



О. А. Бігдан, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш

Синтез, фізико-хімічні властивості 3-арил-2-((3-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)-проп-2-ен-1-олів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: відновлення 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазол-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)-онів, фізико-хімічні процеси, хроматографічні та мас-спектрометричні методи аналізу.

Пошук нових біологічно активних молекул у ряду фторфенілохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки. З метою розширення арсеналу потенційних фармакологічно активних структур провели реакції відновлення ряду 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазол-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)онів. За допомогою комплексу сучасних фізико-хімічних методів аналізу встановили будову синтезованих молекул, індивідуальність підтверджено хроматографічно. За результатами комплексного аналізу вперше довели, що відновлення відповідних 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазол-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)онів відбувається з руйнуванням біциклічної структури та утворенням ненасичених спиртів. Остаточню будову молекул підтверджено рентгеноструктурним аналізом.

Синтез, физико-химические свойства 3-арил-2-((3-(3-фторфенил)-1,2,4-триазол-5-ил)тио)-проп-2-ен-1-олов

А. А. Бигдан, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Поиск новых биологически активных молекул ряда фторфенилпроизводных 1,2,4-триазол-3-тиолов – актуальная задача современной фармацевтической науки. С целью расширения арсенала потенциальных фармакологически активных структур изучены реакции восстановления ряда 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)онів. Комплексом современных физико-химических методов анализа доказано строение синтезированных молекул, индивидуальность подтверждена хроматографически. Комплексным анализом впервые доказано, что восстановление соответствующих 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)онів проходит с разрушением бициклической структуры и образованием ненасыщенных спиртов. Окончательно строение молекул подтверждено рентгеноструктурным анализом.

Ключевые слова: восстановление 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5Н)онів, физико-химические процессы, хроматографические и масс-спектрометрические методы анализа.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 4–8

Synthesis and physical-chemical properties 3-aryl-2-((3-(3-fluorophenyl)-1,2,4-triazoles-5-yl)thio) prop-2-en-1-oles

О. А. Бигдан, О. И. Панасенко, Е. Г. Книш

Aim. The research of biologically active molecules among the number of fluorophenyl derivatives of 1,2,4-triazoles-3-thioles is an important task for modern pharmaceutical science. The reactions of the 5-benziliden-2-(3-fluorophenyl)triazoles-[3,2-v]-1,2,4-triazoles-6-(5H)-ones recovery has been carried out with the aim to expand the arsenal of potential pharmacologically active structures.

Methods and results. Structure of the synthesized molecules has been revealed using complex of physical-chemical methods of analysis, identity has been confirmed by chromatography.

Conclusion. For the first time according to the results of complex analysis it was proved that recovery of the relevant 5-benziliden-2-(3-fluorophenyl)triazoles-[3,2-v]-1,2,4-triazoles-6-(5H)-ones appears with bicyclic structure destruction and formation of unsaturated spirits. Finally the structure of molecules has been confirmed with X-ray diffraction analyzes.

Key words: Recovery of 5-benziliden-2-(3-fluorophenyl)triazoles-[3,2-v]-1,2,4-triazoles-6-(5H)-ones, Physico-chemical Processes, Gas Chromatography and Mass Spectrometry Methods of Analysis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 4–8

1,2,4-тріазоли протягом багатьох років є об'єктами підвищеної зацікавленості хіміків-синтетиків і провізорів. Це передусім зумовлено широким спектром біологічної активності, яку виявляють представники цього класу сполук [1,3,5,6]. Особливе місце серед них належить похідним, що у структурі містять аліфатичні, ароматичні та гетероциклічні фрагменти, оскільки вони характеризуються сильними фармакофорними властивостями завдяки імітації просторових та електронних характеристик активних центрів природних сполук [7,10].

В останні десятиліття фторорганічна хімія характеризується значним розвитком, що є наслідком збільшення потреби у фторованих сполуках, які себе зарекомендували як препарати для фармакологічного, сільськогосподарського застосування, а також для створення нових

матеріалів [6]. Серед сірковмісних сполук, що включали фторовані замісники, останніми роками інтенсивно досліджують поліфторовані сульфіді, сульфоксида та сульфони. Деякі з цих сполук характеризуються високою біологічною активністю, зокрема є активними інгібіторами цілого ряду ферментів і можуть бути використані як пестициди [8,10]. Поєднання ядра 1,2,4-тріазолу та деяких структурних фрагментів фторфенільних замісників може призвести до появи молекул, які характеризуються високою біологічною дією, а іноді формують нові, раніше невідомі види фармакологічної активності [8,9].

