

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**КУЛІШ СЕРГІЙ МИКОЛАЙОВИЧ**

УДК 547.792:547.825].057:54.03/.04

**СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ  
ВЛАСТИВОСТІ S-ЗАМІЩЕНИХ 2,4-ДИГІДРО-4-R-5-(2-ПРИДИЛ)-3Н-1,2,4-  
ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2010

Дисертацією є рукопис.

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

**Науковий керівник** доктор фармацевтичних наук, професор **Панасенко Олександр Іванович**, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри токсикологічної та неорганічної хімії.

**Офіційні опоненти:**

доктор фармацевтичних наук, професор **Прийменко Борис Олександрович**, Запорізький державний медичний університет, завідувач кафедри органічної та біоорганічної хімії;

доктор фармацевтичних наук, професор **Павлій Олександр Іванович**, Національний фармацевтичний університет, професор кафедри хімії природних сполук.

Захист відбудеться 19.02. 2010 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

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

Автореферат розісланий 18.01.2010 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради

С. О. Васюк

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Сучасний етап науково-технічного прогресу фармацевтичної науки пов'язаний з розвитком цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук та створенню на їх основі нових високоефективних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортованими препаратами. При цьому важливу роль відіграє встановлення закономірностей між будовою речовин і їх фармакологічною активністю.

Інтенсивний пошук біологічно активних речовин проводиться в ряді 1,2,4-тріазолу.

Ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом багатьох синтетичних лікарських засобів з протигрибковою (флуконазол, ітраконазол), антидепресивною (тразодон, альпразолам), гепатопротекторною, ранозагоюючою та противірусною (тіотріазолін) активністю. Особливу зацікавленість викликають похідні 1,2,4-тріазолу, що містять як замісник 2-піридинового циклу. Ядро 2-піридину також є структурним фрагментом лікарських засобів з антигельмінтною (декемін), антиалергічною (аллергіл), діуретичною (езідрон), анестезуючою (карокаїн), послаблюючою (бісакодил) дією. Поєднання в одній молекулі структурних фрагментів 1,2,4-тріазолу та 2-піридину може призвести до появи речовин із високою фармакологічною активністю.

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

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у відповідності з планами ПК «Фармація» МОЗ України та є фрагментом науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету за темою: “Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості галоген-, аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу” (№ державної реєстрації 0106U003710).

**Мета і завдання дослідження.** Метою нашої роботи є цілеспрямований синтез нових малотоксичних і високоефективних речовин – S-похідних 5-(піридин-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону з різними видами біологічної активності, встановлення закономірностей між хімічною будовою і фармакологічною дією синтезованих сполук.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися такі завдання:

– розробити найбільш ефективний спосіб синтезу 5-(піридин-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону;

– провести квантово-хімічні розрахунки, вивчити спектральні характеристики 5-(піридин-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-тіону та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону для констатації тіон-тіольної таутомерії і обґрунтування направленості алкілування цих сполук галогеналканами, галогенгетероциклами, галогенариланами,  $\alpha$ -галогенкетонами та хлорацетатною кислотою;

– вивчити реакцію відповідних 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтїо]-1-арилетанонів з гідразингідратом в спиртовому середовищі та провести циклізацію 2-[5-(піридин-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-ілтїо]-1-арилетанонів;

– дослідити відновлення кето-групи за допомогою натрій боргїдриду у відповідних 2-[5-(піридин-2-їл)-4R-1,2,4-тріазол-3-їлтію]-1-арилетанонів, провести ацилювання 1-R-2-(4-фенїл-5-(піридин-2-їл)-4H-1,2,4-тріазол-3-їлтію)етанолів;

– запропонувати найбільш ефективний спосіб отримання 2-[5-(піридин-2-їл)-4R-1,2,4-тріазол-3-їлтію]ацетатних кислот, їх естерів, гїдразидів, амїдів, іліденгїдразидів, провести реакцію окиснення 2-[5-(піридин-2-їл)-2H-1,2,4-тріазол-3-їлтію]ацетатної кислоти гїдроген пероксидом, а також вивчити реакції циклізації 2-[5-(піридин-2-їл)-2H-1,2,4-тріазол-3-їлтію]ацетатної кислоти з карбонїльними сполуками. Для біологічних досліджень синтезувати водорозчинні солї зазначених кислот;

– будову синтезованих сполук підтвердити за допомогою елементного аналізу, УФ-, ІЧ- і ПМР-спектроскопії, рентгеноструктурного аналізу, хїмічними перетвореннями, в окремих випадках зустрічним синтезом, а їх індивїдуальність – за допомогою тонкошарової хроматографії;

– дослідити гостру токсичність, протимікробну, діуретичну, депрїмуючу, протизапальну, гепатопротекторну, їмуностимулюючу, антиоксидантну та нейротропну активність синтезованих сполук і встановити закономірності відносно залежності їх фармакологічної дії від замісників по ядру 1,2,4-тріазолу та атому сірки при С<sub>3</sub>-атомі 1,2,4-тріазолового циклу;

– відібрати найбільш перспективну біологічно активну сполуку та рекомендувати її для поглиблених доклїнічних випробувань, розробити для неї лабораторні методики та технічні умови отримання.

*Об'єкт дослідження:* 5-(піридин-2-їл)-2H-1,2,4-тріазол-3-їон, 4-фенїл-5-(піридин-2-їл)-1,2,4-тріазол-3-їон та продукти їх хїмічних перетворень.

*Предмет дослідження:* способи синтезу, хїмічні, фізико-хїмічні та біологічні властивості 5-(піридин-2-їл)-2H-1,2,4-тріазол-3-їону і 4-фенїл-5-(піридин-2-їл)-1,2,4-тріазол-3-їону та їх S-похідних.

*Методи дослідження:* в роботі використані хїмічні методи (реакції алкілування, відновлення, ацилювання, етерифікації, окислення, нейтралізації, гїдразинолізу, каталїтичної конденсації, циклізації), фізико-хїмічні методи (елементний аналіз, УФ-, ІЧ- та ПМР-спектроскопія, рентгеноструктурний аналіз, а також метод тонкошарової хроматографії), біологічні методи (визначення гострої токсичності, вивчення протимікробної, діуретичної, депрїмуючої, протизапальної, нейротропної, їмуностимулюючої, гепатопротекторної та антиоксидантної фармакологічної дії), математичної статистики (при вивченні біологічної активності синтезованих сполук), бібліосемантичний метод.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Запропоновано перспективний напрямок в синтезі біологічно активних сполук на основі 5-(піридин-2-їл)-2H-1,2,4-тріазол-3-їону та 4-фенїл-5-(піридин-2-їл)-1,2,4-тріазол-3-їону, що полягає в синтезі нових S-похідних 1,2,4-тріазолу, які містять 2-піридиновий радикал.

