створену за декілька десятиріч, була здійснена спроба узагальнення результатів досліджень, що дала змогу встановити вплив наявності та характеру замісників як по 1,2,4-тріазоловому циклу, так і по атомам функціональних груп на фармакологічну активність. Результати дослідження синтетичних та біологічних властивостей раніш синтезованих сполук узагальнені в монографії [1].

За даними літературних джерел [34] препарати, похідні 1,2,4-тріазолу проявляють ріст стимулюючу активність, що дає змогу використання структурних аналогів даної гетероциклічної системи для підвищення росту лікарських рослин. Також чимала кількість робіт присвячена використанню похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолів у ветеринарній медицині [35-41]. При цьому слід відзначити, що вітчизняні оригінальні засоби «Авесстим» та «Трифузол», впроваджені у ветеринарну промисловість.

Останнім часом з'являється все більше інформації стосовно притаманності похідним 1,2,4-тріазолу рецепторного впливу [42-65], зокрема їх використання в якості селективних антагоністів аденозинових та ендотелінових [50-53], ангіотензинових, С-МЕТ, опіоїдних, канабіноїдних [55-57] рецепторів, інгібіторів дипептидилпептидази, металопротеїнази, гліколідаз печінки, тірозінази, циклооксигенази, цистеїнпротеази [58-65].

Відомо, що, похідні 1,2,4-тріазолу знаходять своє застосування в якості протимікробних та протигрибкових агентів. Проаналізувавши літературні джерела [66-75], було встановлено, що протимікробну та протигрибкову активність здебільш проявляють 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіони [69-73], їх -алкіл, -арил, -гетерил заміщені, 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти, їх солі, складні естери, аміди, гідразиди та ілідензаміщені [71, 72]. Також авторами [72, 73] зазначається, що перспективні в плані пошуку протимікробних, та протигрибкових засобів є похідні 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду, та S-похідні 3-(морфолінометилен)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолів.

Знайдена інформація, присвячена дослідженню антипіретичної активності похідних 1,2,4-тріазолу [76-78]. Так за свідченнями авторів [76] було встановлено, що перспективними в плані пошуку речовин з потенційною жарознижуючою дією є 3-алкілтіо-5-R-1,2,4-тріазоли. Також антипіретичний ефект здатні проявляти сполуки, що містять гідразидну групу [78, 79], якими є гідразиди 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетних кислот.

Значна увага вчених припадає на дослідження актопротекторної дії похідних 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів [80-88]. За свідченнями авторів [80-82] 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетні кислоти, їх солі, естери та амідни проявляють виражену актопротекторну дію. Також актопротекторну активність здатні проявляти 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіони [83], та їх S-похідні [83-85].

Авторами [89-96] зазначено, що похідним 1,2,4-тріазолу, наряду з актопротекторною дією, також притаманна антиоксидантна [89-91] та антигіпоксична [92-96] активності. Виходячи з вищенаведеного доцільно зазначити, що серед сполук, похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолу є речовини, що мають виражену нейропротекторну дію [1, 2, 4].

Похідним 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів притаманний також вплив на центральну нервову систему. Так серед проаналізованих літературних джерел знайдені відомості, стосовно нейролептичної [97-99], анксиолітичної [100-103] та депримууючої дії сполук [104].

Серед проаналізованих літературних джерел присутня інформація, щодо кардіопротективної дії сполук [105-110]. Також загальновідомим фактом є використання у світовій медичній практиці діуретичних засобів в комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності. Тому були проаналізовані літературні дані, стосовно діуретичної активності 3-тіо-4-R-5-R₁-1,2,4-тріазолів [111-114].

Також у літературі присутні дані, стосовно досліджень антидепресивної активності сполук. Автори [116, 117] виявили, що 5-фурилзаміщеним 3-тіо-4-R-1,2,4-тріазолів притаманна виражена антидепресивна дія.

На сучасному фармацевтичному ринку чималу значимість мають препарати з протизапальною та анальгетичною дією. Інтерес до вивчення сполук, що проявляють дані види активності обумовлений перш за все пошуком молекул з меншою токсичністю, та імпортозаміщенням закордонних брендovаних препаратів, оскільки через їх високу ціну вони не завжди доступні для вітчизняних споживачів. Аналіз літературних джерел показав, що похідні 3-тіо-4-*R*-5-*R*₁-1,2,4-тріазолів також проявляють протизапальну [115, 118] та анальгетичну [119-123] активності.

Також аналіз літературних джерел показав, що 3-тіо-4-*R*-5-*R*₁-1,2,4-тріазоли та їх структурні аналоги можуть використовуватись при комплексному лікуванні ожиріння, цукрового діабету та гепатиту, оскільки даним сполукам притаманна гіпоглікемічна [124], гіполіпідемічна [125-140], та гепатопротекторна активності [141, 142].

Проте, виходячи з огляду літературних джерел, недостатньо вивчені реакції алкілування похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5,-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів галогеналканами, хлорацетонітрилом, перетворення за участю нітрильної групи, а також умови селективного окиснення, солеутворення, конденсації. Також доцільно дослідити фізико-хімічні параметри синтезованих структур, а саме встановити кислотно-основні характеристики сполук катіонно-аніонної будови, визначити значення величин адсорбції для гомологічного ряду 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5,-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів, визначити кількісний вміст таутомерних форм у 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Літературні джерела майже не містять інформації стосовно біологічної активності метоксифенільних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону.

Все вищезазначене, а також чимало інших питань і становили предмет та задачі дослідження.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ В РЯДУ
5-(2-, 3-, 4-МЕТОКСИФЕНІЛ, 3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-
ТІОНІВ

Похідні 1,2,4-тріазолу викликають зацікавленість в плані пошуку біологічно активних речовин. Серед похідних даного класу впроваджені в медичну практику та успішно застосовуються лікарські засоби для лікування патологій різного генезу, зокрема в якості протипухлинних (летрозол, анастрозол), антиоксидантного та гепатопротекторного (тіотриазолін), противірусного (рибавірин), антидепресивного (тразадон) препаратів, тощо.

Аналіз літератури показав [1-9], що найбільш реакційно здатними є похідні 1,2,4-тріазолу, що містять в своєму складі атом двовалентного Сульфору, крім того, речовинам синтезованим на основі 1,2,4-тріазол-3-тіону притаманні антиоксидантні та антиішемічні властивості. Проведений літературний аналіз [1-9, 34-141] доводить припущення, що найбільш високі показники біологічної активності притаманні похідним 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять замісники ароматичного і гетероциклічного характеру.

Враховуючи проаналізовані джерела, для вивчення синтетичних, фізико-хімічних властивостей, подальших перетворень задля пошуку біологічно активних сполук та встановлення зв'язку «будова-біологічна дія» ми вважали доцільним дослідити поєднання в одній молекулі 3-тіо-1,2,4-тріазольний і 2-, 3-, 4-метоксифенільний або 3,4,5-триметоксифенільний фрагменти.

2.1 Ресинтез та вивчення таутомерних форм 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 [6, 7] через проміжні стадії синтезу естерів

2-, 3-, 4-метокси- чи 3,4,5-триметоксибензойних кислот (2.5-2.8). Етерифікацію кислот (2.1-2.4) бутиловим спиртом проводили при наявності каталітичної кількості кислоти сульфатної (рис. 2.1) [6, 7].

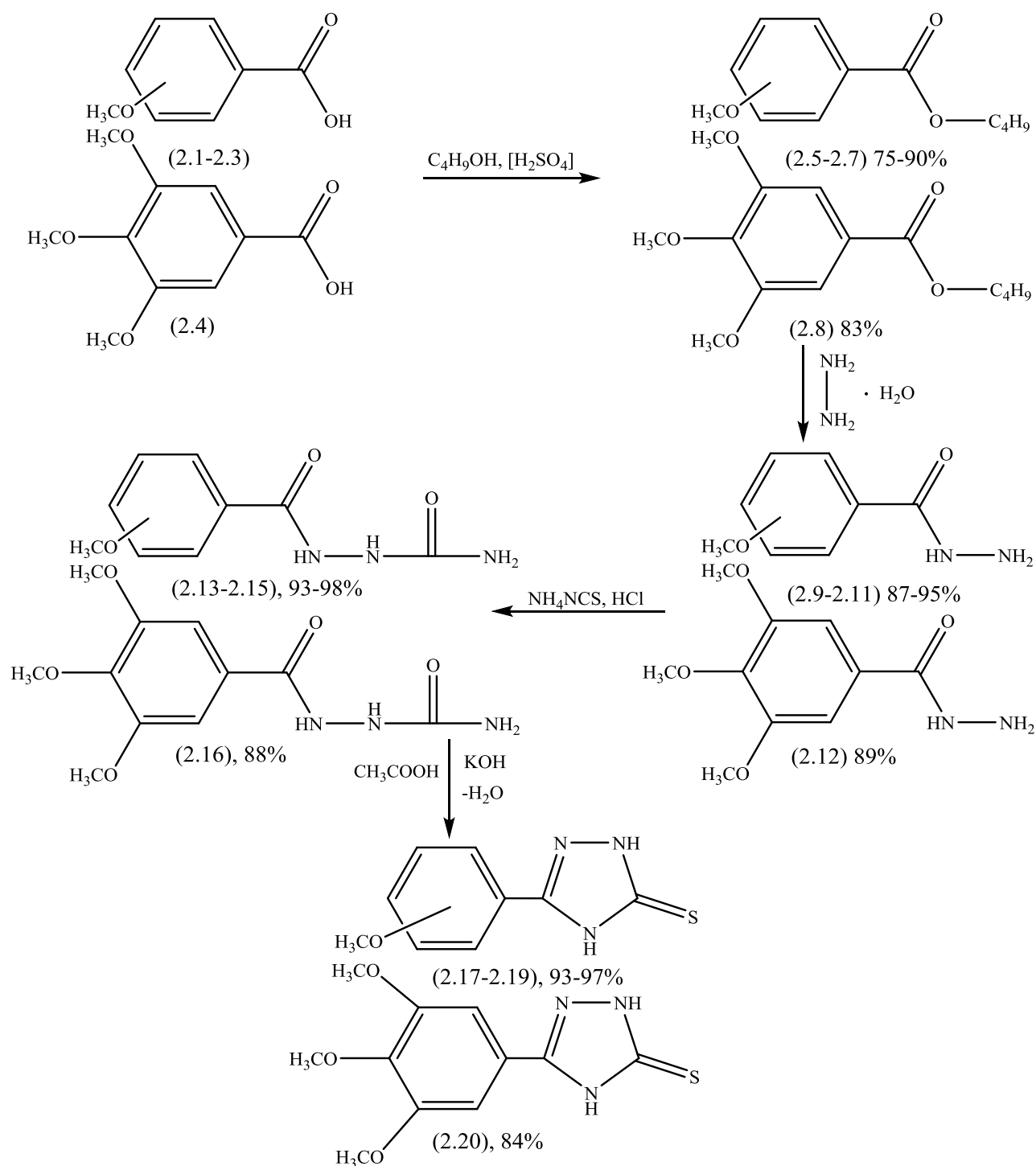


Рис. 2.1. Схема отримання 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.20)

На другому етапі синтетичних досліджень під дією водного розчину гідразину в спиртовому середовищі естери 2.5-2.8 були перетворені у відповідні

гідразида (сполуки 2.9-2.12, рис. 2.1). В подальшому при взаємодії гідразидів 2-, 3-, 4-метоксибензойних та 3,4,5-триметоксибензойної кислот (2.9-2.12) з аммоній тiocіанатом в кислому середовищі були отримані відповідні 2-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)гідразинокарботіоаміди (сполуки 2.13-2.16), які циклізували при одногодинному нагріванні під дією двонормального водного розчину калій гідроксиду (рис. 2.1) [6, 7]. При цьому були отримані більш високі виходи 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, дод. А, табл. А.2), фізико-хімічні константи яких відповідають даним літератури [6, 7].

Для ресинтезованих тіонів проведено елементний аналіз (дод. А, табл. А.3), отримані ІЧ- (дод. А, табл. А.4, рис. 2.2) [149] та ^1H ЯМР-спектри (дод. А, табл. А.5, рис. 2.3), що використовувались в подальшому при встановленні будови нових, невідомих в літературі сполук.

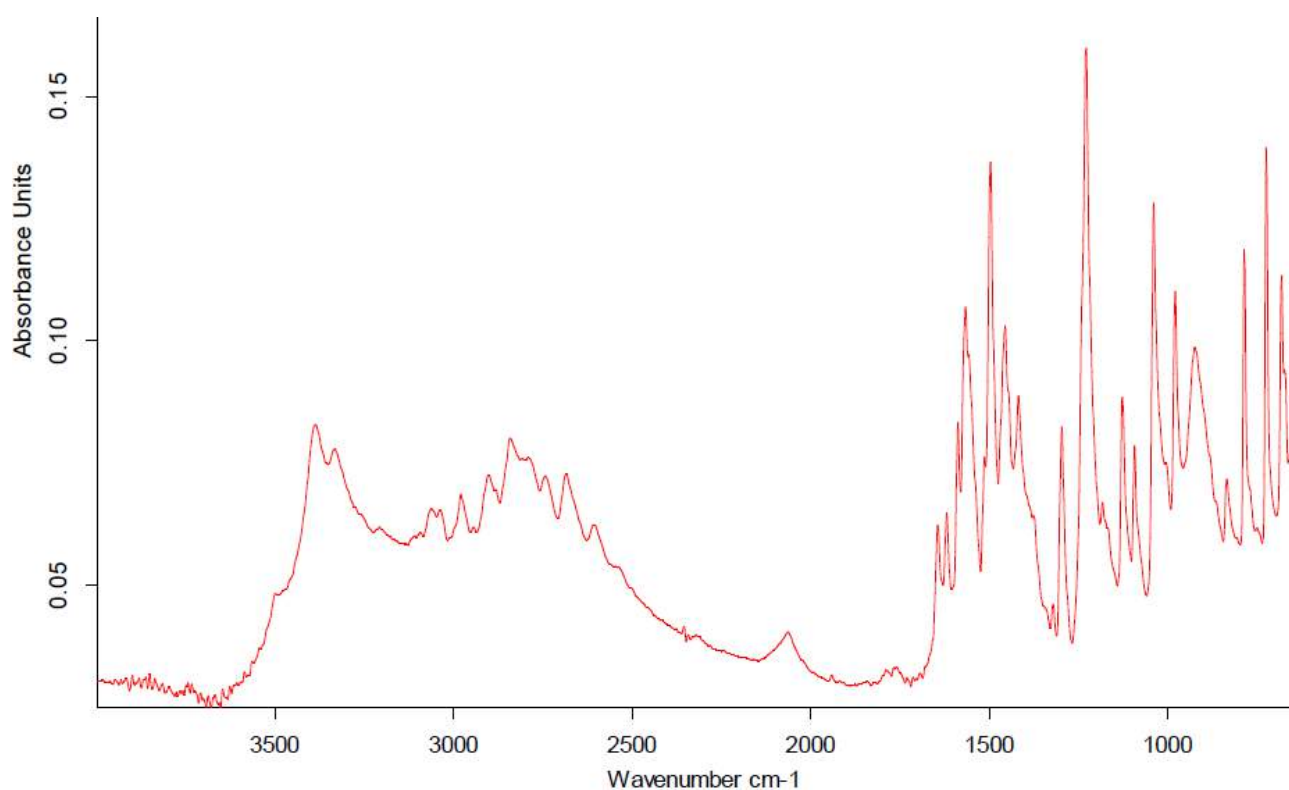


Рис. 2.2. ІЧ-спектр 5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.18)

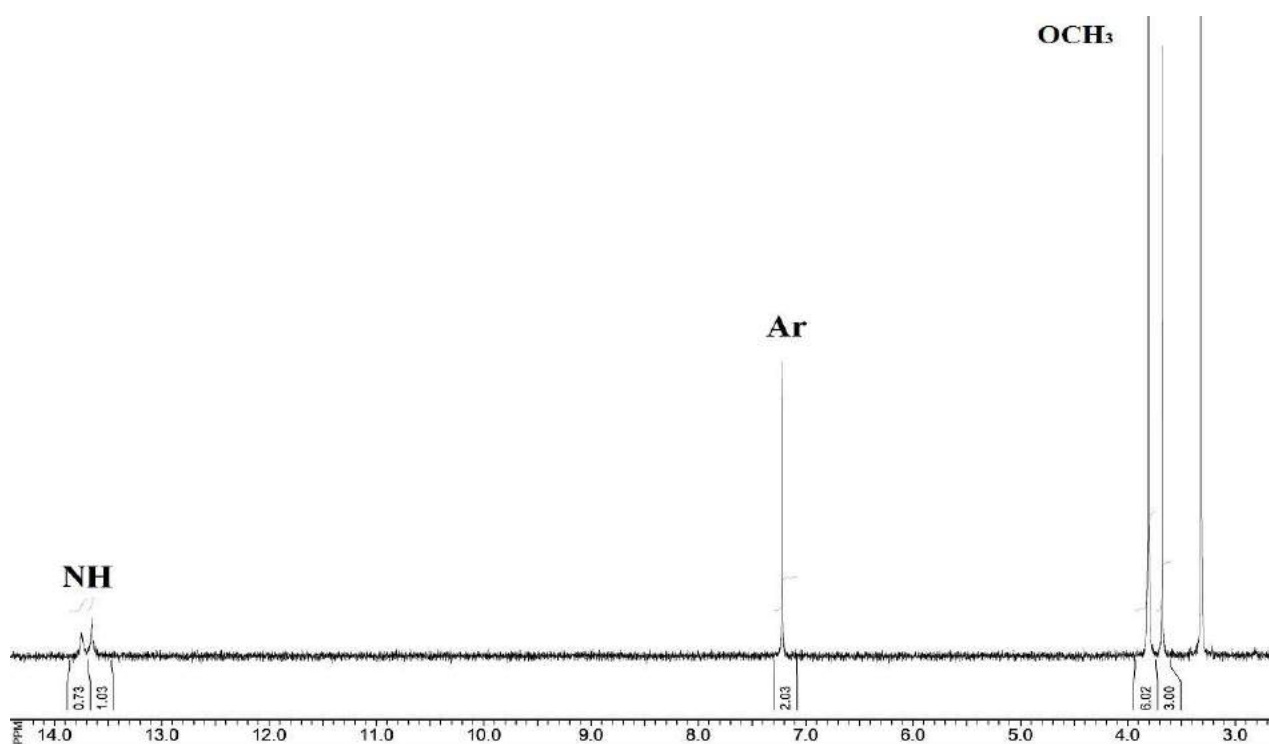


Рис. 2.3. ^1H ЯМР-спектр 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.20)

Аналіз літератури свідчить [1], що наряду з вивченням методів синтезу та подальшими перетвореннями 1,2,4-тріазол-3-тіонів дослідники приділяють значну увагу існуванню цих сполук в різних таутомерних формах. У ряді робіт з використанням квантово-хімічних методів були також розраховані енергії таутомерних переходів [1-9, 71]. Також стала відома робота [150], де автори методом рентгеноструктурного аналізу провели вивчення прототропної (азолазольної) таутомерії 3,5-дизаміщених 1,2,4-тріазолу.

Найбільш дослідженою є тіон-тіольна рівновага 3-тіо-1,2,4-тріазолів, чому присвячено велику кількість публікацій як вітчизняних [2-4, 71, 151-153], так і закордонних [154-157] вчених. Досить детальне ставлення до цього процесу пов'язане з тим, що таутомери мають різну фармакологічну активність [154]. Вивчення тіон-тіольної таутомерії проводиться авторами завдяки інтерпретації ІЧ-, УФ-, мас-спектрів відповідних сполук [2-4, 71, 151-153], в деяких випадках [154] дослідники використовували рентгеноструктурний аналіз. В роботі [71] авторами за допомогою поєднання даних хромато-мас спектрометрії, а також УФ-спектроскопії з квантово-хімічними розрахунками

відповідних молекул вперше зроблено спробу кількісно визначити таутомерні форми в 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолах. Але на думку сучасної науки використання розрахунків відносної електронегативності молекул за методом Х'юкеля не повністю підтверджує припущення щодо приналежності піків на хроматограмах до тих чи інших таутомерних форм.

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. При цьому ми вирішили провести розрахунок показника ліпофільності ($\log P$) сполук (2.17-2.19), який на нашу думку дає більш об'єктивну характеристику впливу будови таутомерних форм на час їх утримування на обернено-фазовому сорбенті.

В літературі повідомляється [71, 151, 152], що при таутомерній рівновазі в конденсованій фазі, нейтральних і кислих розчинах тіонна форма зазвичай значно домінує, в лужному розчині рівновага зміщується в бік утворення тіолу, тому розчини речовин (2.17-2.19) готували в слабко-лужному середовищі, в присутності натрій гідрокарбонату.

Теоретично 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазоли можуть існувати в п'яти таутомерних формах (рис. 2.4), в результаті чого спостерігається як азол-азольна, так і тіон-тіольна таутомерія (сполуки А, В, С та D, E). Міграція протону за участю атомів Нітрогену 1,2,4-тріазолового циклу (азол-азольні форми) не призводить до зміни гідрофільно-гідрофобних властивостей молекул, тому такі ізомери не можуть бути розділені хроматографічно.

На відміну від азол-азольної таутомерії тіон-тіольна таутомерія (рис. 2.4) призводить до зміни функціональної групи, таким чином таутомери можуть бути розділені методом ВЕРХ та детектовані на мас-спектрометрі, що і пояснює вибір методу хромато-мас спектрометрії, який дозволяє також дати кількісну оцінку таутомерних форм.

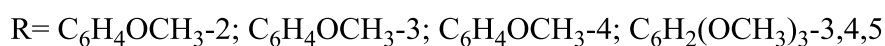
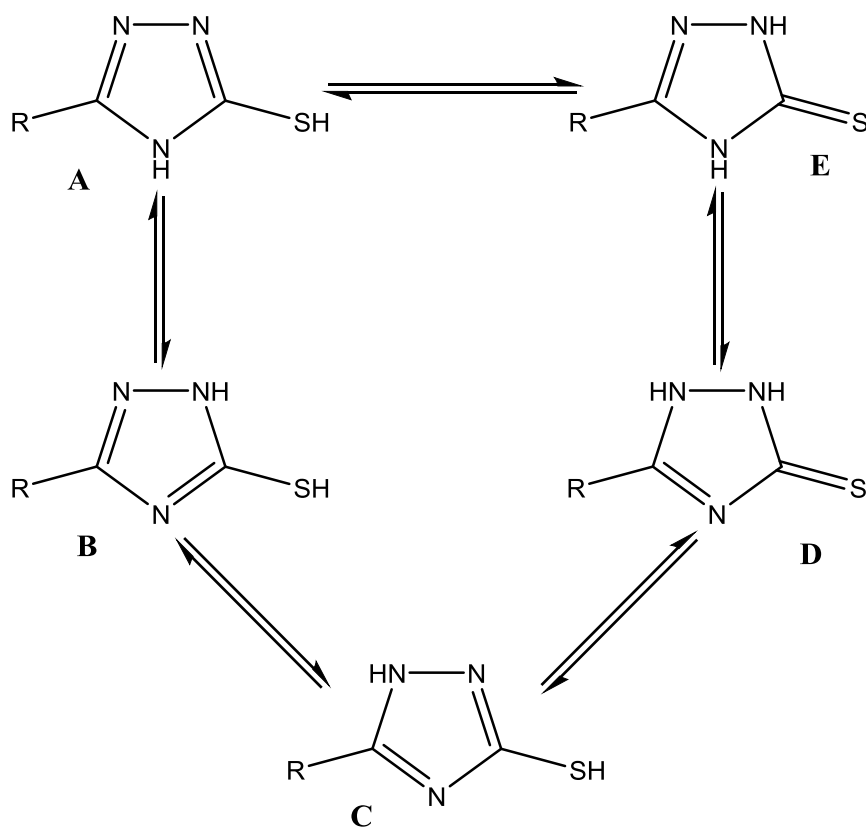


Рис. 2.4. Таутомерія 5-(метоксифеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолів

Хроматографування зразків кислот (2.1-2.4) та гідрозидів (2.9-2.12) не виявило наявності домішок різних ізомерів. При хроматографуванні 5-метоксифенільних похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолів (2.17-2.19) (м.м. 207 а.о.м.) в дуже м'яких умовах фрагментації (10 В), що найімовірніше приводило до створення тільки квазімолекулярних іонів без фрагментації ($[M+1]^+$) у кожному випадку спостерігались два піки з однаковою молекулярною масою (m/z 208) (рис. 2.6-2.8), що дає право припустити одночасну присутність досліджуваних речовин в 2-х таутомерних формах [153]. Іони 176,1 і 179,0 обумовлені диметилсульфоксидом. При цьому виявлені один основний і один мінорний пік (рис. 2.5-2.7). Із зазначеного вище можна припустити, що мажорний пік відповідає тіонній формі (а), а мінорний пік – тіольній формі (б).

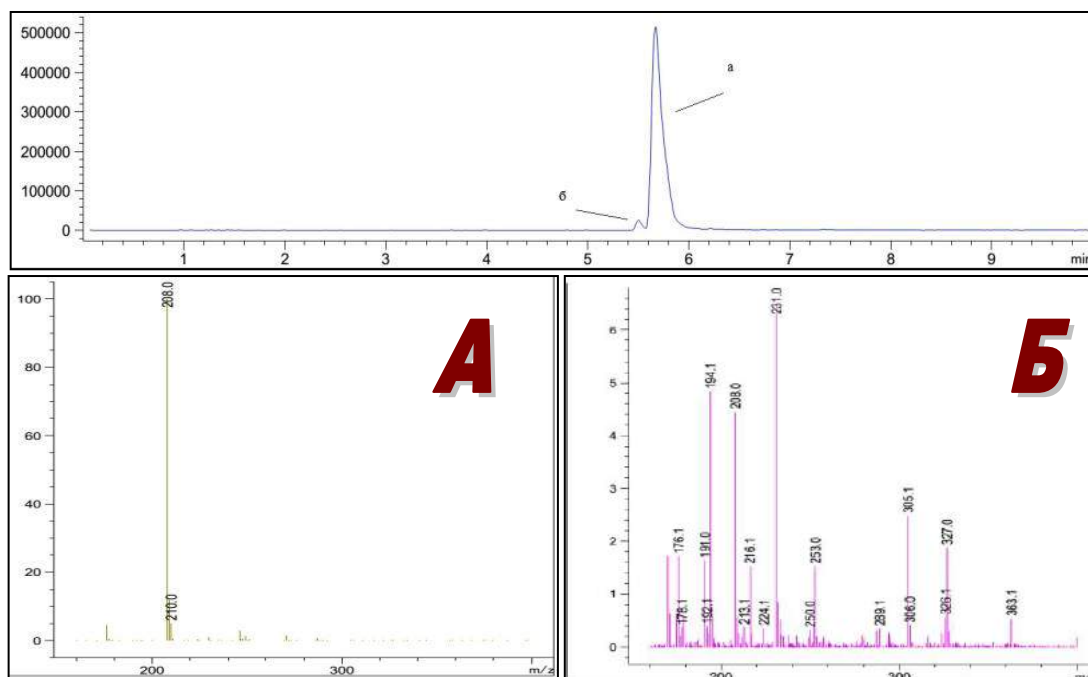


Рис. 2.5. Хроматограма 5-(2-метоксифеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолу (2.17) по $m/z = 208$ і мас-спектри форм (А) і (Б)

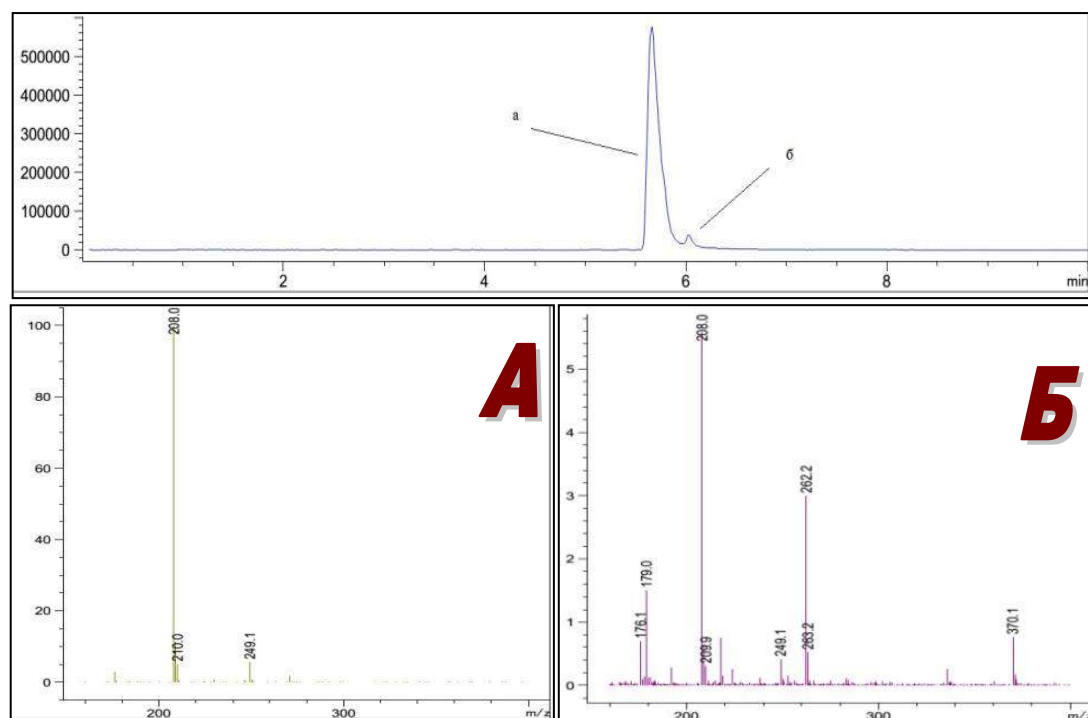


Рис. 2.6. Хроматограма 5-(3-метоксифеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолу (2.18) по $m/z = 208$ і мас-спектри форм (А) і (Б)

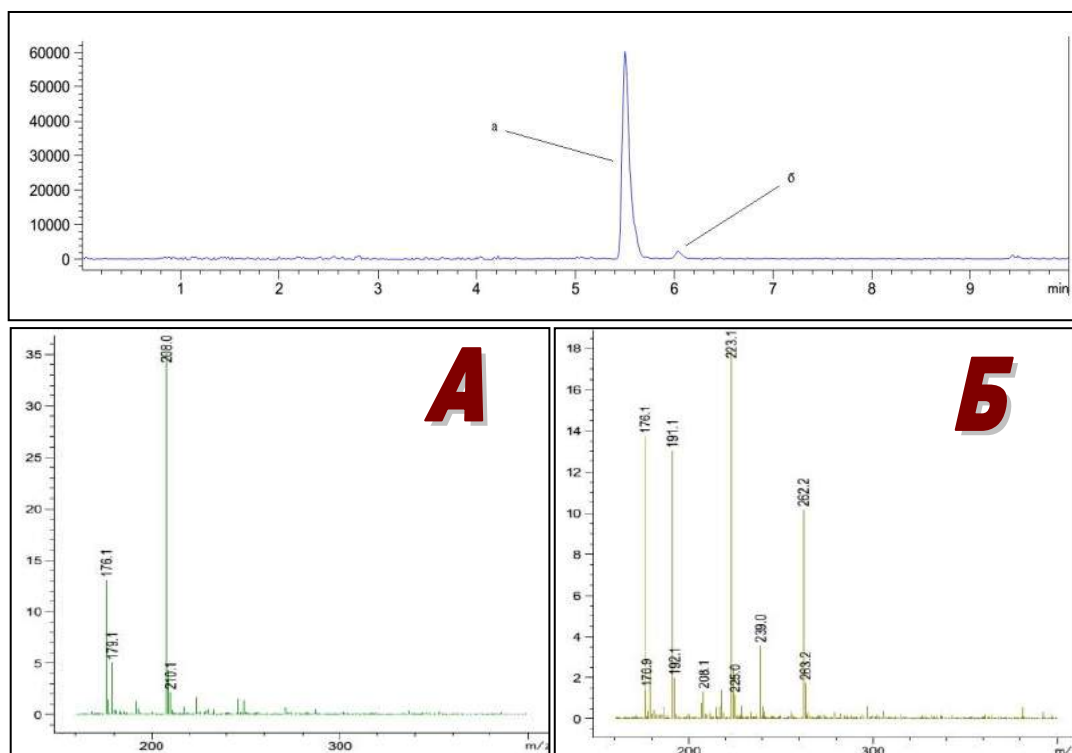


Рис. 2.7. Хроматограма 5-(4-метоксифеніл)-3-тіо-1,2,4-тріазолу (2.19) по $m/z = 208$ і мас-спектри форм (А) і (Б)

Визначення коефіцієнта ліпофільності ($\log P$) проведені з використанням комп'ютерної програми ChemSketch програмного комплексу ACDlabs, а також ChemBioOffice 13.0. Отримані результати (дод. А, табл. А.6) 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 $\log P$ тіольної 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 $2,35 \pm 0,64$ (дод. А, табл. А.6). Таким чином тіольна форма сполуки 2.17 повинна мати більший час утримування у порівнянні з речовинами 2.18, 2.19, що підтверджено експериментально (5,49 хв, 6,03 хв, дод. А, табл. А.6). Аномальні властивості виявлені для тіольної форми сполуки 2.17 також можна пояснити будовою речовини, а саме наявністю метоксигрупи в орто-положенні фенільного ядра, що завдяки високій електро негативності може взаємодіяти з 1,2,4-тріазольним фрагментом утворюючи внутрішньомолекулярний комплекс.

Спираючись на проведені розрахунки припускаємо, що тіольна форма даної сполуки має менший час утримування в порівнянні з тійною формою (5,49 хв – мінорний 5,67 хв – мажорний. дод. А, табл. А.6).

2.2 Дослідження реакції алкілування 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Відомо, що алкілтіопохідні 5-R-1,2,4-тріазолів можуть проявляти різні види біологічної активності, такі як антигіпоксична [92], кардіопротекторна [109], антипіретична [76, 159] та інші [83-85, 160, 161]. Крім того стала відома стаття прибалтійських вчених [6] в якій автори наводять методику алкілування 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів йодбутаном. Для розширення спектру біологічно активних сполук ми вирішили синтезувати ряд нових, не відомих в літературі алкіл заміщених 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону та дослідити їх фізико-хімічні властивості.

Оскільки 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіони містять водночас декілька нуклеофільних центрів (атоми Нітрогену ядра 1,2,4-тріазолового циклу та атом Сульфуру сульфгідрильної групи), додавання лугу може активувати один із них, що в свою чергу призведе до утворення відповідних N-, S-похідних, чи їх сумішей. Тому з метою обґрунтування направленості зазначених хімічних реакцій було здійснено розрахунки електронної густини на відповідних атомах сполук 2.17-2.20 за методом Х'юкеля.

Розрахунки показали (дод. А, табл. А.7), що найбільш електронегативний заряд має атом Сульфуру, тому додавання лугу призведе до утворення S-натрієвої (чи калієвої) солі і алкілування 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (2.17-2.20) можливе тільки з утворенням відповідних S-алкілпохідних.

З метою подальшого вивчення біологічної дії, та її залежності від введення в структуру ядра 1,2,4-тріазолу 2-, 3-, 4-метоксифенільних або

3,4,5-триметоксифенільного фрагменту синтезовані 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазоли (2.21-2.31, дод. А, табл. А.8).

Алкілування отриманих раніше 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 [162] в середовищі етанолу в присутності еквімолекулярної кількості луку (рис. 2.8).

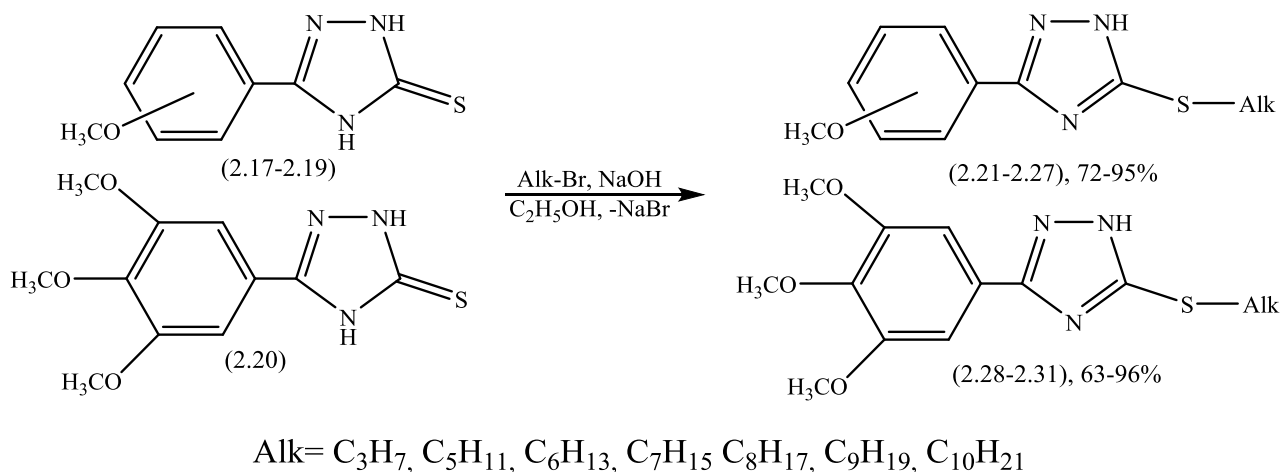


Рис. 2.8. Схема синтезу 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазолів

Отримані таким чином 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазоли (2.21-2.31, дод. А, табл. А.8) є білими (2.24, 2.28) або світло-жовтими (2.21-2.23, 2.25-2.27, 2.29-2.31), речовинами, мало розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазоли (2.21-2.31) очищені перекристалізацією з суміші етанол:вода (4:1)

Будову синтезованих сполук (2.21-2.31) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.9), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.10) та ¹Н ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.11), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.8) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів (2.13-2.23, рис. 2.9) наявні смуги поглинання -C=N –

груп у циклі при $1612-1602\text{ cm}^{-1}$, C-S-груп при $675-628\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання симетричної CH_2 -групи при $2882-2838\text{ cm}^{-1}$, асиметричної CH_2 -групи при $2945-2912\text{ cm}^{-1}$, симетричної CH_3 -групи при $2831-2826\text{ cm}^{-1}$, асиметричної CH_3 -групи $2979-2949\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання метоксигрупи в межах $2856-2769\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця в межах $1520-1476\text{ cm}^{-1}$ [149].

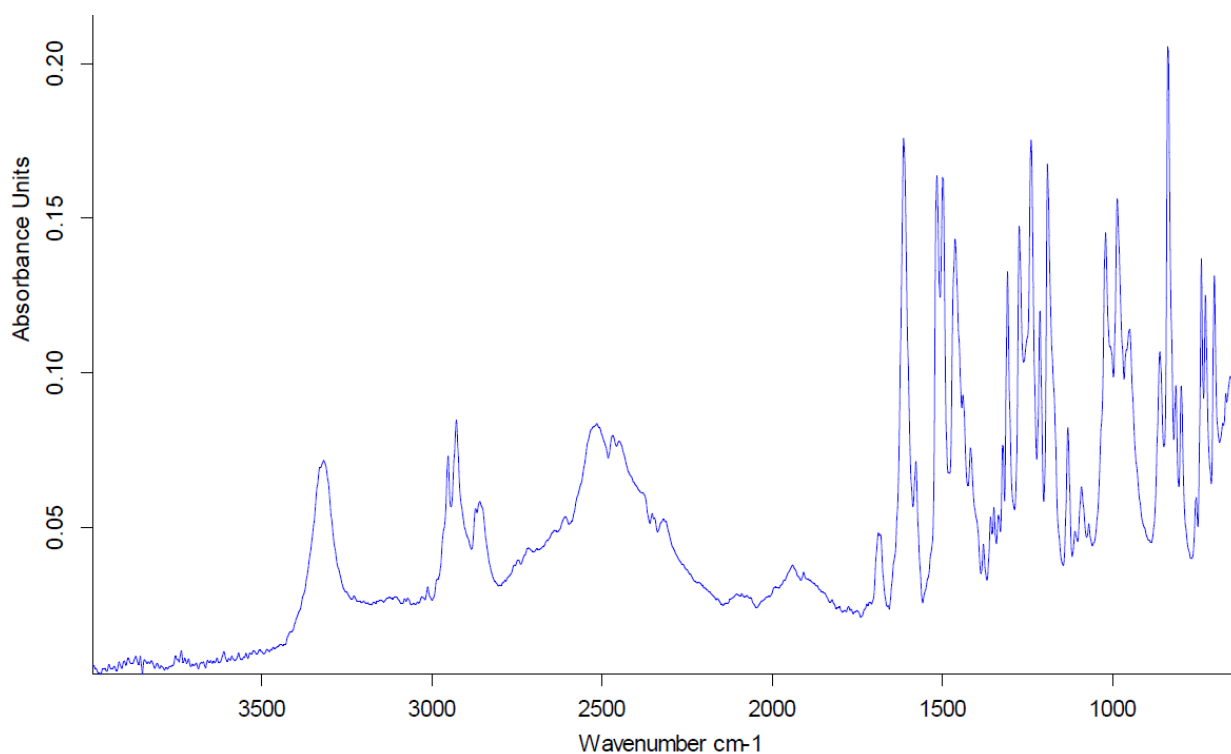


Рис. 2.9. ІЧ-спектр 3-(пропілтіо)-5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолу (2.23)

^1H ЯМР спектри 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолів характеризуються наявністю сигналів ароматичних протонів при 6.78-8.0 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.82-3.92 м.ч, триплетних сигналів CH_3 груп при 0.88-0.94 м.ч., також мультиплетних сигналів при 1.32-1.75 м.ч., що характеризують групи – CH_2 - і підтверджують проходження реакції алкілування. Також зафіксовано триплетні сигнали тіометиленової групи при 3.10-3.15 м.ч., що підтверджують правильність припущення проходження реакції алкілування саме по атому Сульфуру.

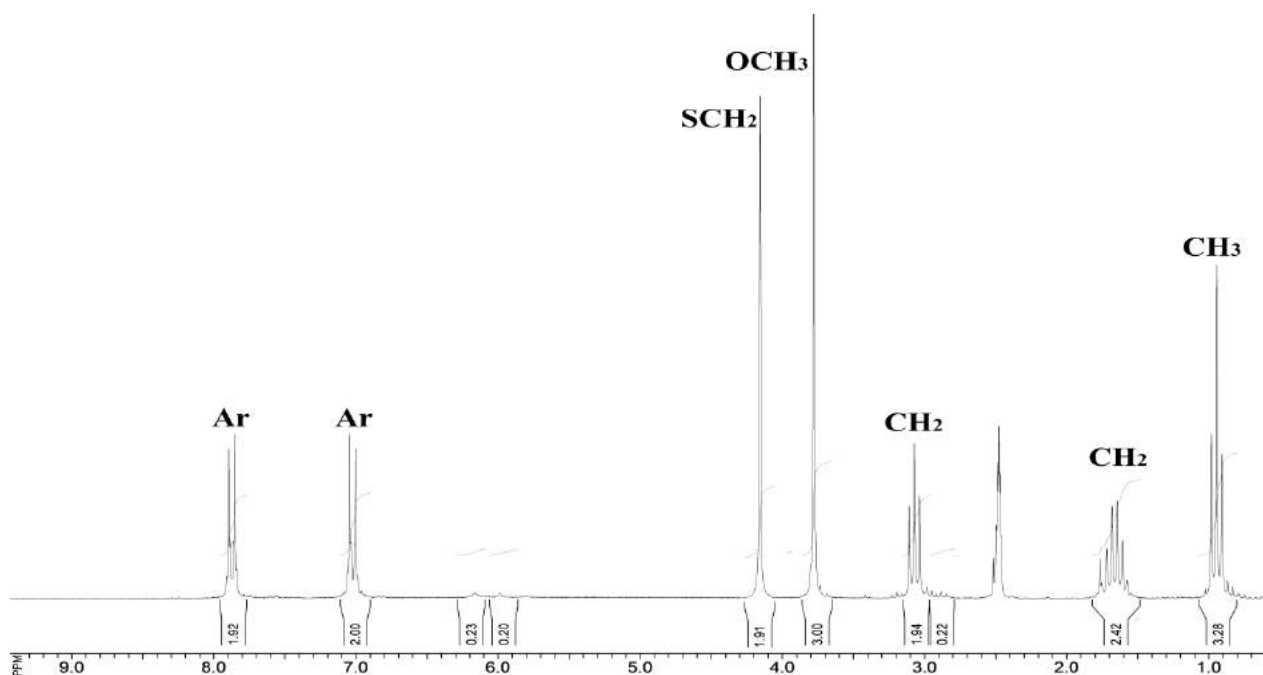


Рис. 2.10. ^1H ЯМР-спектр 3-(пропілтіо)-5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолу (2.23)

Важливим фактором відбору біологічно активних сполук для їх впровадження в медичну практику є визначення такого фізико-хімічного параметру як здатність речовини до адсорбції. В організмі людини багато процесів напряму пов'язані з поверхневими явищами, оскільки на поверхні поділу фаз постійно відбуваються процеси адсорбції, десорбції, ферментативні реакції, тощо. В організмі біологічно активні сполуки адсорбуються на біологічних мембранах та потрапляють до активних центрів шляхом пасивної дифузії. При збільшенні величини адсорбції збільшується біодоступність лікарської речовини, що як правило призводить до збільшення фармакологічної активності наряду з підвищенням токсичності сполук, що необхідно враховувати на етапі фармакологічного скринінгу. Тому динаміку підвищення або зменшення біологічної дії лікарських препаратів на організм можна прослідкувати завдяки введенню в їх структуру біологічно активних компонентів в гомологічній послідовності, що стало предметом нашого дослідження.

Для визначення здатності синтезованих речовин до адсорбції, та кореляції результатів з біологічними дослідженнями [162] було встановлено величину

поверхневої активності ряду 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл))-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 [163], що відноситься до найбільш застосовуваних та точних динамічних методів. Вимірювання проводили у вигляді підкислених водних розчинів досліджуваних сполук в різних концентраціях, у послідовності від менш до більш концентрованого. Як об'єкти дослідження використовували синтезовані 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазоли (2.21, 2.23, 2.25, 2.27, 2.28, 2.29, 2.31). Поверхневий натяг розраховували за рівнянням:

$$\sigma_x = K \cdot P_x$$

де σ_x – поверхневий натяг розчинів, н/м;

K – стала капіляру;

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

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

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

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

C – загальна концентрація розчину, моль/м³;

R – газова стала;

T – абсолютна температура;

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

Результати досліджень поверхневого натягу (дод. А, табл. А.12), величини адсорбції представлені на рис. 2.11 та 2.12.

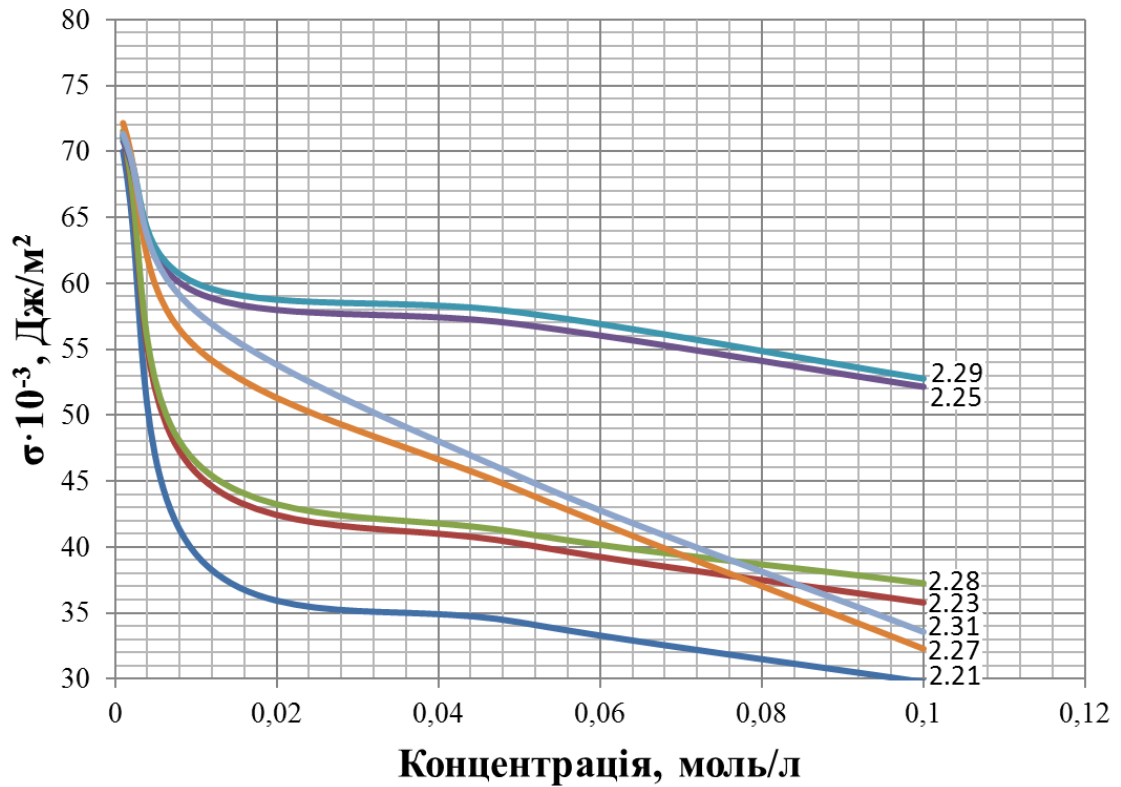


Рис. 2.11. Залежність поверхневого натягу розчинів від концентрації для сполук 2.13-2.23

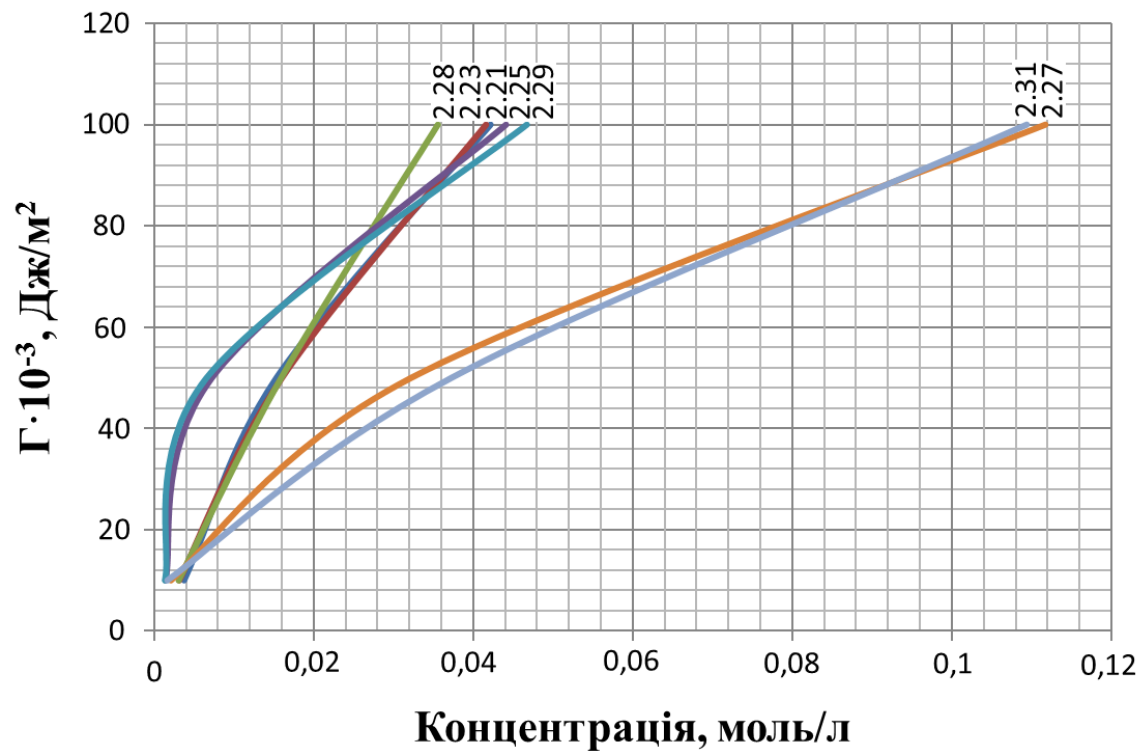


Рис. 2.12. Залежність величини адсорбції від концентрації для сполук 2.13-2.23

З наведених графіків залежності поверхневого натягу та величини адсорбції від концентрації досліджуваних сполук видно, що найбільша величина адсорбції спостерігається у сполук 2.31 та 2.27, що є 3-(децилтіо)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолом та 3-(децилтіо)-5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолом. Таким чином, результати показують, що зі збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга адсорбційна здатність речовин збільшується. Аналіз впливу довжини алкільного радикалу на показники токсичності й біологічної активності буде розглянуто в розділі IV.