Отже, пошук потенційних фізіологічно активних сполук потребує постійної видозміни структури похідних 1,2,4-тріазолу та, відповідно, уніфікації методології їх отримання, а проблема розробки нових біологічно ак-

тивних речовин у ряду фторфенілпохідних 1,2,4-тріазолу є актуальною, має теоретичне та практичне значення.

Дослідженням реакції перетворення S-заміщених 1,2,4-тріазолу та синтезу на їхній основі нових потенційних біологічно активних речовин присвячено ряд публікацій вітчизняних учених [2,4]. Особливу увагу дослідники приділяють синтезу 5-ілідентіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)-онів, оскільки ці похідні є перспективними сполуками. Автори [10] довели, що реакція циклізації відбувається саме з утворенням (3,2-в)-похідних 1,2,4-тріазолу.

Мета роботи

Провести реакцію відновлення фторфенілпохідних 5-ілідентіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-онів, які одержані й описані раніше, та дослідити фізико-хімічні властивості продуктів відновлення сучасними методами аналізу.

Матеріали і методи дослідження

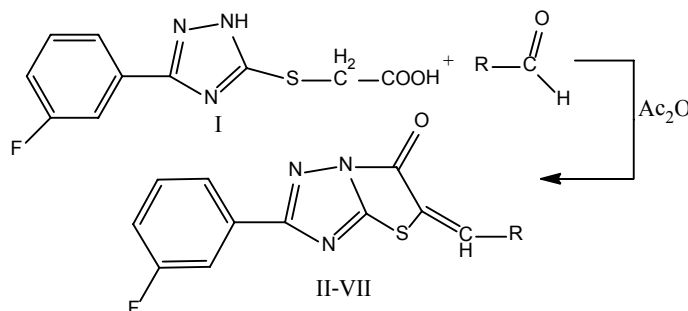
Як вихідні сполуки використовували ряд відповідних 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)онів (I–VI), які отримані за методиками, що описані у роботі [10] (схема 1).

Відомості фахової літератури свідчать, що введення до структури похідних 1,2,4-тріазолу гідроксильної групи різко підвищує біологічну активність [1,4,7]. Наступні перетворення структур (схема 2) передбачали взаємодію сполук II–VII із потрійним надлишком нагрій боргідриду в середовищі ізопропанолу (схема 2). Сполуки (таблиця 1), які отримали у такий спосіб, – це білі (VIII, X, XI), жовті (IX, XII, XIII) кристалічні речовини, розчинні у воді і складнорозчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовані із суміші пропанол: вода (1:1).

Елементний склад нових сполук встановили на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube. УФ-спектри вимірювали за допомогою приладу SPECORD 200-222U214 в кварцових кюветах із робочим шаром завтовшки 1 см. У всіх випадках використовували розчинники, що мали аналітичну кваліфікацію «хімічно чисті». ІЧ-спектри записували у таблетках калій броміду (концентрація речовини 1%) на спектрофотометрі Spesord M-80 в області 4000–500 cm^{-1} . ПМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300», розчинник DMSO-D_6 ,

Схема 1

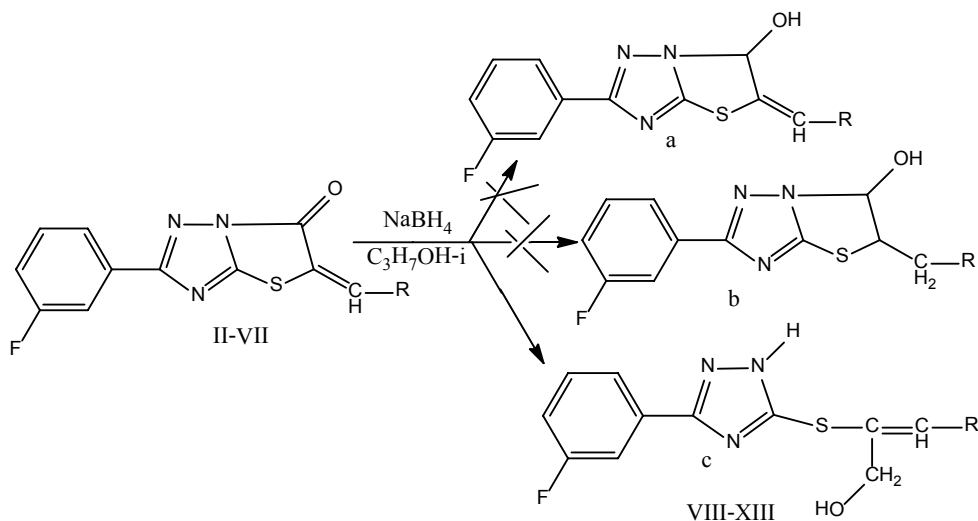
Синтез 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)онів (I–VI)