За допомогою квантово-хїмічних розрахунків визначено направленість та здійснено алкілування 5-(піридин-2-їл)-2H-1,2,4-тріазол-3-їону та 4-фенїл-5-(піридин-2-їл)-1,2,4-тріазол-3-їону галогеналканами, галогенгетероциклами, галогенарилами, α-галогенкетонами, та хлорацетатною кислотою. Вперше

розроблені препаративні методи синтезу, встановлено будову та індивідуальність, вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону, 2-[5-(алкіл-, гетерил-, арилтіо)-2Н-1,2,4-тріазол-3-іл]піридинів, 2-[5-(алкіл-, гетерил-, арилтіо)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл]піридинів, 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів, 2-[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів, гідразонів 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів, 5-R-6-R<sub>1</sub>-2-(піридин-2-іл)-тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазолів, 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів, 2-[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів, 1-R-2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилацетатів, 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот, їх естерів, гідразидів, амідів, іліденгідразидів та 5-іліден-2-(піридин-2-іл)-тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6(5Н)-онів, 2-(5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфоніл)ацетатної кислоти та їх солей.

Проведено цілеспрямований синтез 116 сполук – похідних 1,2,4-тріазолу, які містять 2-піридиновий радикал, для цих сполук вперше проведено широкі біологічні дослідження на гостру токсичність, протимікробну, діуретичну, депримуєчу, протизапальну, нейротропну, імуностимулюєчу, гепатопротекторну та антиоксидантну дію. Встановлені закономірності зв'язку «будова-дія» можуть бути застосовані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-тріазолу.

Вперше серед похідних 1,2,4-тріазолу, що мають 2-піридиновий радикал, виявлено невідомі види біологічної активності (нейротропну, а також гепатопротекторну, імуностимулюєчу, антиоксидантну дію), які свідчать про новизну та пріоритет досліджень.

Для поглиблених доклінічних випробувань запропоновано піперидиній 2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який має виражену імуностимулюєчу, гепатопротекторну дію, а також нейротропний і діуретичний ефекти, слабку протизапальну активність і низьку гостру токсичність.

Для цієї сполуки розроблено та затверджено лабораторну методику добування та технічні умови синтезу.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на винахід (№ 87184) та патентом України на корисну модель (№ 32765).

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені нові препаративні методи синтезу 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону, 2-[5-(алкіл-, гетерил-, арилтіо)-2Н-1,2,4-тріазол-3-іл]піридинів, 2-[5-(алкіл-, гетерил-, арилтіо)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл]піридинів, 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів, 2-[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів, гідразонів 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів, 5-R-6-R<sub>1</sub>-2-(піридин-2-іл)-тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазолів, 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів, 2-[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів, 1-R-2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилацетатів, 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот, їх естерів, гідразидів, амідів, іліденгідразидів та 5-іліден-2-(піридин-2-іл)-тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6(5Н)-онів, 2-(5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфоніл)-

ацетатної кислоти, солей зазначених кислот, що є цінними як біологічно активні сполуки.

Проведено дослідження на гостру токсичність, протимікробну, діуретичну, депримуєчу, протизапальну, гепатопротекторну, імуностимулюєчу, антиоксидантну та нейротропну активність, встановлені закономірності зв'язку «будова-дія» можуть бути застосовані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-тріазолу. Результати синтезу і дослідження біологічної активності 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону і 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону та їх S-похідних впроваджено в науково-дослідний і навчальний процеси ряду вищих навчальних закладів України.

Для поглиблених доклінічних випробувань запропоновано піперидиній 2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який має імуностимулюєчу, гепатопротекторну, антиоксидантну дію, виражений нейротропний ефект, а також помірний діуретичний ефект, протизапальну активність і низьку гостру токсичність.

Для цієї сполуки розроблено та затверджено лабораторні методики постадійного добування та технічні умови.

**Особистий внесок здобувача.** Усі наукові результати, подані в дисертації, отримані автором особисто. Під час роботи над дисертацією здобувачем визначена мета дослідження, шляхи її реалізації, проведено планування та виконана експериментальна частина роботи. Проведена статистична обробка та узагальнення отриманих результатів, сформульовані основні положення та висновки, що захищаються. Розроблені та визначені науково-методичні підходи щодо синтезу, встановлення будови та дослідження на біологічну активність 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону та їх S-похідних.

Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, разом із якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційної роботи доповідалися й обговорювалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні досягнення фармацевтичної науки та практики” (Запоріжжя, 2006), 75 міжвузівській науковій конференції молодих вчених і студентів (Івано-Франківськ, 2006), II-й міжнародній науково-практичній конференції «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів (Тернопіль, 2007), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації-2009» (Запоріжжя, 2009).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 22 роботи, в тому числі 9 статей у фахових виданнях, 11 тез доповідей та 2 патенти України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 229 сторінках, складається із вступу, огляду літератури, трьох розділів експериментальних досліджень, висновків, 5 додатків (52 сторінок), списку використаних джерел. Обсяг основного тексту 133 сторінки, робота ілюстрована 18 таблицями, 62 рисунками. Бібліографія включає 292 назви джерел літератури, у тому числі 93 іноземних авторів.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### Похідні 3-тіо-1,2,4-тріазолу. Методи синтезу, фізико-хімічні властивості та біологічна активність (огляд літератури)

Огляд літератури охоплює період за останнє десятиріччя. У ньому викладено літературні дані стосовно синтезу тіопохідних 1,2,4-тріазолу, їх хімічних і біологічних властивостей. Зроблено висновок, що в хімії 1,2,4-тріазолу та його похідних за останній час напрацьовано багато теоретичного та практичного матеріалу. Аналіз даних наукової та патентної літератури свідчить про широке застосування тіопохідних 1,2,4-тріазолу у медицині, промисловості, різних галузях науки та народного господарства. Такий інтерес зумовлений високою хімічною активністю, яка дозволяє використовувати похідні 1,2,4-тріазолу для синтезу цілого ряду структур. Літературні дані свідчать, що 1,2,4-тріазол-3-тіони та їх похідні являються перспективним класом гетероциклічних сполук для пошуку нових високоактивних в біологічному плані речовин, які можуть бути основою для створення нових оригінальних і ефективних лікарських засобів

### Отримання 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону, 2-[5-(алкіл-, арил-, гетерилтіо)-4R-1,2,4-тріазол-3-іл]піридинів, синтез і перетворення 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів

Як вихідні речовини для синтезу S-алкіл-, арил-, гетерилпохідних 5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів ми використовували 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіон (1) та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (2).