2.3 Селективне окиснення 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів до 3-алкілсульфонілпохідних

Продовжуючи пошук біологічно активних речовин серед S-алкілтіопохідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.20) проведено селективне окиснення відповідних 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолів (2.21-2.23, 2.25-2.27). За даними авторів [1, 2, 147] для окиснення атому Сульфуру до VI валентного стану потребуються жорсткі окисники, такі як перманганати, концентрована кислота нітратна, суміш кислоти нітратної з надкислотами або гідроген пероксид. Без нагрівання дані окиснюючі агенти не завжди призводять до селективного окиснення атому Сульфуру до VI валентного стану, а наряду з цільовими продуктами утворюються сульфініл-похідні. При нагріванні речовин, окиснення в ізотермічних умовах супроводжується руйнуванням структур синтезованих сполук. Виходячи з вищеперерахованих фактів реакція окиснення Сульфуру проводилась при кімнатній температурі з використанням п'яти мольного надлишку розчину гідроген пероксиду в середовищі концентрованої кислоти ацетатної (рис. 2.13).

Отримані таким чином 3-алкілсульфоніл-5-R-1,2,4-тріазоли (2.32-2.37 рис. 2.13, дод. А, табл. А.13) являють собою жовті кристалічні речовини мало розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу всі

синтезовані речовини очищені перекристалізацією із суміші ацетатна кислота:вода 1:1.

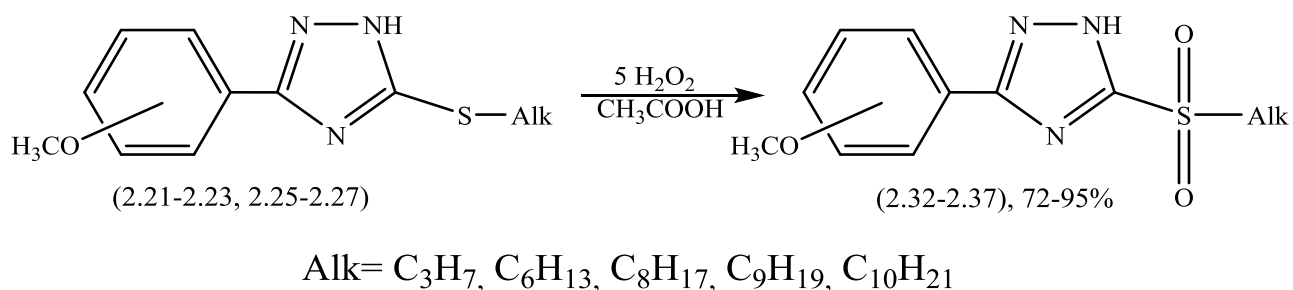


Рис. 2.13. Схема синтезу 3-алкілсульфоніл-5-R-1,2,4-тріазолів

Будову отриманих речовин (2.32-2.40) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.14), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.15) та ¹Н ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.16), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.13) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

Аналізуючи ІЧ-спектри сполук (2.32-2.37), слід відзначити наявність в них смуг поглинання в інтервалах 1150-1112см⁻¹, що свідчать про наявність у структурі молекул R₂SO₂-груп [149].

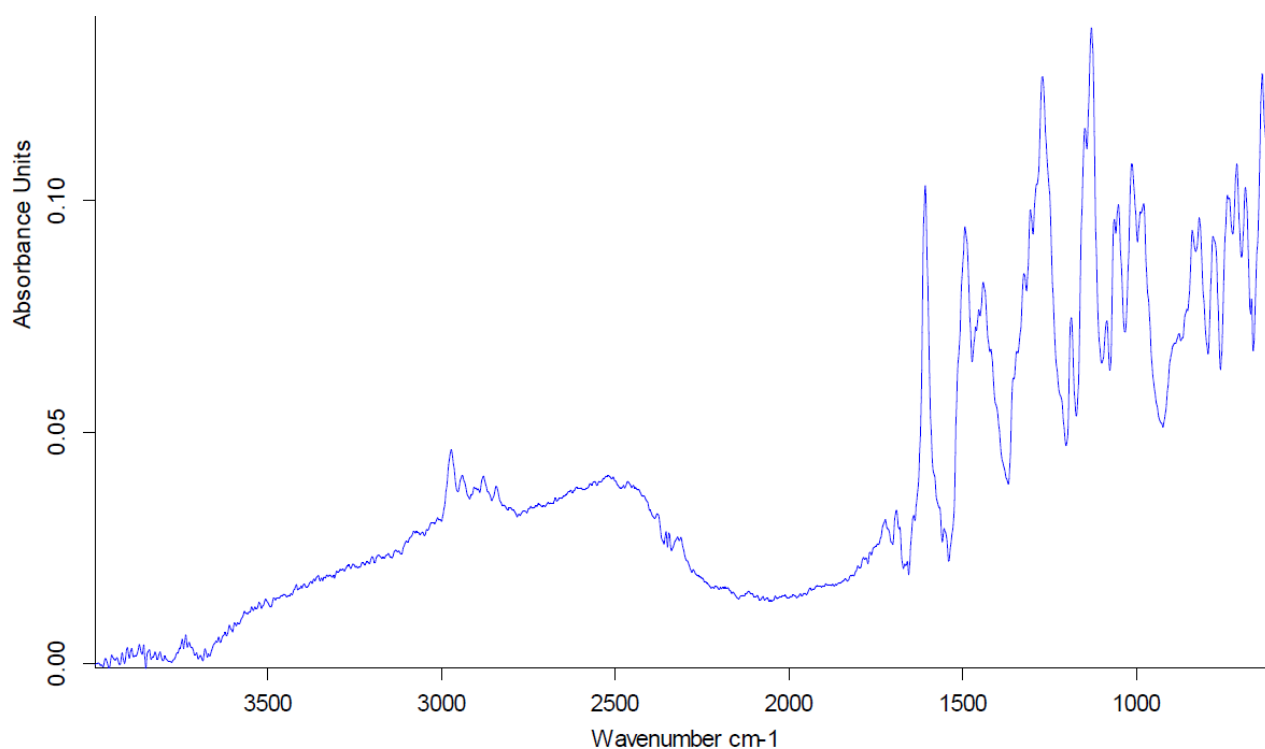


Рис. 2.14. ^{13}C -спектр 3-(пропілсульфо)-5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолу (2.34)

^1H ЯМР спектри 3-алкілсульфоніл-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазолів(2.32-2.37) характеризуються наявністю сигналів ароматичних протонів при 6.90-7.92 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.79-3.87 м.ч, триплетних сигналів CH_3 груп при 0.82-0.95 м.ч., також мультиплетних сигналів при 1.29-1.46 м.ч., що характеризують групи $-\text{CH}_2-$. Синглетні сигнали сульфометиленової групи зафіксовано групи при 3.10-3.18 м.ч. Аналіз ^1H ЯМР спектрів підтверджує збереження цілісності структури сполук при їх окисненні гідроген пероксидом.

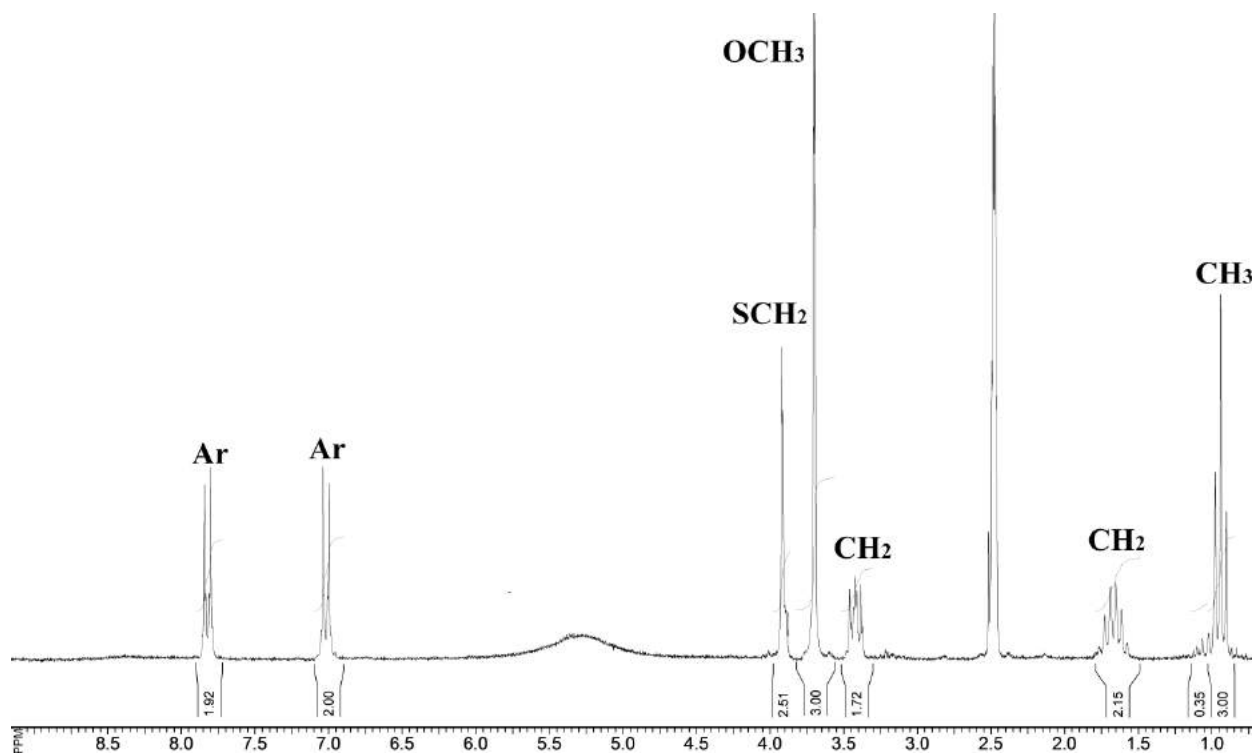


Рис. 2.15. ^1H ЯМР-спектр 3-(пропілсульфо)-5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолу (2.34)

2.4 Синтез і будова 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів та їх подальше перетворення до відповідних етилхлоридів

Проаналізувавши роботи вчених [1-4] було виявлено, що алкілування етиленхлоргідрином структур гетероциклічного та ароматичного характеру,

зокрема похідних ядра 1,2,4-тріазолу, зазвичай призводить до підвищення біологічної дії. Крім того 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етаноли в подальшому можуть бути перетворенні у відповідні галогенопохідні, що в свою чергу може також призвести до підвищення фармакологічного ефекту, або до прояву іншої біологічної активності на скринінгових моделях. З метою розширення спектра 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 алкілювання етиленхлоргідрином. Реакцію проводили в середовищі диметилформаміду з додаванням еквімолярної кількості натрій гідроксиду (рис. 2.16). Отримані таким чином 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-етаноли (2.38-2.41, дод. А, табл. А.17) є білими кристалічними сполуками, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках та розчинах лугів.

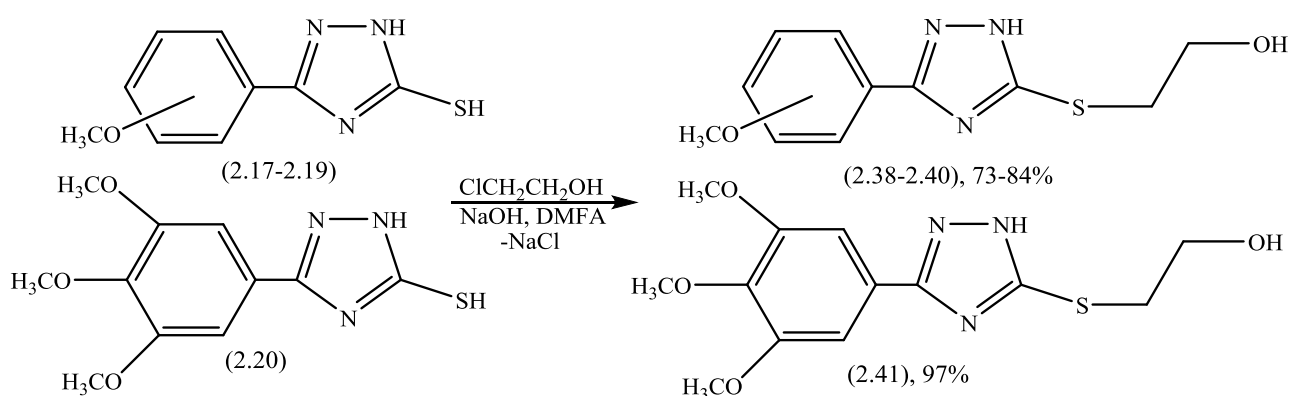


Рис. 2.16. Синтез 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів (2.38-2.41)

Для аналізу 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етаноли (2.38-2.41) очищені перекристалізацією з суміші ДМФА:вода (5:1)

Будову отриманих речовин (2.38-2.41) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.18), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.19) та ПМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.20), а їх

індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.17) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

При дослідженні ІЧ-спектрів сполук (2.38-2.41, дод. А, табл. А.19) характеризувались наявністю смуг поглинання -C=N – груп у циклі при 1451-1433 cm^{-1} , C-S -груп при 798-779 cm^{-1} , смугами поглинання ароматичного кільця в межах 1502-1498 та смуги поглинання C-OH в межах 3555-3510 [149].

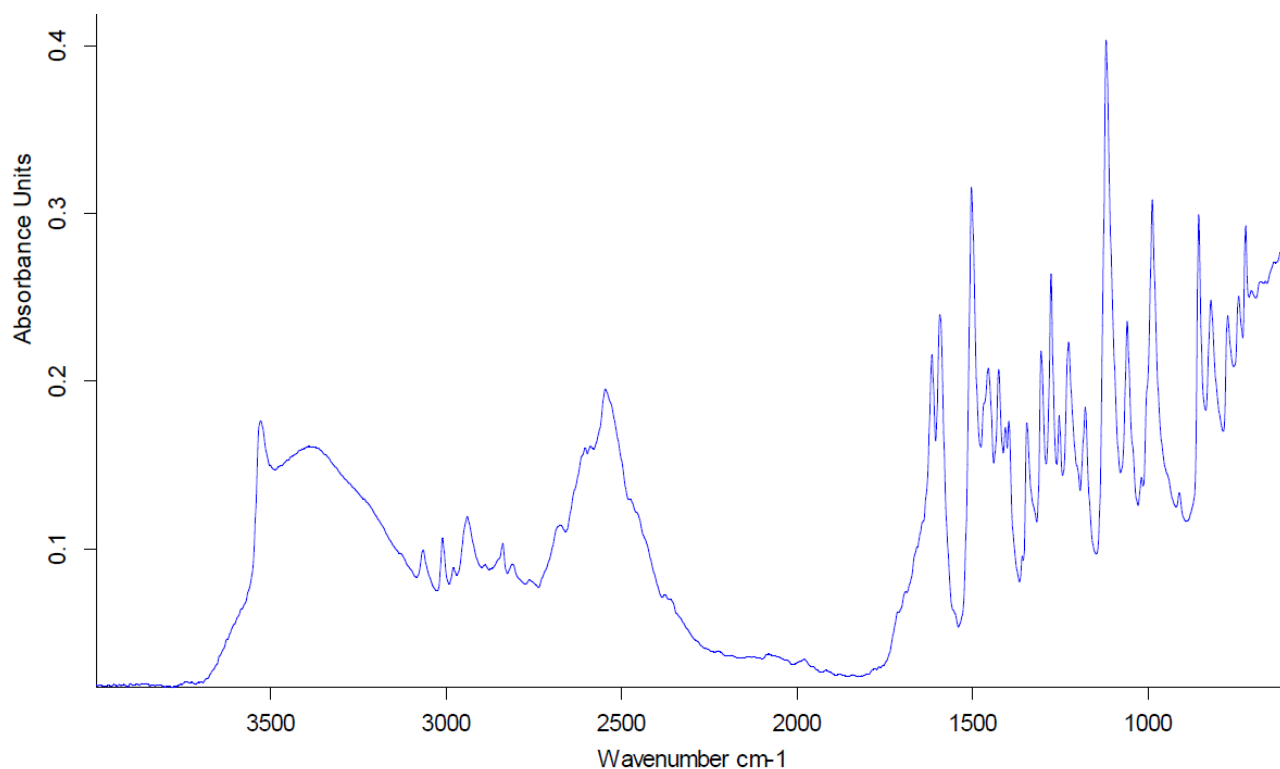


Рис. 2.17. ІЧ-спектр 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілії)етанолу (2.41)

^1H ЯМР-спектри сполук 2.38-2.41 (дод. А, табл. А.20) характеризуються наявністю синглетних сигналів тіометиленової та метиленової груп при значеннях 3.20-4.55 м.ч., також присутні синглетні сигнали в діапазоні значень 3.80-4.00 м.ч., що свідчать про наявність в структурі синтезованих сполук метоксигруп. Крім того всім синтезованим сполукам характерна наявність ароматичних протонів при 6.90-8.00 м.ч. Сигнали протонів гідрокси груп не виявлені, що можна пояснити їх обмінними властивостями з розчинником [149].

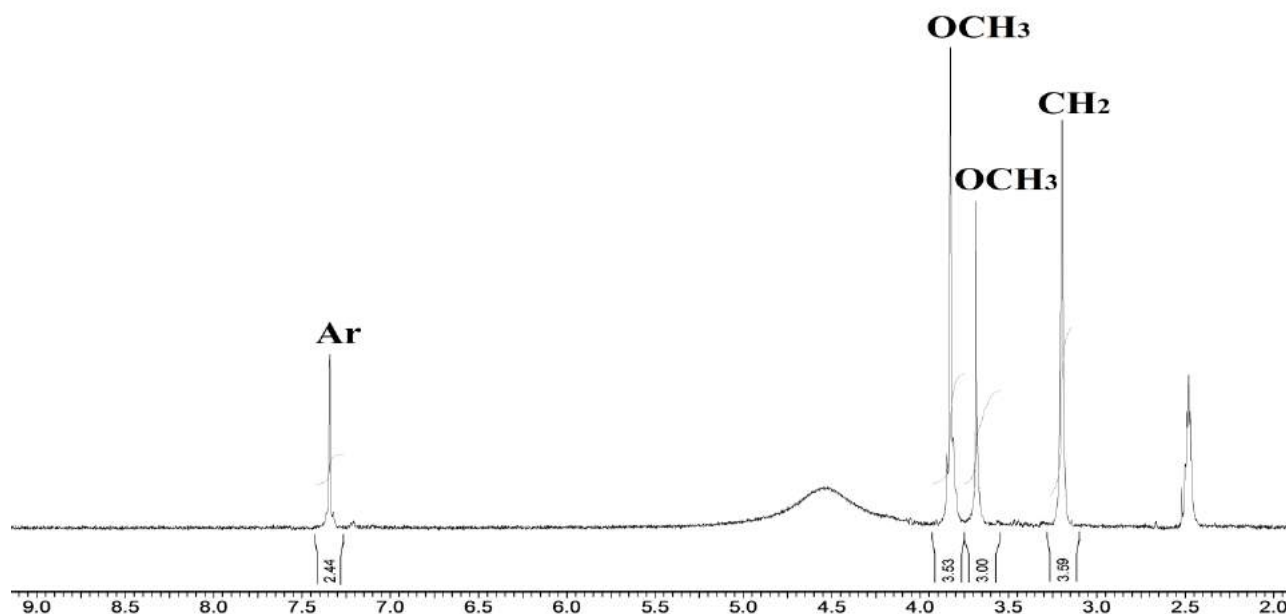


Рис. 2.18. ^1H ЯМР-спектр 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолу (2.41)

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 та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлориди (2.42-2.45). Реакцію заміни гідроксильної групи на атом Хлору було проведено кип'ятінням сполук 2.38-2.41 в тіоніл хлориді, з подальшим випаровуванням розчинника. Отримані таким чином 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-етилхлориди (2.42-2.45 рис. 2.19 дод. А, табл. А.17) є жовтими кристалічними речовинами, малорозчинні у воді, добре розчинні в розчинах лугів та органічних розчинниках. Для подальшого аналізу сполуки (2.42-2.45) були очищені перекристалізацією із суміші диметилформамід: вода, взятих у пропорції (5:1).

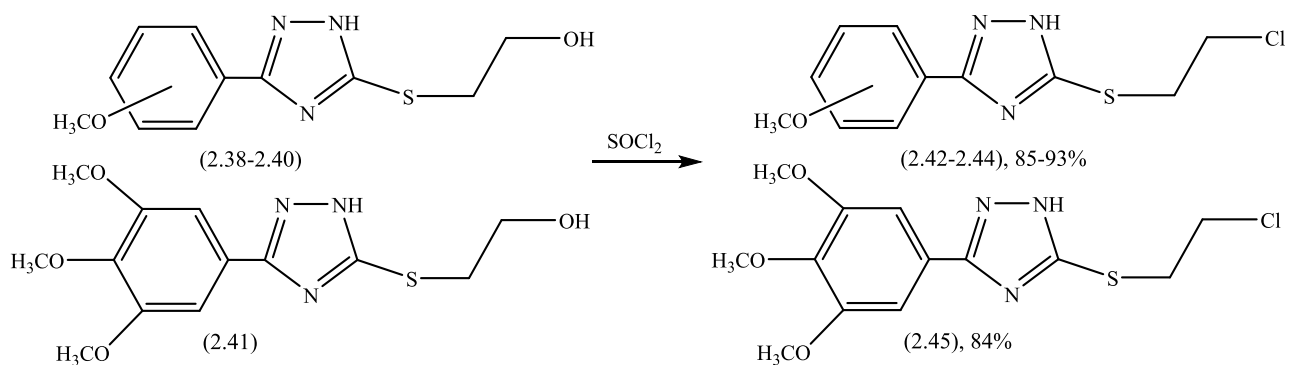


Рис. 2.19. Синтез 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридів (2.42-2.45)

Будову отриманих речовин (2.42-2.45) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.18), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.19) та ПМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.20), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.17) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

При дослідженні ІЧ-спектрів сполук (2.41-2.45) не виявлено смуг поглинання при 3500 см^{-1} , характерних для ОН-груп, натомість присутні чіткі смуги при 650 см^{-1} , що вказують на наявність С-Сl - груп (рис. 2.21) [149].

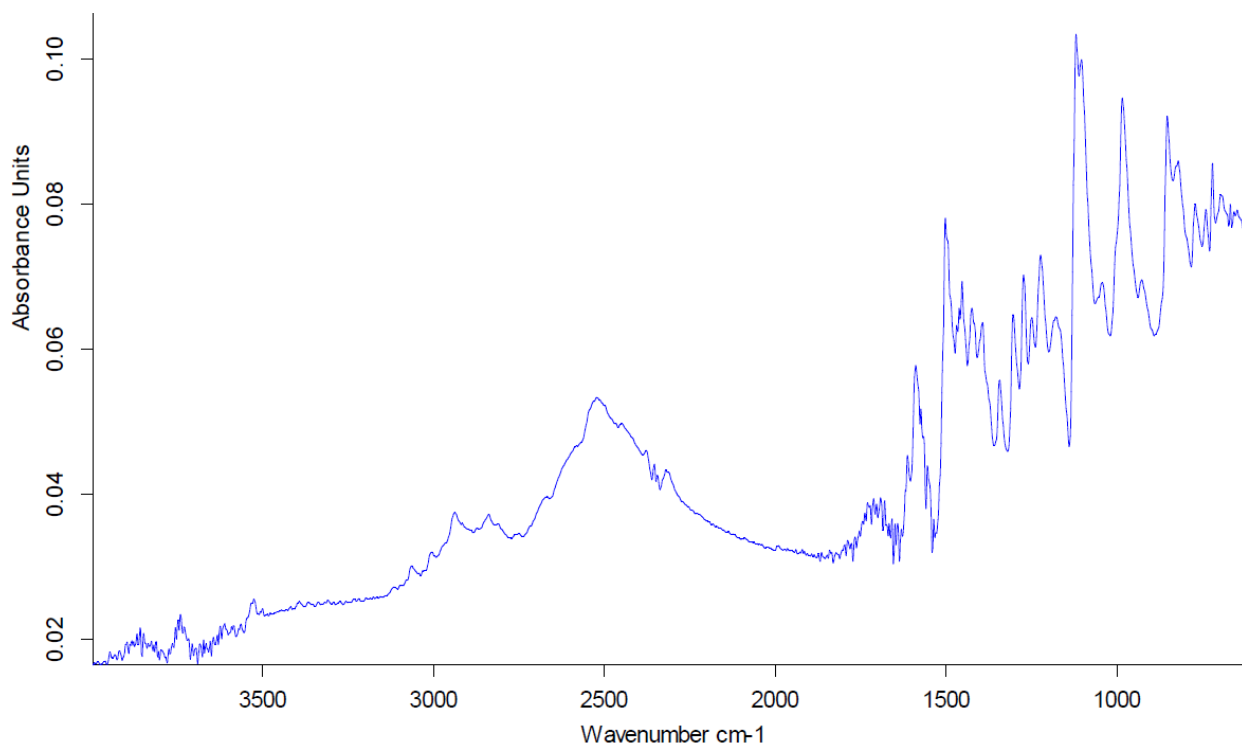


Рис. 2.21. ІЧ-спектр 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлориду (2.45)

На відміну від ^1H ЯМР-спектрів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів (2.38-2.41) спектральні характеристики сполук 2.42-2.45 дещо відрізняються (рис. 2.21).

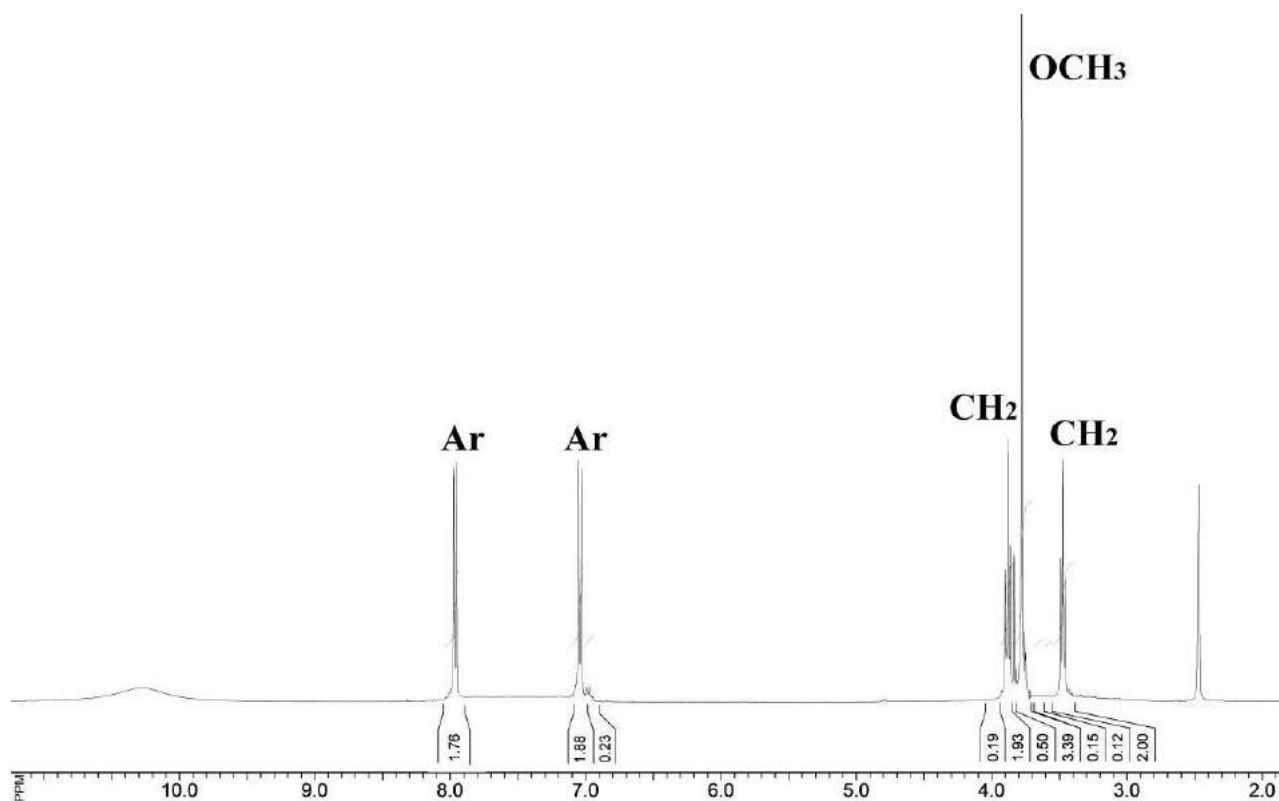


Рис. 2.21. ^1H ЯМР-спектр 2-(5-(4-метоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлориду (2.44)

У всіх синтезованих сполук 2.42-2.45 відсутні синглетні сигнали тіометильної та метиленової груп, натомість наявність тіометиленової групи у речовин 2.42-2.44 свідчать триpletні сигнали протонів при значеннях 3.75-4.15 м.ч., а наявність метиленхлоридної групи інтерпретується триpletним сигналом при 3.47-3.60 м.ч. Характерними для сполук 2.42-2.44 є синглетні сигнали в діапазоні значень 3.45-3.80, що свідчать про наявність в структурі синтезованих сполук метоксигруп. Характеризуючи сполуку 2.45, вона відрізняється спільним мультиpletним сигналом метоксигруп та метиленхлоридної групи в діапазоні значень 3.65-4.10 м.ч. Також всім синтезованим сполукам характерна наявність сигналів протонів ароматичних радикалів при 6.65-8.05 м.ч. (рис. 2.21) [149].

2.5 Синтез 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоацетонітрилів та їх подальше перетворення

На сьогоднішній день широко застосовуються лікарські препарати, зокрема похідні ядра 1,2,4-тріазолу (летразол, анастразол), що містять нітрильну групу. Похідні даного класу перспективні в плані пошуку біологічно активних сполук, а реакційна здатність нітрильної групи дає змогу подальшого хімічного перетворення.

Тому [143, 164, 165] з метою подальшого дослідження даного класу сполук були синтезовані 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрили (2.46-2.49). Алкілування 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.20) проводилось в безводному спиртовому середовищі або апротонних розчинниках, з додаванням α -хлорацетонітрилу та еквімолярної кількості луку. Не довготривале нагрівання реакційної суміші до температури 60-65 C⁰ призводило до утворення осаду 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрилів (2.46-2.49). Після фільтрації осад промивали ефіром. При вивченні умов отримання цільових продуктів 2.46-2.49 була проведена успішна спроба алкілування 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.20) без додавання розчинів лужних металів. Чистий продукт виділяли додаванням безводного натрій ацетату. При цьому 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрили (сполуки 2.46-2.49) отримані двома методами (дод. А, табл. А.21), після перекристалізації, не дали депресії температури плавлення.

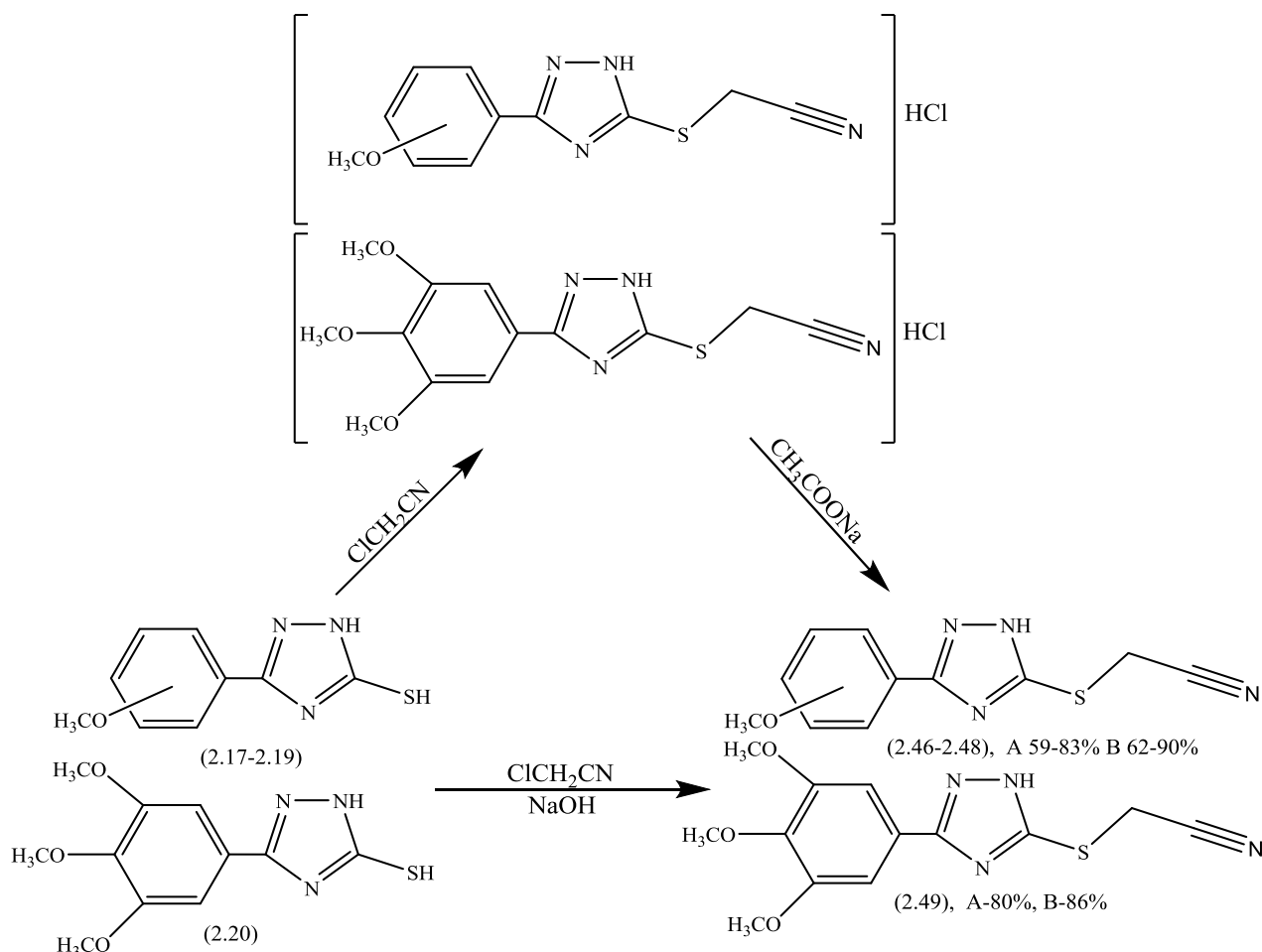


Рис. 2.22. Синтез 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрилів (2.46-2.49)

Будову отриманих речовин (2.46-2.49) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.22), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.23) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.24), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. А, табл. А.21) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

^1H ЯМР спектри 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрилів (2.46-2.49) характеризуються наявністю сигналів ароматичних протонів при 6.83-7.97 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.65-3.87 м.ч. Також зафіксовано синглетні сигнали тіометиленової групи при 3.98-4.43 м.ч., що підтверджують проходження реакції алкілування по атому Сульфуру [149].

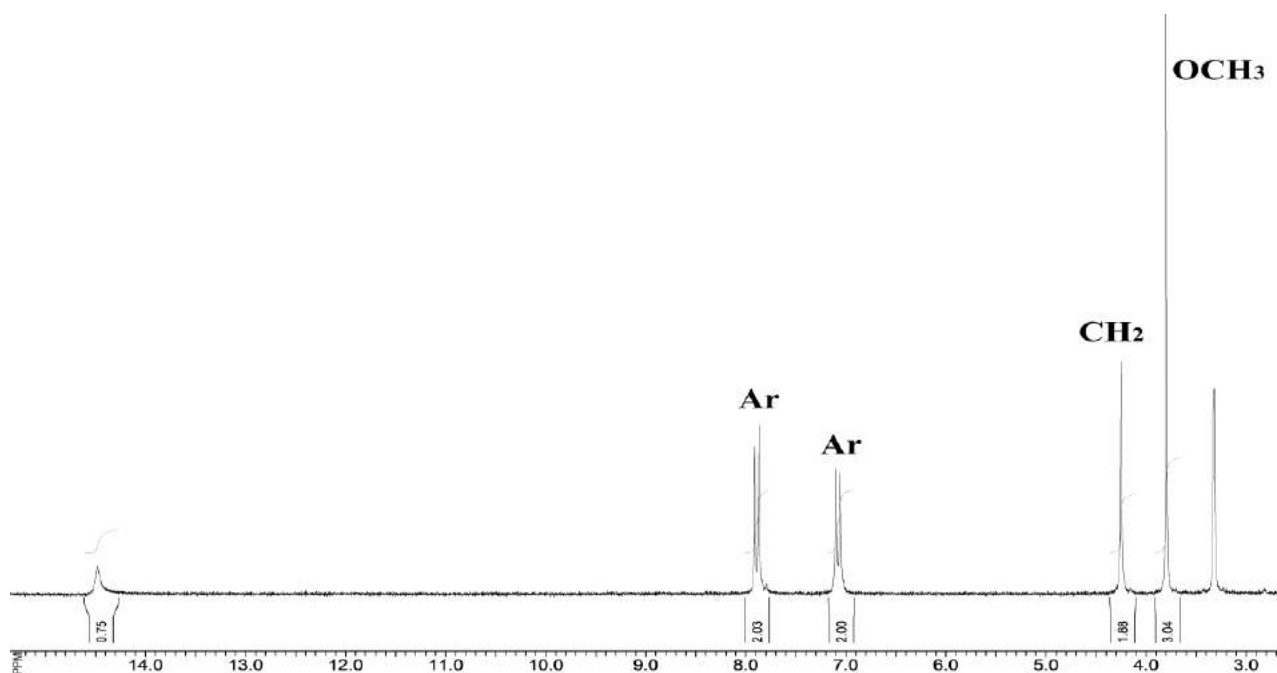


Рис. 2.23. ^1H ЯМР-спектр 2-(5(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтю)ацетонітрилу (2.48)

При дослідженні ІЧ-спектрів сполук 2.46-2.49 підтверджено присутність нітрильної групи, про що свідчать смуги поглинання при $2281\text{-}2253\text{ cm}^{-1}$, (рис. 2.24) [149].

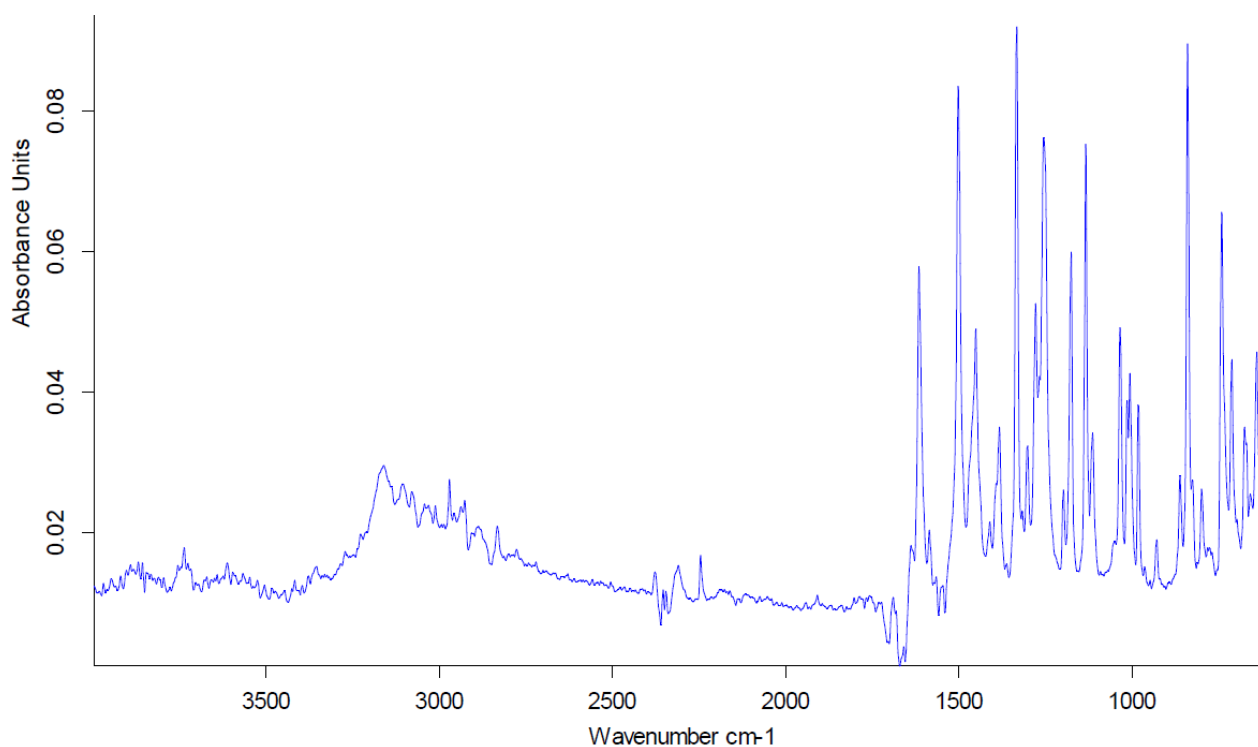


Рис. 2.24. ІЧ-спектр 2-(5(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтю)ацетонітрилу (2.48)

Спираючись на реакційну здатність нітрильної групи [166], 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-ілтію)-ацетімідат гідрогенхлориди [143, 164, 165] (2.50-2.55).

Солі Пінера були отримані насиченням 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетонітрилів (2.47-2.49) током сухого гідроген хлориду у відповідному спиртовому середовищі, при постійному охолодженні реакційної суміші до -5°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 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетонітрилів (2.47-2.49 рис. 2.25).

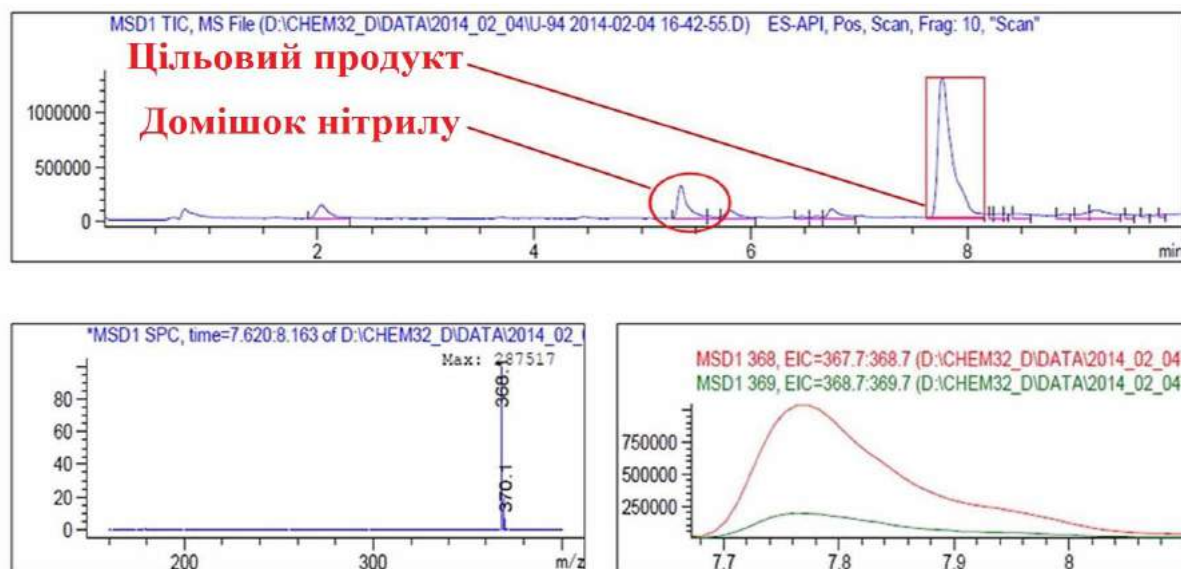


Рис. 2.25 Хромато-мас спектр пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориду, отриманого при температурі 10°C

Обговорювана реакція проходила у декілька стадій [166, 167]. 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) гідрогенхлориду утворювались протонвані 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, що відрізняються здатністю до міжфункціональної міграції протону від атому Оксигену до атому Нітрогену іміноестерної групи. Подальша витримка реакційної суміші при низькій температурі (близько 0°C) супроводжувалась утворенням осадів відповідних 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлоридів 2.50-2.55 (рис 2.26), які в подальшому використовувались без перекристалізації.

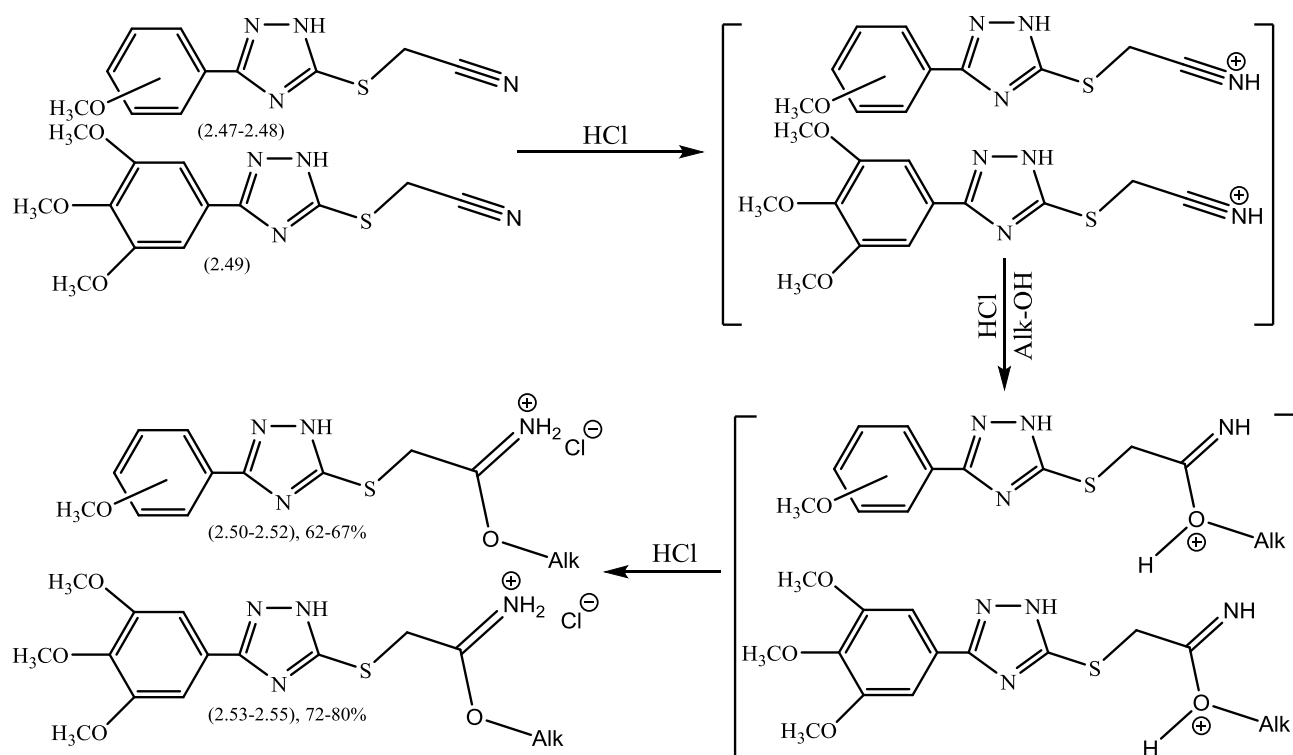


Рис. 2.26. Синтез алкіл 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлоридів (2.50-2.55)

В ІЧ-спектрах (рис. 2.27) алкіл 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідроген хлоридів (дод. А, табл. А.27) (2.50-2.55) наявні смуги поглинання C-S-груп при 705-698 cm^{-1} , -C=N – груп у циклі при 1631-1610 cm^{-1} , смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1520-1476 cm^{-1} , асиметричної CH_3 -групи при 2981-2961 cm^{-1} , симетричної CH_3 -групи 2834-2820 cm^{-1} , смуги поглинання метоксигрупи в межах 2873-2835

см⁻¹. Характеризують даний клас сполук смуги поглинання C=NH групи в межах 3379-3305 [149].

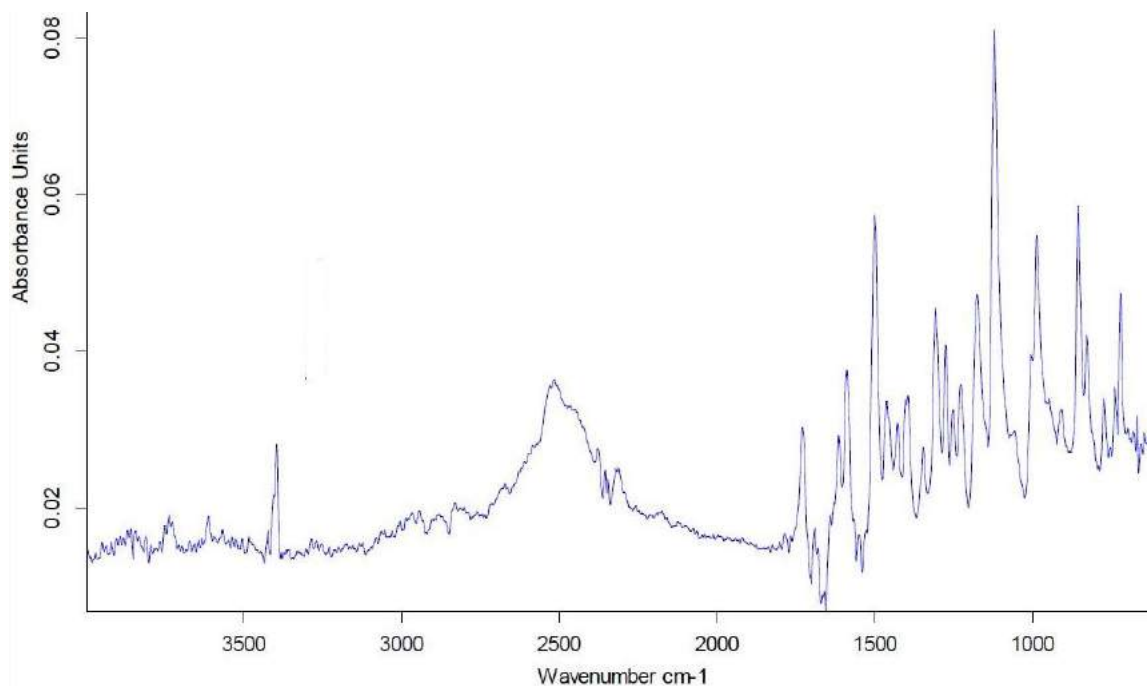


Рис. 2.27. ІЧ-спектр бутил 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлориду (2.55)

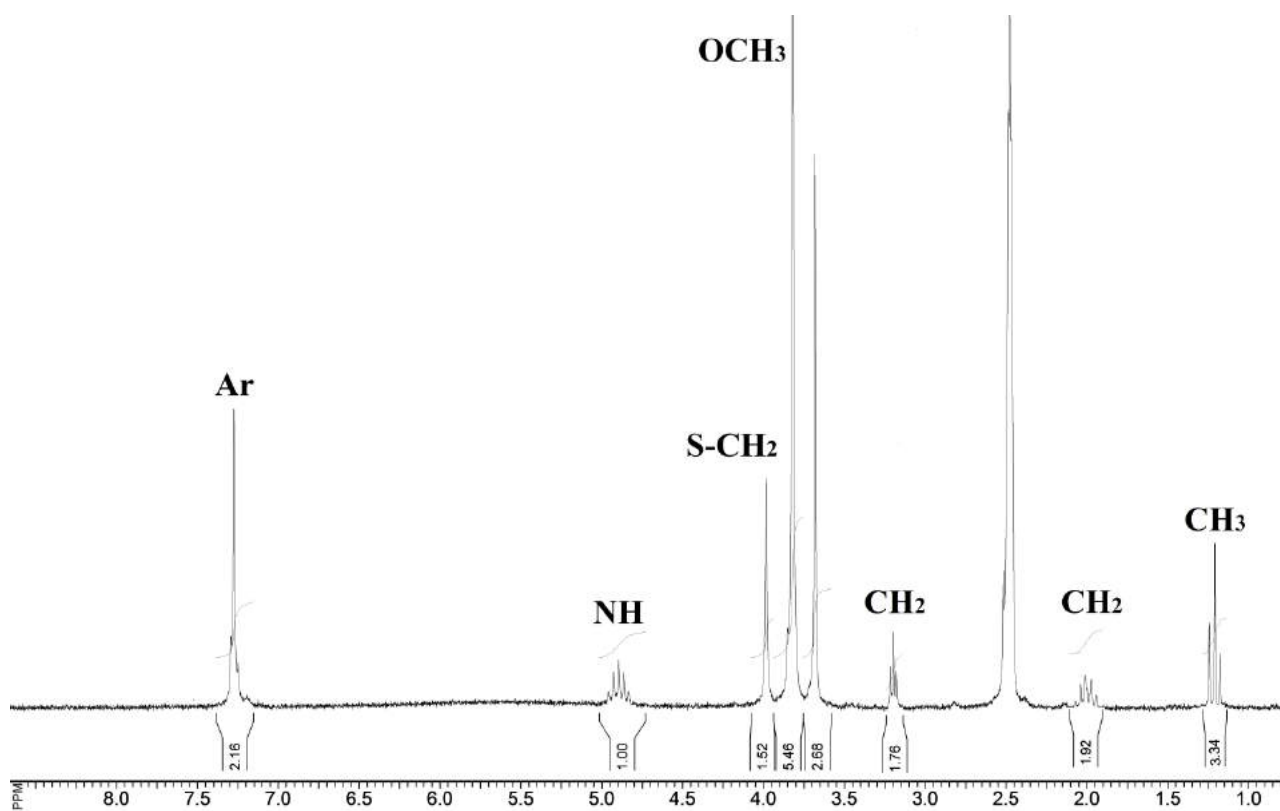


Рис. 2.28. ¹H ЯМР-спектр пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлориду (2.54)

^1H ЯМР спектри (рис 2.28) алкіл 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлоридів (2.50-2.55, дод. А., табл. А28) характеризуються наявністю сигналів ароматичних протонів при 6.78-8.0 м.ч., синглетних сигналів протонів метоксигруп при 3.82-3.92 м.ч, триплетних сигналів CH_3 груп при 0.88-0.94 м.ч., також мультиплетних сигналів при 1.32-1.45 м.ч., що характеризують групи $-\text{CH}_2$. Також зафіксовано триплетні сигнали тіометиленової групи при 3.10-3.15 м.ч.[149].

