

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет  
Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ГЛАЗУНОВА ТЕТЯНА ВІКТОРОВНА

УДК: 547.792'588.057.03/.04-116

## ДИСЕРТАЦІЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ СИНТЕТИЧНИХ, ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І БІОЛОГІЧНИХ  
ВЛАСТИВОСТЕЙ 4-АМІНО-5-R-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Т. В. Глазунова

Науковий керівник Панасенко Олександр Іванович, доктор фармацевтичних наук, професор

Запоріжжя – 2020

## АНОТАЦІЯ

*Глазунова Т. В.* Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-*R*-1,2,4-триазол-3-тіолу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» (226 – Фармація, промислова фармація). – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запорізький державний медичний університет, МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота присвячена пошуку нових ефективних безпечних сполук серед похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів з потенційною протимікробною, протигрибковою, актопротекторною, антипіретичною активністю; встановленню певних залежностей «хімічна структура – біологічна дія» та рекомендаціям стосовно подальших досліджень для сполук-лідерів вищевказаного ряду.

Одним з напрямків пошуку нових лікарських препаратів є синтез біологічно активних речовин на основі гетероциклічних сполук, які є субстанціями багатьох лікарських засобів. Серед гетероциклічних систем широко відомі похідні 1,2,4-триазолу, які застосовуються як високоефективні протигрибкові засоби – флуконазол, ітраконазол; противірусні засоби – рибавірин; протипухлинні засоби – летрозол. У похідних 1,2,4-триазолу виявлено деякі інші види біологічної активності: антибактеріальна, аналептична, анксиолітична, антидепресивна. Проте, незважаючи на велику кількість досліджень та опублікованих праць щодо синтезу та фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу, подальший пошук біологічно активних сполук в даному ряді речовин є актуальним та заслуговує уваги науковців.

В експериментальній хімічній частині в якості вихідної речовини був обраний 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол, який був ресинтезований нагріванням тіокарбогідразиду з ацетатною кислотою.

В подальшому було проведено синтез 4-(ариліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолів взаємодією 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів з ароматичними альдегідами в середовищі ацетатної кислоти. Відомо, що утворення основ Шифа каталізується кислотами. Оскільки реакцію проводили в ацетатній кислоті, то в додаванні каталізатора не було необхідності.

Наступним етапом роботи було відновлення синтезованих іліденамінів. Встановлено, що при додаванні подвійної кількості натрію борогідриду до 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів в середовищі пропанолу-2 проходить відновлення іміно-групи до вторинного аміну.

Синтез 5-метил-3-алкілтіо-*N*-(4-нітробензіліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-амінів здійснювали алкілуванням 3-метил-4-(4-нітробензіліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу галогеналканами в середовищі пропанолу-2 в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду. Як алкілюючі агенти були вибрані 1-бромметан, 1-брометан, 1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромпентан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан або 1-бромдекан. Для підтвердження будови синтезованих сполує проведено зустрічний синтез. Як вихідний продукт використовували 3-алкілтіо-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-аміни, які при взаємодії з альдегідами в ацетатній кислоті утворюють 5-метил-3-алкілтіо-*N*-(4-нітробензіліденаміно)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-аміни.

Проведені квантово-хімічні розрахунки направленості термодинамічного вигідного утворення *N*-(3-(алкілтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанамінів через стадію алкілування вихідного тіону та синтезу іміну. Знайдені перехідні стани інтермедіати комплекси продуктів реакцій, системи реагентів та їх термодинамічні характеристики. Розрахований енергетичний профіль реакцій та визначено, що найбільш оптимальним є шлях алкілування бутилбромідом вихідного тіону, а встановлена енергія активації

даної реакції в 1,56 разів менше в порівнянні зі стадією взаємодії 3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну з 4-нітробензальдегідом.

В подальшому вивчалась реакція 3-метил-4-(3-бромо-4-флуоробензил)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу з галогеналканами в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду, при цьому синтезовано ряд *N*-(3-бромо-4-флуоробензил)-3-((*R*)тіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів.

Наступним кроком було дослідження взаємодії 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та дигалогенпропану в пропанолі-2 в присутності подвійної кількості калію гідроксиду, в результаті чого був синтезований 5,5'-(пропан-1,3-диіл,біс(сульфандиіл))біс(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-амін), який при взаємодії з ароматичними альдегідами утворює *N,N'*-((пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3,4-диіл))біс1-метаніміни).

Літературні джерела свідчать, що похідні гетерилкарбонових кислот, в тому числі і 1,2,4-триазол-5-ілітіоацетатні кислоти та їх солі проявляють високу біологічну активність. Тому для подальших досліджень була обрана 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойна кислота.

Солі із органічними амінами (метиламін, етиламін, диметиламін, диетиламін, пропіламін, третбутиламін, моноетаноламін, піперидин, морфолін, 2-метилпіперидин, 1-метилморфолін) та неорганічними основами ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ ) були отримані взаємодією 2-(((3-меркапто-5-метил-4-*H*-1,2,4-триазол-іл)іміно)метил)бензойної кислоти із відповідними амінами або основами. Солі магнію, кальцію, феруму та купруму отримували реакцією обміну між калієвою або натрієвою сіллю 2-((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти із кальцій хлоридом, магній сульфатом, купрум (II) сульфатом, ферум (III) хлоридом.

Синтезовані також 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти взаємодією відповідного 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолу з хлорацетатною кислотою при нетривалому кип'ятінні у воді в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду. Для фармакологічних досліджень синтезовані солі зетиламіном та морфоліном.

Визначені константи іонізації (pKa) 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.

В подальшому була вивчена гетероциклізація 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол із кислотами, що призводить до утворення 3-метил-6-*R*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів взаємодією вихідного тіону із відповідними кислотами у присутності надлишку оксид-трихлориду фосфору.

Для фармакологічних досліджень викликає зацікавленність такий клас сполук, як основи Маніха. Тому, доцільно було синтезувати 4-(ариліденаміно)-5метил-2-(морфолінометил)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіонів. У класичному варіанті реакція Манніха трикомпонентна конденсація, у якій беруть участь імін, формальдегід та вторинний амін в умовах кислотного каталізу.

Будову синтезованих сполук встановлено за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (ІЧ- та <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, мас-спектрометрія).

Вивчення біологічної дії проводилося на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології (зав. каф. д. мед. н., проф. Камишний О. М.), кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації (зав. каф. д. мед. н., проф. Білай І. М.) Запорізького державного медичного університету, а також за участю Інститута олійних культур Національної академії аграрних наук України.

За результатами комп'ютерного прогнозування PASS Online була встановлена можлива ймовірність прояву у нових синтезованих речовин протимікробної, протигрибкової, рістстимулюючої, актопротекторної та антиоксидантної дії. Тому проведено вивчення можливої указаної біологічної дії синтезованих сполук, а також їх гострої токсичності та потенціювання дії барбітуратів.

За результатами проведених досліджень були встановлені певні закономірності залежності «хімічна структура – біологічна дія».

Встановлено, що LD<sub>50</sub> синтезованих сполук знаходиться в межах від 209 до 1210 мг/кг. За класифікацією К. К. Сидорова ці сполуки належать до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

Найменш токсичним класом речовин виявились солі 2-((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти. Гостра токсичність цих сполук знаходиться в межах 386-1210 мг/кг.

Протимікробна дія найбільш виражена у бензиліденгідразидів 4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіону, які мають в бензиліденовому фрагменті молекули такі замісники, як флуор, хлор та нітрогрупу, або залишок 5-нітрофурану.

Найбільш виражену протимікробну дію мають солі з лужними та лужноземельними металами.

2-((4-Аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота не проявляє актопротекторної активності. При цьому перехід до солей амонія та 2-гідроксиетанамонія супроводжується значним підвищенням актопротекторної активності;

«Сполука-лідер» 2-гідроксиетанамоній 2-((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетат, яка проявляє актопротекторну та рістстимулюючу дію, є малотоксичною, добре розчиняється в воді та має просту методику одержання, рекомендована для подальших досліджень. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект МКЯ.

*Ключові слова:* синтез, фізико-хімічні властивості, біологічна активність, 1,2,4-тріазол.

## ANNOTATION

*Glazunova T. V.* Investigation of synthetic, physicochemical and biological properties of 4-amino-5-R-1,2,4-triazole-3-thiol. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the Degree of PhD in Pharmacy, speciality 15.00.02 «Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy» (226 – Pharmacy, industrial pharmacy). – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The dissertation is devoted to the search for new effective safe compounds among derivatives of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiols with potential antimicrobial, antifungal, actoprotective, antipyretic activity; establishing certain dependencies «chemical structure – biological action» and recommendations for further research for compounds-leaders of the above series.

One of the areas of search for new drugs is the synthesis of biologically active substances based on heterocyclic compounds, which are substances of many drugs. Among heterocyclic systems, 1,2,4-triazole derivatives are widely known, which are used as highly effective antifungal agents – fluconazole, itraconazole; antiviral drugs - ribavirin; antitumor drugs - letrozole. Some other types of biological activity have been detected in 1,2,4-triazole derivatives: antibacterial, analeptic, anxiolytic, antidepressant. However, despite the large number of studies and published works on the synthesis and physicochemical and biological properties of 1,2,4-triazole derivatives, further search for biologically active compounds in this series of substances is relevant and deserves the attention of scientists.

In the experimental chemical part, 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol was selected as the starting material, which was resynthesized by heating thiocarbohydrazide with acetic acid.

In the future, was held synthesis of 4-(as *ylidenamino*)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiols reacting 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiols with aromatic aldehydes in acetic acid. It is known, that the formation of foundations Schiff catalyzed by acids. Because the reaction was carried out in acetic acid, then in adding the catalyst not been necessary.

The next stage of work was the restoration of synthesized *ylidenaminiv*. It is established, that with the addition of double quantity of sodium borohydride to

4-(*R*-ilidenamino)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol in an environment propanol-2 is recovery imino groups to secondary amine.

The synthesis of 5-methyl-3-alkylthio-*N*-(4-nitrobenzylideneamino)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amines was carried out by alkylation of 3-methyl-4-(4-nitrobenzylideneamino)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thiol with haloalkanes in propanol-2 medium, in the presence of an equivalent amount of potassium hydroxide. As alkylating agents are selected 1 brommetan, 1 brometan, 1 brompropan, 1 brombutan, 1 brompentan, 1 bromheksan, 1 bromheptan, 1 bromoktan, 1 bromnonan or 1 bromdekan. To confirm the structure of the synthesized compounds, a counter-synthesis was performed. As starting product used 3 alkyl thio-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-4-amine and how and when interaction with the aldehyde and the city and in the acetic acid form a UT 5-methyl-3-alkilltio-*N*-(4-nitrobenzylideneamino)-4*H*-1,2,4-trisol-4-amine.

Quantum chemical calculations of the direction of thermodynamically beneficial formation of *N*-(3-(alkylthio)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)-1-(4-nitrophenyl) methanamines through the stage of alkylation of the original thione and imine synthesis. The transition states of intermediates, complexes of reaction products, reagent systems and their thermodynamic characteristics are found. The energy profile of the reactions was calculated and it was determined that the most optimal way of alkylation with butyl bromide of the starting thione, and the established activation energy of this reaction is 1.56 times less compared to the interaction stage of 3-(butylthio)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-4-amine with 4-nitrobenzaldehyde.

Subsequently, the reaction of 3-methyl-4-(3-bromo-4-fluorobenzyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol with haloalkanes in the presence of an equivalent amount of potassium hydroxide was studied, and a number of *N*-(3-bromo-4-fluorobenz and 1)-3-((*R*)thio)-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-4-amines.

The next step was to study the interaction of 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol and dihalopropane in propanol-2 in the presence of twice the amount of potassium hydroxide, resulting in the synthesis of 5,5'-(propane-1,3-diyl, bis (sulfanediyl)) bis (3-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-4-amine), which upon interaction with



aromatic aldehydes forms N , N '- ((propane-1,3-diylbis (sulfandyl)) bis (5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3,4-diyl)) bis1-methanimines).

Literature sources indicate that derivatives of heteroxycarboxylic acids, including 1,2,4-triazole-5-ylthioacetic acids and their salts show high biological activity. Therefore, 2-((3-mercapto-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl) imino) methyl) benzoic acid was selected for further studies.

Compounds with organic amines (methylamine, ethylamine, dimethylamine, diethylamine, propylamine, tert-butylamine, monoethanolamine, piperidine, morpholine, 2-methylpiperidine, 1-methylmorpholine) and inorganic bases (NH<sub>4</sub>OH, NaOH, KOH) were obtained by the interaction of 2-((3-mercapto-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-yl) imino) methyl) benzoic acid with the corresponding amines or bases. Salts of magnesium, calcium, iron and copper were obtained by the exchange reaction between potassium or sodium salt of 2-((4-amino-3-(4-*tert*-butylphenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl) thio) acetic acid with calcium chloride, magnesium sulfate, copper (II) sulfate, iron (III) chloride.

Compounds synthesized as 2-((arylidenamino)-3-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl) thio) acetic acid by reaction of the corresponding 4-(*R*-ilydenamino)-5-methyl-4*N*-1,2,4-triazol-3-thiol with chloroacetic acid by brief boiling in water in the presence of an equivalent amount of potassium hydroxide. For pharmacological studies, salts were synthesized with zetylamine and morpholine.

The ionization constants of (pK<sub>a</sub>) 2-((arylidenamino)-3-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl) thio) acetic acids were determined.

Further been studied heterocyclization 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol with acids, leading to the formation of 3-methyl-6-*R*-[1,2,4] triazole at [3,4-*b*] [1,3,4] thiadiazoles by the interaction of the starting thion with the corresponding acids in the presence of excess phosphorus oxide trichloride .

For pharmacological research is zatsikavlennist this class of compounds as bases Manihi. Therefore, it was advisable to synthesize 4-(arylidenamino)-5methyl-2-(morpholinomethyl)-2,4-dihydro-1,2,4-triazol-3-thione. In the classic version reaction

Mannich three-component condensation, which involved imines, formaldehyde and secondary amine in conditions of acid catalysis.

The structure of the synthesized compounds determined by using modern instrumental methods of analysis (IR and <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy, elemental analysis, mass spectrum measurement by).

The study of biological action was conducted at the Department of Microbiology, Virology and Immunology (Head of the Department of Medical Sciences, Prof. O. M. Kamyshny), Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and Management and Economics of Pharmacy (Head of the Department of Medical Sciences). Prof. Bilay IM) of Zaporizhia State Medical University, as well as with the participation of the Institute of Oilseeds of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine.

The results of computer prediction PASS Online was established possible probability of manifestation of new synthesized substances antimicrobial, antifungal, riststymulyuyuchoyi, act protective and antioxidant action. Therefore, we carried out the study of possible specified biological action of the synthesized compounds, as well as their acute toxicity and potentiating the action of barbiturates.

According to the results of the research, certain regularities of the dependence «chemical structure – biological action» were established .

It is established, that the LD<sub>50</sub> synthesized compounds stored within from 209 to 1210 mg/kg. According to the classification of KK Sidorov, these compounds belong to the IV class of toxicity (low-toxic substances).

The least toxic class of substances were salts of 2-((4-amino-3-(4-*tert*-butylphenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl) thio) acetic acid. Acute toxicity of these compounds is in the range of 386-1210 mg/kg.

Antimicrobial effect most pronounced in benzylidenhidrazydiv 4-amino-3-(4-*tert*-butylfenil)-1*H*-1,2,4-triazoles-5-thione, which have a benzylidenovomu fragment molecules such substituents as fluorine, chlorine and nitro, or a residue of 5-nitrofurán.

Salts with alkali and alkaline earth metals have the most pronounced antimicrobial action.

2-((4-Amino-3-(4-*tert*-butylphenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-5-yl) thio) acetic acid does not show actoprotective activity. With this transition to salts of ammonium and 2 hidroksyetanamoniya accompanied by a significant rise in act protective activity.

«Compound-leader» hidroksyetanamoniya 2,2-((4-amino-3-(4-*tert*-butylfenil)-4*H*-1,2,4-triazoles-5-yl) thio) acetate, which manifests act protective and riststymulyuyuchu action, is low-toxic, soluble in water and has a simple method of preparation, recommended for further research. A MCY project has been developed and approved for this substance.

*Key words:* synthesis, physicochemical properties, biological activity, 1,2,4-triazole.

#### *Список публікацій здобувача*

1. Гостра токсичність і залежність «структура-дія» 4-(*R*-бензиліден-аміно)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіонів / Т. В. Кравченко, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 2 (14). С. 152–155. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

2. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Analgesic activity of 4-amino-5-methyl-1,2,4-triazol-3-thiones. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 3 (28). С. 292–295. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

3. Kravchenko T. V. The search for new 4-amino-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity. *Запорозж. мед. журн.* 2018. Т. 20 № 3 (108). С. 421–424.

4. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Antipyretic activity of the new 2-(((3-mercapto-5-methyl-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-5-*R*-

benzoates. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 5 (15). P. 51-54. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

5. Tetiana V. Hlazunova, Olexandr I. Panasenko, Yevhen G. Knysh. The synthesis of 3-methyl-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020. Vol. 18, Iss. 2 (70). P. 40-43. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

6. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Actoprotector activity of 4-R-(ilidenamino)-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols / *Science Review*. 2019. № 9 (26). P. 23-26. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

7. Пат. на корисну модель 120538 Україна, МПК (2017.01) C07D 249/00, А61К 31/41. 4-((4-Метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє актопротекторну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов, Т. В. Кравченко ; № u201508833 ; заявл. 25.04.17 ; опубл. 10.11.17. Бюл. № 21. (Особистий внесок – проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).

8. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-(2-(R-іліден)-гідразиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів та їх похідних / Кравченко Т. В., Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, 13-16 верес. 2016 р. Х., 2016. С. 32. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

9. Кравченко Т. В., Книш Є. Г. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу.

*Здобутки теоретичної медицини в практику охорони здоров'я* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції, 23-24 берез. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 4. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

10. Kravchenko T. V. Biological activity of 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thione derivatives. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики* : зб. тез наук. робіт учасників Міжнар. наук.-практ. конференції, 21-22 груд. 2018 р. Л., 2018. С. 106-107.

11. Кравченко Т. В. Вивчення діуретичної активності 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіону. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конференції (до 50-річчя заснування ЗДМУ), 18-25 квіт. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 156.

12. Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез в ряду нових N-(3-бромо-4-флуоробензиліден)-5-метил-3-(R-тіо)-4H-1,2,4-триазол-4-амінів. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар.наук.-практ. конференції, 14-15 берез. 2019 р. Х., 2019. С. 155. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ .....	17
ВСТУП .....	18
РОЗДІЛ 1 МЕТОДИ СИНТЕЗУ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4-АМІНО- ТА 4-ІЛІДЕНАМІНО-1,2,4- ТРИАЗОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	24
1.1 Синтез похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу.....	24
1.2 Реакції 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів, які перебігають за участю тіогрупи.....	28
1.3 Реакції 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолів, які перебігають за участю аміногрупи.....	34
1.4 Гетероциклізація похідних 3 <i>R</i> -4 <i>H</i> -4-аміно-1,2,4-триазол-5- тіолів.....	36
1.5 Біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу.....	45
РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИ- ВОСТІ 4-(ІЛІДЕНАМІНО)-5-МЕТИЛ-4 <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ.....	49
2.1 Синтез 4-( <i>R</i> -іліденаміно)-5-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-трізол-3-тіолів....	49
2.2 Синтез 4-(арилметиламіно)-5-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3- тіолів.....	52
2.3 Синтез 5-метил-3-алкіллітіо- <i>N</i> -(4-нітробензіліденаміно)-4 <i>H</i> - 1,2,4-триазол-4-амінів.....	55
2.4 Синтез <i>N</i> -(3-бромо-4-флуоробензил)-3-(( <i>R</i> )тіо)-5-метил-4 <i>H</i> - 1,2,4-триазол-4-амінів.....	66
2.5 Синтез 5,5'-(пропан-1,3-диіл,біс(сульфандиіл))біс(3-метил- 4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-4-аміну) та <i>N,N'</i> -((пропан-1,3-диілбіс(сульфан- диіл))біс(5-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3,4-диіл))біс1-метанімінів)...	69
2.6 Опис експериментів .....	72
ВИСНОВКИ.....	76

РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ 2-(((3-МЕРКАПТО-5-МЕТИЛ-4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ІЛ)ІМІНО)МЕТИЛ)БЕНЗОЙНОЇ, 2-((4-АМІНО)-5- <i>R</i> -4- <i>H</i> -1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ. СИНТЕЗ ОСНОВ МАННІХА ТА 3-МЕТИЛ-6- <i>R</i> -[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4- <i>b</i> ][1,3,4]ТІАДІАЗОЛІВ.....	78
3.1 Синтез 2-(((3-меркапто-5-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-4-іл)іміно)-метил)бензойної кислоти та її солей.....	78
3.1.1 Синтез солей 2-(((5-меркапто-3-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти з неорганічними основами.....	78
3.1.2 Солі 2-(((5-меркапто-3-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти з органічними основами.....	80
3.2 Синтез 2-((4-аміно)-5- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей.....	84
3.2.1 Синтез 2-((4-аміно)-5- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.....	84
3.2.2 Визначення констант іонізації (рК <sub>а</sub> ) 2-((4-аміно)-5- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (3.21-3.26).....	86
3.3 Синтез солей 2-((ариліденаміно)-3-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.....	89
3.4 Синтез 3-метил-6- <i>R</i> -[1,2,4]триазоло[3,4- <i>b</i> ][1,3,4]тіадіазолів...	93
3.5 Синтез основ Манніха.....	97
3.6 Опис експериментів.....	99
ВИСНОВКИ.....	104
РОЗДІЛ 4 БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК.....	106
4.1 Аналіз залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою похідних 1,2,4-триазолу.....	106
4.2 Протимікробна та протигрибкова активність похідних 4-аміно-5-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолу.....	107
4.3 Гостра токсичність похідних 4-аміно-5- <i>R</i> -4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-	

	16
тіолу.....	118
4.4 Пошук нових діуретичних речовин серед похідних 4-аміно-5-метил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тіону.....	119
4.5 Антипіритична активність похідних 1,2,4-триазолу.....	127
4.6 Обговорення аналгетичної активності синтезованих сполук...	129
4.7 Обговорення актопротекторної активності синтезованих сполук.....	130
ВИСНОВКИ.....	133
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	135
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	139
ДОДАТКИ.....	168



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- ДФУ – Державна Фармакопея України;
- ІЧ – інфрачервоний;
- МІК – мінімальна інгібуюча концентрація;
- МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація;
- МФцК – мінімальна фунгіцидна концентрація;
- М.ч. – масова частка;
- ПМР – протонний магнітний резонанс;
- УФ – ультрафіолетовий;
- ЯМР – ядерний магнітний резонанс.

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження**

Незважаючи на досить широкий асортимент лікарських засобів на фармацевтичному ринку, не можна вважати повністю вирішеною проблему по створенню лікарських препаратів для боротьби з такими захворюваннями, як патології серцево-судинної системи, запальні процеси, для боротьби з мікробними, грибковими і вірусними інфекціями та іншими хворобами. Тому пошук нових лікарських засобів є актуальним.

Розробка нових лікарських засобів здійснюється в напрямках пошуку і синтезу принципово нових біологічно активних молекул, синтетичної модифікації існуючих біологічно активних молекул, а також створення нових комбінацій існуючих субстанцій. Пошук і синтез нових молекул, промислове виробництво та реєстрація лікарських засобів на основі нових активних фармацевтичних інгредієнтів і введення їх у стандарти лікування потребує значних фінансових затрат та часу, тому розвиток цього напрямку здійснюється завдяки участі великих транснаціональних фармацевтичних корпорацій – «великої фарми».

Пошук фармакологічно активних агентів серед похідних 1,2,4-триазолу відображено в роботах Є. Г. Книша, О. І. Панасенка, С. І. Коваленка, M. Lang, Philip N. Edwards та ін. Але в літературі практично відсутні відомості стосовно дослідження синтетичних та біологічних властивостей N- та S-заміщених 5-метил-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу, серед яких можуть бути знайдені речовини, що стануть основою для створення нових оригінальних лікарських засобів.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету за темою «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу» (номер державної реєстрації 0109U003987). Дисертантом особисто проведено синтез, вивчені

фізико-хімічні та біологічні властивості N- та S-заміщених 5-метил-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу і продуктів їх хімічних перетворень.

### **Мета і завдання дослідження**

Основною метою роботи є пошук нових малотоксичних та високоефективних сполук з потенційною діуретичною, аналгетичною, антипіретичною, актопротекторною та іншими видами фармакологічної активності серед похідних N- та S-заміщених 5-метил-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу, встановлення закономірностей зв'язку між хімічною будовою і біологічною дією.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- розробити препаративні методи синтезу 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів, 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів. Вивчити алкілювання галогеналканами 5-метил-3-тіо-N-(4-нітробензіліденаміно)-4*H*-1,2,4-трізол-4-амінів та N-(3-бромо-4-флуоробензил)-3-(тіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-амінів;
- вивчити взаємодію 4-(аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів з дигалогеналканами та ароматичними альдегідами;
- синтезувати 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)іміно)-метил)бензойну кислоту та її солі з неорганічними та органічними основами;
- розробити синтез 2-((4-аміно)-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей. Вивчити константи іонізації (рKa) 2-((4-аміно)-5-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот;
- провести прогнозування видів біологічної активності синтезованих сполук, вивчити гостру токсичність, протимікробну та протигрибкову, діуретичну, антипіретичну, аналгетичну, актопротекторну активності та встановити можливі залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою похідних 1,2,4-тріазолу;
- для синтезованих сполук встановити фізико-хімічні константи, будову підтвердити за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (ІЧ-, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія,

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

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

*Об'єкт дослідження:* методи синтезу, дослідження реакційної здатності, хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та продуктів їх хімічних перетворень.

*Предмет дослідження:* похідні 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та продукти їх хімічних перетворень.

### **Методи дослідження**

Для одержання потенційно біологічно активних сполук застосовували методи органічного синтезу; структуру синтезованих речовин встановлювали за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (ІЧ-, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, ВЕРХ); для відбору речовин для дослідження біологічної активності застосовували PASS-скринінг, комп'ютерний метод QSAR-аналізу; біологічну активність встановлювали: гостру токсичність – табличним експрес-методом В. Б. Прозоровського, протимікробну та протигрибкову дію – методом серійних розведень, актопротерну активність – методом примусового плавання, діуретичну активність – методом Берхіна, антипіретичну активність – на експериментальній моделі лихоманки, анальгетичну активність – за встановленням порогу больової чутливості на моделі «гаряча пластина».

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше досліджені реакції відновлення 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів за допомогою натрій борогідриду.

Встановлено, що взаємодія 5-метил-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли із ароматичними кислотами та оксид-трихлоридом фосфору приводить до утворення відповідних 3-(метил)-6-(*R*)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів.

Проведено синтез 2-(((3-меркапто-5-метил-4-Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти та її солей неорганічними та органічними основами, а також синтез 2-((4-аміно)-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей. Встановлено константи іонізації (рКа) 2-((4-аміно)-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот.

Будова та індивідуальність отриманих сполук у всіх випадках підтверджена комплексом сучасних інструментальних методів аналізу (ІЧ- та <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, хромато-мас-спектрометрія).

В результаті даного дослідження було синтезовано 100 сполук, досліджено біологічну дію 89 синтезованих сполук (гостра токсичність, протимікробна та протигрибкова, діуретична, антипіретична, анальгетична та актопротекторна активності), серед яких виявлено ряд активних сполук. Сформульовано певні залежності «хімічна структура – біологічна дія».

Для подальших фармакологічних досліджень рекомендовано «сполуку-лідер» 4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє акторотекторну, діуретичну та анальгетичну активність є малотоксичним, розчиняється в воді та має просту методику одержання. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель № 120538.

### **Практичне значення отриманих результатів**

У ході дослідження похідних 5-метил-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів отримано результати, які дозволили зробити висновок щодо певних залежностей «хімічна структура – біологічна дія». Дана закономірність може бути корисною для подальшого цілеспрямованого синтезу.

Результати хімічних модифікацій, біологічних досліджень та встановлені закономірності «хімічна структура – біологічна дія» впроваджено в науково-педагогічний процес ряду медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти України: кафедри фізколоїдної хімії, кафедри фармакології та медичної

рецептури з курсом нормальної фізіології, кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету; кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, кафедри технології фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету; кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Ґрунтуючись на результатах вищезазначених досліджень, для поглиблених доклінічних випробувань було рекомендовано 4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє акторотекторну, діуретичну та аналгетичну активність, є малотоксичним, розчиняється в воді та має просту методику одержання. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу.

#### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійно завершеною працею, яка містить авторську точку зору стосовно методик цілеспрямованого синтезу нових похідних 1,2,4-триазолу та подальшого пошуку серед них перспективних біологічно активних сполук.

Під час роботи над дисертацією здобувачем особисто здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано та систематизовано літературні дані, заплановано та виконано експериментальну частину та цілеспрямований синтез, встановлено хімічну структуру синтезованих сполук, проведено інтерпретацію отриманих даних відносно біологічної активності похідних 5-метил-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів.

Постановка мети, завдань, узагальнення результатів, формулювання основних положень та висновків здійснено за участю наукового керівника. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проводилися дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих речовин.

### **Апробація результатів дисертації**

Матеріали дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на VIII Національному з'їзді фармацевтів України (Харків, 2016), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки теоретичної медицини в практику охорони здоров'я» (Запоріжжя, 2017), III Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2018), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 2018), III Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2019).

### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, у тому числі 6 наукових статей у фахових виданнях України, з яких 5 включено до наукометричних баз, 1 патент України на корисну модель, 5 тез доповідей.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту складає 122 сторінки), складається з анотації, вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел та 3 додатків (12 актів впровадження). Робота проілюстрована 23 таблицями, 50 рисунками. Список використаних джерел містить 245 найменувань, з них кирилицею – 123 та латиницею – 122.

РОЗДІЛ 1  
МЕТОДИ СИНТЕЗУ ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ  
ПОХІДНИХ 4-АМІНО- ТА 4-ІЛІДЕНАМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

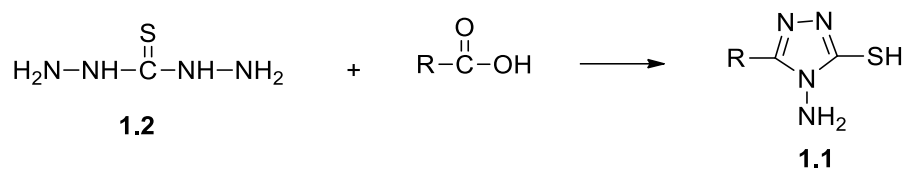
Останнім часом фармацевтична та агрохімічна галузі приділяли увагу синтезу гетероциклічних систем з високим вмістом азоту. У фармацевтичних препаратах похідні триазолу використовують для лікування місцевих та системних грибкових інфекцій. Вони також часто застосовуються при порушенні імунітету пацієнтів, які страждають на СНІД або піддаються інвазивній операції, протираковій терапії тощо.

Сполуки, які мають триазолові фрагменти, такі як ворозол, анастрозол та летрозол, виявляються дуже ефективними інгібіторами ароматази і застосовуються для профілактики раку молочної залози. Також повідомлялося, що перетворення аміногрупи в 4 положенні в 1,2,4-триазольному кільці в ариліденаміногрупу викликає протипухлинну активність [232]. Похідні 1,2,4-триазолу демонструють різноманітні біологічні дії, такі як антимікробні, протисудомні, протипухлинні, анальгетики та протизапальні властивості [126, 128, 133].

### 1.1 Синтез похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу

Загальним методом синтезу похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу (**1.1**) є нагрівання тіокарбогідразиду (**1.2**) з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними кислотами або їх естерами (рис. 1.1) [9, 32, 128, 190, 224].

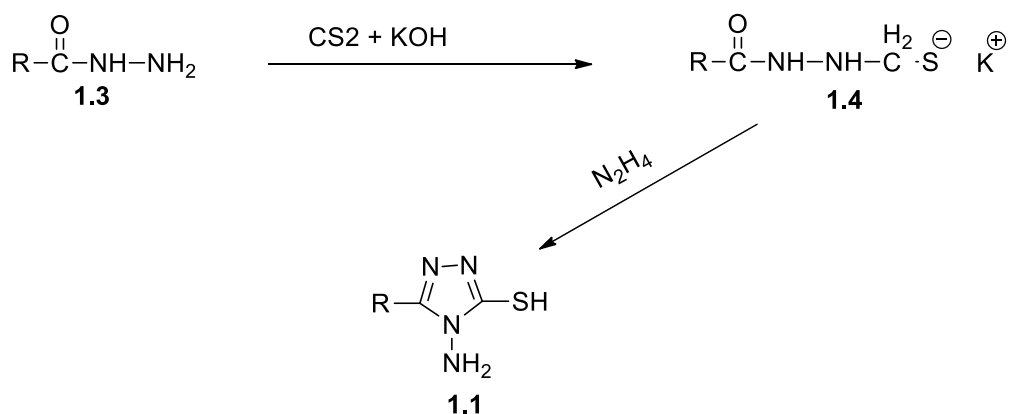




R= Alk, Ar, Het

**Рисунок 1.1** – Схема синтезу похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу

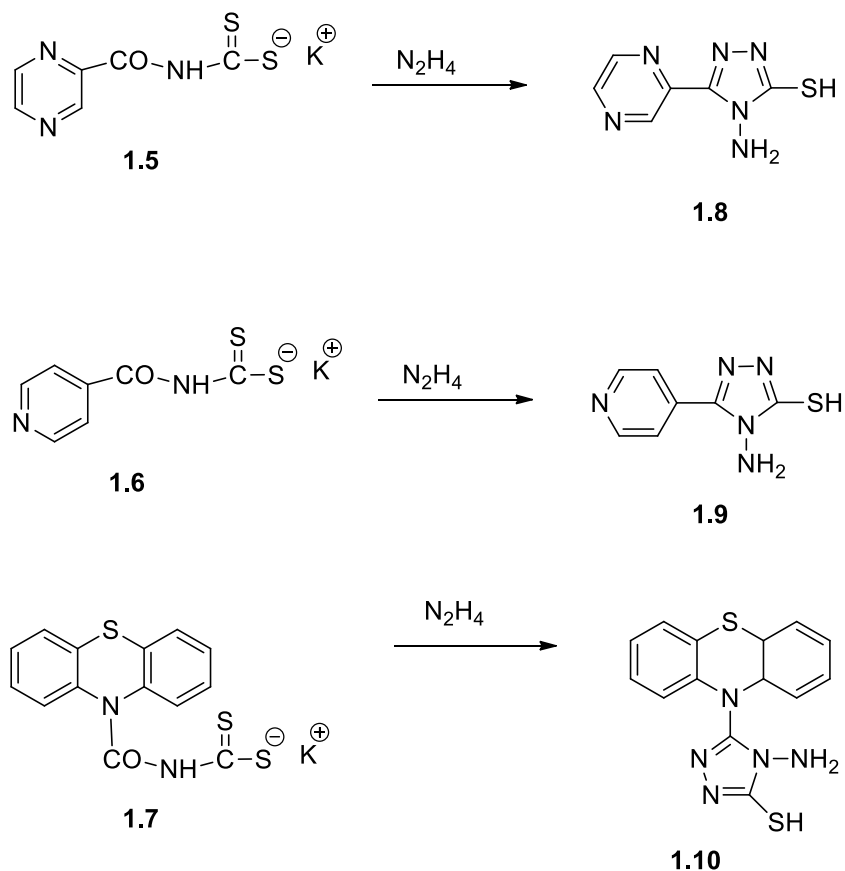
За другим методом як вихідну речовину використовують гідразиди кислот (**1.3**), які при взаємодії з карбон дисульфідом в лужному середовищі утворюють відповідні солі 2-гідразино-карбодитіоатів (**1.4**), які в подальшому циклізуються з гідразин гідратом у водному середовищі в похідні 4-аміно-1,2,4-триазолу (**1.1**) [45, 181, 193, 196, 199, 200] (рис. 1.2).



**Рисунок 1.2** – Схема синтезу похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу з гідразидів кислот

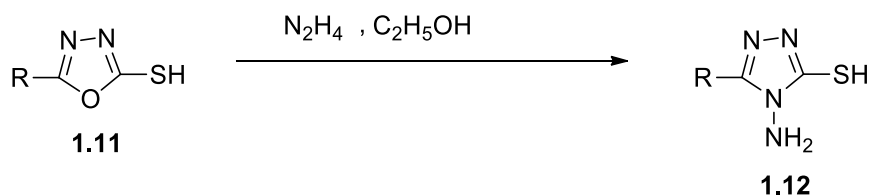
Цей метод був використаний для синтезу похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу (**1**) з гетероциклічними замісниками за положенням 5 [12, 192, 211] (рис. 1.3). Як вихідні речовини використовували гідразиди піразин-2-карбонової кислоти, піридин-4-карбонової кислоти та 10Н-фенотіазин-10-карбонової кислоти, які при взаємодії з карбондисульфідом в лужному середовищі утворюють відповідні відповідні солі 2-гідразино-карбодитіоатів (**1.5**, **1.6**, **1.7**). Останні під дією гідразингідрату у водному середовищі

перетворюються в 4-аміно-5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіолі (**1.8**, **1.9**, **1.10**) (рис. 1.3).



**Рисунок 1.3** – Схема синтезу 4-аміно-5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіолів

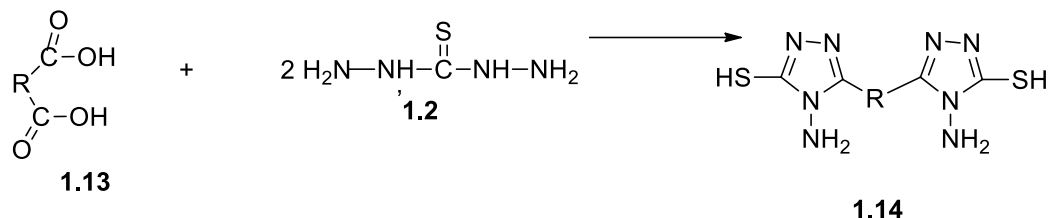
Запропоновано метод синтезу 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів взаємодією (**1.12**) 3-R-5-меркапто-1,3,4-оксадіазолів (**1.11**) з гідразин гідратом в спиртовому середовищі [206]. Структура сполук встановлена за допомогою  $^1H$  ЯМР-, ІЧ-спектроскопією, МАСС-спектрометрією (рис. 1.4).



R=Alk, Ar, Het

**Рисунок 1.4** – Схема взаємодії 3-R-5-меркапто-1,3,4-оксадіазолів з гідразин гідратом

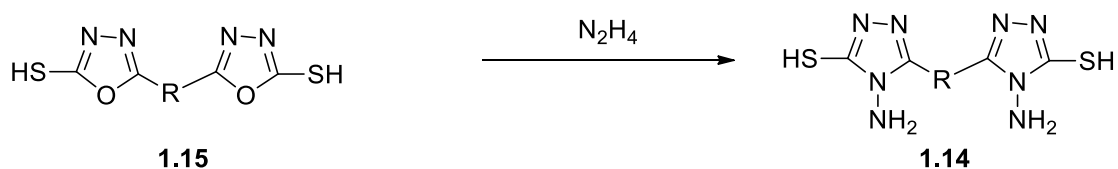
Описані методи синтезу [111, 170] похідних 1,2-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу). Метод оснований на взаємодії дикарбонових кислот з тіокарбонгідразидом в безводному піридині (рис. 1.5).



R – Alk, Ar

**Рисунок 1.5** – Схема синтезу похідних 1,2-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу)

Похідні 1,2-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу) (1.14) з високими виходами отримують також взаємодією 1,2-біс(5-меркапто-1,3,4-оксадіазолів) (1.15) [243] з гідразин гідратом (рис. 1.6). Структура речовин доведена комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу (ГЧ-, <sup>1</sup>H ЯМР-, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопії).



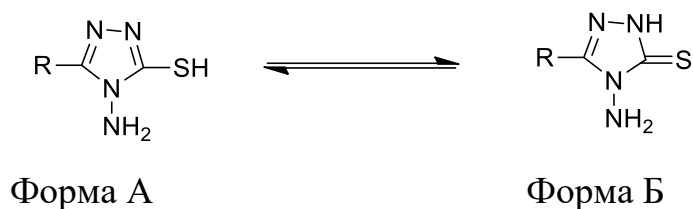
R – N-арил-N-етил-β-аланін

**Рисунок 1.6** – Схема синтезу похідних 1,2-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу)

Особливу увагу заслуговує вивчення тіон-тіольної таутомерії похідних 4-аміно-1,2,4-триазолу (1). Аналіз літературних джерел за останні роки показав, що ця проблема була детально вивчена в роботах [125, 132, 152] для похідних 1,2,4-триазол-5-тіолів, але для 4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів тіон-тіольна таутомерія вивчена недостатньо [145, 207].

В роботі [46] для встановлення тіон-тіольної таутомерії у 3-(адамтан-1-іл)-4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-5-тіола було вивчено  $^1\text{H}$ , та  $^{15}\text{N}$  спектри 3-(адамтан-1-іл)-4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолів.

Для вивчення можливої тіон-тіольної таутомерії у 3-(адамтан-1-іл)-4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-5-тіола була застосована гетероядерна багатозв'язкова кореляційна спектроскопія (HMBC), гетероядерна одноквантова кореляційна спектроскопія (HSQC) та рентгеноструктурні дослідження. Було встановлено, що 3-(адамтан-1-іл)-4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-5-тіоли в твердому стані, нейтральному і кислому середовищі існують переважно в формі тіонів (форма А), а в лужному середовищі в формі тіолів (форма Б) (рис. 1.7).



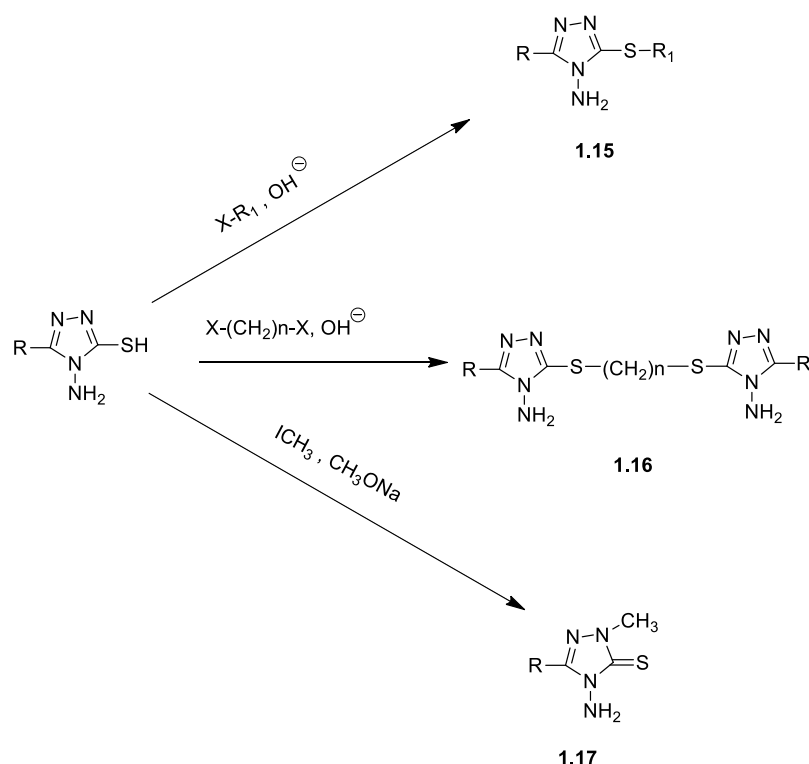
**Рисунок 1.7** – Таутомерія 3-(адамтан-1-іл)-4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-5-тіола

1.2 Реакції 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів, які перебігають за участю тіогрупи

Виходячи з даних про існування таутомерних форм 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолів [46, 145, 207], теоретично алкілування 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів можливо, як по атомах азоту, так і атому сірки з утворенням відповідних N- або S-похідних. Але дані наукових досліджень [46, 145, 207] свідчать, що в лужному середовищі 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіони існують в формі тіолів тому алкілування, в даному випадку, буде проходити по атому сульфуру з утворенням S-похідних 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів.