Нами проведено квантово-хімічні розрахунки 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону (1) та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2) за методом Хюкеля для вирішення питання про напрям алкілування вищезгаданих тіонів.

З метою встановлення можливого існування тіон-тіольної таутомерії вивчено УФ-спектри 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону (1) та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2). При цьому встановлено, що в нейтральних і кислих розчинах сполуки 1, 2 існують переважно в формі тіону, а в лужному середовищі рівновага зміщується в бік утворення тіольної форми. Дані теоретичних розрахунків та УФ-спектроскопії дозволяють припустити, що алкілування тіонів 1 і 2 повинно проходити по атому сірки з утворенням відповідних S-похідних.

Алкілування, арилювання, гетерилування 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону (1) та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2) галоїдними алканами, арилами, гетероциклами проводилось нами в середовищі етанолу в присутності еквімолекулярної кількості натрій гідроксиду, при цьому отримують ряд 3-алкіл-, арил-, гетерилтіопохідних (3а-о, рис. 1).

ІЧ-спектри 5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів (1, 2) та 2-[5-(алкіл-, арил-, гетерилтіо)-4R-1,2,4-тріазол-3-іл]піридинів (3а-о) характеризуються наявністю смуг поглинання C=N-груп в межах 1690 – 1640  $\text{cm}^{-1}$ , C-S- груп в межах 600 – 520  $\text{cm}^{-1}$ , 2-піридинового циклу 1500-1490  $\text{cm}^{-1}$ , ароматичного кільця в межах 1480 – 1400  $\text{cm}^{-1}$  (сполуки 2, 3к-о) та NH-груп в межах 3500 – 3300  $\text{cm}^{-1}$  (сполуки 1, 3а-і).

ПМР-спектр 2-(5-(октилтіо)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин (3е) характеризується наявністю сигналів протонів метильної групи (0.96 м.ч.), метиленових груп (1.29, 1.33, 1.69 м.ч.), метиленової групи, зв'язаної з атомом сірки (3.12 м.ч.), протонів піридинового циклу (7.44, 7.97, 8.55, 8.81 м.ч.) та ароматичних протонів фенільного радикалу (7.3 м.ч.).

При проведенні алкілювання 5-(піридин-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіону (1) та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2) б-галогенкетонами в середовищі етанолу з додаванням еквімолекулярної кількості натрій гідроксиду відбувається утворення відповідних 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів (4а-з, рис. 2).

ІЧ-спектри сполук 4а-з характеризуються смугами коливань NH-груп в межах 3500 – 3300  $\text{cm}^{-1}$  (сполуки 4а-г), 2-піридинового циклу в межах 1510 – 1480  $\text{cm}^{-1}$ , C=N-груп в межах 1650 – 1605  $\text{cm}^{-1}$ , та CO- груп в межах 1725 – 1700  $\text{cm}^{-1}$ , O<sub>2</sub>N-груп в межах 1550 – 1520  $\text{cm}^{-1}$  і 1360 – 1340  $\text{cm}^{-1}$  (сполуки 4в, ж), також наявні смуги коливання в межах 1465 – 1440  $\text{cm}^{-1}$ , що характерно для ароматичного кільця.

Нами для біологічних досліджень синтезовані гідразони 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів взаємодією кетонів 4а-в, д, є-з з гідразин-гідратом в середовищі етанолу (рис. 3).



Встановлено, що при дії на 2-[5-(піридин-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанони (4а-в) концентрованої сульфатної кислоти утворюються індивідуальні сполуки, які за елементним складом і фізико-хімічними даними відповідають біциклічним похідним тіазоло(3,2-в)-1,2,4-тріазолу (6а-в, рис. 4).

ІЧ-спектри сполук 6а-в характеризуються наявністю смуг поглинань для групи C-S при  $700 - 560 \text{ cm}^{-1}$ , 2-піридинового циклу при  $1490 - 1470 \text{ cm}^{-1}$ , групи C=N- в циклі при  $1610 - 1500 \text{ cm}^{-1}$ , для цього класу сполук відсутні смуги поглинань, характерні для карбонільних груп.

Продовжуючи пошук біологічно активних речовин представляло теоретичний і практичний інтерес синтезувати ряд 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів. При цьому може бути використано селективний метод відновлення карбонільної групи.

Відновлення відповідних 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів (4а, б 4г-є, 4з) ми проводили натрій боргідридом з додаванням еквімолекулярної кількості натрій гідроксиду.

2-[5-(Піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанони, які містять залишок п-нітрофенацилброміду (4в, ж) відновлювались за іншою методикою суть якої полягає в тому, що як розчинник застосовували диметилформамід, розчин луку та натрій боргідриду додавали з такою швидкістю, щоб рН середовища не перевищував 9, а температура реакційної суміші не піднімалася вище  $25^\circ\text{C}$  (сполуки 7а-з, рис. 5).

ІЧ-спектри сполук 7а-з характеризуються наявністю смуг коливань C=N-груп в межах  $1650 - 1610 \text{ cm}^{-1}$ , NH-груп в межах  $3400 - 3200 \text{ cm}^{-1}$  (7а-г), O<sub>2</sub>N-груп в межах  $1550 - 1510 \text{ cm}^{-1}$  і  $1350-1320 \text{ cm}^{-1}$  (7в, ж), смуги коливань піридинового циклу  $1500 - 1480 \text{ cm}^{-1}$  та смуги коливань CS-груп в межах  $600 - 520 \text{ cm}^{-1}$ . Смуги в межах  $3590 - 3490 \text{ cm}^{-1}$  відповідають валентним коливанням OH-груп.

Нами з метою пошуку біологічно активних сполук отримані 1-R-2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етилацетати (8а, б) взаємодією відповідних 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанолів (7д, е) з надлишком ангідриду ацетатної кислоти (рис. 6).

### **Синтез 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот та їх похідних**

Алкілування 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону (1) та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (2) ми проводили при нагріванні тіонів 1, 2 з хлорацетатною кислотою в водному середовищі з додаванням еквімолекулярної кількості натрій гідроксиду (рис.7).

Солі 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот з органічними основами (10є-і, п-у) (моноетаноламоній, диетиламоній, диетаноламоній, морфолін, піперидин), синтезовані нами нагріванням кислот 9а, б з органічними основами в середовищі етанолу і подальшому випаровуванні розчинника.