2.6 Опис експериментів

Хімічні назви сполук наведено згідно номенклатури IUPAC (1979 рік) і рекомендацій IUPAC (1993 рік) [168].

Вивчення деяких фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно методів, які наведені у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид.1). Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М) [169, 170].

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

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

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

^1H ЯМР-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 AM_1 (MOPAC 2000) з повною оптимізацією геометричної будови молекули для одержання значень енергій молекулярних орбіталей з використанням програми Hyper Chem® 6.0.

Хромато-маспектри отримані з використанням прибору LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System (Degasser, Binary Pump, Autosampler, Thermostat Column Compartment, DAD); Agilent single-quadrupole mass spectrometer 6120 with electrospray ion-source (ESI); OpenLAB CDS Software. Умови проведення ВЕРХ-МС вивчення: 1) Binary gradient. А: H₂O (HCOOH 0.1%), В: CH₃CN (HCOOH 0.1%); 2) Column. Zorbax SB-C18, 30 mm x 4.6 mm, 1.8 μm; 3) Column temperature: 25°C; 4) DAD: 210, 254, 280 nm; 5) Ion Source: API-ES; 6) Scan. Mass Range: 160-500; 7) Fragmentor: 10V; 8) Positive polarity. Інші реактиви були не нижчі кваліфікації для ВЕРХ.

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

Бутилові естери 2-, 3-, 4-метоксибензойних та 3,4,5-триметоксибензойної кислот (сполуки 2.5-2.8). Суміш 1,0 моль відповідної 2-, 3-, 4-метоксибензойної (сполуки 2.1-2.3) чи 3,4,5-триметоксибензойної кислоти (сполука 2.4), 50 мл бутилового спирту і 2 мл концентрованої кислоти сульфатної кип'ятять 10 годин, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату, отримують жовті маслянисті рідини мало розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів та у воді, розчинні в органічних розчинниках.

Гідразиди 2-, 3-, 4-метоксибензойних та 3,4,5-триметоксибензойної кислот (сполуки 2.9-2.12). Суміш 0,5 моль відповідного бутилового естеру 2-, 3-, 4-метоксибензойної (2.9-2.11) або 3,4,5-триметоксибензойної (2.12) кислоти, 1,5 моль гідразин гідрату у вигляді розчину в 50 мл етанолу кип'ятять 5 годин. Розчинник випаровують, залишок кристалізують з етанолу. Світло-жовті кристалічні речовини розчинні в розчинах мінеральних кислот та органічних розчинниках, важко розчинні у воді та спиртах.

2-(2-, 3-, 4-метоксибензоїл та 3,4,5-триметоксибензоїл)гідразинокарботіоаміди (сполуки 2.13-2.16). До суміші 0,1 моль

відповідного гідразиду 2-, 3-, 4-метоксибензойної (сполуки 2.9-2.11) або 3,4,5-триметоксибензойної (сполука 2.12) кислоти, 0,2 моль розчину кислоти хлоридної та 50 мл води додають розчин 0,2 моль аммоній тіоціанату у 20 мл води, суміш кип'ятять 5 годин та охолоджують. Осади відфільтровують і висушують. Отримують кристалічні речовини жовтого кольору розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, також в органічних розчинниках.

Вихід 2-(2-метоксибензоїл)гідразинокарботіоаміду (сполука 2.13) з т. пл. 179-180⁰С (із суміші диметилформамід-вода 4:1) складає 93 % у перерахунку на відповідний гідразид.

Знайдено, %: С48,04; Н 4,95; N18,41; S14,21. C₉H₁₁N₃O₂S.

Обчислено, %: С 47,99; Н 4,92; N 18,65; S 14,23.

Вихід 2-(3-метоксибензоїл)гідразинокарботіоаміду (сполука 2.14) з т. пл. 215-217⁰С (із суміші диметилформамід-вода 4:1) складає 93 % у перерахунку на відповідний гідразид.

Знайдено, %: С48,04; Н4,94; N18,63; S14,05. C₉H₁₁N₃O₂S.

Обчислено, %: С 47,99; Н 4,92; N 18,65; S 14,23.

Вихід 2-(4-метоксибензоїл)гідразинокарботіоаміду (сполука 2.15) з т. пл. 203-205⁰С (із суміші диметилформамід-вода 4:1) складає 94 % у перерахунку на відповідний гідразид.

Знайдено, %: С48,02,48; Н5,05; N18,77; S14,34. C₉H₁₁N₃O₂S.

Обчислено, С 47,99; Н 4,92; N 18,65; S 14,23.

Вихід 2-(3,4,5-метоксибензоїл)гідразинокарботіоаміду з т. пл. 242-244⁰С (із суміші диметилформамід-вода 4:1) складає 88 % у перерахунку на відповідний гідразид.

Знайдено, %: С46,21; Н5,25; N14,52; S 11,37. C₁₁H₁₅N₄O₃S.

Обчислено, %: С46,31; Н 5,30; N 14,73; S 11,24.

5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.17-2.20, дод. А, табл. А.2). В круглодонну колбу об'ємом 250 мл, обладнану зворотнім холодильником завантажують 0,1 моль відповідного гідразинокарботіоаміду (2.13-2.16), 0,2 моль калій гідроксиду і 0,1 кг води

очищеної. Суміш кип'ятять 2 год до повного розчинення осаду, нейтралізують розчином 0,2 моль кислоти ацетатної, охолоджують, осад 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.20) відфільтровують. Білі кристалічні речовини мало розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 2.17-2.20 очищені кристалізацією з кислоти ацетатної.

Фізико-хімічні константи речовин 2.1-2.20 відповідають даним літератури [6, 7].

5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл та 3,4,5-триметоксифеніл)-3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли (2.21-2.31, дод. А, табл. А.8). До розчину 0,02 моль калій чи натрій гідроксиду в 30 мл етанолу додають 0,02 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл чи 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.17-2.20) та 0,02 моль перегнаного галогеналкану (пропілбромід, амілбромід, гексилбромід, гептилбромід, октилбромід, нонілбромід, децилбромід). Суміш кип'ятять 3 год до (рН=7), фільтрують, розчинник випаровують. Білі (2.24, 2.28) або світло-жовті (2.21-2.23, 2.25-2.27, 2.29-2.31), речовини, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу 3-алкілтіо-1,2,4-тріазоли (2.21-2.31) очищені перекристалізацією з суміші етанол:вода (4:1).

5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазоли (2.32-2.37 дод. А, табл. А.13). До розчинів 0,02 моль 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів в 30 мл концентрованої кислоти ацетатної протягом однієї год додають 33% розчин гідроген пероксиду в 5 мольному надлишку. Суміш залишають на 24 год. Осади 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів відфільтровують, залишки кристалізують із суміші ацетатна кислота:вода (1:1)

Жовті (2.32-2.37) речовини мало розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках

2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)етаноли (2.38-2.41, дод. А, табл. А.17). До розчину 0,02 моль натрій гідроксиду в 30 мл диметилформаміду додають 0,02 моль відповідного

5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.17-2.20) та 0,02 моль перегнаного етиленхлоргідрину. Суміш кип'ячать 3 год до (рН=7), фільтрують, розчинник випаровують. Білі (2.38-2.41), кристалічні речовини, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках та розчинах лугів. Для аналізу 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етаноли (2.38-2.41) очищені перекристалізацією з суміші ДМФА:вода (5:1).

2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлориди (2.42-2.45, дод. А, табл. А.17). 0,02 моль відповідного 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолу (2.38-2.41) додають до 50 мл тіоніл хлориду, кип'ячать до повного розчинення. Розчинник випаровують.

2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрили (2.46-2.49 дод. А, табл. А.21). Спосіб А. Суміш 0,01 моль 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.17-2.20) та 0,02 моль хлорацетонітрилу в 50 мл пропанолу нагрівають 20 хвилин (або до повного розчинення тіолу) за температури 60⁰С, до реакційної суміші, після повного охолодження, додають безводний натрій ацетат. Осади 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетонітрilів відфільтровують, промивають ефіром та висушують.

Спосіб Б. Суміш 0,01 моль 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.17-2.20) та 0,02 моль розчину натрій гідроксиду в 50 мл пропанолу нагрівають 20 хвилин (або до повного розчинення тіолу), до реакційної суміші додають 0,02 моль хлорацетонітрилу, нагрівають 20 хвилин (до нейтрального середовища) за температури 60⁰С. Первинний осад утвореного натрій хлориду відфільтровують (нагрітий розчин). Після повного охолодження утворений осад 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетонітрilів (2.46-2.49) відфільтровують, промивають диетиловим ефіром і висушують. Жовтуваті кристалічні речовини, розчинні у розчинах лугів, а також в органічних

розчинниках і в розчинах мінеральних кислот. Для аналізу речовини (2.46-2.49) перекристалізовані з етанолу.

Алкіл 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориди (2.50-2.55, дод. А, табл. А.25). У колбу Бунзена, на бічну трубку якої одягнена хлоркальцієва трубка, було поміщено розчини 0,01 моль відповідного 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетонітрилу (2.46-2.49) в 15 мл хлороформу і 25 мл відповідного абсолютного спирту (метанолу, пропанолу, бутанолу або октилового спирту). Колба закривалася пробкою, через яку до дна проходила скляна трубка, що з'єднується з осушувальними стаканами. Суміш охолоджувалася в ексікаторі до температури -5°C , і через неї пропускався ток гідроген хлориду, приріст якого з рештою становив 2 молі на 1 моль відповідного 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетонітрилу (2.46-2.49). Після закінчення насичення гідроген хлоридом реакційну суміш залишали в холодильній камері при температурі 0°C . На другу добу випадали кристали світло коричневого кольору, розчинні в органічних розчинниках і мало розчинні у воді. Речовини промивали диетиловим ефіром, висушували.

За матеріалами, що наведені в даному розділі, опубліковано 13 робіт [143-149, 154, 160-163, 166].

ВИСНОВКИ

1. Отримано ряд 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких проведені квантово-хімічні розрахунки, що дало змогу визначити нуклеофільні центри, спрогнозувати і провести подальші реакції за участю електрофільних атакуючих часток.

2. Проведено визначення і аналіз кількісного вмісту таутомерних форм 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Визначено зв'язок структури сполук з їх мас-спектрами, наведені результати підтверджені відповідними розрахунками молекул.

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

4. Вивчені умови селективного окиснення атому Сульфуру до шестивалентного стану, що дало змогу отримати ряд 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-алкілсульфонів.

5. Синтезовано ряд 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів та проведено їх подальше перетворення до відповідних етилхлоридів.

6. Досліджено реакцію алкілування 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів хлорацетонітрилом, що дало змогу отримати ряд 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоацетонітрilів.

7. Досліджено реакційну здатність нітрильної групи, в результаті чого для розширення спектру пошуку біологічно активних речовин синтезовано ряд алкіл 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетімідат гідрогенхлоридів.

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ В РЯДУ 2-(5-(2-, 3-, 4-МЕТОКСИФЕНІЛ, 3,4,5,-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)ЕТАНОВИХ КИСЛОТ

Останнім часом серед похідних 1,2,4-тріазоліл-3-тіоетанових кислот знайдено речовини, які виявляють діуретичну, протимікробну, протигрибкову і інші види біологічної дії [1-5]. Також набирає оберти публікація матеріалу, щодо впровадження у практику [170], в тому числі ветеринарну [35-41] оригінальних лікарських препаратів нейропротективного [1-9], противірусного та імуномодулюючого [1-9, 71] механізму дії. Для даних лікарських препаратів досліджено специфічну активність, в тому числі за біохімічними, цитологічними показниками, наведено механізм дії, проведені дослідження на визначення токсикологічних характеристик, а також здійснені широкі технологічні дослідження, що вказують на їх низьку токсичність та нескладність у добуванні [1]. Слід зазначити, що всі вищеперераховані лікарські засоби є похідними 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)етанових кислот. Виходячи з цього, була продовжена робота по пошуку біологічно активних речовин серед 5-(4-метоксифеніл- та 3,4,5-триметоксифеніл)-3-карбоксиметилентїо-1,2,4-тріазолів і їх похідних, а саме естерів, солей, амідів і гідразидів, іліденгідразидів тощо.

3.1 Синтез, будова та фізико-хімічні властивості 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)етанових кислот

Аналіз літературних джерел показав, що 2-(5-(4-метоксифеніл- і 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)етанові кислоти отримані та використані авторами для вивчення біологічної активності [8, 9]. При цьому ми вирішили ресинтезувати вже відомі та додатково отримати невідомі 2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)етанові кислоти, провести вивчення їх фізико-

хімічних властивостей, з метою використання для синтезу солей, естерів, тощо. Реакція алкілування 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 лугу [8, 9, 142]. В першому випадку утворюються хлоридні солі 1,2,4-тріазол-3-ілітіоетанових кислот, в другому випадку – відповідні натрієві солі, що слугують напівпродуктами для виділення відповідних кислот додаванням безводного натрій ацетату (рис 3.1). Слід відзначити, що методики, засновані на використанні надлишку лугу відрізняються більш високими виходами цільових продуктів та можуть бути рекомендовані для препаративних цілей.

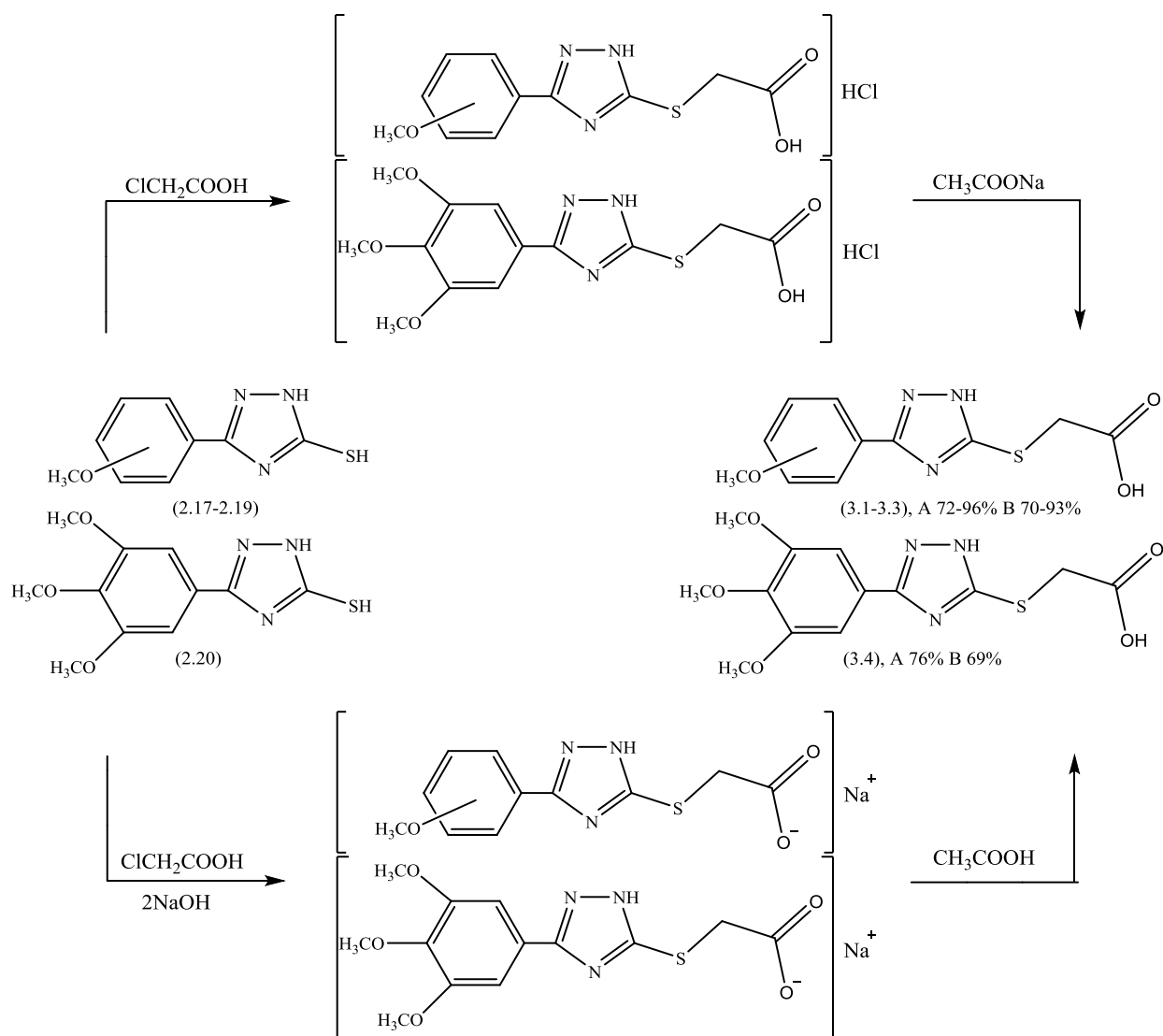


Рис 3.1. Схема синтезу 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл-, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)етанових кислот (3.1-3.4)

Отримані таким чином 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл-, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанові кислоти (3.1-3.4, дод. Б, табл. Б1) є жовтими кристалічними речовинами, мало розчинні в воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в розчинах мінеральних кислот та в органічних розчинниках [142]. Для аналізу сполуки 3.1-3.4 перекристалізовані із суміші диметилформамід-вода 5:1.

Будову синтезованих сполук (3.1-3.4) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.2), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.3) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.4), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.1) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл-, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.1-3.4, рис. 3.2) наявні смуги поглинання C-S-груп при $720-674\text{ cm}^{-1}$, -C=N – груп у циклі при $1617-1605\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця в межах $1600-1505\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання $\text{CH}_2\text{-COO}^-$ групи при $1705-1698\text{ cm}^{-1}$ [149].

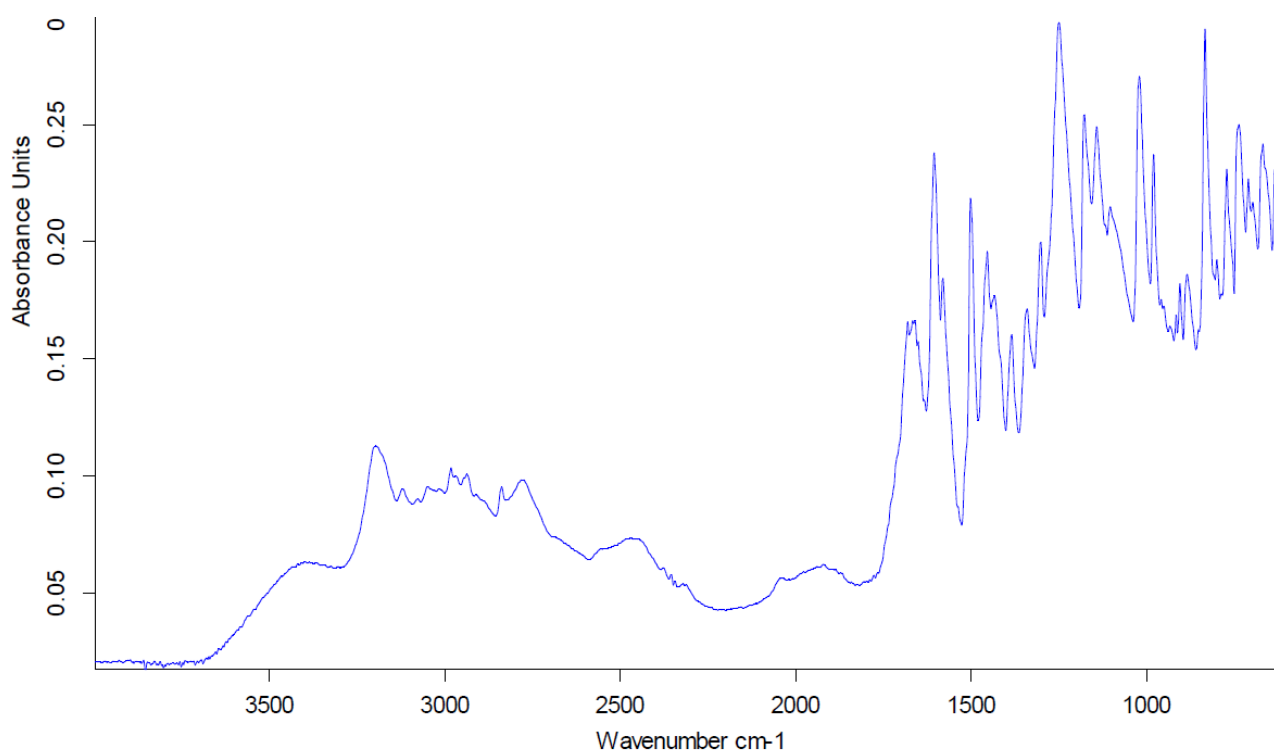


Рис. 3.2. ІЧ-спектр 2-(5-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.1)

^1H ЯМР-спектри 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.1-3.4, рис. 3.3) характеризуються уширеними синглетами протонів карбоксильної групи при 10.55-13.47 м.ч., синглетними сигналами протонів S-CH₂-групи при 3.84-3.98 м.ч., що підтверджує проходження реакції алкілування, а також сигналами протонів фенільного радикалу (мультиплетність при 7.15-8.00 м.ч. для сполук 3.1-3.3 та синглет при 6.95 для кислоти 3.4), також характерні синглетні сигнали протонів метоксигрупи при 3.63-3.87 м.ч. [149].

Запропонований комплекс фізико-хімічних методів аналізу повністю підтверджує квантово-хімічні розрахунки, щодо проходження реакції алкілування хлоретановою кислотою по атому Сульфуру тіогрупи відповідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-52.20), а також відсутність біциклічних похідних 1,2,4-тріазоло[3,2-*b*]тіазолу чи 1,2,4-тріазоло[2,3-*c*]тіазолу.

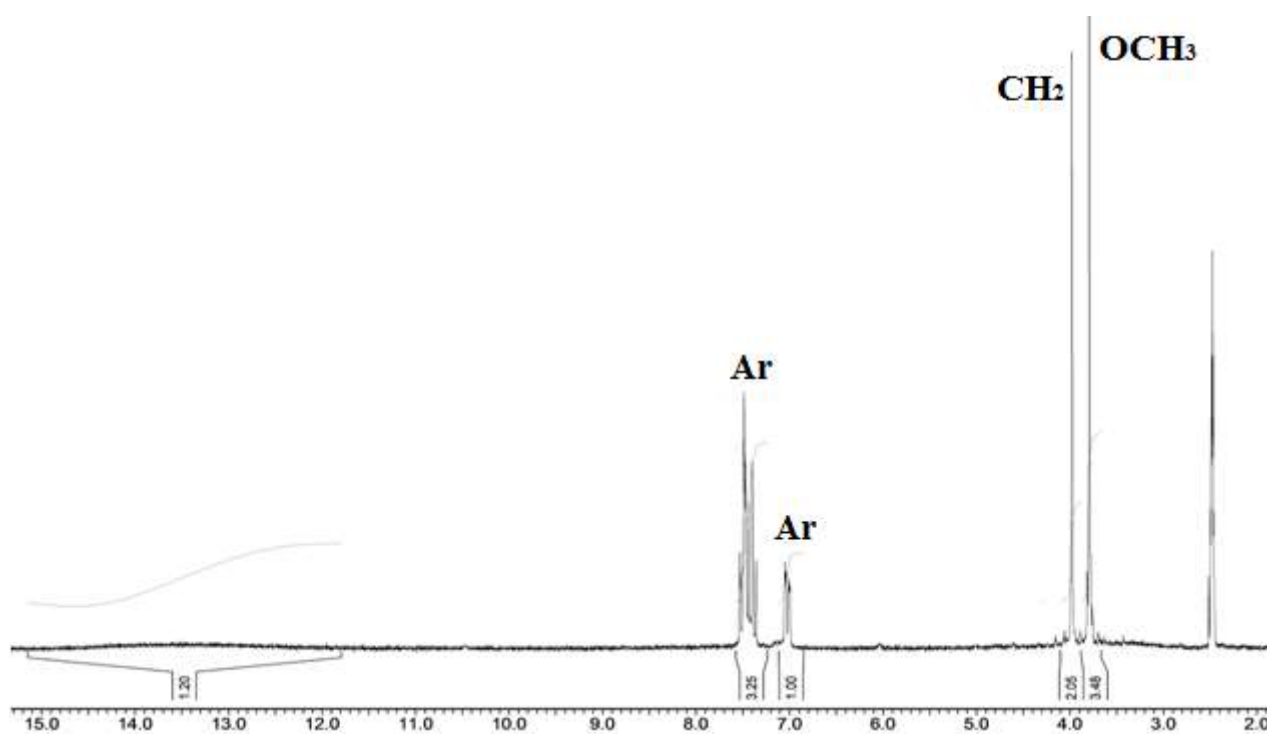


Рис. 3.3. ^1H ЯМР-спектр 2-(5-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.1)

У мас-спектрі 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (3.3) (бруто-формула C₁₁H₁₁N₃O₃S мол. маса 265 а.о.м.) зареєстровано пік M⁺ з m/z 266. Фрагментація сполуки 3.3 (рис. 3.4) проходить з утворенням

5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолового фрагменту (іон з m/z 175) і 2-тіоетанової кислоти (іон з m/z 91). В подальшому 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол розкладається з утворенням іону 4-метоксифенілметанаміну з m/z 135.

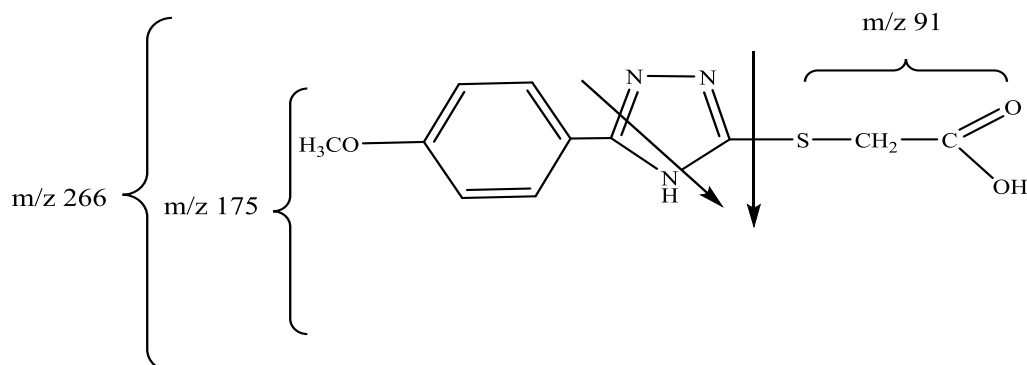


Рис 3.4. Розщеплення молекули 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.4) під дією електронного удару

Кислотно-основні характеристики 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметокси)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.1-3.4) буде розглянуто в підрозділі 3.5 цього розділу, при обговоренні їх солей.

3.2 Синтез та будова естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот

За свідченнями авторів [1-5] естери 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот здатні проявляти різні види біологічної дії, такі як антипіретична [77], актопротекторна [80-83], діуретична [111-114], крім того естерна група дає змогу подальшої модифікації молекули та може бути використана для синтезу амідів, гідразидів, їх іліденохідних тощо. Попередні дослідження фармакологічної активності 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.1-3.4) показали відсутність закономірностей між досліджуваними видами фармакологічної активності сполук 3.1-3.3 і їх будовою, але 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанова кислота (3.3) та особливо, 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанова кислота (3.4) виявились більш активними, тому з метою

встановлення фармакологічно активних агентів та дослідженню закономірностей зв'язку «будова-біологічна дія» в ряду обговорюваних похідних ми вирішили зупинитись на дослідженні естерів саме 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.3, 3.4).

Сполуки 3.5-3.14 (дод. Б, табл. Б.1), що є естерами 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот отримано 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 [1, 4]. Другий метод [1, 4] базується на етерифікації кислот (3.3, 3.4) спиртами при наявності каталітичної кількості концентрованої кислоти сульфатної (рис. 3.5). Зразки сполук (3.5, 3.10) отриманих різними методами не дають депресії температури плавлення.

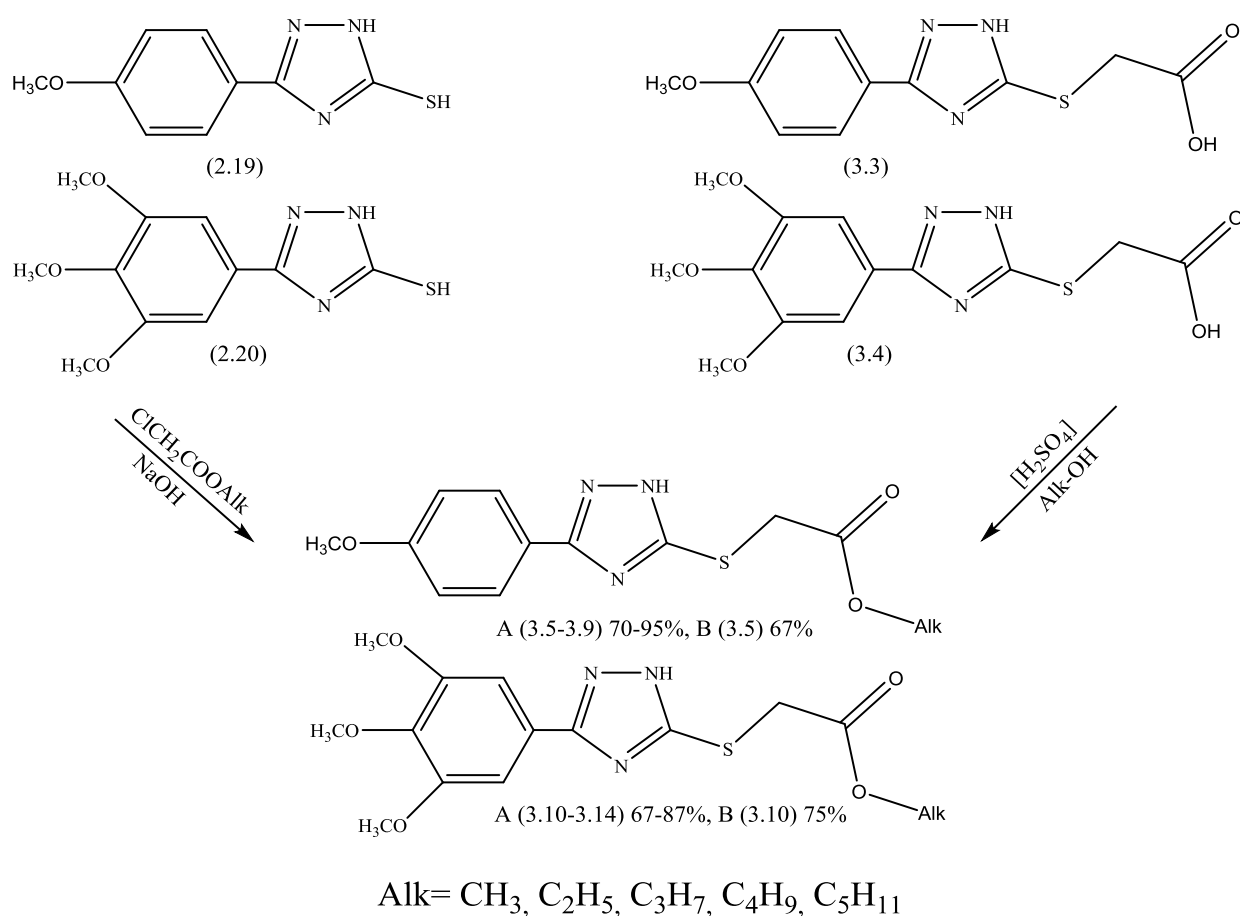


Рис 3.5. Схема синтезу естерів 2-(5-(4-метоксифеніл-, (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.5-3.14)

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 [9].

Будову синтезованих сполук (3.5-3.14) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.2), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.3) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.4), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.1) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.5-3.14, рис. 3.6) наявні смуги поглинання C-S-груп при $720\text{-}674\text{ cm}^{-1}$, -C=N – груп у циклі при $1617\text{-}1588\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця в межах $1603\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$. Також характерними для даного класу сполук є смуги поглинання $\text{CH}_2\text{-COOR}$ груп в межах $1737\text{-}1721\text{ cm}^{-1}$, симетричної і асиметричної CH_3 -групи при $2880\text{-}2855\text{ cm}^{-1}$ та при $2979\text{-}2963\text{ cm}^{-1}$, [149].

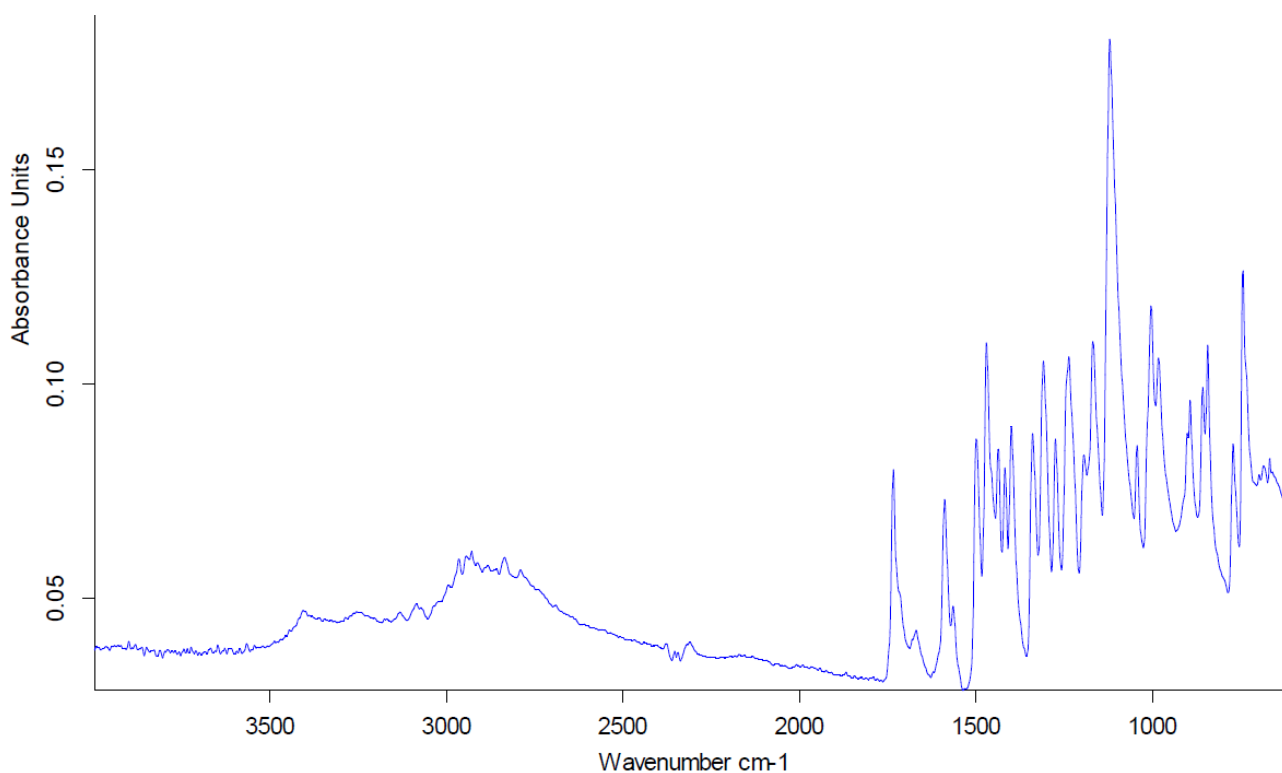


Рис. 3.6. ІЧ-спектр метиловий естер 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (3.10)

^1H ЯМР-спектри естерів 2-(5(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.5-3.14, рис. 3.7) характеризуються наявністю сигналів ароматичних протонів в діапазоні 6.94-7.95 м.ч. Також для всіх синтезованих сполук (3.5-3.14) характерна наявність синглетних сигналів метоксигруп при 3.50-3.88 м.ч.

Метиловим естерам 2-(5-(4-метоксифеніл-, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) етанових кислот (3.5, 3.10) характерні синглетні сигнали тіометиленової групи при 3.98-4.00 м.ч. У випадку з естерами 3.6-3.9, 3.11-3.14 тіометиленові групи інтерпретуються разом з метиленовими групами залишків спирту мультиплетними сигналами в діапазоні значень 3.83-4.15 м.ч. У сполук 3.6-3.9, 3.11-3.14 наявні характерні даному класу сполук триплетні сигнали - CH_3 груп спиртових залишків при 0.75-1.30 м.ч., окрім метилових естерів (3.5, 3.10), для котрих характерні синглети вищезгаданих протонів спостерігаються при 3.54 (для сполуки 3.5) та при 3.58 (для сполуки 3.10) [149].

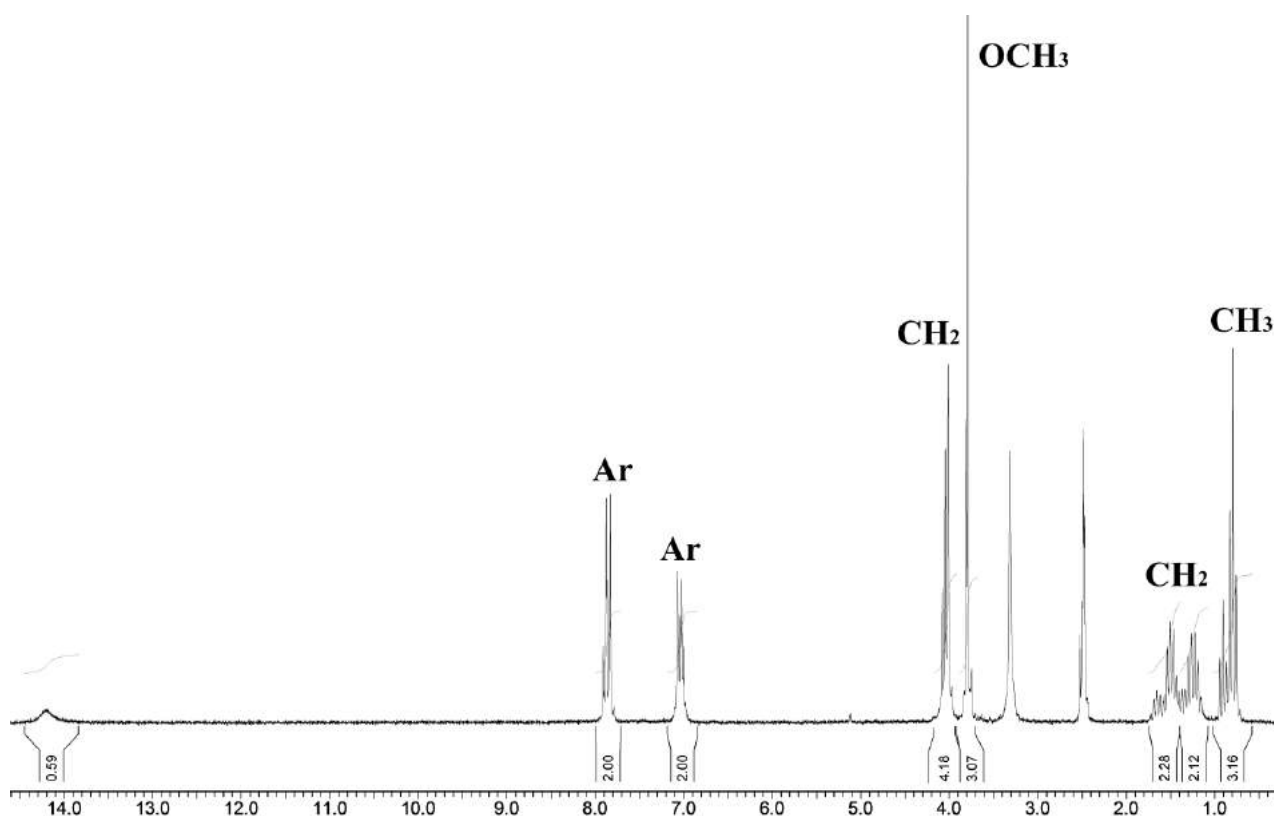


Рис. 3.7. ^1H ЯМР-спектр пропіл 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (3.7)

3.3 Синтез та будова S-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-L-цистеїнів

Продовжуючи моделювання нових біологічно активних структур, були розглянуті перспективні варіанти алкілування обговорюваних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону та можливість отримання речовин що водночас містять в своєму складі карбоксильні групи разом з активними нуклеофільними центрами. Такими наприклад є амінокислоти, що завдяки одночасному поєднанню в своїй структурі карбоксильної та аміногрупи проявляють широкий спектр біологічної дії. При цьому не всі амінокислоти можна в одну стадію поєднати з похідними 5-R-3-тіо-1,2,4-тріазолів. Найбільш реакційно здатним в плані конденсації з галогенпохідними є L-цистеїн – замінна природна амінокислота, що містить в своєму складі тіольну групу та є одним з найпотужніших природних антиоксидантів. Проте реакція приєднання залишку L-цистеїну не може протікати однозначно, оскільки окрім реакційноактивної тіольної групи сполука має аміногрупу, яка в свою чергу може також утворити N-заміщений продукт, тому метою нашого дослідження стало виявлення направленості реакції приєднання цистеїнового залишку. Синтез S-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-L-цистеїнів (3.15, 3.16, рис. 3.8.) 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, що отриманий після випаровування розчинника. Отримані таким чином світло-жовті речовини, малорозчинні у воді, розчинні в розчинах лугів, та органічних розчинниках. Для подальшого аналізу сполуки 3.15, 3.16 були ще раз очищені перекристалізацією з етанолу.

Будову синтезованих сполук (3.15-3.16) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії та

^1H ЯМР-спектрометрі, а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

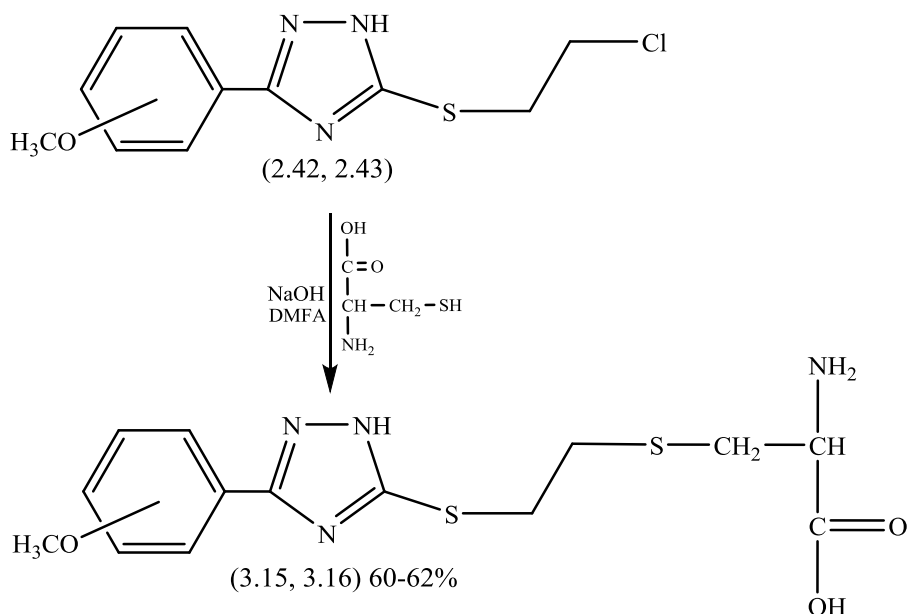


Рис 3.8. Схема синтезу *S*-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-*L*-цистеїнів (3.15, 3.16)

В ІЧ-спектрах отриманих *S*-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-*L*-цистеїнів (3.15, 3.16) наявні смуги поглинання C-S-груп при 710, 705 cm^{-1} , -C=N – груп у циклі при 1635 cm^{-1} , 1611 cm^{-1} , смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1607 cm^{-1} , 1593 cm^{-1} . Характеризують даний клас сполук смуги поглинання $\text{CH}_2\text{-COO}$ групи при 1717 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , та NH_2 -групи при 3157 cm^{-1} , 3019 cm^{-1} [149].

В ^1H ЯМР-спектрах *S*-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-*L*-цистеїнів (3.15, 3.16) наявні мультиплетні сигнали ароматичних протонів при 8.10-6.95 м.ч. Синглетний сигнал тіометиленової групи зафіксовано при 4.10-3.95 м.ч. Мультиплет метоксильної групи при ароматичному ядрі та метиленової групи залишку цистеїну зафіксовано в діапазоні значень 3.80-3.65 м.ч. Мультиплетний сигнал тіометиленової групи цистеїнового залишку, що характерний даним сполукам наявний при 3.00-2.75 м.ч. (рис. 3.9) [149].

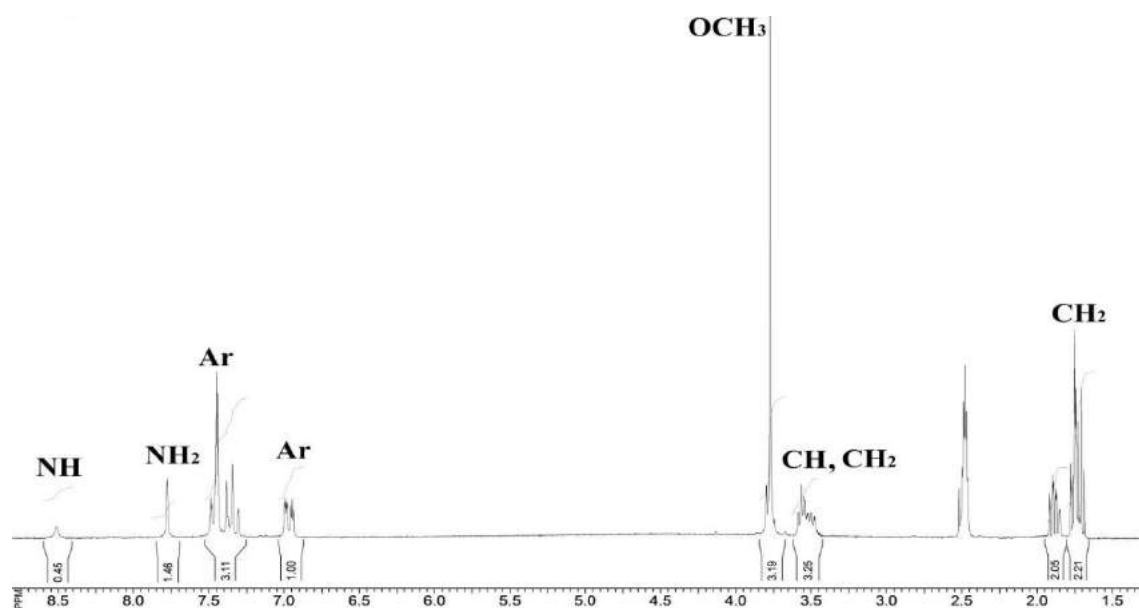


Рис 3.9. ^1H ЯМР-спектр *S*-(2-(5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-*L*-цистеїну (3.15)

3.4 Синтез та будова естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот

Наступним етапом на шляху пошуку речовин з високими показниками фармакологічної активності стала модифікація синтезованих раніше естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.5, 3.6, 3.9-3.11, 3.14). Вищевказані сполуки були вперше перетворені у відповідні естери 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот (3.17-3.22, рис. 3.10), шляхом селективного окиснення атому Сульфуру до IV валентного стану. Окиснення тіопохідних 5-*R*-1,2,4-тріазолів супроводжується утворенням супутніх домішок відповідних сульфонілпохідних, які після перекристалізації не детектуються сучасними аналітичними приладами. Розглянувши роботи [1, 2, 71] вчених, були підібрані оптимальні умови для селективного окиснення. Встановлено, що окиснення надкислотами, їх солями та зокрема калій гідрогенпероксосульфатом проходить селективно, з утворенням відповідних сульфінілпохідних. Естери 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл) етанових кислот (3.17-3.22) були отримані шляхом взаємодії з калій гідрогенпероксосульфатом в

середовищі 1,4-діоксану, при витримці температурного режиму реакційного середовища в межах 0°C . Утворені сполуки (3.17-3.20) світло-жовтого кольору, малорозчинні у воді, розчинні в кислоті ацетатній, спиртах та інших органічних розчинниках.

Будову синтезованих сполук (3.17-3.22) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.6), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.7) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.8), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.5) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

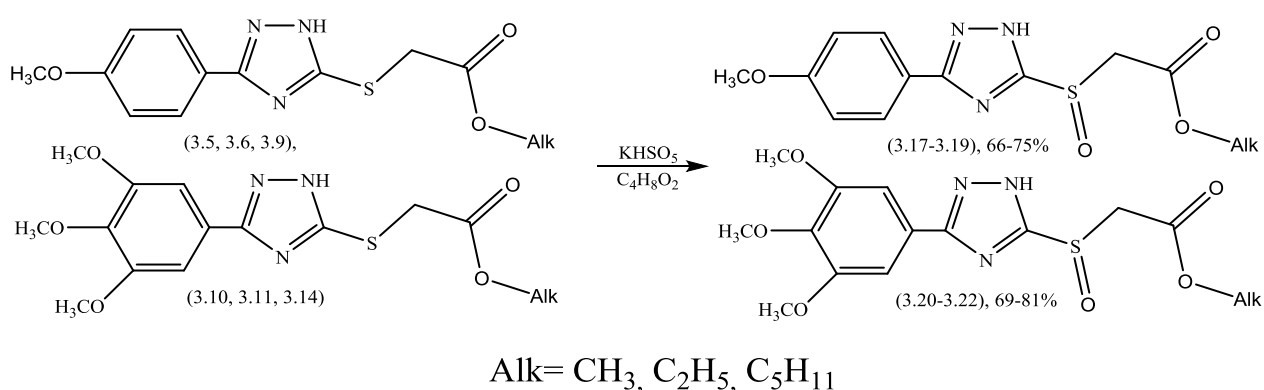


Рис. 3.10. Схема синтезу естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот (3.17-3.22)

В ІЧ-спектрах естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот (3.17-3.22, рис. 3.11) наявні смуги поглинання C-S-груп при $711\text{-}690\text{ cm}^{-1}$, SO груп в діапазоні $1059\text{-}1041\text{ cm}^{-1}$, що характеризують даний клас синтезованих сполук. Також наявні смуги поглинання -C=N – груп у циклі при $1636\text{-}1605\text{ cm}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця в межах $1590\text{-}1503\text{ cm}^{-1}$. Смуги поглинання $\text{CH}_2\text{-COOR}$ груп наявні в діапазоні $1745\text{-}1728\text{ cm}^{-1}$, симетричної і асиметричної CH_3 -групи при $2880\text{-}2865\text{ cm}^{-1}$ та при $2977\text{-}2955\text{ cm}^{-1}$ [149].