Згідно із загальною методикою алкілування 4- $\text{R}_1$ -5- $\text{R}$ -1,2,4-триазол-3-тіолів галогеналканами, яка описана в літературі [102,118] та дигалогеналканами [189], реакція проходить через проміжну стадію отримання

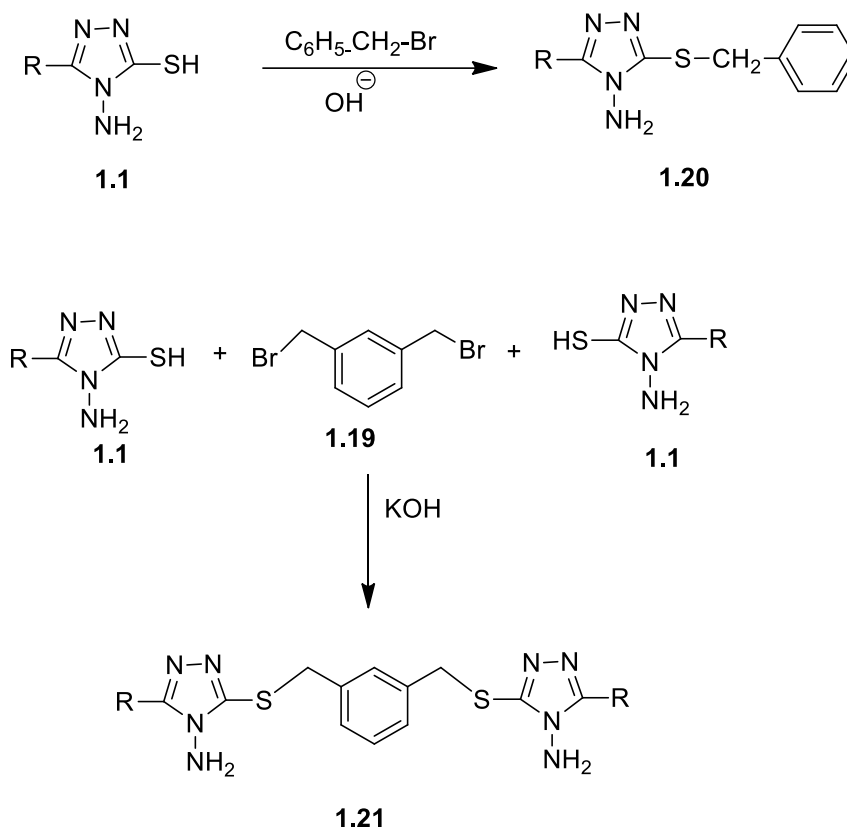
калієвої або натрієвої солі. Отриману сіль в середовищі спирту нагрівають з відповідним 1-галогеналканом до нейтрального рН середовища. (рис. 1.9). Таким чином отримують 5-алкілтіо-4-аміно-1,2,4-триазоли (**1.15**) та біс-(5-алкілтіо-4-аміно-1,2,4-триазоли) (**1.16**). Дещо по іншому проходить реакція 3-метил-1,2,4-триазол-5-тіолу з метиліодидом в середовищі метаноляту натрію. Автори [162] стверджують, що в даному випадку реакція проходить по атому азоту з утворенням 2,3-диметил-4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіону. Вихід цієї сполуки складає 33% (рис. 1.8), що свідчить про можливе неоднозначне проходження реакції.



**Рисунок 1.8** – Схема взаємодії 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолів з галоген алканами, дигалогеналканами в лужному середовищі та метиліодидом в метаноляті натрію

В роботах [147, 231] описана взаємодія похідних 4-R<sub>1</sub>-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолів (**1.1**) бензилхлоридом (**1.18**) та 1,3-біс-(дибромметил)-бенzenом (**1.19**), при цьому отримані відповідні 5-бензилтіо-4-аміно-1,2,4-триазоли (**1.20**) та

5,5'-((1,3-феніленебіс(метилене)біс(сульфанедил)біс(3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-амін (**1.21**)) (рис. 1.9).

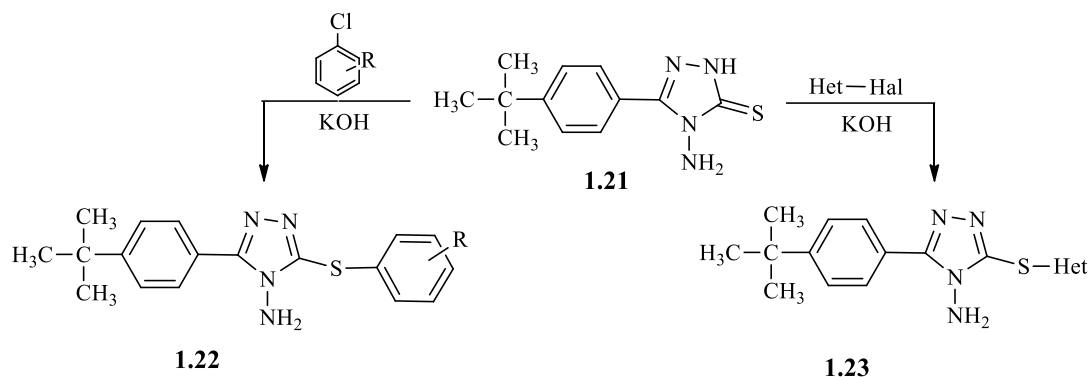


**Рисунок 1.9** – Схема синтезу 5-бензилтіо-4-аміно-1,2,4-триазолів та 5,5'-((1,3-феніленебіс(метилене)біс(сульфанедил)біс(3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну

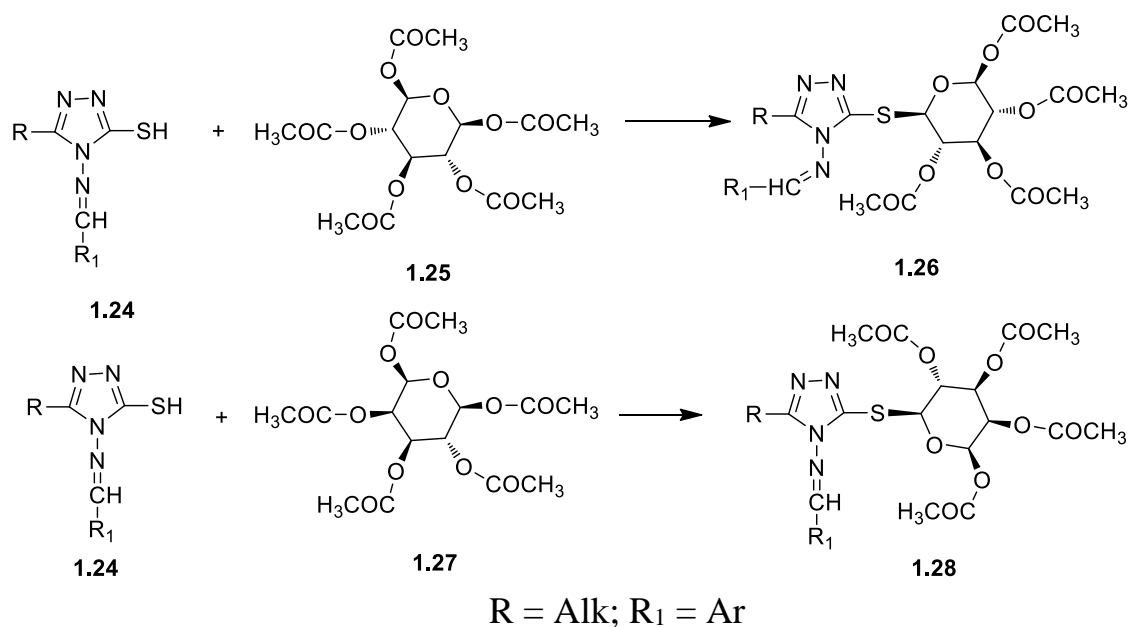
З метою пошуку біологічно активних похідних 4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-1Н-1,2,4-триазол-5-тіону (**1.21**) були синтезовані 3-(4-*трет*-бутилфеніл)-5-арилтіо-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни (**1.22**) та 3-(4-*трет*-бутилфеніл)-5-гетерилтіо-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни (**1.23**). Синтез здійснювався шляхом взаємодії вихідного тіону (**1.1**) з галогенароматичними та галогенгетероциклічними сполуками в середовищі пропанолу-2 та за присутності калій гідроксиду [1], при цьому суміш сполук нагрівали протягом 12 год (рис. 1.10).

Звертають на себе увагу роботи [111, 188] в яких описано отримання тіогликозидів. Як вихідні речовини використовували похідні 4-бензиліденаміно-1,2,4-триазол-5-тіоли (**1.24**), 1,2,3,4,5-пента-О-ацетил-β-D-

глюкопіраноза(1.25) та 1,2,3,4,5-пента-О-ацетил-β-D-галактопіраноза(1.27). Реакцію проводили за кімнатної температури в дихлоретані протягом 24 год. Таким чином були отримані 4-бензиліденаміно-3R-1,2,4-триазол-5-іл-20,30,40,60-тетра-О-ацетил-10-тіо-β-D-глюкопіранозид(1.26), галактопіранозид (1.28) (рис. 1.11).



**Рисунок 1.10** – Схема синтезу 3-(4-*tert*-бутилфеніл)-5-(арил-(гетерилтіо))-4H-1,2,4-триазол-4-амінів



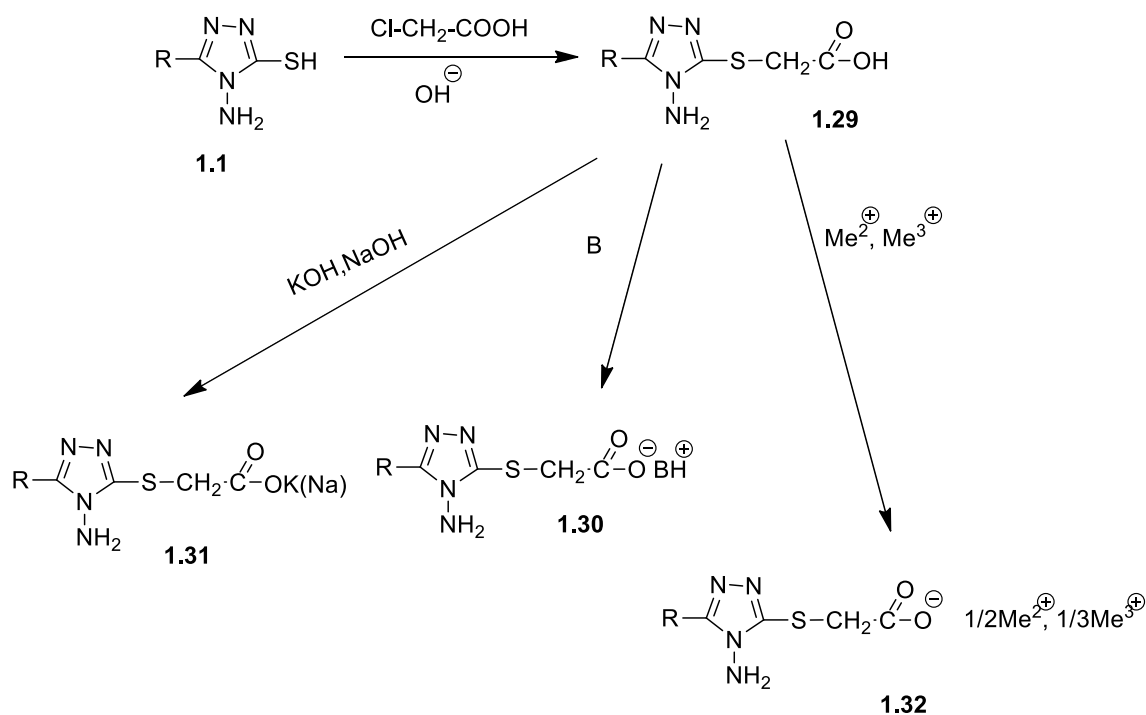
**Рисунок 1.11** – Схема синтезу тіоглікозидів

Літературні джерела свідчать про високу біологічну активність багатьох гетерилкарбонових кислот та їх похідних. Даний факт привертає до цих сполук

увагу багатьох вчених, які працюють у галузі створення лікарських препаратів [1, 40, 41, 46, 134, 160, 173, 221, 234].

2-((4-Аміно-3R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (1.29) синтезована взаємодією 4-аміно-3R-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (1.1) з хлорацетатною кислотою у лужному середовищі. Реакція проходить у воді при кип'ятінні протягом 4-х год.

Солі із органічними амінами (метиламін, моноетаноламін, морфолін, піперидин) (1.30) та неорганічними основами (NaOH, KOH) (1.31) були отримані взаємодією 2-((4-аміно-3R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (1.29) із відповідними амінами або основами. Солі магнію, кальцію, феруму та купруму отримували реакцією обміну між калієвою або натрієвою сіллю 2-((4-аміно-3R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (1.32) із кальцій хлоридом, магній сульфатом, купрум (II) сульфатом, ферум (III) хлоридом (рис. 1.12).



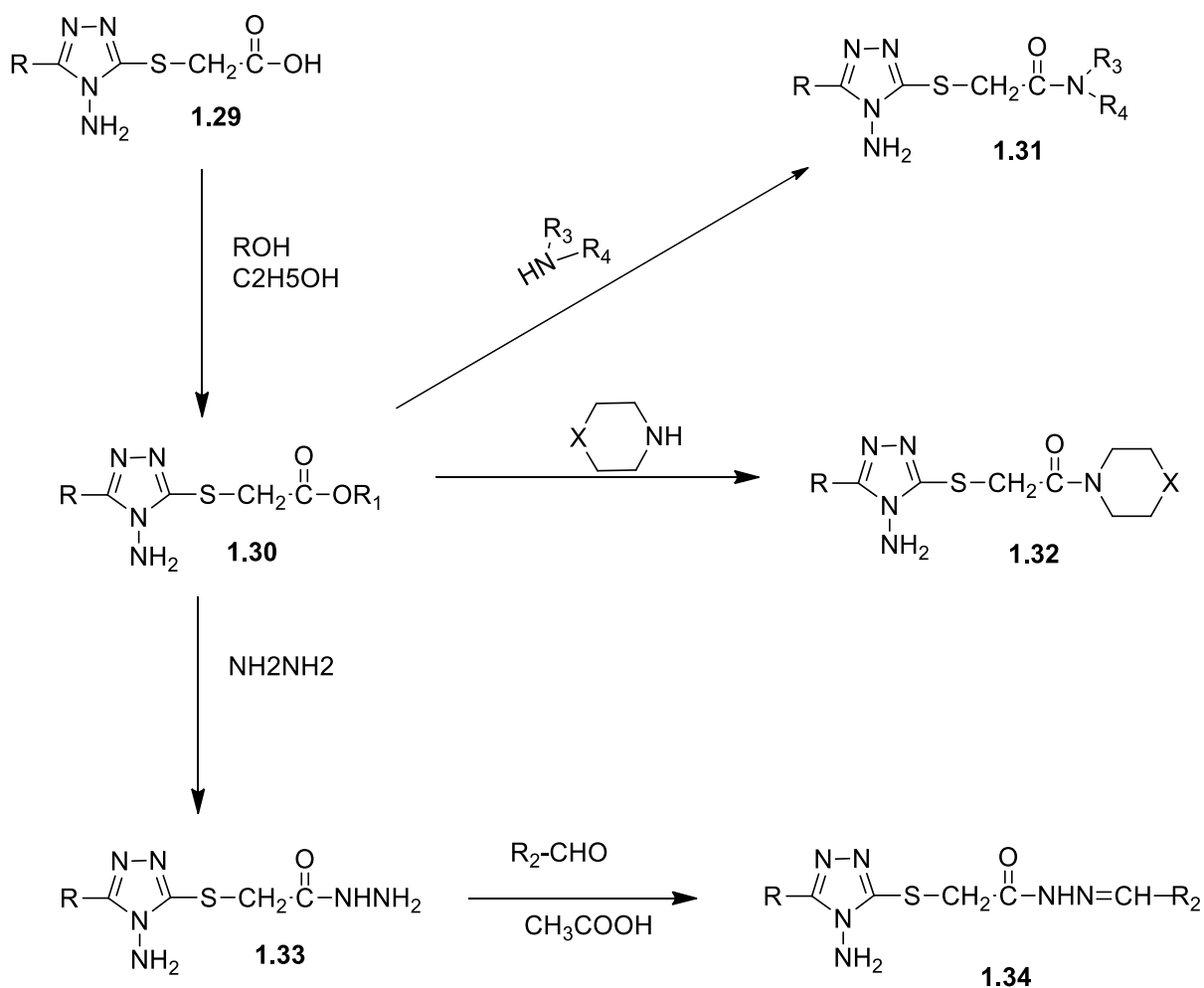
B = метиламін, 2-етаноламін, піперидин, морфолін

X = Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>; Me = Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup> (III), Cu<sup>2+</sup> (II)

**Рисунок 1.12** – Схема синтезу солей 2-((4-аміно-3R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти



Враховуючи той факт, що гетерилкарбонові кислоти та їх похідні проявляють високу біологічну активність ряд науковців проводили синтез 2-((4-аміно-3R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот (**1.29**) [1, 38, 46, 103, 116, 122] їх естерів (**1.30**) [1, 46, 78, 105, 116, 117, 122], амідів (**1.31**, **1.32**) [1, 28, 46, 105, 117], гідразидів (**1.33**) [1, 46, 78, 103, 122, 180] та іліденгідразидів (**1.34**) [1, 46, 103, 180] (рис. 1.13).



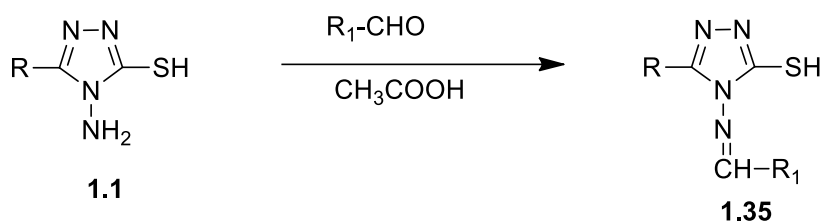
$\text{R} = \text{Alk, Ar, Het}; \text{R}_1 = \text{Alk}; \text{R}_2 = \text{Ar}; \text{R}_3=\text{R}_4 = \text{H, Alk}$

**Рисунок 1.13** – Схема синтезу естерів, амідів, гідразидів та іліденгідразидів 2-((4-аміно-3R-4H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти

### 1.3 Реакції 4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолів, які перебігають за участю аміногрупи

Взаємодію 3-R-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіонів з альдегідами описано в роботах [1, 45, 46, 73, 124, 139, 140, 144, 156, 167, 169, 176, 183, 186, 198, 204, 210, 212, 215-217, 219, 220, 227, 230, 233].

Синтез бензиліденових похідних 4-аміно-4*H*-3R-1,2,4-триазол-5-тіолу (**1.1**) з ароматичними (бензальдегід та його похідними,) та гетероциклічними альдегідами проводили взаємодією 2-((4-аміно-3R-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу (**1.1**), який розчиняли при нагріванні у концентрованій ацетатній кислоті, потім додавали відповідний альдегід, отримували 4-іліденаміно-3R-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіол (**1.35**) (рис. 1.14).

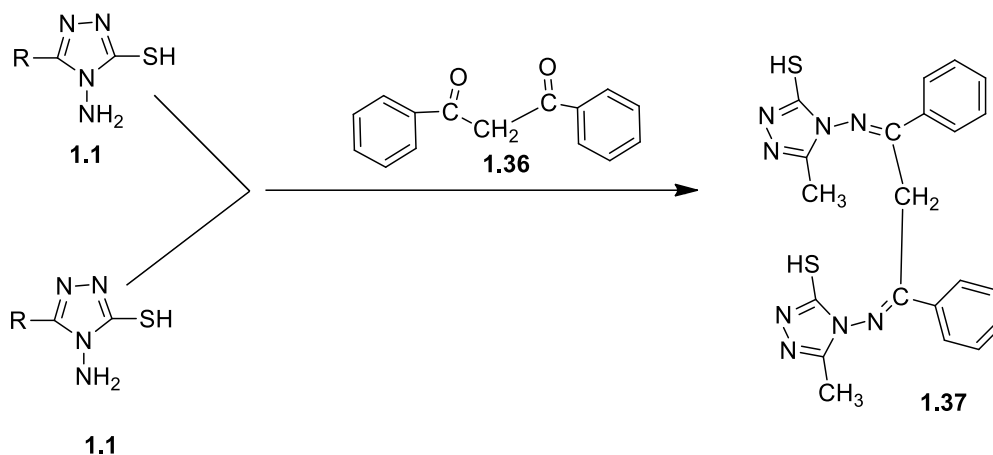


**Рисунок 1.14** – Схема синтезу 4-іліденаміно-3R-4H-1,2,4-триазол-5-тіолів

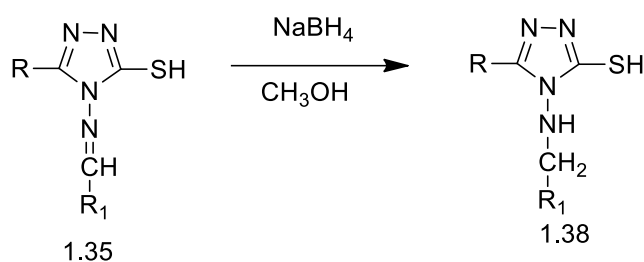
В роботі [218] наведено взаємодію 3R-4H-4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолів (**1.1**) з 1,3-дифенілпропан-1,3-діоном (**1.36**). Реакцію проводили в метанолі в присутності каталітичних кількостей сірчаної кислоти, отриманий продукт реакції 4,4'-((1,3-дифенілпропан-1,3-диіліден)-біс-(3R-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіол) (**1.37**) перекристалізували з етанолу (рис. 1.15).

В роботах [1, 46, 55, 95, 103, 215] вітчизняних та іноземних авторів описано відновлення 4-іліденаміно-3R-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів (**1.35**). Встановлено, що при додаванні подвійної кількості натрію борогідриду до 4-іліденаміно-3R-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів (**1.35**) в середовищі метилового спирту проходить відновлення іміну до вторинного аміну. Реакція проходить

при кімнатній температурі протягом 24 год, з утворюворенням відповідних 4-(R<sub>1</sub>-аміно)-3-R-4H-1,2,4-триазол-5-тіолів (**1.38**) (рис. 1.16).



**Рисунок 1.15** – Схема взаємодії 3R-4H-4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолів з дикарбонільними сполуками

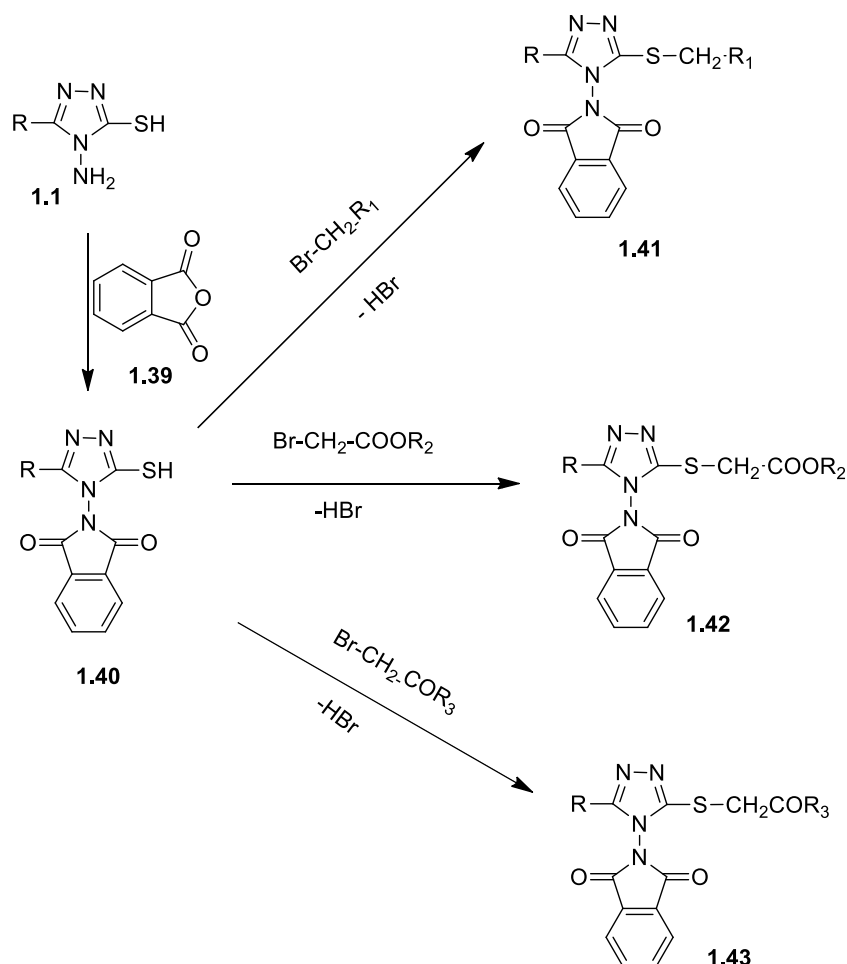


R = Alk, Ar, Het; R<sub>1</sub> = Ar

**Рисунок 1.16** – Схема синтезу 4-(R<sub>1</sub>-аміно)-3-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

В роботі [215] наводяться відомості про взаємодію 3R-4H-4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолів (**1.1**) з ізобензофуран-1,3-діоном (**1.39**). Реакцію проводили в толуолі протягом 8 год за присутності цинку броміду та триетиламіну. В результаті був виділений 2-(5-меркапто-3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)-ізоіндолін-1,3-діон (**1.40**).

Для цієї сполуки були вивчено взаємодію з бромбензілом, броместерами та галогенкетонами в результаті чого синтезовані 2-(5-бензилтіо)-3R-4H-4-іл-ізоіндолін-1,3-діон (**1.41**), естери 2-((4-(1,3-диоксоізоіндолін-2-іл)-3R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату (**1.42**) та 2-(3-R-5-((2-оксо-2-фенілетил)тіо)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)-ізоіндолін-1,3-діон (**1.43**) (рис. 1.17).



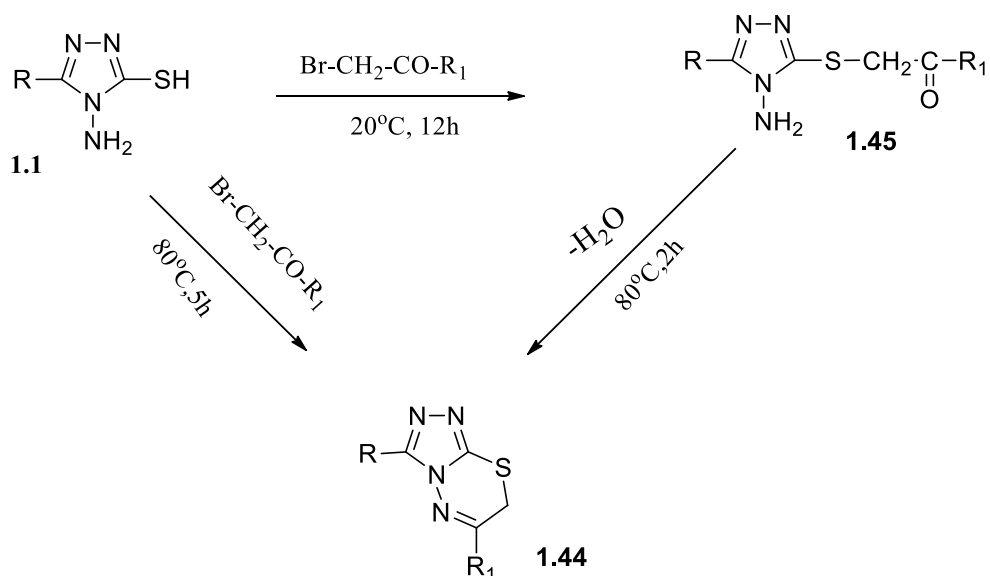
**Рисунок 1.17** – Схема синтезу 2-(5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-ізоіндолін-1,3-діон та його взаємодія з бензилбромідом, естерами галогеноцтових кислот та галогенкетонами

1.4 Гетероциклізація похідних 3*R*-4*H*-4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолів. Взаємодія 3*R*-4*H*-4-аміно-1,2,4-триазол-5-тіолів з галогенкетонами

Відомо [46, 171, 108, 49, 190, 148, 226], що похідні 3-*R*-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіоли (**1.1**) реагують з галогенкетонами з утворенням похідних 3-*R*-6*R*-1,2,4-триазоло-[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазинів (**1.44**). Встановлено, що при проведенні реакції 3-*R*-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіоли (**1.1**) з 2-бром-1-фенілетаном за кімнатної температури утворюється 2-((3*R*)4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо-1-фенілетанон (**1.45**), який при подальшому нагріванні до 80°C,

протягом 2 год, циклізується в похідні 3-R-6R<sub>1</sub>-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тіадіазину (**1.44**) (рис. 1.19).

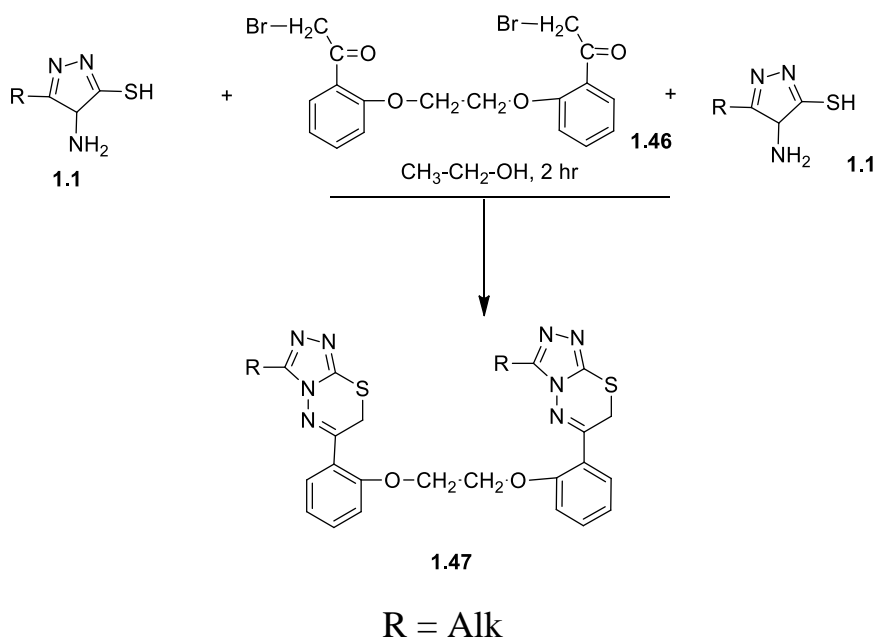
Похідні 3-R-6R<sub>1</sub>-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тіадіазину (**1.44**) утворюються також в одну стадію [46] при 5-ти год нагріванні відповідних галогенетанонів з 3-R-аміно-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (**1.1**) (рис. 1.18).



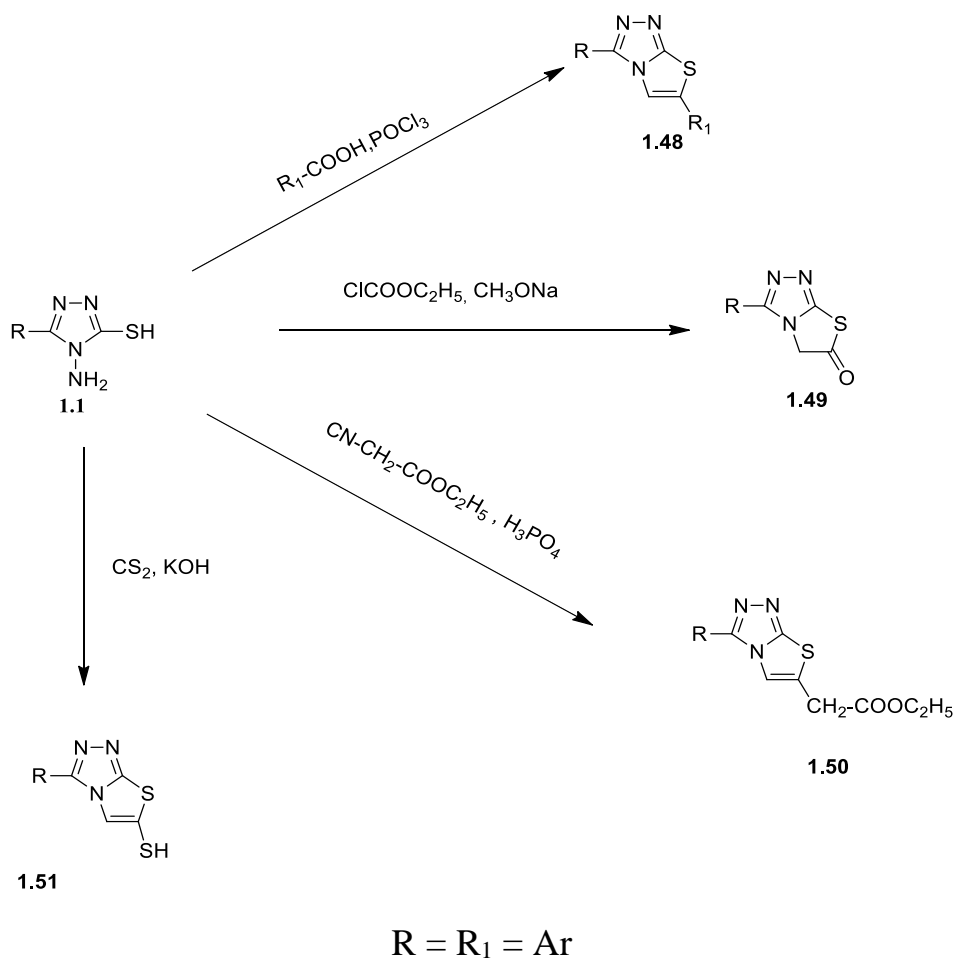
**Рисунок 1.18** – Схема синтезу похідних 3-R-6R<sub>1</sub>-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тіадіазинів

Реакція 3-R-аміно-4H-1,2,4-триазол-5-тіолів (**1.1**) з дигалогенкетонами [184] 1,1'-((етан-1,2-диілбіс))біс-2,1-(фенілен)-біс-(2-брометаноном) (**1.46**) перебігає аналогічно з утворенням 1,2-біс(2-(3-R-7H-(1,2,4)-триазоло-(3,4-в)-(1,2,4-тіадіазин-6-іл)-фенокс)етану (**1.47**) (рис. 1.19).

При взаємодії 3-R-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-5-тіолів (**1.1**) з ароматичними кислотами [10, 142, 143, 169, 157, 181, 208] в фофортрихлориді, етилціаноацетатом [142] в фосфатній кислотів, карбондисульфідом [182, 186] та етилхлорформіатом в лужному середовищі [157] утворюються похідні 3-R-6R<sub>1</sub>-1,2,4-триазоло-[3,4-b]-1,3,4-тіадіазоли (**1.46-1.49**) (рис. 1.20).



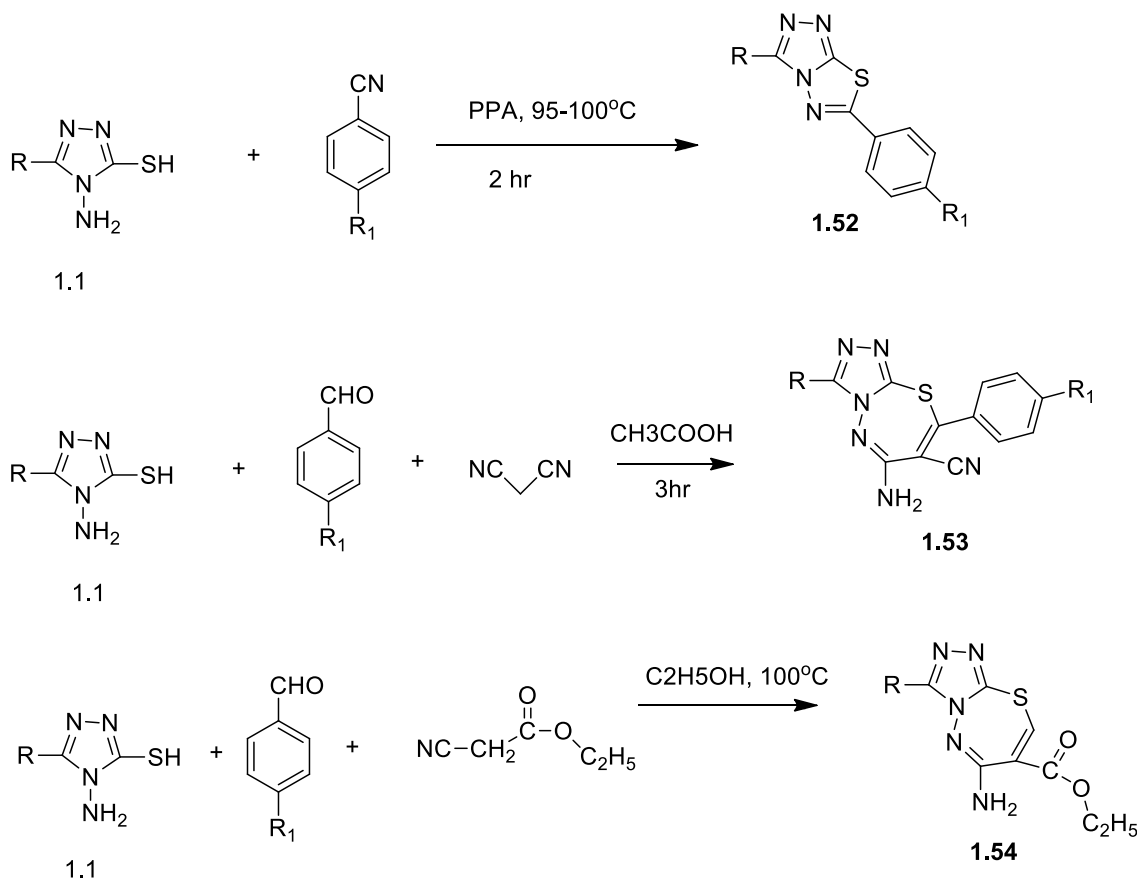
**Рисунок 1.19** – Схема синтезу 1,2-біс(2-(3-R-7H-(1,2,4)-триазоло-(3,4-в)-(1,2,4-тіадіазин-6-іл)-феноксі)етану



**Рисунок 1.20** – Схема синтезу похідних 3-R-6R<sub>1</sub>-1,2,4-триазоло-[3,4-в]-1,3,4-тіадіазолів

Взаємодія 3-*R*-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів (**1.1**) з нітрилами кислот проходить неоднозначно. У випадку [224] нагрівання нітрилів ароматичних кислот з 3-*R*-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолами (**1.1**) в поліфосфатній кислоті протягом 2 год за температури 95-100°C утворюються похідні 1,2,4-триазоло-(1,3,4)-тіадіазоли (**1.52**) (рис. 1.21).

При проведенні взаємодії 3-*R*-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів (**1.1**) з нітрилами кислот в присутності ароматичних альдегідів і наявності органічних каталізаторів в умовах мікрохвильового синтезу [185] утворюються похідні 1,2,4-триазоло-(3,4-в)-1,3,4-тіадіазепіни (**1.53**, **1.54**) (рис. 1.21).

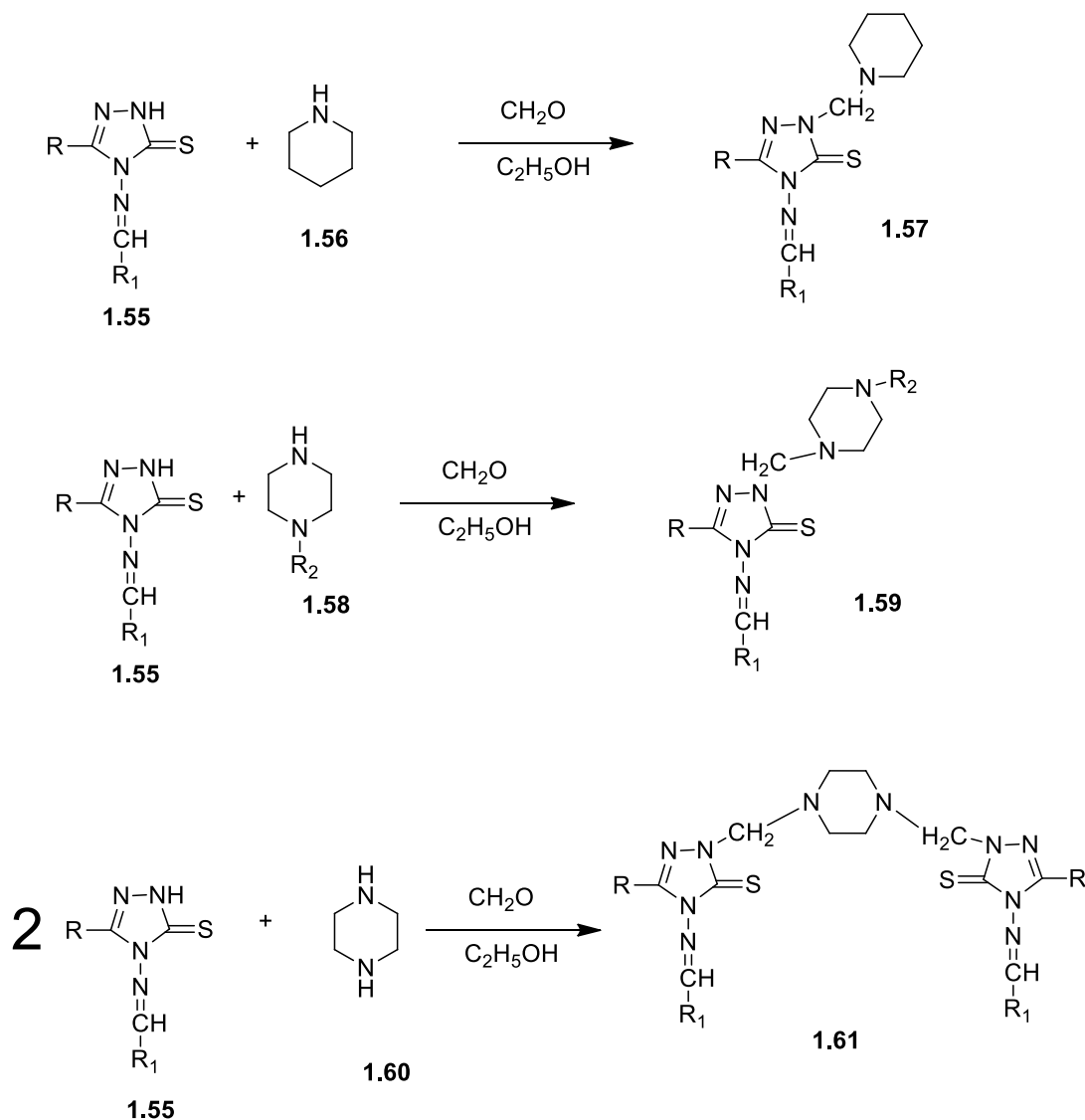


**Рисунок 1.21** – Взаємодія 3-*R*-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів з нітрилами ароматичних кислот, та 3-*R*-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів з нітрилами кислот і ароматичними альдегідами

Ряд авторів вивчали реакцію амінометилування по Манніху [139, 175, 121, 210, 212, 213, 230]. При проведенні даної реакції з піперидином

використовували абсолютний етанол та 37% розчин формальдегіду (сполука **1.57**, рис. 1.19).

У випадку, коли як амін використовували піперазин і його N-заміщені (сполуки **1.58**, **1.60**) [175, 192, 210, 212], реакцію проводили в етанолі. Реакція перебігає за кімнатної температури протягом 2-3 год. Вихід цільових продуктів сполук **1.59**, **1.61** склав близько 100% (рис. 1.22).