Калієві, натрієві та амонійні солі (10а, б, д, к, л, о) 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот синтезовані нами взаємодією відповідних кислот з калій, натрій гідроксидом та амоніаком у водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника.

Магнієві та кальцієві солі (10в, г, м, н) 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот отримані нами нагрівання сполук 9а, б з магній оксидом або кальцій карбонатом у воді до повного розчинення осаду. Цільові продукти реакції відфільтрували після охолодження реакційної суміші (рис. 8).

Встановлено, що при взаємодії кислоти 9а з гідроген пероксидом в концентрованій ацетатній кислоті утворюється 2-(5-(піридин-2-іл)-2H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфоніл)ацетатна кислота (11). Кислота 11 також може бути отримана при нагріванні суміші кислоти 9а і гідроген пероксиду в ацетатній кислоті протягом п'яти годин на водяній бані при температурі 75°C (рис. 9).

Калієва сіль (12а) 2-(5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфоніл)ацетатної кислоти синтезована нами взаємодією кислоти 11 з калій гідроксидом у водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника.

Піперидинієва сіль (12б) 2-(5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфоніл)ацетатної кислоти синтезована нами нагріванням вищевказаної кислоти 11 з піперидинієм в середовищі етанолу і подальшим випаровуванням розчинника (рис. 10).

З метою встановлення закономірностей між хімічною будовою і біологічною дією нами синтезовані естери 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот.

Естери (13а-м) отримано нами двома методами. Перший метод передбачає взаємодію 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону (1) з етиловим естером бромацетатної кислоти з додаванням еквімолекулярної кількості натрій гідроксиду (сполука 13б). Другий метод передбачає етерифікацію вказаних вище кислот 9а, б спиртами в присутності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти.

При взаємодії кислот 9а, б з метиловим, етиловим, пропіловим, ізопропіловим, бутиловим, ізобутиловим, аміловим та ізоаміловим спиртами в присутності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти отримані естери 13а-м (рис. 11).

ІЧ-спектри сполук 13а-м характеризуються наявністю смуг коливань CN-груп у межах  $1660-1480\text{ cm}^{-1}$ , 2-піридинового циклу  $1510-1480\text{ cm}^{-1}$ , CS-груп у межах  $600-520\text{ cm}^{-1}$ , NH-груп у межах  $3250-3050\text{ cm}^{-1}$  (сполуки 13а-ж), смуг коливань фенільного радикалу  $1465-1440\text{ cm}^{-1}$  (сполуки 13з-м), CO-груп -  $1750-1700\text{ cm}^{-1}$ , S-CH<sub>2</sub>- груп в межах  $3000-2900\text{ cm}^{-1}$  і  $2320-2300\text{ cm}^{-1}$ . Сполуки 9а-м характеризуються смугами коливань C-O-C-груп в інтервалі  $1270-1220\text{ cm}^{-1}$ .

ПМР-спектр етилового естеру 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію]ацетатної кислоти (13б) характеризується наявністю сигналів протонів метильної групи (1.5 м.ч.), метиленової групи (3.90 м.ч.), ароматичних протонів (7.3 м.ч.), метиленової групи пов'язаної з атомом сірки (4.16 м.ч.), а також протонів піридинового радикалу (7.36, 7.85, 8.38, 8.59 м.ч.).

Гідразиди 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтію]ацетатних кислот (14а, б) синтезовані нами взаємодією відповідних естерів 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтію]ацетатних кислот (13б, і) із водним розчином гідразингідрату в середовищі етанолу (рис. 12).

Аміди 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтію]ацетатних кислот (15а-г) одержані нами двома методами. Перший метод передбачає взаємодію відповідного 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону (1) або 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону (2) з б-хлорацетамідом в середовищі етанолу з додаванням еквімолекулярної кількості натрій гідроксиду (сполуки 15а, г, рис. 12). Другий метод передбачає взаємодію естерів 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтію]ацетатних кислот (9б, і) із еквівалентною кількістю аміну (диетиламін, моноетаноламін) в середовищі етанолу (сполуки 15б, в, рис. 12).

ІЧ-спектри сполук 15а-г характеризуються наявністю смуги “Амід І” в межах  $1690-1680\text{ см}^{-1}$ , що характеризують коливання  $\text{C}=\text{O}$ -групи, подвійні смуги “Амід ІІ” в межах  $1650-1590\text{ см}^{-1}$ , що характеризують коливання  $\text{NH}$ - і  $\text{C}-\text{N}$ -груп. Для сполук 14а, б виявлено коливання характерні для вільної  $\text{NH}_2$ -групи у межах  $3600-3550\text{ см}^{-1}$ .

ПМР-спектр 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-N,N-диетилацетаміду (15в) характеризується сигналами протонів метильної групи (1.2 м.ч.), метиленових груп (3.24 м.ч.), метиленової групи, зв'язаною з атомом сірки (4.29 м.ч.), протонів піридинового циклу (7.36, 7.85, 8.38, 8.59 м.ч.).

Ми вважали доцільним синтезувати іліденгідразиди 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот (16а-р) для подальшого пошуку біологічно активних сполук.

Як вихідні речовини для синтезу ми використовували отримані раніше гідразиди 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти (14а) та 2-[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти (14б).

При взаємодії гідразидів (14а, б) з ароматичними альдегідами (4-хлорбензальдегід, 2-оксибензальдегід, 2-метоксибензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-нітробензальдегід, 4-диметиламінобензальдегід, 3-метокси-4-оксибензальдегід, 2-окси-5-бромбензальдегід, фуран-2-карбональ, 5-нітрофуран-2-карбональ, 2-окси-3-нітробензальдегід) в концентрованій ацетатній кислоті протягом 12 годин отримали відповідні іліденгідразиди 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот (16а-р, рис. 13).

ІЧ – спектри сполук 16а-р характеризуються наявністю смуг поглинання в межах  $1680-1600\text{ см}^{-1}$ , що вказує на присутність  $\text{C}=\text{N}$ -груп, коливання груп “Амід І” в межах  $1690-1680\text{ см}^{-1}$ , що характерно для  $\text{C}=\text{O}$ -групи, подвійні смуги “Амід ІІ” в межах  $1640-1590\text{ см}^{-1}$  – коливання  $\text{NH}$  і  $\text{C}-\text{N}$ -груп.