R=2,4-діетоксифеніл (II), 4-гідроксифеніл (III), 4-хлорфеніл (IV), 3,4-дифторфеніл (V), 2-хлор-6-фторфеніл (VI), фуран-5-іл-3-(4-карбоксіфеніл) (VII).

Схема 2

Відновлення 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)онів



R=2,4-діетоксифеніл, 4-гідроксифеніл, 4-хлорфеніл, 3,4-дифторфеніл, 2-хлор-6-фторфеніл, фуран-5-іл-3-(4-карбоксіфеніл).

внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Електронні структури молекул розраховували напівемпіричним методом AM₁ (MOPAC 2000) з повною оптимізацією геометричної будови молекули для одержання значень енергій молекулярних орбіталей із використанням програми Hyper Chem® 6.0. Хромато-мас-спектри реєстрували на спектрометрі Agilent 6890N/5973N/FID виробництва Agilent Technologies із мікропотоківим перемикачем Діна. Мас-спектральні дослідження синтезованих сполук виконували 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°C/хв. Хроматографію в тонкому шарі сорбенту здійснювали на пластинках силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 або силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254

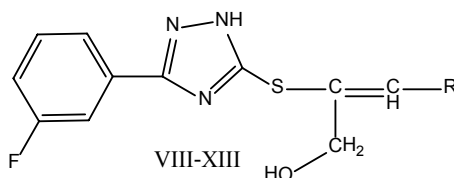
(Махерей-Нагель). Будова сполук при рентгеноструктурних дослідженнях розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL.

Результати та їх обговорення

Виконуючи порівняльний аналіз результатів фізико-хімічних досліджень, слід припустити, що теоретично відновлення 5-бензиліден-2-(3-фторфеніл)тіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)-онів (схема 2) відбувається неоднозначно. У зв'язку з тим, що реакцію проводили за наявності потрібного надлишку натрій боргідриду, продуктами перетворення можуть бути різні молекули (a, b, c, схема 2) або їх суміш. Теоретично можна припустити, що відновлення відбувається вибірково, утворюючи не лише структуру a, але і структури b та c (схема 2). Результати аналізу ІЧ- та ПМР-спектрів свідчать, що відновлення кето-групи відбувається повністю (табл. 2, 3).

Таблиця 1

3-Арил-2-((3-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)-проп-2-ен-1-оли (VII–XII)



№ сполуки	R	Т. пл., °C	Брутто-формула	Вихід, %
VIII	4-хлорфеніл	109-110	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₃ OS	54
IX	4-гідроксифеніл	55-57	C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S	61
X	3,4-дифторфеніл	60-62	C ₁₇ H ₁₂ F ₂ N ₃ OS	48
XI	2-хлор-6-фторфеніл	116-117	C ₁₇ H ₁₂ ClFN ₃ OS	75
XII	2,4-діетоксифеніл	170 _{з розпл.}	C ₁₇ H ₁₄ F ₂ N ₃ O ₄ S	63
XIII	фуран-5-іл-3-(4-карбоксифеніл)	200-203	C ₂₂ H ₁₆ FNO ₄ S	51