**Рисунок 1.22** – Схема синтезу основ Шифа

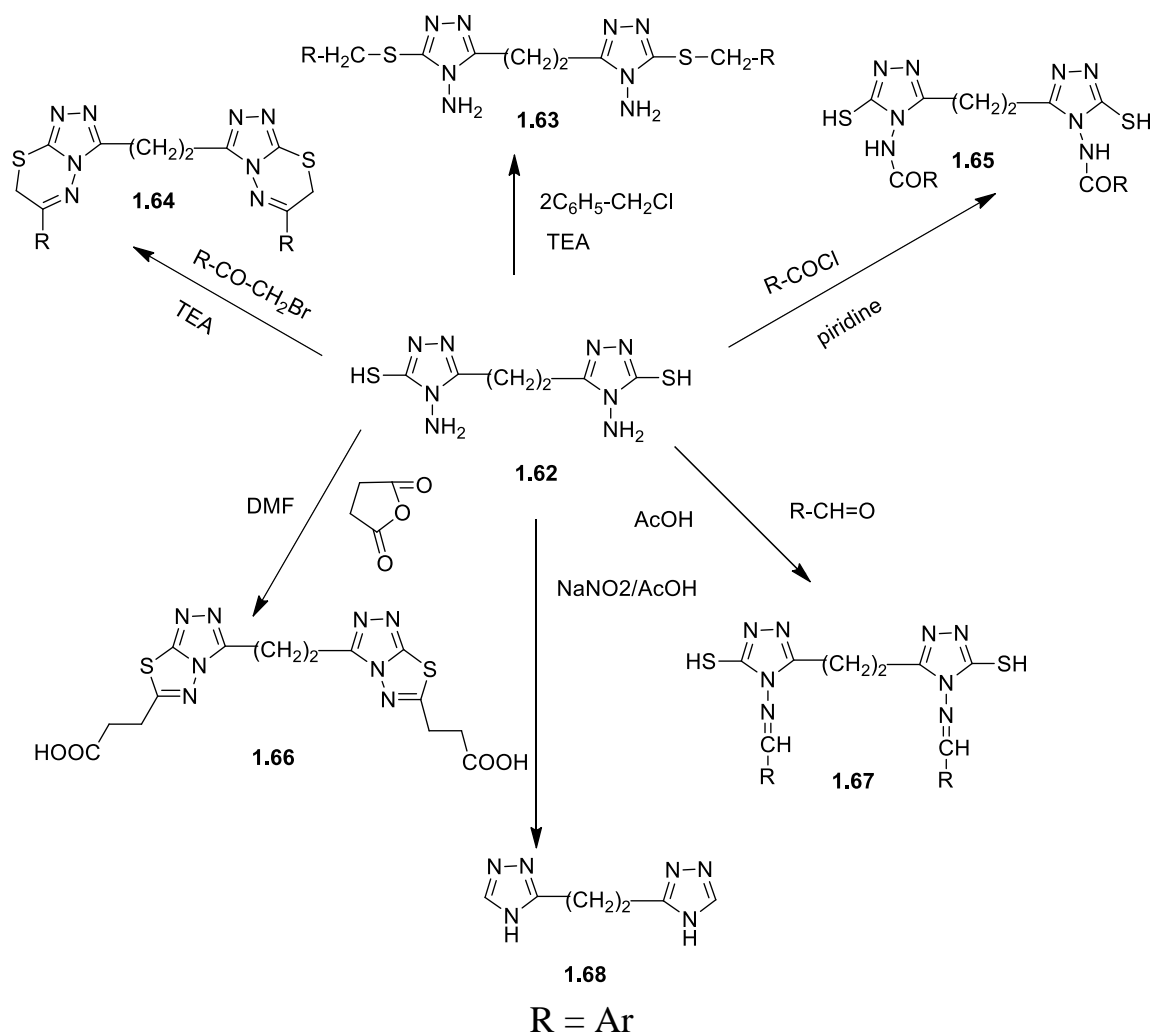
В роботі [147] вивчалась взаємодія 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу) (**1.62**) з хлорангідрідами кислот в присутності піридину,



в цьому випадку реакція зупиняється на утворенні *N,N'*-(5,5'-етан-1,2-диіл)-біс-(3-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-5,4-диіл)діаміду (**1.65**).

Вивчалась також взаємодія 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) (**1.62**) з галогенкетонами. Встановлено, що при 6-ти год нагріванні реакційної суміші в присутності триетиламіну утворюються похідні 1,2-біс-(6*R*-7*H*-1,2,4-триазоло-(3,4-в)тіадіазин-3-іл)етану (**1.64**) (рис. 1.23).

Взаємодія 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) (**1.62**) з натрію нітритом проходить при 0°C протягом 4 год з десульфуванням та дезамінуванням вихідного продукту і утворенням 1,2-ди-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-етану (**1.68**) (рис. 1.23).



**Рисунок 1.23** – Взаємодія 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) з ароматичними альдегідами, галогенкетонами, бензилхлоридом, бензоїлхлоридом, дигідрофуран-2,5-діоном та натрію нітритом

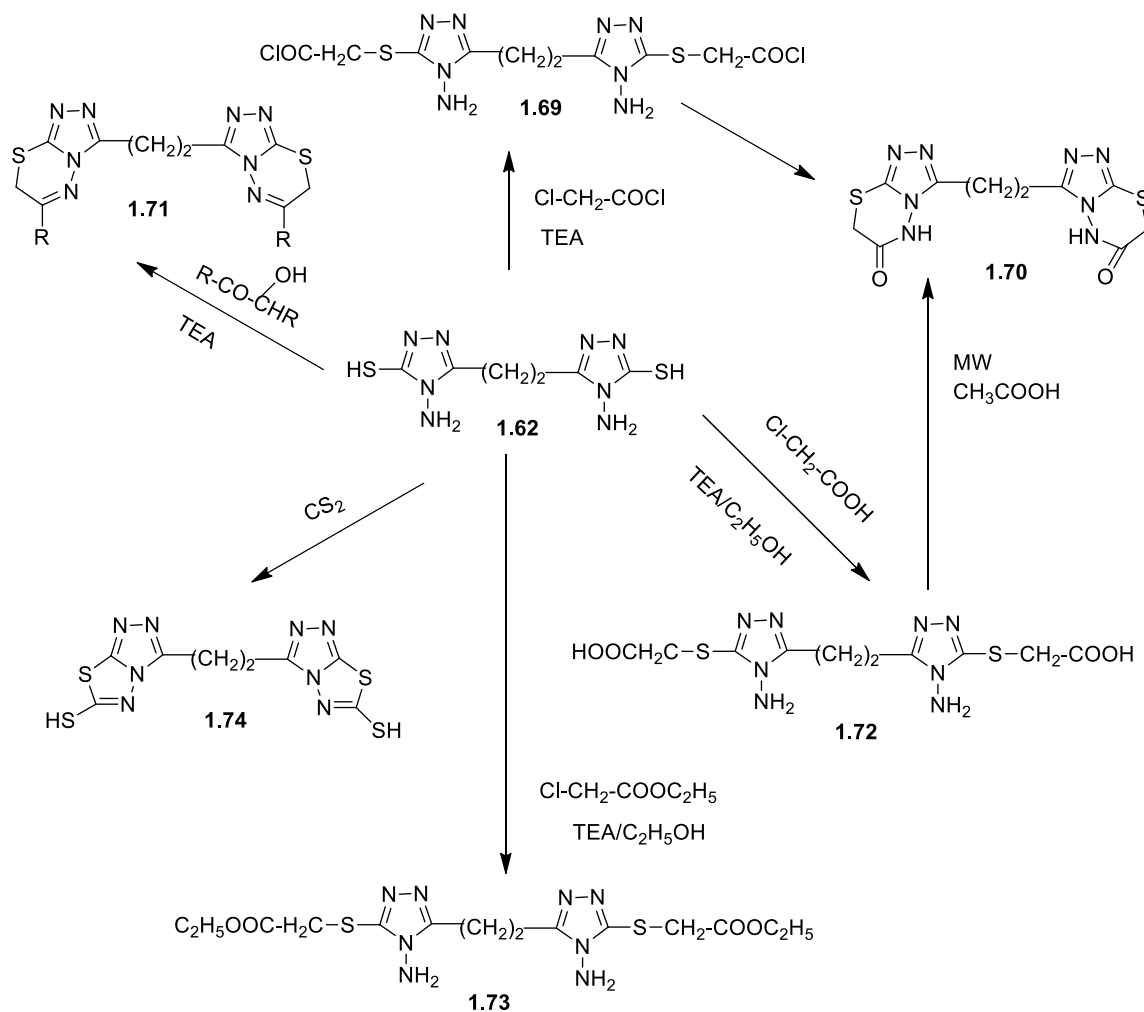
Дія на 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) (**1.62**) дигідрофуран-2,5-діолу протягом 24 год в льодяній воді призводить до утворення 3,3'-(3,3'-етан-1,2-диіл)біс(1,2,4-триазоло-(3,4-в)-1,3,4-тіадиазол-6,3-диіл)дипропанової кислоти (**1.66**). Вивчалось також утворення основ Шифа для 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) [147] (**1.62**). Реакцію проводили протягом 8 год в ацетатній кислоті (сполука **1.67**) (рис. 1.23).

В цій же роботі [147] вивчено дію хлорангідриду хлорацетатної кислоти на 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол) (**1.62**). Встановлено, що при нагріванні цих речовин в трихлороксиді фосфору протягом 2 год утворюються 3,3'-(етан-1,2-диіл)біс(1,2,4-триазоло)-(3,4-в)-1,3,4-тіадазін-6(7*H*)-он (**1.70**). Ця ж сполука **1.70** утворюється при мікрохвильовому синтезі розчину 2,2'-((5,5'-(етан-1,2-диіл)біс(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5,3-диіл)біс(сульфондиіл)-диацетатної кислоти (**1.72**) в ацетатній кислоті протягом 10 год. Вивчена також взаємодія 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) (**1.62**) з етиловим естером хлорацетатної кислоти, при цьому отримано диестер сполуки **1.72**.

При взаємодії 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) (**1.62**) з бензоїном в 1*N* розчині калію гідроксиду протягом 4 год утворюється 1,2-біс-(6*R*-7*H*-1,2,4-триазоло(3,4-в)-тіадазін-3-іл)етан (**1.71**).

Взаємодія 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) (**1.62**) з карбондисульфідом в піридині при нагріванні протягом 24 год призводить до утворення біциклічної системи 3,3'-(етан-1,2-диіл)біс(1,2,4-триазоло-(3,4-в)тіадиазол-6-тіолу) (**1.74**) (рис. 1.24).

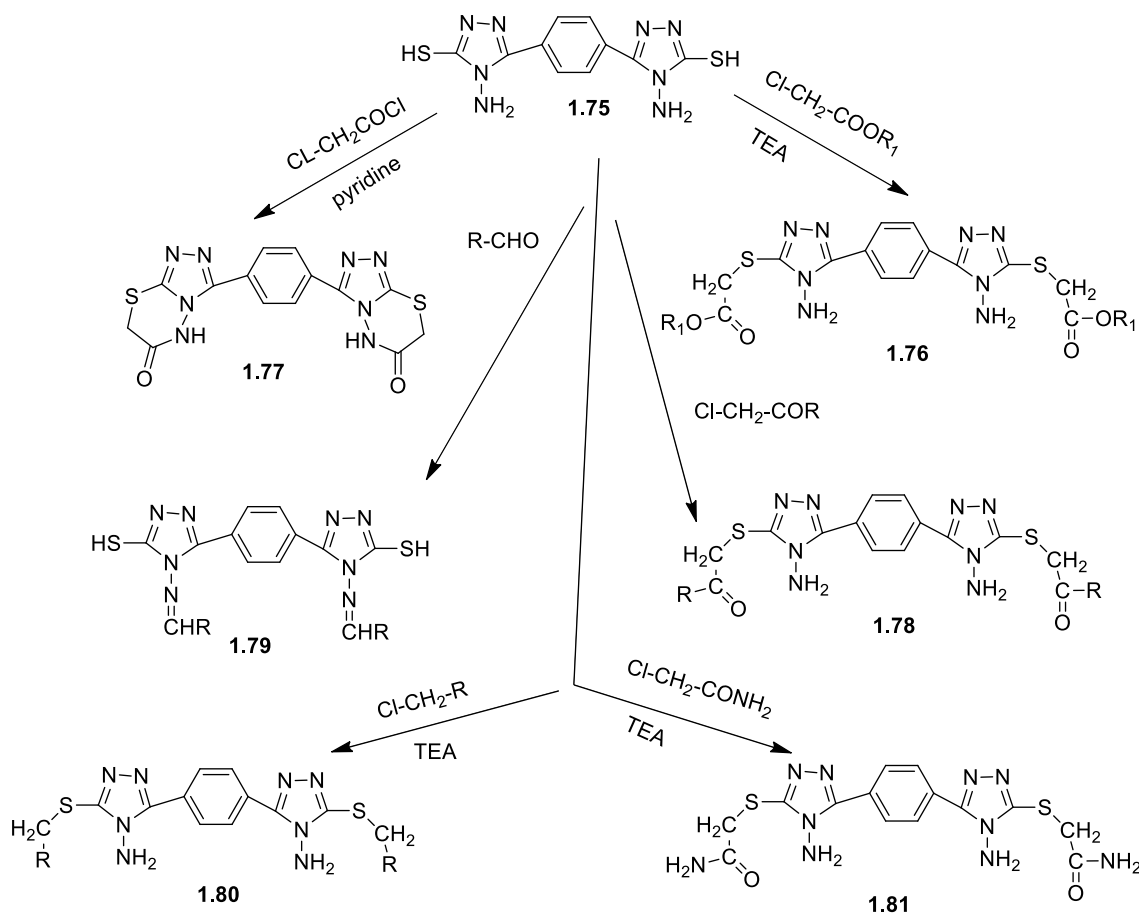
В роботі [146] автори досліджували взаємодію 5,5'-(1,2-фенілен)біс(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) з галогенкарбонільними сполуками (хлорацетатною кислотою та її естерами, амідом хлорацетатної кислоти, галогенкетонами), бензил хлоридом та ароматичними альдегідами.



$\text{R} = \text{Ar}$

**Рисунок 1.24** – Взаємодія 5,5'-(етан-1,2-диіл)-біс-(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу) з хлорангідридом хлорацетатної кислоти, хлорацетатною кислотою, етиловим естером хлорацетатної кислоти, бензоїном та карбондисульфідом

Реакція 5,5'-(1,2-фенілен)біс(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу) з хлорацетатною кислотою, її естерами та хлорацетамідом проходить в етанолі за присутності триетиламіну з утворенням відповідних 2,2'-(5,5'-(1,2-фенілен)біс(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-5,3-диіл)біс(сульфондііл)-діацетатних кислот, її естерів (**1.76**) та амідів (**1.81**) (рис. 1.25).



**Рисунок 1.25** – Схема взаємодії 5,5'-(1,2-фенілен)біс(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) з галогенкарбонільними сполуками (хлорацетатною кислотою та її естерами, амідом хлорацетатної кислоти, галогенкетонами), бензил хлоридом та ароматичними альдегідами

Цікаво, що реакція 5,5'-(1,2-фенілен)біс(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) з галогенкетонами в присутності триетиламіну не призводить до циклоконденсації з утворенням тіадіазинового циклу і зупиняється на стадії утворення 2,2'-(5,5'-(1,2-фенілен)біс(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5,3-діл)біс(сульфонділ)-біс(арилетанонів) (1.78) (рис. 1.25).

При проведенні реакції 5,5'-(1,2-фенілен)біс(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) з хлорацетихлоридом в піридині і наріванні на масляній бані протягом 2 год утворюються 3,3'-(1,2-фенілен)-біс(5*H*-1,2,4-триазол-(3,4-в)-1,3,4-тіадіазин-6(7*H*)ону) (1.77).

Алкілування 5,5'-(1,2-фенілен)біс(4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу) бензилхлоридом за присутності триетиламіну призводить до утворення

дибензил похідного **1.80**, а при взаємодії вихідного продукту **1.75** в ацетатній кислоті утворюються основи Шифа **1.79** (рис. 1.25).

### 1.5 Біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу за короткий період узагальнена в роботі [121]. Але ці дані не повні, тому є необхідність доповнити та уточнити відомості за останні роки.

Гостра токсичність для похідних 1,2,4-триазолу вивчалась в роботах [5, 6, 9, 17, 19, 20, 21, 26, 30, 31, 35, 42, 52, 82, 94, 96, 98, 99, 105, 112, 113, 116, 117, 122, 180]. Автори зазначають, що похідні 1,2,4-триазолу не токсичні або проявляють помірну токсичність.

Пошуку протимікробної та протигрибкової активності присвячені роботи [9, 28, 33, 38, 42, 50, 51, 78, 81, 82, 84, 85, 92-94, 97, 99-101, 105, 106, 112, 114, 116, 117, 122, 127, 129, 133, 151, 153, 158, 159, 163, 174, 176, 177, 181, 190-193, 196, 199, 200, 211, 214, 225, 228].

В роботах українських вчених біологічну дію вивчали за методом «серійних розведень» [9, 28, 33, 38, 42, 50, 51, 68, 73, 78, 81, 82, 84, 85, 92-94, 97, 99-101, 104-106, 112, 116, 117, 122, 123]. При цьому визначали вплив похідних 1,2,4-триазол-3-тіолів на бактерії *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, та гриби *Candida albicans* ATCC 885-653. Встановлено, що ряд сполук проявляє помірну протигрибкову та протимікробну активність. Проаналізовано вплив іліденгідразидів 2-(4-R-5-R<sub>1</sub>)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтових кислот на ці ж самі штами грибів і бактерій. Відмічено залежність протимікробної активності від альдегідного залишку. Серед даного ряду сполук не виявлено речовин з високою протимікробною активністю.

Протягом останніх десятиліть у всьому світі та особливо в Україні, різко погіршується епідемічна ситуація з туберкульозу. Одним із поширених видів мікобактерій є штам *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), який є збудником

туберкульозу у великої рогатої худоби. Причому, даний штам може «перетинати» видовий бар'єр і служити причиною туберкульозу людини. Тому, пошук нових біологічно активних речовин з вираженою протитуберкульозною активністю є актуальним та має практичну значимість і наводиться в роботах [57, 67, 71, 75, 236].

Пошуку біологічно активних речовин з діуретичною активністю присвячені роботи українських вчених [6, 9, 11, 12, 23, 32, 45, 82, 105, 112, 113, 116, 122]. Діуретичну активність похідних 1,2,4-триазолу визначали за методом Берхіна Е. Б. [2]. Найбільшу діуретичну активність проявляють солі 2-((4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, деякі з них перевищують препарат порівняння гіпотіазид. В роботі [46] зазначені певні закономірності між будовою і діуретичною активністю похідних 1,2,4-триазолу.

Протизапальна активність похідних 1,2,4-триазолу наводиться в працях [34, 54, 90, 91, 107, 109, 110]. Протизапальна активність похідних 1,2,4-триазолу вивчалась на моделі формалінового набряку. Гостре ексудативне запалення у щурів спричинювали субплантарним введенням 0,1 мл 2%-го розчину формаліну. Протизапальну активність досліджуваних сполук оцінювали у відсотках пригнічення набряку. Як препарат порівняння використовували диклофенак. Високу протизапальну активність виявляють S-похідні 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіону [54].

Дослідження актопротекторної активності 4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх похідних, а також встановлення залежності «хімічна структура – біологічна дія», описано в роботах [9, 24, 47, 65, 53, 60, 63, 64, 65, 223, 244]. Досліди були проведені на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. При вивченні актопротекторної активності був використаний метод примусового занурення у воду з навантаженням 10% від ваги щура.

Аналгетичну активність похідних 1,2,4-триазолу [25, 27, 59, 66, 74, 76, 77, 79, 111, 222] визначали за здатністю досліджуваних речовин змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин порівняно з контрольними і виражається у відсотках.

Результати попередніх досліджень свідчать про перспективність застосування похідних 1,2,4-триазолу як потенційних гіпоглікемічних засобів [7, 9, 15, 16, 29, 56, 69, 70, 82, 110, 117, 122].

Відомо, що окиснювальний стрес викликає серйозне пошкодження клітин та призводить до різних захворювань людини, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, атеросклероз, рак, артрит, нейродегенеративні розлади тощо. Отже, пошук речовин, які могли б підвищити стійкість організму людини до дій активних форм кисню чи нітрогену та перешкоджати процесам окиснювального стресу, є важливим завданням медицини та фармації. В працях [9, 36, 37, 39, 62, 72, 82, 92, 99, 113, 122, 115, 201, 203, 211, 228, 237] українськими та іноземними авторами отримано ряд сполук, які за попередніми даними володіють високою антигіпоксичною активністю і є перспективними для створення лікарського засобу. ,

В деяких роботах [4, 9, 15, 16, 29, 82, 110, 107, 117, 122] вивчено вплив похідних 1,2,4-триазолу на рівень загального холестеролу,  $\beta$ -ліпопротеїнів, тригліцеридів в сировотці крові та холестеролу в тканинах аорти при експериментальній гиперліпідемії. Знайдено ряд сполук, які володіють гіполіпідемічною дією.

На сьогоднішній день серед усіх груп лікарських препаратів нестероїдні протизапальні засоби найбільш часто застосовуються пацієнтами як потенційні жарознижувальні препарати. Однак ці препарати мають ряд побічних ефектів, тому на сьогоднішній день актуальною проблемою є пошук біологічно активних речовин, що мають достатню протизапальну активність, та є безпечними. Ряд авторів [145, 150, 180, 197, 198, 205, 229] присвятили свої дослідження цій проблемі, були знайдені речовини, які проявляють жарознижувачу активність, але вони за силою дії уступають існуючим препаратам.

Нейролептична активність похідних 1,2,4-триазолу вивчалась в роботах [6, 9, 30, 58, 82, 83, 113, 122, 179]. Встановлено, що сполуки, які досліджувались, проявляють виражену нейролептичну активність.

Дослідження протипухлинної [232] та противірусної активності похідних 1,2,4-триазолу [22, 48, 88, 109, 143, 209] показало, що ряд сполук володіють противірусною активністю і можуть представляти інтерес для подальших досліджень.

Таким чином, літературні дані свідчать, що 5-алкіл-4-*R*-аміно-1,2,4-триазол-3-тіоли та їх похідні являються перспективним класом гетероциклічних сполук для пошуку нових високоактивних в біологічному плані речовин, які можуть бути основою для створення оригінальних лікарських засобів.

В той же час недостатньо вивчені реакції відновлення ліденпохідних 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів, а також взаємодія їх з галогеналканами, кислотами, реакції амінометилювання та інші. Для 2-(4-(*R*<sub>1</sub>-аміно)-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот недостатньо вивчені реакції солеутворення та естерифікації. Недостатньо вивчена біологічна активність похідних 5-метил-4-*R*-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів, практично відсутні певні висновки відносно залежності фармакологічної активності цих сполук від їх будови.

Таким чином, серед похідних 3-*R*-4*R*<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-5-тіону знайдені високоактивні сполуки, які застосовуються в медичній і ветеринарній практиці як ефективні лікарські засоби.

Похідні 5-метил-4-*R*-аміно-1,2,4-триазол-3-тіоли мало вивчені в хімічному і біологічному плані, особливо в плані пошуку сполук актопротекторної дії, і тому перспективні для направленою пошуку біологічно активних сполук означеної дії і створенню на їх основі високоефективних лікарських засобів.

За матеріалами розділу опублікована робота [40].



## РОЗДІЛ 2

## СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

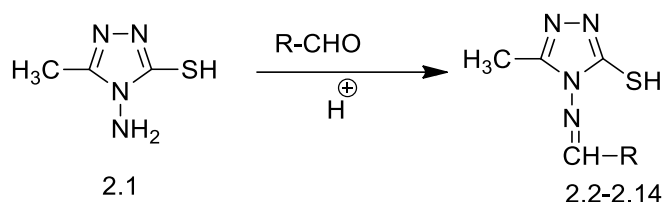
4-(ІЛІДЕНАМІНО)-5-МЕТИЛ-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Похідні 1,2,4-триазолу привертають значну увагу дослідників як хіміотерапевтичні засоби, оскільки вони володіють різноманітними біологічними властивостями. 4-Аміно-5-заміщені-1,2,4-триазол-3-тіоли та їх аналоги також мають широкий спектр біологічних активностей. Серед цих сполук є основи Шиффа, які володіють високою біологічною активністю. Більше того, вони є одним із універсальних попередників синтезу конденсованих триазоло-гетероциклічних сполук. З огляду на ці факти, синтез деяких 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів та їх похідних може бути перспективним в плані пошуку біологічно активних сполук.

2.1 Синтез 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів

З метою пошуку біологічно активних сполук з протимікробною та протигрибковою активністю було синтезовано та ресинтезовано ряд 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів. Синтез здійснювався шляхом взаємодії вихідного тіону [136] (**2.1**) з ароматичними альдегідами в середовищі льодяної ацетатної кислоти при нагріванні (рис. 2.1).

Як відомо [103], для швидкого проходження даної реакції необхідний каталізатор, тому що перша стадія цієї реакції – приєднання по карбонілу проходить швидко, після чого настає друга стадія – дегідратація, яка каталізується кислотами. У зв'язку з тим, що проводили реакцію в розчині концентрованої ацетатної кислоти, додавання каталізатору було непотрібним.



R=4-бромфеніл, 3-флуорфеніл, 4-флуорфеніл, 2-гідроксифеніл, 4-гідроксифеніл, 4-метоксифеніл, 4-нітрофеніл, 3-бromo-4-флуорфеніл, 2-флуоро-6-хлорфеніл, 2,3-диметоксифеніл, 3,4-диметоксифеніл, 3,5-диметоксифеніл, тіофен-2-іл

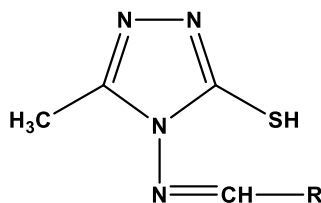
**Рисунок 2.1** – Синтез 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-трізол-3-тіолів

Синтезовані сполуки являють собою білі (2.12), жовті (2.2-2.4, 2.6, 2.7, 2.10-2.12), коричневі (2.8), оранжеві (2.9, 2.14) або зелені (2.5) кристалічні сполуки, мало розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках (табл. 2.1).

Для аналізу сполуки 2.2-2.14 були очищені кристалізацією із ДМФА.

Для підтвердження структури синтезованих сполук були застосовані елементний аналіз, ІЧ- та  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопія.

**Таблиця 2.1** – Фізико-хімічні параметри 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-трізол-3-тіолів (2.1-2.13)



Сполука	R	T пл., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
2.2	4-бромфеніл	197-199	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_4\text{S}$	88
2.3	3-флуорфеніл	88-90	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_4\text{S}$	89
2.4	4-флуорфеніл	172-174	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_4\text{S}$	93
2.5	2-гідроксифеніл	193-195	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$	87
2.6	4-гідроксифеніл	254-256	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$	87

## Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4	5
2.7	4-метоксифеніл	134-136	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> OS	90
2.8	4-нітрофеніл	220-221	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	78
2.9	3-бромо-4-флуорфеніл	103-105	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> BrFN <sub>4</sub> S	92
2.10	2-флуоро-6-хлорфеніл	155-157	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClFN <sub>4</sub> S	93
2.11	2,3-диметоксифеніл	111-113	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	95
2.12	3,4-диметокси-феніл	172-174	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	94
2.13	3,5-диметоксифеніл	200-202	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS	91
2.14	тіофен-2-іл	116-118	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	79

Кінець таблиці 2.1

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
2.3	50,72	3,84	23,75	13,60	50,83	3,84	23,71	13,57
2.10	44,30	2,98	20,72	11,87	44,37	2,98	20,70	11,84
2.11	51,85	5,05	20,16	11,56	51,78	5,07	20,13	11,52
2.13	51,69	5,05	20,16	11,55	51,78	5,07	20,13	11,52
2.14	42,72	3,57	24,96	28,56	42,84	3,59	24,98	28,59

Примітка. Сполуки **2.2**, **2.4-2.7**, **2.12**, **2.14** отримані за відомими літературними методами [154, 194, 212, 235]

В <sup>1</sup>H ЯМР-спектрі 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-трізол-3-тіолів (**2.3**, **2.10**, **2.11**, **2.13**, **2.14**) наявні сигнали метиної групи, ароматичні протони в положенні 2 в сполуках **2.3**, **2.9**, **2.13** реєструються в спектрі у вигляді дублету при 6.59-6.99 м.ч., протон в положенні 3 (сполука **3.10**) фіксується у вигляді дублету при 7.20 м.ч., протон в положенні 4 в сполуках **2.3**, **2.10**, **2.11**, **2.13** фіксується у вигляді мультиплету при 6,46-7,40 м.ч., протони в положенні 5 ароматичного кільця (сполуки **2.3**, **2.9**, **2.10**, **2.11**, **2.13**) фіксуються у вигляді

мультиплету при 6,99-7,49 м.ч., протон в шостому положенні в сполуках (**2.3**, **2.9**, **2.11**, **2.13**) фіксується у вигляді мультиплету при 6,99-7,55 м.ч., протони метильної групи фіксуються у вигляді синглету при 2,41-2,50 м.ч.

**2.3**  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 2.43 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2560(SH), 1540(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  237,06 (M +1).

**2.9**  $\delta$  9.50 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 2.46 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2560(SH), 1570(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  314,97 (M +1)

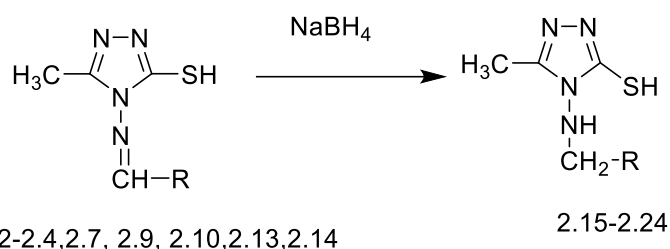
**2.10**  $\delta$  8.99 (s, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 2.50 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2556(SH), 1575(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  271,02 (M +1)

**2.11**  $\delta$  9.48 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 3.87 (d,  $J = 12.7$  Hz, 6H), 2.41 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2572(SH), 1569(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  279,09 (M +1)

**2.13**  $\delta$  9.51 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 1.5$  Hz, 2H), 6.46 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.43 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2550(SH), 1559(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  279,09(M +1)

## 2.2 Синтез 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів

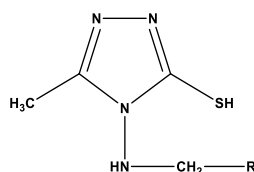
Наступним етапом роботи було відновлення синтезованих іліденамінів. Встановлено, що при додаванні подвійної кількості натрію борогідриду до 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів (**2.2-2.4**, **2.7**, **2.9**, **2.10**, **2.13**, **2.14**) в середовищі пропанолу-2 проходить відновлення іміно-групи до вторинного аміну. Реакція проходить за кімнатної температури протягом 24 год, після чого додавали ацетатну кислоту до нейтрального середовища. Утворювалися відповідні 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіоли (**2.15-2.24**) (рис. 2.2, табл. 2.2).



R = 4-бромфеніл, 3-флуорфеніл, 4-флуорфеніл, 2-гідроксифеніл, 4-метоксифеніл, 3-бromo-4-флуорфеніл, 2-флуоро-6-хлорфеніл, 2,3-диметоксифеніл, 3,4-диметоксифеніл, 3,5-диметоксифеніл, тіофен-2-іл

**Рисунок 2.2** – Синтез 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів

**Таблиця 2.2** – Фізико-хімічні параметри 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (2.15-2.24)



Сполука	R	Т пл., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
2.15	4-бромфеніл	200-202	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>4</sub> S	90
2.16	3-флуорофеніл	118-120	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>4</sub> S	89
2.17	4-флуорфеніл	154-156	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>4</sub> S	88
2.18	4-метоксифеніл	151-153	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> OS	86
2.19	3-бromo-4-флуоро-феніл	98-100	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrFN <sub>4</sub> S	92
2.20	2-флуоро-6-хлорфеніл	143-145	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> ClFN <sub>4</sub> S	89
2.21	2,3-диметоксифеніл	123-125	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	90
2.22	3,4-диметоксифеніл	172-174	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	94
2.23	3,5-диметоксифеніл	105-107	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	92
2.24	тіофен-2-іл	124-126	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	93

Кінець таблиці 2.2

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
2.15	40,10	3,73	18,75	10,74	40,14	3,71	18,75	10,72
2.16	50,35	4,65	23,52	13,42	50,41	4,65	23,51	13,45
2.17	50,49	4,65	23,54	13,43	50,41	4,65	23,51	13,45
2.18	52,82	5,65	22,34	12,83	52,78	5,64	22,38	12,81
2.19	37,92	3,20	17,70	10,12	37,87	3,18	17,66	10,11
2.20	44,31	2,97	20,74	11,81	44,37	2,98	20,70	11,84
2.21	51,49	5,74	19,97	11,45	51,41	5,75	19,98	11,44
2.22	51,36	5,74	19,96	11,47	51,41	5,75	19,98	11,44
2.23	51,52	5,76	20,00	11,40	51,41	5,75	19,98	11,44
2.24	42,56	4,44	24,80	28,37	42,46	4,45	24,76	28,34

Будову синтезованих сполук **2.15-2.24** підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, ІЧ-,  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектроскопії, а їх індивідуальність – методом ВЕРХ-МС.

В ІЧ-спектрах сполук **2.15-2.24** наявні інтенсивні смуги коливань при  $2545\text{-}2565\text{ см}^{-1}$ , які відносяться до коливань SH-груп, а також коливаннями  $\nu_{\text{CN}}$ -груп при  $1549\text{-}1582\text{ (C=N)}$ .

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрі 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів (**2.15-2.24**) наявні сигнали протонів NH-груп при  $8,23\text{-}9,26$  м.ч., сигнали протонів метиленових груп при  $3,77\text{-}4,39$  м.ч., метильних груп при  $2,42\text{-}2,45$  м.ч., шестипротонний мультиплет  $\text{OCH}_3$ -груп (сполуки **2.21-2.23**) та ароматичних протонів  $6,91\text{-}7,34$  м.ч.

**2.15**  $\delta$  8.27 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 2.45 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{см}^{-1}$  2565(SH), 1582(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  299,20 (M +1)

**2.16**  $\delta$  8.51 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 2.45 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2560(SH), 1562(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  239,10 (M +1)

**2.17**  $\delta$  8.23 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2545(SH), 1580(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  239,10 (M +1)

**2.18**  $\delta$  8.23 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.42 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2552(SH), 1557(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  252,10(M +1)

**2.19**  $\delta$  8.86 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 2.45 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2553(SH), 1556(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  317,20(M +1)

**2.20**  $\delta$  9.26 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 2.42 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2554(SH), 1549(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  273,00 (M +1)

**2.21**  $\delta$  9.03 (s, 1H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 3.80 (m, 6H), 2.42 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2558(SH), 1562(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  281,10(M +1)

**2.22**  $\delta$  8.38 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 3.77 (m, 6H), 2.42 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2554(SH), 1551(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  281,10(M +1)

**2.23**  $\delta$  8.42 (m, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.42 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2557(SH), 1554(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  281,10 (M +1)

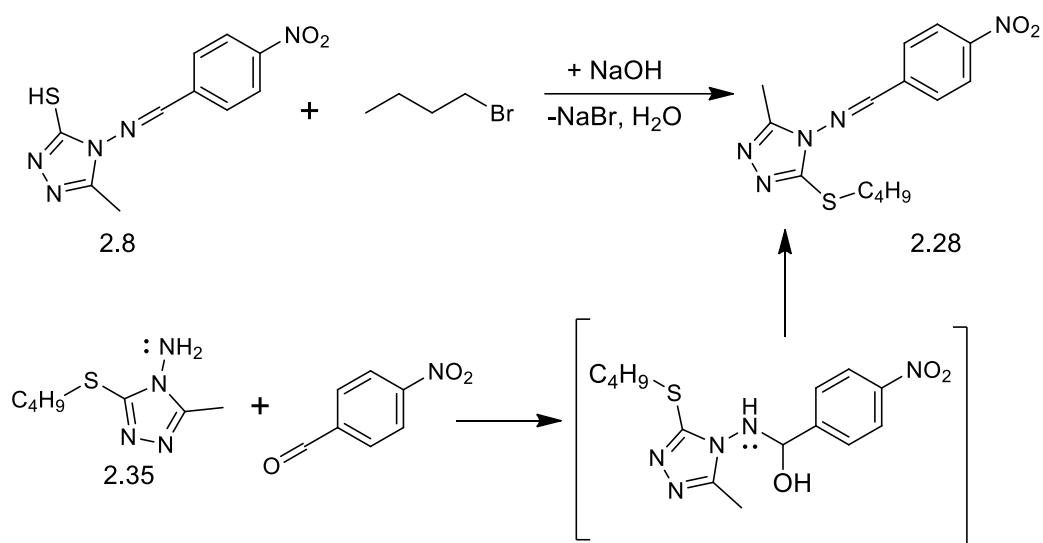
**2.24**  $\delta$  8.73 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2550(SH), 1559(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  227,04(M +1)

2.3 Синтез 5-метил-3-алкілтіо-N-(4-нітробензіліденаміно)-4H-1,2,4-трізол-4-амінів

Синтез 5-метил-3-алкілтіо-N-(4-нітробензіліденаміно)-4H-1,2,4-трізол-4-амінів (**2.25-2.34**) здійснювали алкілуванням 3-метил-4-(4-нітробензіліденаміно)-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолу (**2.8**) галогеналканами в середовищі пропанолу-2, в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду. Як алкілюючі агенти були вибрані 1-бромметан, 1-брометан, 1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромпентан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан або 1-бромдекан. На одному прикладі проведено зустрічний синтез. Як вихідний продукт використовували 3-бутилтіо-5-метил-

4*H*-1,2,4-триазол-4-амін [95] (**2.35**), який при взаємодії з 4-нітробензальдегідом в ацетатній кислоті утворює *N*-(3-бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанамін (**2.28**) (рис. 2.3). Змішана проба сполуки, отриманої за методами А і Б не дають депресії температури плавлення.

З метою встановлення направленості реакції утворення *N*-(3-(алкілтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанамінів через стадію алкілування вихідного тіону та синтезу іміну. Стратегія дослідження полягала в побудові енергетичного профілю взаємодії вищевказаних реагентів від координати реакції та визначення її енергії активації. Для виконання поставленої мети проведено дослідження механізму реакцій утворення *N*-(3-(алкілтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанамінів на прикладі *N*-(3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанаміну за наступною схемою (рис. 2.3).



**Рисунок 2.3** – Механізми реакції алкілування та утворення імінів з проміжними станами для квантово-хімічних розрахунків

Всі розрахунки виконували за допомогою програми візуалізації молекулярної ланки Avogadro 1.90.0 Released (Free, Open Source) [131] та програмного пакета GAMESS (Free, Open Source) [22]. Геометрії основного стану були повністю оптимізовані з використанням метода функціонала



густини DFT у версії B3LYP [239], застосовуючи базис 6-31G(d,p) базисних множин без обмежень симетрії та без використання критеріїв збіжності за замовчуванням. Після оптимізації геометрії слідували частотні та термодинамічні обчислення (Hessian) з використанням RHF/6-31G(d,p). Отже, стаціонарні структури підтверджені перевіркою з використанням того самого методу і встановленого базису, який використовувався для оптимізації геометрії. Показано, що всі основні стани мають лише реальні частоти, а всі перехідні стани мають лише одну уявну частоту. Наближення рівнянь поляризуючого континууму (SPCM) було використано у газовій фазі.

Розрахунок перехідних станів здійснювали методом лінійного синхронного транзиту.

Після розрахунку перехідного стану проведений розрахунок IRC (Процедури відновлення координати реакції – intrinsic reaction coordinate), який показує, що має місце максимум, який відповідає перехідному стану, та два мінімуми, що відповідає вихідним компонентам і продукту реакції [104].

Визначені наступні термодинамічні потенціали вихідних реагентів та продуктів реакції – ентальпія ( $H_{total}$ ), енергія Гіббса ( $\Delta G$ ) та термодинамічної величини стану системи – ентропії ( $S_{total}$ ). На основі даних розрахунків визначений енергетичний бар'єр реакції (енергія активації). Енергія Гіббса ( $\Delta G$ ) визначена за допомогою термодинамічного рівняння Гіббса для більш точних розрахунків, а не через розрахунки у програмі при 298K.

В табл. 2.3-2.4 наведені значення термодинамічних показників для утворення *N*-(3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)-метанаміну через стадію алкілування вихідного тіону та синтезу іміну.

Після отриманих даних квантово-хімічних розрахунків ми визначали ентальпію ( $H_{TOTAL} = H_{ELEC} + H_{TRANS.} + H_{ROT.} + H_{VIB.}$ ) та ентропію, виходячи з першого наслідку закону Гесса, за наступними формулами:

$$\Delta_r H^{\circ}_{реакції} = (\sum H_{TOTAL(продукти)} - \sum H_{TOTAL(вихідни\ сполуки)})$$

$$\Delta_r S^{\circ}_{реакції} = \sum S_{(продукти)} - \sum S_{(вихідни\ сполуки)}$$

**Таблиця 2.3** – Значення термодинамічних функцій для реагентів в синтезі *N*-(3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанаміну через стадію алкілування вихідного тіону

Значення	Сполука <b>1.1</b>	Сполука <b>1.2</b>	Сполука <b>4.4</b>	Сполука <b>1.3</b>
$H_{TOTAL}$ , кДж/моль	-2749717,889	-291501,356	-2432577,57	-186024,02
$S_{TOTAL}$ , Дж/моль·К	531,133	225,162	478,084	185,238
Значення	Сполука <b>1.5</b>	Сполука <b>1.6</b>		
$H_{TOTAL}$ , кДж/моль	-192056,781	-202885,021		
$S_{TOTAL}$ , Дж/моль·К	125,627	104,678		

**Таблиця 2.4** – Значення термодинамічних функцій для реагентів в синтезі *N*-(3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанаміну через стадію взаємодії 3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну з 4-нітробензальдегідом

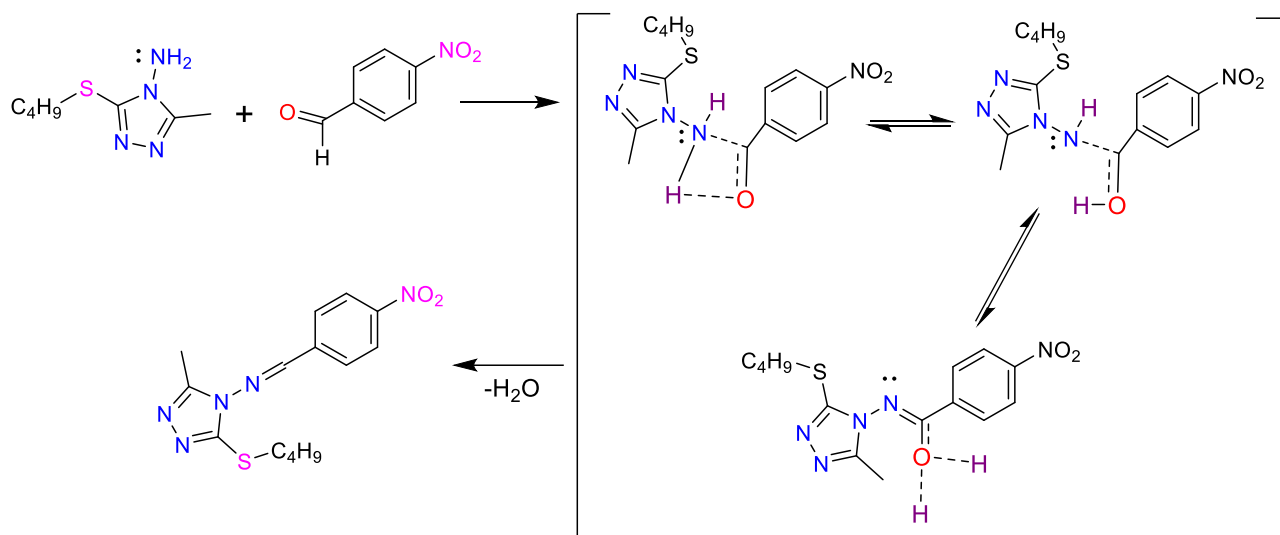
Значення	Сполука <b>2.1</b>	Сполука <b>2.2</b>	Сполука <b>4.4</b>	Сполука <b>2.3</b>
$H_{TOTAL}$ , кДж/моль	-2647290,345	-291508,356	-2432577,57	-608655,02
$S_{TOTAL}$ , Дж/моль·К	537,752	241,158	478,084	311,879

Енергію Гіббса розраховували виходячи з отриманих вище значень за формулою:

$$\Delta_r G^0_{\text{реакції}} = \Delta_r H^0_{\text{реакції}} - T \cdot \Delta_r S^0_{\text{реакції}}$$

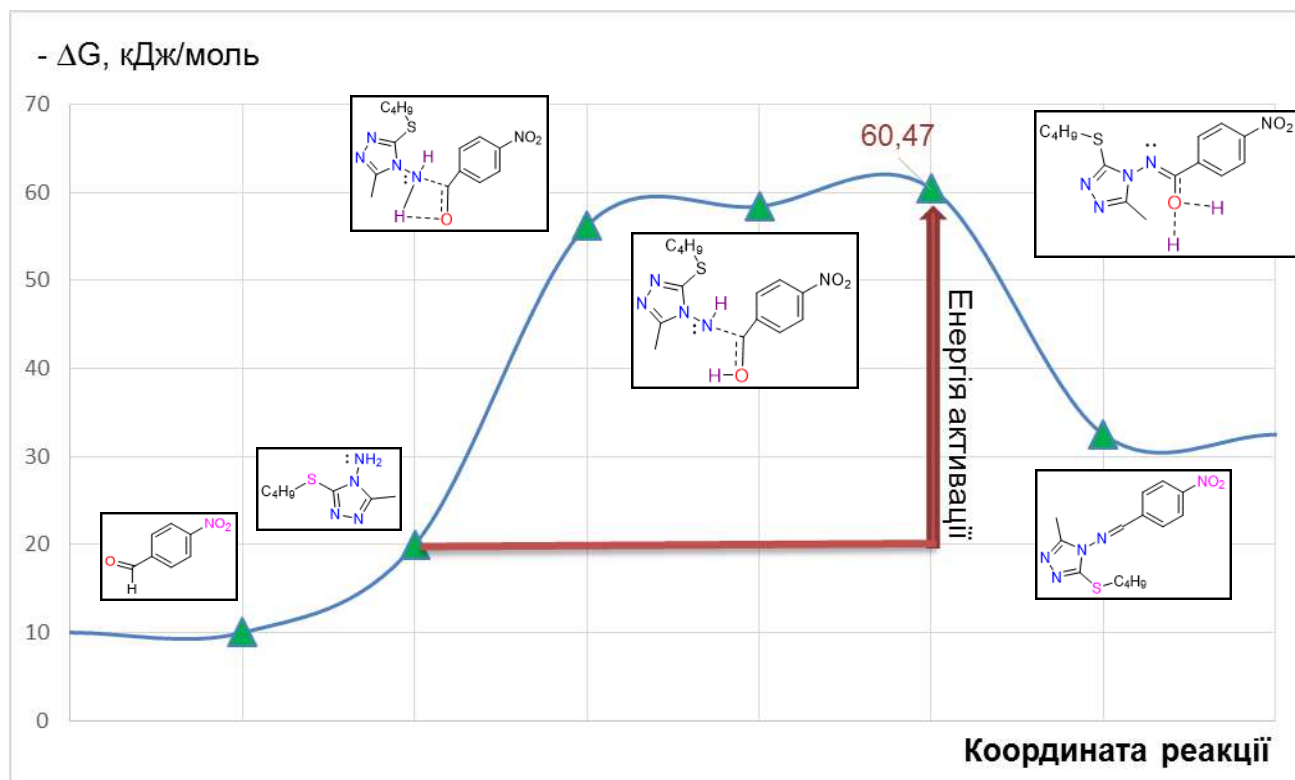
Для пошуку енергії перехідного бар'єру вказаних реакцій необхідно було виявити перехідні стани протікання реакцій та їх інтермедіатів.