Продовжуючи дослідження по пошуку нових сполук з високою біологічною активністю серед S-похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, ми синтезували ряд нових похідних 5-ілідентіазоло-(3,2-в)-1,2,4-тріазол-6-ону (17а-і) нагріванням 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти (9а) з ароматичними альдегідами в середовищі ацетатної кислоти з додаванням ангідриду ацетатної кислоти (17а-і, рис. 14)

Будова синтезованих сполук 17а-і на прикладі речовини 17з підтверджена рентгеноструктурним дослідженням. Наявність зв'язку  $C_8 - N_4$  остаточно довела, що в результаті циклізації утворюються саме тіазоло[3,2-в][1,2,4]тріазоли. Молекула сполуки 17з має плоску конфігурацію. Кристали сполуки 17з пов'язані з молекулами розчинника за рахунок водневих зв'язків.

### Біологічна активність синтезованих сполук

Більшість синтезованих нами речовин було піддано біологічним дослідженням з метою пошуку біологічно активних сполук та встановлення закономірності «будова – дія».

Дослідження проводились на гостру токсичність, протимікробну, діуретичну, протизапальну, депримуєчу, нейротропну, імуностимулюєчу, гепатопротекторну, антиоксидантну активність.

Досліди проводились на кафедрі мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри, доцент Сіліна Т. М.), кафедрі фармакології з курсом клінічної фармакології Кримського державного медичного університету імені С. І. Георгієвського (завідувач кафедри, професор Сапегін І. Д.), кафедрі фармакотерапії Національного фармацевтичного університету, м. Харків (завідувач кафедри, професор Самура Б. А.), на базі учбово-дослідного господарства «Ювілейний» Полтавської державної аграрної академії.

Таблиця 1

### Біологічна активність синтезованих сполук

Вид активності	Кількість вивчених сполук	Кількість сполук, що перевищують еталон порівняння	Еталон порівняння
гостра токсичність	54	-	-
протимікробна	88	-	фурацилін, етакридину лактат
діуретична	39	9	гіпотіазид, фуросемід
депримуєча	43	4	аміназин, кофеїн-бензоат натрію
протизапальна	46	9	індометацин, бутадіон
нейротропна	1	1	морфоліній 2-[5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат
гепатопротекторна, імуностимулюєча, антиоксидантна	8	8	тіотриазолін

Встановлено, що досліджувані речовини належать до класу малотоксичних або практично нетоксичних сполук. Їх LD<sub>50</sub> знаходиться в межах 284-1295 мг/кг.

Серед синтезованих сполук знайдено речовини, що проявляють високу діуретичну (9 з 39), депримуєчу (4 з 43), протизапальну (9 з 46), гепатопротекторну, імуностимулюєчу, антиоксидантну, нейротропну активність.



Встановлені деякі закономірності впливу замісників по атому сірки при  $C_3$ -атомі ядра 1,2,4-тріазолу, а також замісників при  $N_4$  - та  $C_5$ -атомах 1,2,4-тріазолового циклу на біологічну активність.

Для поглибленого доклінічного дослідження рекомендовано піперидиній 2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат, який має виражену антиоксидантну, імуностимулюючу, гепатопротекторну активність, а також нейротропний, діуретичний ефект, слабку протизапальну активність і низьку гостру токсичність, а також нескладний в добуванні. Для піперидиній 2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетату розроблено і затверджено лабораторну методику добування та технічні умови отримання.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено синтез нових сполук – 5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 2-[5-(алкіл-, арил-, гетерилтію)-4R-1,2,4-тріазол-3-іл]-піридинів, 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтію]-1-арилетанонів, гідразонів 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтію]-1-арилетанонів, 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтію]-1-арилетанолів, 5-R-6-R<sub>1</sub>-2-(піридин-2-іл)-тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазолів, 1-R-2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етилацетатів, 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтію]ацетатних кислот, їх естерів, гідразидів, амідів і іліденгідразидів, 5-іліден-2-(піридин-2-іл)-тіазоло-(3,2-в)-1,2,4-тріазол-6(5Н)-онів, 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфоніл]ацетатної кислоти, отримані водорозчинні солі зазначених кислот, для всіх сполук встановлена будова, розроблені препаративні методи добування, вивчені фізико-хімічні, біологічні властивості та виявлені деякі закономірності фармакологічної дії від будови сполук. Для поглибленого доклінічного дослідження запропоновано піперидиній 2-[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію]ацетат, що виявляє високу антиоксидантну, імуностимулюючу та гепатопротекторну дію, а також нейротропний ефект.

2. Проведені квантово-хімічні розрахунки, вивчені УФ-спектри 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону для констатації тіон-тіольної таутомерії та обґрунтування направленості алкілування цих сполук галогеналканами, галогенгетероциклами, галогенарилами,  $\alpha$ -галогенкетонами та хлорацетатною кислотою.

3. Взаємодією 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону з  $\alpha$ -галогенкетонами синтезовано ряд 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтію]-1-арилетанонів, для яких вивчені реакції з гідразингідратом та відновлення натрій боргідридом. Проведено ацилювання 1-R-2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію)етанолів ангідридом ацетатної кислоти.

4. Циклізацією 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтію]-1-арилетанонів в середовищі концентрованої сульфатної кислоти синтезовано ряд біциклічних похідних 5-R-6-R<sub>1</sub>-2-(піридин-2-іл)-тіазоло[3,2-в]-1,2,4-тріазолу.

5. Вперше синтезовані 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтію]ацетатні кислоти взаємодією 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону з хлорацетатною кислотою.

6. Встановлено, окиснення 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти гідроген пероксидом призводить до утворення 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфоніл]ацетатної кислоти.

7. Для 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот та 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілсульфоніл]ацетатної кислоти отримані водорозчинні солі з органічними і неорганічними основами.

8. Етерифікацією 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти та 2-[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти спиртами здійснено синтез естерів 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти та 2-[4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти. Взаємодією відповідних естерів 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот з гідразингідратом та первинними, вторинними амінами синтезовано ряд гідразидів і амідів 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот. Каталітичною конденсацією гідразидів 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатних кислот з альдегідами отримані відповідні іліденгідразиди. Циклоконденсацією 2-[5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти з карбонільними сполуками синтезовано ряд 5-іліден-2-(піридин-2-іл)-тіазоло-(3,2-в)-1,2,4-тріазол-6(5Н)-онів, будова яких остаточно підтверджена за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

9. Будова всіх синтезованих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, УФ-, ПМР-спектроскопії, хімічними перетвореннями, в окремих випадках зустрічним синтезом, а їх індивідуальність методом тонкошарової хроматографії.

10. Фармакологічному скринінгу піддано 88 синтезованих нами сполук – S-похідних 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону. При цьому встановлено, що досліджувані речовини відносяться до класу малотоксичних або нетоксичних сполук. Їх LD<sub>50</sub> знаходиться в межах 284-1295 мг/кг.