Таблиця 2

¹H-NMR-спектри синтезованих сполук

№ сполуки	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ δ ppm)
XI	1,36 (t, 6H, 2CH ₃), 3,69 (s, 1H, OH), 4,23 (m, 6H, -CH ₂ -), 6,58 (m, 2H, Ar-H, 1H, -CH-), 7,22 (m, 1H, Ar-H), 7,50 (m, 2H, Ar-H), 8,05 (d, 1H, Ar-H), 13,80 (s, 1H, NH)
VIII	3,65 (s, 1H, OH), 4,20 (s, 2H, -CH ₂ -), 5,35 (s, 1H, OH), 6,32 (s, 1H, -CH-), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 7,20 (m, 1H, Ar-H), 7,54 (m, 2H, Ar-H), 8,09 (d, 1H, Ar-H), 13,42 (s, 1H, NH)
VII	3,60 (s, 1H, OH), 4,24 (s, 2H, -CH ₂ -), 6,38 (s, 1H, -CH-), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 7,17 (m, 1H, Ar-H), 7,51 (m, 4H, Ar-H), 7,68 (d, 2H, Ar-H), 8,03 (d, 1H, Ar-H), 13,51 (s, 1H, NH)
IX	3,62 (s, 1H, OH), 4,21 (s, 2H, -CH ₂ -), 6,31 (s, 1H, -CH-), 6,94 (m, 1H, Ar-H), 7,12 (m, 2H, Ar-H), 7,49 (m, 3H, Ar-H), 7,68 (d, 2H, Ar-H), 8,01 (d, 1H, Ar-H), 13,46 (s, 1H, NH)
XII	3,64 (s, 1H, OH), 4,25 (s, 1H, -CH ₂ -), 6,32 (s, 1H, -CH-), 6,69 (s, 1H, Fur-H), 7,34 (m, 3H, Ar-H), 7,65 (s, 1H, Fur-H), 7,89 (d, 2H, Ar-H), 8,18 (m, 3H, Ar-H), 13,47 (s, 1H, NH)
X	3,68 (s, 1H, OH), 4,27 (s, 2H, -CH ₂ -), 6,51 (s, 1H, -CH-), 7,14 (m, 4H, Ar-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H), 8,01 (d, 1H, Ar-H), 13,59 (s, 1H, NH)

Таблиця 3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах синтезованих сполук

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	ν _{C=CH}	ν _{C-S}	ν _{OH}	ν _{Ar}
XI	3040	702	1070	1559
VIII	3033	700	1066	1521
VII	3039	695	1034	1536
IX	3010	689	1051	1590
XII	3022	697	1047	1584
X	3014	699	1054	1564

Так, у ^1H ЯМР-спектрі сполуки (VII) наявні сигнали протонів гідроксогрупи, які фіксуються у вигляді синглету, метиленової групи та метинової групи, що реєструються у вигляді синглетів при 4,21 (2H) та 6,38 (1H) відповідно, ароматичних протонів, котрі фіксуються у вигляді дублетів при 6,68 м.ч. (2H), 7,68 м.ч. (2H), 8,03 м.ч. (1H), та мультиплетів при 7,17 м.ч. (1H), 7,51 м.ч. (2H) та $-\text{NH}$ групи при 13,51 м.ч. (1H).

В ІЧ спектрі сполуки VII виявили смуги поглинання $\text{C}=\text{N}$ -груп (3039 cm^{-1}), $-\text{C}-\text{S}$ - групи (695 cm^{-1}) та смуга поглинання вільної $-\text{OH}$ групи зі значенням 1034 cm^{-1} . Ця сполука додатково характеризується смугою поглинання ковалентно зв'язаного атома Хлору при фенільному замісникові зі значенням 723 cm^{-1} .

Остаточна будова продуктів відновлення підтверджена результатами рентгеноструктурного аналізу. Метафторфенільний замісник (рис. 1) упорядкований за двома положеннями (A і B) із заселеністю A:B 80:20% унаслідок обертання навколо зв'язку $\text{C}(1)-\text{C}(12)$ і практично компланарний площині тріазолового циклу (торсійний кут $\text{N}(1)-\text{C}(1)-\text{C}(12)-\text{C}(13)$ $7.2(5)^\circ$).

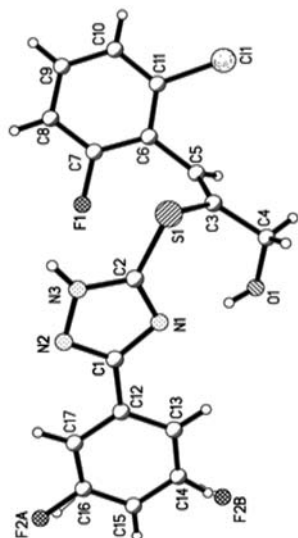


Рис. 1. Молекулярна будова 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-2-((3-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)проп-2-ен-1-олу (X).