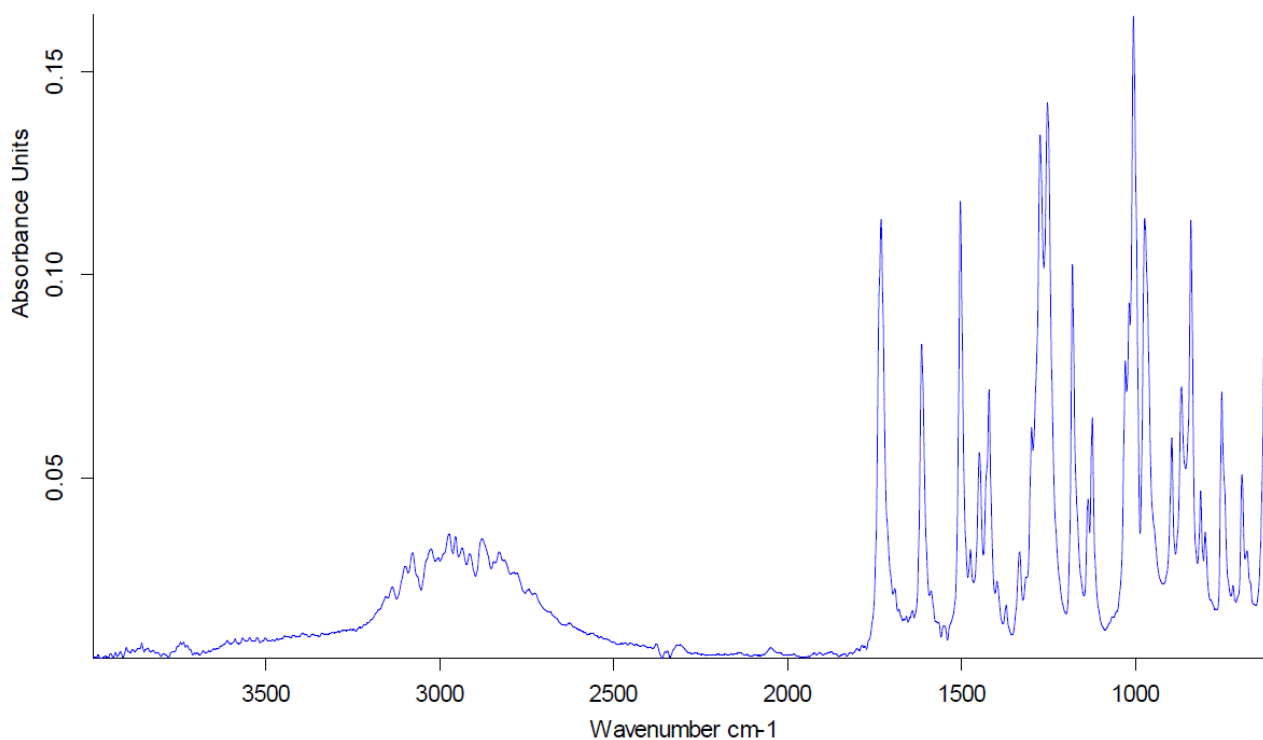


Рис. 3.11. ІЧ-спектр метил 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (3.17)

^1H ЯМР-спектри естерів 2-(5(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот (3.17-3.22, рис. 3.12) характеризуються наявністю сигналів ароматичних протонів в діапазоні 6.65-7.89 м.ч. Також для всіх синтезованих сполук (3.17-3.22) характерна наявність синглетних сигналів метоксигруп при 3.50-3.82 м.ч. Як і у випадку з метиловими естерами 2-(5-(4-метоксифеніл-, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) етанових кислот (3.5, 3.10), метиловими естерам 2-(5-(4-метоксифеніл-, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл) етанових кислот (3.17, 3.20) притаманні синглетні сигнали сульфінілметиленової групи при 4.35-4.45 м.ч. У випадку з естерами 3.18, 3.19, 3.21, 3.22 сульфінілметиленові групи інтерпретуються разом з метиленовими групами залишків спирту мультиплетними сигналами в діапазоні значень 3.83-4.15 м.ч. У сполук 3.18, 3.19, 3.21, 3.22 наявні характерні даному класу триплетні сигнали $-\text{CH}_3$ груп спиртових залишків при 0.81-1.30 м.ч., окрім метилових естерів (3.17, 3.20), для котрих характерні синглети вищезгаданих протонів спостерігаються при 3.65 (для сполуки 3.17) та при 3.60 (для сполуки 3.20) [149].

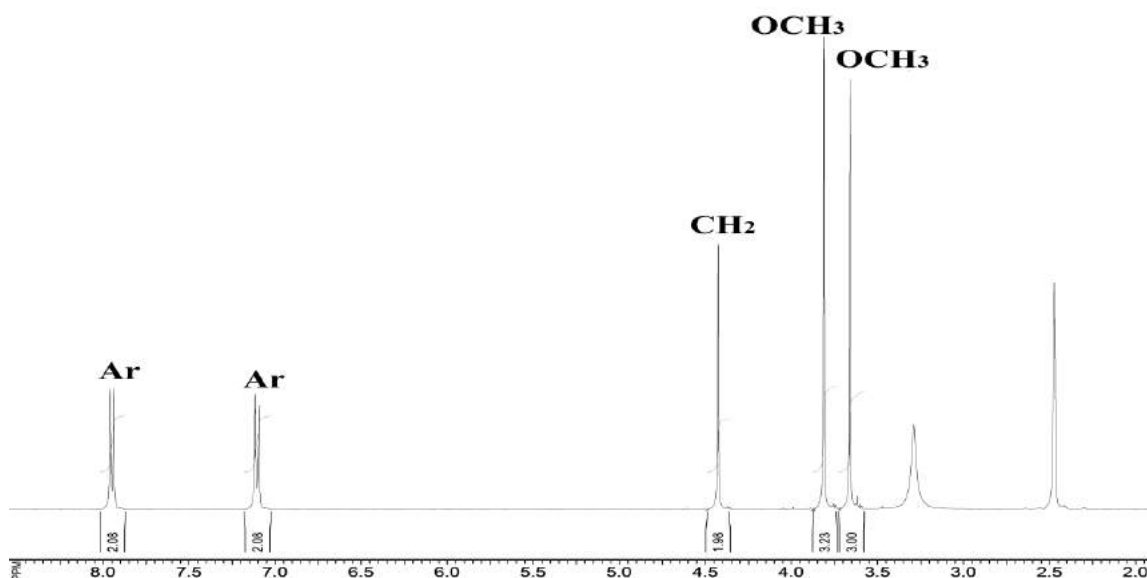


Рис. 3.12. ^1H ЯМР-спектр метил 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату (3.17)

3.5 Синтез, будова, та визначення фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот

Не зважаючи на високі показники біологічної активності, не всім гетерилкарбоновим кислотам притаманна розчинність у воді. 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-ілтію)етанових кислот (3.1-3.4) у воді, були отримані відповідні солі [171] (3.23-3.38, рис. 3.13) як з органічними, так і з неорганічними основами. Крім того перспективою для пошуку біологічно активних агентів, серед сполук даного класу, слугує їх катіонно-аніонна структура, тобто фармакологічний ефект можуть забезпечувати одразу два активних компоненти.

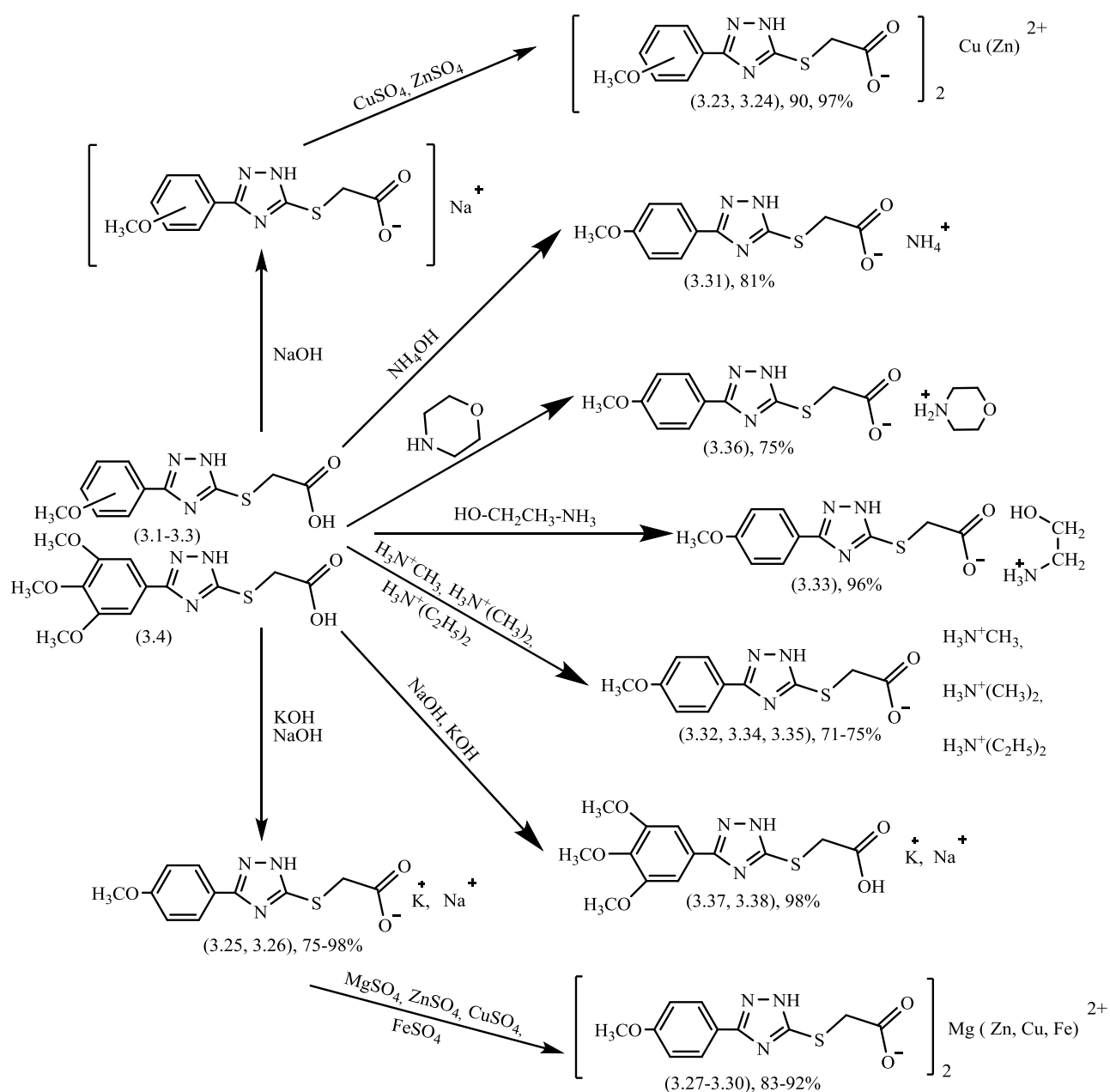


Рис 3.13. Синтез солей 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот

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, дод. Б, табл. Б.9) 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 та солі купруму і феруму (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, та 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 продуктів.

Будову синтезованих сполук (3.23-3.38) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.10), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.11, рис. 3.14) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.12, рис. 3.15), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.9) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

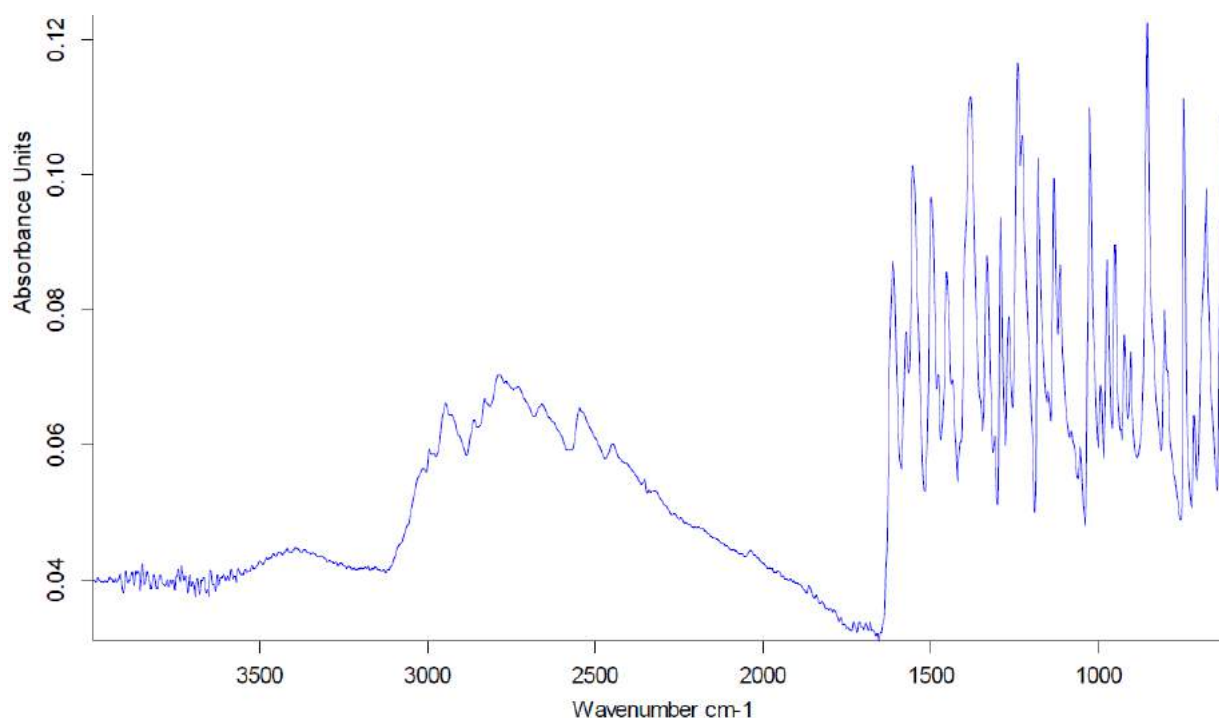


Рис 3.14. ІЧ-спектр морфоліній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (3.36)

В ІЧ-спектрах всіх синтезованих сполук наявні смуги поглинання C–S-груп при $701\text{--}680\text{ см}^{-1}$, а також симетричні та асиметричні смуги поглинання, характерні для солей карбонових кислот, що містять COO^- -групи у межах $1377\text{--}1310\text{ см}^{-1}$ та при $1593\text{--}1514\text{ см}^{-1}$ відповідно. ІЧ-спектри солей також містять смуги поглинання при $1503\text{--}1480\text{ см}^{-1}$, що вказує на наявність в їх структурі ароматичних замісників та смуги поглинання --C=N - груп при $1610\text{--}1565\text{ см}^{-1}$ [149].

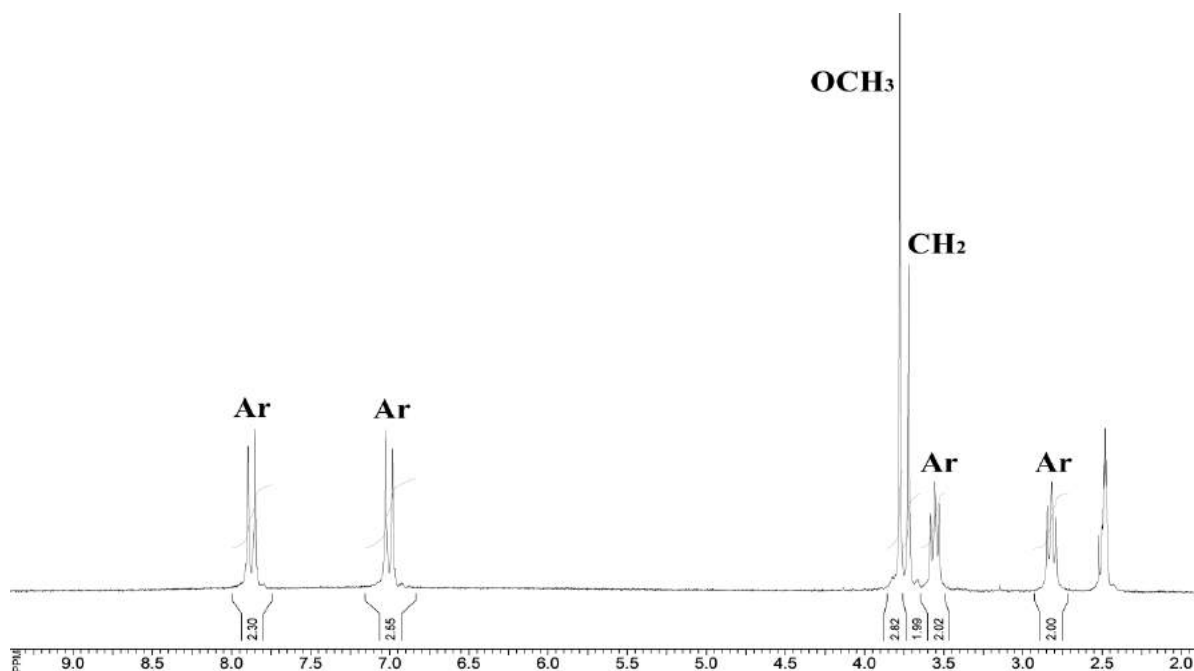


Рис 3.15. ^1H ЯМР-спектр моноетаноламоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (3.33)

В ^1H ЯМР-спектрах синтезованих солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.23, 3.24, 3.26-3.28, 3.31-3.33, 3.36-3.38) фіксуються інтенсивні синглети в інтервалі $3,81\text{--}3,87$ м.ч., які свідчать про наявність в структурі всіх досліджуваних речовин протонів метоксигруп. Сигнали протонів ароматичного кільця сполук з 2- та 3-метоксифенільними радикалами наявні при $6,89\text{--}7,70$ м.ч., сполук з 4-метоксифенільним радикалом двома дублетами при $7,03\text{--}7,98$ м.ч., на відміну від синглетних сигналів ароматичного кільця сполук з 3,4,5-триметоксифенільними замісниками, що фіксуються при $6,83\text{--}6,84$ м.ч. Також ПМР-спектри сполук відрізняються наявністю сигналу протонів метиленової

групи в інтервалі від 3.35 – 4.7 м.ч. Підтвердження наявності органічних катіонів є триплетні сигнали в області 3.52-4.07 м.ч., що присутні у сполуки 3.36 з катіоном морфолінію, та 3.33 з катіоном моноетаноламонію Катіон метиламонію відзначається наявністю синглетного сигналу CH_3 групи при 3.32 м.ч.

5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіоетанові кислоти є сполуками, що 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 рКа використані їх водорозчинні солі [172].

Розрахунки констант іонізації сполук проводили за методами Спикмена і Бейтса [173-175] за допомогою комп'ютерного сайту <http://www.chemicalize.org/>.

Експериментальне визначення констант іонізації солей, а як що бути точним 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.3, 3.4) проведено методом потенціометричного титрування зразків у водному розчині [176, 177]. Крапку еквівалентності визначали за допомогою йоніміру ЭВ-74 з використанням скляного (ЕСЛ6307) та хлорсрібного (ЕВЛ1193) електродів. Вимірювання проводили у чарунці, що термостатувалась до стандартної (20°C) температури. Для визначення констант іонізації 0,01 М розчини досліджуваних сполук (3.25-3.38, дод. Б, табл. Б.13) титрували 0,1 М розчином кислоти хлоридної та паралельно 0,1 М розчином калій гідроксиду, щоразу десятьма порціями по 0,25 мл кожна за допомогою піпетки-дозатора П-1 із вимірюванням значення рН після кожного додавання титранту. Знайдені константи розраховані за середнім значенням дослідів із відхиленнями, що не перевищують 0,05 одиниць за формулою: $\text{pKa} = \text{pH} + \lg \left(\frac{[\text{A}]}{[\text{B}]} \right)$, де [A] – рівноважна концентрація кислоти, моль/л, [B] – рівноважна концентрація основи, моль/л.

При цьому проведено розрахунки констант іонізації 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової (3.3) та 2-(5-(3,4,5-три-

метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.4). Дані кислоти є мало розчинними у воді, тому з метою визначення їх констант іонізації використовували водорозчинні солі. Результати розрахунків і експериментального визначення наведені в додатку Б, табл. Б.13.

Проведені розрахунки (дод. Б, табл. Б.13) підтверджують припущення, що 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатні кислоти мають 2 чітко виражені центри – слабо основний центр – $N^{1(2)}$ атом нітрогену 1,2,4-тріазолового циклу та слабо кислотний – карбоксильну групу. Константи іонізації, що отримані експериментальним шляхом у межах похибки практично не відрізняються від розрахованих речовин. Також слід відзначити закономірність змін одночасно у розрахованих і у експериментально визначених величин. При цьому є незначні відмінності в значеннях показників констант різних солей, що є похідними однієї кислоти. Відмінності розрахованих pK_a і таких, що визначені експериментальним шляхом спостерігаються лише у солей (сполуки 3.31-3.36), що містять органічний катіон та катіон амонію. 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 (3.26, 3.38), натрієві (3.25, 3.37), магнієва (3.27), цинкова (3.28), мідна (3.29) та залізна (3.30) 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.

Слід 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.

Щодо визначених констант іонізації обговорюваних 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот слід

відзначити, що на кислотність сполук має вплив кількість метоксигруп фенільного радикалу при С₅ атомі 1,2,4-тріазолового циклу. 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). Розподіл електронної густини молекул обговорюваних кислот зазначений у рисунку 3.16.

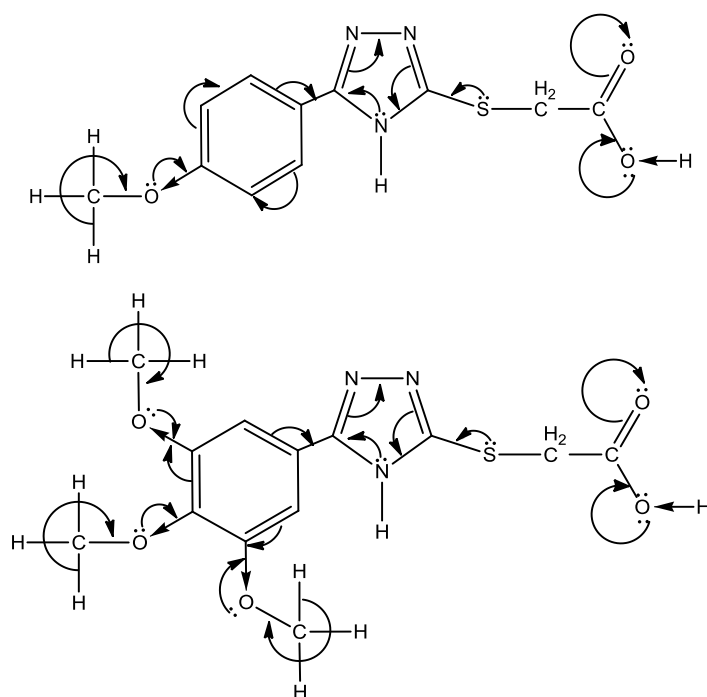


Рис. 3.16. Розподіл електронної густини молекул 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.3, 3.4)

Метоксигрупа є електнодонорним замісником, приймає участь у π -супряженні молекули, проявляє позитивний мезомерний ефект (+M) і теоретично має зменшувати кислотні властивості сполук. Але поруч з позитивним мезомерним ефектом дана функціональна група також проявляє від'ємний індуктивний ефект (-I). Не дивлячись на те, що, як правило мезомерний ефект вищий за індуктивний і останній затухає в ланцюзі супряження, в нашому випадку введення додаткових метоксигруп навпаки підвищує кислотність карбоксильної і NH-груп.

Співставивши величини констант іонізації (розраховані та визначені експериментальним шляхом) слід припустити, що обговорювані кислоти та їх

солі при їх пероральному застосуванні будуть більш активно всмоктуватись в шлунку (рН 1-3) Тому бажано рекомендувати дані сполуки у вигляді таблеток для перорального застосування.

3.6 Синтез, будова, фізико-хімічні властивості амідів та імідазолідів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот

Аміди 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот здатні проявляти різні види біологічної активності, такі як протимікробна, діуретична антипіретична [1-9], тому зацікавленість вивчення даного класу сполук виникає також в ході пошуку фармакологічно активних агентів серед похідних 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот. Спроба отримання амідів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот була здійснена трьома методами.

Перший метод полягає в алкілюванні 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.19) α -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 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот 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. 3.17).

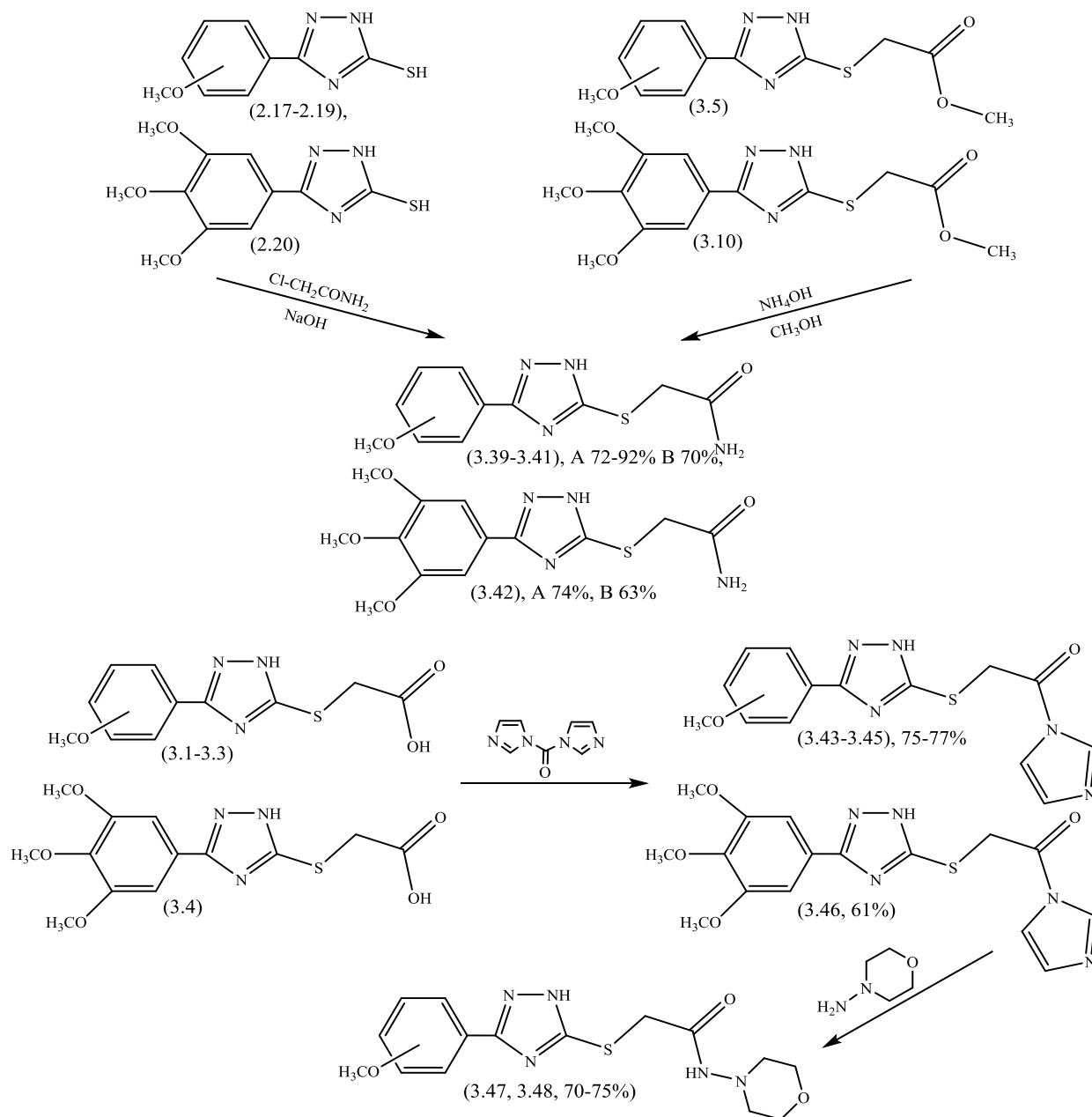


Рис. 3.17. Схема отримання амідів та імідазолідів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот

Будову синтезованих сполук (3.39-3.48) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.15), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.16) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.17), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.14) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

ІЧ-спектри всіх синтезованих амідів (3.39-3.48) відрізняються наявністю смуг “Амід І” в межах $1721-1669\text{ cm}^{-1}$, що характеризують $\text{C}=\text{O}$ -групи, подвійні смуги “Амід ІІ” в межах $1587-1644\text{ cm}^{-1}$ [149].

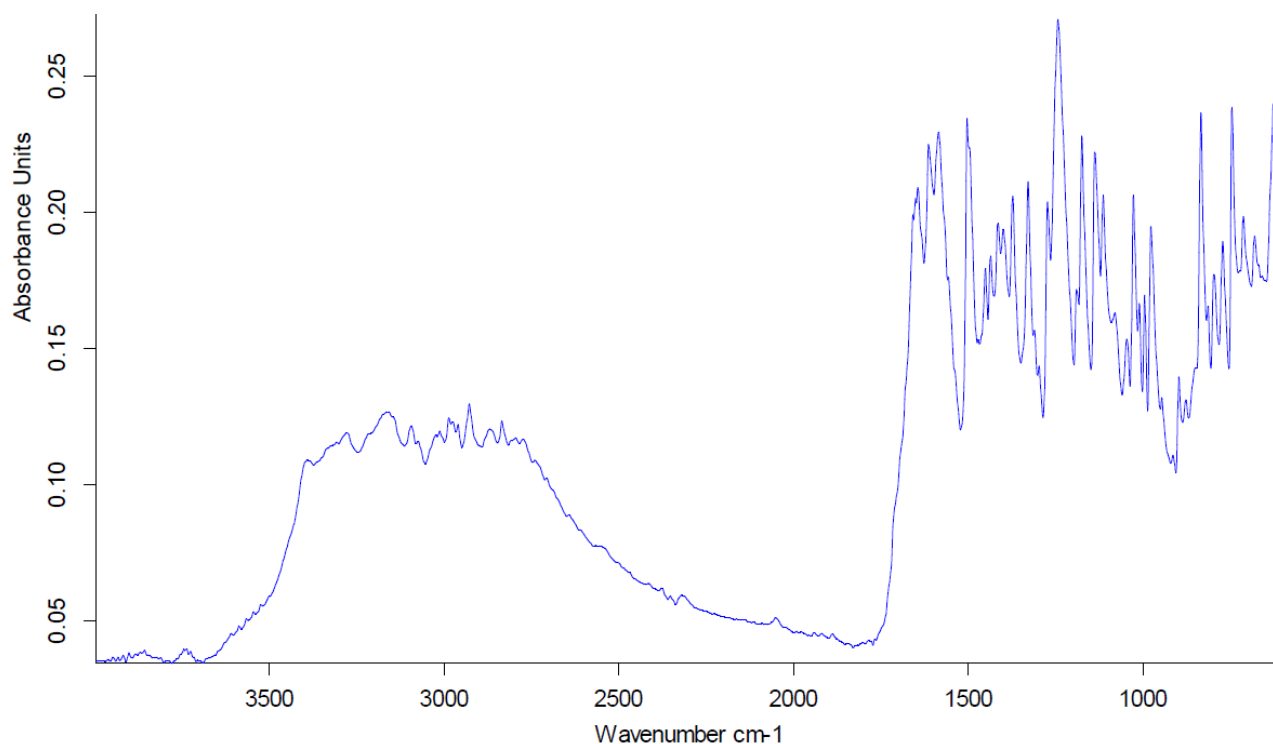


Рис 3.18. ІЧ-спектр 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетаміда (3.41)

В ^1H ЯМР-спектрах синтезованих амідів 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот (3.40-3.42) наявні синглетні сигнали протонів NH_2 групи при 7.15-7.75 м.ч., сигнали ароматичних протонів при 6.95-7.77 м.ч., сигнали тіометиленової групи при 3.80-3.85 м.ч. Також сполукам 3.40-3.42 характерна наявність синглетів метоксигруп при 3.55-3.75 м.ч.

Імідазолідам 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот (3.44-3.46) притаманна наявність сигналів протонів імідазольного циклу в діапазоні 8.70-7.00 м.ч

Підтвердженням наявності морфолінового циклу в морфолін-4-іл амідах 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот (3.47, 3.48) служать два триплетних сигнали морфоліну, що інтерпритуються в діапазоні значень 3.60-3.35 [149].

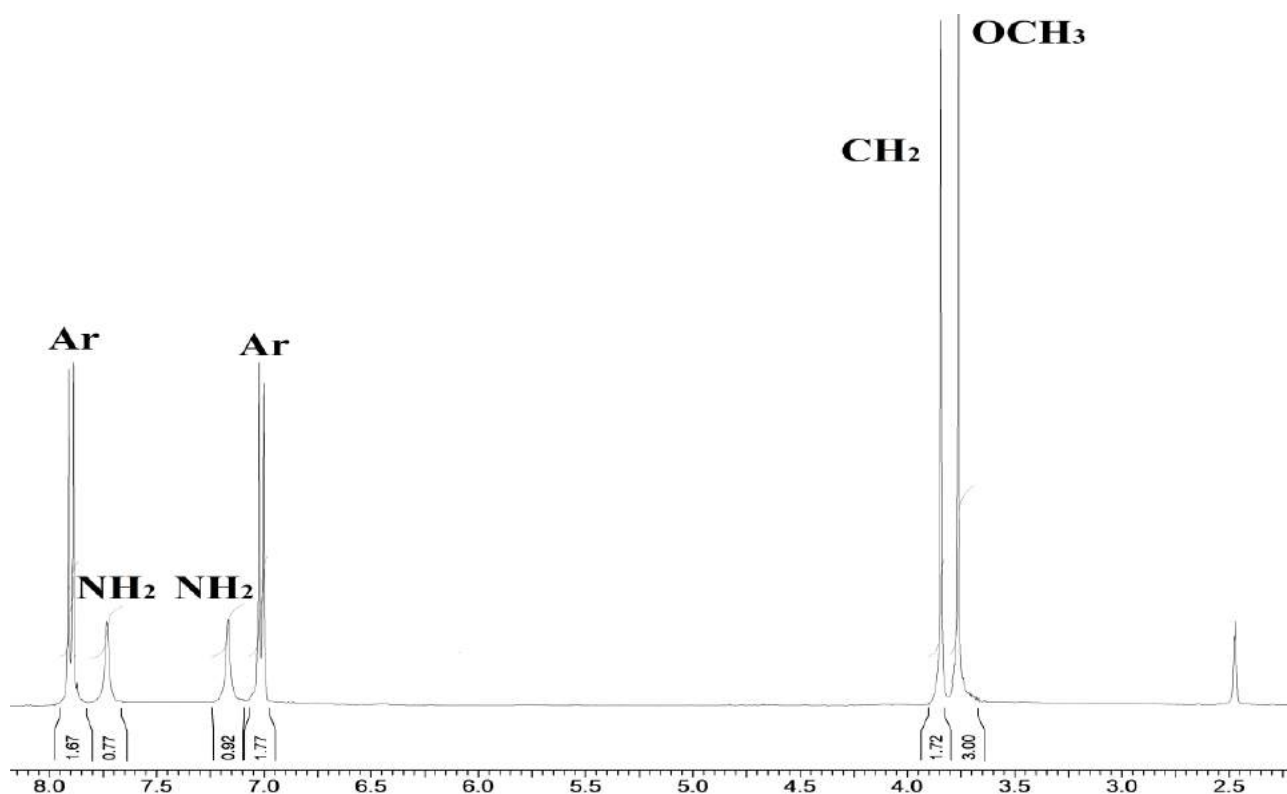


Рис 3.19. ^1H ЯМР-спектр 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетаміду (3.41)

3.7 Синтез гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот, вивчення їх фізико-хімічних властивостей.

Гідразиди карбонових кислот знаходять широке застосування в медичній практиці [2, 4] в якості засобів для лікування туберкульозу, вірусних інвазій, тощо. Тому розширюючи коло вивчаємих БАР біологічно активних речовин серед 5-метокси-1,2,4-тріазол-3-ілтіюетанових кислотами вважали за доцільне отримати гідразиди 5-(4-метоксифеніл) і (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіюетанових кислот, та провести фармакологічний скринінг.

Перегляд літературних джерел дає можливість отримувати гідразиди декількома методами [1-5, 9]. Перший метод передбачає отримання гідразидів через проміжну стадію етерифікації відповідної 2-(5-(R)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)метанової кислоти.

За другим методом [9] утворення гідразидів з 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот здійснюється шляхом додавання гідразину гідрату в спиртовому середовищі при помірному нагріванні (65-70 °С).

Третій метод проводиться взаємодією 2-(5-(R)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот з тіонілхлоридом в безводному спиртовому середовищі, що супроводжується утворенням хлорангідридів 2(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот. Гідразиди виділяють додаванням водного розчину гідразину до отриманого хлорангідриду.

Спираючись на дослідження вчених [1-5, 9], отримання гідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.49, 3.50, дод. Б, табл. Б.18), було здійснено, шляхом взаємодії естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.5, 3.10) з водним розчином гідразину в спиртовому середовищі [178] (рис. 3.18), оскільки даний метод відрізняється високим виходом та напівпродукти для їх синтезу нетоксичні. Гідразид 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти ресинтезований за відомою в літературі методикою [9].

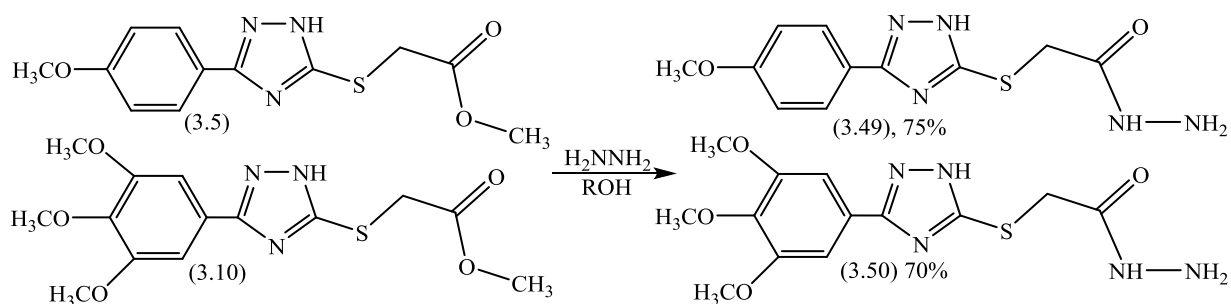


Рис. 3.19. Схема отримання гідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот

За свідченнями авторів [70, 96, 112] іліденгідразиди карбонових кислот проявляють спазмолітичну, антиоксидантну активність, знаходять застосування в синтетичній і аналітичній хімії. Тому наступним етапом на шляху модифікації 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових

кислот були синтезовані іліденгідрازиди [179] 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.

Як вихідні речовини для синтезу ми використовували отримані раніше гідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.49, 3.50) [179]. При взаємодії сполук 3.49, 3.50 з карбонільними сполуками в концентрованій кислоті ацетатній протягом 12 годин отримували відповідні іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.51-3.60 рис. 3.20).

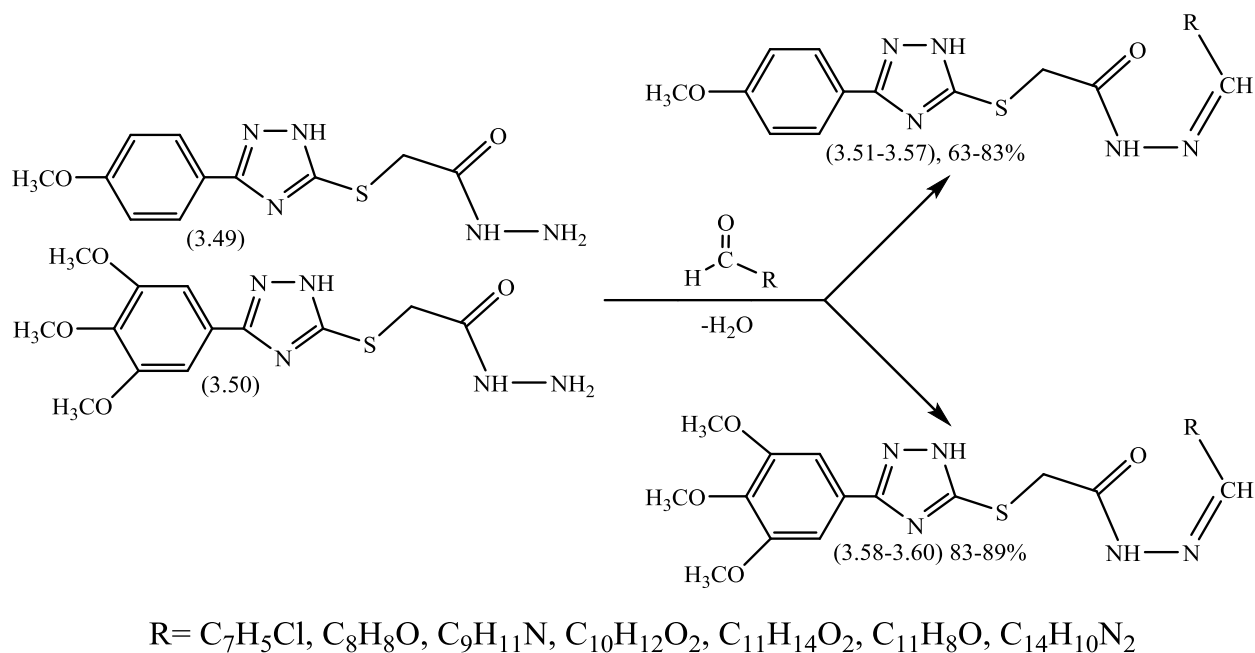


Рис. 3.20. Схема отримання іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот

Будову синтезованих сполук (3.49-3.60, дод. Б, табл. Б.18) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.19), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.20) та ¹Н ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.21), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.18) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

В ІЧ-спектрах гідразидів та іліденгідразидів (додаток Б, табл. Б.20) наявні смуги "Амід І" спостерігаються в межах 1721-1630 см⁻¹, що характеризують С=О-групи, подвійні смуги "Амід ІІ" простежуються в межах 1614-1587 см⁻¹, що характеризують коливання NH- і С-N-груп [149].

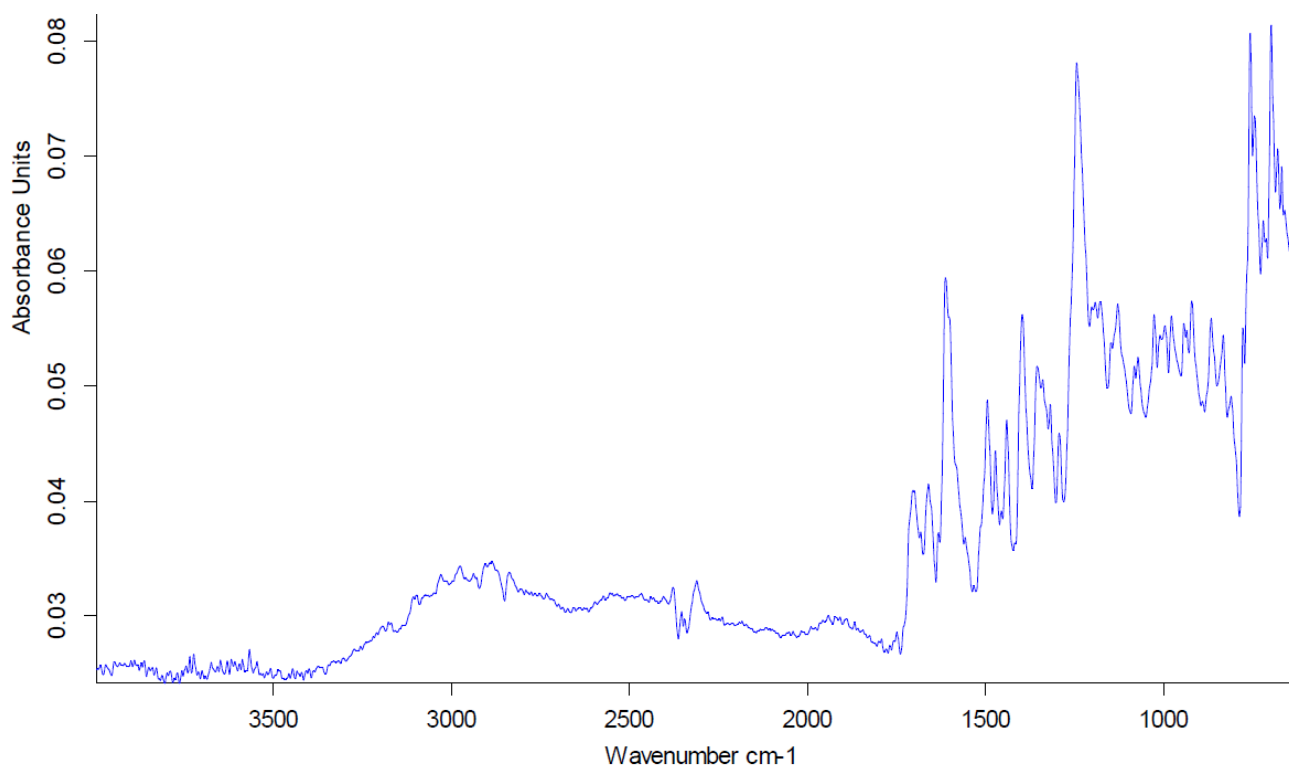


Рис 3.21. ІЧ-спектр 2-((5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N'-((2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)метилен)ацетогідрозиду (3.57)

В ^1H ЯМР-спектрах синтезованих гідрозидів та іліденгідрозидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.49-3.60) фіксуються сигнали при 9.71-6.52 м.ч., що вказують на наявність у структурі синтезованих сполук ароматичних протонів. Характерною рисою синтезованих іліденгідрозидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.51-3.60) при інтерпретації ^1H ЯМР-спектрів є наявність синглетних сигналів СН груп в діапазоні 10.00-8.51 м.ч., що також вказує на проходження реакції конденсації гідрозидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.5, 3.10) з карбонільними сполуками. Всім сполукам характерні синглетні сигнали при 3.55-3.89 м.ч., що вказують на наявність у структурах сполук 3.49-3.60 метоксильних груп. Також фіксуються синглетні сигнали тіометиленових груп при 4.24-3.72 м.ч. [149].

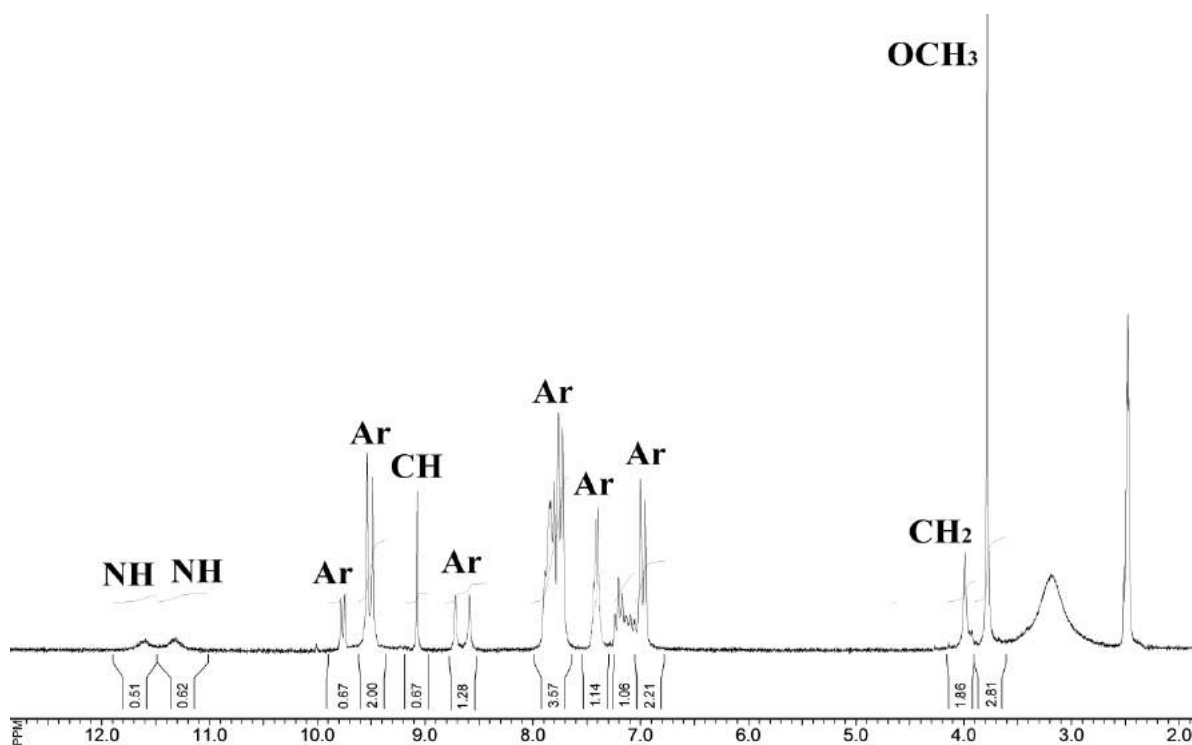


Рис 3.22. ^1H ЯМР-спектр 2-((5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)- N' -((2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-іл)метилен)ацетогідрозиду (3.57)

3.8. Синтез 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)- N -(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів та їх хімічні перетворення.

Роботи дослідників [1-9] доводять, що 2-(5- R -1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанові кислоти, а також їх похідні, зокрема естери, солі, аміди, гідрозиди, іліденгідрозиди є перспективними в плані пошуку біологічно активних агентів, проте в літературі практично відсутні відомості щодо поєднання гідрозидів 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот з ізотіоціанатами та продуктів їх подальшої циклізації. Тому цікавим як з теоретичної, так і з практичної точки зору є пошук нових біологічно активних сполук серед похідних 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот, який здійснено у напрямку, пов'язаному із синтезом гідрозинокарботіоамідів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот.

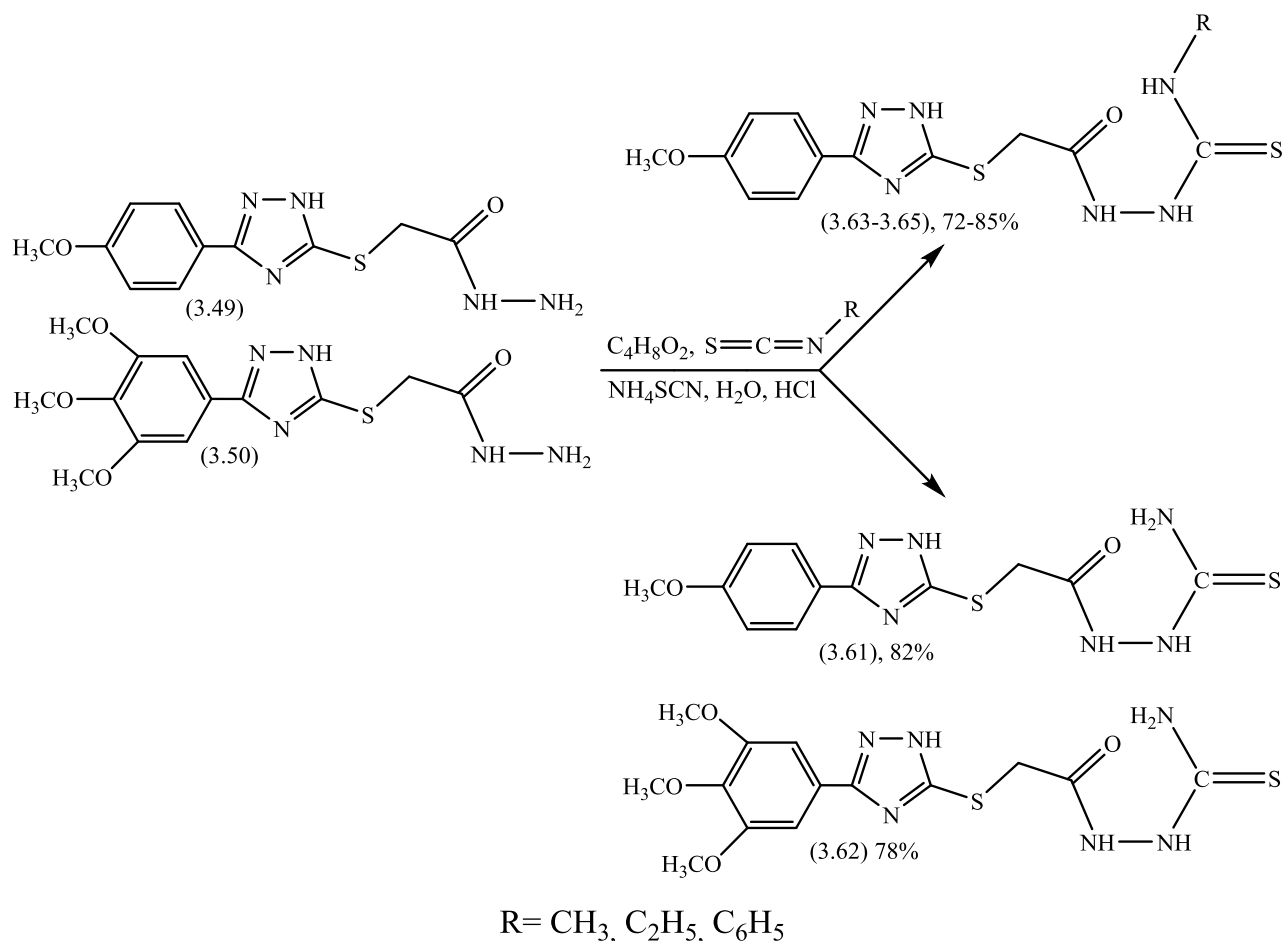


Рис 3.23. Схема синтезу 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів, 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-*N*-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів

Цільові 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоаміди (3.61, 3.62 рис. 3.23) були отримані взаємодією гідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.49, 3.50) з надлишком розчину кислоти хлоридної та подальшим додаванням розчину амоній тіоціанату у воді очищеній.