11. Серед синтезованих сполук знайдені речовини, які проявляють високу діуретичну (9 з 39), депримуєчу (4 з 43), протизапальну (9 з 46), імуностимулюєчу, гепатопротекторну та антиоксидантну активність, а також нейротропну дію.

12. Встановлені деякі закономірності впливу замісників по атому сірки при С<sub>3</sub>-атомі 1,2,4-тріазолового циклу, а також замісників при N<sub>4</sub> – та С<sub>5</sub>-атомах 1,2,4-тріазолового циклу на біологічну активність:

- подовження вуглеводневого ланцюгу алкільного радикалу приводить до зниження токсичності, діуретичної, нейротропної, протизапальної активності 2-[5-(алкілтіо)-4R-1,2,4-тріазол-3-іл]піридинів, але підвищується протимікробна дія;
- перехід до 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів супроводжується зменшенням протимікробної дії та токсичності сполук. Але підвищується нейротропна, протизапальна та діуретична дія, на величину якої впливають замісники по фенільній групі залишку кетону;
- 2-[5-(піридин-2-іл)-4R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатні кислоти проявляють низьку діуретичну, протизапальну активності, але помірну нейротропну

дію, а перехід до солей супроводжується різким підвищенням діуретичної, протизапальної активності.

13. Для поглибленого доклінічного дослідження рекомендовано піперидиній 2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який має антиоксидантну, імуностимулюючу, гепатопротекторну активність, а також нейротропну дію, помірний діуретичний ефект, слабку протизапальну активність і низьку гостру токсичність, а також не складний в добуванні. Для цієї сполуки розроблені лабораторна методика та технічні умови.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І. 2-(5-(Піридин-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатні кислоти та їх естери як біологічно активні сполуки Запорж. мед. журн. – 2006. – № 1 (34). – С. 150–152. (Куліш С. М. самостійно провів аналіз літературних джерел, виконав дослідження, проаналізував отримані результати та оформив статтю).

2. 2-(5-(піридин-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатні кислоти та їх солі як біологічно активні сполуки / Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І., Буряк В. П., Лісничка А. М. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2006. – Вип. XVII. – С. 215–220. (Куліш С. М. самостійно провів аналіз літературних джерел, виконав дослідження, проаналізував отримані результати та оформив статтю).

3. Куліш С. М. Алкілування, арилювання та гетерилування 5-(піридин-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх біологічна активність / Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І. // Медична хімія. – Тернопіль, 2006. – Т. 2, вип. 8. – С. 112–114 (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, аналізі отриманих результатів та написанні статті).

4. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей іліденгідрозидів 2-(5-(піридин-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот / Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І., Лісничка А. М. // Запорж. мед. журн. – 2006. – № 5, т. 1. – С. 144–146. (Куліш С. М. самостійно провів аналіз літературних джерел, виконав дослідження, проаналізував отримані результати та оформив статтю).

5. Пошук біологічно активних речовин у ряді похідних 2-[5-(піридин-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів та їх відновлених систем / Куліш С. М., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Лісничка А. М. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2006. – Вип. XV. – С. 47–51. (Куліш С. М. самостійно провів аналіз літературних джерел, виконав дослідження, проаналізував отримані результати та оформив статтю).

6. Пошук біологічно активних речовин у ряді похідних 2-(піридин-2-іл)-5-ілідентіазоло-(3,2-в)-1,2,4-тріазол-6(5Н)-онів / Куліш С. М., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Лісничка А. М. // Медична хімія. – Тернопіль, 2007. – Т. 1, вип. 9. – С. 141–143. (Куліш С. М. самостійно провів аналіз літературних джерел, виконав дослідження, проаналізував отримані результати та оформив статтю).

7. Гостра токсичність S-заміщених 5-(піридин-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Куліш С. М., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Свинтозельський О. О. // Запорж. мед.

журн. – 2007. – № 4. – С. 151–153. (Куліш С. М. самостійно провів аналіз літературних джерел, виконав дослідження, проаналізував отримані результати та оформив статтю).

8. Комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної активності S-похідних 1,2,4-тріазола / Куліш С. М., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Парченко В. В., Каплаушенко А. Г., Каплаушенко Т. М., Гоцуля А. С., Маковик Ю. В. // Запорозж. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 122–124. (Куліш С. М. самостійно провів аналіз літературних джерел, виконав дослідження, проаналізував отримані результати та оформив статтю).

9. 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 / Куліш С. М., Буряк В. П., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Запорозж. мед. журн. – 2008. – № 4. – С. 113–117. (Куліш С. М. самостійно провів аналіз літературних джерел, виконав дослідження, проаналізував отримані результати та оформив статтю).

10. Пат. на винахід № 87184 Україна, МПК (2009) C07D 249/12, C07D 401/02, C07D 401/14, C07D 405/04, C07D 413/02, C07D 413/14, A61K 31/4196, A61P 1/16, A61P 17/18, A61P 37/04. Похідні 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатної кислоти, що виявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активність / Книш Є. Г., Парченко В. В., Панасенко О. І., Каплаушенко А. Г., Маковик Ю. В., Куліш С. М., Гоцуля А. С., Іздепський В. Й., Корячко Б. П., Лисик О. Г.; заявник та патентовласник Панасенко О. І. - № а 200708918 ; заявл. 02.08.07 ; опубл. 25.06.09, Бюл. № 12. (Куліш С. М. самостійно провів збір частини первинного матеріалу, брав участь у дослідженнях, аналізі отриманих результатів, підготовці опису патенту).

11. Пат. на корисну модель № 32765 Україна, МПК (2006) C07D 249/00, C07D 401/00, C07D 413/00, A61K 31/4196, A61P 7/00. Солі 1,2,4-тріазол-3-ілтїоацетатної кислоти, що виявляють антигіпоксичну та про набрякову активність щодо набряку мозку, обумовленого широкосмуговою вібрацією / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Парченко В. В., Каплаушенко А. Г., Гоцуля А. С., Куліш С. М., Каплаушенко Т. М.; заявник та патентовласник Панасенко О. І. - № u 2008 01330 ; заявл. 04.02.08 ; опубл. 26.05.08, Бюл. № 10. (Куліш С. М. самостійно провів збір частини первинного матеріалу, брав участь у дослідженнях, аналізі отриманих результатів, підготовці опису патенту та обґрунтуванні формули корисної моделі).