Можна припустити, що положення замісника додатково стабілізовано атрактивними взаємодіями $\text{H}(17) \dots \text{N}(2)$ 2.62 \AA і $\text{H}(13) \dots \text{N}(1)$ 2.63 \AA (сума вандерваальсових радіусів 2.67 \AA), які некоректно розглядати як внутрішньомолекулярні водневі зв'язки внаслідок занадто малого значення кута $\text{C}-\text{H} \dots \text{N}$ (98° і 100° відповідно). Замісник при атомі Сульфуру знаходиться в $+\text{sc}$ -конформації стосовно ендоциклічного подвійного зв'язку $\text{N}(1)-\text{C}(2)$ (торсійний кут $\text{C}(3)-\text{S}(1)-\text{C}(2)-\text{N}(1)$ $41.1(3)^\circ$) і розгорнутий так, що подвійний зв'язок $\text{C}(3)-\text{C}(5)$ знаходиться в ортогональному положенні щодо зв'язку $\text{C}(2)-\text{S}(1)$ (торсійний кут $\text{C}(2)-\text{S}(1)-\text{C}(3)-\text{C}(5)$ $97.7(4)^\circ$). Імовірно, такому стану замісника сприяє утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між гідроксильною групою, що розташована ортогонально подвійного зв'язку $\text{C}(3)-\text{C}(5)$ (торсійний кут $\text{C}(5)-\text{C}(3)-\text{C}(4)-\text{O}(1)$ $-87.2(5)^\circ$) із тріазоловим циклом ($\text{O}(1)-\text{H} \dots \text{N}(1)$ $\text{H} \dots \text{N}$ 1.75 \AA $\text{OH} \dots \text{N}$ 162°). Фтор-хлор-

фенільний замісник при подвійному зв'язку $\text{C}(3)-\text{C}(5)$ помітно розгорнутий щодо неї (торсійний кут $\text{C}(3)-\text{C}(5)-\text{C}(6)-\text{C}(7)$ $-61.8(7)^\circ$). При цьому між ароматичним циклом і рештою атомів замісника при $\text{C}(2)$ виникає значне стеричне відштовхування, про що свідчать укорочені внутрішньомолекулярні контакти $\text{F}(1) \dots \text{C}(2)$ 2.97 \AA (сума вандерваальсових радіусів 3.11 \AA), $\text{F}(1) \dots \text{S}(1)$ 3.15 \AA (3.24 \AA), $\text{S}(1) \dots \text{C}(7)$ 3.45 \AA (3.55 \AA), $\text{H}(5) \dots \text{Cl}(1)$ 2.95 \AA (3.06 \AA). Можна припустити, що це відштовхування компенсується подовженням зв'язку $\text{S}(1)-\text{C}(3)$ до $1.800(4)\text{ \AA}$ в порівнянні з її середнім значенням 1.751 \AA , скрученістю подвійного зв'язку $\text{C}(3)-\text{C}(5)$ (торсійний кут $\text{S}(1)-\text{C}(3)-\text{C}(5)-\text{C}(6)$ $10.2(7)^\circ$ і збільшенням валентного кута $\text{C}(3)-\text{C}(5)-\text{C}(6)$ до $129.9(4)^\circ$. У кристалі сполуки X молекули утворюють нескінченні ланцюжки (рис. 2) уздовж кристалографічного напрямку за рахунок утворення міжмолекулярного водневого зв'язку $\text{N}(3)-\text{H} \dots \text{O}(1)$ ($x-1, y, z$) $\text{H} \dots \text{O}$ 1.78 \AA $\text{NH} \dots \text{O}$ 167° . Також у кристалі виявили міжмолекулярний водневий зв'язок $\text{C}(4)-\text{H}(4b) \dots \text{F}(2a)$ ($1+x, y, 1+z$) $\text{H} \dots \text{F}$ 2.44 \AA $\text{CH} \dots \text{F}$ 142° .