З літературних джерел відомо, що реакція утворення *N*-(3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанаміну перебігає за наведеною схемою (рис. 2.4) з проміжним інтермедіатом ((3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)аміно)(4-нітрофеніл)метанолом.



**Рисунок 2.4** – Перехідні стани переносу протона від аміногрупи ядра 4-аміно-1,2,4-триазолу, розраховані методом лінійного синхронного транзиту

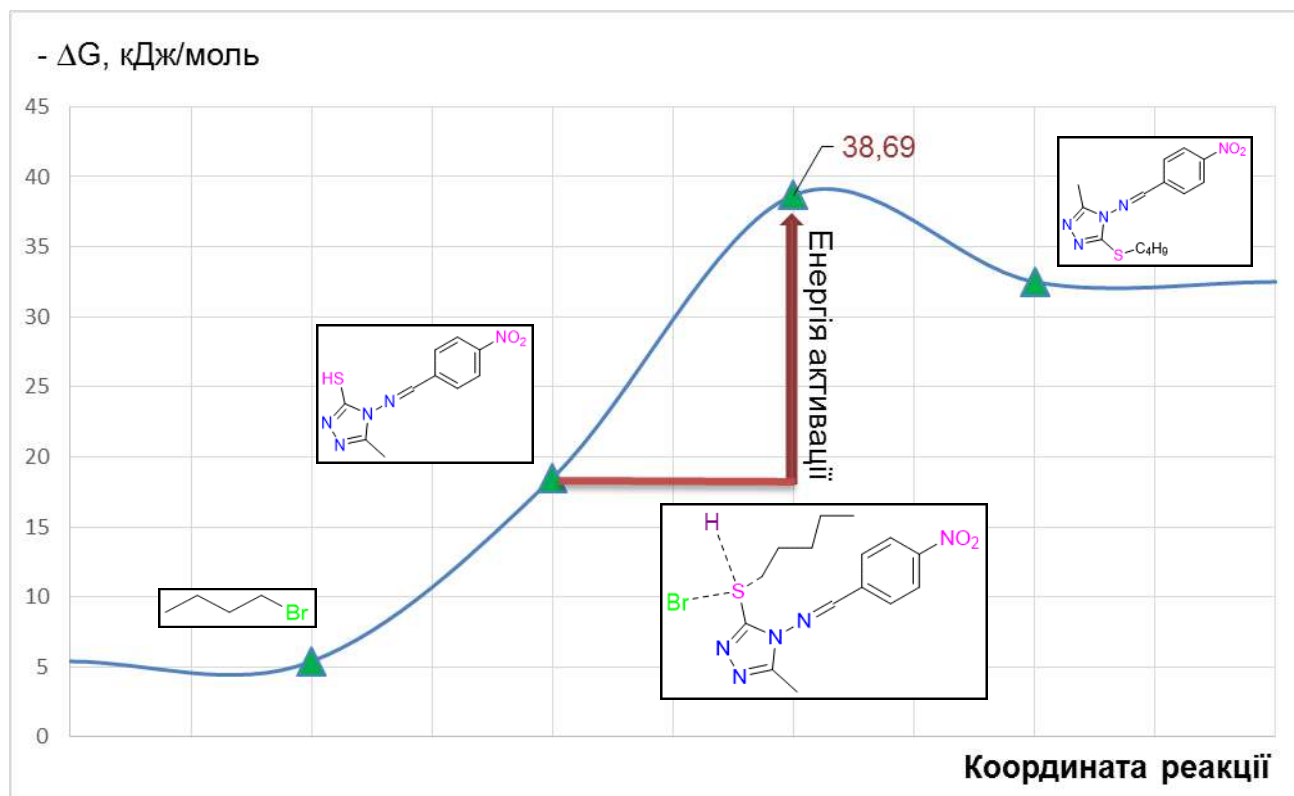
Таким чином, за даними термодинамічних показників вихідних реагентів, продуктів реакції, інтермедіату та встановлених перехідних станів можливо побудувати енергетичний профіль реакції взаємодії 3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну з 4-нітробензальдегідом (рис. 2.5). Для перебігу даної реакції реагенти повинні подолати енергетичний бар'єр (енергія активації) 60,47 кДж/моль.



**Рисунок 2.5** – Енергетичний профіль реакції взаємодії 3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну з 4-нітробензальдегідом

Для порівняння перебігу реакції в бік утворення *N*-(3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанаміну методом алкілування були проведені відповідні розрахунки враховуючи механізм  $S_N2$ , за результатами яких було встановлено енергію перехідного стану. Отримані дані дозволяють побудувати енергетичний профіль реакції (рис. 2.6).

За результатами досліджень механізму перебігу реакцій та їх термодинамічних даних встановлено, що реакція більш вигідна утворенням *N*-(3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанаміну методом алкілування за механізмом  $S_N2$ . Енергетичний профіль даної реакції переважає в 1,56 рази і буде значно швидше відбуватися реакція завдяки тому, що має меншу енергію активації.



**Рисунок 2.6** – Енергетичний профіль реакції утворення *N*-(3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанаміну методом алкілування

Розглянувши отримані дані, можна зробити висновок, що за стандартних умов ( $T=298\text{K}$ )  $\Delta G^\circ$  має від'ємне значення, тобто це свідчить про те, що дана реакція принципово можливо відбувається самочинно. Константа рівноваги свідчить про високий вихід продуктів реакції.

Вклад ентальпійного й ентропійного фактору суттєво залежать від температури. При  $298\text{K}$ ,  $\Delta H^\circ < 0$  й  $S^\circ > 0$ , ентальпійний й ентропійний фактор сприяє протіканню реакції в прямому напрямку.

Відповідно, виходячи з розрахунків та енергетичних профілей реакції, встановлена енергія активації: утворення *N*-(3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанаміну методом алкілування –  $32,89$  кДж/моль, а реакції утворення іміну –  $60,47$  кДж/моль, а з метильним –  $32,89$  кДж/моль. Отже, реакція алкілування 5-метил-4-((4-нітробензиліден)аміно)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з бутилбромідом відбувається в  $1,56$  рази швидше, ніж з утворення іміну (основи Шиффа).

Теоретичні розрахунки дуже наближені до експериментальних, що дає змогу розраховувати кінетику органічних реакцій за допомогою програми GAMESS. Можлива розбіжність теоретичних розрахунків від експериментальних пов'язана з неможливістю застосування рівнянь поляризуючого континууму (SPCM) для розгляду впливу розчинника в сольватаційній моделі.

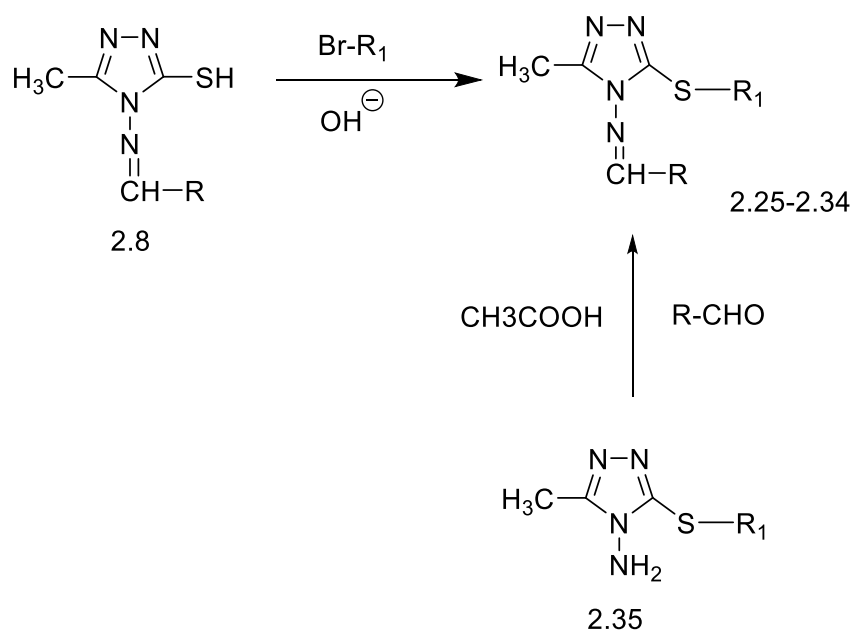
Проведені квантово-хімічні розрахунки направленості термодинамічного вигідного утворення *N*-(3-(алкілтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанамінів через стадію алкілування вихідного тіону та синтезу іміну. Знайдені перехідні стани інтермедіати комплекси продуктів реакцій, системи реагентів та їх термодинамічні характеристики. Розрахований енергетичний профіль реакцій та визначено, що найбільш оптимальним є шлях алкілування бутилбромідом вихідного тіону, а встановлена енергія активації даної реакції в 1,56 разів менше в порівнянні зі стадією взаємодії 3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну з 4-нітробензальдегідом.

Синтезовані сполуки представляють собою кристалічні речовини **2.25-2.34**, світло-жовтого кольору, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізують із пропанолу-2 (рис. 2.7, табл. 2.5).

В ІЧ-спектрах сполук **2.25-2.34** наявні смуги коливань груп C=N при 1632-1538 см<sup>-1</sup> триазолового циклу.

В <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах сполук **2.25-2.34** наявний мультиплет ароматичних протонів при 8.04-8,27 м. ч., синглет протонів СН-груп бензиліденового залишку при 9.11-9.42 м.ч. Наявність метильних груп триазолового кільця у сполуках **2.25-2.34** підтверджується синглетом протонів при 2.45-2.49 м.ч. Підтвердженням будови сполук **2.25-2.34** є наявність мультиплету сигналів протонів ароматичного кільця при 8,04-8,27 м.ч. У сполуках **2.26-2.34**, які мають у своєму складі S-CH<sub>2</sub> групи наявні сигнали протонів метиленових груп при 3,12-3,21 м.ч. Характерним для сполук **2.25-2.34** є наявність сигналів метильних груп алкільних замісників при 0,89-1,35 м.ч. Сигнали протонів

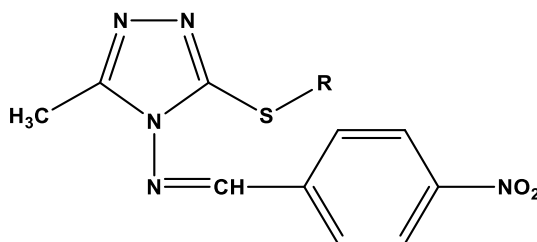
метиленових груп у сполуках **2.27-2.34** характеризуються мультиплетом при 1,30-1,74 м.ч.



$R = 4\text{-нітрофеніл}; R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_4\text{H}_9, \text{C}_5\text{H}_{11},$   
 $\text{C}_6\text{H}_{13}, \text{C}_7\text{H}_{15}, \text{C}_8\text{H}_{17}, \text{C}_9\text{H}_{19}, \text{C}_{10}\text{H}_{21}$

**Рисунок 2.7** – Схема синтезу 5-метил-3-алкілтіо-N-(4-нітробензиліденаміно)-4H-1,2,4-трізол-4-амінів

**Таблиця 2.5** – Фізико-хімічні параметри 5-метил-3-алкілтіо-N-(4-нітробензиліденаміно)-4H-1,2,4-трізол-4-амінів (2.25-2.34)



Сполуки	R	T пл., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
2.25	CH <sub>3</sub>	214-216	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	81
2.26	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	207-209	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	90

## Продовження таблиці 2.5

1	2	3	4	5
2.27	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	171-173	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	78
2.28	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	222-224	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	85, 73
2.29	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	212-214	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	88
2.30	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	220-221	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	86
2.31	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	213-215	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	87
2.32	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	217-220	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	91
2.33	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	208-210	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	90
2.34	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	205-207	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	79

Кінець таблиці 2.5

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
2.25	47,63	4,03	25,22	11,53	47,64	4,00	25,26	11,56
2.26	49,44	4,54	24,03	11,06	49,47	4,50	24,04	11,01
2.27	51,11	4,90	22,96	10,47	51,13	4,95	22,94	10,50
2.28	53,61	5,39	21,90	10,01	53,65	5,37	21,93	10,04
2.29	54,01	5,70	21,05	9,60	54,04	5,74	21,01	9,62
2.30	55,33	6,07	20,11	9,28	55,31	6,09	20,16	9,29
2.31	56,45	6,40	19,33	8,83	56,49	6,41	19,38	8,87
2.32	57,52	6,66	18,63	8,50	57,58	6,71	18,65	8,54
2.33	58,61	6,95	17,92	8,20	58,59	6,99	17,98	8,23
2.34	59,50	7,22	17,36	7,91	59,53	7,24	17,35	7,95

**2.25**  $\delta$  9.11 (d, 1H), 8.31-8.24 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2550(SH), 1560(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  278,07 (M +1)



**2.26**  $\delta$  9.11 (d, 1H), 8.31-8.23 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 2H), 3.21 (q, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.35 (t, 3H). ). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2560(SH), 1565(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  292,08(M +1)

**2.27**  $\delta$  9.94 (d, 1H), 8.33-8.26 (m, 2H), 8.17-8.10 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.07 (t, 3H). ). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2580(SH), 1550(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  306,1(M +1)

**2.28**  $\delta$  9.29 (d, 1H), 8.31-8.24 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 2H), 0.95 (t, 3H)). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2575(SH), 1530(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  320,11(M +1)

**2.29**  $\delta$  9.83 (d, 1H), 8.33-8.26 (m, 2H), 8.18-8.11 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 4H), 0.97-0.83 (m, 3H)). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2558(SH), 1569(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  334,13(M +1)

**2.30** 9.43 (d, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.71 (p, 2H), 1.45-1.34 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 4H), 0.96-0.83 (m, 3H)). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2580(SH), 1545(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  384,14(M +1)

**2.31**  $\delta$  9.43 (d, 1H), 8.25-8.17 (m, 2H), 8.07-8.00 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.71 (p, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 5H), 0.95-0.83 (m, 3H)). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2553(SH), 1569(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  362,16(M +1)

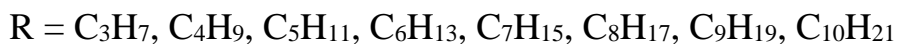
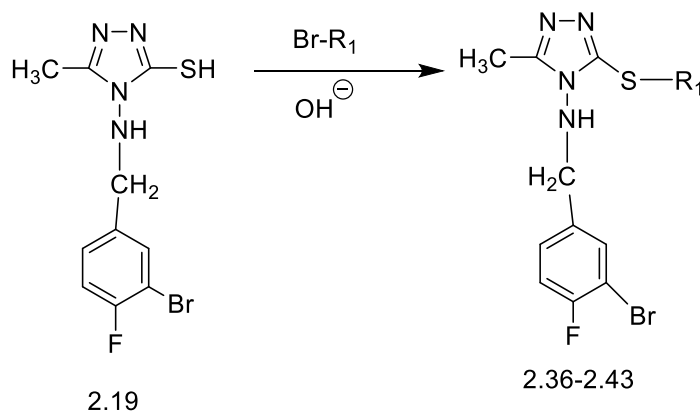
**2.32**  $\delta$  9.42 (d, 1H), 8.24-8.17 (m, 2H), 8.06-7.99 (m, 2H), 3.16 (t, H), 2.45 (s, 3H), 1.71 (p, 2H), 1.47-1.21 (m, 10H), 0.95-0.83 (m, 3H)). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2580(SH), 1540(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  376,18 (M +1)

**2.33**  $\delta$  9.35 (d, 1H), 8.24-8.17 (m, 2H), 8.05-7.98 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.71 (p, 2H), 1.46-1.34 (m, 3H), 1.37-1.30 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 9H), 0.95-0.83 (m, 3H)). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2565(SH), 1548(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  390,19(M +1)

**2.34**  $\delta$  9.35 (d, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H), 8.00-7.93 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.71 (p, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 6H), 1.26 (s, 6H), 0.95-0.83 (m, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2570(SH), 1565(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  404,21(M +1).

## 2.4 Синтез N-(3-бромо-4-флуоробензил)-3-((R)тіо)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-амінів

Синтез N-(3-бромо-4-флуоробензил)-3-((R)тіо)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (**2.36-2.43**) здійснювали алкілуванням 3-метил-4-(3-бромо-4-флуоробензил)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу (**2.8**) галогеналканами у середовищі пропанолу-2, в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду. Як алкілюючі агенти були вибрані 1-бромпропан, 1-бромбутан, 1-бромпентан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан або 1-бромдекан (рис. 2.8, табл. 2.6).



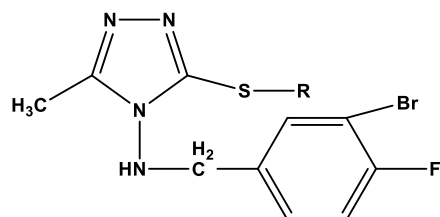
**Рисунок 2.8** – Схема синтезу N-(3-бромо-4-флуоробензил)-3-((R)тіо)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-амінів

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполук **2.36-2.43** наявний мультиплет ароматичних протонів при 7.23-7,53 м.ч., мультиплет протонів  $\text{CH}_2$ -груп бензильного залишку при 4,45 м.ч. Наявність метильних груп триазолового кільця у сполуках **2.36-2.43** підтверджується синглетом протонів при 2.41-2.43 м.ч. Підтвердженням будови сполук **2.36-2.43** є наявність мультиплету сигналів протонів ароматичного кільця при 7,23-7,53 м.ч. У сполуках **2.36-2.43**  $\text{S-CH}_2$  групи наявні сигнали протонів метиленових груп при 3,14-3,17 м.ч. Характерним для сполук **2.36-2.43** є наявність сигналів метильних груп

алкільних замісників при 0,90-1,36 м.ч. Сигнали протонів метиленових груп у сполуках **2.36-2.43** характеризуються мультиплетом при 1,29-1,73 м.ч.

В ІЧ-спектрах сполук **2.25-2.34** наявні смуги коливань груп C=N при 1632-1538 см<sup>-1</sup> триазолового циклу.

**Таблиця 2.6** – Фізико-хімічні параметри N-(3-бромо-4-флуоробензіліден)-3-((R)тіо)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-амінів (2.36-2.43)



Сполука	R	Т пл., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
2.36	пропан-1-іл	267-269	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> BrFN <sub>4</sub> S	75
2.37	бутан-1-іл	124-126	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> BrFN <sub>4</sub> S	82
2.38	пентан-1-іл	158-160	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> BrFN <sub>4</sub> S	78
2.39	гексан-1-іл	133-135	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> BrFN <sub>4</sub> S	73
2.40	1-гептил	127-129	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> BrFN <sub>4</sub> S	70
2.41	1-октил	136-138	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> BrFN <sub>4</sub> S	78
2.42	1-нонил	132-134	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> BrFN <sub>4</sub> S	80
2.43	1-децил	131-133	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> BrFN <sub>4</sub> S	84

Продовження таблиці 2.6

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
2.36	43,41	4,45	15,55	8,90	43,46	4,49	15,60	8,93
2.37	45,09	4,82	15,00	8,62	45,05	4,86	15,01	8,59
2.38	46,58	5,17	14,42	8,26	46,52	5,20	14,47	8,28
2.39	47,82	5,49	13,90	8,03	47,88	5,53	13,96	7,99

Кінець таблиці 2.6

1	6	7	8	9	10	11	12	13
2.40	49,12	5,80	13,45	7,74	49,16	5,82	13,49	7,72
2.41	50,31	6,00	13,01	7,76	50,35	6,10	13,05	7,47
2.42	51,43	6,38	12,61	7,20	51,46	6,36	12,64	7,23
2.43	52,23	6,60	12,23	7,05	52,21	6,61	12,25	7,01

**2.36**  $\delta$  7.69 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.45 (d, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.43 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1559(C=N), 3400(NH), ВЕРХ,  $m/z$  359,26 (M +1)

**2.37**  $\delta$  7.99 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.45 (d, 2H), 3.17 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1559(C=N), 3450(NH). (d, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.04 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  3350(NH) ВЕРХ,  $m/z$  387,31 (M +1)

**2.39**  $\delta$  8.04 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.95 (t,  $J = 7.9$  Hz, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1560(C=N), 3400(NH) ВЕРХ,  $m/z$  401,34 (M +1)

**2.40**  $\delta$  8.11 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1540(C=N), 3380(NH) ВЕРХ,  $m/z$  415,37 (M +1)

**2.42**  $\delta$  8.21 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.70 (p,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 3H), 1.32-1.22 (m, 3H), 0.95-0.83 (m, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1559(C=N), 3475(NH) ВЕРХ,  $m/z$  443,42(M +1)

**2.43**  $\delta$  8.21 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.70 (p,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.30-1.22 (m, 1H), 0.95-0.82 (m, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1559(C=N), 3450(NH). ВЕРХ,  $m/z$  457,45 (M +1)

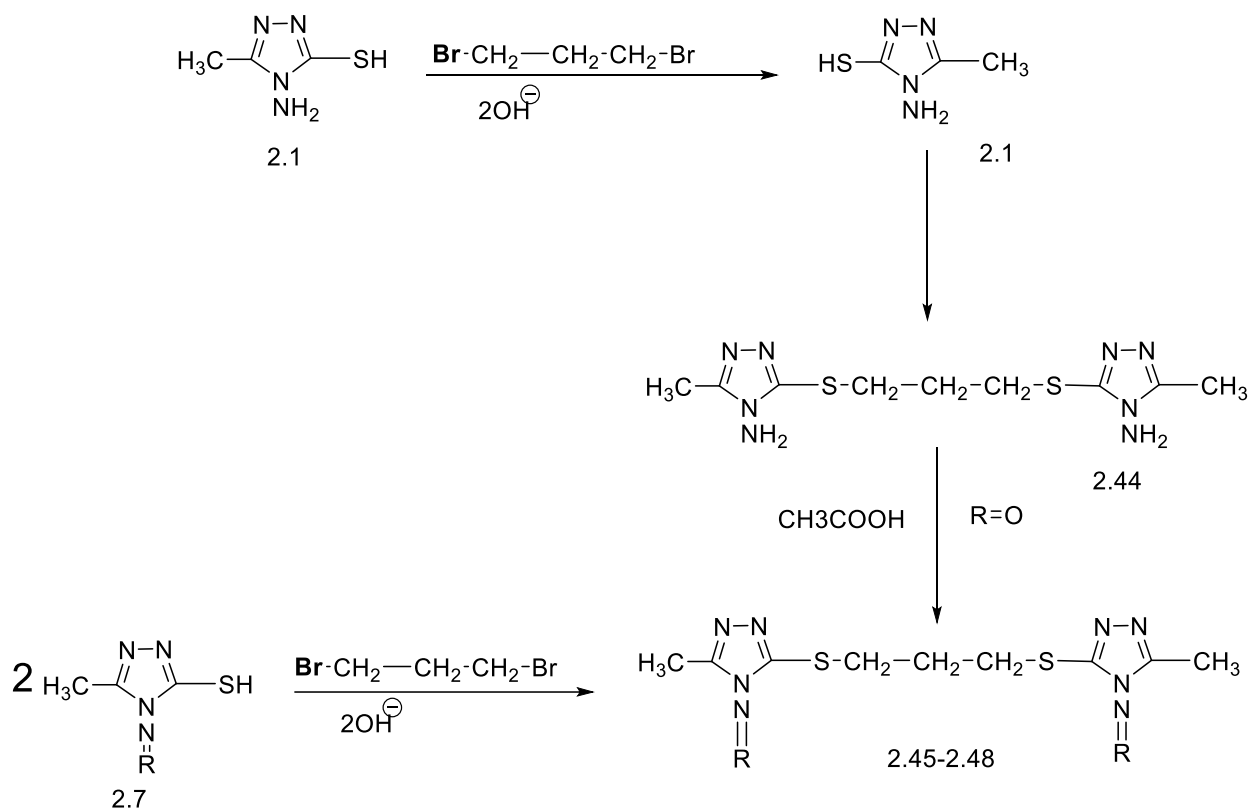
2.5 Синтез 5,5'-(пропан-1,3-диіл,біс(сульфандиіл))біс(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну) та N,N'-((пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3,4-диіл))біс1-метанімінів)

Синтез 5,5'-(пропан-1,3-диіл,біс(сульфандиіл))біс(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну) здійснювали взаємодією 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.1**) та дигалогенпропану в пропанолі-2 за присутності подвійної кількості калію гідроксиду. Отримують сполуку **2.44**. Жовтий кристалічний порошок важко розчинний у воді, розчинний в органічних розчинниках. Для аналізу сполуку **2.44** перекристалізують із пропанолу-2.

Синтез 5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(N-бензиліден-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-амінів) (**2.45-2.48**, табл. 2.7) проводили за відомим методом взаємодією 5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну) (**2.44**) з ароматичними альдегідами (4-фторбензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 3,4-диметоксибензальдегід, тіофен-2-карбальдегід) в ацетатній кислоті (рис. 2.9).

Синтезовані сполуки являють собою жовті (**2.45-2.47**) або зелені (**2.48**) кристалічні порошки важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізують із метанолу (**2.45**), пропанолу-2 (**2.45, 2.48**) або бутанолу (**2.46**) (табл. 2.7).

Сполука **2.46**, крім того, була отримана зустрічним синтезом, алкілуванням 0,02 моль 4-((метоксибензил)аміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу (**2.7**) 1,3-дибромпропаном в присутності 0,02 моль калію гідроксиду (рис. 2.9).



R = H<sub>2</sub>, 4-флуоробензиліден, 4-метоксибензиліден, 3,4-диметоксибензиліден, тіофен-2-іл-метилен

**Рисунок 2.9** – Схема синтезу 5,5'-(пропан-1,3-диіл,біс(сульфандиіл))біс(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну) та N,N'-((пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3,4-диіл))біс1-метанімінів)

В <sup>1</sup>H ЯМР-спектрі 5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-амін) (**2.44**) наявні сигнали метильної групи у вигляді синглету при 2,44 м.ч., груп S-CH<sub>2</sub>, які реєструються в спектрі у вигляді триплету при 3,23 м.ч., протони CH<sub>2</sub> групи фіксуються у вигляді мультиплету при 2,08 м.ч., а протони аміногрупи характеризуються дублетом при 5.96-6,02 м.ч.

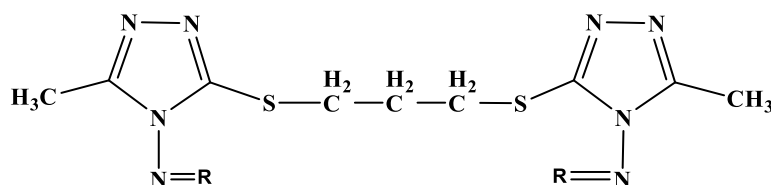
В <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах N,N'-((пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3,4-диіл))біс1-метанімінів) (**2.45-2.48**), крім того, спостерігаються сигнали протонів метиної групи в вигляді синглету при 8.65-9.84 м.ч. Сигнали ароматичних протонів фіксуються у вигляді мультиплету при 7.04-7.59 м.ч.

Наявність метоксильних груп у сполуках **2.46** та **2.47** підтверджується фіксацією синглету сигналів метильних груп при 3,82 та 3,84 м.ч.

Будову сполуки **2.48** підтверджує також наявність сигналів протонів тієнільного кільця при 7,47, 7,04 та 7,59 м.ч.

В ІЧ-спектрах сполук **2.44-2.48** наявні смуги коливань груп C=N при 1632-1538 см<sup>-1</sup> триазолового циклу.

**Таблиця 2.7** – Фізико-хімічні параметри 5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-амін) (2.44) та N,N'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл))біс(5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3,4-диіл)біс1-метаніміні (2.45-2.48)



Сполука	R	T пл., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
2.44	H <sub>2</sub>	59-61	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>8</sub> S <sub>4</sub>	86
2.45	4-флуорбензиліден	143-145	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> F <sub>2</sub> N <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	75
2.46	4-метоксибензиліден	162-164	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	82
2.47	3,4-диметокси-бензиліден	178-180	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	80
2.48	тіофен-2-іл-метилен	137-139	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>8</sub> S <sub>4</sub>	72

Продовження таблиці 2.7

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
2.44	35,92	5,38	37,39	21,40	35,98	5,37	37,30	21,34
2.45	53,94	4,33	21,81	12,48	53,89	4,33	21,86	12,51
2.46	56,10	5,26	20,94	11,98	55,95	5,26	20,88	11,95

## Кінець таблиці 2.7

1	6	7	8	9	10	11	12	13
2.47	54,46	5,40	18,78	10,77	54,35	5,41	18,78	10,75
2.48	46,71	4,14	22,87	22,23	46,70	4,13	22,93	26,24

**2.44**  $\delta$  6.02 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (p,  $J = 7.1$  Hz, 1H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1559(C=N), 3450(NH<sub>2</sub>). ВЕРХ,  $m/z$  301,10 (M +1).

**2.45**  $\delta$  9.84 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.19-7.09 (m, 2H), 3.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.09 (p,  $J = 7.0$  Hz, 1H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1550(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  513,14 (M +1).

**2.46**  $\delta$  9.75-9.67 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.09 (p,  $J = 7.1$  Hz, 1H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1560(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  537,18 (M +1).

**2.47**  $\delta$  9.66 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 6.96 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.84 (d,  $J = 2.6$  Hz, 6H), 3.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (p,  $J = 7.1$  Hz, 1H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1580(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  597,20 (M +1).

**2.48**  $\delta$  8.65 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.09 (p,  $J = 7.0$  Hz, 1H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1575(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  489,07 (M +1).

## 2.6 Опис експериментів

Хімічні назви сполук наведені відповідно до номенклатури IUPAC (1979 рік) та рекомендацій IUPAC (2014 рік).

Дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих речовин проведено згідно до методик, описаних у Державній Фармакопеї України.

Температуру плавлення визначено відкритим капілярним методом на приладі SRS OptiMelt MPA100 – Automated Melting Point System (виробництво США).



Елементний склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS) (виробництво Германія), стандарт – сульфаніламід.

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

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри сполук були зняті за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (виробництво США), розчинник –  $\text{DMSO-d}_6$ , внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS) і розшифровувались за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8.

Мас-спектральні дослідження проводили на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC (виробництво США) з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електро-спреї (ESI)).

#### *4-Аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол (2.1)*

Синтезований за методом [95] з константами, які відповідають літературним даним.

#### *4-(Ариліденаміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-5-тіоли (2.12-2.14, табл. 2.1)*

До розчину 0,01 моль 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу (2.1) в 20 мл ацетатної кислоти додають 0,01 моль відповідного альдегіду (2-гідроксибензальдегід, 4-гідроксибензальдегід, 4-метоксибензальдегід 4-фторбензальдегід, 3-фторбензальдегід, 4-бромбензальдегід, 4-нітробензальдегід, 4-диметиламінобензальдегід, 2-хлор-6-фторбензальдегід, 2,3-диметоксибензальдегід, 3,4-диметоксибензальдегід, 3,5-диметоксибензальдегід, тіофен-2-карбальдегід), нагрівають до повного розчинення речовини та залишають за кімнатної температури на 24 год. Після охолодження розчину випадають осадки, які відфільтровують.

Синтезовані сполуки являють собою білі (2.12), жовті (2.2-2.4, 2.6, 2.7, 2.10-2.12), коричневі (2.8), оранжеві (2.9, 2.14) або зелені (2.5) кристалічні сполуки, мало розчинні у воді рочинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки 2.2-2.14 очищені кристалізацією із ДМФА.

#### *4-(Ариламино)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-5-тіоли (2.15-2.24, табл. 2.2)*

0,01 моль відповідного 4-(ариліденаміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу (**2.2 -2.4, 2.7, 2.9, 2.10, 2.13, 2.14**) розчиняють у 20 мл метанолу та додають 1-2 мл води очищеної. Потім поступово протягом 1 год невеликими порціями вносять в реакційну суміш 0,03 моль натрію борогідриду. Розчин залишають на 24 год. В подальшому додають 10 мл води очищеної та нейтралізують розчином ацетатної кислоти до рН=7. Цільові сполуки екстрагують хлороформом, який випаровують. Таким чином, отримують кристалічні сполуки білого (**2.2, 2.7**), зеленого (**2.3, 2.4, 2.13**), світло-жовтого (**2.10**), світло-коричневого (**2.9, 2.14**) кольорів, які перекристалізовані для аналізу із бутанолу-1.

*3-Метил-5-(алкілтіо)-N-(4-нітробензиліден)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміни*  
(**2.25-2.34**, табл. 2.5)

Метод А. До розчину 0,01 моль 3-метил-4-(4-нітробензиліденаміно)-4Н-1,2,4-триазол-5-тіолу (**2.8**) у 50 мл пропанолу-2 додають 0,01 моль калію гідроксиду, попередньо розчиненого в мінімальній кількості води очищеної, додають 0,01 моль відповідного галогеналкану (1-бромметану, 1-брометану, 1-бромпропану, 1-бромбутану, 1-бромпентану, 1-бромгексану, 1-бромгептану, 1-бромоктану, 1-бромнонану або 1-бромдекану), кип'ятять на водяному огрівнику протягом 4 год до рН~7. Отриманий розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Синтезовані сполуки представляють собою кристалічні речовини **2.25-2.34**, світло-жовтого кольору, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовують із пропанолу-2.

Метод Б. До розчину 0,01 моль 3-бутилтіо-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну [252] (**2.35**) в 20 мл ацетатної кислоти. додають 0,01 моль 4-нітробензальдегіду, нагрівають до повного розчинення речовини та залишають за кімнатної температури на 24 год. Після охолодження розчину осад сполуки **2.28** відфільтровували. Змішана проба сполуки, отриманої за методами А і Б не дають депресії температури плавлення.

*3-Бутилтіо-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-амін* (**2.35**)

Синтезовано за методом [252] з константами, які відповідають літературним даним.

*N*-(3-бром-4-флуоробензил)-3-метил-5-(алкілтіо)-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміни (**2.36-2.43**, табл. 2.6)

До розчину 0,01 моль 4-((3-бром-4-флуоробензил)аміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу (**2.19**) у 50 мл пропанолу-2 додають 0,01 моль калію гідроксиду, попередньо розчиненого в мінімальній кількості води очищеної, і додають 0,01 моль відповідного галогеналкану (1-бромпропану, 1-бромбутану, 1-бромпентану, 1-бромгексану, 1-бромгептану, 1-бромоктану, 1-бромнонану або 1-бромдекану), кип'ятять на водяному огрівнику протягом 4 год до рН~7. Отриманий розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Синтезовані сполуки представляють собою кристалічні речовини світло коричневого (**2.35, 2.36, 2.38, 2.39, 2.41**) або світло зеленого (**2.37, 2.40, 2.42**) кольору кристалічні речовини, важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізують із пропанолу-2 (**2.37, 2.38**), бутанолу (**2.39-2.40**) або ацетатної кислоти (**2.35, 2.36, 2.41, 2.42**).

5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл)біс(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-амін) (**2.44**)

До розчину 0,02 моль 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.1**) у 50 мл пропанолу-2 додають 0,02 моль калію гідроксиду, попередньо розчиненого в мінімальній кількості води очищеної. і 0,01 моль відповідного дигалогенпропану, кип'ятять на водяному огрівнику протягом 4 год до рН~7. Отриманий розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Жовтий кристалічний порошок важко розчинний у воді, розчинний в органічних розчинниках. Для аналізу сполуку **2.44** перекристалізують із пропанолу-2

5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл)біс(*N*-бензиліден-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміни) (**2.45-2.48**, табл. 2.7)

А. До розчину 0,01 моль 5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл)біс(3-метил-4*H*-1,2,4 триазол-4-аміну) (**2.44**) в 20 мл ацетатної кислоти. додають 0,02 моль відповідного альдегіду (4-фторбензальдегід, 4-метоксибензальдегід,

3,4-диметоксибензальдегід, тіофен-2-карбальдегід), нагрівали до повного розчинення речовини та залишали при кімнатній температурі на 24 год. Після охолодження розчину випадали осад, які відфільтровували.

Синтезовані сполуки являють собою жовті (2.45-2.47) або зелені (2.48) кристалічні порошки важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізують із метанолу (2.45), пропанолу-2 (2.45, 2.48) або бутанолу (2.46).

Б. До розчину 0,02 моль 4-((метоксибензиліден)аміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу (2.7) у 50 мл пропанолу-2 додають 0,02 моль калію гідроксиду, попередньо розчиненого в мінімальній кількості води очищеної. і додають 0,01 моль, 1,3-дибромпропану, кип'ятять на водяному огрівнику протягом 4 год до рН~7. Отриманий розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Отримують сполуку 2.46, жовтого кольору кристалічна речовина, важко розчинна у воді, розчина в органічних розчинниках.

## ВИСНОВКИ

1. Для біологічних досліджень взаємодією 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з ароматичними альдегідами синтезовано і ресинтезовано ряд 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів.

2. Вивчено відновлення 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів боргідридом натрія, при цьому отримані 4-(арилметиламіно)-5-метил-4-*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів.

3. Вперше досліджено алкілування галогеналканами 3-метил-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу та 4-((3-бром-4-флуоробензил)-аміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу при цьому отримано ряд *S*-алкілпохідних. Алкілпохідні 3-метил-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу отримано також зустрічним синтезом взаємодією *S*-алкілпохідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з ароматичними альдегідами.

4. Проведені квантово-хімічні розрахунки направленості термодинамічного вигідного утворення *N*-(3-(алкілтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанамінів через стадію алкілування вихідного тіону та синтезу іміну. Знайдені перехідні стани інтермедіати комплекси продуктів реакцій, системи реагентів та їх термодинамічні характеристики. Розрахований енергетичний профіль реакцій та визначено, що найбільш оптимальним є шлях алкілування бутилбромідом вихідного тіону, а встановлена енергія активації даної реакції в 1,56 разів менше в порівнянні зі стадією взаємодії 3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну з 4-нітро-бензальдегідом.

5. Встановлено, що реакція 5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл)біс(3-метил-4*H*-1,2,4 триазол-4-аміну) з ароматичними альдегідами в ацетатній кислоті проходить з утворенням 5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфандиіл)біс(*N*-бензиліден-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну)). Останні отримані також взаємодією 4-((бензиліден)аміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу з 1,3-дибромпропаном.

За матеріалами розділу опублікована робота [41].

## РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ 2-(((3-МЕРКАПТО-5-МЕТИЛ-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-ІЛ)ІМІНО)МЕТИЛ)БЕНЗОЙНОЇ, 2-((4-АМІНО)-5-*R*-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ. СИНТЕЗ ОСНОВ МАННІХА ТА 3-МЕТИЛ-6-*R*-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-*b*][1,3,4]ТІАДІАЗОЛІВ

3.1 Синтез 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти та її солей

3.1.1 Синтез солей 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти з неорганічними основами. Як вихідну речовину для синтезу 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти (**3.1**) використовували 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.1**), який при взаємодії з 2-карбоксибензальдегідом в ацетатній кислоті утворює сполуку **3.1**.

Амоній 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойна кислота (**3.2**) отримують взаємодією 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.1**) з надлишком 25 % розчину амоніаку.

Натрієві і калієві солі 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойні кислоти (**3.3**, **3.4**) отримані дією натрію або калію гідроксиду на 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.1**).

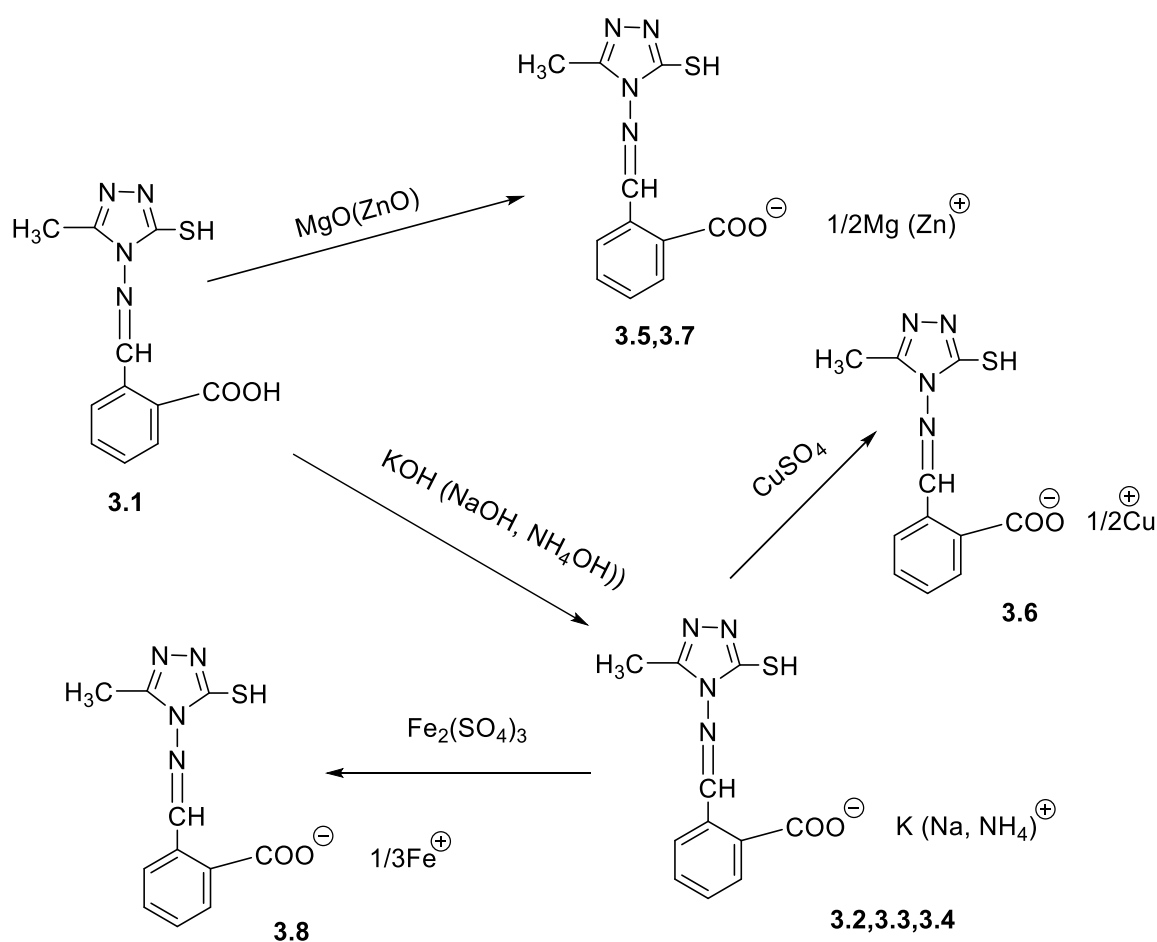
За даними LC/MS сполуки **3.2-3.4** являють собою індивідуальні речовини: **3.2.** LC/MS, *m/z* 280,08 (M+1), **3.3.** LC/MS, *m/z* 285,04 (M+1), **3.4.** LC/MS, *m/z* 301,01 (M+1).

Магнієва сіль 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)-метил)-бензойної кислоти (**3.5**) отримана взаємодією магнію оксиду з 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.1**).

Аналогічно цинкову сіль 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.7**) отримують взаємодією 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.1**) і цинку оксиду.