Сполуки 3.63-3.65, рис. 3.23 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. 3.23).

2-(2-(5-(4-Метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоаміди (3.61, 3.62, дод. Б, табл. Б.22) та 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-*N*-(метил, етил, феніл)-гідразино-1-карботіоаміди (3.63-3.65, дод. Б, табл. Б.22) є кристалічними речовини жовтого кольору, розчинні у воді при нагріванні, розчинні в розчинах лугів, водних розчинах карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках. Для аналізу гідразінокарботіоаміди (3.61-3.65) очищені перекристалізацією із суміші пропанол–вода 1:1.

Будову синтезованих сполук (3.61-3.65) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б.23), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.24) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б.25), а їх індивідуальність - методом тонкошарової хроматографії (дод. Б, табл. Б.22) в різних системах розчинників (дод. А, табл. А.1).

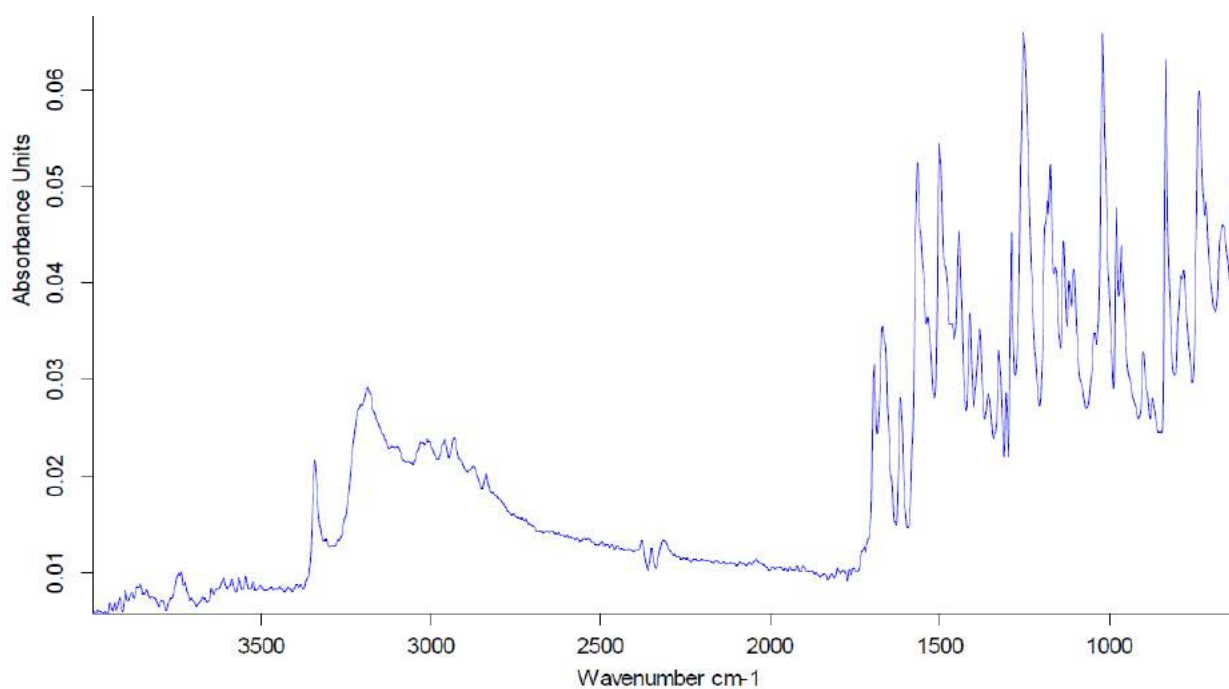


Рис. 3.24. ІЧ-спектр 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-*N*-метил-гідразино-1-карботіоаміда (3.63)

Так, в ІЧ-спектрах синтезованих карботіоамідів (3.61-3.65, рис. 3.24) виявлено чіткі смуги коливань $\text{C}=\text{N}$ -груп у циклі в межах $1622\text{-}1597\text{cm}^{-1}$, смуги коливань $\text{C}-\text{S}$ -групи в межах $707\text{-}695\text{cm}^{-1}$, наявні інтенсивні смуги поглинання,

плоскої деформації СН в межах $1083\text{-}1039\text{см}^{-1}$, смуги поглинання ароматичного кільця при $1609\text{-}1575\text{ см}^{-1}$ та меоксигруп в межах $2849\text{-}2831\text{ см}^{-1}$ [149].

В ^1H ЯМР-спектрах синтезованих 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів та 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)-*N*-(метил, етил, феніл)-гідразино-1-карботіоамідів (3.61-3.65) присутні сигнали ароматичних протонів при 8.00-7.00 м.ч., сигнали тіометиленової групи при 3.93-3.87 м.ч. та сигнали метоксигруп при 3.85-3.65 м.ч. Характерними для сполук даного класу є синглети NH груп, що наявні при 10.10-7.00 м.ч. У сполуки 3.63 (рис 3.25) фіксується синглетний сигнал при 2.75 м.ч, що вказує на наявність метального залишку. Для сполуки 3.64 характерні мультиплетний сигнал при 3.60 м.ч., та триплетний сигнал при 1.25м.ч., що вказують на наявність в структурі етильного залишку[149].

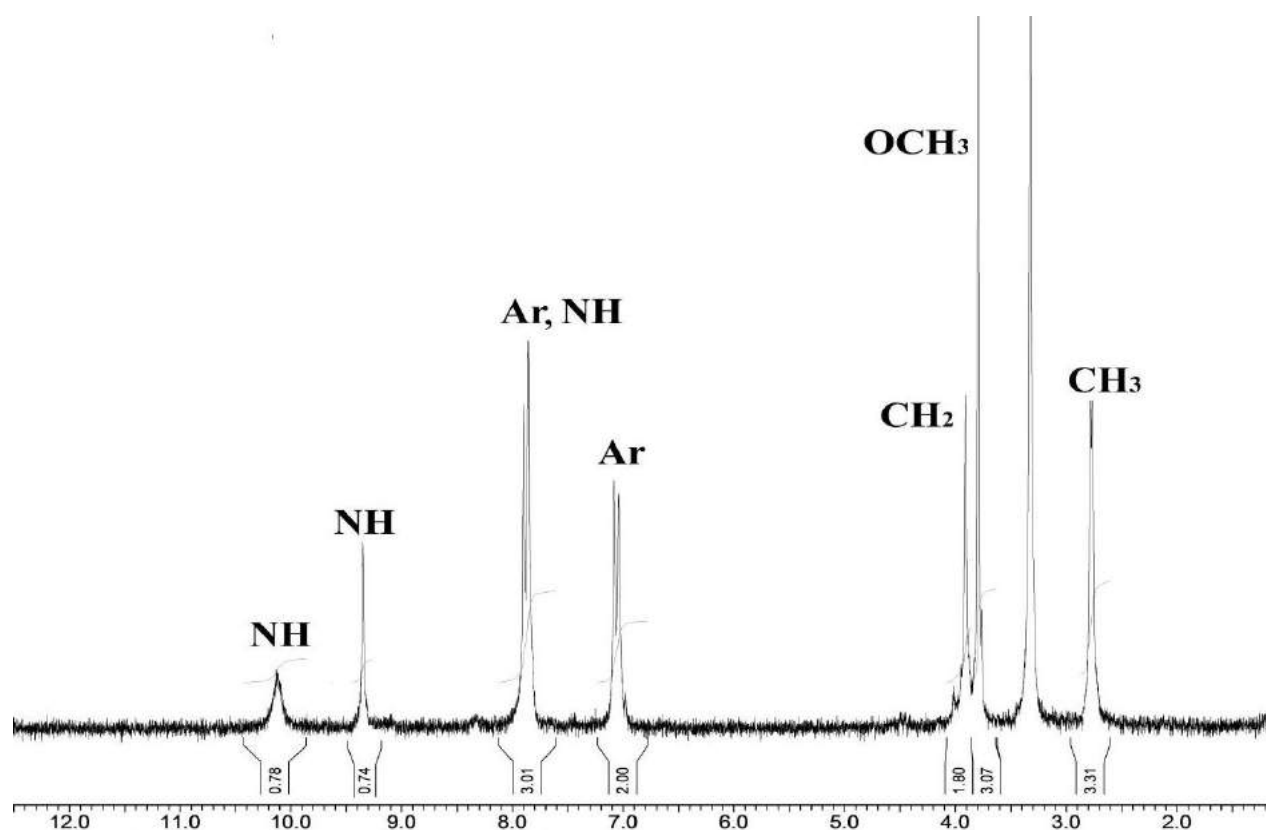


Рис. 3.25. ^1H ЯМР-спектр 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)-*N*-метил-гідразино-1-карботіоаміда (3.63)

Циклізацію 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів (3.61, 3.62) було проведено шляхом 2-х годинного нагрівання в лужному середовищі. Утворені в ході реакції 5-((5-(4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіони (3.66, 3.67 рис. 3.26) є білими кристалічними сполуками, розчинні в розчинах лужних металів та органічних розчинниках, мало розчинні в ефірі.

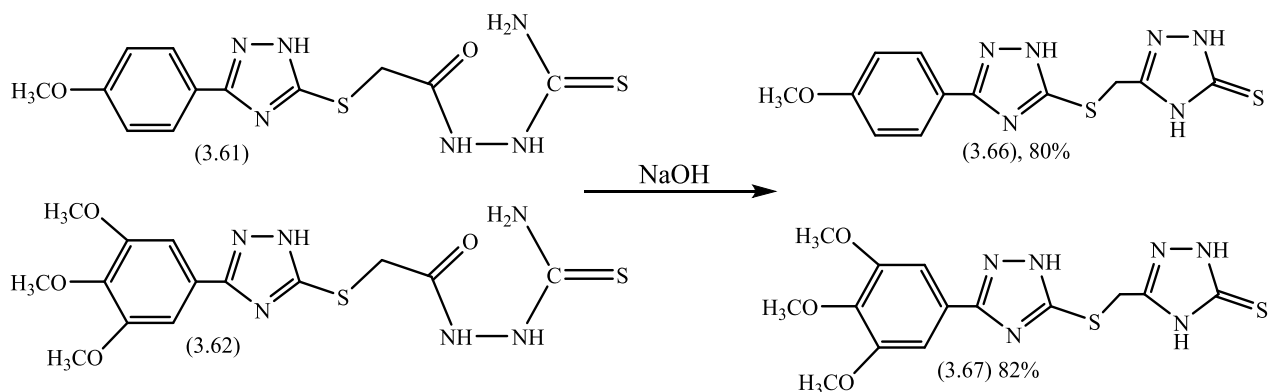


Рис. 3.26. Схема синтезу 5-((5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Будову синтезованих сполук (3.66, 3.67) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії та ^1H ЯМР-спектрометрії (див. опис експериментів).

3.9 Опис експериментів

Мас-спектральні дослідження синтезованих сполук проводили на приладі Varian 1200L, іонізація здійснюється електронним ударом (70 eV) при прямому введенні зразка. Температура іонного джерела 200°C ; нагрівання відбувається від 25°C до 390°C зі швидкістю $30^\circ\text{C}/\text{хв}$.

Константи іонізації визначили методом потенціометричного титрування на приладі ЄВ-74 при температурі $25 \pm 0,2^\circ\text{C}$. Індикаторний електрод ЄСА-47-07, електрод порівняння ЄВЛ-1МЗ, які калібрували за допомогою стандартних буферних розчинів.

2-(5-(2-, 3-, 4-Метоксифеніл та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанові кислоти (3.1-3.4, дод. Б, табл. Б.1). А. Суміш 0,02 моль 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.17-2.20) і 0,02 моль кислоти хлоретанової в 50 мл води кип'ятять 1 годину, до реакційної суміші додають 0,02 моль безводного натрій ацетату, осаді продуктів реакції відфільтровують, промивають водою і висушують. Жовті кристалічні речовини нерозчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках та розчинах мінеральних кислот. Для аналізу перекристалізовані із суміші диметилформамід-вода 5:1.

Б. До розчину 0,02 моль натрій гідроксиду у 25 мл води додають 0,01 моль відповідного 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.17-2.20) і 0,01 моль кислоти хлоретанової, кип'ятять до нейтрального середовища, додають 0,01 моль концентрованої ацетатної кислоти, осаді відфільтровують.

Проба змішування речовин отриманих способами А і Б не дала депресії температури плавлення.

Естери 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (3.5-3.14, дод. Б, табл. Б.1). А. Суміш 0,01 моль відповідної 2-(5-(4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (3.3, 3.4), 30 мл спирту (метилового, етилового, пропілового, бутилового, амілового) і 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятять 10 годин, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату, отримують сполуки 3.5-3.14. Білі кристалічні речовини нерозчинні в розчинах лугів і карбонатів лужних металів важко розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу очищені перекристалізацією із суміші етанол-вода 3:1.

Б. До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду у 5 мл води додають 0,01 моль відповідного 5-(4-метоксифеніл та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.19, 2.20) у 50 мл етанолу і 0,01 моль метилового естеру монохлорацетатної кислоти, кип'ятять 5 годин, розчинник випаровують, залишок промивають

дистильованою водою, кристалізують із суміші етанол-вода 3:1, отримують сполуки 3.5, 3.10.

Проба змішування речовин 3.5, 3.10 отриманих за способами А і Б не дала депресії температури плавлення.

S-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етил)-*L*-цистеїни (3.15, 3.16). До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду у 5 мл води додають 0,01 моль відповідного 2-(5-(2-, 3-метоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етилхлориду (2.42, 2.43) у 50 мл диметилформаміду і 0,01 моль *L*-цистеїну, кип'яють 2 год., після чого осад натрій хлориду відфільтровують, розчинник випаровують. Отримані таким чином *S*-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етил)-*L*-цистеїни (3.15, 3.16) кристалізують із суміші етанол-вода 3:1.

Вихід *S*-(2-(5-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етил)-*L*-цистеїну (3.15) з т. пл. 107-108 °С (із етанолу) складає 60 % у перерахунку на відповідний 2-(5-(2-метоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етилхлорид (2.42).

Знайдено, %: С 47,51; Н 5,11; N 15,81; S 18,09. C₁₄H₁₈N₄O₃S.

Обчислено, %: С 47,44; Н 5,12; N 15,81; S 18,09.

Вихід *S*-(2-(5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етил)-*L*-цистеїну (3.1) з т. пл. 77-80 °С (із етанолу) складає 62 % у перерахунку на відповідний 2-(5-(3-метоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етилхлорид (2.43).

Знайдено, %: С 47,40; Н 5,12; N 15,83; S 18,07. C₁₄H₁₈N₄O₃S.

Обчислено, %: С 47,44; Н 5,12; N 15,81; S 18,09.

Естери 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот (3.17-3.22, дод. Б, табл. Б.5). До суміші 0,01 моль відповідного естеру 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (3.5-3.14) у 10 мл 1,4-диоксану додають 0,01 моль водного розчину калій гідрогенпероксосульфату і залишають на 24 год. при температурі не вищій за 0 °С. Осади продуктів реакції відфільтровують, при цьому отримують сполуки 3.17-3.22. Світло-жовті кристалічні речовини мало розчинні в воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 3.17-3.22 очищені кристалізацією з етанолу

Натрій і калій 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетати (3.25,3.26, 3.37, 3.38, дод. Б, табл. Б.9). Суміш 0,01 моль відповідної 2-(5-(4-метоксифеніл,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.3, 3.4) і 0,01 моль калій або натрій гідроксиду в 30 мл води випаровують на водяній бані. Сухий залишок кристалізують з етанолу. Жовті кристалічні речовини легко розчинні у воді, важко розчинні в органічних розчинниках.

Амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетат (3.31 дод. Б, табл. Б.9). Розчин 0,01 моль 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.3) в 30 мл 25% розчину амоніаку випаровують. Отримують сполуку 3.33 у вигляді білого кристалічного порошку, легкорозчинного у воді, важкорозчинного в органічних розчинниках. Для аналізу сполуку 3.33 перекристалізовано з етанолу.

Магній, цинк, купрум(II), ферум(II) 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетати (3.23, 3.24, 3.27-3.30, дод. Б, табл. Б.9). До розчину 0,01 моль 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.1-3.3) в 30 мл води додають 0,01 моль калій (натрій) гідроксиду. Розчиняють при нагріванні та додають 0,01 моль розчину $MgSO_4$ ($ZnSO_4$, $CuSO_4$, $FeSO_4$) Утворений осад білого (Mg^{++} , Zn^{++} , сполуки 3.27, 3.28), зеленого (Cu^{++} , сполуки 3.23, 3.29), коричневого (Fe^{++} , сполука 3.30) кольору відфільтровують та промивають етанолом, висушують, отримують речовини 3.23, 3.24, 3.27-3.30.

Метиламоній, моноетаноламоній, диметиламоній, діетиламоній, морфоліній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетати (3.32-3.36, дод. Б, табл. Б.9). Розчин 0,01 моль відповідної 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.3), 0,01 моль відповідної органічної основи (метиламін, моноетаноламін, диметиламін, діетиламін, морфолін,) у 50 мл метанолу залишають на 24 години, продукти реакції відфільтровують. Жовті кристалічні сполуки (3.32-3.36) розчинні в воді, мало розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовані з етанолу.

Аміди 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот (3.39-3.42, дод. Б, табл. Б.14). Спосіб А. До розчину 0,01 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл та 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.17-2.20), 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл етанолу при нагріванні додають 0,01 моль хлорацетаміду, отриману суміш залишають на 24 год, фільтрують, попередньо визначивши рН (7), фільтрат випаровують.

Спосіб Б. Суміш 0,01 моль відповідного метилового естеру 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанової кислоти (3.5, 3.10), 0,01 моль 25% розчину амоніаку в 30 мл метанолу нагрівають на водяній бані 5 год. Розчинник випаровують.

Білі кристалічні сполуки (3.39-3.42), добре розчинні в органічних розчинниках, важко розчинні в спиртах. Для аналізу 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетаміди (3.39-3.42) були очищені перекристалізацією з етанолу.

Імідазоліди 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот (3.43-3.46, дод. Б, табл. Б.14). До розчину 0,01 моль 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти (3.3, 3.4) в 20 мл безводного ДМФА додають 0,011 моль N,N'-карбонілдіімідазолу, і витримують при 90°C, до припинення виділення CO₂. Реакційну суміш охолоджують, розчинник випаровують. Залишок імідазолідів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот (3.43-3.46) промивають ефіром. Для аналізу сполуки 3.43-3.46 очищені перекристалізацією із суміші ДМФА:етанол (1:3)

Морфолін-4-іл аміди 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот (3.47, 3.48, дод. Б, табл. Б.14). До розчину 0,01 моль відповідного імідазоліду 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанової кислоти (3.44, 3.45) у 20 мл безводного ДМФА, додають 0,01 моль 4-аміноморфоліну і кип'ячать 2 години. Розчини охолоджують, осад морфолін-4-іл амідів 2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових

кислот (3.47, 3.48) відфільтровують. Для аналізу сполуки 3.47, 3.48 очищені перекристалізацією з етанолу.

Гідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.49, 3.50, дод. Б, табл. Б.18). Суміш 0,01 моль відповідного метилового естеру 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти, 0,02 моль розчину гідразину гідрату в 30 мл етанолу кип'ячать 4 години. Розчинник випаровують. Жовті кристалічні речовини (3.49, 3.50) розчинні в розчинах мінеральних кислот, мало розчинні у воді і спиртах, розчинні в органічних розчинниках.

Іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.51-3.60, дод. Б, табл. Б.18). До розчину 0,01 моль відповідного гідразиду 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.49, 3.50) в 30 мл концентрованої ацетатної кислоти додають 0,01 моль відповідного альдегіду (4-хлоробензальдегіду, 2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-карбальдегіду, 4-метоксибензальдегіду, 7-нітро-2-феніл-1,2,3,3а-тетрагідробензо[d]піроло[2,1-в]тіазол-1-карбальдегіду, 4-гідрокси-3-метокси-5-нітробензальдегіду, 2,4-диетоксибензальдегіду, 4-етокси-3-метоксибензальдегіду, 4-(диметил-аміно)бензальдегіду, 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду), суміш залишають при кімнатній температурі на 12 годин, осаді відфільтровують, промивають ефіром і висушують. Отримані таким чином іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.51-3.60) являють собою жовті (3.51-3.56, 3.58-3.60), або помаранчеву (3.57) кристалічні речовини важко розчинні у воді і органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищені з суміші диметилформамід-вода 1:1.

2-(2-(5-(4-Метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоаміди (3.61, 3.62, дод. Б, табл. Б.22). До суміші 0,2 моль відповідного гідразиду 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (3.49, 3.50), 0,2 моль розчину кислоти хлороводневої та 50 мл води додають розчин 0,2 моль

аммоній тіоціанату у 20 мл води, суміш кип'ятять 5 годин та охолоджують. Осади відфільтровують і висушують. Жовті кристалічні речовини, розчинні у воді при нагріванні, розчинні в розчинах лугів, водних розчинах карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках. Для аналізу гідразинокарботіоаміди очищені перекристалізацією із суміші пропанол–вода 1:1.

2-(2-(5-(4-Метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-N-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоаміди (3.63-3.65, дод. Б, табл. Б.22). В тригорлу колбу, обладнану змішувачем та зворотним холодильником завантажують 0,1 моль гідразиду *2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової* кислоти (3.49), 60 мл 1,4-діоксану і протягом 2-х год при інтенсивному перемішуванні додають 0,11 моль відповідного ізотіоціанату (метилізотіоціанату, етилізотіоціанату, фенілізотіоціанату) з такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 40⁰С. Розчин витримують 6 год при перемішуванні і залишають на 18 год. Осади продуктів реакції відфільтровують, промивають 20 мл етанолу і висушують. Жовті кристалічні речовини, розчинні у воді при нагріванні, розчинні в розчинах лугів, водних розчинах карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках. Для аналізу гідразинокарботіоаміди очищені перекристалізацією із суміші пропанол-вода 1:1.

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). В тригорлу колбу, обладнану змішувачем та зворотним холодильником завантажують 0,01 *2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-гідразино-1-карботіоаміду* (3.61, 3.62), 0,02 моль натрій гідроксиду у 100 мл води очищеної. Суміш при інтенсивному перемішуванні кип'ятять 1 год, нейтралізують 0,05 моль концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осади продуктів реакції відфільтровують. Для аналізу сполуки 3.66, 3.67 очищені перекристалізацією з кислоти ацетатної.

Вихід 5-((5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону (сполука 3.66) з т. пл. 128-130⁰С (із кислоти ацетатної) складає 76 % у перерахунку на відповідний карботіоамід.

Знайдено, %: С48,04; Н 4,95; N18,41; S14,21. C₉H₁₁N₃O₂S.

Обчислено, %: С 47,99; Н 4,92; N 18,65; S 14,23.

¹Н ЯМР спектр сполуки 3.66: 3,85 (3Н, с О-СН₃), 4,05 (2Н, с S-СН₂), 7.05(2Н, д, Ar), 8.00(2Н, д, Ar)

Вихід 5-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону (сполука 3.67) з т. пл. 152-154⁰С (із кислоти ацетатної) складає 72 % у перерахунку на відповідний карботіоамід.

Знайдено, %: С48,04; Н 4,95; N18,41; S14,21. C₁₂H₁₇N₃O₄S.

Обчислено, %: С 47,99; Н 4,92; N 18,65; S 14,23.

¹Н ЯМР спектр сполуки 3.67: 3,3 (3Н, с,-О-СН₃); 3,4 (6Н, с,-О-СН₃), 3,90 (2Н, с S-СН₂) 7,3 (2Н, с, Ar).

За матеріалами, що наведені в даному розділі, опубліковано 4 роботи [143, 172, 173, 179].

ВИСНОВКИ

1. Розроблено препаративні методики синтезу і отримано ряд 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот, доведена їх структура, та вивчені фізико-хімічні параметри.
2. Здійснено синтез ряду естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.
3. Вивчено умови селективного окиснення атому Сульфуру до чотирьох валентного стану, що дало змогу синтезувати ряд естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот.
4. Здійснено реакцію алкілування 2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридів L-цистеїном, в результаті чого були отримані S-(2-(5-(2-, 3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етил)-L-цистеїни.
5. Синтезовано ряд солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот, для котрих методом потенціометричного титрування експериментально визначено константи іонізації.
6. На основі отриманих 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот здійснено синтез відповідних амідів, гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот, будову яких було підтверджено комплексом фізико-хімічних методів аналізу.
7. Для розширення кола вивчаємих БАР, похідних 1,2,4-тріазолу був здійснений синтез серії 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.
8. 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

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 5-(2-, 3-, 4-МЕТОКСИФЕНІЛ, 3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ПОХІДНИХ. ВИЗНАЧЕННЯ СПОЛУКИ-ЛІДЕРА, ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ВИГОТОВЛЕННЯ ПОТЕНЦІЙНОЇ СУБСТАНЦІЇ

Базуючись на даних, отриманих з попередньо проведених синтетичних досліджень, для нових 78 сполук було здійснено фармакологічне тестування на 8 видів біологічної активності: протимікробна і протигрибкова, актопротекторна, антигіпоксична, антиоксидантна, гіпоглікемічна, діуретична, жарознижуюча, нейропротекторна. Для 43 сполук досліджено показники гострої токсичності.

Проведений поглиблений аналіз та узагальнення літературних даних, стосовно біологічної активності похідних 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів, дозволив відібрати для біологічного скринінгу синтезовані сполуки відносно їх функціональних груп та здійснити цілеспрямований пошук фармакологічно активних агентів в ряду 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних.

На основі проведених досліджень за показниками актопротекторної, антигіпоксичної, антиоксидантної активностей, визначено сполуку-лідера, яку вивчено на нейропротекторну активність. Для синтезованої сполуки розроблено і затверджено лабораторну методику синтезу, проекти технічних умов та методів контролю якості на потенційну субстанцію.

Всі 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.б.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.

4.1 Гостра токсичність синтезованих сполук

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

З метою встановлення закономірностей зростання гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, що в 5 положенні означеного ядра містять 2-, 3-, 4-метоксифенільні, або 3,4,5-триметоксифенільний замісники досліджено 11 різних класів синтезованих сполук. Всього LD_{50} встановлено для 43 нових сполук.

Дослідження проводили за експрес-методу В.Б. Прозоровського [180] на білих щурах лінії Вістар. Для визначення LD_{50} 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних використовувались 5 груп тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Водорозчинні сполуки розчиняли в 1,5 мл дистильованої води і вводили, з додержанням правил асептики та антисептики, за допомогою шприца внутрішньочеревно. Водонерозчинні сполуки стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонд в шлунок. Спостереження проводились через 24 год.

Проведені досліди показали, що значення LD_{50} нових похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, з метоксифенільними замісниками при 5 положенні ядра тріазольного циклу (табл. В.1.) знаходяться в межах 304-1245 мг/кг і згідно з класифікацією Сидорова І.К. [181] досліджувані сполуки відносяться до малотоксичних або нетоксичних речовин.

На гостру токсичність 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних [1-9, 182] значною мірою впливає як наявність і характер замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, так і природа замісників по атому Сульфуру при С₃-атомі 1,2,4-тріазолового циклу.

Стосовно досліджених 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.20), діапазон показників гострої токсичності яких становив 389±37 - 713±86 мг/кг (табл. В.1.), слід відзначити, що введення в 5 положення ядра 1,2,4-тріазолового циклу 3,4,5-триметоксифенільного замісника (2.20) підвищує показники гострої токсичності, а найменшу токсичність виявила сполука (3.17) з 2-метоксифенільним замісником.

Алкілування 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів значною мірою не впливає на зниження токсичності, проте в гомологічному ряду синтезованих сполук встановлена залежність. Зі збільшенням вуглецевого ланцюга на кожен -СН₂ групу токсичність сполук зростає (табл. В.1. сполуки 2.21-2.29), що пояснюється збільшенням схильності до адсорбції (розділ II). Дослідження даного класу речовин дає змогу побудувати залежність здатність до адсорбції - будова-гостра токсичність-біологічна дія, та оптимізує підбір сполуки, що може бути заявлена, як потенційний оригінальний лікарський засіб.

Продукти алкілування етиленхлоргідрином, а саме 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етаноли (табл. В.1., сполуки 2.38-2.40) проявляють дещо вищі показники гострої токсичності на відміну від вихідних тіонів (табл. В.1., сполуки 2.17-2.19), та знаходиться в межах доз 382±82-450±54 мг/кг. Зворотню залежність проявила сполука 2.20, що є 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолом, проявивши гостру токсичність в діапазоні дозувань 616±58 мг/кг.

При заміні гідроксильної групи 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів на атом хлору дещо знижуються заявлені показники гострої токсичності, проте у випадку з 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-

ілтію)етилхлоридом (табл. В.1., сполука 2.45) гостра токсичність зросла (з 616 ± 58 мг/кг до 485 ± 110 мг/кг).

2-(5-(2-, 3-, 4-Метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанові кислоти (3.1-3.4) проявили токсичність в межах 357 ± 43 - 616 ± 58 мг/кг (табл. В.1.), тобто у всіх випадках алкілування тіонів хлоретановою кислотою супроводжується підвищенням гострої токсичності отриманих речовин. Проте у випадку з кислотами, на відміну від тіонів (2.17-2.20), встановлена зворотня залежність – найбільші показники токсичності виявлені у 2-(5-(3-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанової кислоти (табл. В.1., сполука 3.2), в той час як 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанова кислота (3.4) проявила найменшу токсичність серед 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот (3.1-3.4). При дослідженні похідних 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот, були встановлені показники гострої токсичності для їх амідів, солей, естерів, ацетонітрилів та іміноестерів. Так серед амідів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот (табл. В.1., сполуки 3.39-3.42) найменші показники гострої токсичності притаманні 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетаміду (566 ± 45 мг/кг, сполука 3.42) та 2-(5-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетаміду (531 ± 90 мг/кг, сполука 3.39). Це можна пояснити їх розчинністю у воді. Так сполуки 3.40 та 3.41 більш розчинні у водних розчинах та здатні проявляти більші показники гострої токсичності на відміну від сполук 3.39 та 3.42.

Щодо гострої токсичності солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанових кислот, вона знаходиться в межах дозувань 977 ± 92 - 382 ± 82 мг/кг (табл В.1., сполуки 3.23-3.37). При цьому солеутворення завжди супроводжується зниженням гострої токсичності синтезованих сполук відносно вихідних кислот. Слід відзначити, що серед солей найменшу токсичність мають мідна (3.23) та морфолінієва (3.36) солі. Найбільш токсичною виявились цинкова (3.24) сіль, що містять при п'ятому

атомі вуглецю 1,2,4-тріазолового циклу 3-метоксифенільний замісник. Аналізуючи експериментальні дані, можна зробити висновки, що для солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)етанових кислот найменша гостра токсичність притаманна розчинній морфолінієвій солі 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)етанової кислоти, яка проявила значно менші показники токсичності, на противагу більшій молекулярній масі, ніж у солей з неорганічними катіонами. У випадку солей з неорганічними катіонами гостра токсичність залежить насамперед від розчинності сполук у воді.

Етерифікація 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)етанової кислоти метиловим спиртом призводить до зниження гострої токсичності складного естеру (табл. В.1., сполука 3.5). Натомість етерифікація 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)етанової кислоти призвела до незначного збільшення гострої токсичності (табл. В.1., сполука 3.11).

Селективне окиснення атома Сульфуру етерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)етанових кислот призводить до зменшення гострої токсичності (табл. В.1., сполуки 3.17, 3.21).

2-(5-(2-, 3-, 4-Метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатонітрили проявили токсичність в межах 348 ± 68 - 525 ± 51 мг/кг (табл. В.1., сполуки 2.46-2.49), що вказує на збільшення показників гострої токсичності по відношенню до вихідних тіонів (табл. В.1., сполуки 2.17-2.20).

Ацетімідат гідрохлориди показали найменші показники гострої токсичності серед досліджуваних сполук, похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (табл. В.1., сполуки 2.50-2.54). Їх показники становили 661 ± 64 - 1245 ± 197 мг/кг.

4.2 Протимікробна активність та фунгіцидна дія синтезованих речовин

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

Дослідження протимікробної і протигрибкової активності нових сполук проводили *in vitro* методом «серійних розведень» на рідкому поживному середовищі [182]. Усього досліджено бактерію- і фунгістатичну дію 17 синтезованих речовин [183]. Як поживне середовище використовувався амінопептид, попередньо розбавлений водою, рН середовища - 7,2. Мікробне навантаження для бактерій $2,5 \cdot 10^5$ клітин 18-годинної культури в 1мл середовища. Максимальна із досліджених концентрацій 400 мкг/мл. Для вирощування грибів використовувалось середовище Сабуро (рН 6,5-6,7). 500000 репродуктивних тілець в 1 мл.

Протимікробну і протигрибкову активність оцінювали за методом мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБСК) хімічної речовини в мкг/мл [184]. Як еталон порівняння використовували етакридину лактат та фурацилін. Вивчення протимікробної і протигрибкової активності проводили на окремих тест-культурах мікроорганізмів, представниках як грампозитивної, так і грамнегативної мікрофлори (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Штами мікроорганізмів

Staphylococcus aureus 209-P	Стафілокок золотистий 209-P
E. Coli 675	Кишкова паличка 675
Candidaalbicans	Дріжджовий грибок
Ps. Aeruginosa 165	Синьогнійна паличка 165

Аналізуючи отримані результати (дод. В, табл. В.2.) можна зробити висновок, що не всім досліджуваним сполукам притаманна бактеріостатична та бактерицидна дія.

Бактерицидну дію відносно штаму Staphylococcus aureus проявляють всі досліджувані сполуки в дозі від 50 до 100 мг/мл. Меншою бактерицидною дією відносно штаму Staphylococcus aureus володіють сполуки 3.25, 3.26, 3.33, які є солями 2-(5-(4-метоксифеніл), 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)етанових кислот та сполука 3.49, що є гідразидом 2-(5-(4-метоксифеніл)-

1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти та проявляють бактерицидну дію в дозі 100 мг/мл.

Відносно *E. Coli* та *Ps. Aeruginosa* досліджувані сполуки також проявляють бактерицидну дію, проте в меншій мірі ніж етакридину лактат та фурацилін, окрім сполуки 3.52, яка за бактеріостатичними показниками перевищує активність етакридину лактату та фурациліну.

Фунгіцидна активність синтезованих сполук була досліджена на культурі *Candidaalbicans*. Результати свідчать про те, що всім сполукам притаманна як мікостатична, так і фунгіцидна активність.

Серед досліджених тіонів найбільшу увагу привертають увагу похідні 5-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону, зокрема сполука 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N'-(4-метилбензіліден)ацетогідразид 3.52, що за своєю дією дорівнює активності фурациліну та етакридину лактату відносно протею та значно перевищує еталони порівняння щодо антракоїду.

За результатами досліджень оформлено патент України на корисну модель [185].

4.3 Антиоксидантна активність синтезованих речовин

Захворювання, викликані забрудненням навколишнього середовища, постійними стресами викликає попит фармацевтичного ринку на нові антиоксидантні засоби. Займаючись пошуком біологічно активних речовин серед похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів на одному з перших етапів біологічного скринінгу ми вважали за доцільне вивчити *in vitro* антиоксидантну активність синтезованих сполук, та встановити залежність між досліджуваною біологічною активністю і особливостями їх хімічної будови, а також відібрати найбільш активні речовини для подальшого дослідження *in vivo*.

Дослідження антиоксидантної активності (АОА) синтезованих сполук проводили на кафедрі фармакології Луганського державного медичного

університету (зав. кафедри д.мед.н., проф. В. Д. Лук'янчук) *in vitro* методом не ферментативного ініціювання вільнорадикального окиснення (ВРО) [186-188]. Всього антиоксидантну дію досліджено для 21 синтезованої речовини. Антиоксидантну активність оцінювали за концентрацією ТБК-реактивів. Контрольну пробу готували аналогічно, але без додавання досліджуваних сполук. В якості еталону порівняння використовували вітамін Е.

Результати антиоксидантної активності синтезованих речовин наведені в додатку В, табл. В.3. При цьому слід відзначити високі показники антиоксидантної активності синтезованих 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.19, 2.20), що проявили антиоксидантну активність на 81,8% у порівнянні з контролем та перевищують активність еталонного препарату – альфа-токоферолу [189]. Насамперед це пов'язано з наявністю не заміщеної сульфгідрильної групи в молекулах синтезованих сполук, що на думку авторів [1, 71] призводить до комплексоутворення з іонами 2-х валентного Феруму.

Наявність не заміщеної карбоксильної групи у випадку з дослідженою 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етановою кислотою (3.4) дещо збільшує показники антиоксидантної активності по відношенню до вітаміну Е, проте сполука 3.3, що містить в 5 положенні ядра тріазолового циклу 4-метоксифенільний замісник проявляє дещо менші показники досліджуваної активності.

Дослідження антиоксидантної активності естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.5, 3.6, 3.10, 3.11) доводять, що проведена структурна модифікація карбоксильної групи призводить до зниження антиоксидантної дії у випадках як з 3,4,5-триметоксифенільним, так і з 4-метоксифенільним замісником при С⁵ атомі ядра 1,2,4-тріазолового циклу.

При дослідженні солей 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.25, 3.26,) встановлено, що на відміну від естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-

ілтіо)етанових кислот (3.5, 3.6, 3.10, 3.11) синтезовані речовини володіють більшими показниками антиоксидантної дії. Сполуки 3.26, 3.37, 3.31, 3.34 перевищують активність аскорбінової кислоти.

Найактивнішими серед всіх досліджуваних сполук виявились 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлориди (2.52, 2.54 дод В, табл. В.3), що на нашу думку, можна пояснити наявністю в їх структурі найбільшої кількості електронодонорних груп.

Аналізуючи результати слід припустити, що АОА сполук залежить як від реакційних центрів, що можуть призводити до комплексоутворення з молекулою окиснювача (в нашому випадку це ферум ІІ хлорид), так і замісників по 1,2,4-тріазоловому циклу і радикалів при атомі сірки. Найвищі показники мають речовини, що містять вільні SH - групи (2.19, 2.20), речовини з вільною чи зв'язаною з катіоном карбоксильною групою (3.3, 3.4; 3.25-3.38) та речовини, що містять іміногрупу (2.52, 2.54).

За результатами досліджень оформлено патент України на винахід, та на корисну модель [190, 191].

4.4 Діуретична активність синтезованих речовин

Діуретичні препарати мають специфічний вплив на нирки, та пришвидшують швидкість виведення надлишкової рідини з організму. Дія більшості діуретичних засобів пов'язана зі здатністю пригнічувати зворотнє всмоктування електролітів у ниркових каналцях. Збільшення виведення електролітів супроводжується виведенням відповідної кількості рідини.

Також для корегування гіпотензивних станів можуть бути застосовані речовини, що мають антидіуретичну дію

За даними авторів [1-9, 110-114] похідним 5-R-3-тіо-1,2,4-тріазолів притаманна діуретична дія, проте в літературних джерелах відсутня інформація, щодо дослідження вищезгаданої активності 3-тіо-1,2,4-тріазолів з метоксифенільними замісниками.

Для пошуку речовин з вираженим діуретичним ефектом, серед 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних, що можуть бути використані в медичній та фармацевтичній практиці для лікування набряків, при захворюваннях нирок, серцево-судинній недостатності, для зниження артеріального тиску, виведенню токсинів при інтоксикації організму, тощо було досліджено 37 сполук.

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

Вивчення впливу на функцію нирок нових 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-заміщених було проведено на білих безпородних щурах масою 160-210 г за методом Є. Б. Берхіна [192].

Для дослідження сечогінної дії використовували серії тварин по 7 щурів у кожній групі. При вивченні водного діурезу щурів утримували на постійному харчовому раціоні при вільному доступі до води. До водного навантаження тварин витримували протягом двох годин без їжі і води. Потім щурам вводили в шлунок за допомогою зонда досліджувані речовини у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням в кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Сечу збирали щогодини протягом 4 год. Як препарат порівняння було використано гіпотіазид [193].

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

Дослідження та аналіз отриманих експериментальних даних проводили в порівнянні з еталонним діуретичним препаратом гіпотіазидом. Результати проведених експериментальних досліджень наведені в дод. В, табл. В.4.

Встановлено, що 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіони (сполуки 2.17-2.20, дод. В, табл. В.4.) проявляють діуретичну дію по відношенню до контрольної групи в діапазоні 10,42% до 58,33% на 2 годині досліду, та 55,41-61,49% на 4 годині відповідно. Результати вказують на наявність у сполук діуретичної активності, проте не перевищують показники гіпотіазиду.

Дослідження 3-пропілтіо-5-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (сполука 2.21, дод. В, табл. В.4.) вказує на те, що введення в 3 положення ядра 1,2,4-тріазольного циклу тіоалкільного замісника значною мірою не впливає на показники діуретичної активності сполук та в межах похибки результати корелюються зі сполукою 2.17, що є 5-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоном. Окиснення тіогрупи до відповідних сульфопохідних (сполуки 2.36, 2.37, дод. В., табл. В.4.) призводить до додаткового зниження діуретичної активності сполук на 4 годині досліджень.

При дослідженні 2-(5-(2-, 4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів (сполуки 2.38, 2.40, 2.41 дод. В., табл. В.4.) та 2-(5-(4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридів (сполуки 2.44, 2.45 дод. В., табл. В.4.) показники діуретичної активності сполук корелюються з даними щодо речовин 2.36 та 2.37 розглянуті раніше. Проте сполука 2.42, що є 2-(5-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридом значно підвищила результат щодо підвищення діурезу лабораторних тварин на 2 годині досліду (дод. В., табл. В.4.)

Досягти підвищення діуретичної активності вдалося за допомогою введення в структуру синтезованих 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів ацетонітрильної групи. При цьому сполуки 2.46-2.48 (дод. В., табл. В.4.) проявили підвищення результатів як на 2 так і на 4 годині. Результати діуретичної активності, що фіксувались на 4 год. перевищили результат еталонного препарату.

При дослідженні ацетімідат гідрогенхлоридів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (2.51-2.55 дод. В.,

табл. В.4.) встановлено, що модифікація нітрильної групи, а саме перетворення у відповідні ацетімідат гідрогенхлориди дещо зменшує показники діуретичної активності

2-(5-(2-, 3-, 4-Метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанові кислоти (сполуки 3.1-3.4, дод. В., табл. В.4.) по відношенню до вихідних тіонів проявили дещо більші показники діуретичної активності. Сполука 3.1, що є 2-(5-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етановою кислотою на 4 годині проявила дещо більші показники діуретичного ефекту (дод. В., табл. В.4.).

Результати діуретичної активності естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)етанових кислот (сполуки 3.17, 3.18, 3.21, дод. В., табл. В.4.) корелюються з результатами 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.1-3.4).

Найактивнішими серед досліджуваних сполук виявились амідовані похідні 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (3.39-3.42, 3.44, 3.45 дод. В., табл. В.4.). При цьому сполуки 3.39-3.42, є 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамідами виявились активнішими за гіпотіазид. Найактивнішою сполукою виявився 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідазолід (3.45), що більш ніж у два рази перевищив показники гіпотіазиду як на 2 так і на 4 годині експерименту.

4.5 Антигіпоксична активність синтезованих речовин

Надлишкова активація процесів ланцюгового вільно радикального окислення ліпідів може призвести до накопичення в тканинах таких продуктів, як ліпоперекуси, радикали жирних кислот, кетони, альдегіди, кетокислоти, що, в свою чергу, пошкоджує і збільшує проникність клітинних мембран, модифікує структурні білки, ферменти, біологічно активні речовини. Відбувається активація процесів апоптозу - або за рахунок прямого

ушкодження клітинних білків або за рахунок зміни характеру транскрипції певних генів. Нарешті, вільні радикали можуть грати роль сигнальних молекул, безпосередньо стимулюють вихід кальцію з депо. Надлишкова активація реакцій вільно радикального окислення представляє типовий патологічний процес, що зустрічається при самих різних захворюваннях і ушкоджуючих впливах на організм. Препаратами, що обмежують активність процесів вільно радикального окислення, є антиоксиданти.

На даний момент відомо багато антиоксидантів природного походження, але їх тривале застосування можуть викликати різноманітні побічні реакції, пов'язані з гіпервітамінозом.

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

Антигіпоксичну активність нових похідних 1,2,4-тріазолу вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням щурів у скляні сосуди однакового об'єму (1330 мл), що герметично закривали для попередження надходження повітря [194]. В якості препарату порівняння в дослідженнях був використаний пентоксифілін в дозі 100 мг/кг, високі показники антигіпоксичної дії якого було встановлено раніше [195].

Препарат порівняння пентоксифілін та досліджувані речовини вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Усього антигіпоксичні властивості встановлено для 14 нових сполук. Дію кожної речовини вивчали на 7 тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки вводили в дозі 1/10 від LD₅₀.

При дослідженні антигіпоксичної дії синтезованих речовин було встановлено, що активність залежить як від метоксифенільних замісників при С⁵ атомі ядра тріазолового циклу, так і від структурних модифікацій молекули по тіогрупі.

Так було встановлено, що 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіони (сполуки 2.19, 2.20, дод. В., табл. В.5) проявляють

антигіпоксичну активність в межах 2,62% (для сполуки 2.19) та 52,74% (для сполуки 2.20). Сполука 2.19 що є 5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоном проявила більш виражений антигіпоксичний ефект, що пояснюється меншими показниками гострої токсичності на відміну від 1,2,4-тріазол-3-тіону з 3,4,5-триметоксифенільним замісником.

Алкілування 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.20) також вплинуло на показники антигіпоксичної активності. При цьому заміна тіольної групи на тіопропіловий радикал (сполука 2.28) дещо зменшує показники антиоксидантної активності та при подальшому збільшенні довжини вуглеводневого радикалу досліджувана активність зростає. Так для сполуки 2.30, що є 3-(гептилтіо)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолом, антигіпоксична дія значно перевищила результат еталонного препарату (пентоксифеліну).

Ацетімідат гідрогенхлориди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (сполуки 2.53, 2.54 дод. В., табл. В.5) відзначились позитивними результатами на досліджувану антигіпоксичну активність. Найактивнішою серед досліджуваних сполук виявилась сполука 2.54, що є пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлоридом.

Утворення 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (сполуки 3.3, 3.4, дод. В., табл. В.5) також призводить до зміни показників зазначеної активності. Проте у випадку з тіоетановими кислотами найбільший антигіпоксичний ефект притаманний 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етановій кислоті (сполука 3.4).

При етерифікації 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (сполуки 3.6, 3.8, 3.10, дод. В., табл. В.5) антигіпоксична активність значно зменшується на ряду з розчинністю сполук у водних розчинах.

При подальшій структурній модифікації карбоксильної групи 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових

кислот (3.3, 3.4), а саме при отриманні їх солей також не вдалося досягти збільшення антигіпоксичної активності.

Дослідження сполуки 3.54 (дод. В, табл. В.5), що є (*E*)-*N'*-(4-етокси-3-метоксибензіліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетогідразидом показали, що при введенні в структуру синтезованих сполук метоксильних, та етоксильних груп забезпечується додаткове підвищення антигіпоксичних властивостей сполук.

При дослідженні 5-((5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону (сполука 3.66 дод. В., табл. В.5) встановлено, що введення в структуру 3-тіо-5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолу ще одного 1,2,4-тріазолового циклу зменшує антигіпоксичну активність сполуки.

За результатами досліджень оформлені 3 патенти України на корисну модель [196-198].

4.6 Антипіретична активність синтезованих речовин

Жарознижуючі властивості відомих лікарських засобів використовуються при патологічних станах, які супроводжуються гіпертермією, лихоманкою. Існує значний арсенал лікарських засобів, які мають жарознижуючі властивості. Особливо виділяються нестероїдні протизапальні засоби, які мають жарознижуючу, протизапальну, анальгетичну активність. Але ризик побічних реакцій (гастро-, нефро-, нейро-, гепатотоксичність, шкірні прояви, гіперчутливість) обмежують коло пацієнтів.

До списку найбільш популярних синтетичних жарознижуючих засобів відносяться похідні саліцилової кислоти (саліцилат натрію, ацетилсаліцилова кислота, саліциламід, метилсаліцилат), піразолону (антипирин, амідопірин, анальгін, бутадіон), аніліну (фенацетин, парацетамол).

Слід зазначити, що застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів, таких як нудота, блювання, неприємні відчуття в області шлунка, головний біль, тощо.

На сьогодні є дані, про те, що похідним 1,2,4-тріазолу притаманні протизапальні та анагетичні властивості, які властиві нестероїдним протизапальним засобам з виразною жарознижуючою дією, але перевага їх складається в тому, що вони мають низьку гостру токсичність та майже не призводять до побічної дії.

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

Дослідження жарознижуючої активності нових похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів проведене на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. Експериментальну лихоманку відтворювали шляхом введення 2,4-динітрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилування) в дозі 20 мг/кг [186].

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

Жарознижуючу дію вивчено для 19 синтезованих сполук. Результати досліджень [199] оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням у тому числі стандартного пакету програм Microsoft Office 2010 (Microsoft Exel) та «STATISRICA® for Windows 6.0». Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). Достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t -критерію Стьюдента. Використовувалися 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень - $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Для синтезованих 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (сполуки 2.19, 2.20, дод. В, табл. В.6.) показники антипіретичної активності відзначились зниженням ректальної температури щурів від -3,32% до -3,50% по відношенню до контрольної групи. Дані

проведеного дослідження показують що жарознижуюча дія сполук корелюється з даними ацетилсаліцилової кислоти.

За даними літератури [76] перспективними в плані пошуку антипіретичних агентів є алкілтіопхідні 5-R-1,2,4-тріазолу. З метою подальшого пошуку біологічно активних структур та встановлення залежності будова-біологічна дія, серед похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів були досліджені їх S-алкілзаміщені (сполуки 2.21-2.31, дод. В, табл. В.6.). Проведені дослідження показують, що для сполук, що містять як 2-, 3-, 4-, метоксифенільні та 3,4,5-триметоксифенільну групу показники досліджуваної активності зростають при збільшенні довжини вуглеводневого ланцюга, проте зростання антипіретичної дії характерне при переході в гомологічному ряду від S-пропілзаміщених до S-гексилзаміщених. При введенні в структуру 3-тіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів тіогептилового, тіооктилового, тіононілового, тіодецилового замісників їх антипіретичні властивості лінійно зменшуються. На нашу думку, даний факт обумовлений розмірами молекул синтезованих речовин та відповідно їх здатністю проходити біологічні мембрани, оскільки для великих молекул здатність мембранного переходу ускладнюється.

Стосовно досліджень, що були проведені для складних естерів 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти (сполуки 3.8, 3.9 дод. В, табл. В.6.) було встановлено, що даний клас сполук проявляє високі показники антипіретичної активності, та значно перевищує показники еталонного препарату.

За результатами досліджень оформлено патент України на корисну модель [200].

4.7 Гіпоглікемічна дія синтезованих речовин

Цукровий діабет - це порушення обміну речовин, при якому не відбувається нормального засвоєння клітинами організму цукру (глюкози) з

крові. Суть цього зводиться до одного, найважливішого - у людини хронічно підвищується цукор в крові. Значить, якщо домогтися, щоб цукор не підвищувався, то захворювання як би не буде, точніше, не буде небезпечних наслідків, тобто діабетичних ускладнень.

Фармакотерапія цукрового діабету спрямована на посилення секреції інсуліну, зниження інсулінорезистентності при діабеті II типу і заміщення дефіциту інсуліну при діабеті I типу. Пероральні цукрознижуючі засоби є основою терапії цукрового діабету II типу. Вони мають відповідати певним вимогам: гарне сприймання хворими, економна витрата резервів інсуліну, мінімальний ризик розвитку вторинної сульфоніламідорезистентності, попередження розвитку хронічних ускладнень цукрового діабету.

Сьогодні на практиці використовується 5 основних груп пероральних цукрознижуючих засобів. До них відносяться похідні сульфонілсечовини, нессульфонілсечогінні постпрандіальні секретогени інсуліну, метформін, акарбоза, глітазони. Найбільш визначними препаратами для хворих на цукровий діабет II типу є похідні сульфонілсечовини.