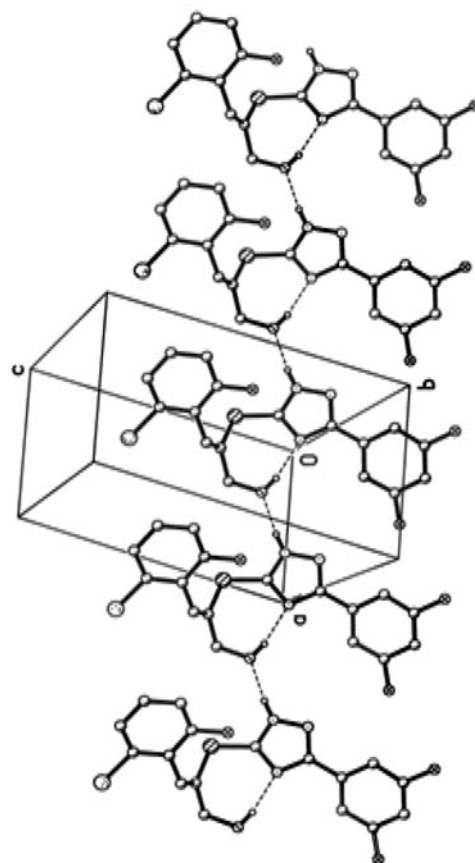


Рис. 2. Упаковка молекул у кристалі 3-(2-хлор-6-фторфеніл)-2-((3-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)проп-2-ен-1-олу (X).

Висновки

Уперше дослідили реакції відновлення 5-ілідентіазоло-[3,2-в]-1,2,4-тріазол-6-(5H)-онів натрій боргідридом. Виявили, що реакція відбувається з руйнуванням фрагмента ядра тіазолу-1,2,4-тріазолу та утворенням відповідних ненасичених спиртів. Будову й індивідуальність молекул, що одержали, довели сучасними фізико-хімічними методами аналізу. Остаточну будову продуктів відновлення підтвердили рентгеноструктурним аналізом.

Список літератури

1. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є.С. Пругло, І.М. Білай, А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2010. – №1(10). – С. 61–65.
2. Використання похідних 1,2,4-тріазолу з метою вакцинопрофілактики парвовірусної інфекції та чуми у собак / О.В. Іліна, Л.І. Пархоменко, В.В. Парченко та ін. // Сучасні проблеми та шляхи їх вирішення в науці, транспорті, виробництві і навчанні. – Одеса, 2010. – С. 85–92.
3. Вивчення впливу на функції нирок S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тіонів / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Б.П. Зоря // Запорозький медичний журнал. – 2007. – №6. – С. 117–119.
4. Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу / І.М. Білай, А.Ю. Галушко, І.В. Гнітко та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2013. – №1(11). – С. 15–17.
5. Нейропротекторна активність S-похідних 1,2,4-тріазолу / Р.О. Щербина, В.В. Парченко, С.В. Павлов та ін. // Запорозький медичний журнал. – 2011. – №13(1). – С. 94–97.
6. Николин Я.В. 1,1-дигідрополифтороалкілсульфони в синтезах фторовмісних гетероциклічних сполук : Дис... канд. хім. наук: 02.00.03 / Николин Ярема Володимирович ; НАН України, Інститут органічної хімії. – К., 2002. – 139 арк.
7. Парченко В.В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №3. – С. 42–48.
8. Патент UA 75996, 2012. Похідні 1,2,4-тріазолів, що проявляють анальгетичну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, Є.С. Пругло та ін.
9. Патент UA 77604, 2013. Похідні 1,2,4-тріазолів, що проявляють актопротекторну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, Є.С. Пругло та ін.
10. Пошук біологічно активних сполук серед S-заміщених 5-R-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тіону / С.М. Куліш, В.В. Парченко, О.А. Кремзер та ін. // Сьогодні та майбутнє фармації. – Х., 2008. – С. 56.