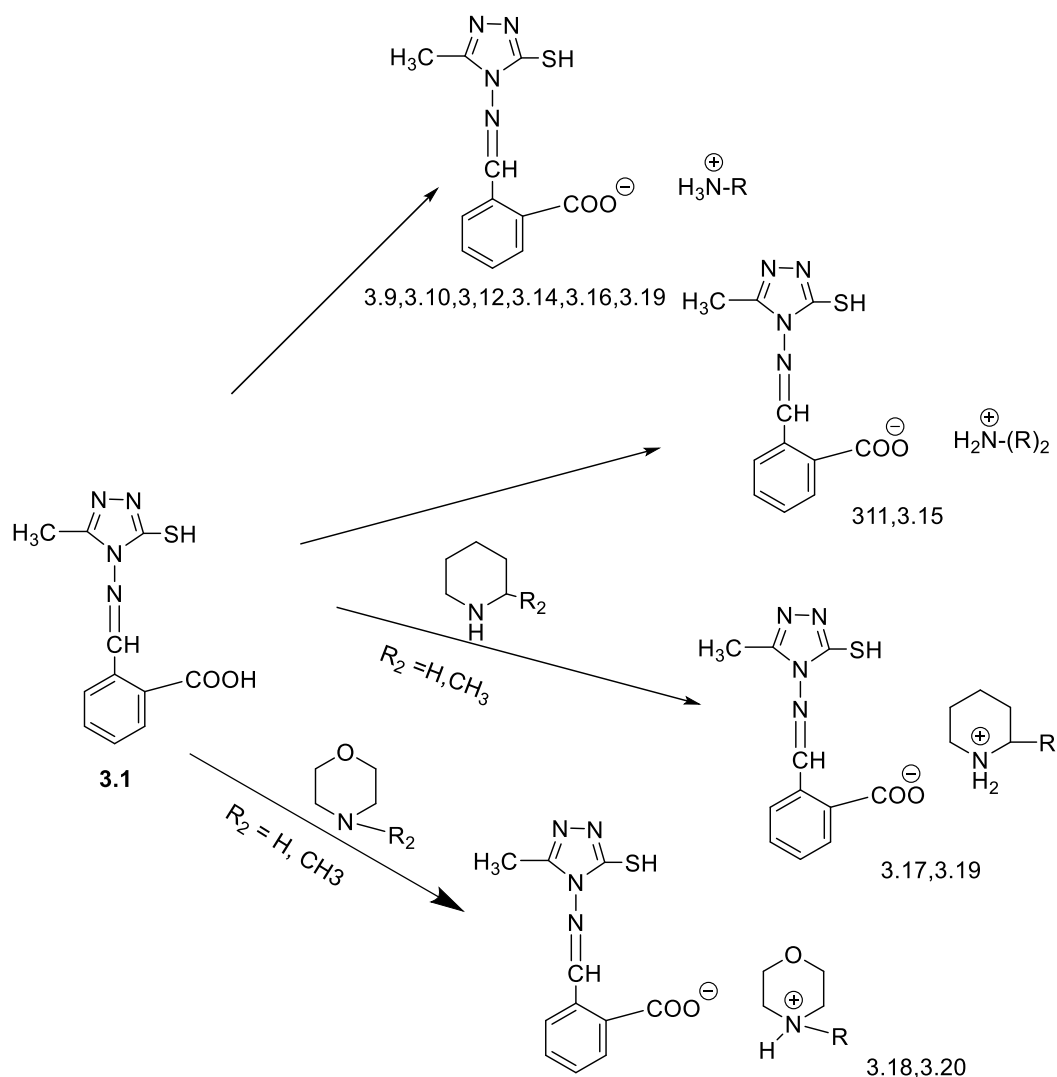
Сіль Купруму 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.6**) отримують в результаті реакції обміну катіон калію на Купрум в солі калій 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти(**3.4**).

Аналогічно отримують сіль феруму (**3.8**). При цьому на розчин калію 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.4**) діють ферум III сульфатом (рис. 3.1).



**Рисунок 3.1** – Схема синтезу солей 2-(((3-меркапто-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти з металами

3.1.2 Солі 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти з органічними основами. Як вихідна речовина використовувалась 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойна кислота (**3.1**), на яку діяли відповідним аміном (метиламін, етиламін, диметиламін, диетиламін, пропіламін, третбутиламін, моноетаноламін, піперидин, морфолін, 2-метилпіперидин, 1-метилморфолін ) в середовищі ізопропанолу (рис. 3.2).



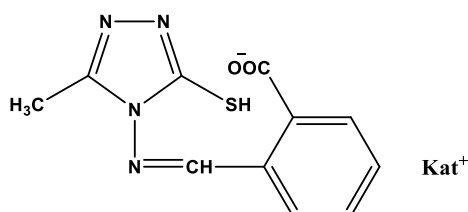
$\text{R} = \text{CH}_3\text{NH}_3^+, \text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_3^+, (\text{CH}_3)_2\text{NH}_2^+, \text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{-NH}_3, (\text{CH}_3)_2\text{CH-NH}_3^+,$   
 $\text{HO-CH}_2\text{CH}_2\text{-NH}_3^+, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2^+, (\text{CH}_3)_3\text{CNH}_3^+,$   
 піперидиній, морфоліній, 2-метилпіперидиній

**Рисунок 3.2** – Схема синтезу солей 2-(((3-меркапто-5-метил-4-Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти з амінами



Отримані солі 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти з органічними основами (3.9-3.20) – це кристалічні речовини жовтого (3.9, 3.11, 3.13, 3.15, 3.19, 3.20), Світло коричневого (3.10, 3.14, 3.17) зеленого (3.12, 3.18) або червоного (3.16) кольору розчинні у воді та органічних розчинниках, мало розчинні в етері, хлороформі. Для аналізу сполуки очищені із ізопропанолу (3.9, 3.10, 3.12-3.15, 3.17-3.20) або бутанолу (3.11, 3.16) (табл. 3.1).

**Таблиця 3.1** – Фізико-хімічні константи солей 2-(((3-меркапто-5-метил-4-Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти (3.1-3.20)



Сполука	Kat	T пл., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
3.1	H	158-160	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	80
3.2	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	78-80	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	82
3.3	Na <sup>+</sup>	266-268	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> NaO <sub>2</sub> S	84
3.4	K <sup>+</sup>	238-240	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> KN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	85
3.5	1/2Mg <sup>2+</sup>	>300	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> FMgN <sub>8</sub> O <sub>4</sub> S	83
3.6	1/2Cu <sup>2+</sup>	>300	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> CuN <sub>8</sub> O <sub>4</sub> S	78
3.7	1/2Zn <sup>2+</sup>	141-143	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> SZn	82
3.8	1/3Fe <sup>3+</sup>	>300	C <sub>33</sub> H <sub>27</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S <sub>3</sub>	82
3.9	CH <sub>3</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	147-149	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sup>-</sup>	82
3.10	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	85-87	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	80
3.11	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	148-150	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sup>-</sup>	75
3.12	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	155-157	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	85
3.13	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	158-160	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sup>-</sup>	73

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5
3.14	HO-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	172-174	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	77
3.15	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup>	155-157	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	75
3.16	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CNH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	171-173	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sup>-</sup>	80
3.17	піперидиній	156-158	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S <sup>-</sup>	83
3.18	морфоліній	163-165	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	82
3.19	2-метилпіперидиній	139-141	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	88
3.20	N-метилморфоліній	163-165	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	91

Кінець таблиці 3.1

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
3.1	50,44	3,85	21,42	12,22	50,37	3,84	21,36	12,23
3.9	49,36	4,82	23,91	10,99	49,13	5,15	23,87	10,99
3.10	50,83	5,57	22,80	10,44	50,80	5,57	22,78	10,43
3.11	50,92	5,26	22,86	10,46	50,80	5,57	22,78	10,43
3.12	52,44	5,97	21,84	9,99	52,32	5,96	21,79	9,98
3.13	60,17	4,25	18,46	8,49	52,32	5,96	21,79	9,98
3.14	48,26	5,29	21,67	9,93	48,28	5,30	21,66	9,92
3.15	53,67	6,29	20,83	9,59	53,71	6,31	20,88	9,56
3.16	52,71	5,08	22,04	10,04	53,71	6,31	20,88	9,56
3.17	55,41	5,83	20,19	9,25	55,31	5,82	20,22	9,26
3.18	51,60	5,47	20,06	9,16	51,56	5,48	20,04	9,18
3.19	57,42	4,81	19,75	9,03	57,45	4,82	19,70	9,02
3.20	52,82	5,77	19,23	8,80	52,88	5,82	19,27	8,82

**3.1** 8.98 (s, 1H), 7.85-7.64 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 2.62 (m, 3H), 2.46 (s, 3H).

ІЧ-спектр: cm<sup>-1</sup> 2550(SH), 1559(C=N), 1590 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ, m/z 263,06(M+1)

**3.9** 8.98 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.31 (m, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2545(SH), 1560(C=N), 1570 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  294,10 (M +1)

**3.10** 8.97 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.40 (m 1H), 7.24 (m, 1H), 2.56-2.48 (m, 9H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2565(SH), 1575(C=N), 1575(COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  308,11 (M +1)

**3.11** 8.86 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.09 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2543(SH), 1562(C=N), 1585 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  308,11 (M +1)

**3.12** 8.98 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2558(SH), 1570(C=N), 1570 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  322,13 (M +1)

**3.13** 8.98 (s, 1H), 8.55 (m 3H), 7.81-7.70 (m, 3H), 7.40 (, 1H), 4.87 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.49 (s, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2543(SH), 1562(C=N), 1585 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  322,13 (M +1)

**3.14** 8.96 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.85-7.70 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.35 (t,  $J = 8.0$  Hz, 6H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2543(SH), 1562(C=N), 1580 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  324,11 (M +1)

**3.15** 8.96 (s, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2550(SH), 1570(C=N), 1565 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  336,14 (M +1)

**3.16** 9.62 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.81-7.69 (m, 3H), 7.44-7.35 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 1.95 (m 4H), 1.68-1.57 (m, 2H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2543(SH), 1562(C=N), 1580 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  336,14 (M +1)

**3.17** 9.62-9.40 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.81-7.69 (m, 3H), 7.44-7.34 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 3.06-2.95 (m, 4H), 2.45 (s, 2H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2570(SH), 1562(C=N), 1570 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  348,14 (M +1)

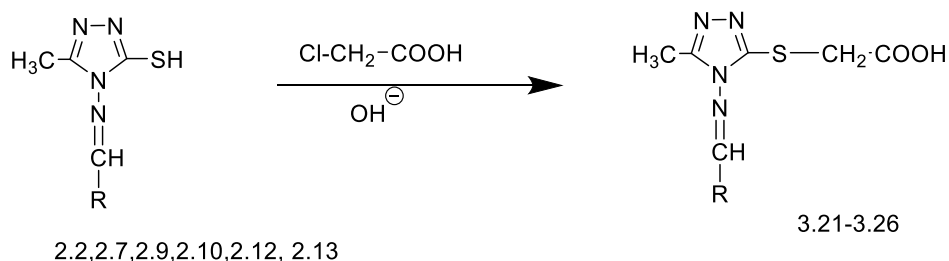
**3.18** 9.74-9.54 (m, 2H), 8.87 (s, 1H), 7.81-7.69 (m, 3H), 7.44-7.34 (m, 1H), 3.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 3.11 (t,  $J = 7.1, 5.5$  Hz, 4H), 2.45 (s, 2H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2570(SH), 1575(C=N), 1560 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  350,12 (M +1)

**3.19** 8.96 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.51-7.33 (m, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.57-3.40 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.91-1.62 (m, 4H), 1.21 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2580(SH), 1640(C=N), 1590 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  364,14 (M +1)

**3.20** 9.03 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 6H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2543(SH), 1560(C=N), 1585 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  364,14 (M +1)

3.2 Синтез 2-((4-аміно)-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот та їх солей

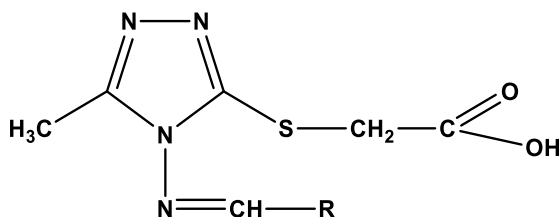
3.2.1 Синтез 2-((4-аміно)-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот. 2-((Ариліденаміно)-3-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатні кислоти (**3.21-3.26**, табл. 3.2) синтезовані взаємодією відповідного 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-трізол-3-тіолу (**2.2, 2.7, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13**) з хлорацетатною кислотою при нетривалому кип'ятінні у воді в присутності еквівалентної кількості калію гідроксиду. Отримують сполуки **3.21-3.26**, які являють собою жовті (**3.21, 3.25, 3.26**), зелені (**3.22, 3.24**) або коричневі (**3.23**) кристалічні речовини важко розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів та ДМФА. Для аналізу сполуки очищені із пропанолу-2 (**3.24, 3.26**), метанолу (**3.21, 3.23**), або бутанолу (**3.22, 3.25**).



R = 4-бромфеніл, 4-метоксифеніл, 3-бром-4-флуорфеніл, 2-флуоро-6-хлорфеніл,  
3,4-диметоксифеніл, 3,5-диметоксифеніл

**Рисунок 3.3** – Схема синтезу 2-((4-аміно)-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетат-них кислот

**Таблиця 3.2** – Фізико-хімічні константи 2-((4-аміно)-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (3.21-3.26)



Сполука	R	T пл., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
3.21	4-бромфеніл	131-133	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	81
3.22	4-метоксифеніл	192-194	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	84
3.23	3-бром-4-флуорфеніл	100-102	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> BrFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	82
3.24	2-флуоро-6-хлорфеніл	103-105	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	83
3.25	3,4-диметоксифеніл	146-148	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	78
3.26	3,5-диметоксифеніл	232-234	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	85

Кінець таблиці 3.2

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
3.21	40,43	3,66	15,65	8,46	40,35	3,67	15,68	8,98
3.22	50,77	5,22	18,15	10,39	50,97	4,61	18,29	10,47
3.23	38,33	3,21	14,90	8,56	38,41	3,22	14,93	8,55
3.24	43,91	3,07	127,02	9,73	43,84	3,07	17,04	9,75
3.25	49,84	4,78	16,61	9,55	49,69	5,36	16,56	9,48
3.26	49,77	5,36	16,56	9,55	49,69	5,36	16,56	9,48

ІЧ-спектри синтезованих кислот **3.21-3.26** містять інтенсивну смугу поглинання в області 1710-1675 см<sup>-1</sup>. Також спостерігаються група смуг поглинання в інтервалі 1630-1540 см<sup>-1</sup>, які відповідають фрагментам C=N та

C=C. Крім того, сигнал карбонільних груп ксантинового фрагмента реєструється при 1725-1630  $\text{cm}^{-1}$ .

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі компоненти синтезованих карбонових кислот створюють сигнали атомів Гідрогену, які в повній мірі узгоджуються з будовою синтезованих речовин. Так, «ароматична зона»  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів сполук **3.21-3.26** характеризується двома мультиплетами: трьохпротонний, обумовлений Гідрогенами орто- та пара-положень фенільного замісника, формується в більш слабкому полі в інтервалі 7.47-7.34 м.ч. та двухпротонний, який з'являється в більш сильному полі в інтервалі 7.25-7.18 м.ч. Протон іліденової групи реєструється при 9.80 мч у вигляді синглету та дуплету.

**3.21**  $\delta$  9.80 (d, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1711(CO), 2700 (OH), 1559(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  354,98(M +1)

**3.22.**  $\delta$  9.80 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.47 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1719(CO), 2750 (OH), 1560(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  307,08(M +1)

**3.23.**  $\delta$  9.74 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1715(CO), 2850 (OH), 1590(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  372,97(M +1)

**3.24.**  $\delta$  8.94 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.20 (m, , 1H), 6.75 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1713(CO), 2850 (OH), 1560(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  325,05(M +1)

**3.25.**  $\delta$  9.53 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.00 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 7H), 2.47 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1719(CO), 2750 (OH), 1570(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  337,09(M +1)

**3.26**  $\delta$  9.54 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.46 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.47 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1720(CO), 2900 (OH), 1595(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  337,09(M +1)

3.2.2 Визначення показників констант іонізації 2-((4-аміно)-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (3.21-3.26). Одним із

аспектів вивчення фізико-хімічних властивостей сполук є встановлення їхніх констант іонізації. Ці показники є вкрай важливими як з теоретичного, так і з практичного погляду. Так, наприклад, реакції етерифікації карбонових кислот каталізуються вільними іонами гідрогену. При цьому карбонові кислоти, що повністю, або майже повністю дисоціюють, будуть вступати в зазначені реакції більш активно, при цьому можна одержати більш високі виходи цільових продуктів реакції. З біологічної точки зору значення констант іонізації сполук допоможе вірно зорієнтуватись, в якому саме відділі шлунково-кишкового тракту відбудеться всмоктування тієї чи іншої речовини, якщо мова йде про пероральне застосування потенційних ліків, а також зробити припущення про подолання сполуками гемато-енцефалічного бар'єра.

Починаючи обговорення одержаних результатів 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. Якщо розглянути вплив замісників на 1,2,4-триазольне кільце, то майже в усіх випадках значення  $pK_a$  гетероциклу при  $N_5$ -атомі знижується у порівнянні з літературними даними, що говорить про донорний ефект замісників до 1,2,4-триазолу.

Дослідження показників констант іонізації ( $pK_a$ ) новосинтезованих сполук проводилось за допомогою потенціометричного титрування у водній фазі.

Для розрахунку  $pK_a$  використовували рівняння Гендерсона-Гассельбаха, підставляючи значення  $pH$ , отриманого на потенціометричному приладі після додавання кожної порції титранта:  $pK_a = pH + \lg[HA] - \lg[A^-]$ .

*Матеріали та прилади:*  $pH$ -метр-мільвольтметр  $pH-150MA$ , 0,1 н розчин хлоридної кислоти, ваги аналітичні ВЛР-200, мірна колба на 50,00 мл за ГОСТ 1770-74, мікродозатор УніВарі на 100 мкл, скляний бюкс, хімічний стакан, дистильована вода за ГОСТ 6709-72, фільтрувальний папір.

Експериментальна установка складається з рН-метра-мілівольтметра рН-150МА, який працює в режимі вимірювання рН гальванічної комірки. Комірка є стаканчик на 50 мл, в який опущений комбінований електрод, що включає в себе скляний електрод (Паспорт 5М2.840.059 ПС) і хлорсрібний електрод порівняння. Вимірювання проводяться за температури 20°C.

Підготовка приладу полягає в калібруванні індикаторного електроду за допомогою буферних розчинів 2-го розряду ГОСТ 8.135 з величиною рН 4,01 та рН 9,18 за температури 20°C. Спочатку на аналітичних вагах у скляному бюксі зважують попередньо розраховану наважку речовини, що відповідає молярній концентрації  $C_M = 0,01$  моль/л. Наважку переносять до мірної колби, розчиняють та доводять до позначки дистильованою водою. Приготований розчин переливають у стакан на 50 мл та занурюють до нього електроди. Електроди попередньо промивають дистильованою водою і видаляють залишки води з електродів за допомогою фільтрувального паперу.

0,1 н розчин хлоридної кислоти готують з фіксаналу. За допомогою мікродозатора УніВарі при неприливному перемішуванні додають в стакан по 0,1 мл 0,1 н розчину хлоридної кислоти і після кожного додавання порції титранта записуємо значення рН.

**Таблиця 3.3** – Показники констант іонізації 2-((4-аміно)-5-*R*-4-*H*-1,2,4-триазол-3-ілітіо)ацетатних кислот

Сполука	Шифр сполуки	pK <sub>a</sub> (1)	pK <sub>a</sub> (2)
3.21	КП-49	7,78	4,56
3.23	КП-52	7,78	4,01
3.24	КП-51	7,11	4,70
3.25	КП-50	7,60	4,33
3.26	КП-53	8,41	5,63

Кислотність карбоксильної групи в усіх сполуках дуже понижена, так як в ланцюгу супряження проявляється донорний ефект атому Сульфуру та в цілому



1,2,4-триазолу. В основах Шиффа в фенільному кільці акцепторні радикали зменшують кислотність, в той же час метокси-групи навпаки її підвищують.

3.3 Синтез солей 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

*Етиламонієві солі 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (3.27, 3.29, 3.31, 3.33, 3.35, табл. 3.3)*

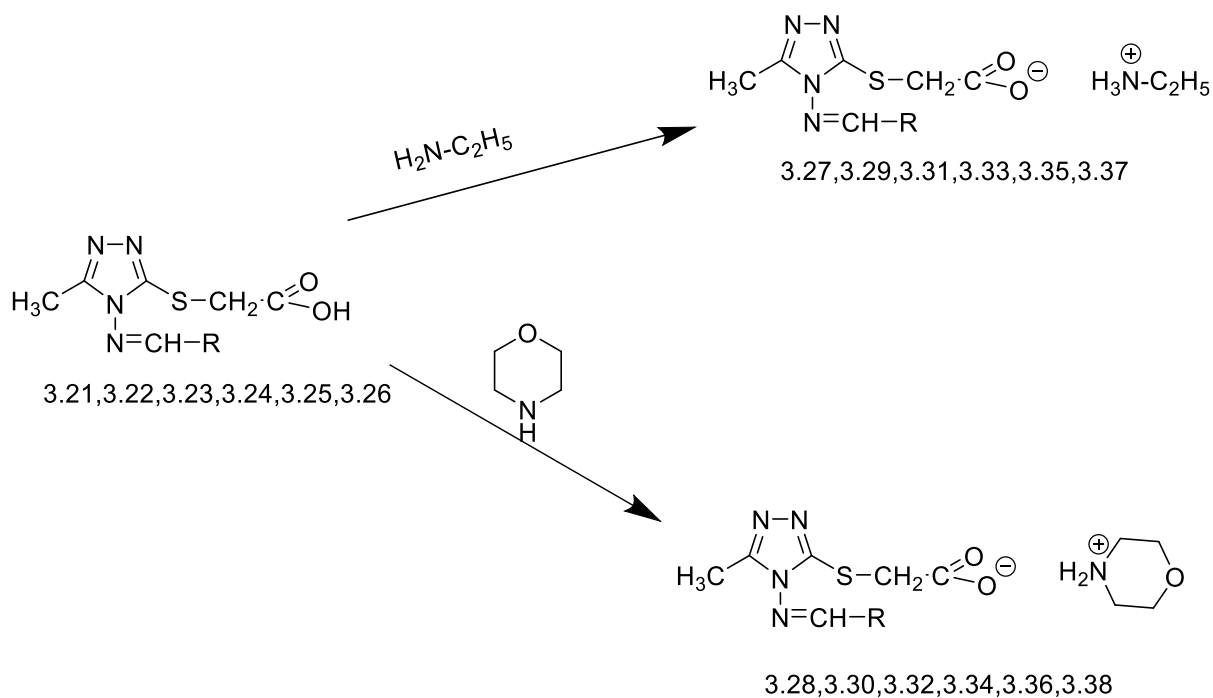
Етиламонієві солі 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти отримані взаємодією 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (**3.21-3.25**) з етиламином в ізопропанолі (рис. 3.4).

Отримані солі 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти з органічними основами – це кристалічні речовини жовтого кольору розчинні у воді та органічних розчинниках, мало розчинні в етері, хлороформі. Для аналізу сполуки очищені із суміші пропанол-2-вода (5:1).

*Морфолінієві солі 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (3.28, 3.30, 3.32, 3.34, 3.36, табл. 3.3)*

Морфолінієві солі 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти отримані аналогічно із 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (**3.21-3.25**) та морфоліну (рис. 3.4).

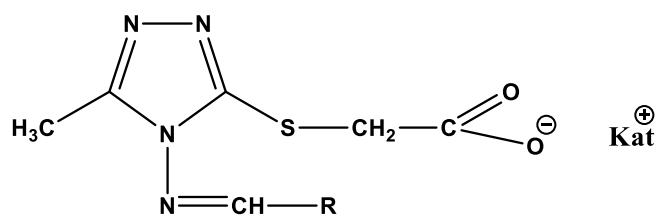
Отримані солі 2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти з органічними основами (**3.28, 3.30, 3.32, 3.34, 3.36**) – це кристалічні речовини жовтого кольору розчинні у воді та органічних розчинниках, мало розчинні в етері, хлороформі. Для аналізу сполуки очищені із суміші пропанол- вода (5:1) (табл. 3.3).



R = 4-бромфеніл, 4-метоксифеніл, 3-бром-4-флуорфеніл,  
 2-флуоро-6-хлорфеніл, 3,4-диметоксифеніл, 3,5-диметоксифеніл

**Рисунок 3.4** – Схема синтезу солей 2-((4-аміно)-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот

**Таблиця 3.2** – Фізико-хімічні константи солей 2-((4-аміно)-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот (3.27- 3.38)



Сполука	R	Kat <sup>+</sup>	T пл., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5	6
3.27	4-бромфеніл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -NH <sub>3</sub>	176-177	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	88
3.28	4-бромфеніл	морфоліній	193-195	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	91
3.29	4-метоксифеніл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -NH <sub>3</sub>	169-171	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	89
3.30	4-метоксифеніл	морфоліній	177-179	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	84

## Продовження таблиці 3.3

1	2	3	4	5	6
3.31	2-хор-6-фторфеніл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -NH <sub>3</sub>	142-144	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	79
3.32	2-хор-6-фторфеніл	морфоліній	161-162	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClFN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	87
3.33	3-бром-4-фторфеніл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -NH <sub>3</sub>	158-160	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> BrFN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	83
3.34	3-бром-4-фторфеніл	морфоліній	171-173	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> BrFN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	92
3.35	3,4-диметоксифеніл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -NH <sub>3</sub>	157-159	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	85
3.36	3,4-диметоксифеніл	морфоліній	182-184	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	87
3.37	3,5-диметоксифеніл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -NH <sub>3</sub>	163-165	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	81
3.38	3,5-диметоксифеніл	морфоліній	186-188	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	86

Кінець таблиці 3.3

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	7	8	9	10	11	12	13	14
3.27	42,05	4,50	17,45	7,98	42,01	4,53	17,50	8,01
3.28	43,43	4,59	15,80	7,21	43,45	4,56	15,83	7,25
3.29	51,22	6,05	19,90	9,08	51,27	6,02	19,93	9,12
3.30	51,91	5,85	17,77	8,13	51,89	5,89	17,80	8,15
3.31	45,00	4,53	18,70	8,61	44,98	4,58	18,73	8,59
3.32	46,17	4,63	16,80	7,75	46,21	4,61	16,84	7,71
3.33	40,22	4,15	16,71	7,65	40,20	4,10	16,74	7,63
3.34	41,73	4,18	15,25	6,92	41,75	4,16	15,21	6,96
3.35	51,52	6,63	17,62	8,07	51,50	6,61	17,66	8,09
3.36	51,08	5,91	16,57	7,59	51,05	5,95	16,54	7,57
3.37	51,48	5,97	17,63	8,07	51,50	6,61	17,66	8,09
3.38	51,10	5,94	16,53	7,52	51,05	5,95	16,54	7,57

**3.27**  $\delta$  9.87 (m, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 4.01 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.31 (m, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2543(SH), 1562(C=N), 1580 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  400,30 (M +1)

**3.28**  $\delta$  9.63 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.94 – 3.76 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.45 (s, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2565(SH), 1560(C=N), 1590 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  442,33 (M +1)

**3.29**  $\delta$  9.82 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2570(SH), 1565(C=N), 1575 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  352,14 (M +1)

**3.30**  $\delta$  9.83 (m, 1H), 9.75-9.54 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.94-3.76 (m, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.44 (s, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2560(SH), 1580(C=N), 1595 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  394,15 (M +1)

**3.31**  $\delta$  9.00 (s, 1H), 7.49-7.36 (m, 5H), 7.19 (m, 1.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.31 (m, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2543(SH), 1562(C=N), 1580 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  374,08 (M +1)

**3.32**  $\delta$  9.69 (s, 1H), 9.75-9.54 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94-3.76 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.46 (s, 2H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2573(SH), 1562(C=N), 1550 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  416,09 (M +1)

**3.33**  $\delta$  9.90 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.31 (m, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2580(SH), 1562(C=N), 1600 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  418,28 (M +1)

**3.34**  $\delta$  9.87 (s, 1H), 9.63 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.94-3.76 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.45 (s, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2585(SH), 1570(C=N), 1610 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  460,32 (M +1)

**3.35**  $\delta$  9.67 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 5H), 7.00 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.86 (m, 6H), 3.06 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (m, 3H). ИЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2560(SH), 1490(C=N), 1565 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  397,17 (M +1)

**3.36**  $\delta$  9.73 (m, 1H), 9.63 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.92-3.82 (m, 8H), 3.80 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.07 (m, 4H),

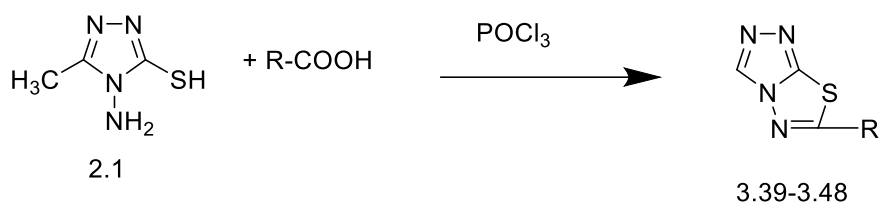
2.44 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2570(SH), 1560(C=N), 1580 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  424,16 (M +1)

**3.37**  $\delta$  9.67 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 5H), 7.00 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.86 (m, 6H), 3.06 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.32 (m, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2550(SH), 1580(C=N), 1600 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  397,17 (M +1)

**3.38**  $\delta$  9.73 (m, 1H), 9.63 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.92-3.82 (m, 8H), 3.80 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.44 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  2565(SH), 1560(C=N), 1600 (COO<sup>-</sup>) ВЕРХ,  $m/z$  424,16 (M +1)

### 3.4 Синтез 3-метил-6-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів

При взаємодії 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.1**) з адамантан-1-карбоною, 4-третбутилбензойною, 2-фторбензойною, 2-метоксибензойною, 2-хлор-4-нітробензойною, 2-хлор-5-нітробензойною, фуран-2-карбоною, 2-бромтіофен-4-карбоною, піридин-2-карбоною кислотами в 15 мл POCl<sub>3</sub> кип'ять протягом 5 год отримані 3-метил-6-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазоли (**3.39-3.48**) (рис. 3.5).



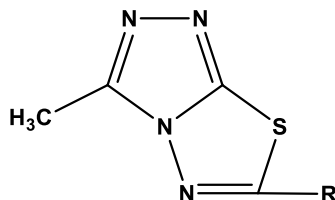
R = адамантан-1-іл, 4-*трет*-бутилфеніл, 2-фторфеніл, 2-метоксифеніл, 2-хлор-4-нітрофеніл, 2-хлор-5-нітрофеніл, фуран-2-іл, тіофен-2-іл, 2-бромотіофен-4-іл

**Рисунок 3.5** – Схема синтезу 3-метил-6-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів

Сполуки **3.39-3.48** – світло жовті (**3.39, 3.41, 3.46, 3.48**), коричневі (**3.42, 3.43, 3.45, 3.47**) або зелені (**3.40, 3.44**) кристалічні речовини важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки

перекристалізовані пропанолу-2 (3.39, 3.43), бутанолу (3.40, 3.46, 3.48) або ацетатної кислоти (3.41, 3.42, 3.44, 3.45, 3.47) (табл. 3.4).

**Таблиця 3.4** – Фізико-хімічні константи 3-метил-6-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів (3.39-3.48)



Сполука	R	T пл., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
3.39	адамантан-1-іл	150-152	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> S	90
3.40	4-трет-бутилфеніл	121-123	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S	82
3.41	2-фторфеніл	143-145	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> FN <sub>4</sub> S	82
3.42	2-метоксифеніл	122-124	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> OS	84
3.43	2-хлор-4-нітрофеніл	118-120	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	86
3.44	2-хлор-5-нітрофеніл	166-168	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	82
3.45	фуран-2-іл	159-161	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> OS	89
3.46	тіофен-2-іл	137-139	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	89
3.47	2-бромотіофен-4-іл	154-156	C <sub>8</sub> H <sub>5</sub> BrN <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	88
3.48	піридин-2-іл	152-154	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> S	90

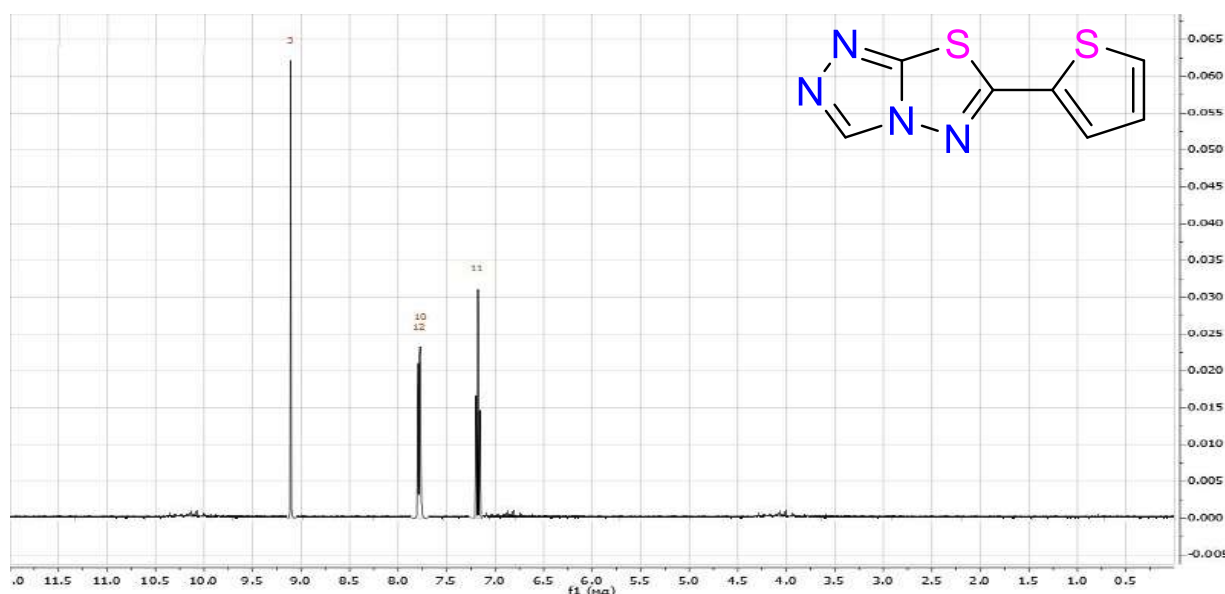
Продовження таблиці 3.4

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
3.39	61,35	6,64	20,44	11,71	61,28	6,61	20,42	11,68
3.40	61,34	5,90	20,43	11,70	61,74	5,92	20,43	11,77
3.41	51,35	3,01	23,95	13,73	51,27	3,01	23,92	13,69
3.42	53,84	4,07	22,79	13,02	53,64	4,09	22,75	13,02
3.43	40,66	2,06	23,75	10,82	40,62	2,05	23,68	10,84

Кінець таблиці 3.4

1	6	7	8	9	10	11	12	13
3.44	40,29	2,09	23,53	10,75	40,62	2,05	23,68	10,84
3.45	46,46	2,90	27,28	15,59	46,59	2,93	27,18	15,55
3.46	43,17	2,71	25,23	28,80	43,23	2,72	25,20	28,85
3.47	31,64	1,60	18,42	21,35	31,90	1,67	18,60	21,29
3.48	49,65	3,24	32,34	14,71	49,76	3,25	32,24	14,76

У  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрах сполуки **3.39** присутні – шестипротонний мультиплет при 1,75-1,78 м.ч., шестипротонний мультиплет при 2,06-2,09 м.ч. характерний для мостикових атомів карбону та трипротонний синглет при 2,12-2,13 м.ч., які характерні для протонів вузлових атомів карбону залишку адамантану (рис. 3.6).



**Рисунок 3.6** – Фрагмент  $^1\text{H}$  ЯМР-спектра 3-метил-6-тіофен-2-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів

Підтвердженням будови сполуки **3.39** являється також наявність синглету метиленової групи при 2,52 м.ч.

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри сполуки **3.40** характеризуються наявністю синглету протонів трет-бутильної групи при 1,35 м.ч. Б залишок арильного фрагменту резонує у вигляді мультиплету при 7,57-7,88 м.ч.

Окрім того у  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри сполуки **3.42** спостерігається синглет протонів метоксильної групи при 4,01 м.ч.,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри сполуки **3.45** характеризуються наявністю дублету сигналів протонів в положеннях 3 та 5 при 7,26 та 7,79 відповідно, сигнал протону в положенні 3 фуранового циклу характеризується триплетом при 6,69 м.ч.

Наявність тієнільного кільця у сполуках **3.46** та **3.47** підтверджується дублетом сигналамів протонів при 7,19 та 7,79 м.ч (сполука **3.46**) та 7,33 і 7,50 (сполука **7.47**). Сигнали протонів піридинового циклу у сполуці **3.48** резонують при 7,47-8,73 м.ч.

**3.39**  $\delta$  2.52 (s, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.78 s, 2H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1562(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  275,13 (M +1)

**3.40**  $\delta$  7.92-7.84 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.35 (s, 4H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1580(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  273,11(M +1)

**3.41**  $\delta$  7.95-7.86 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 4H), 2.54 (s, 5H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1575(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  235,04 (M +1)

**3.42**  $\delta$  7.78 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.53 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1585(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  247,06 (M +1)

**3.43**  $\delta$  8.30-8.21 (m, 4H), 7.98 (m, 2H), 2.49 (s, 5H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1502(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  295,70 (M +1)

**3.44**  $\delta$  8.46 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 2.49 (s, 3H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1562(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  295,70(M +1)

**3.45**  $\delta$  7.79 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.69 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.56 (s, 5H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1565(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  207,03 (M +1)

**3.46**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.83-7.75 (m, 4H), 7.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.54 (s, 5H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1575(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  223,01 (M +1)

**3.47**  $\delta$  7.50 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 2.55 (s, 5H). ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1590(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  301,91 (M +1)



**3.48**  $\delta$  8.73 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 2.59 (s, 5H).

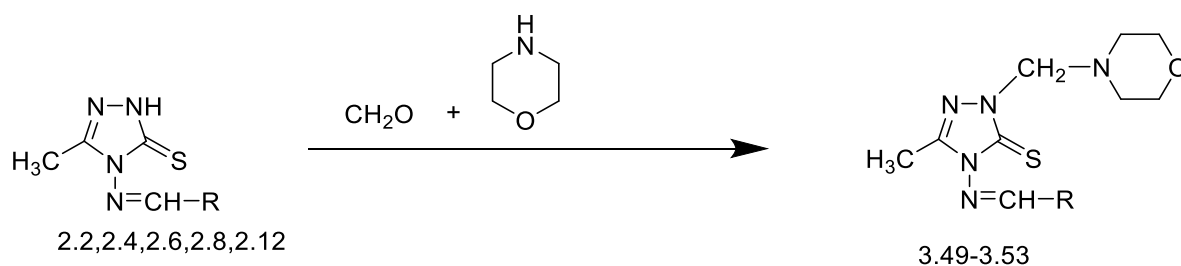
ІЧ-спектр:  $\text{cm}^{-1}$  1585(C=N), ВЕРХ,  $m/z$  218,05(M +1)

### 3.5 Синтез основ Манніха

Основи Манніха синтезовані реакцією 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тризол-3-тіолів (**2.2**, **2.4**, **2.6**, **2.8**, **2.12**) з морфоліном та формальдегідом в пропанолі-2. Отримані сполуки представляють собою речовини жовтого кольору(**3.49-3.53**), які були перекристалізовані із метанолу (рис. 3.7, табл. 3.5).

У класичному варіанті реакція Манніха трикомпонентна конденсація, у якій беруть участь імін, формальдегід та вторинний амін в умовах кислотного каталізу (рис. 3.8).

За первинною атакою атому Карбону карбонільної групи неподіленою парою електронів атому азоту слідує протонування та відщеплення води в результаті чого утворюється катіон, який реагує з похідними 1,2,4-триазолу з утворенням основ Манніха.



R = 4-фторфеніл, 4-бромфеніл, 4-гідроксифеніл,  
4-нітрофеніл, 3,4-диметоксифеніл

**Рисунок 3.7** – Схема синтезу 4-(ариліденаміно)-5метил-2-(морфолінометил)-2,4-дигідро-1,2,4-тризол-3-тіонів

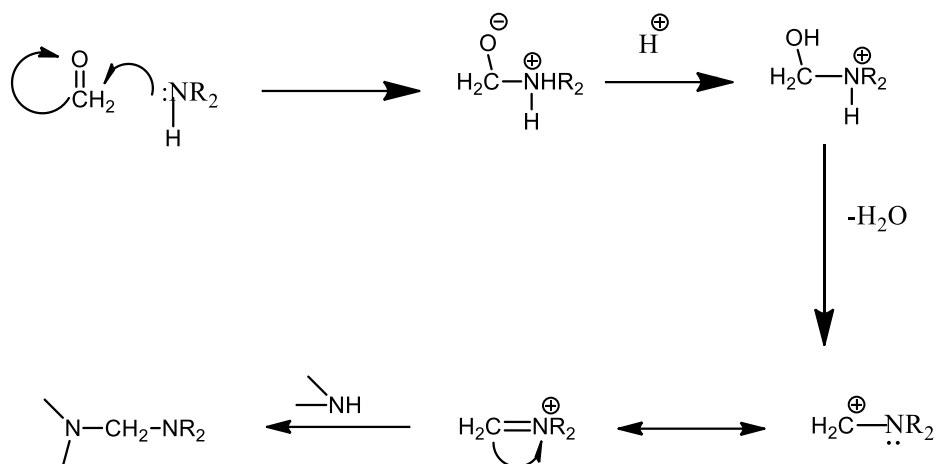
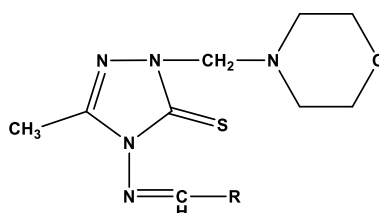


Рисунок 3.8 – Схема механізму реакції Манніха

Таблиця 3.5 – Фізико-хімічні константи 4-(ариліденаміно)-5метил-2-(морфолінометил)-2,4-дигідро-1,2,4-тризол-3-тіонів (3.49-3.53)



Сполука	R	T пл., °C	Брутто формула	Вихід, %
1	2	3	4	5
3.49	4-фторфеніл	144-146	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>5</sub> OS	76
3.50	4-бромфеніл	143-145	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>5</sub> OS	82
3.51	4-оксифеніл	122-124	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	84
3.52	4-нітрофеніл	159-161	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	89
3.53	3,4-диметоксифеніл	154-156	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	88

Продовження таблиці 3.5

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13
3.49	53,70	5,38	20,90	9,59	53,72	5,41	20,88	9,56
3.50	45,41	4,60	17,71	8,06	45,46	4,58	17,67	8,09

Кінець таблиці 3.5

1	6	7	8	9	10	11	12	13
3.51	54,00	5,77	21,00	9,65	54,04	5,74	21,01	9,62
3.52	49,74	5,03	23,22	8,80	49,71	5,01	23,19	8,85
3.53	54,07	6,11	18,60	8,44	54,09	6,14	18,55	8,49

$^1\text{H}$  ЯМР-спектри сполуки **3.49-3.53** характеризуються наявністю синглету протонів метильної групи при 2,32 м.ч., синглету протонів метиленової групи при 5,04 м.ч., метинових груп – 8,28-6,33 м.ч., мультиплету протонів залишку морфоліну при 2,72-3,59 м.ч., мультиплету ароматичних протонів при 7,23-7,68 м.ч.

Крім того в сполучі **3.51** спостерігаються сигнали протона ОН-групи при 9,37 м.ч., а в сполучі **3.53** спостерігається сигнали протонів двох метоксильних груп у вигляді дублету при 3,86 м.ч.

**3.49**  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.72 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.32 (s, 3H).

**3.50**  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.72 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.30 (s, 3H).

**3.51**  $\delta$  9.37 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.72 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.32 (s, 3H).

**3.52**  $\delta$  8.31 (s, 1H), 8.23-8.16 (m, 2H), 7.93-7.86 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.72 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.33 (s, 3H).

**3.53**  $\delta$  8.33 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.86 (d,  $J = 1.1$  Hz, 6H), 3.59 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.72 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.30 (s, 3H).

### 3.6 Опис експериментів

2-(((5-Меркапто-3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойна кислота (**3.1**, табл. 3.1)

До розчину 0,01 моль 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**2.1**) в 20 мл ацетатної кислоти додають 0,01 мол 2-карбоксібензальдегіду, нагрівають до розчинення, суміш залишають на 3 год, осад відфільтровують.