12. Куліш С. М. Антиоксидантні властивості солей 5-R-2Н-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетатних кислот / Куліш С. М., Панасенко Т. О., Павлов С. В. // Тези доп. до III Нац. з'їзду фармакологів України «Фармакологія 2006 – крок у майбутнє». – Одеса, 2006. – С 131. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

13. Куліш С. М. Пошук біологічно активних речовин в ряду тіозаміщених 3-R-1,2,4-тріазол-5-тіону / Куліш С. М., Щербина Р. О., Пругло Є. С. // Тези доп. до міжнар. студентської наук. конф. «Молодь медицині майбутнього». – Одеса 2006. – С. 73. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

14. Куліш С. М. Синтез, хімічні перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості серед похідних 5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-феніл-5-R-1,2,4-тріазол-3-тіону / Куліш С. М., Маковик Ю. В., Парченко В. В. // Матеріали до міжвуз. наук.

конф. студентів та молодих вчених Івано-Франків. держ. мед. ун-т : тези доп. – Івано-Франківськ, 2006. – С. 24. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

15. Поиск биологически активных веществ среди 5-(гетерил)-4R-1,2,4-триазол-3-тионов / Кулиш С. Н., Парченко В. В., Панасенко Т. А., Кныш Е. Г., Маковик Ю. В. // Лекарства – человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств : материалы конф. (23 марта 2006 г.). – Х. : Изд-во НФаУ, 2006. – С. 94–95. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

16. Пошук біологічно активних сполук серед похідних 5-R-1,2,4-триазол-3-тіону та 4-феніл-5-R-1,2,4-триазол-3-тіону / Куліш С. М., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Буряк В. П., Маковик Ю. В., Парченко В. В., Каплаушенко А. Г. // Матеріали 1-ї Міжнар. наук.-практ. конф. «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 2006. – С. 17–18. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

17. Синтез фізико-хімічні та біологічні властивості 5-R-1,2,4-триазол-3-тіону, 4-феніл-5-R-1,2,4-триазол-3-тіону, 3-моно-(3,5-дибром)-1,2,4-триазолу та їх похідних / Куліш С. Н., Пругло Є. С., Щербина Р. О., Лісничка А. М. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2006. – Вип. XVII. – С. 220. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

18. Пошук фармакологічних активних речовин серед похідних 1,2,4-триазол-3-тіону / Куліш С. М., Каплаушенко А. Г., Панасенко Т. О., Гоцуля А. С., Шевченко І. М., Панасенко Т. В. // Матеріали IV Міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених «Молодь та перспективи сучасної медичної науки». – Вінниця, 2007. – С. 156. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

19. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей серед похідних 5-R-4-R1-1,2,4-триазол-3-тіонів / Куліш С. М., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Зоря Б. П., Каплаушенко А. Г., Буряк В. П. // Хист : Всеукр. мед. журн. молодих вчених. – 2007. – Вип. 9. – С. 157. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

20. Синтез біологічно активних речовин на основі 5-R-4-R1-1,2,4-триазол-3-тіону і 4-аміно-1,2,4-триазолу / С. М. Куліш, Т. В. Панасенко, А. Г. Каплаушенко, В. В. Парченко, А. С. Гоцуля // Збірка матеріалів Міжнар. конф. «Сучасні проблеми біології, екології та хімії». – Запоріжжя, 2007. – С. 558–559. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

21. Синтез, перетворення та фармакологічна активність 4-моно-4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону / Куліш С. М., Каплаушенко А. Г., Панасенко Т. О., Литвиненко Г. Л., Шевченко І. М. // Лекарства – человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств : материалы конф. (23 марта 2007 г.). – Х. : Изд-во НФаУ, 2007. – С. 47–48. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

22. Пошук біологічно активних сполук серед S-заміщених 5-R-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тіону / Куліш С. М., Парченко В. В., Кремзер О. А., Каплаушенко А. Г., Каплаушенко Т. М., Гоцуля А. С., Бігдан О. А. // Тези доп. до Всеукр. конгресу «Сьогоднішня та майбутня фармація». – Х., 2008. – С. 56. (Куліш С. М. брав участь в дослідженнях, узагальненні отриманих результатів, підготовці доповіді).

### АНОТАЦІЯ

**Куліш С. М. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 2,4-дигідро-4-R-5-(2-піридил)-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія. Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2010.

Основною метою роботи був синтез нових високоефективних та малотоксичних сполук з потенційною протимікробною, діуретичною, депримуючою, протизапальною, гепатопротекторною, імуностимулюючою, антиоксидантною, нейротропною активністю серед S-похідних 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону, встановлення закономірностей зв'язку „хімічна будова-біологічна дія” та відбір і рекомендування для поглиблених доклінічних випробувань найбільш активної сполуки.

Будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопії, хімічними перетвореннями, рентгеноструктурним аналізом, в окремих випадках зустрічним синтезом, а їх індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії.

Для поглибленого доклінічного дослідження рекомендовано піперидиній 2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який має антиоксидантну, імуностимулюючу, гепатопротекторну дію, нейротропний, помірний діуретичний ефект, слабку протизапальну активність і низьку гостру токсичність, а також нескладний в добуванні. Для піперидиній 2-(4-феніл-5-(піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату розроблено та затверджено лабораторну методику добування, технічні умови синтезу.

**Ключові слова:** синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості, S-похідні 5-(піридин-2-іл)-2Н-1,2,4-тріазол-3-тіону, S-похідні 4-феніл-5-(піридин-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону, біологічна активність.

### АННОТАЦІЯ

**Куліш С. Н. Синтез, превращения, физико-химические и биологические свойства S-замещенных 2,4-дигидро-4-R-5-(2-пиридил)-3Н-1,2,4-триазол-3-тионов. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2010.

Основной целью работы являлся синтез новых высокоэффективных и малотоксичных соединений с потенциальной противомикробной, диуретической,

депримирующей, противовоспалительной, гепатопротекторной, иммуностимулирующей, антиоксидантной, противоотечной (относительно отека мозга, вызванного широкополосной вибрацией) активностью среди S-производных 5-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,4-триазол-3-тиона и 4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона, установление закономерностей между химическим строением синтезированных соединений и биологическим действием, а также отбор и рекомендация соединения с наиболее высокой биологической активностью для доклинических испытаний.