До списку найбільш популярних синтетичних цукрознижуючих засобів похідних сульфонілсечовини відносяться гліклазид, глідіазінамід, глібенкламід, глімепірид .

Слід зазначити, що застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів: гіпоглікемії, диспепсичних розладів шлунка (в тому числі блювання та діарея), апластичної та гемолітичної анемії, також багатьох видів алергічних реакцій. Крім того вони мають низку протипоказань до застосування, таких як гіперчутливість (в тому числі до сульфаніламідних препаратів та до тіазидних діуретичних засобів), порушення функції щитовидної залози, порушення функцій нирок та печінки.

На сьогодні є дані, про те, що похідним 1,2,4-тріазолу притаманні цукрознижуючі властивості, які властиві нестероїдним протизапальним засобам з виразною цукрознижуючою дією, але перевага їх складається в тому, що вони мають низьку гостру токсичність та майже не призводять до побічної дії.

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

Можливу гіпоглікемічну активність нових речовин оцінювали за змінами концентрації глюкози крові тварин після її одноразового введення[199]. Усього встановлено гіпоглікемічні властивості 8 синтезованих речовин.

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

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

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

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

Для проведення експерименту також були сформовані контрольна група тварин, яка отримувала плацебо – воду дистильовану в еквівалентній кількості, та групу, якій вводили цукрознижуючий препарат, похідне сульфонілсечовини 3 покоління – глімепірид (4 мг/кг), що максимально наближається до нових речовин за структурою.

Дослідженню сполуки 2.34 (дод. В, табл. В.7.) на цукрознижуючу активність сприяли дані літературних джерел [1], що свідчили, про наявність гіпоглікемічної дії, у речовин з сульфонільною групою. Так результати дослідження сполуки 2.34 свідчать про зниження рівня глюкози у лабораторних

тварин (щурів) на 2 год. експерименту. Проте на 4, 6, та 8 годину показники рівня глюкози, в межах похибки, вирівнялись з початковими показниками.

Продовжуючи пошук речовин з цукрознижуючою дією, були досліджені сполуки 2.44 та 2.45 (дод. В, табл. В.7.), що є 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридами. Проведені дослідження показали, що сполукам притаманна цукрознижуюча дія, протягом 8 годин експерименту та показники досліджуваної активності вищі за еталонний препарат – глімепірид.

При дослідженні впливу речовин, похідних 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів, з конденсованою нітрильною групою на гіпоглікемічну дію, було досліджено сполуку 2.49 (дод. В, табл. В.7.) що являє собою 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіоацетонітрил. Результати свідчать про те, що даний клас синтезованих сполук не призводить до значної корекції гіперглікемічного стану лабораторних тварин.

Дослідження естерів та іміноестерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (сполуки 2.54, 2.55, 3.6, 3.14 дод. В, табл. В.7.) показує, що даним класам сполук притаманна гіпоглікемічна дія, проте найбільший ефект притаманний саме естерам тіоетанових кислот (сполуки 3.6, 3.14).

З метою розширення спектру пошуку речовин з гіпоглікемічною дією було досліджено 5-((5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіон (сполука 3.66, дод. В, табл. В.7.). Результати свідчать про те, що дана сполука проявляє позитивні результати цукрознижуючої дії, починаючи з 4 години введення.

За результатами досліджень оформлено патенти України на корисну модель [201, 202], та на винахід [203].

4.8 Актопротекторна дія синтезованих речовин

Сучасний високий темп життєдіяльності людей незмінно призводить до зниження, а інколи і до виснаження фізичних та психічних можливостей організму. Основною причиною цього є довготривале виконання виснажуючих

навантажень (фізичних та психологічних) середньої та високої інтенсивності. На сьогоднішній день з метою підвищення фізичної і розумової діяльності людини у звичайних та екстремальних умовах використовують різні актопротективні препарати рослинного і тваринного походження, проте вони не володіють достатньою фармакологічною активністю і високою ефективністю. Наряду з тим позитивна дія рослинних актопротекторних препаратів на фізичну працездатність людини проявляється лише через кілька тижнів після початку вживання, що незручно в тих випадках, коли виникає необхідність усунення або попередження гострої фізичної втоми, яка виникає в процесі виконання завдання, а їх синтетичні аналоги мають низку побічних дій.

До списку найбільш активних синтетичних актопротекторів входять препарати-похідні бензімідазолу (бемітил, етомерзол) і похідні адамантану (бромантан). З цих препаратів в Україні зареєстрований тільки бемітил, а в загальному в клінічну практику увійшли поки лише бемітил і бромантан (останній нещодавно був заборонений як допінговий препарат).

Слід зазначити, що застосування вищевказаних засобів може призвести до небажаних побічних ефектів, таких як нудота, блювання, неприємні відчуття в області шлунка, головний біль, гіперемія обличчя.

Препарати-похідні 1,2,4-тріазолу, що виявляють актопротекторну активність, можуть застосовуватись також у спортивній медицині для фармакокорекції гіпоксичних станів, які виникають при інтенсивних фізичних навантаженнях в підготовчий і змагальний періоди.

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

Дослідження актопротекторної активності [204, 205] синтезованих сполук проведене на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. при вивченні актопротекторної активності був використаний метод примусового плавання з навантаженням в 10% від ваги щура [206]. Навантаження фіксували у основи хвоста тварин. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-ти

секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиночі в ємність великого розміру з величиною слою води, що перевищує 60 см. Температура води складала 24-26⁰С. Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння – Інозин вводили внутрішньочеревно за 20 хв до початку занурення тварин в дозі 100 мг/кг. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували також контрольну групу тварин, які отримували внутрішньочеревно фізіологічний розчин за 20 хв до занурення.

Аналіз літературних джерел [1-9, 71] показав, що перспективними в плані пошуку актопротекторних засобів можуть бути 3-алкілтіопохідні 5-R-1,2,4-тріазолів та похідні 2-(5-(R)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот, а саме їх естери, солі та іліденгідрозиди.

Відносно 3-алкілтіопохідних 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів (сполуки 2.26, 2.28-2.30, дод. В, табл. В.8.) можна зробити висновок, що і у випадку з дослідженням актопротекторної дії сполук активність зростає наряду з подовженням довжини вуглеводневого ланцюга. Проте сполука 2.28, що має пропільний радикал становила виключення у даному випадку, проявивши дещо вищі показники, аніж її аналоги з гексильним та гептильним радикалами (сполуки 2.29, 2.30).

При дослідженні естерів 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (сполуки 3.7, 3.11 дод. В, табл. В.8.) було встановлено, що сполуки проявляють значно меншу актопротективну дію відносно еталону порівняння – рібоксіну, та не можуть рекомендуватися як потенційні актопротекторні засоби.

Солі 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (сполуки 3.31, 3.34, 3.36, 3.37 дод. В, табл. В.8.) проявили досить високі показники біологічної дії. При цьому було встановлено, що сполуки, показники розчинності у воді яких були вищі, відносно мали більший показник актопротекторної дії.

Дослідження, проведені стосовно іліденгідрозидів 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (сполуки 3.52, 3.53, 3.55 дод. В, табл. В.8)

показують, що найактивнішими актопротекторами виступають сполуки, що мають водночас етоксильну та метоксильні групи.

За результатами досліджень оформлено патенти України на винахід [207].

За результатами біологічних досліджень нашу увагу привернув 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 антигіпоксичною дії. Дану речовину ми вирішили передати для поглибленого фармакологічного вивчення.

4.9 Нейропротекторна дія пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориду

В останні роки відзначається ріст поширеності судинних захворювань, у тому числі гострих порушень мозкового кровообігу. Ішемічне ураження головного мозку супроводжується важкими неврологічними розладами, такими як порушення когнітивних, моторних, вербальних та інших функцій ЦНС [208-211]. Щорічно у світі переносять інсульт близько 6 млн. чоловік. Спостерігається збільшення поширеності інсульту в осіб працездатного віку - до 65 років. Згідно з міжнародними епідеміологічним дослідженням (World Development Report) у світі від інсульту щорічно вмирає 4,7 млн. чоловік. У більшості країн інсульт посідає 2-3 місце в структурі загальної смертності населення, в нашій країні - друге, поступаючись лише кардіоваскулярній патології. Інсульт посідає перше місце, як причина стійкої втрати працездатності. Серед усіх видів інсультів переважають ішемічні ураження мозку [212, 213].

При ішемічному ураженні мозку в результаті зниження мозкового кровотоку відбувається порушення функції дихального ланцюга мітохондрій та енергетичного обміну, глутаматна "ексайтотоксичність", порушення іонного гомеостазу клітини з підвищенням внутрішньоклітинного вмісту іонів кальцію,

лактат-ацидозом, активацією внутрішньоклітинних ферментів, підвищенням синтезу NO, розвитком оксидативного стресу, експресією генів, аноксичною деполаризацією мембран і смертю клітини [208-211, 213-215].

Тому пошук способів фармакологічної корекції цих порушень, а також препаратів, що знижують ступінь нейродегенерації при ішемії мозку, є актуальним завданням сучасної фармакології.

В даний час активно проводиться пошук нових церебропротекторів серед речовин, що впливають на глутамат- і ГАМК-ергічні системи, антагоністів кальцію та оксиду азоту, антиоксидантів, нейропептидів, інгібітори експресії прозапальних цитокінів і антагоністи $\text{IL-1}\beta$ - рецепторів, нейротрофічних факторів [208, 209, 211, 213-219, 231, 232].

Дослідниками за останні роки встановлено, що в умовах ішемії головного мозку АФК, за допомогою активації редокс-чутливих каскадів синтезу факторів ядерної транскрипції білка, посилюють експресію прозапальних цитокінів, приймають участь у формуванні локального запального осередку в головному мозку, тим самим, посилюючи явища набряку і набухання головного мозку, ініціюють явища апоптозу і некрозу [208, 214, 215, 218]. Таким чином, доцільним є включення в комплексну терапію мозкових інсультів препаратів, що переривають вільно-радикальний каскад, ініціювання запальних реакцій, надають протективну дію відносно ендотеліоцитів мікроциркуляторного русла.

На сьогоднішній день в клінічну практику впроваджені антиоксиданти нейропротектори - тіотриазолін, мексидол, емоксипін, троллокс, мелатонін, селеназа, препарати глутатіону [208, 214].

Оскільки похідним 1,2,4-тріазолу, що містять електронно-донорні групи притаманні властивості нейропротекторних препаратів [1, 2, 4] метою цього дослідження було вивчити нейропротективну дію нової сполуки, похідної 1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме: пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрохлориду в порівнянні з базовим нейропротектором і ноотропом – пірацетамом [233].

Експериментальна частина виконана на білих щурах лінії Вістар обох статей, масою 180-230 г. Всі тварини перебували на стандартному раціоні харчування віварію, при природній зміні дня і ночі. Щури отримані з розплідника ІФТ АМН України. Всі експериментальні процедури та оперативні втручання здійснювали відповідно до "Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях".

Двосторонню перев'язку загальних сонних артерій виконували під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг), з використанням хірургічного доступу шляхом виділення сонних артерій і одномоментного накладення на них шовкової лігатури [220, 221]. Для вивчення дії препаратів 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, пірацетам - 500 мг/кг перорально за допомогою металевого зонда на 1% крохмального слизу протягом всього терміну спостереження (4 доби).

Для оцінки тяжкості ішемічного ушкодження головного мозку та ефективності фармакокорекції проводилися біохімічні дослідження на четверту добу експерименту. На четверту добу експерименту через 1 годину після введення препаратів, щурів декапітували під легким ефірним наркозом і витягували головний мозок. З головного мозку швидко видаляли кров, віддаляли від мозкової оболонки та досліджувані шматочки розміщували в рідкому азоті. Потім подрібнювали в рідкому азоті до порошкоподібного стану та гомогенізували в 10-кратному об'ємі середи, при (2⁰С), що містить (в ммольях): сахарози – 250, тріс-НСІ-буфера – 20, ЭДТА – 1 (рН 7,4). При температурі (+4⁰С) методом диференціального центрифугування на рефрежираторній центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина) виділяли мітохондріальну фракцію. Для очищення мітохондріальної фракції від крупних клітинних фрагментів попередньо проводилось центрифугування протягом 7 хвилин при 1000g, а потім супернатант повторно центрифугували протягом 20 хвилин при 17000g. Супернатант зливали та зберігали при -80⁰С [213].

Для оцінки інтенсивності оксидативного стресу в тканинах головного мозку визначали маркери окисної модифікації білка - альдегідфенілгідразони (АФГ) і карбоксифеніл гідразони (КФГ). Також визначали стабільні метаболіти NO за рівнем нітратів і активність NO-синтази (NOS). Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГПР).

Визначення активності СОД проводили за методикою, описаною Чеварі зі співавторами [220, 222]. СОД конкурує з нітросинім тетразолієм (НСТ) за супероксидрадикалами, які утворюються внаслідок аеробної взаємодії НАДН і феназінметасульфата (ФМС). В результаті цієї реакції НСТ відновлюється до гідразинтетразолія. У присутності СОД відсоток відновлення НСТ змінюється. Активність СОД виражали в у.о. / мг білка / хв.

Активність каталази визначали спектрофотометрично [223]. Каталаза, що знаходиться в пробі, розкладає перекис водню, залишок перекису визначали за допомогою реакції з молібдатом амонію. Активність ферменту оцінювали за ступенем розкладання перекису водню.

Активність каталази виражали в мкат / мг білка / хв.

Активність ГПР визначали за методикою [224]. ГПР відновлює за допомогою глутатіону відновленого (GSH) гідроперекис трет-бутилу. Залишок відновленого трет-бутилу визначали по інтенсивності забарвлення з нітропрусидом натрію, які мають максимум поглинання при довжині хвилі 540 нм. Активність ГПР оцінювали за убутку GSH.

Активність ГПР виражали в мкмоль GSH / мг білка / хв.

Стабільні метаболіти NO визначали за рівнем нітратів у реакції Грісса [220], активність NOS визначали за різницею між швидкістю окиснення НАДР, реєстрованої флюорометрично, у двох паралельних зразках, що не містить, так і містить інгібітор NOS - N- нітро-L - аргінін [13]. Активність NOS виражали в нмоль / мг / хв.

Показники окисної модифікації білка в тканинах головного мозку за методом В. Halliwell [220, 225]. При взаємодії окислених амінокислотних

залишків з 2,4-динітрофенілгідразоном (2,4-ДНФГ) утворюються 2,4-динітрофенілгідразони - альдегідні і карбоксильні угруповання амінокислотних залишків. Для альдегідфенілгідразонів спектр поглинання зареєстрований при довжині хвилі 274 нм, а для карбоксилфенілгідразона - при 363 нм. Виражали в у.о. / г білка.

Концентрацію білка оцінювали за методом Бредфорда.

Неврологічний дефіцит у тварин визначали за шкалою stroke - index CP McGrow [220, 226, 227]. Важкість стану визначали за сумою відповідних балів: до 3 балів - легка ступінь, від 3 до 7 балів - середня ступінь і від 7 балів і вище - важка ступінь. Відзначали порізи, паралічі кінцівок, тремор, манежні рухи, птоз, положення на боці, рухливість як прояв неврологічного дефіциту розглядали утримування щурів на обертовому стрижні діаметром 15 см (швидкість 3 об / хв). Тварин тестували щодня, виставляючи суму балів. Результати дослідження оброблені з застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Колмогорова-Смирнова (D) и Lilliefors, а також Shapiro-Wilk (W), котрому надавали перевагу. Також в якості критеріїв согласування оцінювали величину асиметрії та ексцесу розподілу даних. Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали різницю при $p < 0,05$ (U-критерій Манна-Уїтні).

Двостороння перев'язка загальних сонних артерій викликала важкі неврологічні зміни у тварин: паралічі, парези, птоз, з максимальним проявом на 4 добу. Таким чином, в ці терміни спостереження в групі нерахованих тварин середній бал за шкалою С.Р. McGrow становив 16,5 бала, що відповідає важкому ступеню неврологічної симптоматики (дод. В, табл. В.9.). На 4 добу в контрольній групі вижило 30% тварин. Введення щурам з ішемічним інсультом досліджуваної сполуки пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрохлориду призводило до появи достовірного нейропротективного ефекту. Так на 1 і 4 добу експерименту середній бал у цій

групі становив 8,11 і 9,5 відповідно, а летальність зменшилася до 4 діб на 30% порівняно з контролем. Варто відзначити, що введення тваринам з ішемічним інсультом пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрохлориду, зменшувало наростання проявів неврологічного дефіциту інсульту в гострий період інсульту (з 1 по 4 добу) [233]. Так, якщо в групі контролю середній бал за шкалою Stroke - index збільшився на 7,1 бала, то в групі тварин, які отримували курсом пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрохлорид, цей показник склав 1,39 балів. Пірацетам по силі нейропротективного ефекту поступався досліджуваній сполуці [233].

Біохімічні дослідження показали, що двостороння перев'язка загальних сонних артерій призводить до типових ішемічних порушень - депресії антиоксидантної системи, розвитку оксидативного стресу і гіперпродукції NO на 4-у добу експерименту.

Важливою ланкою нейропротективної дії пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрохлориду виявилась його антиоксидантна дія. Пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрохлорид чинив інгібуючий вплив на реакції оксидативного стресу, а саме на окиснювальну модифікацію білка (ОМБ). Подібна дія характерна для таких антиоксидатів-нейропротекторів як тіотриазолін, мексидол та селеназа [208, 214]. Окиснювальна модифікація білків, з нашої точки зору та думкою інших авторів [208, 221, 219, 228, 229], призводить до зниження функції білків в ланцюгу переносників електронів, активності АТФ-ази, вибірковості дії транспортних пор. Зміна Red/Ox – потенціала мітохондріальної мембрани може відобразитись на дисфункції каскаду дихального ланцюга нейрональної клітини. Вищезазначені зміни, в кінцевому результаті, призводять до порушення секреторної, інкреторної, транспортної функції нейрона, та як наслідок до розвитку когнітивного дефіциту [208]. Відомо, що під дією АФК в клітині відбувається активація експресії редокс-чутливих генів, багато з яких необхідні для захисту клітин від токсичних

ефектів окиснювального стресу. Так при нормальній концентрації кисню, в навколишньому середовищі клітини (нормоксія) під дією АФК відбувається в основному активація с-Jun, ATF-2- факторів транскрипції, а в умовах окиснювального стресу – переважно факторів JunB и с-Fos [214, 218]. Активація саме цих факторів транскрипції в умовах гіперпродукції АФК пояснюється тим, що JunB та с-Fos містять в своїх ДНК- зв'язуючих доменах високочутливі до АФК залишки цистеїна. Окиснення їх SH-груп призводить до зворотньої інактивації AP-1 та NF-kB. Крім того, окиснення білкових макромолекул рецепторів, іонних каналів призводить до порушення генерації, передачі та розпізнавання нервового імпульсу, порушенню функціональної активності нейронів та в кінцевому підсумку – до розвитку неврологічного та когнітивного дефіциту [208, 219, 228]. В умовах моделювання ішемічного інсульту було виявлено підвищення альдегідних (АФГ) та карбоксильних (КФГ) продуктів ОМБ в тканинах мозку щурів на 4 добу. Введення щурам з ішемічним інсультом пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрохлориду призводило до достовірного зниження маркерів окиснювальної модифікації білку – АФГ та КФГ [233]. При чому за ступенем зниження АФГ и КФГ пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлорид достовірно перевершував Пірацетам [233]. В останні часи з'явилися роботи, в яких переконливо доведена роль NO в патогенезі нейродеструктивних захворювань. Значна роль в гіперпродукції NO належить індукцйбельній NO-синтазі, котра експресується під дією факторів транскрипції-JunB; с-Fos; AP-1, АФК та прозапалювальними цитокінінами IL-1B [208, 230].

Нашими дослідженнями було встановлено, що ішемічний інсульт призводив до активації NO-синтази та гіперпродукції NO на 4-ту добу, про що свідчить значне підвищення в головному мозку щурів активності цього ферменту, його стабільних метаболітів NO - нітратів. Призначення експериментальним тваринам пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлориду призводило до нормалізації цих

показників. Подібний ефект пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідату гідрохлориду, на нашу думку, є одним із механізмів його антиоксидантної та в подальшому нейропротективної дії, так як від співвідношення внутрішньоклітинних концентрацій NO та АФК залежить характер дії цих сполук на процеси, пов'язані з регуляцією апоптозу в нейрональній клітині. Так, в умовах, сприятливих накопиченню пероксинітрату (ONOO^-), NO стимулює апоптоз, що пов'язано передусім з активацією кінази JNK, факторів p53 и Вах, вивільненням цитохрому С з мітохондрій та з подальшою активацією каспаз [208, 209, 218]. Механізм антиоксидантної дії пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориду, на наш погляд, пов'язаний зі здатністю атому Сульфуру тіо групи утворювати з цититоксичними дериватами NO нітротіольні сполуки та таким чином, гальмувати реакції нітрозативного стресу, а також зі здатністю триметоксифеніла виступати в ролі скаведжера первинних алкоксильних та пептидних радикалів [218].

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель [234].

4.10 Розробка лабораторних методик постадійного синтезу 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориду

Лабораторні методики постадійного синтезу 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориду розроблені та затверджені фахівцями підприємства ПАТ «Біолік» (м. Ладижин) під керівництвом технічного директора, О. М. Мащенко (дод. Д.1).

Лабораторні методики постадійного отримання містять інформацію щодо характеристики готового продукту, його найменування, формул (емпіричної та структурної), молекулярної маси, фізико-хімічних властивостей і констант, галузі застосування, технічних вимог, характеристики вихідної

сировини, матеріалів, напівпродуктів, опису технологічного процесу, норм витрат сировини і матеріалів, короткої характеристики відходів виробництва.

4.11 Розробка проектів технічних умов напівпродуктів отримання та субстанції 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлорид

Проекти технічних умов на 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлорид (чистий) (ТУ № У 24.1– 00479712–001:2014) розроблені та затверджені фахівцями підприємства ПАТ «Біолік» (м.Ладижин) під керівництвом технічного директора, к. х. н. Бобровського В.І. Усі вищеперераховані речовини виробляються на підприємстві ПАТ «Біолік» як реактиви для синтезу (дод. Д.2).

Проекти технічних умов на кожен продукт містять інформацію щодо галузі застосування продукту; формул (емпіричної та структурної); нормативних посилань на ГОСТИ та ДСТУ, технічних вимог, вимог щодо безпеки і охорони довкілля, правил приймання продукції, методів випробувань на чистоту, вимог щодо транспортування та зберігання продукції, гарантій виробника, а також мають лист реєстрації змін і пояснювальну записку.

4.12 Розробка проекту «Методів контролю якості», порошок (субстанція) 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлориду для виробництва стерильних лікарських форм

Розробку проекту «Методів контролю якості субстанції для виготовлення стерильних лікарських форм», що містить 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)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.) (дод. Д.3).

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

Відповідно до «Методів контролю якості субстанції для виготовлення стерильних лікарських форм», що міститимуть 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлорид ідентифікацію субстанції проводять методом ІЧ-спектрофотометрії (ДФУ 2.2.24), кількісне визначення – методом неводного титрування з визначенням точки еквівалентності потенціометрично.

Випробування на супутні домішки (5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону та 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетонітрилу) проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ 2.2.29) з мас детектуванням. Залишкові розчинники визначають методом газової хроматографії (ДФУ 2.2.28).

За результатами досліджень біологічної активності отриманих речовин опубліковано 16 наукових робіт [182, 184, 186, 190-192, 197-199, 201-204, 208, 234, 235].

ВИСНОВКИ

1. Досліджено 78 синтезованих сполук на 8 видів біологічної активності, таких як протимікробна і протигрибкова, актопротекторна, антигіпоксична, антиоксидантна, гіпоглікемічна, діуретична, жарознижуюча, нейропротекторна.

2. Для 43 сполук, похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів досліджено показники гострої токсичності, при цьому LD₅₀ досліджуваних сполук знаходиться в межах 304-1245 мг/кг.

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

- заміна 2-, 3-, 4-метоксифенільного замісника на 3,4,5-триметоксифеніл, як правило, збільшує показники гострої токсичності та жарознижуючі властивості отриманих речовин;
- алкілування тіонів галогеналканами, перехід до 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів 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, 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.

4. Під час дослідження біологічної активності похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів для поглибленого дослідження нейропротекторної дії відібрано 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлориду, що має найменші показники гострої токсичності, високі показники антиоксидантної та антигіпоксичної дії.

5. Для 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлориду розроблені та затверджені проекти лабораторних методик синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проект «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію.

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-три-метоксифеніл)-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)гідра-зино-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, ¹H ЯМР-спектрометрії, ТШХ, ВЕРХ-МС.

6. Дослідження гострої токсичності показали, що за 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 замісників 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-ілтіо)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-ілтіо)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-ілтіо)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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

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 та ін.]. – Запоріжжя : ТОВ «Карат», 2014. – 278 с.
2. 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.
3. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу : дис. ... д-ра фарм. наук / О. І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
4. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону : дис. ... д-ра фарм. наук / А. Г. Каплаушенко. – Запоріжжя, 2008. – 346 с.
5. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук / В. В. Парченко. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
6. Sunthesis of 5-(2-,3- and 4- methoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives exhibiting anti-inflammatory activity / L. Labanauskas, E. Udrenaitė, P. Gaidelis, A. Brukstus // *IL Farmaco*. – 2004. – № 59. – С. 255–259.
7. Synthesis and biological evaluation of thiazolo-triazole derivatives / Pignatello, Mazzone, Panico [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 1991. – Vol. 26. – P. 929–938.
8. Jumbed H. Tomma. Synthesis and Mesomorphic Behavior of Some Novel Compounds Containing 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole Rings / Jumbed H. Tomma, Ivan H. Rou'll, Amar H. Al-Dujaili. // *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. – 2009. – Vol. 501. – P. 3–19.
9. Synthesis of 1-Aroyl-4H(R)-Thiosemicarbazides, the Corresponding 5-Aryl 4H(R)-1,2,4-Triazolin-3-Thiones and Some Derivatives of Pharmaceutical

Interest / Mazzone G., Bonina F., Arrigo Reina R., Blandino G. // *Farmaco*, Edizione Scientifica. – 1981. – Vol. 36. – P. 181–196.

10. Ainsworth C. Isomeric and Nuclear-substituted β -Aminoethyl-1,2,4-triazoles / C. Ainsworth, R. Jones. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – № 77. – P. 621–624.

11. Synthesis and in vitro biological activities of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiols / Humaira Nadeem, Muhammad Mohsin, Hasan Afzaal [et al.] // *Advances in Microbiology*. – 2013. – Vol. 3. – P. 366–375.

12. Synthesis and evaluation of some 1, 2, 4-triazole derivatives as anticonvulsant, anti-inflammatory and antimicrobial agents / D. Kumudha, J. T. Leonard, M. Muthumani [et al.] // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* – 2013. – Vol. 6, issue 2. – P. 5–8.

13. Synthesis of Thiadiazoles and 1,2,4-Triazoles Derived from Cyclopropane Dicarboxylic Acid / A. Sharba, R. Al-Bayati, N. Rezki, M. Aouad. // *Molecules*. – 2005. – № 10. – P. 1153–1160.

14. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-antiinflammatory and antimicrobial activities / S. Umut, G. Nesrin, G. Ozgur [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – № 15. – P. 5738–5751.

15. Lincke J. Highly functionalised 3,4,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles for future use as ligands in coordination polymers / J. Lincke, D. Lässig, H. Krautscheid // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – № 51. – P. 653–656.

16. Demirayak Ş. Synthesis of some 3-arylamino-5-aryloxymethyl[1,2,4]triazole derivatives and their antimicrobial activity / Ş. Demirayak, K. Benkli, K. Güven. // *Pharm. Acta Helvetiae*. – 1998. – № 72. – P. 285–290.

17. Dabholkar V. V. Synthesis and biological studies of bis(thiadiazole/triazole) by sonication / Dabholkar V. V., Ansari F. Y. // *Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research*. – 2008. – Vol. 65, N 5. – P. 521–526.

18. 5-Furan-2yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-Furan-2yl-4H [1,2,4]triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism / M. Koparir, A. Çetinand, A. Cansiz / *Molecules*. – 2005. – Vol. 10. – P. 475–480.
19. Andrews B. Synthesis and Characterization of Pyrimidine bearing 1,2,4-triazole derivatives and their potential antifungal action / Andrews Band, Mansur Ahmed / *Int. J. Chem. Tech. Res.* – 2014. – Vol. 6 (2). – P. 1013–1021.
20. Synthesis and characterization of some 1,2,4-triazole-3-thiones obtained from intramolecular cyclization of new 1-(4-(4-X-phenylsulfonyl)benzoyl)-4-(4-iodophenyl)-3-thiosemicarbazides / Olga d. Cretu, Stefania f. Barbuceanu, Gabriel Saramet, Constantin Draghici // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 75 (11). – P. 1463–1471.
21. Exploring potential of 1,2,4-triazole: a brief review / Vandana Sharma, Birendra Shrivastava, Rakesh Bhatia [et al.] / *Pharmacology online*. – 2011. – Vol. 1. – P. 1192–1222.
22. Banday M. Substituted 1, 2, 4-triazoles and thiazolidinones from fatty acids: Spectral characterization and antimicrobial activity / M. Banday, A. Rauf. // *Ind. J. Chem.* – 2009. – № 48. – P. 97–102.
23. Kotla V. V. Synthesis and antimicrobial activity of novel 1,2,4-triazole derivatives / V. V. Kotla, V. R. Chunduri // *Der Pharmacia Sinica*. – 2013. – Vol. 4 (3). – P. 103–108.
24. Synthesis and antifungal activities of w-(5-aryl-1,2,4-triazol-3-thio)-w-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)acetophenones / C.-H. Chu, Y. Zhang, Z.-Y. Zhang, R.-A. Liao // *Ind. J. Chem.* – 2000. – Vol. 39 B. – P. 791–793.
25. Olfa A. N. Synthesis of New Benzoxadiazole Compounds Derived from Ethyl-4-(7-Nitro-2,1,3-benzoxadiazole-4-yl) Amino Benzoate / Olfa A. Naif // *J. Al-Nahrain University*. – 2012. – Vol. 15, N 1 – P. 1–12.
26. Recent advances the synthesis of triazole derivatives / Imran Ahmad Khana, Matloob Ahmada, Sana Aslamb [et al.] // *AFINIDADLXXII*, 569, Enero - Marzo 2015. – P. 64–77.

27. Synthesis and antimicrobial activity of New 1,2,4-triazole-3-thiol Metronidazole Derivatives / Haythem A. Saadeh, Ibrahim M. Mosleh, Amal G. Al-Bakri, Mohammad S. Mubarak // *Monatsh Chem.* – 2010. – № 9. – P. 471–478
28. Sun Na-Bo Microwave Assisted Synthesis, Antifungal Activity and DFT Theoretical Study of Some Novel 1,2,4-Triazole Derivatives Containing the 1,2,3-Thiadiazole Moiety / Na-Bo Sun, Jian-Qun Fu / *Molecules.* – 2013. – Vol. 18. – P. 12725–12739.
29. 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties / Harish Kumar, Sadique A. Javed, Suroor A. Khan, Mohammad Amir. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol.43(12). – C. 2688–2698.
30. Susvilo I. The First Synthesis of Novel 7-Oxo-7H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidine 5-Oxides from 1-(5-Nitro-6-pyrimidinyl)-2-arylacetylenes / I. Susvilo, A. Brukstus, S. Tumkevicius // *Synlett.* – 2003. – Vol. 8. – P. 1151–1152.
31. Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6- disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues / Mathew V., Keshavayya J., Vaidya V., Giles D. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 823–840.
32. Synthesis and structure elucidation of some new thioether derivatives of 1,2,4-triazoline-3- thiones and their antimicrobial activities / Gulerman N. N., Dogan H. N., Rollas S. [et al.] // *Il Farmaco.* – 2001. – Vol. 56 (12). – P. 953–958.
33. Synthesis, reaction and tuberculostatic activity of N-methyl-N'-(pyrazine-2-carbonyl)-hydrazinecarbodithionic acid methyl ester / Gobis K., Foks H., Zwolska Z., Augustynowicz-Kopec E. // *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* – 2006. – Vol. 181, N 5. – P. 965–975.
34. Дослідження рістстимулюючої активності похідних 1,2,4-тріазолу на прикладі насіння соняшника простого / І. І. Аксьонова, Р. О. Щербина, О. І. Панасенко [та ін.] // *Укр. біофармац. журн.* – 2014. – № 6. – С. 78–82.

35. Парченко В. В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В. В. Парченко. // Фармац. журн. – 2012. – № 3. – С. 42–48.

36. Вплив похідних триазолінового ряду на інкубацію, морфологічні показники крові та продуктивність курчат-бройлерів / Л. І. Пархоменко, А. Аль Нурі, Н. А. Єршова [та ін.] // Современные проблемы и пути их решения в науке, транспорте, производстве и образовании-2013 : сб. науч. тр. – Одесса, 2013. – Т. 46. – С. 47–53.

37. Повышение продуктивности перепелов (*Coturnix coturnix japonica*) синтетическими производными 1,2,4 – триазола / В. С. Линник, Л. И. Пархоменко, Н. А. Аль [та ін.] // Науковий вісник Львівського нац. ун-ту ветеринарної медицини та біотехнологій ім. Ґжицького. – 2011. – Т. 13, № 4(3). – С. 173–177.

38. Вплив Румосолу на імунологічні та гематологічні показники крові голубів за ньюкаслської хвороби / Л. І. Пархоменко, І. О. Кононенко, О. І. Панасенко [та ін.] // Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин та Держ. н.-д. контрол. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок. – 2012. – Вип. 13, № 1/2. – С. 430–434.

39. Визначення противірусної активності деяких похідних триазолу відносно вірусу чуми та парвовірусу собак / О. В. Ільїна, Л. І. Пархоменко, В. Й. Іздепський [та ін.] // Зб. наук. праць Луганського нац. аграрного ун-ту. Ветеринарні науки. – Луганськ, 2008. – № 84 – С. 65–67.8

40. Стимуляція яєчної продуктивності перепелів похідними 1,2,4-тріазолу / В. С. Ліннік, Аль Нурі Ахмед, Л. І. Пархоменко [та ін.] // Наук.-техн. бюл. Ін-ту біології тварин та Держ. н.-д. контрол. ін-ту ветпрепаратів та корм. добавок. – 2012. – Вип. 13, № 1/2. – С. 33–37.

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

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

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

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

45. Заявка 1785424 ЕПВ, МПК С 07 D 471/04 (2006.01), А 61 К 31/5513 (2006.01). Fused 1,2,4-triazoles and pharmaceutical uses thereof / NOVO NORDISK A/S ; Kampen Gita Camilla, Andersen Henrik Sune, Christensen Inge Thøger [et al.]. – № 07102701.5 ; заявл. 06.04.04 ; опубл. 16.05.07 ; приор. 11.04.03, № 200300571 (Дания).

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

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

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

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

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

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

52. Pat. 7041666 USA, МПК7 С 07 D 487/04, А 61 К 31/519. Adenosine A_{2A} receptor antagonists / Scherinf Corp. ; Matasi Julius J., Caldwell John P., Tulshian Deen [et al.]. – № 10/304504 ; заявл. 26.11.02 ; опубл. 09.05.06 ; НПК 514/234.2.

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

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

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

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

57. Pat. 7045520 USA, МПК8 А 61 К 31/4196 С 07 D 249/08 Opioid receptor active compounds / The Curators of the Univ. of Missouri ; Welsh W. J., Yu

Seong Jae, Nair Anil. – № 10/360602 ; заявл. 07.02.03 ; опубл. 16.05.06 ; НПК 514/236.2.

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

59. Заявка 10309005 Германия, МПК7 С 07 К 14/81, А 61 К 38/55. Neue Verbindungen, die Dipetyolye Peptidase (DPPIV) und Neural Endopeptidase (NEP) inhibieren / Morphochem AG für kombinatorische Chemie ; Dale G. E., Pierau S., Öfner C. J., Wadman S. N. – № 10309005.3 ; заявл. 01.03.03 ; опубл. 09.09.04.

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

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

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

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

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

65. Pat. 7135572 USA, МПК8 С 07 D 401/04. Diaryl 1,2,4-triazole derivatives as highly selective cyclooxygenase-2 inhibitor / CJ Corp. ; Cho Il-Hwan,

Lim Jee-Woong, Noh Ji-yong [et al.]. – № 11/224787 ; заявл. 12.09.05 ; опубл. 14.10.06 ; НПК 546/272.4.

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

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

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

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

70. Щербина Р. О. Аналіз фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу / Р. О. Щербина. // Фармац. часопис. – 2014. – № 4. – С. 145–150.

71. Вивчення протимікробної активності 4-(R-іліденаміно)-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолів / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Е. Г. Книш, О. М. Камишний // Фармац. журн. – 2015. – № 4. – С. 100–104.

72. Щербак М. О. Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх N- і S-заміщених : дис. ... канд. фарм. наук / М. О. Щербак. – Запоріжжя, 2015. – 210 с.

73. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності в ряду S-похідних 3-(морфолінометилен)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолів / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Н. М. Поліщук // Фармацевтичний журнал. – 2014. – 42. – С. 491–495.

74. Синтез та протимікробна активність похідних 2-(4-R1-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду / Р. О. Щербина, Є. С. Пругло, С. М. Куліш [та ін.] // *Materialy VII Miedzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Wykształcenie i nauka bez granic - 2011»*. – Запорозьє, 2011. – С. 83.

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

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

77. Жарознижуюча дія 1,2,4-тріазол-3-тіонів / Є. О. Лашин, Є. С. Пругло, А. А. Сафонов [та ін.] // *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. – 2013. – Додаток 2 : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013». – С. 214.

78. Жарознижуюча дія нових похідних 1,2,4-тріазолу / С. М. Куліш, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. // *Матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. «Хімія природних сполук»*. – Тернопіль, 2012. – С. 93.

79. Пругло Є. С. Жарознижуюча дія нових гідразидів 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів / Є. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафонов // *Фармац. часопис*. – 2013. – № 3. – С. 45–49.

80. Синтез та актопротекторна активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти / В. О. Саліонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. // *Матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. «Хімія природних сполук»* (30-31 жовт. 2012 р.). – Запорозьє, 2012. – С. 167.

81. 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 / V. M. Odintsova, A. A. Safonov, E. S. Pruglo, [et al.]. // Intellectual Arch. – 2013. – Vol. 2, N 6. – P. 17–26.

82. Актопротекторна активність 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. // Запорозж. мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 51–53.

83. Актопротекторна активність солей 2-((4-аміно-5-R1-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот / І. І. Аксьонова, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Одеський мед. журн. – 2015. – № 3. – С. 16–20.

84. Дослідження актопротекторної активності похідних 4-R-3-(морфолінометил)-1,2,4-тріазол-5-тіолу / Р. О. Щербина, Є. В. Капелянович, Є. С. Пругло [та ін.] // Одеський мед. журн. – 2014. – № 6. – С. 19–22.

85. Актопротекторна активність S-похідних 5-R1-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів / В. М. Одинцова, Є. С. Пругло, А. А. Сафонов [та ін.] // Укр. мед. альманах. – 2012. – Т.15, Дод. 5 (2). – С. 342.

86. Актопротекторна активність похідних N-R-3-алкілтіо-5-R1-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів / Пругло Є. С., Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 3. – С. 99–101.

87. Пат. 77604 Україна, С07D 249/00, А61К 31/00. Похідна 1,2,4-тріазолу, яка проявляє актопротекторну активність / Сафонов А. А., Пругло Є. С., Щербина Р. О. [та ін.]. – № u201208061; заявл. 02.07.12; опубл. 25.02.13, Бюл. № 4.

88. Пат. 90010 Україна, С07D 249/00, А61К 31/00. Похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які проявляють актопротекторну активність / Книш Є. Г., Пругло Є. С., Панасенко О. І. [та ін.]. – № u201313935; заявл. 02.12.13, опубл. 12.05.14, Бюл. № 9.

89. Пат. 88008 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41. 3-(феноксиметил)-5-(пропілтіо)-1Н-1,2,4-тріазол, що виявляє актопротекторну активність. /

Кучерявий Ю. М., Пругло Є. С., Каплаушенко А. Г. [та ін.]. – № u201311772; заявл. 07.10.13 ; опубл. 25.02.14, бюл. № 4.

90. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / І. М. Білай, Є. С. Пругло, А. Г. Каплаушенко [та ін.] // Фармац. часопис. – 2010. – № 1. – С. 61–65.

91. Антиоксидантна активність солей 2(4-R-5-R1-4-H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їх похідних при експериментальній гіперліпідемії / І. М. Білай, Є. С. Пругло, А. Г. Каплаушенко [та ін.]. // Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів : матеріали XXVII наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Ліки - людині». – Запорозьке, 2010. – С. 105–106.

92. Парченко В. В. Антиоксидантна активність фуранпохідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів / В. В. Парченко // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2014. – № 41. – С. 222–231.

93. Гостра токсичність, антигіпоксична з термопротекторними властивостями і проти ішемічна активність морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лук'янчук, О. І. Панасенко [та ін.] // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 62–65.

94. Антигіпоксична активність алкілпохідних 5-(адамantan-1-іл)-4-г-1,2,4-тріазол-3-тіону/ Є. С. Пругло, В. М. Одинцова, А. А. Сафонов [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2013. – № 3. – С. 98–100.

95. Антигіпоксична активність солей 2-(5-(адамantan-1-іл)-4-H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В. М. Одинцова, Є. С. Пругло, А. С. Гоцуля [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 94–96.

96. Пат. 92681 Україна, 2012.01 C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які проявляють антигіпоксичну активність / Книш Є. Г., Пругло Є.С., Панасенко О. І. [та ін.]. – № u201403557 ; заявл. 07.04.2014 ; опубл. 26.08.14, Бюл. № 16.

97. Пат. 98156 Україна, 2012.01 C07D 249/00, A61K 31/00. 2-((5-(адамantan-1-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N'-(2-нітробензиліден)ацетогідразид, який проявляє антигіпоксичну активність / Книш Є.

Г., Пругло Є.С., Панасенко О. І. [та ін.]. – № u201408467; заявл. 25.07.2014 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

98. Синтез, фізико-хімічні властивості та нейролептична активність S-похідних 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів. / А. С. Гоцуля, Є. С. Пругло, Ю. М. Кучерявий, О. І. Панасенко // Працюємо, творимо, презентуємо : тези доп. 80-ої ювілейної наук.-практ. конф. студентів і молодих учених за участю міжнар. спеціалістів. – Запорозьке, 2011. – С. 200–201.

99. Нейролептична активність нових похідних 1,2,4-тріазолу / І. М. Білай, Є. С. Пругло, Є. О. Михайлюк [та ін.] // Молодь - медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 135-річчю з дня народж. М.Д. Стражеска. – Запорозьке, 2011. – С. 63–64.

100. Синтез та нейротропна активність похідних галогенідів 1-R-4-(фуран-2-іл-метиламіно)-4Н-1,2,4-тріазолу / Є. С. Пругло, Т. С. Гоцуля, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. // Медична хімія. – 2011. – № 3. – С. 60–62.

101. Анксиолітична активність похідних 1,2,4-тріазолу / Ю. О. Перетяцько, Є. С. Пругло, Р. О. Щербина [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – Додаток 2 : тези Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013» (16-17 трав.). – С. 230.

102. Дослідження анксиолітичної дії похідних 2-(4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду / Р. О. Щербина, Є. С. Пругло, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко // Materialy IX miedzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Wykształcenie i nauka bezgranic-2013». – Запорозьке, 2013. – С. 56–58.

103. Анксиолітична активність солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-діо-ксо-2,3-дигідро-1Н-пурин-7(6Н)-іл)метил-4-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот / Є. С. Пругло, А. С. Гоцуля, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3. – С. 23–27.

104. Куліш С. М. Вивчення депримууючої дії S-заміщених 2,4-дигідро-4-R-5-(2-піридил)-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів / С. М. Куліш, Є. С. Пругло. //

«NAUKOWAMYŚLINFORMACYJNEJPOWIEKI - 2014». – Запорожъе, 2014. – С. 23–25.

105. Пат. 69719 Україна, C07D 249/12, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-тріазолів, що проявляють депримууючу активність / Сафонов А.А., Пругло Є.С., Щербина Р.О. [та ін.]. № u201112701; заявл. 31.10.11 ; опубл. 10.05.12, Бюл. № 9.

106. Рациональное применение лекарственных средств в кардиологии. / И. М. Билай, Е. С. Пругло, Я. Ю. Резник [та ін.] // Матеріали ХХУІІІ всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Ліки-людині". – Запорожъе, 2011. – С. 176–180.

107. Терапевтична ефективність тіотріазоліну в комплексному лікуванні серцево-судинних захворювань / І. М. Білай, Є. С. Пругло, Я. Ю. Різник [та ін.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – Вип. 24, № 1. – С. 47–49.

108. Рациональное використання тіотріазоліну в комплексному лікуванні хворих ІХС / І. М. Білай, Є. С. Пругло, Я. Ю. Різник [та ін.] // Матеріали ХХУІІІ всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Ліки-людині". – Запорожъе, 2011. – С. 184–187.

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

110. Пат. 94480 Україна, C07D 249/00, A61K31/41. 3-(3-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-тріазол-4-амін, що виявляє антигіпоксичну та кардіопротекторну активність / Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Беленічев І. Ф. [та ін.] ; патентовласник Запорізький держ. мед.ун-т. – № u201406745; заявл. 16.06.14 ; опубл. 10.11.14, Бюл. № 21.

111. Діуретичні властивості нових похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / І. М. Білай, Є. С. Пругло, Р. О. Щербина [та

ін.] // Матеріали І наук. конф. молодих вчених з міжнар. участю. – Запорозьє, 2010. – С. 136–137.

112. Діуретичні властивості нових похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / І. М. Білай, Є. С. Пругло, Р. О. Щербина [та ін.] // Матеріали ХХУІІІ всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Ліки-людині". – Запорозьє, 2011. – С. 105–106.

113. Вивчення діуретичної активності іліденопохідних галогені дів 3,5-R-4Н-аміно-R1-1,2,4-тріазолу / Т. С. Британова, Є. С. Пругло, А. С. Гоцуля [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1. – С. 18–20.

114. Пругло Є. С. Діуретична активність 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-R-(4Н)-1,2,4-тріазол-5-тіонів, їх S-похідних та 2-(5-бромфуран-2-іл)-5-R'-тріазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5Н)-онів / Є. С. Пругло // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2015. – № 3. – С. 9–13.

115. Пат. 75996 Україна, С07D 249/00 А61К 31/00. Похідні 1,2,4-тріазолів, що проявляють анагетичну активність / Книш Є. Г., Пругло Є. С., Панасенко О. І. [та ін.]. – № 16835 ; заявл. 03.05.12 ; опубл. 25.12.12, Бюл. № 24.

116. Антидепресивна дія похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів / Є. О. Халін, Є. С. Пругло, В. В. Парченко [та ін.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 2 (додаток) : тези Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013». – С. 231.

117. Antidepressant activity of the 5-(furan-2-yl, 2-methylfuran-3yl)-4-((aryl,hetaryl)yliden)amino-1,2,4-triazole-3-thiols derivatives / V. V. Parchenko, E. S. Pruglo, O. I. Panasenko, E. G. Knysh. // Research Bulletin SWord Modern scientific research and their practical application. – Zaporozhye, 2014. – P. 5–11.

118. Протизапальна активність солей 2-(5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-R-4Н)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти / А. С. Гоцуля, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3. – С. 60–62.

119. Дослідження аналгетичної активності нових похідних 2-(4-R1-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду / Р. О. Щербина, Є. С. Пругло, О. О. Галюлько [та ін.] // Матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. «Хімія природних сполук» (30-31 жовт. 2012 р.). – Запорозьє, 2012. – С. 174.

120. Вивчення аналгетичної активності похідних 5-R-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів / А. А. Сафонов, Є. С. Пругло, Р. О. Щербина [та ін.]. // Сучасні проблеми біології, екології та хімії : III Міжнар. наук.-практ. конф. (11-13 трав. 2012 р.). – Запорозьє, 2012. – С. 336.

121. Дослідження аналгетичної активності похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу / Є. В. Капелянович, Р. О. Щербина, Є. С. Пругло [та ін.] // Фармац. журн. – 2014. – № 6. – С. 100–104.

122. Пошук речовин з аналгетичною дією в ряду похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-тріазол-5-тіолу / Р. О.Щербина, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Materiały X międzynarodowej Naukowo-praktycznej konferencji «Perspektywi czneopracowaniasą nauką itechnikami». – 2014. – С. 37–38.

123. Пат. 98158 Україна, 2012.01 C07D 249/00, A61K 31/00. Фторфенілпохідні 1,2,4-тріазол-3-тіолів, що проявляють аналгетичну активність / Книш Є. Г., Пругло Є.С., Панасенко О. І. [та ін.]. – № u201408469; заявл. 25.07.2014; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

124. 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-тріазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты на уровень сахара в крови крыс в тесте толерантности к глюкозе / Е. С. Пругло, А. С. Гоцуля, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш. // Вестн. новых мед. технологий. – 2013. – № 4. – С. 41–43.

125. Гіпотригліцеридемічні властивості деяких заміщених 1,2,4-тріазолу / Є. С. Пругло, І. М. Білай, А. Г. Каплаушенко, А. І. Білай // Запорозж. мед. журн. – 2010. – № 1. – С. 84–86.

126. Гіполіпідемічна активність фітопрепаратів при гіперліпідемії / І. М. Білай, Є. С. Пругло, Т. А. Маслова [та ін.] // Матеріали XXVII наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Ліки-людині". – Запорозьке, 2010. – С. 199–202.

127. Гіпо- β -ліпопротеїдемічні властивості 2-(4-R-5-R1-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їх похідних / І. М. Білай, Є. С. Пругло, В. В. Парченко [та ін.] // Молодь - медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених. – Запорозьке, 2010. – С. 76.

128. Гіпотригліцеридемічні властивості деяких заміщених 1,2,4-тріазолу / І. М. Білай, Є. С. Пругло, В. В. Парченко [та ін.]. // Молодь - медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених. – Запорозьке, 2010. – С. 77.

129. Вивчення гіпохолестеринемічної дії деяких заміщених 1,2,4-тріазолу / А. А. Сафонов, Є. С. Пругло, І. М. Білай [та ін.]. // Молодь - медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених. – Запорозьке, 2010. – С. 77–78.

130. Гіполіпідемічні властивості нових похідних 1,2,4-тріазолу / [А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло, А. С. Гоцуля та ін.]. // Матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє». – Запорозьке, 2010. – С. 60.

131. Вивчення гіпохолестеринемічної дії заміщених 2-(4-R-5-R1-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їх солей / І. М. Білай, Є. С. Пругло, Р. О. Щербина [та ін.] // Матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України «Фармація України. Погляд у майбутнє». – Запорозьке, 2010. – С. 144.

132. Гоцуля Т. С. Синтез, перетворення та гіполіпідемічна активність 4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу / Т. С. Гоцуля, Є. С. Пругло // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2011. – № 2. – С. 167–168.

133. Білай І. М. Вивчення гіполіпідемічної активності похідних S-заміщених 1,2,4-тріазолу в експерименті / І. М. Білай, Є. С. Пругло, Є. О. Михайлюк // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 31.

134. Гіполіпідемічна активність солей 2-(4-R-5-R1-4H- 1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їх похідних при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло, І. М. Білай, А. Г. Каплаушенко [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – № 5. – С. 265.

135. Саліонов В. О. Дослідження гіпоглікемічної активності солей 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В. О. Саліонов, Є. С. Пругло // Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та в країнах ближнього зарубіжжя : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. – Запорозжє, 2012. – С. 103.

136. Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу / І. М. Білай, Є. С. Пругло, А. Ю. Галушко [та ін.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 1. – С. 15–17.

137. Гіпоглікемічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу / В. О. Саліонов, Є. С. Пругло, В. М. Одинцова [та ін.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – Додаток 2 : тези Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2013». – С. 231.

138. Пат. 43391 Україна, С07D 231/00, С07D 249/00, А61К 31/41. 2-(5-R-4-арил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетати, що знижують рівень тригліцеридів в сироватці крові / Білай І. М., Пругло Є. С., Каплаушенко А. Г. [та ін.]. – № u200903532; заявл. 13.04.09 ; опубл. 10.08.09, Бюл. №15.

139. Пат. 44519 Україна, С07D 231/00, С07D 231/08, С07D 249/12, А61К 31/41. Похідні 5-гетерил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо-ацетатної кислоти, що проявляють гіпохолестеринемічну активність / Білай І. М., Пругло Є. С., Каплаушенко А. Г. [та ін.]. – № u200903229; заявл. 06.04.09 ; опубл. 12.10.09, Бюл. № 19.