*Амоній* 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойна кислота (**3.2**, табл. 3.1)

Суміш 0,01 моль 2-(((5-Меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.1**, табл. 3.1) з надлишком 25 % розчину амоніаку випаровують. Отримують сполуку **3.2** – зеленого кольору кристалічна речовина, розчинні у воді та органічних розчинниках. Для аналізу сполука **3.2** перекристалізована із ізопропанолу.

*Натрій і калій* 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойні кислоти (**3.3, 3.4** табл. 3.1)

До розчину 0,1 моль натрію або калію гідроксиду у 20 мл води додають 0,1 моль 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.1**, табл. 3.1) розчинник випаровують. Отримують сполуки **3.3, 3.4** – жовті кристалічні речовини розчинні у воді, мало розчинні в етанолі та органічних розчинниках. Для аналізу сполука **3.3** перекристалізована із бутанолу, сполука **3.4** – з метанолу.

За даними LC/MS сполуки **3.2-3.4** являють собою індивідуальні речовини: **3.2.** LC/MS, *m/z* 280,08 (M+1), **3.3.** LC/MS, *m/z* 285,04 (M+1), **3.4.** LC/MS, *m/z* 301,01 (M+1).

*Магнію* 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.5**, табл. 3.) Суміш 0,1 моль 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.1**, табл. 3.1) та 0,1 моль магнію оксиду в 30 мл води нагрівають до розчинення осаду. Розчинник випаровують. Отримують сполуку **3.5** – світло жовта кристалічна речовина важко розчинні у воді, та органічних розчинниках. Для аналізу сполука **3.5** перекристалізована із метанолу.

*Кількісне визначення магнію в сполуці 3.5.* Точну наважку солі **3.5** розчиняють в 5 мл хлороводневої кислоти, додають 15 мл аміачного буферного

розчину рН 10, додають 0,50 мг індикатору еріохрому чорного Т. Розчин нагрівають до температури 40°C і титрують 0,1 М розчином комплексону III до переходу фіолетового забарвлення розчину в синє. 1 мл 0,1 М розчину едтату відповідає 2,43 мг Магнію. Знайдено: Mg, %: 4,40,  $C_{22}H_{18}FMgN_8O_4S$  вираховано: Mg, %: 4,44.

*Цинку* 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.7**, табл. 3.1) Суміш 0,1 моль 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.1**, табл. 3.1) та 0,1 моль цинку оксиду в 30 мл води нагрівають до розчинення осаду. Розчинник випаровують. Отримують сполуку **3.7** – світло коричнева кристалічна речовина важко розчинні у воді та органічних розчинниках.

*Кількісне визначення цинку в солі 3.7.* Точну наважку солі **3.7** розчиняють в 5 мл хлороводневої кислоти, нейтралізують розчином аміаку за присутності 1 краплі розчину метилового червоного, додають 5 мл аміачного буферного розчину 30 мл води і титрують 0,05 М розчином комплексону III до синього кольору (індикатор еріохром чорний Т). 1 мл 0,1 М розчину комплексону III відповідає 6,5 мг Zn. Знайдено: Zn, %: 11,09,  $C_{22}H_{18} N_8O_4S_2Zn$  вираховано: Zn, %: 11,12.

*Купрум* 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.6**, табл. 3.1) До розчину 0,1 моль калій 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (**3.4**)

До 30 мл води додають розчин 0,1 моль міді сульфату в 20 мл води, осад відфільтровують. Сіль Купрум **3.6** – це синьо-зелені кристалічні речовини не розчинні у воді та органічних розчинниках.

*Кількісне визначення купрум в солі 3.6.* Точну наважку солі **3.6** розчиняють в 5 мл хлороводневої кислоти, додають 20 крапель пірокатехінового фіолетового і титрують 0,1 М розчином комплексону III до переходу синього забарвлення в жовто-зелене. 1 мл 0,1 М розчину комплексону III відповідає 6,35 мг Cu. Знайдено: Cu, %: 10,80,  $C_{22}H_{18} Cu N_8O_4S_2$  вираховано: Cu, %: 10,84.

*Ферум (III) 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойна кислота (3.8, табл. 3.1)*

До розчину 0,1 моль калій 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (3.4) в 30 мл води додають розчин 0,1 моль ферум (III) сульфату в 20 мл води, осад відфільтровують. Сіль Феруму 3.8 – коричнева кристалічна речовина не розчинна у воді та органічних розчинниках.

*Кількісне визначення феруму в солі 3.8.* Точну наважку солі 3.8 розчиняють в 5 мл хлороводневої кислоти, додають 20-30 мг сульфосаліцилової кислоти і тирують 0,1 М розчином комплексону III до переходу червоно-фіолетового забарвлення в безбарвне. 1 мл 0,1 М розчину комплексону III відповідає 5,58 мг Fe. Знайдено: Fe, %: 6,61, C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>FeN<sub>12</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub> вираховано: Fe, %: 6,65.

*Солі 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти (3.9-3.20, табл. 3.1)*

До розчину 0,1 моль 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти(3.1) в 30 мл ізопропанолу додають 0,1 моль відповідного аміну (метиламін, етиламін, диметиламін, диетиламін, пропіламін, третбутиламін, моноетаноламін, піперидин, морфолін, 2-метилпіперидин, 1-метилморфолін), розчинник випаровують. Отримані солі 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної кислоти з органічними основами (3.9-3.20) – це кристалічні речовини жовтого (3.9, 3.11, 3.13, 3.15, 3.19, 3.20), світло коричневого (3.10, 3.14, 3.17) зеленого (3.12, 3.18) або червоного (3.16) кольору, розчинні у воді та органічних розчинниках, мало розчинні в етері, хлороформі. Для аналізу сполуки очищені із ізопропанолу (3.9, 3.10, 3.12-3.15, 3.17- 3.20) або бутанолу (3.11, 3.16).

*2-((Ариліденаміно)-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (3.21-3.26,табл. 3.2)*

До розчину 0,02 моль калію гідроксиду в 25 мл води прибавляють 0,02 моль відповідного 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4Н-1,2,4-трізол-3-тіолу (2.2, 2.7, 2.9, 2.10, 2.12, 2.13) 0,02 моль хлорацетатної кислоти, кип'ятять 1 год,

фільтрують, розчин упарюють. Отримують сполуки **3.21-3.26**, які являють собою жовті (**3.21, 3.25, 3.26**), зелені (**3.22, 3.24**) або коричневі (**3.23**) кристалічні речовини, важко розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів та ДМФА. Для аналізу сполуки очищені із пропанолу-2 (**3.24, 3.26**), метанолу (**3.21, 3.23**), або бутанолу (**3.22, 3.25**).

*Етиламонієві солі 2-((ариліденаміно)-3-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (3.27, 3.29, 3.31, 3.33, 3.35, табл. 3.3)*

До розчину 0,1 моль 2-((ариліденаміно)-3-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислоти (**3.21-3.25**) в 30 мл ізопропанолу додають 0,1 моль аміну етиламіну, розчинник випаровують.

Отримані солі 2-((ариліденаміно)-3-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти з органічними основами (**3.27, 3.29, 3.31, 3.33, 3.35**) – це кристалічні речовини жовтого кольору розчинні у воді та органічних розчинниках, мало розчинні в етері, хлороформі. Для аналізу сполуки очищені із суміші пропанол-2- вода (5:1).

*Морфолінієві солі 2-((ариліденаміно)-3-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (3.28, 3.30, 3.32, 3.34, 3.36, табл. 3.3)*

До розчину 0,1 моль 2-((ариліденаміно)-3-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатних кислоти (**3.21-3.25**) в 30 мл ізопропанолу додають 0,1 моль морфоліну, розчинник випаровують.

Отримані солі 2-((ариліденаміно)-3-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти з органічними основами (**3.28, 3.30, 3.32, 3.34, 3.36**) – це кристалічні речовини жовтого кольору розчинні у воді та органічних розчинниках, мало розчинні в етері, хлороформі. Для аналізу сполуки очищені із суміші пропанол- вода (5:1).

*3-метил-6-R-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазоли (3.37-3.46, табл. 3.3-3.4)*

Суміш 0,01 моль 3-метил-4-аміно-4H-1,2,4-триазол-5-тіону (**2.1**), та 0,01 моль відповідної карбонової кислоти (адамтан-1-карбонова, 4-трет-бутилбензойна, 2-фторбензойна, 2-метоксибензойна, 2-хлор-4-нітробензойна,

2-хлор-5-нітробензойна, фуран-2-карбонова, 2-бромтіофен-4-карбонова, піридин-2-карбонові кислоти) в 15 мл  $\text{POCl}_3$  кип'яють протягом 5 год. Охолоджують, суміш виливають на лід, нейтралізують водним розчином амонію гідроксиду, осад відфільтровують.

Сполуки **3.37-3.46** – світло жовті (**3.39, 3.41, 3.46**), коричневі (**3.37, 3.38, 3.42, 3.43, 3.45**) або зелені (**3.40, 3.44**) кристалічні речовини важко розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовані пропанолу-2 (**3.39, 3.43**), бутанолу (**3.38, 3.40, 3.46**), ацетатної кислоти (**3.41, 3.42, 3.44, 3.45**) або метанолу (**3.37**).

*4-(Ариліденаміно)-3-метил-1-морфолінометил-1-Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-тіони (3.49-3.53, табл.3.5)*

0,01 моль сполук (**2.2, 2.4, 2.6, 2.8, 2.12**) розчиняють в пропанолі-2. Додають морфолін та формальдегід. Суміш нагрівають до кипіння та фільтрують. Фільтрат випаровують. Отримані сполуки представляють собою речовини жовтого кольору (**3.49-3.53**), які були перекристалізовані із метанолу.

## ВИСНОВКИ

1. Розроблено ефективні методики отримання 2-(((5-меркапто-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної та 2-((ариліденаміно)-3-метил-4-Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот, на основі яких отримані водорозчинні солі для фармакологічних досліджень.

2. Визначено  $pK_a$  2-((ариліденаміно)-3-метил-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот, розглянуто вплив замісників на 1,2,4-триазольне кільце, встановлено, що майже в усіх випадках значення  $pK_a$  гетероциклу при  $N_5$ -атомі знижується при порівнянні з літературними даними, що говорить про донорний ефект замісників до 1,2,4-триазолу.



3. Синтезовано ряд нових 3-метил-6-*R*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів реакцією 3-метил-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіону з карбоновими кислотами в  $\text{POCl}_3$ .

4. Вивчено утворення основ Манніха взаємодією 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів з амінами і формальдегідом в середовищі пропанолу.

За матеріалами розділу опублікована робота [238 ].

## РОЗДІЛ 4

## БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

4.1 Аналіз залежності між прогнозованою біологічною активністю та хімічною структурою похідних 1,2,4-триазолу

На початку дослідження було проведено прогнозування видів біологічної активності вперше синтезованих похідних 1,2,4-триазолу за допомогою інтернет-версії програми PASS [172,178].

Комп'ютерний прогноз біологічної активності показав, що більш перспективні похідні 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону. На основі даних комп'ютерного прогнозу є імовірність прояву протипухлинної, противірусної, антибактеріальної, діуретичної, імуностимулюючої та гіполіпімічної активності. Результати комп'ютерного прогнозу біологічної активності серед 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону та їх похідних наведено в табл. 4.1.

**Таблиця 4.1** – Діапазон прогнозованої біологічної активності серед 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Види біологічної активності	Кількість сполук	Межі вірогідності наявності дії, Pa	Межі вірогідності відсутності дії, Pi
Протизапальна	100	0,312-0,472	0,003-0,034
Антибактеріальна	120	0,414-0,932	0,003-0,088
Антимікобактеріальна	120	0,486-0,512	0,011-0,021
Лікування деменції	150	0,325-0,338	0,099-0,112
Фунгіцидна	100	0,389-0,412	0,006-0,052
Діуретична	150	0,499-0,546	0,068-0,098
Протисудомний засіб	120	0,450-0,516	0,036-0,048

Похідні 1,2,4-триазолу широко відомі як антибактеріальні, фунгіцидні та антипротозойні препарати, тому цікаво відібрати та проаналізувати сполуки, що наділені високою антибактеріальною активністю [172, 178, 187, 195, 202].

Відомо, що найбільш активні в біологічному відношенні ті сполуки, розміри молекул яких забезпечують їм оптимальну біологічну доступність. У цьому плані найбільш перспективні солі та естери. Солі – за рахунок особливостей своєї фармакокінетики (хороша дисоціація, швидка всмоктуваність), а естери з низькомолекулярними спиртовими залишками – за рахунок відносно міцного естерного зв'язку та хорошої проникності всередину клітини.

#### 4.2 Протимікробна та протигрибкова активність похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

На сучасному етапі розвитку органічної хімії відомо немало основних синтетичних підходів до синтезу 1,2,4-триазолу, який проявляє високу антибактеріальну [129], фунгіцидну [137] активність. На сьогоднішній день відомо, що модифікація азольних гетероциклів приводить до підвищення ефективності та зниження токсичності.

Для створення прогнозуючих QSAR моделей сформовані індивідуальні вибірки похідних 1,2,4-триазолу, основну кількість яких становили похідні 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу, вносили в базу даних серверу OCHEM [<https://ochem.eu/>] у форматі Excel [165]. Набори експериментальних даних налічували 110 структур інгібіторів *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* та *C. albicans*. Для побудови регресійних QSAR моделей використовували метод *k*-найближчих сусідів (*k*-Nearest Neighbor Method, *k*-NN). Класифікаційні моделі будували за допомогою методу випадкового лісу (WEKA-RF, Random Forest). Для розрахунку молекулярних дескрипторів використовували 6 пакетів програм, що об'єднують як дескриптори простого типу для підрахунку хімічних груп, так і дескриптори широкого спектру можливостей підрахунку

хімічних структур, таких як: ALOGPS, E-State, ADRIANA.Code, Dragon V6.0, Chemaxon, Inductive descriptors, доступних на сервері OCHEM.

Оцінку якості класифікації здійснювали за статистичними показниками – загальна точність як відсоток правильно класифікованих сполук (total accuracy), точність прогнозування для активних і неактивних сполук (precision), та коефіцієнти ефективності класів (class hit rate). Прогнозуючу здатність регресійних QSAR моделей оцінювали за допомогою коефіцієнта перехресної оцінки  $q^2$ .

*Створення QSAR моделей антимікробної активності похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу*

Класифікаційні та регресійні прогнозуючі QSAR моделі антимікробної активності інгібіторів *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* створювали за показниками МІК. Навчальні вибірки формували за [135, 164, 130, 166].

При створенні класифікаційних QSAR моделей значення МІК розподіляли на дві умовні групи у співвідношенні приблизно 1:1 для бактерій, де 50 % всіх сполук вважали активними і 50 % неактивними та у співвідношенні 1:1,5 для гриба *C. albicans* де 40 % всіх сполук вважали активними і 60 % неактивними.

Статистичні параметри створених індивідуальних класифікаційних QSAR моделей антимікробної активності похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу проти досліджених культур представлено у табл. 4.2.

**Таблиця 4.2** – Параметри класифікаційних QSAR моделей антимікробної активності похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Параметри моделей	Моделі активності вибірки похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу як інгібіторів культур			
	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
1	2	3	4	5
Кількість дескрипторів	146	209	220	191

Кінець таблиці 4.2

1	2	3	4	5
Precision (active) <sup>1</sup>	0,86	0,82	0,82	0,78
Precision (inactive) <sup>2</sup>	0,90	0,85	0,81	0,80
<i>Sensitivity</i> <sup>3</sup>	0,90	0,83	0,79	0,69
<i>Specificity</i> <sup>4</sup>	0,86	0,84	0,84	0,87
Accuracy <sup>5</sup>	88% ± 4,0	83% ± 3,0	82% ± 4,0	80% ± 5,0

Примітка. <sup>1</sup>Precision (active) – точність прогнозування сполук як активних; <sup>2</sup> Precision (inactive) – точність прогнозування сполук як неактивних; <sup>3</sup>*Sensitivity* – чутливість для активного класу; <sup>4</sup>*Specificity* – специфічність для неактивного класу; <sup>5</sup>Accuracy – відсоток правильно класифікованих сполук

Відсоток правильно класифікованих сполук по відношенню до всіх мікробних культур (total accuracy) склав 80-88%, що свідчить про високу прогнозуючу здатність побудованих класифікаційних QSAR моделей [178].

Статистичні коефіцієнти розроблених регресійних консенсусних QSAR моделей для передбачення активності нових похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу проти досліджених мікроорганізмів представлено в табл. 4.3 та графічно відображено на рис. 4.1-4.4.

Антимікробну активність, представлену у вигляді МІК, було трансформовано в значення  $\log(1/\text{МІК})$  і використано в якості залежної змінної для побудови QSAR моделей.

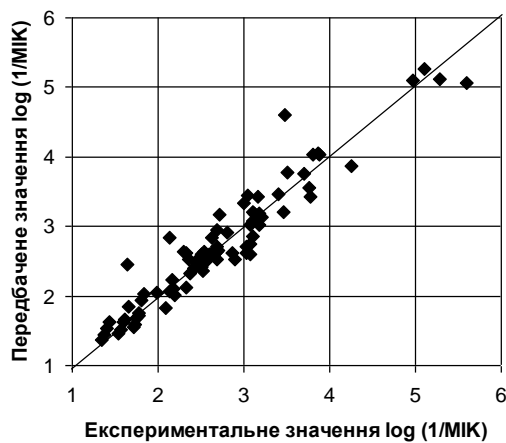
На основі представлених параметрів для індивідуальних прогнозуючих QSAR моделей можна зробити висновок про ефективність, стабільність та доцільність використання даних моделей для пошуку нових похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу як перспективних антимікробних агентів. Про це свідчить високий показник коефіцієнту перехресної оцінки –  $q^2$ , визначений для всіх консенсусних моделей у межах 0,84-0,91 та оптимальний діапазон значень середньоквадратичної помилки прогнозу – RMSE – 0,26-0,48.

**Таблиця 4.3** – Параметри регресійних консенсусних QSAR моделей антимікробної активності похідних 4-аміно-5-*R-4H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

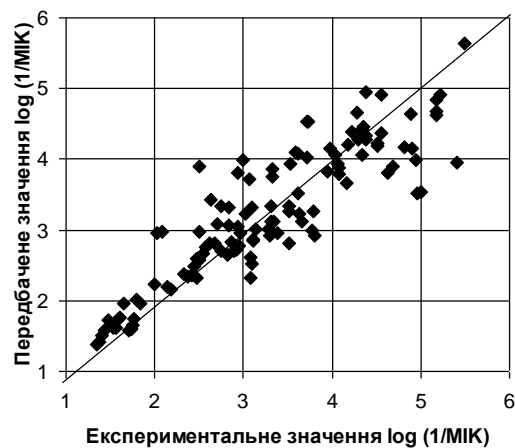
Параметри моделей	Моделі активності вибірки похідних 4-аміно-5- <i>R-4H</i> -1,2,4-триазол-3-тіолу як інгібіторів культур			
	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
Кількість дескрипторів	246	276	283	262
$^1q^2$	0,91 ± 0,03	0,83 ± 0,03	0,87 ± 0,03	0,84 ± 0,04
$^2R^2$	0,91 ± 0,03	0,83 ± 0,03	0,87 ± 0,03	0,84 ± 0,04
$^3RMSE$	0,26 ± 0,04	0,48 ± 0,04	0,42 ± 0,03	0,44 ± 0,05
$^4MAE$	0,18 ± 0,02	0,35 ± 0,03	0,32 ± 0,02	0,30 ± 0,03

Примітка.  $^1q^2$  – коефіцієнт перехресної оцінки;  $^2R^2$  – квадрат коефіцієнта кореляції;  $^3RMSE$  – середньоквадратична помилка прогнозу;  $^4MAE$  – середня абсолютна помилка

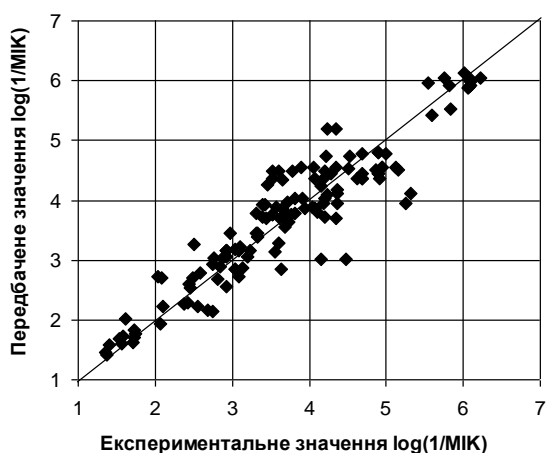
Цей висновок підтверджують і графічні результати встановленого співвідношення експериментальних значень  $\log(1/MIK)$  та передбачених значень  $\log(1/MIK)$  активності, значення якого для більшості сполук (90%) знаходиться в межах 1  $\log(1/MIK)$ .



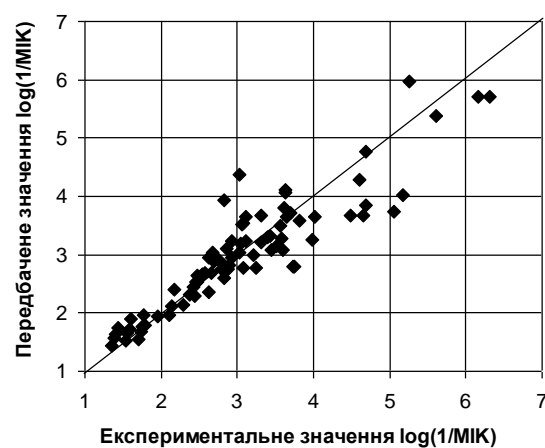
**Рисунок 4.1** – Розподіл експериментальних та передбачених значень  $\log(1/\text{МІК})$  для інгібіторів *Ps. aeruginosa*



**Рисунок 4.2** – Розподіл експериментальних та передбачених значень  $\log(1/\text{МІК})$  для інгібіторів *E. Coli*



**Рисунок 4.3** – Розподіл експериментальних та передбачених значень  $\log(1/\text{МІК})$  для інгібіторів *S. aureus*



**Рисунок 4.4** – Розподіл експериментальних та передбачених значень  $\log(1/\text{МІК})$  для інгібіторів *C. albicans*

*Прогноз антимікробної активності синтезованих похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу за класифікаційними QSAR моделями*

Створені класифікаційні QSAR моделі застосовували для передбачення «класу» антимікробної активності синтезованих сполук за критерієм «активний» і «неактивний». Результати прогнозу за класифікаційними моделями наведено у табл. 4.4.

**Таблиця 4.4** – Прогноз антимікробної активності досліджених похідних 4-аміно-5-*R-4H-1,2,4*-триазол-3-тіолу за класифікаційними QSAR моделями

Сполука	Прогноз активності похідних 4-аміно-5- <i>R-4H-1,2,4</i> -триазол-3-тіолу як інгібіторів мікробних культур			
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
2.2	+	+	+	+
2.3	-	+	+	+
2.4	-	+	+	+
2.7	-	+	+	+
2.9	+	+	+	+
2.10	+	+	+	+
2.11	-	+	+	+
2.12	-	+	+	+
2.13	-	+	+	+
2.14	-	+	+	+
2.15	-	+	+	+
2.16	-	+	+	+
2.17	-	+	+	+
2.18	-	+	+	+
2.19	-	+	+	+
2.20	-	+	-	+
2.21	-	+	-	+
2.22	-	+	-	+
2.23	+	+	-	+
2.24	+	+	-	+

Примітка. «+» – сполука, передбачена як активна; «-» – сполука передбачена як не активна



За даними табл. 4.4 майже 90% сполук за класифікаційними моделями активності передбачені як активні.

*Прогноз антимікробної активності синтезованих похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу за регресійними QSAR моделями*

Загальний прогноз активності синтезованих похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу, як інгібіторів *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* та *C. albicans* за всіма побудованими регресійними QSAR моделями представлено в табл. 4.5.

**Таблиця 4.5** – Результати прогнозу активності похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу за регресійними QSAR моделями,  $\log(1/\text{МІК})$

Сполука	Прогноз активності похідних 4-аміно-5-R-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу як інгібіторів мікробних культур			
	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>C. albicans</i>
1	2	3	4	5
2.2	1,92 ± 0,27	4,80 ± 0,66	2,65 ± 0,47	1,19 ± 0,41
2.3	1,91 ± 0,18	4,29 ± 0,16	2,61 ± 0,31	1,77 ± 0,23
2.4	2,17 ± 0,12	4,62 ± 0,38	3,09 ± 0,08	2,16 ± 0,21
2.7	3,30 ± 1,42	4,50 ± 1,52	3,53 ± 0,83	1,73 ± 1,53
2.9	2,68 ± 0,09	5,12 ± 0,27	4,36 ± 0,12	2,39 ± 0,23
2.10	3,11 ± 0,34	5,43 ± 0,37	4,76 ± 0,22	2,68 ± 0,32
2.11	3,70 ± 0,76	5,65 ± 0,59	4,30 ± 0,23	2,88 ± 0,62
2.12	3,14 ± 0,35	5,44 ± 0,36	4,80 ± 0,20	2,75 ± 0,33
2.13	3,20 ± 0,45	5,22 ± 0,53	4,88 ± 0,31	2,96 ± 0,39
2.14	2,85 ± 0,11	5,29 ± 0,20	4,80 ± 0,12	2,63 ± 0,21
2.15	2,68 ± 0,09	5,12 ± 0,27	4,36 ± 0,12	2,39 ± 0,23
2.16	3,20 ± 0,45	5,22 ± 0,53	4,88 ± 0,31	2,96 ± 0,39
2.17	2,16 ± 0,11	4,74 ± 0,22	3,10 ± 0,14	2,16 ± 0,23
2.18	2,97 ± 0,19	5,26 ± 0,22	4,52 ± 0,06	2,34 ± 0,13

Кінець таблиці 4.5

1	2	3	4	5
2.19	2,70 ± 0,28	5,35 ± 0,40	3,95 ± 0,16	2,28 ± 0,32
2.20	3,14 ± 0,35	5,44 ± 0,36	4,80 ± 0,21	2,75 ± 0,33
2.21	3,19 ± 0,39	5,38 ± 0,39	4,88 ± 0,24	2,76 ± 0,32
2.22	3,18 ± 0,43	5,29 ± 0,45	4,94 ± 0,18	2,84 ± 0,36
2.23	3,20 ± 0,45	5,22 ± 0,53	4,88 ± 0,31	2,96 ± 0,39
2.24	2,87 ± 0,11	5,29 ± 0,20	4,80 ± 0,12	2,63 ± 0,21

Використання регресійних QSAR моделей для прогнозування антимікробної активності сполук дозволило розподілити їх на 4 умовні групи за значенням активності (МІК) в межах 10, 100, 1000 та 10000 мкмоль. Причому, для кожного виду мікроорганізму спостерігалася різна за рівнем передбачена активність похідних 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу.

Отримані експериментальні результати дозволили встановити не тільки роль основних структурних особливостей сполук у прояві антимікробних властивостей, а й оцінити ефективність створених класифікаційних та регресійних QSAR моделей.

Розроблені класифікаційні QSAR моделі за показником відсотка вірно прогнозованих сполук (70 %) представляються найбільш ефективними у порівнянні з регресійними (50 %) для пошуку нових антимікробних агентів в ряду похідних 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу.

На фармацевтичному ринку представлено ряд високоефективних препаратів триазолового ряду – рибавірін, флуконазол, ітраконазол та інші, які застосовуються як противірусні та протигрибкові лікарські засоби. Тому пошук нових ефективних субстанцій саме серед похідних 1,2,4-триазолу є своєчасним та перспективним завданням. Тим більш, що прогноз протимікробної та протигрибкової активності показав вірогідність наявності такої дії.

Чутливість мікроорганізмів до нових синтезованих сполук визначали методом серійних розведень відповідно до методичних вказівок [44] на кафедрі

мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету під керівництвом д. мед. н. О. М. Камишного. Під час досліджень з вихідної концентрації препарату 1 мг/мл, готували ряд двократних серійних розведень препарату у бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробірочку по 0,1 мл мікробної суспензії ( $10^6$  мікробних клітин/мл).

Мінімальну інгібуючу концентрацію визначили за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію – за відсутністю росту на агарі, після висіву в прозорих пробірках. Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид.

Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовували еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями, клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримано з бактеріологічної лабораторії Державної установи «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». Як контроль протимікробної активності сполук відносно досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовували 0,05% розчин хлоргексидину «Фаргомед», Україна. Додатково проводили контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик [44].

Результати досліджень, які відображені в табл. 4.6, свідчать про вибірково протимікробну дію синтезованих сполук.

**Таблиця 4.6** – Результати протимікробної та протигрибкової активності похідних 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Сполука	Результати досліджень							
	Протимікробна активність						Протигрибкова активність	
	<i>E. coli</i> АТСС 25922		<i>S. aureus</i> АТСС 25923		<i>P. aeruginosae</i> АТСС 27853		<i>C. albicans</i>	
	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МФЦК, МКГ/МЛ
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хлоргексидин	–	25,0	–	18,8	–	200	–	10,4
Ністатин	100	>200	200	>200	100	>200	0,78	1,56
2.2	125	250	31,25	62,5	62,5	125	7,8	15,6
2.3	125	125	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
2.4	125	125	125	250	125	250	62,5	125
2.7	125	250	125	250	62,5	125	62,5	250
2.9	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125
2.10	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
2.11	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125
2.12	125	250	31,25	62,5	62,5	125	62,5	62,5
2.13	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125
2.14	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
2.15	125	250	31,25	62,5	62,5	125	62,5	62,5
2.16	125	250	125	125	62,5	125	62,5	62,5
2.17	125	250	62,5	125	125	250	62,5	125
2.18	125	250	125	250	62,5	125	62,5	62,5
2.19	125	250	31,25	62,5	62,5	125	62,5	125
2.20	125	250	62,5	125	125	250	62,5	125

Кінець таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.21	125	250	62,5	125	125	250	62,5	125
2.22	125	250	125	125	62,5	125	62,5	125
2.23	125	125	62,5	125	62,5	125	62,5	62,5
2.24	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125

Протимікробна і протигрибкова активність похідних 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів та 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів залежить від характеру замісників по аміногрупі. По відношенню до *E. coli* найвищу активність проявляють сполуки, що містять в залишку арильного кільця атоми флуору (**2.3-2.4**).

Що стосується протимікробної і протигрибкової активності 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів по відношенню до *E. coli* то найвищу активність проявляють сполуки, які мають 3,4-диметоксифенільний замісник (**2.23**).

Помірну активність по відношенню до *S. aureus* проявляють 4-(R-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів та 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, які містять атоми бромю (**2.2, 2.15, 2.19**), або метоксильні групи (**2.12**) в арильному заміснику.

По відношенню до *P. aeruginosae* всі вивчені сполуки проявляють помірну активність. Виключенням є сполуки, які містять у своєму складі атоми флуору (**2.4, 2.17, 2.20**) або дві метоксильні групи (**2.21**).

Практично всі вивчені сполуки проявляють помірну протигрибкову активність по відношенню до *C. albicans*. Виключенням є сполука **2.2**, яка має виражену протигрибкову активність.

### 4.3 Гостра токсичність похідних 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Метою токсикологічних досліджень похідних 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу було встановлення їх токсичної дії на організм піддослідних щурів та виявлення можливих закономірностей залежності гострої токсичності від хімічної структури досліджуваних сполук. Дослідження проводились на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО ЗДМУ (зав. кафедри, д. мед. н., професор І. М. Білай). Для вивчення гострої токсичності був обраний табличний експрес-метод В. Б. Прозоровського [86,87], в основі якого лежить пропозиція використовувати досліджувані сполуки в дозах, котрі розміщені по логарифмічній шкалі з інтервалом 0,1, а всі можливі достовірні результати LD<sub>50</sub> та їх похибки були попередньо розраховані по програмі пробіт-аналізу. Для дослідження 1 дози сполуки використовували по 2 тварини (білі нелінійні щури), які були заздалегідь зважені та помічені, також була проведена оцінка *habitus animalis*. Досліджувані сполуки вводилися внутрішньоочеревинно в дозах, які розміщені по логарифмічній шкалі.

Як об'єкти дослідження були обрані похідні 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів (табл. 4.7).

**Таблиця 4.7** – Результати дослідження гострої токсичності похідних 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Сполука	LD <sub>50</sub> ± SLD <sub>50</sub> , мг/кг
1	2
2.2	284 ± 34
2.3	525 ± 51
2.7	870 ± 170
2.9	363 ± 117
2.10	421 ± 72
2.11	764 ± 165

Кінець таблиці 4.7

1	2
2.12	790 ± 137
2.13	776 ± 73
2.14	607 ± 130
2.26	834±81
2.27	306±42
3.33	627±109
3.34	962±207
3.49	566±45
3.59	898±71

Найменш токсичним виявився морфоліній 2-((4-((3-бромо-4-флуорбензиліден)-аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазоло-3-іл)тіо)-ацетат (**3.34**) із показником 962 мг/кг, який містить за N<sub>4</sub>-атомом нітрогену 3-бромо-4-флуорбензиліденовий замісник, а найбільш токсичним виявився 4-(4-бром-бензиліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіол (**2.2**), що має ЛД<sub>50</sub> – 284 мг/кг).

Отже, введення атомів галогену до фенільного ядра бензиліденового замісника призводить до зростання токсичних властивостей сполук. Цікава закономірність спостерігається у сполук **2.11-2.13**, що містять у своєму складі дві метоксигрупи, а їхня ЛД<sub>50</sub> майже не змінюється та перебуває в межах від 764 до 776 мг/кг.

Таким чином, похідні 1,2,4-триазолу при внутрішньоочеревинному введенні належать до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

#### 4.4 Пошук нових діуретичних речовин серед похідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону

Для встановлення впливу досліджуваних сполук на функцію нирок був використаний метод Е. Б. Берхіна [2]. До водного навантаження, щурів

витримують протягом 2 год без їжі та води. Потім воду кімнатної температури в об'ємі 5 мл на 100 гр тварини повільно вводять перорально за допомогою металевого зонду. Сечу збирали через 2 та 4 год (табл. 4.8).

**Таблиця 4.8** – Результати діуретичної дії похідних 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Сполука	120 хв, M±m, мл	% до контролю	240 хв, M±m, мл	% до контролю
1	2	3	4	5
Контроль	1,39±0,103	–	2,11±0,122	–
Фуросемід	3,89±0,296	180,41	6,03±0,113	185,14
Гіпотіазид	2,53±0,280	82,47	3,59±0,215	69,59
2.2	2,23±0,228	60,93	4,67±0,306	120,95
2.3	2,04±0,232	47,22	4,01±0,322	89,86
Контроль	1,61±0,180	–	2,43±0,113	–
2.4	2,43±0,248	50,97	4,56±0,348	87,65
Контроль	1,39±0,103	–	2,11±0,122	–
2.7	2,01±0,132	45,05	4,00±0,600	89,19
Контроль	1,61±0,180	–	2,43±0,113	–
2.9	3,06±0,333	90,22	6,13±0,436	152,35
2.10	1,76±0,134	9,23	3,96±0,226	62,94
2.11	3,01±0,280	87,12	5,77±0,458	137,65
Контроль	1,39±0,103	–	2,11±0,122	–
2.12	1,79±0,233	29,18	3,21±0,438	52,03
2.13	1,56±0,078	12,37	3,36±0,194	58,78
2.14	1,70±0,271	22,68	4,24±0,461	100,68
Контроль	1,61±0,180	–	2,43±0,113	–
2.15	1,40±0,208	-12,97	2,30±0,375	-5,29
Контроль	1,36±0,107	–	2,31±0,130	–



Кінець таблиці 4.8

1	2	3	4	5
2.16	1,57±0,117	15,79	2,99±0,254	29,48
Контроль	1,31±0,059	–	2,35±0,256	–
2.17	1,97±0,224	49,89	4,29±0,264	82,38
Контроль	1,36±0,107	–	2,31±0,130	–
2.18	1,87±0,148	37,79	5,94±0,352	157,73
2.19	2,43±0,586	79,05	4,81±0,486	108,78
2.20	1,09±0,202	-19,68	2,07±0,191	-10,17
2.21	1,71±0,135	26,00	3,26±0,221	41,25
2.22	1,59±0,179	17,16	2,91±0,192	26,38
Контроль	1,61±0,180	–	2,43±0,113	–
2.23	2,70±0,395	67,85	4,01±0,261	65,29
2.24	1,53±0,115	-4,98	2,27±0,087	-6,47
Контроль	1,39±0,096	–	2,14±0,121	–
Фуросемід	3,81±0,27	175,2	5,93±0,119	176,67
Гіпотіазид	2,54±0,265	83,51	3,56±0,220	66,00
3.49	1,63±0,133	17,42	3,393±0,18	58,00
3,53	2.01±0,223	45,36	4,76±0,341	122,00

Нирки є важливими органами, які виводять з організму ендогенні та екзогенні залишки. Ці перфузні органи також мають вирішальне значення для підтримання кислотно-лужної рівноваги, об'єму рідини та регуляції осмолярності рідини і концентрації розчинних речовин / електролітів (Guyton and Hall, 1996).

Діуретики збільшують обсяг виділеної сечі й екскрецію натрію, а тому часто використовуються для виведення надлишку рідини з організму під час різних захворювань, зокрема при артеріальній гіпертонії, серцевій та нирковій недостатності, нефротичному синдромі, цирозі тощо [43].

Майже всі побічні ефекти інгібіторів котранспорту  $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$  (петльові діуретики – фуросемід, буметанід) пов'язані з сечогінною дією, і насамперед з водно-електролітними порушеннями [119], а інгібітори котранспорту  $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$  (тіазидні діуретики – гідрохлортіазид, гіпотіазид) викликають побічні реакції з боку ЦНС, ШКТ, системи кровотворення, шкіри, знижують потенцію [43].

На основі структурної подібності до відомих антибіотиків [155], що проявляють діуретичну активність, і прогнозу біологічної активності нами проведені дослідження в цій галузі.

Нами вивчена діуретична активність активність похідних 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів та 4-іліденаміно-3-метил-1-(морфолінометил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіонів при цьому встановлено, що досліджувані сполуки проявляють як діуретичний так і антидіуретичний ефект. При дослідженні діуретичної дії похідних 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів встановлено, що введення в бензиліденовий залишок атому бромю (**2.2**, **2.9**), метоксигруп (**2.11**) або заміна арильного замісника на тієнільний (**2.14**) супроводжується посиленням діуретичної дії. Перехід до 4-(арилметиламіно)-5-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів супроводжується зниженням діуретичного ефекту (**2.18**, **2.19**) та появи антидіуретичної дії (**2.15**, **2.24**).

Що стосується похідних 4-іліденаміно-3-метил-1-(морфолінометил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіонів, то слід зауважити, що сполуки **3.49** та **3.53** проявляють помірну (**3.49**) або високу діуретичну активність (**3.53**) в порівнянні з гіпотіазидом.

В подальшому дослідженні було проведено QSAR та кореляційний аналіз діуретичної активності сполук відповідних похідних за допомогою регресійної моделі. Математичні трипараметричні QSAR-моделі було побудовано за методикою систематичного пошуку з використанням програми BuildQSAR. Відповідні параметричні QSAR-моделі для діуретичної активності, що мають найкращі статистичні показники, наведено нижче:

Diuretic\_2hours = + 16,9736 ( $\pm$  17,3026) VCH-6 – 210,2986 ( $\pm$  149,0789) AVP-7 + 0,2599 ( $\pm$  0,1201) TopoPSA + 0,0093 ( $\pm$  1,6924) (Модель 1)

Diuretic\_4hours = - 381,5485 ( $\pm$  205,1586) AVP-6 – 0,2500 ( $\pm$  0,1586) sumI + 0,6734 ( $\pm$  0,2775) TopoPSA + 13,8181 ( $\pm$  7,5910) (Модель 2)

Проведений багатофакторний лінійний регресійний аналіз показав, що опис гострої токсичності похідних здійснюється комбінацією 2D-дескрипторів, що характеризують топологічний стан (TopoPSA), електротопологічного стану (VCH-6, AVP-6, AVP-7) та певних угруповань атомів. Вочевидь, дані параметри визначальні за рахунок доволі складної просторової будови.

Прогнозуючу здатність регресійних QSAR-моделей [245,138] оцінювали за допомогою коефіцієнта перехресної оцінки  $q^2$ . Крім цього, для кожної моделі розраховували середньоквадратичну помилку прогнозу (Spress), похибку стандартного відхилення в прогнозуванні (SDEP) і квадрат коефіцієнта кореляції ( $R^2$ ). QSAR-модель вважали ефективною і з високою прогнозуючою здатністю при значенні  $R^2 > 0,6$  та  $q^2 > 0,5$  для прогнозування діуретичної активності нових сполук.

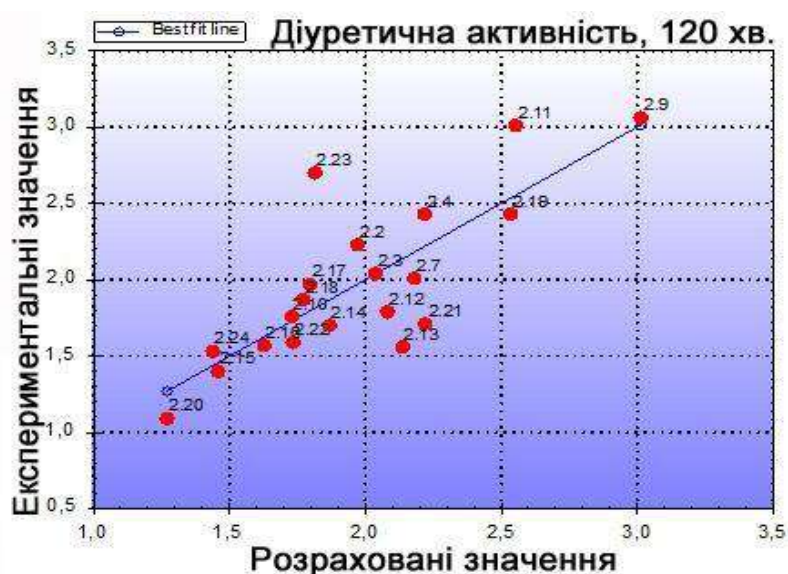
Таким чином, на основі параметрів, представлених для індивідуальних прогнозуючих QSAR-моделей у табл. 4.2, можна зробити висновок про їх ефективність, стабільність та доцільність використання для визначення діуретичної активності потенційно нових похідних в ряду 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіону як перспективних біологічно активних сполук. Про це свідчить високий показник коефіцієнту перехресної оцінки –  $q^2$ , визначений для всіх моделей у межах 0,514-0,553 та високий коефіцієнт статистичної значущості отриманих моделей (табл. 4.9).

**Таблиця 4.9** – Статистичні показники моделей діуретичної активності сполук

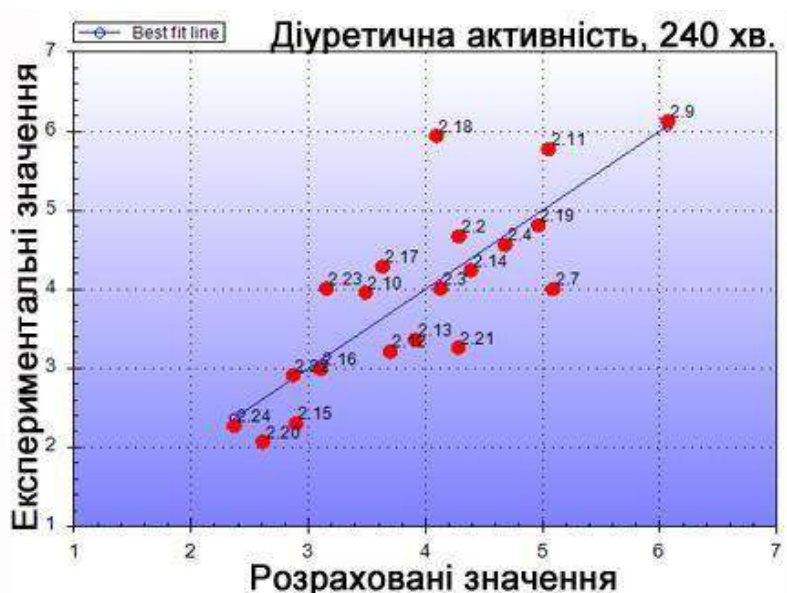
Моделі	Статистичні показники					
	<sup>1</sup> q <sup>2</sup>	<sup>2</sup> R <sup>2</sup>	<sup>3</sup> Spress	<sup>4</sup> SDEP	<sup>5</sup> p	<sup>6</sup> F
Diuretic_2hours	0,514	0,793	0,401	0,368	0,001	9,049
Diuretic_4hours	0,553	0,811	0,857	0,786	0,0005	10,285

Примітка. <sup>1</sup>q<sup>2</sup> – коефіцієнт перехресної оцінки; <sup>2</sup>R<sup>2</sup> – квадрат коефіцієнта кореляції; <sup>3</sup>Spress – середньоквадратична помилка прогнозу; <sup>4</sup>SDEP – похибка стандартного відхилення в прогнозуванні; <sup>5</sup>p – статистична значущість; <sup>6</sup>F – критерій Фішера

Цей висновок підтверджує і графічний результат (рис. 4.5-4.6) встановленого співвідношення експериментальних значень діурезу та передбачених значень в моделі діуретичної активності 240 хв, значення якого для більшості сполук (81 %) знаходиться в межах лінії тренду.