Проведен синтез новых соединений – 5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-тионов, 2-[5-(алкил-, арил-, гетерилтио)-4R-1,2,4-триазол-3-ил]-пиридинов, 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]-1-арилетанонов, гидразонов 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]-1-арилетанонов, 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]-1-арилетанолов, 5-R-6-R<sub>1</sub>-2-(пиридин-2-ил)-тиазоло[3,2-в]-1,2,4-триазолов, 1-R-2-(4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)этил-ацетатов, 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатных кислот, их эфиров, гидразидов, амидов и илиденгидразидов 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатных кислот, 5-илиден-2-(пиридин-3-ил)-тиазоло-(3,2-в)-1,2,4-триазол-6(5Н)-онов, 2-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,4-триазол-3-илсульфанил]ацетатной кислоты, получены водорастворимые соли указанных кислот. Разработанные методы синтеза имеют препаративное значение.

Изучены УФ-спектры поглощения 5-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,4-триазол-3-тиона и 4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона в растворителях разной полярности, что дало возможность установить у них наличие тион-тиольной таутомерии. При этом установлено, что нахождение соединения в тионной или тиольной форме зависит от его строения и от характера растворителя.

На основе квантово-химических расчетов определено направление реакций 5-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,4-триазол-3-тиона и 4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона с галоидными алканами, арилами, гетерилами, б-галогенкетонами и хлорацетатной кислотой. Синтезирован ряд новых 2-[5-(алкил-, гетерил-, арилтио)-4R-1,2,4-триазол-3-ил]пиридинов.

Взаимодействием 5-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,4-триазол-3-тиона и 4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона с α-галогенкетонами синтезировано ряд 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]-1-арилетанонов, для которых изучена реакция с гидразингидратом и восстановление натрий боргидридом. Проведено ацилирование 1-R-2-(4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтио)этанолов ангидридом ацетатной кислоты.

Циклизацией 2-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,4-триазол-3-илтио]-1-арилетанонов в среде концентрированной сульфатной кислоты синтезовано ряд бициклических производных 5-R-6-R<sub>1</sub>-2-(пиридин-2-ил)-тиазоло[3,2-в]-1,2,4-триазола.

Впервые синтезированы 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]-ацетатной кислоты взаимодействием 5-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,4-триазол-3-тиона и 4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона с хлорацетатной кислотой.

Окисление 2-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатной кислоты гидроген пероксидом приводит к образованию 2-[5-(пиридин-2-ил)-2Н-1,2,4-триазол-3-илсульфонил]ацетатной кислоты.

Для 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатных кислот и 2-[5-(пиридин-2-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-илсульфонил]ацетатной кислоты получены водорастворимые соли с органическими и неорганическими основаниями.

Этерификацией 2-[5-(пиридин-2-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатной кислоты и 2-[4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатной кислоты спиртами осуществлен синтез эфиров 2-[5-(пиридин-2-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатной кислоты и 2-[4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатной кислоты. Взаимодействием соответствующих эфиров 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатных кислот с гидразингидратом и первичными, вторичными аминами синтезировано ряд гидразидов и амидов 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатных кислот. Каталитической конденсацией гидразидов 2-[5-(пиридин-2-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатных кислот с альдегидами получены соответствующие илиденгидразиды. Циклоконденсацией 2-[5-(пиридин-2-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатной кислоты с карбонильными соединениями синтезировано ряд 5-илиден-2-(пиридин-2-ил)-тиазоло-(3,2-в)-1,2,4-триазол-6(5H)-онов, строение которых окончательно подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа.

Для фармакологического скрининга было передано большинство синтезированных соединений – S-производных 5-(пиридин-2-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-тиона и 4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазол-3-тиона. При этом установлено, что исследуемые соединения относятся к классу малотоксичных веществ. Их LD<sub>50</sub> находится в пределах 284-1295 мг/кг. Среди синтезированных соединений найдены вещества, проявляющие диуретическую (9 из 39), нейролептическую (9 из 43), противовоспалительную (9 из 46), гепатопротекторную, иммуностимулирующую, антиоксидантную, нейротропную активность.

Установлены некоторые закономерности влияния положения заместителей по атому серы при C<sub>3</sub>-атома ядра 1,2,4-триазола, а также заместителей при C<sub>5</sub>-и N<sub>4</sub>-атомах 1,2,4-триазолового цикла на биологическую активность.

Строение синтезированных соединений подтверждено элементным анализом, методами УФ-, ИК-, ПМР-спектроскопии, а в некоторых случаях встречным синтезом, химическими превращениями, рентгеноструктурным анализом. Индивидуальность доказана методом тонкослойной хроматографии.

Для дальнейшего доклинического исследования рекомендован пиперидиний 2-(4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат, который имеет выраженный гепатопротекторный, иммуностимулирующий, антиоксидантный, а также нейротропный эффект. Для данного соединения разработаны и утверждены лабораторная методика получения, технические условия.

**Ключевые слова:** синтез, превращения, физико-химические свойства, S-производные 5-(пиридин-2-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-тиона, S-производные 4-фенил-5-(пиридин-2-ил)-2H-1,2,4-триазол-3-тиона, биологическая активность.



## ANNOTATION

**Kulish S. N. Synthesis, transformation, physical-chemical and biological properties of S-derivatives 2,4-dihydro-4-R-5-(2-pyridil)-3H-1,2,4-triazol-3-thions. – manuscript.**

Dissertation for the Candidate's scientific degree in Pharmacy on the speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – Zaporozhye State Medical University Ministry of Public Health of Ukraine, Zaporozhye, 2009.

The main aim of the dissertation was to synthesize of new high performance and low toxic compounds of high with potential antimicrobial, diuretic, analeptic, anti-inflammatory, antioxidantic, immunostimulating, hepatotropic and neurotropic activities among the 5-(pyridin-2-yl)-2H-1,2,4-triazol-3-thion and 4-phenyl-5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-thion, and their S-derivatives; to establish the interconnection between their chemical structure and biological effect, to recommend of new effective drugs for clinical practice.

New effective synthesis methods of 5-(pyridin-2-yl)-2H-1,2,4-triazol-3-thion and 4-phenyl-5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-thion and their S-derivatives were worked out. The structure of synthesized compounds has been confirmed by ultimate analysis, the methods of ultraviolet and IR-spectroscopy, PMR-analysis and counter synthesis, X-ray scattering techniques.

Piperidinium 2-(4-phenyl-5-(pyridin-2-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate, which has expressed antioxidantic, immunopotentiating, hepatotropic and neurotropic effect, is synthesized for the presenting at the pharmacological centre of Ukrainian Health Ministry. We worked out the method of synthesis at laboratory and its technical condition.

**Key words:** synthesis, transformation, physical-chemical properties, S-derivatives of 5-(pyridin-2-yl)-2H-1,2,4-triazol-3-thion, S-derivatives of 4-phenyl-5-(pyridin-2-yl)-1,2,4-triazol-3-thion, biological activity.