140. Пат. 44692 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41. Солі похідних 2-(5-(фуран-2іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот, які виявляють гіпо-β-ліпопротеїнемічну активність / Білай І. М., Пругло Є. С., Книш Є. Г. [та ін.]. – № u200904683; заявл. 12.05.09 ; опубл. 12.10.09, Бюл. № 19.

141. Михайлюк Є. О. Гепатопротекторні властивості похідних 1,2,4-тріазолу / Є. О. Михайлюк, Є. С. Пругло, І. М. Білай. // Матеріали ХХVІІІ всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю "Ліки-людини". – Запорозьє, 2011. – С. 80–81.

142. Гепатопротекторні властивості похідних 1,2,4-тріазолу / Є. О. Михайлюк, Є. С. Пругло, І. М. Білай, С. І. Білай // Молодь - медицині майбутнього : міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених, присвяч. 135-річчю з дня народж. М.Д. Стражеска. – Запорозьє, 2011. – С. 64–65.

143. 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 фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 2. – С. 125–128

144. Samelyuk Y. G. 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. – № 3. – С. 57–62.

145. 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 ІІІ Всеукр. наук.-практ. конф. – Запорозьє, 2012. – С. 168.

146. Самелюк Ю. Г. Дослідження похідних 1,2,4-тріазолу, що мають метоксифенільні замісники / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя. – Запорозьє, 2012. – С. 96.

147. Самелюк Ю. Г. Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що мають метоксифенільні замісники / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Актуальні проблеми та перспективи розвитку природних наук. – Запорозьє, 2012. – С. 161.

148. 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 // Укр. науково-мед. молодіжний журн. – 2012. – № 3. – С. 398.

149. 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 Міжнар. наук.-практ. конф. "Природничі та медичні науки: актуальні проблеми і перспективи розвитку". – Запоріжжя, 2013. – С. 152.

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

151. Білий А. К. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-заміщених 2-гетерил-[1,2,4]тріазоло[с]хіназолінів: дис. ... канд. фарм. наук / А. К. Білий. – Запоріжжя, 2014. – 238 с.

152. Спектральна характеристика 5-R-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Т. В. Панасенко // Медична хімія. – 2009. – № 2. – С. 79–85.

153. Дослідження тіон-тіольної таутомерії 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 / С. М. Куліш, В. П. Буряк, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Запоріж. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 79–85.

154. Самелюк Ю. Г. Вивчення тіон-тіольної таутомерії 5-метоксифенільних похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолу методом ВЕРХ-МС. Повід. 1 / Ю. Г. Самелюк, Б. О. Варинський // Фармаком. – 2015. – № 3-4. – С. 54–59.

155. Koprur M. 5-Furan-2yl[1,3,4]oxadiazole-2-thiol, 5-Furan-2yl-4H [1,2,4] triazole-3-thiol and Their Thiol-Thione Tautomerism / M. Koprur, A. Çetinand, A. Cansız // Molecules. – 2005. – № 10. – С. 475–480.

156. 4-(4-Chlorophenyl)-3-(furan-2-yl)-1H-1,2,4-triazole-5(4H)-thione / S. Öztürk, M. Akkurt, A. Cansiz [et al.] // Acta Cryst. – 2004. – № 60. – P. 425–427.

157. Quantum chemical investigation of intramolecular thione-thiol tautomerism of 1,2,4-triazole-3-thione and its disubstituted derivatives / M. D.

Davari, H. Bahrami, Z. Z. Haghghi, M. Zahedi // *J. Mol. Model.* – 2010. – № 16. – P. 841–855.

158. Özdemir N. Quantum chemical investigation of the intra- and intermolecular proton transfer reactions and hydrogen bonding interactions in 4-amino-5-(2-hydroxyphenyl)-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thion / N. Özdemir // *J. Mol. Model.* – 2013. – № 19. – P. 397– 406.

159. Бармин М. И. Новые amino-1,2,4-триазолил и тетразолил алканы / М. И. Бармин, В. В. Мельников. – СПб. : СПГУТД, 2002. – 240 с.

160. Токаренко А. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-алкілтіо(сульфо)-1,2,4-тріазолів, що містять при С⁵ атомі метоксифенільні замісники / А. О. Токаренко, Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Збірка тез Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації - 2014.», 15-16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 194.

161. 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 // Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення. – Запоріжжя, 2013. – С. 104–105.

162. 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. // Современные достижения медицинской и фармацевтической науки. – Запоріжжя, 2012. – С. 131.

163. Samelyuk Y. G. 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. – Vol. 6 (5). – P. 1117–1121.

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

165. Синтез ацетонитрилов и иминоэфиров 2-(4,5-R)-1H-1,2,4-тріазол-3-илтіо)ацетатных кислот / Ю. Г. Самелюк, К. Д. Зоидзе, А. Н. Рудь [и др.]. //

Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природних наук. – Запоріжжє, 2014. – С. 202–203.

166. Отримання 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідатів / А. О.Токаренко, О. І. Вовнянко, Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // Зб. тез Всеукр наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармаїї – 2015», 14-15 трав. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 165.

167. Зильберман Е. Н. Химия нитрилов / Зильберман Е.Н. – М. : Химия, 1972. – 448 с.

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

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

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

171. Каплаушенко А. Г. Використання похідних 1,2,4-тріазолу як таких, що широко застосовують у медицині, та створення потенційних лікарських засобів на основі даного гетероциклу / А. Г. Каплаушенко. // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. – № 3. – С. 152–160.

172. 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 // Запоріж. мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 107–111.

173. 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 // Intellectual Archive. – 2013. – Vol. 2, N 6. – С. 80–88.

174. Speakman J. C. The determination of the thermodynamic dissociation constants of dibasic acids / Speakman J. C. // *J. Chem. Soc.* – 1940. – Vol. 4. – P. 855–858.
175. Бейтс Р. Определение рН. Теория и практика / Р. Бейтс. – Л. : Химия, 1972. – 400 с.
176. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований : [пер. с англ.] / А. Альберт, Е. Сергент. – М. : Химия, 1964. – 180 с.
177. Визначення констант іонізації 2-R-4(3H)хіназолінтіонів у змішаному розчиннику методом потенціометричного титрування / А. І. Авраменко, Т. М. Калугіна, В. О. Нікітін [та ін.] // *Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики : зб. наук. ст.* – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI. – С. 6–10.
178. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. – СПб., 2002. – Т. 4. – 119 с.
179. Самелюк Ю. Г. Синтез та фізико-хімічні дослідження гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатних кислот / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // *Фармац. журн.* – 2013. – № 4. – С. 66–71.
180. Прозоровский В. Б. О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы / Прозоровский В. Б. // *Журн. общей биологии.* – 1960. – Т. 21, № 3. – С. 221–228.
181. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // *Токсикология новых пром. веществ.* – М., 1973. – Вып. 13. – С. 45–71.
182. Самелюк Ю. Г. Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх тіопохідних / Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко // *Актуальні питання фармац. і мед науки та практики.* – 2015. – № 3. – С. 57–60.
183. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам / [М. О. Бригер, Е. А. Ведьлита, В. В. Володавец и др. ; под ред. М.О. Бригера]. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1982. – 462 с.

184. Самелюк Ю. Г. Похідні 1,2,4-тріазолу з метоксифенільними замісниками, що проявляють протимікробну активність / Ю. Г. Самелюк. // Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення. – Запоріжжя, 2013. – С. 21–22.

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

186. Пат. 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. [та ін.]. – № 83485 ; заявл. 08.04.13 ; опубл. 10.09.13, Бюл. № 17.

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

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

189. Чадова Л. В. Пошук речовин з антиоксидантною активністю серед 5-R1-4-R2-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів та їх S-похідних / Л. В. Чадова, А. Г. Каплаушенко, Д. С. Кравець // Запоріж. мед. журн. – 2008. – № 2, т. 1. – С. 109–112.

190. 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 // Здобутки теоретичної медицини - в практику охорони здоров'я – 2016. – Запоріжжя, 2016. – С. 73–74.

191. Пат. 108688 Україна, C07D 249/08 C07D 249/12 A61K 31/4196 A61P 39/06.. 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатна кислота, що проявляє антиоксидантну активність / Самелюк Ю. Г.,

Каплаушенко А. Г., Лук'янчук В. Д. – № 108688 ; заявл. 27.08.13 ; опубл. 25.05.15, Бюл. № 10.

192. Пат. 80686 Україна, С07D 249/00, А61К31/41. 5-(4-нітро-, (4-метокси), (3,4,5-триметокси)феніл)-4-аміно(Н)-3-тіо-1,2,4-триазоли, що проявляють антиоксидантну активність / Щербак М. О., Лук'янчук В. Д., Каплаушенко А. Г., Самелюк Ю. Г. ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № u201214001; заявл. 10.12.12 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11.

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

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

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

196. Дроздов С. А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения / С. А. Дроздов. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – № 9. – С. 62–67 с.

197. Пат. 88742 Україна, С07D 249/00 А61К 31/41. (E)-N'-(4-етокси-3-метоксибензіліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразид, що виявляє антигіпоксичну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. – № 88742 ; заявл. 18.11.13 ; опубл. 25.03.14, Бюл. № 6.

198. Пат. 88739 Україна, С07D 249/00 А61К 31/41. 2-((5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота, що виявляє антигіпоксичну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Лашин Є. О. – № 88739 ; заявл. 18.11.13 ; опубл. 25.03.14, Бюл. № 6.

199. Пат. 88441 Україна, С07D 249/00 А61К 31/41. Метил 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що виявляє

антигіпоксичну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. – № 88441 ; заявл. 18.11.13 ; опубл. 11.03.14, Бюл. № 5.

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

201. Пат. 94549 Україна, C07D 249/00 A61K 31/41. 3-(гексилтіо)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол, що проявляє жарознижуючу активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. – № 94549 ; заявл. 24.03.14 ; опубл. 25.11.14, Бюл. № 22.

202. Пат. 97633 Україна, C07D 249/00 A61K 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. [та ін.]. – № 97633 ; заявл. 06.10.14 ; опубл. 25.03.15, Бюл. № 6.

203. Пат. 97377 Україна, C07D 249/00 A61K 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. [та ін.]. – № 97377 ; заявл. 06.10.14 ; опубл. 10.03.15, Бюл. № 5.

204. Пат. 111050 Україна, C07D 249/12(2006.01), A64K 31/4196 (2006.01) Октил-2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамідат, що проявляє гіпоглікемічну активність / Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Тжецинський С. Д. [та ін.]. - №111050 ; заявл. 14.05.15; опубл. 10.03.16, Бюл. №5

205. Щербак М. О. Вплив адсорбційних властивостей 3-алкілтіо-5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів на їх токсичність та актопротекторну активність / М. О. Щербак, А. Г. Каплаушенко // Укр. біофармац. журн. – 2014. – № 2. – С. 68–72.

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

207. Фармакологическая коррекция утомления / [Ю. Г. Бобков, В. И. Виноградов, В. Ф. Катков и др.]. – М. : Медицина, 1984. – 208 с.
208. Пат. 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. – № 109373 ; заявл. 18.07.14 ; опубл. 25.11.14, Бюл. № 15.
209. Рациональная нейропротекция / [И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Ю. М. Колесник и др.]. – Донецк : Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
210. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 3. – С. 21–34.
211. Вьюшина А. В. Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селектированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания, в норме и при стрессе / Вьюшина А. В., Герасимова И. А., Флеров М. А. // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, №3. – С. 286–288
212. Горбунов Н. В. Активация образования окиси азота, опосредованная метаботропными глутаматными рецепторами в первичных культурах клеток - зерен мозжечка / Горбунов Н. В. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – № 7. – С. 40–48.
213. Коган В. С. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В. С. Коган, О. Н. Орлов, Л. Л. Прилипко. – М. : Медицина, 1988. – 287 с.
214. Мазур И. А. вопросу создания препаратов нейропротективного действия / Мазур И. А., Беленичев И. Ф. // Вісн. Фармакології та фармації. – 2006. – № 4. – С. 28–32
215. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.

216. Attenuation of acute and chronic damage following traumatic brain injury in copper, zinc-superoxide dismutase transgenic mice / Mikava S., Kinouchi H., Kami H. [et al.] // *J. Neurosurg.* – 1996. – Vol. 85. – P. 885–891.

217. Турпаев К. Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов / Турпаев К. Т. // *Биохимия.* – 2002. – Т. 67, № 3. – С. 339–352.

218. Поварова О. В. Влияние фенил-*t*-бутилнитрона, мексидола и нооглютила на зону поражения мозга и память крыс после окклюзии средней мозговой артерии / Поварова О. В., Гаритова Т. Л., Каленикова Е. И. // *Эксперим. и клинич. фармакология.* – 2004. – Т. 67, № 1. – С. 3–6.

219. Церебропротективные эффекты антиоксидантов при нейродеструктивных нарушениях, обусловленных токсическим действием кислородных радикалов / Дунаев В. В., Губский Ю. И., Беленичев И. Ф. [и др.] // *Совр. пробл. токсикологии.* – 2004. – № 1. – С. 7–14.

220. Packer L. *Oxidative stress and Aging* / L. Packer. – Oxford : Clarendon Press, 1995. – 426 p.

221. Чекман И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных нейропротективных препаратов : метод. рекомендации / И. С. Чекман, Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев. – К. : ГФЦ МЗ Украины, 2010. – 81 с.

222. Стефанов А. В. Доклинические исследования лекарственных веществ / А. В. Стефанов. – К. : ГФЦ МЗ Украины, 2000. – 540 с.

223. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и методы ее определения в биологическом материале / Чевари С., Чаба И., Сеней Й. // *Лаб. дело.* – 1988. – № 11. – С. 678–681.

224. Королюк М. А. Способ определения активности каталазы / Королюк М. А. // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.

225. Беленичев И. Ф. Изменение активности глутатионпероксидазы у больных с окклюзионными поражениями сосудов зрительного нерва / Беленичев И. Ф., Максименко С. Ф. // *Офтальмол. журн.* – 1996. – № 3. – С. 150–153.

226. Halliwell B. Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J. M. Gutteridge. – Oxford : Clarendon Press, 1985. – 346 p.
227. Дьюсбери Р. Изучение поведения животных / Р. Дьюсбери. – М. : Наука, 1980. – 376 с.
228. McGrow C. P. Experimental Cerebral Infarction Effects of Pentobarbital in Mongolian Gerbils / McGrow C. P. // Arch. Neurol. – 1977. – Vol. 34, № 6. – P. 334–336.
229. Halliwell B. Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases / B. Halliwell. – London : St. Lucia: OICA, 1999. – 410 p.
230. Scott B. Oxidative stress, oxidants and antioxidants / Scott B., Auroma O. // Exp. Physiol. – 1999. – Vol. 8, № 6. – P. 291–295.
231. Chiueh C. The neurobiology of NO and OH / C. Chiueh. – N.Y. : Acad. Sci., 2004. – 265 p.
232. Нейропротективна активність S-похідних 1,2,4-тріазолу / Р. О. Щербина, В. В. Парченко, С. В. Павлов [та ін.] // Запороз. мед. журн. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 94–97.
233. Нейротропна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармац. часопис. – 2009. – Вип. 3 (9). – С. 34–37.
234. Дослідження нейропротекторної активності пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетамідату гідрохлориду / Ю. Г. Самелюк, І. Ф. Беленічев, А. В. Абрамов [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – №6. – С. 34–40.
235. Пат. 98871 Україна, C07D 249/00 A61K 31/41. Пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетамідат, що проявляє нейропротекторну активність / Самелюк Ю.Г., Каплаушенко А.Г., Беленічев І.Ф. [та ін.]. – № 98871 ; заявл. 24.11.14 ; опубл. 12.05.15, Бюл. № 9.

Додаток А

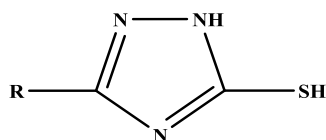
Таблиця А.1

**Системи розчинників для тонкошарової хроматографії
синтезованих сполук**

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

Таблиця А.2

Фізико-хімічні властивості 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.18)



Сполука	R	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	R _f x 100
					2
2.17	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	199-201	C ₉ H ₉ N ₃ OS	97	46
2.18	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	190-192	C ₉ H ₉ N ₃ OS	84	49
2.19	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	160-161	C ₉ H ₉ N ₃ OS	93	43
2.20	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	238-240	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	84	71

Продовж. дод. А

Таблиця А.3

Результати визначення елементного складу 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.18)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.17	52,17	4,35	20,25	15,49	52,16	4,38	20,28	15,47
2.18	52,20	4,35	20,26	15,45	52,16	4,38	20,28	15,47
2.19	52,23	4,34	20,33	15,44	52,16	4,38	20,28	15,47
2.20	49,50	4,91	15,80	11,97	49,43	4,90	15,72	11,99

Таблиця А.4

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.18)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	$\nu_{C=N}$ цикл.	ν_{SH}	ν_{C-S}	ν_{Ar}	ν_{C-N} пласка деформація	$\nu_{OCH_3}^{s/as}$
2.17	1634	2563	690	1566	1070	2841
2.18	1615	2570	681	1566	1039	2836
2.19	1622	2585	642	1620	1090	2844
2.20	1597	2577	704	1571	1115	2801

Таблиця А.5

Сигнали протонів в ¹H ЯМР спектрах 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.18)

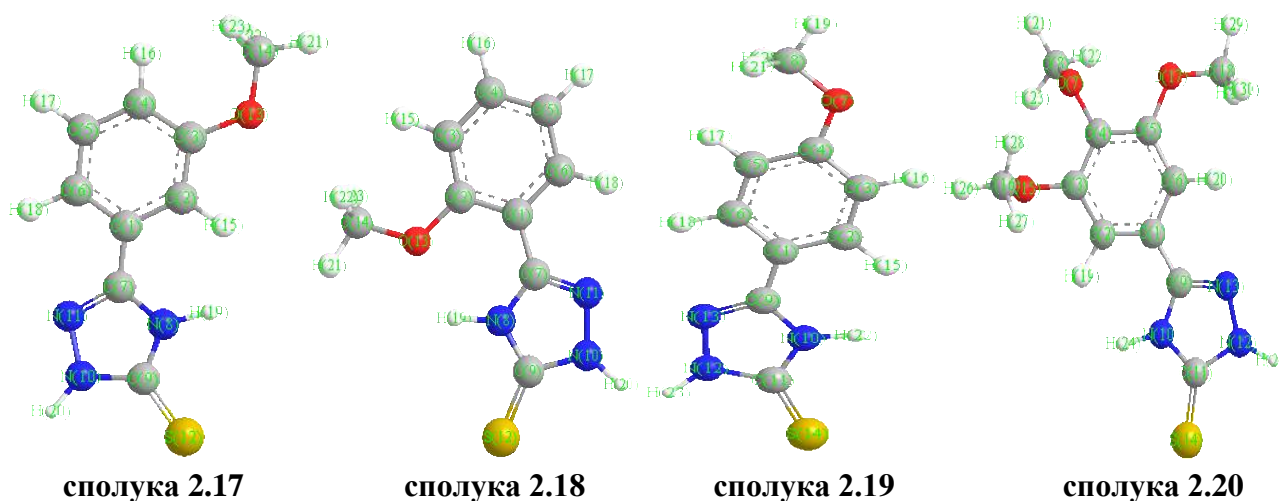
Сполука	ПМР (δ , м.ч., TMS)
2.17	3,82(3H, c O-CH ₃); 6,93-7,45(4H, м Ar);
2.18	3,54(3H, c O-CH ₃); 6,95-7,54H, м Ar);
2.19	3,85 (3H, c O-CH ₃); 7,05(2H, д, Ar), 8,00(2H, д, Ar),
2.20	3,3 (3H, c,-O-CH ₃); 3,4 (6H, c,-O-CH ₃) 7,3 (2H, c, Ar)

Час утримування таутомерів та теоретичні розрахунки коефіцієнту ліпофільності (2.17-2.19)

Таутомери	t_r , хв.	Log P
Сполука 2.17, тіол	5,49 мінорний	2,35±0,64
Сполука 2.17, 2,4-дигідро, тіон	Пік не виявлено	0,73±0,87
Сполука 2.17, 1,2-дигідро, тіон	5,67 мажорний	1,76± 0,72
Сполука 2.18, тіол	6,03 мінорний	2,79±0,64
Сполука 2.18, 2,4-дигідро, тіон	Пік не виявлено	0,73± 0,87
Сполука 2.18, 1,2-дигідро, тіон	5,66 мажорний	1,76±0,72
Сполука 2.19, тіол	6,03 мінорний	2,79±0,64
Сполука 2.19, 2,4-дигідро, тіон	Пік не виявлено	0,73± 0,87
Сполука 2.19, 1,2-дигідро, тіон	5,50 мажорний	1,76± 0,72

Таблиця А.7

Результати розрахунків електронної густини атомів молекул 5-(2,- 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.17-2.20)



Атом	Атомний заряд сполука 2.17	Атом	Атомний заряд сполука 2.18	Атом	Атомний заряд сполука 2.19	Атом	Атомний заряд сполука 2.20
1	2	3	4	5	6	7	8
C(1)	-0,0161316	C(1)	0,0433448	C(1)	0,002148	C(1)	0,0128616

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.7

1	2	3	4	5	6	7	8
C(2)	0,208256	C(2)	-0,143822	C(2)	-0,0673622	C(2)	-0,176944
C(3)	-0,109265	C(3)	0,238216	C(3)	-0,0898786	C(3)	0,205776
C(4)	-0,0575792	C(4)	-0,138523	C(4)	0,209897	C(4)	0,124858
C(5)	-0,0743306	C(5)	-0,0254072	C(5)	-0,101212	C(5)	0,181112
C(6)	-0,0660574	C(6)	-0,110058	C(6)	-0,0588482	C(6)	-0,182049
C(7)	0,145986	C(7)	0,143488	O(7)	-0,21156	O(7)	-0,2808
N(8)	0,341128	N(8)	0,357041	C(8)	0,0778705	C(8)	0,0892248
C(9)	0,174858	C(9)	0,179309	C(9)	0,145621	C(9)	0,143727
N(10)	0,398246	N(10)	0,403918	N(10)	0,354986	N(10)	0,355928
N(11)	-0,382543	N(11)	-0,368857	C(11)	0,177535	C(11)	0,177419
S(12)	-0,775013	S(12)	-0,772726	N(12)	0,393968	N(12)	0,394872
O(13)	-0,193665	O(13)	-0,208269	N(13)	-0,382393	N(13)	-0,379636
C(14)	0,0757689	C(14)	0,0775474	S(14)	-0,774692	S(14)	-0,77498
H(15)	0,0287872	H(15)	0,0239281	H(15)	0,0202877	O(15)	-0,276612
H(16)	0,0195195	H(16)	0,0273515	H(16)	0,0234917	C(16)	0,0907601
H(17)	0,0199066	H(17)	0,0198046	H(17)	0,0271635	O(17)	-0,215331
H(18)	0,0176916	H(18)	0,0172818	H(18)	0,0168313	C(18)	0,0763573
H(19)	0,0853254	H(19)	0,0778684	H(19)	0,0282262	H(19)	0,0244869
H(20)	0,0812655	H(20)	0,0811609	H(20)	0,0245306	H(20)	0,0251395
H(21)	0,0282083	H(21)	0,0282246	H(21)	0,0245222	H(21)	0,0283168
H(22)	0,0248135	H(22)	0,0245743	H(22)	0,0777209	H(22)	0,0226629
H(23)	0,0248249	H(23)	0,0246046	H(23)	0,0811465	H(23)	0,0227082
-	-	-	-	-	-	H(24)	0,0778669
-	-	-	-	-	-	H(25)	0,0811765
-	-	-	-	-	-	H(26)	0,028327
-	-	-	-	-	-	H(27)	0,0224791
-	-	-	-	-	-	H(28)	0,0228084
-	-	-	-	-	-	H(29)	0,0283262

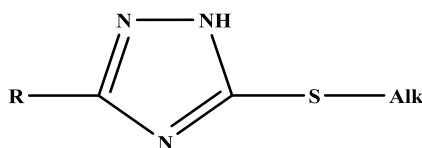
Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.7

1	2	3	4	5	6	7	8
-	-	-	-	-	-	H(30)	0,0247462
-	-	-	-	-	-	H(31)	0,0244113

Таблиця А.8

Фізико-хімічні властивості 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазолів (2.21-2.31)



Сполука	R ₁	Alk	Т.183л., °С	Бруто-формула	Вихід,%	R _f x 100	
						4	5
2.21	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₃ H ₇	145-146	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	93	73	-
2.22	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	C ₈ H ₁₇	75-76	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	95	69	-
2.23	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₃ H ₇	123-124	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ OS	72	41	89
2.24	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₅ H ₁₁	82-83	C ₁₄ H ₁₀ N ₃ OS	85	55	83
2.25	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₆ H ₁₃	101-103	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ OS	76	52	72
2.26	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₉ H ₁₉	73-74	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ OS	92	69	79
2.27	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₁₀ H ₂₁	76-78	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ OS	73	85	64
2.28	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₃ H ₇	151-152	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	77	63	59
2.29	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₆ H ₁₃	147-148	C ₁₇ H ₂₅ N ₂ O ₃ S	96	47	64
2.30	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₇ H ₁₅	171-172	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	63	79	69
2.31	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₁₀ H ₂₁	155-156	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₃ S	92	93	60

Продовж. дод. А

Таблиця А.9

Результати визначення елементного складу 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метокси)феніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів (2.21-2.31)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.21	57,71	6,07	16,91	12,88	57,81	6,06	16,85	12,86
2.22	63,82	7,90	13,20	10,07	63,91	7,89	13,15	10,04
2.23	57,95	6,08	16,93	12,81	57,81	6,06	16,85	12,86
2.24	60,58	6,91	15,20	11,59	60,62	6,90	15,15	11,56
2.25	61,77	7,08	14,38	11,04	61,82	7,06	14,42	11,00
2.26	64,69	8,17	12,71	9,65	64,83	8,16	12,6	9,61
2.27	66,75	8,43	12,2	9,26	66,67	8,41	12,09	9,29
2.28	54,32	6,21	13,52	10,38	54,35	6,19	13,58	10,36
2.29	58,12	7,18	12,03	9,15	58,09	7,17	11,96	9,12
2.30	59,22	7,46	11,6	8,82	59,15	7,45	11,5	8,77
2.31	61,95	8,17	10,23	7,84	61,88	8,16	10,31	7,87

Таблиця А.10

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метокси)феніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів (2.21-2.31)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}					
	$\nu_{\text{C=N}}$ у циклі	ν_{Ar}	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{-CH}_2\text{-}}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{CH}_3}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{OCH}_3}^{\text{s/as}}$
1	2	3	4	5	6	7
2.21	1605	1520	631	2850/2922	2826/2970	2832
2.22	1609	1487	648	2849/2921	2829-2965	2839
2.23	1610	1484	666	2851/2913	2827/2979	2845
2.24	1606	1499	658	2852/2912	2830/2949	2841
2.25	1602	1495	636	2882/2943	2826/2975	2829
2.26	1608	1514	671	2863/2945	2828/2971	2832

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.10

2.27	1612	1498	645	2849/2921	2832/2963	2856
2.28	1608	1482	628	2864/2906	2830/2970	2787
2.29	1612	1476	637	2838/2933	2831/2961	2769
2.30	1604	1487	675	2878/2929	2831/2958	2830
2.31	1607	1489	662	2849/2915	2828/2979	2853

Таблиця А.11

Сигнали протонів в ^1H ЯМР спектрах 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів (2.21-2.31)

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
2.21	0.92 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.43 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.10 (2H, м, S- CH_2); 3.82(3H, с O- CH_3); 7.10-7.65(4H, м C_6H_4);
2.22	0.88 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.34 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.15 (2H, м, S- CH_2); 3.84(3H, с O- CH_3); 6.93-7.84(4H, м C_6H_4);
2.23	0.91 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.45 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.11 (2H, м, S- CH_2); 3.85 (3H, с O- CH_3); 7.08-8.0 (4H, м C_6H_4);
2.24	0.93 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.34 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.13 (2H, м, S- CH_2); 3.87 (3H, с O- CH_3); 7.03-7.98 (4H, м C_6H_4);
2.25	0.87 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.35 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.08 (2H, м, S- CH_2); 3.87 (3H, с O- CH_3); 7.08-7.87 (4H, м C_6H_4);
2.26	0.89 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.34 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.15 (2H, м, S- CH_2); 3.83 (3H, с, O- CH_3); 7.10-7.89 (4H, м, C_6H_4);
2.27	0.88 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.32 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.10 (2H, м, S- CH_2); 3.84 (3H, с, O- CH_3); 7.12-7.90 (4H, м, C_6H_4);
2.28	0.91 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.42 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.12 (2H, м, S- CH_2); 3,90 (9H, т,-O- CH_3); 6,81 (2H, с, C_6H_2)
2.29	0.94 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.45 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.15 (2H, м, S- CH_2); 3,85(9H, т,-O- CH_3); 6,83 (2H, с, C_6H_2)
2.30	0.88 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.45 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.09 (2H, м, S- CH_2); 3,92(9H, т,-O- CH_3); 6,78 (2H, с, C_6H_2)
2.31	0.91 (3H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 1.44 (2H, м, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.08 (2H, м, S- CH_2); 3,92(9H, т,-O- CH_3); 6,83 (2H, с, C_6H_2)

Продовж. дод. А

Таблиця А.12

Значення поверхневого натягу та величини адсорбції

3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазолів

Сполука	Концентрація, моль/л	$\sigma \cdot 10^{-3}$, Дж/м ²	$\Gamma \cdot 10^{-3}$, Дж/м ²
1	2	3	4
2.21	0,001	70,01	
	0,01	39,45	3,74
	0,05	34,29	15,33
	0,1	29,75	42,16
2.23	0,001	71,23	
	0,01	45,65	3,13
	0,05	40,26	16,01
	0,1	35,78	41,60
2.28	0,001	71,54	
	0,01	46,44	3,07
	0,05	41,08	15,92
	0,1	37,25	35,56
2.25	0,001	70,79	
	0,01	59,335	1,4042
	0,05	56,9	7,236
	0,1	52,15	44,111
2.29	0,001	71,08	
	0,01	60,01	1,357
	0,05	57,8	6,5674
	0,1	52,77	46,711
2.27	0,001	72,15	
	0,01	55,15	2,0839
	0,05	44,31	32,213
	0,1	32,28	111,72
2.31	0,001	71,34	

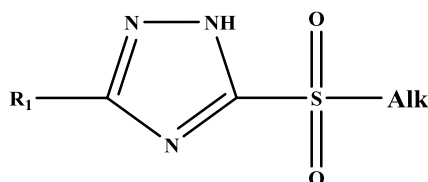
Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.12

1	2	3	4
	0,01	57,88	1,6499
	0,05	45,34	37,265
	0,1	33,56	109,39

Таблиця А.13

Фізико-хімічні властивості 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.32-2.37)



Сполука	R ₁	Alk	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	R _f x 100
						5
2.32	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₃ H ₇	103-104	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	89	37
2.33	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	C ₈ H ₁₇	82-84	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	81	42
2.34	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₃ H ₇	115-116	C ₁₂ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	74	39
2.35	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₆ H ₁₃	71-72	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	85	64
2.36	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₉ H ₁₉	86-87	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	77	59
2.37	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₁₀ H ₂₁	95-97	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₃ S	92	55

Таблиця А.14

Результати визначення елементного складу 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.32-2.37)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	Н	С	С	Н	Н	С
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.32	51,16	5,39	14,98	11,41	51,23	5,37	14,94	11,4

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.14

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.33	58,18	7,15	11,99	9,15	58,09	7,17	11,96	9,12
2.34	51,29	5,35	14,92	11,39	51,23	5,37	14,94	11,4
2.35	55,8	6,57	13,05	9,88	55,71	6,54	12,99	9,91
2.36	59,24	7,48	11,47	8,78	59,15	7,45	11,5	8,77
2.37	60,2	7,69	10,99	58,44	60,13	7,70	11,07	58,45

Таблиця А.15

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(2,- 3-, 4-метоксифеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.32-2.37)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹						
	$\nu_{\text{C=N}}$ у циклі	ν_{Ar}	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{-CH}_2\text{-}}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{CH}_3}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{OCH}_3}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{-R}_2\text{SO}_2\text{-}}$
2.32	1612	1480	638	2853/2918	2827/2951	2793	1125
2.33	1605	1495	648	2858/2937	2830/2969	2814	1134
2.34	1610	1514	645	2851/2914	2832/2959	2802	1112
2.35	1608	1513	635	2876/2938	2831/2968	2843	1150
2.36	1614	1498	657	2866/2931	2832/2973	2831	1127
2.37	1609	1478	661	2860/2909	2829/2967	2799	1138

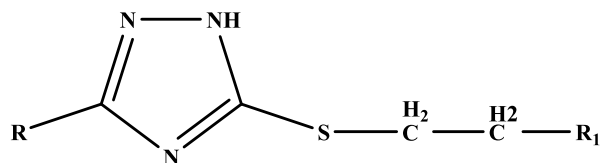
Таблиця А.16

Сигнали протонів в ¹Н ЯМР спектрах 5-(2,- 3-, 4-метоксифеніл)-3-алкілсульфоніл-1,2,4-тріазолів (2.32-2.37)

Сполука	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
2.32	0.95 (3H, м, CH ₂ - <u>CH₃</u>); 1.44 (2H, м, <u>CH₂</u> -CH ₃); 3.16 (2H, м, S- <u>CH₂</u>); 3.84(3H, с O-CH ₃); 7.14-7.67(4H, м C ₆ H ₄);
2.33	0.86 (3H, м, CH ₂ - <u>CH₃</u>); 1.31 (2H, м, <u>CH₂</u> -CH ₃); 3.18 (2H, м, S- <u>CH₂</u>); 3.81(3H, с O-CH ₃); 6.90-7.87(4H, м C ₆ H ₄);
2.34	0.94 (3H, м, CH ₂ - <u>CH₃</u>); 1.46 (2H, м, <u>CH₂</u> -CH ₃); 3.10 (2H, м, S- <u>CH₂</u>); 3.81 (3H, с O-CH ₃); 7.12-8.04 (4H, м C ₆ H ₄);
2.35	0.82 (3H, м, CH ₂ - <u>CH₃</u>); 1.36 (2H, м, <u>CH₂</u> -CH ₃); 3.12 (2H, м, S- <u>CH₂</u>); 3.84 (3H, с O-CH ₃); 7.09-7.91 (4H, м C ₆ H ₄);
2.36	0.91 (3H, м, CH ₂ - <u>CH₃</u>); 1.37 (2H, м, <u>CH₂</u> -CH ₃); 3.17 (2H, м, S- <u>CH₂</u>); 3.79 (3H, с, O-CH ₃); 7.12-7.91 (4H, м, C ₆ H ₄);
2.37	0.94 (3H, м, CH ₂ - <u>CH₃</u>); 1.29 (2H, м, <u>CH₂</u> -CH ₃); 3.12 (2H, м, S- <u>CH₂</u>); 3.87 (3H, с, O-CH ₃); 7.09-7.92 (4H, м, C ₆ H ₄);

Таблиця А.17

Фізико-хімічні константи 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів та 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридів (2.38-2.45)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %
2.38	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	ОН	132-134	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	84
2.39	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	ОН	135-137	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	77
2.40	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	ОН	116-117	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₂ S	73
2.41	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	ОН	189-191	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	97
2.42	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	Cl	181-183	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	87
2.43	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	Cl	87-89	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	93
2.44	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Cl	165-167	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	85
2.45	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	Cl	149-131	C ₁₃ H ₁₆ ClN ₃ O ₄ S	84

Таблиця А.18

Результати визначення елементного складу 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів та 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридів (2.38-2.45)

шифр	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.38	52,61	5,17	16,43	12,83	52,57	5,21	16,72	12,76
2.39	52,49	5,19	16,85	12,75	52,57	5,21	16,72	12,76
2.40	52,72	5,28	16,83	12,63	52,57	5,21	16,72	12,76

Продовж. дод. А

Продовж. табл. А.18

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.41	50,41	5,48	13,91	10,14	50,15	5,50	13,50	10,30
2.42	49,16	4,36	15,62	11,93	48,98	4,48	15,58	11,89
2.43	48,84	4,45	15,61	11,90	48,98	4,48	15,58	11,89
2.44	49,06	4,63	15,41	11,94	48,98	4,48	15,58	11,89
2.45	45,11	4,71	12,01	9,48	45,15	4,66	12,15	9,27

Таблиця А.19

Максимуми поглинання в ІЧ- спектрах 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів та 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридів (2.38-2.45)

№ сполук	Частота поглинання, cm^{-1}			
	$\nu_{\text{C=N цикл}}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{C-S}}$	$\nu_{\text{C-OH}}$
2.38	1440	1498	798	3512
2.39	1433	1494	783	3527
2.40	1451	1502	779	3510
2.41	1445	1492	795	3555
2.42	1446	1502	787	-
2.43	1455	1511	792	-
2.44	1452	1495	789	-
2.45	1443	1508	795	-

Продовж. дод. А

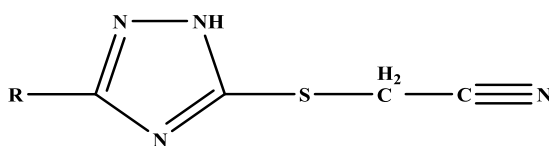
Таблиця А.20

Сигнали протонів в ^1H ЯМР спектрах 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанолів та 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилхлоридів (2.38-2.45)

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
2.38	8.00 7.00(1H, с, Ar), 4.00(3H,с,-O-CH ₃), 4.55(4H, с, S-CH ₂ , CH ₂)
2.39	7.606.90(1H, с, Ar),3.80(3H,с,-O-CH ₃)3.67(4H, с, S-CH ₂ , CH ₂)
2.40	7.85(2H, д, Ar), 7.05(2H, д, Ar), 3.80(3H,с,-O-CH ₃), 3.55(4H, с, S-CH ₂ , CH ₂)
2.41	7.40(1H, с, Ar), 3.80(3H,с,-O-CH ₃),3.75 (3H,с,-O-CH ₃),3.20(4H, с, S-CH ₂ , CH ₂),
2.42	8.05-6.95(4H, м, Ar),3.75(2H, т, S-CH ₂), 3.60(2H, т CH ₂), 3.45(3H,с,-O-CH ₃)
2.43	7.60-6.65(1H, м, Ar),4.15(2H, т, S-CH ₂),3.80(3H,с,-O-CH ₃), 3.57(2H, т CH ₂)
2.44	8.00(1H, д, Ar), 7.00(1H, д, Ar), 3.90(2H, т, S-CH ₂), 3.80(3H,с,-O-CH ₃), 3.47(2H, т CH ₂)
2.45	7.40(1H, с, Ar), 4.10-3.65(1H,м,-O-CH ₃ , CH ₂ -Cl), 3.53(2H, т CH ₂)

Таблиця А.21

Фізико-хімічні властивості 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетонітрилів (2.46-2.49)



Сполука	R	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %, Спосіб А	Вихід, %, Спосіб Б	R _f x 100
						4
2.46	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	164-165	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ OS	77	87	45
2.47	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	178-180	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ OS	59	62	43
2.48	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	160-162	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ OS	83	90	52
2.49	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	170-171	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	80	86	48

Продовж. дод. А

Таблиця А.22

**Результати визначення елементного складу 2-(5-(2,- 3-, 4-метокси-
феніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетонітрилів (2.46-2.49)**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.46	53,64	4,15	22,75	13,02	53,66	4,16	22,70	13,07
2.47	53,64	4,15	22,75	13,02	53,71	4,08	22,76	13,06
2.48	53,64	4,14	22,75	13,02	53,71	4,13	22,71	13,06
2.49	50,97	4,60	18,29	10,47	50,93	4,58	18,30	10,51

Таблиця А.23

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-(5-(2,- 3-, 4-метоксифеніл,
3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетонітрилів (2.46-2.49)**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл	$\nu_{OCH_3}^{s/as}$	$\nu_{C\equiv N}$	ν_{Ar}	ν_{C-S}
2.46	1614	2845	2255	1511	693
2.47	1631	2829	2281	1527	705
2.48	1625	2787	2253	1543	699
2.49	1620	2769	2258	1515	695

Таблиця А.24

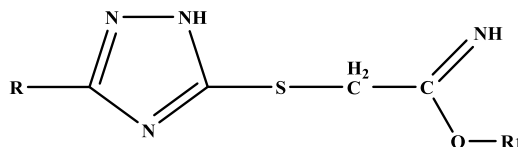
**Сигнали протонів в ¹H ЯМР спектрах алкіл 2-(5-(2,- 3-, 4-метоксифеніл,
3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетонітрилів (2.46-2.49)**

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
2.46	7.07-7.87 (4H _м ,C ₆ H ₄), 4.40(2H _с ,S-CH ₂), 3.82(3H _с ,-O-CH ₃)
2.47	7.04-7.95 (4H _м ,C ₆ H ₄), 4.40(2H _с ,S-CH ₂), 3.82(3H _с ,-O-CH ₃)
2.48	7.97(2H _д ,C ₆ H ₄),7.02 (2H _д ,C ₆ H ₄), 4.43(2H _с ,S-CH ₂), 3.77(3H _с ,-O-CH ₃)
2.49	6.83(2H _с ,C ₆ H ₂), 3.98(2H _с ,S-CH ₂), 3.87(6H _с ,-O-CH ₃), 3.65(6H _с ,-O-CH ₃)

Продовж. дод. А

Таблиця А.25

Фізико-хімічні властивості алкіл 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлоридів (2.50-2.55)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %
2.50	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	CH ₃	88-90	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	67
2.51	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	CH ₃	173-175	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	65
2.52	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₈ H ₁₇	170-172	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	62
2.53	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	CH ₃	135-137	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	72
2.54	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₃ H ₇	200-201	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	83
2.55	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₄ H ₉	156-158	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	80

Таблиця А.26

Результати визначення елементного складу алкіл 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлоридів (2.50-2.55)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.50	45,83	4,78	17,77	10,12	45,79	4,80	17,80	10,18
2.51	45,81	4,75	17,93	10,24	45,79	4,80	17,80	10,18
2.52	55,32	7,19	13,63	7,78	55,26	7,08	13,57	7,76
2.53	44,89	5,23	14,87	8,61	44,86	5,11	14,95	8,55
2.54	47,63	5,79	13,94	7,91	47,70	5,75	13,91	7,96
2.55	49,02	6,14	13,48	7,73	48,97	6,04	13,44	7,69

Продовж. дод. А

Таблиця А.27

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлоридів (2.50-2.55)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	$\nu_{C=N}$ цикл	$\nu_{OCH_3}^{s/as}$	$\nu_{CH_3}^{s/as}$	$\nu_{C=NH}$	ν_{Ar}	ν_{C-S}
2.50	1620	2848	2820/2981	3370	1511	701
2.51	1631	2873	2828/2976	3350	1514	705
2.52	1617	2851	2834/2965	3305	1527	703
2.53	1610	2835	2831/2961	3335	1520	698
2.54	1618	2841	2824/2978	3379	1498	701
2.55	1620	2866	2828/2973	3350	1500	703

Таблиця А.28

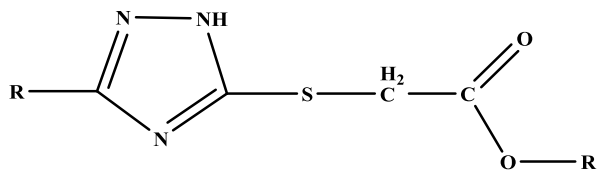
Сигнали протонів в ¹H ЯМР спектрах алкіл 2-(5-(3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідат гідрогенхлоридів

Сполука	ПМР (δ , м.ч., TMS)
2.50	7.93 (4H, м, C ₆ H ₄), 4.35(2H, c, S-CH ₂), 3.87(3H, c, -O-CH ₃)
2.51	7.09-7.92(4H, м, C ₆ H ₄), 4.43(2H, c, S-CH ₂), 3.85(3H, c, -O-CH ₃), 3.34(3H, c, -O-CH ₃)
2.52	7.10-7.87(4H, 2д, C ₆ H ₄), 4.07(2H, c, S-CH ₂), 3.90(3H, c, -O-CH ₃), 1.01-3.70(7H, м, -O-C ₈ H ₁₇)
2.53	6.81(2H, c, C ₆ H ₂), 4.01(2H, c, S-CH ₂), 3.81(3H, c, -O-CH ₃)
2.54	6.84(2H, c, C ₆ H ₂), 4.01(2H, c, S-CH ₂), 3.84(9H, т, -O-CH ₃), 1.20-3.4(7H, м, -O-C ₃ H ₇)
2.55	6.81(2H, c, C ₆ H ₂), 4.04(2H, c, S-CH ₂), 3.87(3H, c, -O-CH ₃), 0.9-3.57(9H, м, -O-C ₄ H ₉)

Додаток Б

Таблиця Б.1

**Фізико-хімічні константи 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметокси-
феніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (3.1-3.4) та їх естерів (3.5-3.14)**



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	Вихід, %	R _f x 100
					Спосіб А	Спосіб Б	3
3.1	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	H	110-112	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	72	70	56
3.2	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	H	133-135	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	94	90	59
3.3	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H	158-160	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	96	93	41
3.4	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	H	150-153	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₅ S	76	69	59
3.5	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	CH ₃	125-127	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	70	67	64
3.6	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₂ H ₅	133-135	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	79	-	69
3.7	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₃ H ₇	106-107	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	87	-	46
3.8	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₄ H ₉	83-84	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	95	-	51
3.9	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₅ H ₁₁	175-177	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	92	-	54
3.10	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	CH ₃	65-67	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	87	75	57
3.11	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₂ H ₅	75-77	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	75	-	38
3.12	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₃ H ₇	102-104	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₅ S	73	-	42
3.13	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₄ H ₉	141-143	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	67	-	47
3.14	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₅ H ₁₁	153-155	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	70	-	56

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.2

Результати визначення елементного складу 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (3.1-3.4) та їх естерів (3.5-3.14)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.1	49,71	4,15	15,85	12,05	49,80	4,18	15,84	12,09
3.2	49,73	4,19	15,73	12,09	49,80	4,18	15,84	12,09
3.3	49,84	4,19	15,84	12,07	49,80	4,18	15,84	12,09
3.4	47,90	4,68	12,90	9,83	47,99	4,65	12,92	9,86
3.5	51,60	4,72	15,10	11,45	51,60	4,69	15,04	11,48
3.6	53,24	5,16	14,37	10,91	53,23	5,15	14,32	10,93
3.7	54,69	5,59	13,71	11,46	54,71	5,57	13,67	10,43
3.8	56,14	5,99	13,13	9,99	56,06	5,96	13,07	9,98
3.9	57,28	6,32	12,58	9,59	57,29	6,31	12,53	9,56
3.10	49,47	5,10	12,42	9,43	49,55	5,05	12,38	9,45
3.11	51,06	5,45	11,98	9,05	50,98	5,42	11,89	9,07
3.12	52,36	5,77	11,48	8,71	52,30	5,76	11,44	8,73
3.13	53,50	6,04	11,09	8,43	53,53	6,00	11,02	8,40
3.14	54,56	6,33	10,73	8,15	54,67	6,37	10,63	8,11

Таблиця Б.3

Максимуми поглинання в ІЧ- спектрах 2-(5-(4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот (3.1-3.4) та їх естерів (3.5-3.14)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}					
	$\nu_{\text{C=N}}$ цикл	$\nu_{\text{C=O}}^{\text{s/as}}$ ν_{CH_3}	ν_{Ar}	ν_{CH_2} - COOH	ν_{CH_2} - COOR_1	$\nu_{\text{C-S}}$
1	2	3	4	5	6	7
3.1	1607	-	1505	1698	-	678

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.3

1	2	3	4	5	6	7
3.2	1617	-	1551	1700	-	677
3.3	1614	-	1600	1705	-	709
3.4	1605	-	1598	1700	-	695
3.5	1598	2870/2975	1603	-	1733	693
3.6	1608	2877/2963	1560	-	1724	698
3.7	1612	2867/2977	1585	-	1721	672
3.8	1607	2855/2971	1550	-	1736	713
3.9	1617	2865/2977	1584	-	1730	681
3.10	1603	2873/2964	1598	-	1723	700
3.11	1600	2869/2975	1563	-	1738	704
3.12	1588	2873/2969	1500	-	1725	732
3.13	1615	2880/2979	1530	-	1724	674
3.14	1589	2880/2967	1500	-	1731	720

Таблиця Б.4

Сигнали протонів в ¹НЯМР спектрах 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (3.1-3.4) та естерів (3.5-3.14)

Сполука	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
1	2
3.1	10.55(1H,c,COOH), 7.44-8.00(4H, м, Ar), 3.84(2H,c,S-CH ₂), 3.63(3H,c,-O-CH ₃)
3.2	10.48(1H,c,COOH), 7.45-7.15(4H, м,Ar), 3.98(2H,c,S-CH ₂), 3.69(3H,c,-O-CH ₃)
3.3	10.93(1H,c,COOH), 7.45(2H, д, Ar), 7.15(2H, д, Ar), 3,98(2H,c,S-CH ₂), 3,69(3H,c,-O-CH ₃)
3.4	10.91(1H,c,COOH), 6.95(2H,c,Ar), 3.98(2H,c,S-CH ₂), 3.87(6H,c,-O-CH ₃), 3.62(3H,c,-O-CH ₃)
3.5	7.45(2H, д, Ar), 7.15(2H, д, Ar), 3.98(2H, с, S-CH ₂), 3.70(3H,c,-O-CH ₃), 3.54(3H,c,COCH ₃)
3.6	7.47(2H, д, Ar),7.10(2H, д, Ar), 4.13(4H, м, O-CH ₂ , S-CH ₂), 3.71(3H,c,O-CH ₃), 1.24(3H,т,C-CH ₃)
3.7	14.20(1H,c,NH), 7.95(2H, д,Ar), 7.50(2H,д,Ar), 3.98(4H,м,O-CH ₂ , S-CH ₂), 3.98(3H,c,O-CH ₃), 2.45(2H, м, CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 1.24(3H,т,C-CH ₃)

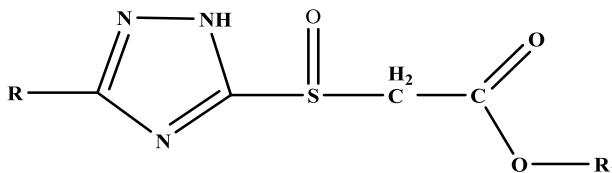
Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.4

1	2
3.8	14.20(1H,c,NH), 7.90(2H, д,Ar), 7.49(2H, д,Ar), 4.11(4H,м,О-CH ₂ , S-CH ₂), 3.83(3H,c,О-CH ₃), 1.53(2H,м,CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 1.30(2H,м,CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0.85(3H,т,C-CH ₃)
3.9	7.80(2H, д,Ar), 7.49(2H, д,Ar), 3.83(4H,м,О-CH ₂ , S-CH ₂), 3.50(3H,c,О-CH ₃), 1.55(2H,м, О-CH ₂ -CH ₂), 1.39(4H,м,CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0.75(3H,т,C-CH ₃)
3.10	6.94(2H,c,Ar), 4.00(2H,c,S-CH ₂), 3.88(6H, c,-O-CH ₃), 3.78(3H,c,-O-CH ₃), 3.58(3H,c,COOCH ₃)
3.11	14.30(1H,c,NH), 6.94(2H,c,Ar), 4.15(4H, м,О-CH ₂ , S-CH ₂), 3.88(6H,cО-CH ₃), 3.82(3H,c,О-CH ₃), 1.29(3H,т,C-CH ₃)
3.12	7.48(2H,c,Ar), 3.92(4H,м,О-CH ₂ , S-CH ₂), 3.80(6H,cО-CH ₃), 3.73(3H,cО-CH ₃), 1.43(2H,м,CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 1.25(3H,т,C-CH ₃)
3.13	7.43(2H,c,Ar), 4.05(4H,м,О-CH ₂ , S-CH ₂), 3.75(6H,cО-CH ₃), 3.69(3H,cО-CH ₃), 1.49(2H,м,CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 1.35(2H,м,CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0.85(3H,т,C-CH ₃)
3.14	7.49(2H,c,Ar), 4.09(4H,м,О-CH ₂ , S-CH ₂), 3.80(6H,cО-CH ₃), 3.75(3H,cО-CH ₃), 1.49(2H,м, О-CH ₂ -CH ₂), 0.91(4H,м,CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0.77(3H,т,C-CH ₃)