**Рисунок 4.5** – Кореляційна залежність значення діуретичної активності між розрахованими та експериментальними значеннями в QSAR-моделях (120 хв)

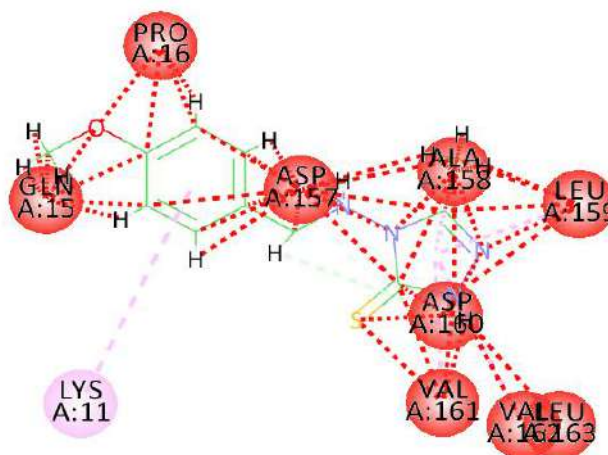
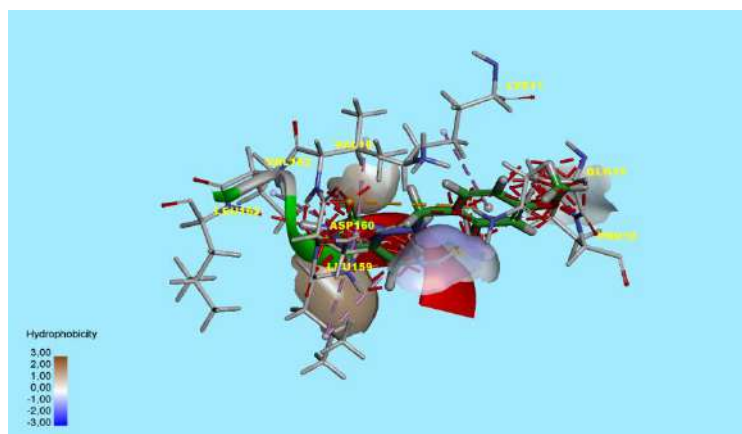


**Рисунок 4.6** – Кореляційна залежність значення діуретичної активності між розрахованими та експериментальними значеннями в QSAR-моделях (240 хв)

Слід зазначити, що різниця між показниками діуретичної активності, що одержані як позаекспериментальним, так і експериментальним методами, була незначною. Це надає перспективи використання комп'ютерного методу QSAR-аналізу при подальших дослідженнях та дизайні нових біологічно активних сполук.

Для розуміння механізму дії потенційних діуретичних засобів нами проведено молекулярне моделювання на двох типах мішеней, що лежать в основі метаболічного шляху сечі, а саме – карбонової ангідрози і  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$

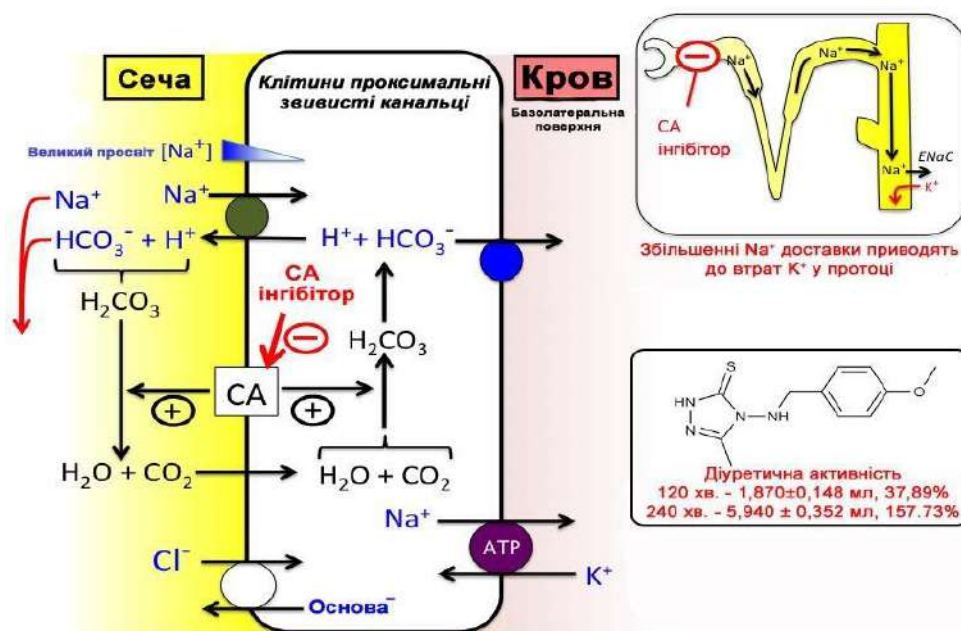
Молекулярний докінг показав високу афінність сполуки з найбільшою діуретичною активністю до ферменту «EC 4.2.1.1 Carbonic anhydrases» (-6,54 ккал/моль), в меншому ступені до  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATPase}$  (-5,55 ккал/моль). Взаємодія ліганду з активним центром ферменту достатньо складна та забезпечена в основному Ван-дер-Вальсовими і  $\pi$ -зв'язками з молекулами води та амінокислотними залишками ферменту. Важливим моментом для зв'язку з ферментом є наявність атому Сульфуру в молекулах досліджуваних сполук. Виходячи з вищезазначеного, перспективним є структурна модифікація даного ядра за положенням атому Сульфуру (рис. 4.7).



**Рисунок 4.7** – Мережа взаємодії між ферментом «EC 4.2.1.1 Carbonic anhydrases» та обраною сполукою

Потенційний механізм дії інгібітора карбонової ангідрази найбільш активної сполуки – 4-((4-метоксибензил)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону. Поглинання бікарбонату проксимальним каналцем залежить від активності вуглекислої ангідрази (СА), який перетворює бікарбонат ( $\text{HCO}_3^-$ ) у  $\text{CO}_2$  та воду.  $\text{CO}_2$  швидко дифундує по клітинній мембрані клітин проксимальних каналців, де вона повторно зволожена до  $\text{H}_2\text{CO}_3$  вуглекислою ангідразою.  $\text{H}_2\text{CO}_3$  дисоціює з  $\text{HCO}_3^-$  і  $\text{H}^+$ , які транспортуються з клітини на базолатеральній стороні різними транспортерами. Тому абсорбція бікарбонату залежить від активності вуглекислої ангідрази. Інгібування вуглекислої ангідрази ацетазоламідом призводить до збільшення втрати бікарбонату в сечі. Це також заважає реабсорбції  $\text{Na}^+$  і  $\text{Cl}^-$ . Базолатеральна  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -АТФазе (зустрічається в більшості епітеліальних клітин, що вистилають нефрон)

підтримує низьку внутрішньоклітинну концентрацію  $\text{Na}^+$ , яка необхідна для реабсорбції  $\text{Na}^+$ , а в проксимальній трубочці також полегшується витік  $\text{H}^+$  через обмінник  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  на люмінальній стороні. Збільшення доставки  $\text{Na}^+$  в збірний канал призводить до реабсорбції  $\text{Na}^+$  (через епітеліальні  $\text{Na}^+$ -канали) в обмін на посилений витік  $\text{K}^+$ , що може спричинити гіпокаліємію (рис. 4.8).



**Рисунок 4.8** – Потенційний механізм дії інгібітора карбонової ангідрازی найбільш активної сполуки – 4-((4-метоксибензил)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіону (2.7)

#### 4.5 Антипіретична активність похідних 1,2,4-триазолу

Продовжуючи пошук нестероїдних протизапальних засобів серед синтезованих сполук було проведено дослідження антипіретичних властивостей похідних 1,2,4-триазолу на експериментальній моделі лихоманки.

Експериментальну лихоманку відтворювали на білих нелінійних щурах шляхом введення 2,4-динітрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилювання) в дозі 20 мг/кг [14].

Досліджувані речовини 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 внутрішньочеревної ін'єкції 2,4-ДНФ. Як еталонний препарат порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг.

За даними серії досліджень було встановлено, що внутрішньоочеревинне введення 2,4-ДНФ через 30 хв викликало підвищення температури тіла щурів ( $n = 133$ ) в середньому з  $37,36\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $38,37\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\Delta T = 0,88\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Щодо референтного препарату ацетилсаліцилової кислоти, встановлено, що при її застосуванні за модельованої патології значення температури тіла щурів знижувались на 3 % ( $\Delta T = -1,2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p \leq 0,05$ ) по відношенню до контрольної групи.

Згідно отриманим результатам в ході експерименту було виявлено сполуки, які за своїм ефектом перевищували референс-препарат (табл. 4.9).

**Таблиця 4.9** – Результати дослідження жарознижуючої активності похідних 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Сполука	Середня ректальна температура, $M \pm m$ ( $^{\circ}\text{C}$ )	% до контролю
1	2	3
Контроль	$39,06 \pm 0,412$	100
Ацетилсаліцилова кислота	$37,89 \pm 0,144$	-3,00
Контроль	$38,36 \pm 0,173$	100
3.2	$36,57 \pm 0,462$	-4,66
3.3	$38,23 \pm 0,251$	-0,34
3.4	$38,26 \pm 0,206$	-0,26
3.9	$38,14 \pm 0,344$	-0,56
3.10	$36,46 \pm 0,532$	-4,95
3.14	$38,14 \pm 0,222$	-0,56
3.15	$37,93 \pm 0,296$	-1,12
3.16	$37,06 \pm 0,217$	-3,39



Кінець таблиці 4.9

1	2	3
3.17	37,36 ± 0,109	-2,61
3.18	39,23 ± 0,406	2,27

Так, сполуки **3.4**, **3.2** та **3.16** знижували показники температури тіла щурів більш ніж на 0,39 %.

Серед досліджуваних речовин привертають на себе увагу сполуки **3.10** та **3.2**, які знижували показники температури тіла щурів в інтервалі 4,66-4,95 % і при цьому знижували температуру від 1,19 до 2,10 °С.

#### 4.6 Обговорення аналгетичної активності синтезованих сполук

Дослідження аналгетичної активності синтезованих сполук здійснили в дослідах на білих щурах масою 180-240 г. Встановлюючи первинний поріг больової чутливості досліджуваних речовин на моделі «гаряча пластина», як подразник використовували закріплену металеву пластину з температурою 55 °С. Обчислювали час відповідної реакції в с (облизування лапок, виплигування, писк).

Аналгетичну активність визначали за здатністю речовин змінювати поріг больової чутливості дослідних тварин порівняно з контрольними та виражали у відсотках.

Найбільш активною сполукою виявився 4-(3,4-диметоксибензиліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (**2.12**), який знижував чутливість групи досліджуваних тварин до термічного подразнення кінцівок на 127,78 %, що перевищує препарат порівняння анальгін за дією на моделі «гаряча пластина».

Виявлено, що не набагато активнішою, перевершуючи референс-препарат анальгін, є сполука **2.27** з аналгетичною дією 121,11 %. Аналіз

експериментальних даних показав, що найбільш перспективними сполуками є ті, що містять у своєму складі одну або дві метокси групи.

**Таблиця 4.10** – Результати дослідження анальгетичної активності похідних 4-аміно-5-*R-4H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Сполука	Середня різниця у латентному періоді до відповідної реакції, $M \pm m$	Анальгетична активність, %
Контроль	$1,29 \pm 0,444$	–
Анальгін	$2,91 \pm 0,652$	126,67
2.2	$2,17 \pm 0,617$	68,89
2.3	$0,93 \pm 1,052$	-27,78
2.4	$2,11 \pm 0,874$	64,44
2.7	$2,84 \pm 0,828$	121,11
2.9	$1,77 \pm 0,738$	37,78
2.10	$1,70 \pm 0,372$	32,22
2.11	$2,44 \pm 0,596$	90,00
2.12	$2,93 \pm 0,601$	127,78
2.13	$1,84 \pm 0,289$	43,33
2.14	$1,89 \pm 0,388$	46,67

#### 4.7 Обговорення актопротекторної активності синтезованих сполук

Наступним етапом досліджень було вивчення актопротекторної дії у нових синтезованих похідних 4-аміно-5-*R-4H*-1,2,4-триазол-3-тіолу.

Дослідження проводили на білих нелінійних щурах вагою 215-257 г. Піддослідні тварини були розподілені на 12 груп по 7 щурів у кожній – контрольна (тваринам вводили фізіологічний розчин у дозі 1 мл/100 г), референтна (тварини отримували препарат порівняння рібоксин «Дарниця» та дослідні групи (тваринам вводили досліджувані речовини). При вивченні

актопротекторної активності був використаний метод примусового плавання з навантаженням 10 % від ваги щура [3]. Навантаження фіксували у основи хвоста тварин. Плавання виконували до виснаження, яке фіксували після 10-ти секундного занурення лабораторних тварин під воду. Щурів занурювали поодиночки в ємність великого розміру з величиною товщі води, що перевищує 60 см. Температура води складала 24-27 °С. Досліджувані сполуки, еталон порівняння та фізіологічний розчин вводили відповідній групі внутрішньочеревинно в дозі 1/10 від LD<sub>50</sub> за 20 хв до початку занурення тварин. Час запливу реєстрували в с.

Результати досліджень піддавались статистичними методами аналізу з - (Statsoft) [13]. Розраховували середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ( $\pm m$ ). Статистична значимість міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Актопротекторна активність 3-алкілтіо-5-метил-4-(4-нітробензиліденаміно)-4H-1,2,4-триазолів **2.26-2.27** залежить від замісника по атому Сульфуру. Сполука, яка містить етильний замісник по атому Сульфуру (**2.26**) проявляє активність практично на рівні рибоксину, заміна етильного замісника на 1-пропіл призводить до зникнення актопротекторної активності.

Сполуки **3.2** і **3.6** є найбільш активними, ефект якого близький до ефекту референтного препарату рибоксин. Введення пропіламіну (**3.12**) або ізопропіламіну (**3.13**) в молекули солей знижують актопротекторну активність.

Введення таких іонів, як Na<sup>+</sup> (**3.3**), K<sup>+</sup> (**3.4**), Fe<sup>3+</sup> (**3.8**), або залишків таких, як метиламін (**3.9**) та 1-метилморфолін (**3.20**) знижує актипротекторну активність солей 2-((((3-меркапто-5-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)бензойної кислоти.

Сполуки **3.7**, **3.11**, **3.17-3.19** мають дещо слабший актопротекторний ефект. У той же час сполуки **3.5**, **3.10**, **3.14**, **3.15** майже не виявляють актипротекторної активності.

Перехід до солей 2-(9-(4-іліденаміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (**3.33**, **3.34**) супроводжується підвищенням активності.

Слід зауважити, що вивчений 4-((4-флуоробензиліден)аміно-3-метил-1-морфолінометил-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тіон (3.49) проявляє високу актопротекторну активність (табл. 4.11).

**Таблиця 4.11** – Результати дослідження актопротекторної активності похідних 4-аміно-5-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Сполука	Середня тривалість примусового плавання щурів, $M \pm m$ (с)	% до контролю
1	2	3
Контроль	215,29 ± 5,668	100
Рібоксин	252,00 ± 18,551	17,05
2.7	348,57 ± 17,794	61,91
Контроль	214,29 ± 3,286	100
Рибоксін	247,29 ± 13,918	15,40
2.26	243,86 ± 9,510	13,80
2.27	200,86 ± 6,041	-6,27
Контроль	235,43 ± 51,588	100
Рибоксін	277,00 ± 11,745	17,66
3.2	265,71 ± 14,138	12,86
3,3	261,14 ± 6,595	10,92
3.4	258,00 ± 8,861	9,59
3.5	155,57 ± 6,218	-33,92
3.6	265,57 ± 9,459	12,80
3.7	243,71 ± 11,718	3,52
3.8	260,14 ± 6,638	10,50
3.9	260,71 ± 12,440	10,74
3.10	209,29 ± 6,778	-11,10
3.11	243,71 ± 11,718	3,52
3.12	262,86 ± 9,349	11,65

Кінець таблиці 4.11

3.13	262,86 ± 7,022	11,65
3.14	154,71 ± 6,335	-34,28
3.15	258,86 ± 12,512	9,95
3.17	242,57 ± 11,633	3,03
3.18	253,00 ± 8,106	7,46
3.19	249,57 ± 14,328	6,01
3.20	257,71 ± 6,046	9,47
3.33	265,43 ± 13,480	23,87
3.34	345,43 ± 10,325	61,20
3.49	295,00 ± 16,423	37,67

## ВИСНОВКИ

1. За допомогою програми PASS Online<sup>®</sup> було проведено комп'ютерне прогнозування ймовірних видів біологічної активності у досліджуваних сполук та встановлено доцільність подальших біологічних експериментів.

2. В ході роботи було вивчено біологічну активність 89 синтезованих сполук. В експерименті гострої токсичності було встановлено, що даний показник у досліджуваних речовин складає від 284 до 870 мг/кг.

3. В процесі дослідження біологічної активності нових похідних 4-аміно-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіону виявлені сполуки з високими показниками діуретичної, антипіретичної, анальгетичної та актопротекторної активності.

4. Встановлено деякі закономірності «хімічна структура – біологічна дія». Для розуміння механізму дії потенційних діуретичних засобів нами проведено молекулярне моделювання на двох типах мішеней, що лежать в основі метаболічного шляху сечі, а саме – карбонової ангідрази і Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-АТФазе

5. Молекулярний докінг показав високу афінність сполуки з найбільшою діуретичною активністю до ферменту «EC 4.2.1.1 Carbonic anhydrases» (-6,54 ккал/моль), в меншому ступені до  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATPase (-5,55 ккал/моль).

6. Для подальших фармакологічних досліджень рекомендовано «сполуку-лідер» 4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє акторотекторну, діуретичну та аналгетичну активність є малотоксичним, розчиняється в воді та має просту методику одержання. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [18, 80, 120, 149, 240, 241, 242].

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено експериментальне і теоретичне узагальнення та запропоновано нове вирішення наукової проблеми, що полягає в цілеспрямованому синтезі біологічно активних речовин серед 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу, для яких встановлено структуру, фізико-хімічні параметри та біологічні властивості. Встановлено закономірність «хімічна структура – біологічна дія» синтезованих сполук, що дозволило виявити перспективну сполуку 4-(4-метоксибензиліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, яка проявляє актопротекторну дію, є малотоксичною, добре розчиняється в воді та має просту методику одержання, рекомендована для подальших досліджень. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект МКЯ.

1. Проведено літературний та патентний пошук і упорядковані отримані дані стосовно методів синтезу та біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу з метою опису того, що було зроблено по темі дослідження іншими науковцями на момент початку експерименту – сформовані концепції, підходи різних авторів, поточний стан проблеми, а також спектр невирішених питань у даній галузі. За допомогою програми PASS Online® було проведено комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної активності у досліджуваних сполук та встановлено доцільність подальших біологічних експериментів.

2. Для біологічних досліджень взаємодією 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з ароматичними альдегідами синтезовано і ресинтезовано ряд 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів.

Вивчено відновлення 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів боргідридом натрія, при цьому отримані 4-(арилметиламіно)-5-метил-4-*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів. Вперше досліджено алкілування галогеналканами 3-метил-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу та 4-((3-бром-4-флуоро-бензил)аміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу при цьому отримано ряд

S-алкілпохідних. Алкілпохідні 3-метил-4-(4-нітробензиліденаміно)-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу отримано також зустрічним синтезом взаємодією S-алкілпохідних 4-аміно-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з ароматичними альдегідами.

3. Проведені квантово-хімічні розрахунки направленості термодинамічного вигідного утворення *N*-(3-(алкілтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)-1-(4-нітрофеніл)метанамінів через стадію алкілування вихідного тіону та синтезу іміну. Знайдені перехідні стани інтермедіати комплекси продуктів реакцій, системи реагентів та їх термодинамічні характеристики. Розрахований енергетичний профіль реакцій та визначено, що найбільш оптимальним є шлях алкілування бутилбромідом вихідного тіону, а встановлена енергія активації даної реакції в 1,56 разів менше в порівнянні зі стадією взаємодії 3-(бутилтіо)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну з 4-нітробензальдегідом.

4. Встановлено, що реакція 5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфанділ)біс(3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну) з ароматичними альдегідами в ацетатній кислоті проходить з утворенням 5,5'-(пропан-1,3-диілбіс(сульфанділ)біс(*N*-бензиліден-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-аміну)). Останні отримані також взаємодією 4-((бензиліден)аміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу з 1,3-дибромпропаном.

5. Розроблено ефективні методики отримання 2-(((5-меркапто-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)-бензойної та 2-((ариліденаміно)-3-метил-4-*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот, на основі яких отримані водорозчинні солі для фармакологічних досліджень. Визначено  $pK_a$  2-((ариліденаміно)-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот, розглянуто вплив замісників на 1,2,4-триазольне кільце, встановлено, що майже в усіх випадках значення  $pK_a$  гетероциклу при  $N_5$ -атомі знижується при порівнянні з літературними даними, що говорить про донорний ефект замісників до 1,2,4-триазолу.



6. Синтезовано ряд нових 3-метил-6-*R*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів реакцією 3-метил-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіону з карбоновими кислотами в  $\text{POCl}_3$ . Вивчено утворення основ Манніха взаємодією 4-(*R*-іліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-трізол-3-тіолів з амінами і формальдегідом в середовищі пропанолу.

7. В ході роботи було вивчено біологічну активність 89 синтезованих сполук. В експерименті гострої токсичності було встановлено, що даний показник у досліджуваних речовин складає від 284 до 870 мг/кг. За допомогою програми PASS Online<sup>®</sup> було проведено комп'ютерне прогнозування ймовірних видів біологічної активності у досліджуваних сполук та встановлено доцільність подальших біологічних експериментів. В процесі дослідження біологічної активності нових похідних 4-аміно-3-метил-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіону виявлені сполуки з високими показниками діуретичної, антипіретичної, анальгетичної та актопротекторної активності.

8. Встановлено деякі закономірності «хімічна структура – біологічна дія». Для розуміння механізму дії потенційних діуретичних засобів нами проведено молекулярне моделювання на двох типах мішеней, що лежать в основі метаболічного шляху сечі, а саме – карбонової ангідрази і  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATPase

9. Молекулярний докінг показав високу афінність сполуки з найбільшою діуретичною активністю до ферменту «EC 4.2.1.1 Carbonic anhydrases» (-6,54 ккал/моль), в меншому ступені до  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATPase (-5,55 ккал/моль).

Для подальших фармакологічних досліджень рекомендовано «сполуку-лідер» 4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє акторотекторну, діуретичну та анальгетичну активність є малотоксичним, розчиняється в воді та має просту методику одержання. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу. «Сполука-лідер» 4-(4-метоксибензиліденаміно)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол, яка проявляє актопротекторну дію, є малотоксичною, добре розчиняється в воді та має просту методику одержання, рекомендована для

подальших досліджень. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект МКЯ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аксьонова І. І. Синтез, щослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 4-аміно-3-(4-трет-бутилфеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-тіону: дис. ... канд. фарм. наук. Запорож'є, 2018. 217 с.
2. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек. *Хим.-фармац. журн.* 1977. Т. 11, № 5. С. 3–11.
3. Бобков Ю. Г., Виноградов В. И., Катков В. Ф. Фармакологическая коррекция утомления. М. : Медицина, 1984. 208 с.
4. Вивчення гіпохолестеринемічної дії деяких заміщених 1,2,4-триазолу / А. А. Сафонов та ін. *Молодь-медицині майбутнього* : тези доп. міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених. О., 2010. С. 77–78.
5. Вивчення гострої токсичності солей 2-(4-R-5-R2-1,2,4-триазол-3-тіо)ацетатних кислот та їх похідних 4-R-5-R2-1,2,4-триазол-3-тіону / Є. С. Пругло та ін. *Ліки - людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів* : матеріали ХХVІІІ всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 3 лют. 2011 р. Х., 2011. С. 341–344.
6. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей серед похідних 5-R-4-R1-1,2,4-триазол-3-тіонів / С. М. Куліш та ін. *Хист.* 2007. Вип. 9. С. 157.
7. Властивості нових солей 2-(5-(адамantan-1-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот у тесті толерантності до глюкози / В. М. Одинцова та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2015. Т. 17, № 1. С. 9–11.
8. Влияние новых солей 2-((5-((1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1Н-пурин-7(6Н)-ил)метил)4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты на уровень сахара в крови крыс в тесте толерантности к глюкозе / Е. С. Пругло и др. *Вестник новых мед. технологий.* 2013. Т. 20, № 4. С. 41–43.
9. Ворошило Ю. Е. Синтез та біологічна активність похідних 3-R-4-R1-1,2,4-триазол-5-тіолу. *Актуальні проблеми та перспективи медичних, фармацевтичних та природничих наук* : тези доп. ІІІ регіон. наук.-практ. конф.

студентів аспірантів та молодих учених з всеукр. участю. Запоріжжя, 2014. С. 153–155.

10. Ворошило Ю. Є., Вовнянко О. І., Щербина Р. О. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 3-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-5-тіолу. *Здобутки теоретичної медицини - в практику охорони здоров'я* : зб. тез доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 26-27 бер. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 73.

11. Вплив S-похідних 4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіону на видільну функцію нирок при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло та ін. *Фармац. журн.* 2010. № 6. С. 62–67.

12. Вплив похідних 4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіону на видільну функцію нирок / І. М. Білай та ін. *Ліки - людині* : матеріали XXVIII наук.-практ. конф. з між нар. участю. Х., 2011. С. 15–16.

13. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTIC A и EXCEL : учеб. пособие. М. : Форум, 2008. 464 с.

14. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследований биологически активных веществ. М. : Медицина, 1974. 143 с.

15. Гіполіпідемічна активність деяких похідних 1,2,4-триазолу / І. М. Білай та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2013. № 1. С. 15–17.

16. Гіполіпідемічні властивості нових похідних 1,2,4-триазолу / А. Г. Каплаушенко та ін. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України, 15-17 вер. 2010 р. Х., 2010. Т. 2. С. 60.

17. Гостра токсичність 5-R-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх 8-похідних / А. Г. Каплаушенко та ін. *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з між нар. участю «Досягнення в галузі аналітичної, судово-медичної, клін. токсикології та наркології», 21-23 листоп. Запоріжжя, 2007. Вип. XX. С. 70–79.

18. Гостра токсичність і залежність «структура-дія» 4-(R-бензилденаміно)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіонів / Т. В. Кравченко та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 2 (14). С. 152–155.

19. Гостра токсичність S-заміщених 5-(піридин-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів / С. М. Куліш та ін. *Запорозж. мед. журн.* 2007. № 4. С. 151–153.

20. Гостра токсичність нових похідних, 4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазол-3-тіону / Є. С. Пругло та ін. *Клінічна та експериментальна фармакологія* : VI Всеукр. наук.-практ. конф. зміжнар. участю з клінічної фармакології, присвяч. 90-річчюп роф. О. О. Столярчука. Вінниця, 2010. С. 152–153.

21. Гостра токсичність, антигіпоксична з термопротекторними властивостями і проти ішемічна активність морфоліфнію 2-(5-(4-піридио)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетату / А. Г. Каплаушенко та ін. *Фармац. журн.* 2010. № 1. С. 62–65.

22. Гоцуля Т. С., Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості бензилпохідних 4H-аміно-1,2,4-триазолу та 4H-аміно-3-тіо-1,2,4-триазолу. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2011* : тези доп. 71 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки, 12-13 травня 2011 р. Запоріжжя, 2011. С. 176–177.

23. Діуретична активність 5-R-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тіазол-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко та ін. *Фармац. журн.* 2008. № 4. С. 57–63.

24. Дослідження адаптогенної та тонізуючої дії похідного 5-тієніл-1,2,4-триазол-ілтію ацетатної кислоти / В. О. Саліонов та ін. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2015. № 43. С. 247–254.

25. Дослідження аналгетичної активності похідних 4-R-3-(морфолінометилен)-1,2,4-триазол-5-тіолу / Є. В. Капелянович та ін. *Фармац. журн.* 2014. № 6. С. 100–103.

26. Дослідження гострої токсичності 3-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-5-тіолів в експерименті на щурах / Є. С. Пругло та ін. *Укр. біофармац. журн.* 2015. № 2. С. 34–37.

27. Дослідження залежності анальгетичної активності від хімічної структури в ряду 4-моно- та 3,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу / В. В. Шикова та ін. *Запорозж. мед. журн.* 2009. № 3. С. 130–132.

28. Дослідження протимікробної та протигрибкової дії нових похідних 2-(4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетальдегіду / Р. О. Щербина та ін. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики* : тези доп. 72 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів «Медицина та фармація ХХІ століття - крок у майбутнє». Запоріжжя, 2012. № 2. С. 232.

29. Експериментальне дослідження гіполіпідемічної активності вперше синтезованих 5-тіо-1,2,4-триазолів / Є. С. Пругло та ін. *Молодь-медицині майбутнього* : тези доповідей. О., 2009. С. 79.

30. Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. *Укр. мед. часопис.* 2011. № 5. С. 38–41.

31. Каплаушенко А. Г. Будова та гостра токсичність аміно- і тіопохідних 1,2,4-триазолу. *Запорозж. мед. журн.* 2007. № 1. С. 104–107.

32. Каплаушенко А. Г. Будова та діуретична активність аміно- і тіопохідних 1,2,4-триазолу. *Медична хімія.* 2007. № 3. С. 65–69.

33. Каплаушенко А. Г. Будова, протимікробна та прогрибкова активність аміно- і тіопохідних 1,2,4-триазолу. *Фармац. журн.* 2007. № 4. С. 64–68.

34. Каплаушенко А. Г. Будова та протизапальна активність тіо- і амінопохідних 1,2,4-триазолу. *Запорозж. мед. журн.* 2007. № 6. С. 120–124.

35. Каплаушенко А. Г. Взаємозв'язок між гострою токсичністю й дослідженими видами фармакологічної активності 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону та їх похідних. *Запорозж. мед. журн.* 2010. № 4. 2010. С. 80–82.

36. Каплаушенко А. Г., Кравець Д. С., Чадова Л. В. Дослідження антиоксидантної активності 5-R-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх похідних. *Фармац. часопис.* 2007. № 4. С. 15.

37. Каплаушенко А. Г., Кравець Д. С., Чадова Л. В. Синтез і антиоксидантна активність *И-(2-(5-R-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)ацетон)гідрозидів*. *Медична хімія*. 2008. № 3. С. 50–53.

38. Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез, будова і протимікробна активність *4-R-5-R<sub>2</sub>-3-гетерилтіо-1,2,4-триазолів*. *Фармац. журн.* 2007. № 3. С. 88–91.

39. Кравець Д. С., Каплаушенко А. Г. Синтез і антиоксидантна активність *5-R-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх 8-заміщених*. *Фармац. часопис*. 2007. № 4. С. 14.

40. Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Біологічна активність похідних *1,2,4-триазолу*. *Фармац. журн.* 2016. № 5. С. 25–30.

41. Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез та фізико-хімічні властивості *4-((R)аміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів*. *Фармац. журн.* 2016. № 6. С. 55–59

42. Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І. Алкілювання, арилювання та гетериллювання *5-(піридин-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх біологічна активність*. *Медична хімія*. 2006. Т. 2, вип. 8. С. 112–114.

43. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2017. 1216 с.

44. Наказ МОЗ від 05.04.2007 № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». URL:

[http://www.uazakon.com/documents/date\\_6q/pg\\_gecusk/index.htm](http://www.uazakon.com/documents/date_6q/pg_gecusk/index.htm)

45. Нові похідні *1,2,4-триазолу* як біологічно активні сполуки / Є. С. Пругло та ін. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : тези доповідей. Т., 2009. С. 130.

46. Одинцова В. М. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних *3-(адамтан-1-іл)-1Н– та 3-(адамтан-1-іл)-4-R-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-тіонів* : дис. д-ра фармац. наук. Запоріжжя, 2018. 405 с.

47. Отримання ряду потенційних фармакологічно активних сполук на основі 5-(2-,3-,4-фторфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів / О. А. Бігдан та ін. *Укр. біофармац. журн.* 2012. № 4. С. 56–61.

48. Парченко В. В. Противірусна активність похідних 1,2,4-триазолу. *Фармац. журн.* 2011. № 3. С. 49–53.

49. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів : дис. ... доктора фарм. наук. Запоріжжя, 2014. 683 с.

50. Парченко В. В., Панасенко А. И., Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства новых илиденгидразидов 2-[5-(фуран-2-ил,2-метилфуран-3-ил)-4R-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетатных кислот. *Вестник новых мед. технологий.* 2013. Т. 20, № 3. С. 60–63.

51. Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей нових 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів. *Achievement of high school - 2011* : VII Междунар. науч.-практ. конф., 17-25 November. София, 2011. С. 39–41.

52. Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Фізико-хімічні властивості та гостра токсичність похідних 3-ацилалкілтіо-1,2,4-триазолів. *Фармац. часопис.* 2007. № 2. С. 41–43.

53. Пат. 40918 Україна, МПК (2009) C07D 235/00. ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-ілесульфаніл)карбонові кислоти, що проявляють антирадикальну, антиоксидантну, гепатопротекторну та протигрибкову дію / Л. М. Антипенко та ін.; Запорізький держ. мед. ун-т. № u200814448. заявл. 15.12.08 ; опубл. 27.04.09, Бюл. № 8.

54. Пат. 43993 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/41. S - похідні 5-R-4-R1-1,2,4-триазол-3-тіону, що виявляють протизапальну активність / Є. Г. Книш та ін. ; заявник та патентовласник В. В. Парченко. № u200904117 ; заявл. 27.04.09 ; опубл. 10.09.09, Бюл. № 17.

55. Пат. 46479 Україна, МПК (2009) A61K 31/4196 A61K 31/505 A61P 21/00. 5-аміно-7-(4-заміщений феніл)-4-7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-



а)піримідин-6-карбонітрили, що проявляють протисудомну активність / В. А. Георгіянц та ін. ; Нац. фарм. ун-т. № u200906575 ; заявл. 23.06.09 ; опубл. 25.11.09, Бюл. № 24.

56. Пат. 49481 Україна, МПК C07D 231/00, C07D 249/00, A61K 31/41. 2-(5-гетерил-4-арил-1,2,4-триазол-3-ілтіо) ацетати, що знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету 1 типу / Ю. М. Колесник та ін. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u200912705 ; заявл. 07.12.09 ; опубл. 26.04.10, Бюл. № 8.

57. Пат. 50129 Україна, МПК 2009 C07D 249/08 (2006.01) A61K31/41. Похідні 1,2,4-триазолу, що виявляють протитуберкульозну активність / Є. Г. Книш та ін. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u 2009 12672 ; заявл. 07.12.09 ; опубл. 25.05.10, Бюл. № 10.

58. Пат. 69719 Україна, C07D 249/12, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-триазолів, що проявляють депримууючу активність / Є. С. Пругло та ін. ; патентовласник Запорізький держ. мед.ун-т. № u 2011 12701 заявл. 31.10.11 ; опубл. 10.05.12, Бюл. № 9.

59. Пат. 75996 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-триазолів, що проявляють аналгетичну активність / Є. Г. Книш та ін. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. № u201205358 ; заявл. 03.05.12 ; опубл. 25.12.12, Бюл. № 24

60. Пат. 77604 Україна, МПК 2313.01 C070D 249/00, A61K 31/00. Похідна 1,2,4-триазолу, яка проявляє актопротекторну активність / Є. Г. Книш та ін. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. № u201208061 ; заявл. 02.07.12 ; опубл. 25.02.13, Бюл. № 4.

61. Пат. 78048 Україна, МПК (2013.01) C07D 251/00. 6,8-заміщені N-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетаміди, що проявляють протисудомну активність / А. М. Деміденко та ін. ; власник ДУ «Ін-т фармакології та токсикології НАМН України». № u 2012 08923 ; заявл. 19.07.12 ; опубл. 11.03.13, Бюл. № 5.

62. Пат. 80686 Україна, МПК С07D 249/00, А61К 31/41. 5-(4-нітро-, (4-метокси), (3,4,5-триметокси)феніл)-4-аміно(Н)-3-тіо-1,2,4-триазоли, що проявляють антиоксидантну активність / А. Г. Каплаушенко та ін. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201214001 ; заявл. 10.12.12 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11.

63. Пат. 86723 Україна, МПК 2013.01 С07D 249/00, А61К31/00. Похідні 3-тіо-1,2,4-триазолу, що проявляють актопротекторну активність / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. О. Саліонов ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u2013 08222 ; заявл. 01.07.13 ; опубл. 10.01.13, Бюл. № 1.

64. Пат. 88316 Україна, МПК (2014.01) С07D 249/00 А61К 31/41 (2006.01). Піперидин-1-іум 2-(5-(4-метоксифеніл)-1Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє актопротекторну активність / Ю. Г. Самелюк та ін. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u 2013 11770 ; заявл. 07.10.13 ; опубл. 11.03.14, Бюл. № 5.

65. Пат. 90010 Україна, МПК С07D 249/00, А61К 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, які проявляють актопротекторну активність / Є. Г. Книш та ін. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. № u201313935 ; заявл. 02.12.13 ; опубл. 12.05.14, Бюл. № 9.

66. Пат. 92116 Україна, МПК 61К 31/4196, А61К 9/02, А61Р 29/00, А61Р 31/12. Ветеринарний супозиторій / І. В. Бушуєвата та ін.; заявник і патентовласник автори. № u201404219 ; заявл. 18.04.14 ; опубл. 25.07.14, Бюл. № 14.

67. Пат. 93722 Україна, МПК 2014.01 С07D 249/00, А61К31/00. Похідне 3-тіо-1,2,4-триазолу, що проявляє туберкулостатичну дію / О. І. Панасенко та ін. ; заявник та патентовласник колектив авторів. № u2014 05269 ; заявл. 19.05.14 ; опубл. 10.10.14, Бюл. № 19.

68. Пат. 96415 Україна, МПК (2015.01) С07D 249/00 А61К 31/00. 3-(алкілтіо)-4-метил-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазоли, що проявляють протимікробну активність / Є. Г. Книш та ін. ; заявник та патентовласник

Запорізький держ. мед. ун-т. № u2014 07645 ; заявл. 07.07.14 ; опубл. 10.02.15, Бюл. № 3.

69. Пат. 97200 Україна, МПК С07Б 231/00, А61К 31/41. 2-(5-Гетерил-, арил-4R-1,2,4- триазол-3-ілтіо)ацетати, що знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету 1 типу / Ю. М. Колесник та ін. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. та автори. № a201013016 ; заявл. 02.11.10 ; опубл. 10.01.12, Бюл. № 1.

70. Пат. 97633 Україна, МПК С07D 249/00, А61К 31/41. 3-((2-хлоретил)тіо)-5-(4-метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол, що проявляє гіпоглікемічну активність / Ю. Г. Самелюк та ін. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. № u201410899 ; заявл. 06.10.14 ; опубл. 25.03.15, Бюл. № 6.

71. Пат. 97868 Україна, МПК 2014.01 С07D 249/00, А61К31/00. Похідне 5-тієніл-1,2,4-триазол-3-тіону, що проявляє туберкулостатичну дію / О. І. Панасенко та ін. ; заявник та патентовласник колектив авторів. № u2014 10784 ; заявл. 02.10.14; опубл. 10.04.15, Бюл. № 7.

72. Пат. 98156 Україна, МПК (2015.01) С07D 249/00 А61К31/00.2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-(2-нітробензиліден) ацетогідразид, який проявляє антигіпоксичну активність / Є. Г. Книш та ін.; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. № u 201408467 ; заявл. 25.07.14; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

73. Пат. 98157 Україна, МПК С07D 249/00, А61К 31/00. Метиламонієва сіль 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, що проявляє протимікробну активність / Є. Г. Книш та ін. ; заявник і патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. № u201408468 ; заявл. 25.07.14 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

74. Пат. 98158 Україна, МПК (2015.01) С07D 249/00, А61К 31/00. Фторфенілпохідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють аналгетичну активність / Є. Г. Книш та ін. ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. № u 2014 08469 ; заявл. 25.07.14 ; опубл. 27.04.15, Бюл. № 8.

75. Пат. 99119 Україна, МПК С07D 249/00, А61К 31/00. N'-(2-(5-((теофілін-7-іл)метил)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетил)ізонікотиногідрозид, що проявляє протитуберкульозну активність / О. І. Панасенко та ін. ; заявник і патентовласник колектив авторів. № u201409926 ; заявл. 10.09.14 ; опубл. 25.05.15, Бюл. № 10.

76. Пат. 105272 Україна, С07D 249/00, А61К 31/00. Калій-2-(5-адамантил-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє аналгетичну активність / Є. Г. Книш та ін. ; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. № u201509064 ; заявл. 21.09.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5.

77. Пат. 105273 Україна, С07D 249/00, А61К 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють аналгетичну активність / Є. Г. Книш та ін. № u201509065 ; заявл. 21.09.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5.

78. Пат. 112615 Україна, С07D 249/08 (2006.01), А61К 31/4196. 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіоли, що проявляють протигрибкову активність / Є. Г. Книш та ін.; заявник і патентовласник Запорізький державний медичний університет. № a201508341 ; заявл. 25.08.15; опубл. 26.09.16, Бюл. № 18.

79. Пат. 113460 Україна, С07D 249/12 (2006.01), А61К 31/4196, А61Р 29/00. Метил-2-((5-(адамантан-1-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє аналгетичну активність / Є. Г. Книш та ін. ; заявник та патентовласник колектив авторів. № a201506092 ; заявл. 19.06.15 ; опубл. 25.01.17, Бюл. № 2.

80. Пат.№ 120538 Україна, МПК (2017.01) С07D 249/00, А61К 31/41. 4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє актопротекторну активність / Є. Г. Книш та ін.; № u201508833 ; заявл. 25.04.17 ; опубл. 10.11.17. Бюл. № 21.

81. Петрук Ю. О. Протимікробна та протигрибкова активність 4-((R-іліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук* : тези доп. III регіон. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених з Всеукр. участю, 29 листоп. 2014 р. Запоріжжя, 2014. С. 198–199.

82. Поиск новых биологически активных веществ в ряду 5-гетерил-4-алкил-, -арил-, -амино-1,2,4-триазол-3-тионов / В. В. Парченко и др. *Инновационные процессы в лекарствоведении* : сб. материалов всеукр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 30-летию фарм. ф-та Ярославской гос. мед. академии, 18-19 дек. 2012 г. Ярославль, 2012. С. 235–236.

83. Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-триазолу як потенційні лікарські засоби / Ю. М. Колесник та ін. Запоріжжя, 2014. 273 с.

84. 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 / С. М. Куліш та ін. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали 1-ї Міжнар. наук.-практ. конф. Т., 2006. С. 17–18.

85. Пошук фармакологічно активних речовин серед 3-тіозаміщених 1,2,4-триазолів / А. А. Сафонов та ін. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали всеукр. наук.-практ. конф. студ. та молодих вчених, присвяч. 140-річчю з дня народж. д-ра фарм. та хім. наук, проф. М. О. Валяшка 21 квіт. Х., 2011. С. 25.

86. Прозоровский В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2007. Т. 7, № 3-4. С. 2090–2120.

87. Прозоровский В. Б. Табличный экспресс-метод определения средних эффективных мер воздействия на биологические объекты. *Токсикологич. вестн.* 1998. № 1. С. 28–32.

88. Противірусна активність нових препаратів триазолінового ряду щодо вірусу чуми та парвовірусу собак *in vitro* / О. В. Ільїна та ін. *Ветеринарна біотехнологія*. К., 2008. № 13, т. 2. : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. «Сучасні проблеми біотехнології, стандартизації та забезпечення контролю якості ветеринарних препаратів, кормів та кормових добавок», присвяч. 10-річчю Держ. науково-контрольного ін-ту біотехнології і штамів мікроорганізмів. С. 88–92.

89. Протівірусна активність солей 2-(5-фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В. В. Парченко та ін. *Фармац. журн.* 2008. № 6. С. 79–85.

90. Протизапальна активність 5-R-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх тіопохідних / А. Г. Каплаушенко та ін. *Медична хімія.* 2008. № 4. С. 59–64.