References

1. Pruhlo, E. S., Bilai, I. M., Kaplaushenko, A. H., Parchenko, V. V., Hotsulia, A. S., & Hotsulia, T. S. (2010). Antyoksydantna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu pry eksperymentalni hiperlipidemii [Antioxidant activity of some 1,2,4-triazoles derivatives in experimental hyperlipidemia]. *Farmatsevychnyi chasopys*, 1(10), 61–65. [in Ukrainian].
2. Pina, O. V., Parkhomenko, L. I., Parchenko, V. V., Kaplaushenko, A. H., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2010). Vykorystannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu z metoiu

- vaktsynoprofilaktyky parvovirusnoi infektsii ta chumy u sobak [The use of 1,2,4-triazoles derivatives on dog with the purpose of immunoprophylaxis of parovirus infection and plague]. *Suchasni problemy ta shliakhy yikh vyrishennia v nauzi, transporti, vyrobnytstvi i navchanni*. Odessa. [in Ukrainian].
3. Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., Knysh, E. H., Zoria B. P. (2007). Vyvchennia vplyvu na funktsii nirok S-pokhidnykh 5-(furan-2-il)-4-R1-1,2,4-triazol-3-tioniv [The study of 5-(furfurane-2-il)-4-R1-1,2,4-triazoles-3-thion S-derivates influence on the buds function]. *Zaporozhskij medycinskij zhurnal*, 6, 117–119. [in Ukrainian].
4. Bilai, I. M., Halushko, A. Yu., Hnitko, I. V., Pruhlo, E. S., Kaplaushenko, A. H., Parchenko, V. V., et al. (2013). Hipolipidemichna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu [The hpolipidemic study of 5-(furfurane-2-il)-4-R1-1,2,4-triazoles-3-thion S-derivates influence on the buds function]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medycnoi nauky i praktyky*, 1(11), 15–17. [in Ukrainian].
5. Shcherbina, R. O., Parchenko, V. V., Pavlov, S. V., Panasenko, O. I., Knysh, E. H., & Belienichev, I. F. (2011). Neuroprotektivna aktyvnist S-pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Gypolipidemic activity of some 1,2,4-triazoles derivatives]. *Zaporozhskij medycinskij zhurnal*, 13(1), 94–97. [in Ukrainian].
6. Nikolin E. V. (2002). 1,1-Dyhidropolifloralkilsylfony v syntezyakh fluorvmisnykh heterotsyklichnykh spolk [1,1-Dihydropolyfluoroalkylsulfones in the syntheses of fluorocontaining heterocyclic compounds]. Candidate's thesis. Kyiv. [in Ukrainian].
7. Parchenko, V. V. (2012). Novi S-pokhidni 1,2,4-triazolu, yak potentsiini oryhinalni vitchyzniani veterynarni likarski zasoby [New 1,2,4-triazoles S-derivates, as potential original domestic veterinary medications]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3, 42–48. [in Ukrainian].
8. Knysh, E. H., Panasenko, O. I., Pruhlo, E. S., Safonov, A. A., Shcherbina, R. O., Odyntsova, V. M., et al. (2012). *Pokhidni 1,2,4-triazoliv, shcho proiavliaiut analgetychnu aktyvnist* [1,2,4-triazoles derivatives, that show analgetic activity]. Patent UA 75996, 2012. [in Ukrainian].
9. Knysh, E. H., Panasenko, O. I., Pruhlo, E. S., Safonov, A. A., Shcherbina, R. O., Odyntsova, V. M., et al. (2013). *Pokhidna 1,2,4-triazolu, yaka proiavliaie aktoprotektornu aktyvnist* [1,2,4-triazoles derivate, which show actoprotective activity]. Patent UA 77604, 2013. [in Ukrainian].
10. Kulish, S. M., Parchenko, V. V., Kremzer, O. A., Kaplaushenko, A. H., Hotsulia, A. S., Bihdan, O. A., & Kaplaushenko, T. M. (2008). Poshuk biolohichno aktyvnykh spolk sered S-zamishchenykh 5-R-4-R1-1,2,4-triazol-3-tionu [The search of biologically active compounds among 5-R-4-R1-1,2,4-triazol-3-thions S-derivates]. *Sohodennia ta maibutnie farmatsii*. Kharkiv. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Бігдан О.А., аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: abigdan@mail.ru.

Панасенко О.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш Є.Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Сведения об авторах:

Бигдан А.А., аспирант каф. токсикологической и неорганической химии, Запорозький государственный медицинский университет, E-mail: abigdan@mail.ru.

Панасенко А.И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорозький государственный медицинский университет.

Кныш Е.Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорозький государственный медицинский университет.

Information about authors:

Bigdan O.A., Postgraduate of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: abigdan@mail.ru.

Panasenko O.I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Knysh Ye.G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 21.10.2014 р.