Таблиця Б.5

Фізико-хімічні константи естерів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)ацетатних кислот (3.17-3.22)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	R _f x 100
						1
3.17	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	CH ₃	138-140	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	88	73
3.18	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₂ H ₅	110-112	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₄ S	83	66
3.19	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₅ H ₁₁	126-127	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	95	75
3.20	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	CH ₃	142-144	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	75	81
3.21	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₂ H ₅	135-137	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₆ S	90	69
3.22	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₅ H ₁₁	143-145	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₆ S	69	77

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.6

Результати визначення елементного складу естерів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)ацетатних кислот (3.17-3.22)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.17	48,84	4,43	14,24	10,85	48,81	4,44	14,23	10,86
3.18	50,45	4,89	13,51	10,38	50,48	4,89	13,58	10,37
3.19	54,71	5,67	11,03	9,10	54,69	6,02	11,96	9,12
3.20	47,21	4,84	11,87	9,05	47,32	4,82	11,82	9,02
3.21	48,74	5,19	11,43	8,70	48,77	5,18	11,38	8,68
3.22	52,64	6,10	10,12	7,74	52,54	6,12	10,21	7,79

Таблиця Б.7

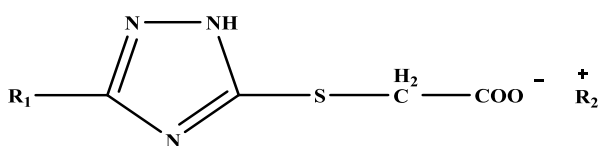
Максимуми поглинання в ІЧ- спектрах естерів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)ацетатних кислот (3.17-3.22)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}					
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$\nu_{\text{CH}_3}^{\text{s/as}}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{R-SO}}$	$\nu_{\text{CH}_2\text{-COOR}_1}$	$\nu_{\text{C-S}}$
3.17	1614	2868/2973	1503	1055	1731	693
3.18	1636	2870/2955	1515	1041	1729	701
3.19	1612	2874/2977	1508	1045	1744	705
3.20	1605	2880/2971	1590	1059	1745	690
3.21	1627	2877/2964	1530	1045	1728	711
3.22	1611	2865/2969	1511	1051	1740	698

Сигнали протонів в ^1H ЯМР спектрах естерів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілсульфініл)ацетатних кислот (3.17-3.22)

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
3.17	7.89(2H, д,Ar), 7.29(2H, д,Ar), 4.45(2H,с,S-CH ₂) 3.75(3H,с,-O-CH ₃), 3.65(3H,с,COCH ₃),
3.18	7.95(2H,д,Ar), 7.11(2H,д,Ar), 4.98(4H,т,O-CH ₂ ,S-CH ₂),3.71(3H,с,O-CH ₃),1.24(3H,т,CH ₂ -CH ₃)
3.19	7.40(2H,д,Ar), 7.77(2H,д,Ar), 3.83(2H, м,S-CH ₂),3.50(3H,с,O-CH ₃), 3,39(2H,с,S-CH ₂) 1.55(2H, м, O-CH ₂ -CH ₂), 1.35(4H, м,CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0.81(3H,т,C-CH ₃)
3.20	7.25(2H,с,Ar), 4.35(2H,с,S-CH ₂), 3.75(6H, с,-O-CH ₃), 3.70(3H, с,-O-CH ₃), 3.60(3H, с,COOCH ₃),
3.21	6.90(2H,с,Ar), 4.07(2H,т,O-CH ₂),4.00(2H,с,S-CH ₂),3.82(6H,с,O-CH ₃), 3.77(3H,с,O-CH ₃), 1.30(3H,т,C-CH ₃)
3.22	6.65(2H,с,Ar), 4.23(4H, м,O-CH ₂ , S-CH ₂),3.73(6H,с,O-CH ₃), 3.69(3H,с,O-CH ₃), 1.25(2H, м, O-CH ₂ -CH ₂), 1.10(4H, м,CH ₂ -CH ₂ -CH ₃) 0.85(3H,т,C-CH ₃)

Фізико-хімічні властивості солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (3.23-3.38)



Сполука	R ₁	R ₂	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	R _f x
						100
						6
1	2	3	4	5	6	7
3.23	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	½ Cu ²⁺	116-117	C ₁₁ CuH ₁₀ N ₃ O ₃ S	90	54
3.24	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	½ Zn ²⁺	191-193	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SZn	97	57
3.25	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Na ⁺	68-70	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ NaO ₃ S	98	34
3.26	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	K ⁺	241-243	C ₁₁ H ₁₀ KN ₃ O ₃ S	75	32
3.27	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	½ Mg ²⁺	217-218	C ₁₁ H ₁₀ MgN ₃ O ₃ S	90	53

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.9

1	2	3	4	5	6	7
3.28	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	½ Zn ²⁺	182-184	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SZn	83	55
3.29	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	½ Cu ²⁺	141-143	C ₁₁ CuH ₁₀ N ₃ O ₃ S	83	61
3.30	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	½ Fe ²⁺	205-207	C ₁₁ FeH ₁₀ N ₃ O ₃ S	92	65
3.31	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	NH ₄ ⁺	228-230	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	98	37
3.32	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H ₃ N ⁺ CH ₃	151-153	C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	71	33
3.33	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H ₃ N ⁺ (CH ₂) ₂ OH	155-157	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	96	42
3.34	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H ₂ N ⁺ (C ₃ H ₇) ₂	148-149	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	75	33
3.35	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂	204-206	C ₁₇ H ₂₆ N ₄ O ₅ S	73	35
3.36	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	морфоліній	95-97	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	75	32
3.37	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	Na ⁺	238-240	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ NaO ₅ S	98	47
3.38	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	K ⁺	230-232	C ₁₃ H ₁₄ KN ₃ O ₅ S	98	51

Таблиця Б.10

Результати визначення елементного складу солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (3.31-3.36)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.31	46,70	5,02	19,93	11,31	46,80	5,00	19,85	11,36
3.32	47,11	5,71	15,68	8,94	47,18	5,66	15,72	9,00
3.33	47,73	5,56	17,57	9,79	47,84	5,56	17,70	9,82
3.34	48,71	5,98	15,19	2,69	48,64	5,99	15,13	2,66
3.35	51,29	6,54	14,02	7,99	51,24	6,58	14,06	8,05
3.36	52,22	5,72	15,87	9,08	52,12	5,72	15,90	9,10

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.11

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (3.23-3.38)

№ сполук	Частота поглинання, см ⁻¹			
	$\nu_{\text{COO}^-}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{C-S}}$
3.23	1310/1577	1612	1483	689
3.24	1350/1514	1585	1480	680
3.25	1364/1558	1600	1495	685
3.26	1357/1583	1593	1490	700
3.27	1363/1585	1598	1502	697
3.28	1352/1571	1577	1492	689
3.29	1342/1539	1609	1498	687
3.30	1359/1577	1591	1501	693
3.31	1377/1593	1610	1500	704
3.32	1361/1549	1565	1493	680
3.33	1371/1586	1605	1503	701
3.34	1330/1515	1602	1452	679
3.35	1332/1503	1601	1503	682
3.36	1346/1536	1587	1496	707
3.37	1359/1549	1600	1499	679
3.38	1355/1563	1596	1493	703

Таблиця Б.12

Сигнали протонів в ¹H ЯМР спектрах солей 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (3.23-3.38)

Сполука	ПМР (δ, м.ч., ТМС)
1	2
3.23	6.89-7.70(4H _м ,C ₆ H ₄), 3.35(2H _м ,S-CH ₂), 3.82(3H _с ,-O-CH ₃)

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.12

1	2
3.24	7.10-7.65(4H _м ,C ₆ H ₄), 3.43(2H _м ,S-CH ₂), 3.84(3H _с ,-O-CH ₃)
3.26	7.93(2H, д,Ar), 7.07(2H, д,Ar), 4.07(2H _с ,S-CH ₂), 3.85(3H _с ,-O-CH ₃)
3.27	7.92(2H, д,Ar),7.05(2H, д,Ar), 4.07(2H _с ,S-CH ₂), 3.87(3H _с ,-O-CH ₃)
3.28	7.94(2H, д,Ar), 7.07(2H, д,Ar), 4.04(2H _с ,S-CH ₂), 3.87(3H _с ,-O-CH ₃)
3.31	7.98(2H, д,Ar), 7.05(2H, д,Ar), 4.02(2H _с ,S-CH ₂), 3.83(3H _с ,-O-CH ₃)
3.32	7.98(2H, д,Ar),7.05(2H, д,Ar), 4.01(2H _с ,S-CH ₂), 3.81(3H _с ,-O-CH ₃), 2.5(3H _с CH ₃ -NH ₂)
3.33	7.92(2H, д,Ar),7.07(2H, д,Ar), 3.80(3H _с ,-O-CH ₃), 3.75(2H _с ,S-CH ₂), 3.55(2H, т,C ₄ H ₁₀ NO),2.80(2H, т,C ₄ H ₁₀ NO)
3.36	7.98(2H, д,Ar), 7.03(2H, д,Ar), 4.05(2H _с ,S-CH ₂), 3.87(3H _с ,-O-CH ₃) 3.52-4.07(4H _м , C ₄ H ₁₀ NO)
3.37	6.84(2H _с ,Ar), 4.01(2H _с ,S-CH ₂), 3.84(6H _с ,-O-CH ₃), 3.65(3H _с ,-O-CH ₃)
3.38	6.83(2H _с ,Ar), 3.98(2H _с ,S-CH ₂), 3.87(6H, с,-O-CH ₃) 3.75(3H, с,-O-CH ₃)

Таблиця Б.13

Константи іонізації 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот та їх солей

№ Сполук	рКа по NH /COOH розраховане	рКа по NH /COOH визначене
1	2	3
3.25	8,21/3,54	8.6
		3.40
3.26		8.4
		3,50
3.27		8,35
		3,45
3.28		8,45
		3,50
3.29		8,30
		3,40

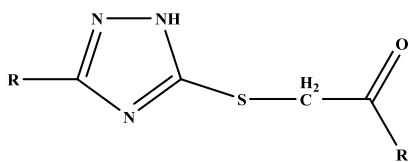
Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.13

1	2	3
3.30		8,40
		3,50
3.31		8.25
		3,30
3.32		8,25
		3,35
3.33		8.2
		3.40
3.34	8,21/3,54	7.8
		3,25
3.35		8.40
		3,45
3.36		7.8
		3.75
3.37		8.05
		3.15
3.38	8,12/3,01	7.90
		3.10

Таблиця Б.14

Фізико-хімічні константи імідазолідів та амідів 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот (3.39-3.48)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	Вихід, %	Вихід, %	R _f x 100
					Спосіб А	Спосіб Б	Спосіб В	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.39	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	NH ₂	115-117	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	72	70	-	77

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.14

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.40	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	NH ₂	116-117	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	83	-	-	63
3.41	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	NH ₂	132-134	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	92	-	-	69
3.42	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	NH ₂	144-145	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₄ S	74	63	-	73
3.43	C ₆ H ₄ OCH ₃ -2	C ₃ H ₃ N ₂	175-177	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	79	-	-	76
3.44	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	C ₃ H ₃ N ₂	156-158	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	75	-	-	77
3.45	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₃ H ₃ N ₂	111-112	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	69	-	-	75
3.46	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ - 3,4,5	C ₃ H ₃ N ₂	175-177	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	97	-	-	61
3.47	C ₆ H ₄ OCH ₃ -3	C ₄ H ₈ NO	75-77	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	-	-	77	75
3.48	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₄ H ₈ NO	68-70	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	-	-	74	70

Таблиця Б.15

**Результати визначення елементного складу імідазолідів та амідів
2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-
ацетатних кислот (3.39-3.48)**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.39	49,72	4,66	21,45	12,28	49,99	4,58	21,20	12,13
3.40	50,01	4,73	21,30	12,44	49,99	4,58	21,20	12,13
3.41	49,81	4,63	21,19	12,18	49,99	4,58	21,20	12,13
3.42	47,94	5,05	17,31	9,56	48,14	4,97	17,27	9,89
3.43	53,41	4,19	22,06	10,22	53,32	4,16	22,21	10,17
3.44	53,12	4,28	22,31	9,98	53,32	4,16	22,21	10,12
3.45	53,44	4,42	22,40	10,22	53,32	4,16	22,21	10,12
3.46	51,27	4,48	18,81	8,43	51,29	4,56	18,66	8,54
3.47	53,43	4,18	22,09	10,13	53,32	4,16	22,21	10,17
3.48	53,25	4,11	22,18	10,22	53,32	4,16	22,21	10,17

Таблиця Б.16

**Максимуми поглинання в ІЧ- спектрах імідазолідів та амідів
2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-
ацетатних кислот (3.39-3.48)**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл.	$\nu_{OCH_3}^{s/as}$	ν_{Ar}	Амід-1 Амід-2	ν_{C-S}
1	2	3	4	5	6
3.39	1471	2812	1512	1690 1598	607
3.40	1490	2835	1510	1673 1635	684
3.41	1495	2800	1505	1690 1587	705
3.42	1451	2831	1498	1674 1620	703
3.43	1437	2811	1493	1673 1635	694
3.44	1452	2836	1501	1648 1618	698
3.45	1495	2800	1495	1669 1607	700
3.46	1487	2812	1512	1721 1605	709
3.47	1450	2825	1498	1684 1644	703
3.48	1485	2854	1503	1695 1590	709

Таблиця Б.17

**Сигнали протонів в ¹H ЯМР спектрах імідазолідів та амідів
2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-
ацетатних кислот (3.40-3.48)**

Сполука	ПМР (δ , м.ч., TMS)
1	2
3.40	7.70(2H, м, NH ₂), 7.60-6.95(4H, м, Ar), 3.85(2H, с, S-CH ₂), 3.75(3H,с,-O-CH ₃)
3.41	7.90(2H, д, Ar), 7.15(2H, м, NH ₂), 7.00(2H, д, Ar), 3.85(2H, с, S-CH ₂), 3.75(3H,с,-O-CH ₃)

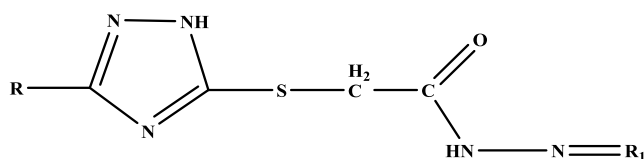
Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.17

1	2
3.42	7.75(2H, м, NH ₂), 7.77(1H, с, Ar), 3.80(2H, с, S-CH ₂), 3.60(6H,с,-O-CH ₃), 3.55(3H,с,-O-CH ₃)
3.44	8.45(1H, с, Ar), 7.96(3H, м, Ar), 7.60(1H, д, Ar), 7.35(2H, м, Ar), 4.05(2H, с, S-CH ₂), 3.30(3H,с,-O-CH ₃)
3.45	8.45(1H, с, Ar), 8.20(1H, с, Ar), 7.95(1H, д, Ar), 7.25(1H, д, Ar), 7.00(3H, м, Ar), 4.60(2H, с, S-CH ₂), 3.77(3H,с,-O-CH ₃)
3.46	8.70(1H, с, Ar), 7.50(2H, м, Ar), 7.30(1H, д, Ar), 7.23(1H, м, Ar), 4.55(2H, с, S-CH ₂), 3.90(3H,с,-O-CH ₃), 3.80(3H,с,-O-CH ₃)
3.47	7.60-7.25(4H, м, Ar), 4.20(2H, с, S-CH ₂), 3.80(3H,с,-O-CH ₃), 3.60-3.35(4H, м, Ar)
3.48	7.85(2H, д, Ar), 7.05(2H, д, Ar), 4.20(2H, с, S-CH ₂), 3.77(3H,с,-O-CH ₃), 3.60-3.35(4H, м, Ar)

Таблиця Б.18

Фізико-хімічні константи гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот (3.49-3.60)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °C	Бруто-формула	Вихід, %	R _f x 100
						4
3.49	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H ₂	268-270	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	75	65
3.50	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	H ₂	172-173	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	70	57
3.51	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₇ H ₅ Cl	190-192	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ S	77	61
3.52	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₈ H ₈ O	241-243	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	74	88
3.53	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₉ H ₁₁ N	215-217	C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ S	63	64
3.54	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	162-164	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	75	69
3.55	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	168-170	C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	83	86
3.56	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₁₁ H ₈ O	228-230	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	79	53
3.57	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₁₄ H ₁₀ N ₂	235-237	C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₂ S	81	87
3.58	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₈ H ₈ O	162-163	C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₅ S	98	57
3.59	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	180-182	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₆ S	93	64
3.60	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	C ₁₄ H ₁₀ N ₂	250-252	C ₂₇ H ₂₅ N ₇ O ₄ S	89	77

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.19

**Результати визначення елементного складу гідрозидів та іліденгідрозидів
2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-
ацетатних кислот (3.49-3.60)**

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.49	47,30	4,69	25,07	11,48	47,11	4,55	25,11	11,37
3.50	43,94	4,82	19,71	9,02	23,87	4,69	19,81	8,98
3.51	53,80	4,01	17,43	7,98	53,44	4,18	17,05	7,73
3.52	57,25	4,82	17,62	8,07	57,25	4,77	17,33	8,12
3.53	58,52	5,40	20,47	7,81	58,37	5,34	20,51	7,64
3.54	57,13	5,25	15,86	7,26	57,25	15,76	15,54	7,42
3.55	58,01	5,59	15,37	7,04	57,93	5,69	15,44	7,12
3.56	60,96	4,42	16,16	7,40	61,08	4,25	16,37	7,14
3.57	62,10	4,38	20,28	6,63	62,22	4,30	20,47	6,51
3.58	55,13	5,07	15,31	7,01	55,23	5,18	15,44	7,35
3.59	55,91	5,67	13,58	6,22	56,03	5,78	13,34	6,45
3.60	59,66	4,64	15,04	5,9	59,12	4,43	15,27	5,87

Таблиця Б.20

**Максимуми поглинання в ІЧ- спектрах гідрозидів та іліденгідрозидів
2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-
ацетатних кислот (3.49-3.60)**

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$\nu_{\text{OCH}_3}^{\text{s/as}}$	ν_{Ar}	Амід-1 Амід-2	$\nu_{\text{C-S}}$
1	2	3	4	5	6
3.49	1511	2831	1437	1681 1612	687

Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.20

1	2	3	4	5	6
3.50	1499	2833	1452	1653 1609	703
3.51	1485	2855	1485	1682 1612	715
3.52	1508	2833	1490	1680 1595	727
3.53	1523	2820	1490	1668 1608	713
3.54	1512	2826	1471	1630 1598	706
3.55	1501	2836	1440	1730 1612	817
3.56	1499	2825	1451	1609 1587	694
3.57	1503	2797	1495	1700 1612	706
3.58	1495	2798	1450	1693 1598	688
3.59	1520	2830	1487	1721 1605	709
3.60	1485	2827	1495	1703 1614	708

Таблиця Б.21

**Сигнали протонів в ^1H ЯМР спектрах гідразидів та іліденгідразидів
2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-
ацетатних кислот (3.49-3.60)**

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
1	2
3.49	9.26 (1H, с, CO-NH-NH ₂), 7.96(2H, д, Ar), 7.05 (2H, д, Ar), 4.22 (2H, с, CO-NH-NH ₂), 3.72 (2H, с, S-CH ₂), 3.64(3H,с,-O-CH ₃)
3.50	9.31 (1H, с, CO-NH-NH ₂), 6.81 (2H,с,Ar), 4.28 (2H, с, CO-NH-NH ₂), 3.82 (2H, с, S-CH ₂), 3.60(6H,с,-O-CH ₃),3.55(3H,с,-O-CH ₃)
3.51	8.83 (1H, с, -CH-N), 7.95-7.15 (8H, м, Ar), 4.45(2H, с, S-CH ₂) 3.89(3H, с, -O-CH ₃)
3.52	8.61(1H, с, -CH-N), 7.80(4H, м, Ar), 7.05(4H, м, Ar), 3.87(2H, с, S-CH ₂), 3.80(6H, с, -O-CH ₃)
3.53	8.52(1H, с, -CH-N), 8.00-6.88 (8H, м, Ar), 3.98(2H, с, S-CH ₂), 3.76(3H, с, -O-CH ₃), 2.80(6H, с, -N-CH ₃)
3.54	10.00 (1H, с, -CH-N), 7.93-7.00 (7H, м, Ar), 4.10(2H, с, S-CH ₂), 3.98(6H, д, -O-CH ₃), 3.91(2H, м, -O-CH ₂ -)
3.55	8.79(1H, с, -CH-N), 7.78(2H, д, Ar), 7.63(2H, д, Ar), 7.00(2H, д, Ar), 6.55(2H, д, Ar), 4.10(4H, м, -CH ₂ -), 3.77(3H, с, -O-CH ₃), 1.32(6H, м, -O-CH ₃)

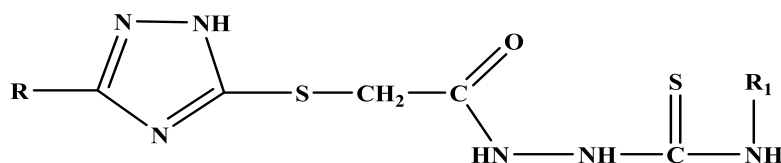
Продовж. дод. Б

Продовж. табл. Б.21

1	2
3.56	8.58 (1H, с, -CH-N), 8.23(2H, т, Ar) 7.84(3H, т, Ar), 7.40(2H, м, Ar), 7.31(2H, д, Ar), 7.00(2H, д, Ar), 3.92(2H, с, S-CH ₂), 3.75(3H, с, -O-CH ₃)
3.57	9.71(1H, д, Ar), 9.60(2H, д, Ar), 9.05(1H, с, -CH-N), 8.60(2H, д, Ar), 7.90-(2H, д, Ar), 3.98 (2H, с, S-CH ₂), 3.76(3H, с, -O-CH ₃)
3.58	8.51 (1H, с, -CH-N), 7.77 (2H, д, Ar), 7.00 (2H, д, Ar) 6.51 (2H, с, Ar), 4.24(2H, с, S-CH ₂), 3.74(6H, с, -O-CH ₃), 2.60 (3H, с, -O-CH ₃)
3.59	8.87 (1H, с, -CH-N), 7.97(1H, д, -CH-), 7.25(2H, с, Ar), 6.52(2H д, Ar), 2.40(2H, с, S-CH ₂), 1.90(12H, д, -OCH ₃), 1.31 (1H, с, -OCH ₃)
3.60	9.1(1H, д, -CH-N), 7.80(4H, м, Ar), 7.52(4H, м, Ar), 7.15(4H, м, Ar), 3.86(2H, с, S-CH ₂), 3.65(1H, д, -CH-), 2.52 (6H, с, O-CH ₃) 1.93 (3H, с, O-CH ₃)

Таблиця Б.22

Фізико-хімічні константи 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів та 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)-N-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів (3.61-3.65)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	R _f x 100
						4
3.61	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	H	117-119	C ₁₂ H ₁₄ N ₆ O ₂ S ₂	84	55
3.62	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	H	193-195	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O ₄ S ₂	77	57
3.63	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	CH ₃	192-195	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ O ₂ S ₂	72	65
3.64	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₂ H ₅	144-146	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O ₂ S ₂	80	62
3.65	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	C ₆ H ₅	157-159	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₂ S ₂	72	49

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.23

Результати визначення елементного складу 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів та 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)-N-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів (3.61-3.65)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.61	42,30	4,11	24,90	18,93	42,59	4,17	24,83	18,95
3.62	42,33	4,61	21,19	16,03	42,20	4,55	21,09	16,09
3.63	44,32	4,61	23,93	18,09	44,30	4,58	23,85	18,19
3.64	46,06	4,99	22,96	17,48	45,89	4,95	22,93	17,50
3.65	52,21	4,44	20,35	15,51	52,16	4,38	20,28	15,47

Таблиця Б.24

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів та 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетил)-N-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів (3.61-3.65)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}				
	$\nu_{\text{C=N}}$ цикл.	$\nu_{\text{C-S}}$	ν_{Ar}	$\nu_{\text{CН}}$ пласка деформація	$\nu_{\text{OCH}_3}^{\text{s/as}}$
3.61	1604	701	1575	1077	2837
3.62	1615	698	1583	1055	2849
3.63	1614	705	1576	1039	2840
3.64	1622	695	1602	1083	2834
3.65	1597	707	1609	1059	2831

Сигнали протонів в ^1H ЯМР спектрах 2-(2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-1-карботіоамідів та 2-(2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-N-(метил, етил, феніл)гідразино-1-карботіоамідів (3.61-3.65)

Сполука	ПМР (δ , м.ч., ТМС)
3.61	7.95(2H, д, Ar), 7.05(2H, д, Ar), 7.00 (1H, с, NH) 3.90(2H,с,S-CH ₂), 3.85(3H,с,-O-CH ₃)
3.62	7.25(2H, с, Ar), 7.20 (1H, с, NH), 3.95(2H,с,S-CH ₂), 3.75(6H,с,-O-CH ₃), 3.65(3H,с,-O-CH ₃)
3.63	10.10(1H, с, NH),9.35(1H, с, NH),7.90(2H, д, Ar), 7.00(2H, д, Ar), 3.90(2H,с,S-CH ₂), 3.85(3H,с,-O-CH ₃), 2.75(3H, с, CH ₃)
3.64	8.00(2H, д, Ar),7.85 (1H, с, NH), 7.10(2H, д, Ar), 3.93(2H,с,S-CH ₂), 3.80(3H,с,-O-CH ₃), 3.60(2H, м, CH ₂), 1.25(3H, т, CH ₃)
3.65	9.75(1H, с, NH), 7.95-7.10(9H, м, Ar), 3.87(2H,с,S-CH ₂), 3.75(3H,с,-O-CH ₃)

Додаток В

Таблиця В.1

**Гостра токсичність похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметокси-
феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів**

Сполуки	LD ₅₀ , мг/кг
1	2
2.17	713±86
2.18	616±58
2.19	450±54
2.20	389±37
2.21	485±110
2.22	385±88
2.23	668±113
2.24	382±82
2.28	616±58
2.29	566±45
2.38	382±82
2.39	450±54
2.40	382±82
2.41	616±58
2.42	450±54
2.43	485±110
2.44	566±45
2.45	485±110
2.46	525±51
2.47	485±110
2.48	525±51
2.49	348±68
2.50	977±92
2.51	661±64

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.1

1	2
2.53	1131±89
2.54	1245±197
3.1	357±43
3.2	389±37
3.3	382±82
3.4	616±58
3.5	496±66
3.11	525±51
3.17	566±45
3.21	566±68
3.23	977±92
3.24	382±82
3.25	531±90
3.36	842±142
3.37	607±130
3.39	531±90
3.40	417±40
3.41	304±65
3.42	566±45

Продовж. дод. В

Таблиця В.2

Протимікробна активність та фунгіцидна дія похідних 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

№ сполуки	S. Aureus бактереостатична/ бактерицидна дія (мкг/мл)	E. Coli бактереостатична/ бактерицидна дія (мкг/мл)	C. Albicans бактереостатична/ бактерицидна дія (мкг/мл)	P. Aeruginosa бактереостатична/ бактерицидна дія (мкг/мл)
фурацилін	6,25/50	12,5/12,5	-/-	50/800
етакридин у лактат	50/400	50/50	25	50/50
2.19	50/50	100/100	100/100	100/200
2.20	25/50	100/100	50/50	100/200
3.3	25/50	100/100	50/100	50/200
3.4	50/50	50/100	100/100	100/200
3.5	50/50	100/200	50/100	100/200
3.6	25/50	50/100	50/100	100/200
3.10	25/50	100/100	50/50	100/200
3.25	50/100	100/200	100/100	100/200
3.26	50/100	100/200	100/100	100/200
3.31	25/50	50/100	100/100	100/200
3.33	50/100	100/200	50/100	100/200
3.41	50/50	100/200	100/200	100/200
3.49	50/100	100/100	100/200	100/200
3.50	50/50	100/100	50/100	100/200
3.52	25/50	25/50	50/100	25/25
3.53	25/50	100/100	50/100	200/200
3.55	25/50	100/100	50/100	100/200
3.57	25/50	100/100	50/100	100/200
3.59	50/50	100/100	50/100	100/200
3.60	25/50	50/100	50/100	100/200
3.66	25/50	100/100	50/100	100/200
2.19	50/50	100/100	100/100	100/200

Продовж. дод. В

Таблиця В.3

Антиоксидантна активність похідних 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Сполука	Оптична густина (контроль)			Оптична густина (дослідна група)			% активності
	C ₁	C ₂	C _{ср}	C ₁	C ₂	C _{ср}	
2.19	0,11	0,11	0,11	0,020	0,020	0,020	81,8
2.20	0,11	0,11	0,11	0,025	0,015	0,020	81,8
2.52	0,11	0,11	0,11	0,020	0,020	0,020	81,8
2.54	0,11	0,11	0,11	0,020	0,015	0,018	83,6
Вітамін Е	0,11	0,11	0,11	0,020	0,025	0,023	79,0
3.3	0,12	0,11	0,115	0,040	0,050	0,045	60,7
3.4	0,12	0,11	0,115	0,015	0,025	0,020	82,6
3.5	0,12	0,11	0,115	0,035	0,030	0,033	71,3
3.6	0,12	0,11	0,115	0,035	0,045	0,040	65,2
3.10	0,12	0,11	0,115	0,075	0,070	0,073	36,5
3.11	0,12	0,11	0,115	0,030	0,035	0,033	71,3
Вітамін Е	0,12	0,11	0,115	0,020	0,020	0,020	82,6
3.25	0,15	0,13	0,14	0,065	0,050	0,058	58,6
3.26	0,11	0,11	0,11	0,03	0,03	0,03	72,7
3.31	0,11	0,11	0,11	0,030	0,030	0,030	72,7
3.33	0,11	0,11	0,11	0,030	0,035	0,033	70,0
3.34	0,11	0,11	0,11	0,025	0,035	0,030	72,7
3.36	0,11	0,11	0,11	0,04	0,025	0,033	70,0
3.37	0,11	0,11	0,11	0,03	0,025	0,028	74,5
3.38	0,11	0,11	0,11	0,030	0,035	0,033	70,0
Вітамін С	0,12	0,11	0,115	0,030	0,035	0,033	71,0

Продовж. дод. В

Таблиця В.4

**Діуретична активність похідних 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметокси-
феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів**

Сполука	Діурез, мл 120 хв.	Діурез, у % до контролю на 2 годині	Діурез, мл 240 хв.	Діурез, у % до контролю на 4-й годині
1	2	3	4	5
Контроль	1,37±0,087		2,11±0,198	
Гіпотіазид	2,53±0,280	84,38	3,59±0,215	69,59
2.17	2,17±0,092	58,33	3,38±0,348	59,73
2.18	2,17±0,092	58,33	3,29±0,323	55,41
2.19	1,89±0,203	37,50	3,41±0,475	61,49
2.20	1,51±0,103	10,42	3,35±0,225	58,38
2.21	1,56±0,111	18,48	3,61±0,325	53,80
2.36	1,56±0,328	18,48	2,79±0,543	18,55
2.37	1,46±0,160	10,87	2,81±0,299	19,76
2.38	2,09±0,112	53,68	3,59±0,150	55,50
2.40	1,81±0,134	33,68	3,26±0,221	41,25
2.41	1,53±0,141	12,63	2,91±0,192	26,38
2.42	4,26±2,125	213,68	2,99±0,254	29,48
2.44	1,74±0,190	8,34	2,80±0,291	15,29
2.45	2,13±0,061	56,84	3,81±0,114	65,42
2.46	1,84±0,141	35,79	4,14±0,466	79,66
2.47	1,93±0,177	46,74	4,29±0,264	82,38
2.48	2,27±0,068	73,04	4,39±0,156	86,63
2.51	2,10±0,247	20,49	4,33±0,219	21,20
2.52	2,06±0,240	56,52	4,61±0,443	29,20
2.53	1,70±0,254	-2,46	3,71±0,343	4,00
2.54	1,87±0,097	7,38	3,86±0,366	8,00
2.55	1,80±0,111	3,28	4,23±0,127	18,40
3.1	1,63±0,208	23,70	4,17±0,340	77,51
3.2	1,76±0,134	9,23	3,96±0,226	62,94

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.4

1	2	3	4	5
3.3	1,80±0,168	31,25	3,21±0,438	52,03
3.4	1,94±0,146	41,67	3,51±0,234	66,01
3.17	2,70±0,395	67,85	4,01±0,261	65,29
3.18	1,96±0,115	21,67	4,11±0,103	69,41
3.20	1,96±0,177	21,67	4,56±0,348	87,65
3.21	1,17±0,167	6,57	3,87±0,265	59,41
3.39	2,29±0,251	45,58	4,90±0,396	82,45
3.40	2,76±0,090	75,68	5,36±0,128	99,47
3.41	2,40±0,082	37,70	6,64±0,314	86,00
3.42	1,89±0,074	20,00	5,13±0,442	90,96
3.44	2,64±0,238	68,18	4,66±0,272	73,40
3.45	4,31±0,090	174,32	7,56±0,128	181,38

Таблиця В.5

Антигіпоксична активність похідних 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Сполука	Середня тривалість життя щурів, M±m	t	P	Активність відносно контролю, %	Активність відносно пентоксифеліну, Δ%
1	2	3	4	5	6
Контроль	3039,00±54,761			100	-14,23
Пентоксифелін	3543,17±65,299	5,92	0,001038	116,59	
2.19	5412,00±89,143	22,68	4,81E-07	178,08	52,74
2.20	3636,17±165,986	3,42	0,014204	119,65	2,62
2.28	3175,17±17,081	2,37	0,055237	104,48	-10,39
2.30	5395,83±64,822	27,77	1,44E-07	177,55	52,29
2.53	3907,00±37,701	13,06	1,24E-05	128,56	10,27
2.54	6787,17±131,483	26,32	1,99E-07	223,34	91,56

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.5

1	2	3	4	5	6
3.3	3856,00±244,192	3,26	0,017149	126,88	8,83
3.4	1874,83±42,951	16,73	2,91E-06	61,69	-47,09
3.6	1825,50±26,045	20,01	1,01E-06	60,07	-48,48
3.8	3514,50±29,045	7,67	0,000257	115,65	-0,81
3.10	3779,33±38,873	11,02	3,31E-05	124,36	6,67
3.29	3006,00±11,168	0,59	0,57643	98,91	-15,16
3.31	2779,67±10,072	4,66	0,003476	91,47	-21,55
3.54	3811,17±38,158	11,57	2,51E-05	125,41	7,56
3.66	2346,00±15,377	12,18	1,86E-05	77,20	-33,79

Таблиця В.6

**Антипіретична активність похідних 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметокси-
феніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів**

№ сполуки	Середня ректальна температура щурів, М±m	t	P	Зниження ректальної температури щурів по відношенню до контрольної групи, Δ%
1	2	3	4	5
Контроль	39,10±0,407			100
Ацетилсаліцилова кислота	37,91±0,179	2,67	0,0321	-3,03
3.8	37,19±0,453	5,00	0,0015	-6,03
3.9	37,83±0,364	4,42	0,0030	-4,40
3.29	39,66±0,218	3,95	0,0055	2,85
3.33	37,70±0,135	3,91	0,0058	-2,22
2.20	38,29±0,178	6,89	0,0002	-3,32
2.19	38,21±0,433	3,16	0,0159	-3,50
3,66	38,84±0,205	3,51	0,0098	-1,91
3.53	38,53±0,226	4,53	0,0027	-2,71
2.21	37,58±0,395	4,71	0,0022	-5,03
2.22	38,72±0,124	4,36	0,0033	-2,15

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.6

1	2	3	4	5
2.23	38,30±0,312	3,67	0,0079	-3,21
2.24	38,32±0,152	5,86	0,0006	-3,17
2.25	37,09±0,316	7,10	0,0002	-6,28
2.26	38,09± 0,269	5,98	0,0005	-4,38
2.27	37,92±0,212	6,34	0,0004	-4,17
2.28	38,64±0,148	4,40	0,0032	-2,35
2.29	37,01±0,729	3,81	0,0066	-7,07
2.30	37,94±0,402	4,51	0,0027	-4,73
2.31	38,73±0,095	4,70	0,0022	-2,12

Таблиця В.7

**Гіпоглікемічна дія похідних 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-
1,2,4-тріазол-3-тіонів**

Сполука	Вміст глюкози, ммоль/л				
	до введення сполуки	через 2 год після введення сполуки	через 4 год після введення сполуки	через 6 год після введення сполуки	через 8 год після введення сполуки
Контроль	3,80±0,186	3,45±0,138	3,36±0,217	3,53±0,102	3,51±0,110
Глімепірид	3,15±0,108	2,48±0,124	1,45±0,084	1,30±0,068	2,05±0,076
2.34	5,18±0,11	4,85±0,084	5,06±0,105	5,18±0,113	4,93±0,071
2.44	5,1±0,139	3,58±0,101	2,81±0,094	2,46±0,098	2,38±0,083
2.45	4,23±0,102	4,05±0,076	2,46±0,098	1,38±0,047	1,3±0,036
2.49	5,72±0,11	6,01±0,122	6,1±0,157	5,88±0,135	5,98±0,065
2.54	6,35±0,133	6,21±0,124	5,8±0,22	5,85±0,133	5,4±0,139
2.55	5,41±0,14	5,43±0,095	5,15±0,108	5,3±0,106	5,06±0,061
3.14	3,38±0,113	2,2±0,081	1,36±0,055	1,36±0,066	1,3±0,036
3.6	3,12±0,06	3,56±0,066	2,95±0,084	2,32±0,054	2,05±0,056
3.66	2,43±0,083	2,31±0,065	1,66±0,055	1,43±0,049	1,25±0,042

Продовж. дод. В

Таблиця В.8

**Актопротекторна дія похідних 5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-
1,2,4-тріазол-3-тіонів**

Сполука	Середня тривалість примусового плавання щурів, $M \pm m$	$t = \frac{M_{\text{контроль}} - M_{\text{сполука}}}{\sqrt{m^2 + m^2}}$	P	Співвідношення у порівнянні з контрольною групою, $\Delta\%$
Контроль	196,67±11,678			100
Рибоксін	239,50±8,386	2,98	0,024658	21,78
2.26	252,33±22,636	2,27	0,063694	29,18
2.28	231,83±28,162	1,21	0,272128	18,69
2.29	218,00±13,446	1,31	0,237921	11,60
2.30	225,50±7,680	2,86	0,028641	14,08
3.7	188,83±4,949	1,14	0,297371	-4,47
3.11	208,17±9,407	0,94	0,382009	5,31
3.31	244,50±28,837	2,48	0,047928	42,57
3.34	232,83±20,700	1,89	0,107092	20,64
3.36	261,00±11,045	5,83	0,001119	35,23
3.37	188,00±5,562	2,01	0,090645	9,62
3.52	165,50±18,164	1,44	0,199039	-15,85
3.53	156,17±8,673	2,78	0,031823	-20,59
3.55	301,17±24,010	3,91	0,007857	53,14

**Вплив досліджуваних препаратів виживаність і розвиток
неврологічного дефіциту тварин в різні терміни ішемічного інсульту**

Група тварин	Середній бал по шкалі С.Р. McGrow		%виживших тварин
	На 1-у добу	На 4-у добу	4-а доба
Контроль (ішемічний інсульт)	9,70 ± 1,41	16,8 ± 1,88	30 (6/20)
Ішемічний інсульт + пропіл 2-(5-(3,4,5- триметоксифеніл)-1,2,4- тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідроген хлорид, 50мг/кг	8,11 ± 1,72*	9,5 ± 1,35* ¹	60* (6/10)
Ішемічний інсульт +Пірацетам, 500 мг/кг	9,00 ± 1,32	13,5 ± 1,28*	50* (5/10)
Інтакт	0,10 ± 0,02	0,0 ± 0,00	100 (7/7)

Примітка: у чисельнику - кількість вижитих тварин на 4-у добу експерименту; У знаменнику - кількість прооперованих тварин на 1-у добу експерименту

* - $p < 0,05$ по відношенню до групи контролю;

¹ - $p < 0,05$ по відношенню до групи пірацетаму

Таблиця В.10

**Вплив досліджуваних препаратів на показники окисної модифікації білка і
системи NO в головному мозку тварин на 4 добу після ішемічного інсульту**

Групи тварин	Стабільні метаболіти NO мкм/ гбілка	NO-синтаза нмоль / мг / хв	АФГ у.о/г білка	КФГ у.о/г білка
Інтакт	6,3±0,74	10,4±0,43	0,73± 0,051	0,57 ± 0,02
Контроль (ішемічний інсульт)	31,7±3,5	28,7±2,6	3,08± 0,022	1,78 ± 0,13
Ішемічний інсульт + пропіл 2-(5-(3,4,5- триметоксифеніл)-1Н- 1,2,4-тріазол-3- ілтіо)ацетімідатгідроген хлорид , 50мг/кг	15,6±1,02* ¹	18,2±1,2* ¹	1,81 ± 0,11* ¹	1,14± 0,08* ¹
Ішемічний інсульт + Пірацетам, 500 мг/кг	27,5±1,91*	26,4±3,8	2,55 ± 0,25*	1,52 ± 0,177

Примітка:

* - $p < 0,05$ по відношенню до групи контролю;

¹ - $p < 0,05$ по відношенню до групи пірацетаму

Таблиця В.11

Вплив досліджуваних препаратів на активність антиоксидантних ферментів в головному мозку на 4 добу після ішемічного інсульту

Група тварин	СОД, у.е./мг білка/хв	Каталаза, мкат/мг білку	ГПР, мкмоль/мг білку/хв
Інтакт	201,5 ± 11,6	12,56 ± 0,87	78,4 ± 5,82
Контроль (ішемічний інсульт)	97,2 ± 7,61	4,62 ± 0,34	31,3 ± 2,55
Ішемічний інсульт + пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-тріазол-3-ілтіо)ацетімідат гідрогенхлорид, 50мг/кг	157,3 ± 10,7* ¹	7,10 ± 0,37*	51,3 ± 2,00*
Ішемічний інсульт + Пірацетам, 500 мг/кг	112,5 ± 15,7	5,20 ± 0,20*	34,7 ± 4,41

Примітка:

* - p < 0,05 по відношенню до групи контролю;

¹ - p < 0,05 по відношенню до групи пірацетаму

Додаток Д

ДКПП 24.14.3

УКНД 71.040.30

ПОГОДЖЕНО
Ректор Запорізького державного
медичного університету, професор


Ю.М. Колесник
«___» _____ 2014 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ПАТ «Біолік»
С.М. Машенко
«11» _____ 2014 р.

ПРОПІЛ 2-(5-(3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДАТ ГІДРОХЛОРИД (ЧИСТИЙ)
ТЕХНІЧНІ УМОВИ
ТУ У 24.1- 00479712- 001:2014
(Вводяться вперше)

Дата надання чинності « 14 » квітня 2014 р.



РОЗРОБЛЕНО
Начальник лабораторії

« 11 » квітня 2014 р.

Продовж. дод. Д

ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО «БІОЛІК»
м. ЛАДИЖИН

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор ПАТ «Біолік»
О.М. Машенко
_____ 2014 р.



The stamp is circular and blue. It contains the text: "ПУБЛІЧНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО «БІОЛІК»" around the top edge, "м. ЛАДИЖИН" around the bottom edge, and "Код 00479712" in the center. A handwritten signature is written across the stamp, and the date "2014 р." is written to the right of the stamp.

**Лабораторна методика отримання
ПРОПІЛ 2-(5-(3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-
3-ІЛТІО)АЦЕТАМІДАТ ГІДРОХЛОРИД**

Строк дії не обмежений

Продовж. дод. Д

ПРОЕКТ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ректор Запорізького державного
 медичного університету, професор
 Ю. М. Колесник
 « 14 » _____ 20__ р.



Заявник, країна	Запорізький державний медичний університет, Україна
Виробник, країна	Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

**PROPYL 2-(5-(3,4,5-TRIMETHOXYPHENYL)-1H-1,2,4-
 TRIAZOL-3-YLTHIO)ACETIMIDATE HYDROCHLORIDE**

**ПРОПІЛ 2-(5-(3,4,5-ТРИМЕТОКСИФЕНІЛ)-1Н-1,2,4-
 ТРІАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТИМІДАТ ГІДРОХЛОРИД**

порошок (субстанція) для виробництва стерильних лікарських
 засобів

2015

СПЕЦИФІКАЦІЯ

Продовж. дод. Д

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького,
доктор медичних наук, професор
В.В.Чоп'як



Вересень 2014 р.

Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** (Е)-N'-(4-етокси-3-метоксибензіліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразид що виявляє антигіпоксичну активність
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізколоїдної хімії.
- 3. Автори:** Ю.Г. Самелюк, А.Г. Каплаушенко.
- 4. Джерело інформації:** Патент України на корисну модель № 88742 МПК (2014.01), С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01), (Е)-N'-(4-етокси-3-метоксибензіліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразид що виявляє антигіпоксичну активність – 2014. - №6.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2014 рік. Протокол № 3 від 19 вересня 2014р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу з дослідження синтетичних та біологічних властивостей 1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Відповідальна за впровадження

Завідувач кафедри
токсикологічної
та аналітичної хімії,
к.фарм. наук, доцент



Продовж. дод. Д

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи

Запорізького державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

В.О. Туманський

2013 р.



Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: 5-(4-нітро-, (4-метокси-), (3,4,5-триметокси-) феніл)-4-аміно(Н)- 3-тіо-1,2,4-тріазоли, що проявляють антиоксидантну активність

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізколоїдної хімії.

3. Автори: А.Г. Каплаушенко, М.О. Щербак, Ю.Г. Самелюк

4. Джерело інформації: Патент України на корисну модель № 80686 МПК (2013.01), С07D 249/00, А61К 31/41, 5-(4-нітро-, (4-метокси-), (3,4,5-триметокси-) феніл)-4-аміно(Н)- 3-тіо-1,2,4-тріазоли, що проявляють антиоксидантну активність – 2013. - №11.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедру фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету, 2013 рік. Протокол № 7 від 12 грудня 2013 р.

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

Відповідальний за впровадження

Завідуючий кафедри

фармакогнозії,

фармакології та ботаніки,

д. біол. н., доцент

С.Д. Тржецинський

Продовж. дод. Д

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор з наукової роботи

Запорізького державного

медичного університету

доктор медичних наук, професор

В.О. Туманський



12 грудня 2013 р.

Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: 4-метоксибензіліден-2-(3-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-5-ілтію)ацетогідразид, що виявляє протимікробну та протигрибкову активність

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: Ю.Г. Самелюк, А.Г. Каплаушенко

4. Джерело інформації: Патент України на корисну модель № 83485 МПК (2013.01), С07D 249/00, А61К 31/41, 4-метоксибензіліден-2-(3-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-5-ілтію)ацетогідразид, що виявляє протимікробну та протигрибкову активність – 2013. - №17.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету, 2013 рік. Протокол № 7 від 12 грудня 2013 р.

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

Відповідальний за впровадження

Завідуючий кафедри
фармакогнозії,
фармакології та ботаніки,
д. біол. н., доцент

С.Д. Тржецинський

Продовж. дод. Д



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. (Е)-N'-(4-етокси-3-метоксибензіліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразид що виявляє антигіпоксичну активність
(назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, кафедра фізикоїдної хімії, тел. (0612) 33-61-97 Самелюк Юрій Геннадійович, Каплаушенко Андрій Григорович, Лашин Євген Олександрович
(установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Патент України на корисну модель № 88742 МПК (2014.01), С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01), (Е)-N'-(4-етокси-3-метоксибензіліден)-2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетогідразид що виявляє антигіпоксичну активність – 2014. - №6.
(назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за 2014 р. в науковий та навчальний процеси кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки ЗДМУ
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 2015 по 2016
6. Загальна кількість спостережень² 25
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п.3) сполука може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-тріазолу, які запобігають втомлюваності, стимулюють фізичну працездатність і коефіцієнт корисної дії без збільшення споживання кисню і теплопродукції..
8. Зауваження, додатки² немає

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри фармакогнозії,
фармакології та ботаніки ЗДМУ,
д.біол.н, доцент
Тржецинський С.Д.

« 22 » січня 2015 р.

Продовж. дод. Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Запорізького державного медичного
 університету, доктор медичних наук,
 професор Туманський В.О.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 « 22 » січня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. 2-((5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота що виявляє антигіпоксичну активність
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, кафедра фізколоїдної хімії, тел. (0612) 33-61-97. Самелюк Юрій Геннадійович, Каплаушенко Андрій Григорович, Лашин Євген Олександрович
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)
3. Патент України на корисну модель № 88739 МПК (2014.01), C07D 249/00, A61K 31/41 (2006.01), 2-((5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота що виявляє антигіпоксичну активність – 2014. - №6.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за р. в науковий та навчальний процеси кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки ЗДМУ
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ² з 2015 по 2016
6. Загальна кількість спостережень ² 25
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п.3) сполука може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-тріазолу, які запобігають втомлюваності, стимулюють фізичну працездатність і коефіцієнт корисної дії без збільшення споживання кисню і теплопродукції.
8. Зауваження, додатки ² немає

Відповідальний за впровадження
 завідувач кафедри фармакогнозії,
 фармакології та ботаніки ЗДМУ,
 д.біол.н, доцент
 Тржецинський С.Д.

« 22 » січня 2015 р.

Продовж. дод. Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з наукової роботи
 Запорізького державного медичного
 університету, доктор медичних наук,
 професор Гуманський В.О.
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)
 «22» вересня 2015 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. метил 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що виявляє антигіпоксичну активність
 (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, кафедра фізикоїдної хімії, тел. (0612) 33-61-97. Самелок Юрій Геннадійович, Каплаушенко Андрій Григорович, Пругло Євген Сергійович
 (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Патент України на корисну модель № 88441 МПК (2014.01), С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01), метил 2-((5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що виявляє антигіпоксичну активність – 2014. - №5.
 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні данні статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за акт в науковий та навчальний процеси кафедри фармакології, фармакогнозії та ботаніки ЗДМУ
 (назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження ² з 2015 по 2016
6. Загальна кількість спостережень ² 25
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п.3) сполука може бути використана у створенні нових біологічно активних сполук, а також оригінальних лікарських засобів у ряді похідних 1,2,4-тріазолу, які запобігають втомлюваності, стимулюють фізичну працездатність і коефіцієнт корисної дії без збільшення споживання кисню і теплопродукції.
8. Зауваження, додатки ² немає

Відповідальний за впровадження
 завідувач кафедри фармакогнозії,
 фармакології та ботаніки ЗДМУ,
 д.біол.н, доцент
 Тржецинський С.Д.

«22» вересня 2015 р.

Продовж. дод. Д

“ЗАТВЕРДЖУЮ”



Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C⁵ atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізколоїдної хімії.
- 3. Автори:** Ю.Г. Самелюк, А.Г. Каплаушенко.
- 4. Джерело інформації:** Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C⁵ atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. - 6(5).-С. 1117-1127.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2014 рік. Протокол № 3 від 19 вересня 2014р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу в сфері досліджень синтетичних та біологічних властивостей 1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Відповідальна за впровадження

Завідувач кафедри
токсикологічної
та аналітичної хімії,
к.фарм. наук, доцент



І.Й. Галькевич

Продовж. дод. Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор Національної
 медичної академії післядипломної
 освіти імені П.Л. Шупика
 чл.-кор. НАМНУ, професор
 Власиченко Ю.П.

» 2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Результати наукових досліджень щодо синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивчення їх фізико-хімічних і біологічних властивостей
2. **Установа, автор:** Запорізький державний медичний університет, Самелюк Ю.Г.
3. **Джерела інформації:**
Ю.Г. Самелюк, А.Г. Каплаушенко. The study of acid-base properties of 5-(4-methoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thioacetic acids and their salts // intellectual archive. - № 6, 2013. – С. 80-88.
4. **Впроваджено:** в педагогічний та науковий процес кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів
5. **Термін впровадження :** 14.04.2014 р. – 19.05.2014 р. (цикл «Стажування з фаху «Загальна фармація»); 15.04.2014 р. – 20.05.2014 р. (цикл Інтернатура з фаху «Загальна фармація»)
6. **Ефективність впровадження:** можливості підвищення рівня знань з питань синтезу нових сполук похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів
7. **Зауваження, пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження
 Зав. кафедрою контролю якості і
 стандартизації лікарських засобів,
 професор

Ветютнева Наталія Олександрівна

«26» травня 2014 р.

Продовж. дод. Д



Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Синтез та фізико-хімічні дослідження гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот.

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: Ю.Г. Самелюк, А.Г. Каплаушенко.

4. Джерело інформації: Синтез та фізико-хімічні дослідження гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот. // Фармацевтичний журнал. - № 4, 2013. – С. 66-72.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, 2013 рік. Протокол засідання кафедри від «17» чиркня 2013 р. № 7.

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

Відповідальна за впровадження

Завідуюча кафедри
фармацевтичної хімії,
д. фарм. н., професор

В.А. Георгіянци