91. Протизапальна активність S-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіонів / В. В. Парченко та ін. *Запоріж. мед. журн.* 2009. Т. 11, № 4. С. 100–102.

92. Протимікробна активність іліденгідразидів 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В. О. Саліонов та ін. *Фармаком.* 2014. № 2. С. 85–90.

93. Протимікробна та протигрибкова активність солей 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот / Р. О. Щербина та ін. *Actualne problemy nowoczesnych nauk - 2014 : materiały X Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji, 07-15 czerwca 2014 r. Przemysł,* 2014. Р. 32–34.

94. Протимікробна та протигрибкова дія 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів / А. А. Сафонов та ін. *Фармац. журн.* 2015. № 2. С. 96–97.

95. Пругло Є. С. Синтез та біологічні властивості 3-S-заміщених 5-алкіл-, арил-, гетерил-4(Н)-R-1,2,4-триазолу: дис. д-р фармац. наук. Запоріжжя, 2019. 405 с.

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

97. Саліонов В. О. Протигрибкова та протимікробна активність 3-алкілтіо-4-R-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-триазолів. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук : матеріали III регіональної наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених з всеукр. участю.* Запоріжжя, 2014. С. 201–202.

98. Саліонов В. О. Синтез, фізико-хімічні властивості та дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-триазолу, які містять ядро тіофену. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2015. Т. 19, № 3. С. 19–24.

99. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх тіопохідних. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2015. № 3 (19). С. 57–60.

100. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Синтез та фізико-хімічні дослідження гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. *Фармац. журн.* 2013. № 4. С. 66–71.

101. Сафонов А. А., Книш Є. Г., Панасенко О. І. Протимікробна та протигрибкова дія S-похідних 5-гетерил-4-(R-аміно)- 1,2,4-триазол-3-тіолів. *Медицина та фармація XXI століття - крок у майбутнє* : тези доп. 72 Всеукр. наук.-практ. конф. Запоріжжя, 2012. С. 221.

102. Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні властивості S-похідних 5-гетерил-4-(4-хлорбензиламіно)-1,2,4-триазол-3-тіолів / А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Фармац. журн.* 2011. № 1. С. 49–53.

103. Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-гетерил-4-г-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів : дис. ... канд. фарм. наук. Запоріжжя, 2014. 195 с.

104. Сербя П. В., Блинов Ю. Ф., Мирошніченко С. П. Квантово-хімічні розрахунки в програмі Gaussian : учеб. пособие. Таганрог : Изд-во ТТИ ЮФУ, 2012. 100 с.

105. Синтез та біологічна активність похідних 2-(5-R-4-R1-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетальдегіду / Р. О. Щербина та ін. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* : зб. матеріалів II міжнар. конф. Запоріжжя, 2009. С. 164.

106. Синтез та вивчення біологічних властивостей S-похідних 5-R-4-R1-1,2,4-триазол-3-тіолів / В. Є. Єрохін та ін. *Сучасні аспекти медицини і фармації*

: тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф., 13-14 травня 2010 р. Запоріжжя, 2010. С. 103.

107. Синтез та вивчення біологічних властивостей S-похідних 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіону / Р. О. Щербіна та ін. *Хімічні проблеми сьогодення* : тези II Всеукр. наук. конф. студентів, аспірантів і молодих учених. Донецьк, 2008. С. 94.

108. Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл, арил- та 4-амінопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В. В. Парченко та ін. *Запорозж. мед. журн.* 2010. Т. 12, № 4. С. 83–87.

109. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 1,2,4-триазолу / Р. О. Щербина та ін. *Клінічна та експериментальна фармакологія* : VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клінічної фармакології, присвяч. 90-річчю проф. О. О. Столярчука. Вінниця, 2010. С. 422–423.

110. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 1,2,4-триазолу / Р. О. Щербина та ін. *80 ювілейна наук.-практ. конф. студентів і молодих учених за участю міжнар. спеціалістів* : тези доп. Івано-Франківськ, 2011. С. 252–253.

111. Синтез, физико-химические и фармакологические свойства 2-(5-R-4-(1-арилметилиденамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тиоуксусных кислот / Н. Б. Саидов и др. *Науч. ведомости. Сер. Медицина. Фармация.* 2012. № 10. С. 29–33.

112. Синтез, физико-химические свойства и биологическая активность производных 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тионов / А. И. Панасенко и др. *Матеріали VII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю.* Х., 2007. С. 81.

113. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність S-похідних 4-(2-метоксифеніл)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіону / Ю. М. Кучерявий та ін. *Сучасні та практичні аспекти клінічної медицини* : тези доп. О., 2012. С. 104.



114. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність похідних 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіонів / О. І. Панасенко та ін. *Хімічні проблеми сьогодення* : тези доп. Донецьк, 2012. С. 100.

115. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3-тіо- і 4-аміно-похідних 1,2,4-триазолу / А. Г. Каплаушенко та ін. *XIV Міжнар. мед. конгрес студентів та молодих вчених* : тези доп. Т., 2010. С. 291.

116. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-R-4-R-1,2,4-триазол-3-тіону / В. В. Парченко та ін. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : тези доп. Х. : НФаУ, 2011. С. 23.

117. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіону / Р. О. Щербина та ін. *Фармація України. Погляд у майбутнє* : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України : тези доп. Х., 2010. Т. 1. С. 119.

118. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-гетерил-4-(R-іламіно)-1,2,4-триазолів-3-тіолів / А. А. Сафонов та ін. *Укр. біофармац. журн.* 2011. № 4. С. 56–60.

119. Стефанов, О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації: К. : Авіцена, 2001. 528 с.

120. Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Аналгетична активність 4-аміно-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіонів. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики.* 2018. № 3 (28). С. 292–295.

121. Щербина Р. О. Аналіз фармакологічної активності похідних 1,2,4-триазолу. *Фармац. часопис.* 2014. № 4. С. 145–149.

122. Щербина Р. О., Панасенко О. І. Синтез та біологічна активність нових похідних 2-(4-R-5-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо) ацетальдегіду. *Сучасні аспекти медицини і фармації - 2011* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки : тези доп. Запоріжжя, 2011. С. 174.

123. Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності в ряду S-похідних 3-(морфоліно-

метилен)-4-R-4H-1,2,4-триазол-5-тіолів. *Проблеми військової охорони здоров'я : Зб. наук. праць Укр. військово-мед. академії*. 2014. № 42. С. 491–495.

124. 1,2,4-Triazole and 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, MO studies, in silico molecular docking studies, antimalarial as DHFR inhibitor and antimicrobial activities / S. S. Thakkar et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2017. Vol. 25, N 15. P. 4064–4075.

125. Abinitio Calculation of Vibrational Absorbtion and circular dichroism spectra using density functional force fields / P. J. Stephens et al. *J. Phys. Chem.* 1994. Vol. 98 (45). P. 11623–11627.

126. Acetylcholinesterase inhibition activity of some quinolinyl substituted triazolothiadiazole derivatives / M. Rafiq et al. *Rus. J. Bioorg. Chem.* 2015. Vol. 41, № 2. P. 170–177.

127. Abdo N. Y. M., Kamel M. M. Synthesis and Anticancer Evaluation of 1,3,4-Oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles, 1,2,4-Triazoles and Mannich Bases. *Chem. Pharm. Bull.* 2015. Vol. 63, № 5. P. 369–376.

128. An efficient method for synthesis of some heterocyclic compounds containing 3-iminoisatin and 1,2,4-triazole using Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles / N. Nami et al. *J. Sulfur Chem.* 2017. Vol. 38, № 3. P. 279–290.

129. Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives / F. Gao et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 173. P. 274–281.

130. Antifungal benzo[b]thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles / L. K. Kummari et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2018. Vol. 26, № 20. P. 5408–5419.

131. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform / D. H. Marcus et al. *J. Cheminf.* 2012. Vol. 4. P. 1–17.

132. Becke A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Physics.* 1993. Vol. 98 (7). P. 5648.

133. Beytur M., Yüksek H., Alkan M. Synthesis, non-aqueous medium titrations, antioxidant and antimicrobial activities of some new 4-[(3-alkyl(aryl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-4-yl)-iminomethyl]-phenyl 3-methoxybenzoates.

*3rd International Conference on New Trends in Chemistry*, April 28-30, 2017. Helsinki, 2017. P. 122–123.

134. Clubbed thiazoles by MAOS: A novel approach to cyclin-dependent kinase 5/p25 inhibitors as a potential treatment for Alzheimer's disease / M. R. Shiradkar et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15, № 7. P. 2601–2610.

135. COX-1/COX-2 inhibition assays and histopathological study of the new designed anti-inflammatory agent with a pyrazolopyrimidine core / E. K. A. Abdelall et al. *Bioorg. Chem.* 2019. Vol. 86. P. 235–253.

136. Convenient way to 5-substituted 4-amino-2,3-dihydro-4H-1,2,4-triazole-3-thiones / R. Smicius et al. *J. of Heterocycl. Chem.* 2007. Vol. 44, № 2. P. 279–284.

137. Current advances of triazole alcohols derived from fluconazole: Design, in vitro and in silico studies / S. Emami et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 170. P. 173–194.

138. De Oliveira D. B., Gaudio A. C. BuildQSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis. *Mol. Informatics.* 2001. Vol. 19, issue 6. P. 599–601.

139. Design and synthesis of some new theophylline derivatives with bronchodilator and antibacterial activities / A. M. Hayallah et al. *Arch. Pharm. Res.* 2011. Vol. 34, № 1. P. 3–21.

140. Design, synthesis and antibacterial activities of 5-(pyrazin-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives containing Schiff base formation as FabH inhibitory / F. Zhang et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24, № 1. P. 90–95.

141. Efficient synthesis and insecticidal activity of novel pyridine-3-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles / Qun Qian et al. *Monatsh. Chem.* 2013. Vol. 144, issue 2. P. 231–136.

142. El Shehry M. F., Abu-Hashem A. A., El-Telbani E. M. Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. № 45. P. 1906–1911.

143. El Ashry E. S., Awad L. F. Novel synthesis of seco type of acyclo C-nucleosides of 1,2,4-triazole and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine. *Nucleosides, nucleotides & Nucleic Acids*. 2001. Vol. 20 (1-2). P. 103–106.

144. Facile synthesis, characterization and pharmacological activities of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 5,6-dihydro-3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles / N. Chidananda et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 51. P. 124–136.

145. Green synthesis and evaluation of the antitumor activity of a novel series of 3-[4-bis-(4-fluorophenyl)methylpiperazinyl]-4-amino-5-thione-1,2,4-triazole Schiff bases / Yong Ding et al. *Res. Chem. Intermed.* 2016. Vol. 42, issue 4. P. 3105–3116.

146. Haggam R. A. Heterocyclization and functionalization of 1,2-bis-(4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)benzene. *Res. Chem. Intermed.* URL : <http://link.springer.com/article/10.1007/s11164-013-1259-0>.

147. Haggam R. A. Synthesis and cyclization of some 1,2-bis-(4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)-ethane derivatives under conventional and microwave conditions: antimicrobial activity. *Res Chem. Intermed.* 2016. Vol. 42. P. 7313–7328

148. Heteropolyacides as green and reusable catalysts for the synthesis of [3,4-b][1,3,4] thiadiazines / F. Hakimi et al. *Bull. Chem. Soc. Ethiopia*. 2014. Vol. 28, № 1. P. 67–71.

149. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Actoprotector activity of 4-R-(ilidenamino)-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Science Review*. 2019. № 9 (26). P. 23-26.

150. Kaldrikyan M. A., Minasyan N. S., Melik-Ogandzhanyan R. G. Synthesis of New 4,5-Substituted 4H-1,2,4-Triazole-3-thiols and Their Sulfanyl Derivatives. *Rus. J. General Chem.* 2015. Vol. 85, № 3. P. 622–627.

151. Küçükgülzel G., Çikla-Süzgün P. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 97, № 1. P. 830–870.

152. Lee Ch., Yang W., Parr R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev.* 1988. Vol. 37. P. 785.

153. Liu X.-H., Weng J.-Q., Tan Ch.-X. Synthesis, Crystal Structure, and Fungicidal Activity of 5-(4-cyclopropyl-5-((3-Fluorobenzyl) thio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-4-methyl-1,2,3-thiadiazole. *J. Chem.* 2013. Vol. 28. P. 1–5.

154. Liquid-liquid extraction of metal ions, DFT and TD-DFT analysis of some 1,2,4-triazole Schiff Bases with high selectivity for Pb(II) and Fe(II) / M. Khoutoul et al. *J. Mol. Structure.* 2016. Vol. 1113. P. 99–107.

155. Michael, J. P. Alkaloids. The Alkaloids. *Chemistry and Biology.* 2017. Vol. 78. P. 1–108.

156. Microwave-assisted synthesis and biological activity of new Schiff bases derived from dimers of 4-amino-3-[3-(1-benzyl)indole]-5-thiomethyl-1,2,3-triazole / Yongle Peng et al. *Res. Chem. Intermed.* 2013. № 39. P. 1897–1905.

157. Microwave-assisted dehydrosulfurization an efficient solvent-free synthesis of 5-(1-adamantil)-2-arylamino-1,2,4-triazolo-(3,4-b)-1,3,4-thiadiazoles / E. S. Al-Abdullah et al. *Heterocycles.* 2007. Vol. 71 (2). P. 379–388.

158. Microwave-assisted synthesis and antibacterial activity of derivatives of 3-[1-(4-fluorobenzyl)-1H-indol-3-yl]-5-(4-fluorobenzylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-amine / Yong-Le Peng et al. *Chem. Papers.* 2014. Vol. 68 (3). P. 401–408.

159. Microwave-assisted synthesis and biological activity of new Schiff bases derived from dimers of 4-amino-3-[3-(1-benzyl)indole]-5-thiomethyl-1,2,3-triazole / Yongle Peng et al. *Res. Chem. Intermed.* 2013. Vol. 39. P. 1897–1905.

160. New 6-amino-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-6-ones: Synthesis, characterization and antibacterial activity evaluation / G. L. Almajan et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45, № 7. P. 3191–3195.

161. New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents / I. Vijesh et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 62. P. 410–415.

162. Nikpour M., Motamedi H. Convenient Access to 1,3-Dimethyl[1,2,4]-Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]-Thiadiazol-1-ium and 7*H*-[1,2,4]Triazolo[4,3-*b*][1,2,4]Triazol-1-ium Salts. *Chem. Heterocycl. Compounds.* 2015. Vol. 51, № 2. P. 159–161.

163. Novel triazole alcohol antifungals derived from fluconazole : design, synthesis, and biological activity / S. M. Hashemi et al. *Mol. Divers.* 2015. Vol. 19 (1). P. 15–27.

164. Odds, F. C., Brown, A. J. P., Gow, N. A. R. Antifungal agents: Mechanisms of action. *Trends Microbiol.* 2003. Vol. 11, № 6. P. 272–279.

165. Online chemical modeling environment (OCHEM): Web platform for data storage, model development and publishing of chemical information / I. Sushko et al. *J. Computer-Aided Mol. Design.* 2011. Vol. 25, № 6. P. 533–554.

166. Othman, A. A., Kihel, M., Amara, S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. *Arab. J. Chem.* 2019. Vol. 12, № 7. P. 1660–1675.

167. Panda S., Nayak S. Antibacterial, antioxidant and anthelmintic studies of inclusion complexes of some 4-arylidenamino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Supramolecular Chem.* 2015. Vol. 27, № 10. P. 679–689.

168. Panda S., Nayak S., Das S. Impact of Inclusion Complex Formation on Absorption and Emission Characteristics of Some 4-Arylidenamino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Asian J. Chem.* 2016. Vol. 28, № 5. P. 981–986.

169. Panda S., Sashikanta N. Studies on Absorption and Emission Characteristics of Inclusion Complexes of Some 4-Arylidenamino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *J. Fluorescence.* 2016. Vol. 26, № 2. P. 413–425.

170. Planning, synthesis, and pharmacological activity of alkyl derivatives of 3-mercapto-4-phenyl-5-arylaminomethyl-1,2,4-triazole-(4H) / N. B. Saidov et al. *Pharm. Chem. J.* 2014. Vol. 47, № 11. P. 581–585.

171. Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh E. G. Synthesis, physical and chemical properties of some derivatives 1,2,4-triazolo-(3,4-b)-1,3,4-thiodiazine with residue of fragments of furan. *Intellectual Arch.* 2012. Vol. 1, № 7. P. 63–72.

172. PASS-assisted exploration of new therapeutic potential of natural products / R. K. Goel et al. *Med. Chem. Res.* 2011. Vol. 20, № 9. P. 1509–1514.

173. Pat. JP2015/117182, A61K31/4196; A61P35/00; C07D403/04. ANTICANCER AGENT / A. Nakagawara, T. Hoshino, Y. Nakamura ; заявник і патентовласник Chiba Prefecture. заявл. 16.12.13 ; опубл. 25.06.15.

174. Pat. WO 2010146113 A1, IPC A61K31/4196, A01N43/653, A61P31/12, A61P35/00, C07D249/12, A61P31/10. Antifungal 1,2,4-triazolyl derivatives having a 5-sulfur substituent / J. Renner et al. ; заявник і патентовласник Basf Se. PCT/EP2010/058538 ; заявл. 17.07.10 ; опубл. 23.12.10.

175. Pat. CN105330651; (2016); (A) Chinese 2018-05-01 2015-09-17 Applicant(s):NANKAI UNIVERSITY, A01N43/653; A01P3/00; C07D401/14; C07D403/12; C07D405/04; C07D405/14. 2,4-triazole thione derivatives and preparation method and application 1containing (hetero) aryl group and piperazine / Nankai University et al. 29 p.

176. Pat. CN103664910; (2017); (B) Chinese 2017-07-04 2012-09-14 Applicant(s): UNIV NANJING A61P31/04; C07D405/04. 1,2,4-triazole derivatives containing 1,4-benzodioxane, and preparation method and antibacterial activity thereof / Nanjing University et al. 9 p.

177. Pat. WO 2010149758 A1, IPCA01N43/653, A61K31/4196, A61P35/00, A61P31/12, C07D249/12, A61P31/10. Antifungal 1,2,4-triazolyl derivatives / J. Dietz et al. ; заявник і патентовласник Basf Se. PCT/EP2010/059037 ; заявл. 24.06.10 ; опубл. 29.12.10.

178. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction / A. Lagunin et al. *Mol. Informatics*. 2011. Vol. 30, № 2-3. С. 241–250.

179. Quantum chemical investigation of intramolecularthione-thiol-tautomerism of 1,2,4-triazole-3-thione and its disubstituted derivatives / M. D. Davari et al. *J. Mol. Model*. 2010. № 16. P. 841–855.

180. Radwan A. A., elTahir K. E. H. Synthesis and in-silico studies of some diaryltriazole derivatives as potential cyclooxygenase inhibitors. *Arch. Pharm. Res*. 2013. № 36. P. 553–563.

181. Rajesh D. H., Satyanarayana D. One pot synthesis of 3-(substituted phenoxyethyl)-6-phenyl substituted phenoxyethyl-1,2,4-triazolo[3,4-

B][1,3,4]thiadiazole derivatives as antimicrobial agents. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 2012. Vol. 3 (4). P. 183–192.

182. Ramaprasad G. C., Balakrishna K., Sunil K. B. Microwave-assisted synthesis of triazolothiadiazole analogs as anticancer agents. *Med. Chem. Res.* 2014. Vol. 23. P. 3644–3651.

183. Regioselective reaction: Synthesis, characterization and pharmacological activity of some new Mannich and Schiff bases containing sydnone / Nithinchandra V. Kalluraya et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 54. P. 597–604.

184. Shaaban M. R., Elwahy A. H. M. Bis( $\alpha$ -bromo ketones): Versatile Precursors for Novel Bis(*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines) and Bis(*as*-triazino[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines). *J. Heterocycl. Chem.* 2012. Vol. 49, № 3. P. 640–645.

185. Sahi S., Paul S. Synthesis and biological evaluation of quinolines, thiazolo[3,2-*a*]pyrimidines, thiadiazolo [3,2-*a*] pyrimidines and triazolo[3,4-*b*][1,3,4] thiadiazepines as antimicrobial agents. *Med. Chem. Res.* 2016. Vol. 25, № 5. P. 951–969.

186. Some novel Schiff bases of [1,2,4]triazole bearing haloarene moiety-synthesis and evaluation of antituberculosis properties and neutrophil function test / P. A. Castelino et al. *Med. Chem. Res.* 2016. Vol. 25, № 1. P. 83–93.

187. Siddiqui S. M., Salahuddin A., Attar A. A. Thiosemicarbazone fragment embedded within 1,2,4-triazole ring as inhibitors of *Entamoeba histolytica*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22, № 8. P. 2768–2771.

188. Stereoselective synthesis of novel thioglycosyl heterocycles / El Sayed H. El Ashry et al. *J. Mol. Structure.* 2018. Vol. 1152. P. 87–95.

189. Studying synergism of methyl linked cyclohexylthiophenes with triazole: Synthesis and their cdk5/p25 inhibition activity / M. Shiradkaret al. *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46, № 6. P. 2066–2074.

190. Synthesis and Antibacterial Activity of 3,6-Diaryl-7*H*-[1,2,4]Triazolo[3,4-*b*][1,3,4]Thiadiazines / M. A. Iradyan et al. *Pharm. Chem. J.* 2016. Vol. 50, № 1. P. 10–15.



191. Synthesis and antibacterial activity of 5-Thiomethylfuran-2-carboxylic acid derivatives / M. A. Iradyan et al. *Pharm. Chem. J.* 2014. Vol. 48, № 3. P. 153–154.

192. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel 5,5'-(Pyridine-2,6-Diyl)bis(4-Arylideneamino-3-Mercapto-1,2,4-Triazole) Derivatives / Haihua Xiao, Pingiliang Li, Jinhui Hu et al. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2013. Vol. 172. P. 2188–2196.

193. Synthesis and antibacterial activity of some new pyridinyl/quinazoliny/azetidiny/thiazolidiny/triazoles / Indi Singh et al. *Int. J. Pharm. Bio. Sci.* 2010. Vol. 1, № 1. P. 1–17.

194. Synthesis and antibacterial and antiviral activities of myricetin derivatives containing a 1,2,4-triazole Schiff base / Ying Chen et al. *RSC Advances.* 2019. Vol. 9 (40). P. 23045–23052.

195. Synthesis and Anticonvulsant Activity Evaluation of 6-phenyl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines / M.-X. Song et al. *Lett. Drug Des. Discov.* 2011. Vol. 8, № 9. P. 769–773.

196. Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives / P. M. Chaudhary et al. *Ind. J. Chem.* 2015. Vol. 54 B. P. 908–911.

197. Synthesis and anti-inflammatory activity, and QSAR study of some Schiff bases derived from 5-mercapto-3-(4'-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl-thiosemicarbazide / H. Sachdeva et al. *Med. Chem. Res.* 2013. Vol. 22, issue 10. P. 4953–4963.

198. Synthesis and anti-inflammatory properties of novel 1,2,4-triazole derivatives / W. S. El-Serwy et al. *Res. Chem. Intermediat.* 2013. Vol. 39, № 6. P. 2543–2554.

199. Synthesis, antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / L. Popiolek et al. *Med. Chem. Res.* 2013. Vol. 22, issue 7. P. 3134–3147.

200. Synthesis and antimicrobial, and anti-inflammatory activity, of novel S-substituted and N-substituted 5-(1-adamantyl)-1,2,4-triazole-3-thiols / E. S Al-Abdullah et al. *Drug Design, Devel. Ther.* 2014. № 8. P. 505–518.

201. Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of New Compounds from Hydrazinecarbothioamide and 1,2,4-Triazole Class Containing Diary Isulfone and 2,4-Difluorophenyl Moieties / S.-F. Barbuceanu et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2014. № 15. P. 10908–10925.

202. Synthesis and Antioxidant Activity of 1,2,4-Triazole linked Thieno[2,3-d]pyrimidine Derivatives / S. Maddila et al. *Lett. Drug Design Discov.* 2013. Vol. 10, № 2. P. 186–193.

203. Synthesis and antioxidant activity of new 1,2,4-triazole derivatives / T. V. Kochikyan et al. *Pharm. Chem. J.* 2011. Vol. 44, № 10. P. 525–531.

204. Synthesis and antioxidant evaluation of novel phenothiazine linked substitutedbenzylideneamino-1,2,4-triazole derivatives / S. Maddila et al. *J. Chilean Chem. Soc.* 2015. Vol. 60, № 2. P. 2919–2923.

205. Synthesis and antitumor activity of 4-cyclohexyl/aryl-5-(pyridine-4-yl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones / M. A. Bhat et al. *Med. Chem. Res.* 2015. № 24. P. 1558–1567.

206. Synthesis and antitumor evaluation of some 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione and 1,2,4-triazole-5(1H)-thione derivatives / T. F. Cheng et al. *Med. Chem. Res.* 2012. Vol. 21, issue 3. P. 315–320.

207. Synthesis and antitumoral activity of novel 3-(2-substituted-1,3,4-oxadiazol-5-yl) and 3-(5-substituted-1,2,4-triazol-3-yl)  $\beta$ -carboline derivatives / A. S. N. Formagio et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16, issue 22. P. 9660–9667.

208. Synthesis and antiviral activity evaluation of some new 6-substituted 3-(1-adamantyl)-1,2,4-triazolo-(3,4-b)-thiadiazoles / De C. Erik et al. *Farmaco.* 2002. Vol. 57 (3). P. 253–257.

209. Synthesis and Biological Activities of Novel 1,2,4-Triazole Derivatives Containing 1,2,3-Thiadiazole Ring / L. Yuedong et al. *Chem. Res. Chin. Univ.* 2014. Vol. 30 (3). P. 390–395.

210. Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole thiones and bis(1,2,4-triazole thiones) containing phenylpyrazole and piperazine moieties / B.-L. Wang et al. *J. Fluorine Chem.* 2016. Vol. 184. P. 36–44.

211. Synthesis and biological activity of 1,3,4-oxa(thia)diazole, 1,2,4-triazole-5-(thio)one and S-substituted derivatives of 3-((2-carboxyethyl)phenylamino)propanoic acid / I. Tumosienė et al. *Res. Chem. Intermediates.* 2015. Vol. 42, issue 5. P. 4459–4477.

212. Synthesis and Biological Activity of Novel Furan/Thiophene and Piperazine Containing (Bis)1,2,4-triazole Mannich Bases / B. Wang et al. *Chinese J. Chem.* 2015. Vol. 33, № 10. P. 1124–1134.

213. Synthesis and Biological Activity Test of Some New Five Membered Heterocycles / Q. Xia et al. *Chinese J. Chem.* 2010. Vol. 28, № 12. P. 2433–2440.

214. Synthesis and biological evaluation of dihydroindeno and indeno [1,2-e] [1,2,4]triazolo [3,4-b] [1,3,4]thiadiazines as antimicrobial agents / O. Prakash et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46, № 10. P. 5065–5073.

215. Synthesis and biological evaluation of novel hydroxybenzaldehyde-based kojic acid analogues as inhibitors of mushroom tyrosinase / W. Xie et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27, № 3. P. 530–532.

216. Synthesis and biological evaluation of some Schiff bases of 4-amino-5-(4-methylsulfonyl)benzyl-2,4-dihydro-3H-[1,2,4]-triazole-3-thione / V. Sumangala et al. *Med. Chem. Res.* 2013. Vol. 22, issue 6. P. 2921–2928.

217. Synthesis and Characterization of a Novel Series of Amphiphilic Mercapto-1,2,4-Triazole Schiff Base Ligands: Investigation of their Behavior in Hydro-Organic Solutions / N. Boceiriet al. *J. Surfact. Detergents.* 2016. Vol.19, № 3. P. 583–597.

218. Synthesis and characterization of novel Cu (II) complexes with 3-substituted-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole Schiff bases: A new route to CuO nanoparticles / H. M. Alyet al. *J. Mol. Structure.* 2015. Vol. 1086. P. 223–231.

219. Synthesis and cytotoxicity of 3,4-disubstituted-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazoles and novel 5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-

b][1,3,4]thiadiazole derivatives bearing 3,4,5-trimethoxyphenyl moiety / P.-L. Zhao et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22, № 13. P. 4471–4474.

220. Synthesis and Fungicidal Activities of Novel 1,2,4-Triazole Thione Derivatives Containing 1,2,3-Triazole and Substituted Piperazine Moieties / Bao-Lei Wang et al. *Phosp., Sulf. Silicon Related Elements.* 2016. Vol. 191, issue 1. P. 48–54.

221. Synthesis and in vitro Biological Evaluation of Some Novel Triazole Based Heterocycles as Potential Antimicrobial Agents / S. Sahiet al. *J. Heterocycl. Chem.* 2018. Vol. 55, issue 7. P. 1596–1603.

222. Synthesis and Reactions of New 4-Methoxybenzyl- and 3-Chloro-4-methoxybenzyl-Substituted 1,2,4-Triazoles and 1,3,4-Thiadiazoles / T. R. Hovsepyan et al. *Rus. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 50, № 5. P. 736–741.

223. 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 et al. *Intellectual Arch.* 2013. Vol. 2, № 6. P. 17–26.

224. Synthesis of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles and their condensed analogs with the use of aromatic nitrites / S. Sh. Shukurovet al. *Rus. Chem. Buil.* 1995. Vol. 44, № 10. P. 1955–1956.

225. Synthesis of Ag(I) and Cu(I) Complexes with 4-Amino-5-Methyl-2h-1,2,4-Triazole-3(4h)-Thion Ligand as Thiocarbohydrazide Derivatives and their Antimicrobial Activity / M. T. Ghaneian et al. *Pharm. Chem. J.* 2015. Vol. 49, № 3. P. 210–212.

226. Synthesis of Imidazo[2,1-b][2H-1,3,4]thiadiazines and 1,2,4-Triazolo-[3,4-b][2H-1,3,4]thiadiazines / S. Knak et al. *J. Heterocycl. Chem.* 2015. Vol. 52, № 2. P. 463–467.

227. Synthesis of Novel Derivatives of 4-Amino-3-(2-Furyl)-5-Mercapto-1,2,4-Triazole as Potential HIV-1 NNRTIs / Jingde Wu et al. *Molecules.* 2007. № 12. P. 2003–2016.

228. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles containing oyl moiety and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activities / H. A. Abd El Salam et al. *Monatsh. Chem.* 2017. Vol. 148. P. 291–304.

229. Synthesis, anti-inflammatory activity, and QSAR study of some Schiff bases delivered from 5-mercapto-3-(4'-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl-thiosemicarbazide / H. Saehdeva et al. *Med. Chem. Res.* 2013. Vol. 22 (10). P. 4953–4963.

230. Synthesis, biological activities and SAR studies of new 3-substituted-phenyl-4-substitutedbenzylideneamino-1,2,4-triazole Mannich bases and bis-Mannich bases as ketol-acid reductoisomerase inhibitors / B.-L. Wang et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017. Vol. 27, № 24. P. 5457–5462.

231. Synthesis, characterization and crystal structure of a Pd(II) complex containing a new *bis*-1,2,4-triazole ligand: A new precursor for the preparation of Pd(0) nanoparticles / S. Bahemmat et al. *Polyhedron.* 2015. Vol. 89. P. 196–202.

232. Synthesis, characterization, and anticancer studies of S and N alkyl piperazine-substituted positional isomers of 1,2,4-triazole derivatives / M. S. R. Murty et al. *Med. Chem. Res.* 2014. № 23. P. 1661–1671.

233. Synthesis, characterization, and biological activity of some transition metal complexes with Schiff base ligands derived from 4-amino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol and salicaldehyde / F. M. A. Altalbawy et al. *Monatsh. Chem.* 2012. Vol. 143, issue 1. P. 79–89.

234. Synthesis, Crystal Structures, Molecular Docking, and Urease Inhibitory Activities of Transition-Metal Complexes with a 1,2,4-Triazolecarboxylic Acid Derived Ligand / Y.-P. Xu et al. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2015. Vol. 2015, № 12. P. 2076–2084.

235. Tautomerism aspect of thione-thiol combined with spectral investigation of some 4-amino-5-methyl-1,2,4-triazole-3-thione Schiff's bases / El Sayed H. et al. *J. Mol. Structure.* 2017. Vol. 1146. P. 432–440.

236. The influence of GKP-305 on the cultural properties of *M. bovis* of pathogenic strains and dissociative forms / P. Davydenko et al. *Науково-технічний*

бюл. НДЦ біобезпеки та екологічного контролю ресурсів АПК. 2014. Т. 2, № 3. С. 90–94.

237. The synthesis of S-substituted derivatives of 3-[2-[(4-methylphenyl)amino]ethyl]-4-phenyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-5-thiones and their antioxidative activity / I. Tumosiene et al. *Monatsh. Chem.* 2014. Vol. 145. P. 319–321.

238. Tetiana V. Hlazunova, Olexandr I. Panasenko, Yevhen G. Knysh. The synthesis of 3-methyl-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.* 2020. Vol. 18, Iss. 2 (70). P. 40–43.

239. Tirado-Rives J., Jorgensen W. L. Jorgensen Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.* 2008. Vol. 4, № 2. P. 297–306.

240. Kravchenko T. V. The search for new 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity. *Запорозж. мед. журн.* 2018. Т. 20 № 3 (108). С. 421–424.

241. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Antipyretic activity of the new 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-5-R-benzoates. *ScienceRise:Pharmaceutical Science.* 2018. №5 (15). P. 51-54.

242. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Actoprotector activity of 4-R-(ilidenamino)-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols / *Science Review.* 2019. № 9 (26). P. 23-26.

243. Tumosiene I., Beresnevičius Z. J. Synthesis of Azoles from 3-[(3-hydrazino-3-oxopropyl)aniline]- and 3-[(3-hydrazino-3-oxopropyl)-4-methylanilino]-propane hydrazines. *Chem. Heterocycl. Compounds.* 2007. Vol. 43, № 9. P. 1148–1149.

244. Zhang R.-Z., Li X.-H., Zhang X.-Z. Theoretical studies on a series of 1,2,4-triazoles derivatives as potential high energy density compounds. *J. Chem. Sci.* 2012. Vol. 124, № 5. P. 995–1006.

245. Yap C. W. PaDEL-descriptor: An open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. *J. Computat. Chem.* 2011. Vol. 32. P. 1466–1474.

## Додаток А.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Запорізького державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор  
Ю. М. Колесник  
\_\_\_\_\_ 2019 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження діуретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

2. **Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

3. **Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Kravchenko. V. The search for new 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity. Запоріж. мед. журн. 2018. Т.20 № 3(108). С. 421–424.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання в освітньому процесі та науковій роботі кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** з 01 квітня 2019 року

6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження діуретичної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

7. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач кафедри фізикоїдної хімії  
Запорізького державного медичного університету  
д. фарм. н., професор

А. Г. Каплаушенко



## Додаток А.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Запорізького державного  
 медичного університету  
 доктор медичних наук, професор  
 Ю. М. Колесник  
 «29» вересня 2019 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження антипіретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

2. **Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

3. **Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Antipyretic activity of the new 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-5-R-benzoates. Scientific Journal «ScienceRise:Pharmaceutical Science». 2018. №5(15). p. 51-54.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання в освітньому процесі та науковій роботі кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** з 01 вересня 2019 року

6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження антипіретичної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

7. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач кафедри фізикоїдної хімії  
 Запорізького державного медичного університету  
 д. фарм. н., професор

А. Г. Каплаушенко

## Додаток А.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Запорізького державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор  
Ю. М. Колесник  
20/9 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження антипіретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

2. **Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

3. **Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Antipyretic activity of the new 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-5-R-benzoates. Scientific Journal «ScienceRise:Pharmaceutical Science». 2018. №5(15). p. 51-54.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання в освітньому процесі та науковій роботі кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології хімії Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** з 01 вересня 2019 року

6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження антипіретичної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

7. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач кафедри фармакології та медичної  
рецептури з курсом нормальної фізіології  
Запорізького державного медичного університету  
д. б. н., професор

І. Ф. Беленічев

## Додаток А.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Запорізького державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор  
Ю. М. Колесник  
\_\_\_\_\_ 20/19 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження діуретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

**2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

**3. Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Kravchenko. V. The search for new 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity. Запоріж. мед. журн. 2018. Т.20 № 3(108). С. 421-424.

**4. Рекомендовано впровадити:** до використання в освітньому процесі та науковій роботі кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології хімії Запорізького державного медичного університету.

**5. Термін впровадження:** з 01 квітня 2019 року

**6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження діуретичної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

**7. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач кафедри фармакології та медичної  
рецептури з курсом нормальної фізіології  
Запорізького державного медичного університету  
д. б. н., професор

І. Ф. Беленічев

## Додаток А.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Запорізького державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор  
Ю. М. Колесник  
\_\_\_\_\_ 2019 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження актопротекторної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

2. **Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

3. **Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Пат. на корисну модель 120538 Україна, МПК (2017.01) C07D 249/00, A61K 31/41. 4-((4-метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє актопротекторну активність. Книш Є. Г., Панасенко О. І., Сафонов А. А., Кравченко Т.В. № u201508833 ; заявл. 25.04.17; опубл. 10.11.17. Бюл. № 21.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання в освітньому процесі та науковій роботі кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** з 01 вересня 2019 року

6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження антипротекторної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

7. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач кафедри біологічної хімії

Запорізького державного медичного університету

д. хім. н., професор

К. В. Александрова

## Додаток А.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор Запорізького державного  
медичного університету,  
доктор медичних наук, професор  
Ю. М. Колесник  
\_\_\_\_\_ 2019 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика синтезу конденсованих похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

2. **Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

3. **Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): The synthesis of 3-methyl-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. Tetiana V. Hlazunova, Olexandr I. Panasenko, Yevhen G. Knysh. Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry. Vol 18, No 2(70) (2020). P. 40-43.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання в освітньому процесі та науковій роботі кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

5. **Термін впровадження:** з 01 вересня 2019 року

6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Умови синтезу конденсованих аналогів на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

7. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню умов перебігу хімічних реакцій похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

**Відповідальний за впровадження**

Завідувач кафедри біологічної хімії

Запорізького державного медичного університету

д. хім. н., професор

К. В. Александрова

## Додаток А.7



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Національного фармацевтичного  
університету,

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

5 листопада 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження діуретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

2. **Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедра природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

Автори: Кравченко Т.В.

3. **Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Kravchenko, V. The search for new 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity. Запорж. мед. журн. 2018.-Т.20 № 3(108).- С. 421-424.

4. **Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології Національного фармацевтичного університету

5. **Термін впровадження:** з 01 травня 2020 року

6. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження діуретичної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

7. **Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

Професор кафедри аналітичної хімії  
та аналітичної токсикології  
Національного фармацевтичного університету,  
д. фарм. н., професор

Сергій БАЮРКА

## Додаток А.8



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Національного фармацевтичного  
університету,

проф. Інна ВЛАДИМИРОВА

« 5 » листопада 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження антипіретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

**2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедра природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

**3. Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Antipyretic activity of the new 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-5-R-benzoates. Scientific Journal «ScienceRise:Pharmaceutical Science». 2018. №5(15). p. 51-54.

**4. Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології Національного фармацевтичного університету

**5. Термін впровадження:** з 01 вересня 2020 року

**6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження антипіретичної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

**7. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

Професор кафедри аналітичної хімії  
та аналітичної токсикології  
Національного фармацевтичного університету  
д. фарм. н., професор

Сергій БАЮРКА

## Додаток А.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 В.о. ректора Харківської медичної  
 академії післядипломної освіти,  
 д.мед.н., професор  
 В.Г.Марченко  
 « 11 » 10 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження діуретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

**2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

**3. Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Kravchenko. V. The search for new 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity. Запоріж. мед. журн. 2018.-Т.20 № 3(108).- С. 421–424.

**4. Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі кафедри кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти

**5. Термін впровадження:** з 01 травня 2020 року

**6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження діуретичної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

**7. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

Завідувач кафедри клінічної біохімії,  
 судово-медичної токсикології та фармації  
 Харківської медичної академії післядипломної освіти  
 д. хім. н., професор



I.O. Журавель



## Додаток А.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 В.о. ректора Харківської медичної  
 академії післядипломної освіти,  
 д.мед.н., професор  
 В.Г.Марченко  
 « 11 » 10 2020 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження антипіретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

**2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедру природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

**3. Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Antipyretic activity of the new 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-5-R-benzoates. Scientific Journal «ScienceRise:Pharmaceutical Science». 2018. №5(15). p. 51-54.

**4. Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі кафедри кафедри клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти

**5. Термін впровадження:** з 01 вересня 2020 року

**6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження антипіретичної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

**7. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

Завідувач кафедри клінічної біохімії,  
 судово-медичної токсикології та фармації  
 Харківської медичної академії післядипломної освіти  
 д. хім. н., професор



I.O. Журавель

## Додаток А.11



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження антипіретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

**2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

**3. Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. N. Antipyretic activity of the new 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-5-R-benzoates. Scientific Journal «ScienceRise:Pharmaceutical Science». 2018. №5(15). p. 51-54.

**4. Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі кафедри кафедри технології фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету

**5. Термін впровадження:** з 01 вересня 2020 року

**6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження антипіретичної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

**7. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

Завідувач кафедри технології фармацевтичних препаратів  
Національного фармацевтичного університету,  
д. фарм. н., доцент

О.М. Кухтенко

## Додаток А.12



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** методика дослідження діуретичної активності похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

**2. Установа-розробник, адреса, п.і.б. авторів:** Запорізький державний медичний університет, 69035, м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26; кафедрою природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

**Автори:** Кравченко Т.В.

**3. Джерело інформації** (назва, рік видання, вихідні дані тощо): Kravchenko. V. The search for new 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity. Запорж. мед. журн. 2018.-Т.20 № 3(108).- С. 421–424.

**4. Рекомендовано впровадити:** до використання у науковій роботі кафедри кафедри технології фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету

**5. Термін впровадження:** з 01 травня 2020 року

**6. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п. 3**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Дослідження діуретичної активності на прикладі похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів, залежність «структура-дія».		

**7. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по дослідженню біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу та вивченню їх властивостей.

Завідувач кафедри технології фармацевтичних препаратів  
 Національного фармацевтичного університету,  
 д. фарм. н., доцент

О.М. Кухтенко

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Гостра токсичність і залежність «структура-дія» 4-(R-бензиліден-аміно)-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіонів / Т. В. Кравченко, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2017. № 2 (14). С. 152–155. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).
2. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Analgesic activity of 4-amino-5-methyl-1,2,4-triazol-3-thiones. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2018. № 3 (28). С. 292–295. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).
3. Kravchenko T. V. The search for new 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-thion derivatives with diuretic activity. *Запорозж. мед. журн.* 2018. Т. 20 № 3 (108). С. 421–424.
4. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Antipyretic activity of the new 2-(((3-mercapto-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)imino)methyl)-5-R-benzoates. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2018. № 5 (15). P. 51-54. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).
5. Tetiana V. Hlazunova, Olexandr I. Panasenko, Yevhen G. Knysh. The synthesis of 3-methyl-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020. Vol. 18, Iss. 2 (70). P. 40-43. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

Продовж. дод.

6. Kravchenko T. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Actoprotector activity of 4-R-(ilidenamino)-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols / *Science Review*. 2019. № 9 (26). P. 23-26. (Особистий внесок – участь у проведенні літературного пошуку, проведення експериментальних досліджень, участь у обговоренні результатів та підготовка тексту статті).

7. Пат. на корисну модель 120538 Україна, МПК (2017.01) C07D 249/00, A61K 31/41. 4-((4-Метоксибензиліден)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіол, який проявляє актопротекторну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов, Т. В. Кравченко ; № u201508833 ; заявл. 25.04.17 ; опубл. 10.11.17. Бюл. № 21. (Особистий внесок – проведення літературного аналізу і патентного пошуку за обраною темою, виконання експериментальної частини, підготовка заявки до подачі в Укрпатент).

8. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-(2-(R-іліден)-гідразиніл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів та їх похідних / Кравченко Т. В., Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України, 13-16 верес. 2016 р. Х., 2016. С. 32. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

9. Кравченко Т. В., Книш Є. Г. Дослідження протимікробної та протигрибкової активності похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Здобутки теоретичної медицини в практику охорони здоров'я* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конференції, 23-24 берез. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 4. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

10. Kravchenko T. V. Biological activity of 4-amino-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thione derivatives. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики* : зб. тез наук. робіт учасників Міжнар. наук.-практ. конференції, 21-22 груд. 2018 р. Л., 2018. С. 106-107.

Продовж. дод.

11. Кравченко Т. В. Вивчення діуретичної активності 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону. *Актуальні питання сучасної медицини і фармації* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конференції (до 50-річчя заснування ЗДМУ), 18-25 квіт. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 156.

12. Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез в ряду нових N-(3-бромо-4-флуоробензиліден)-5-метил-3-(R-тіо)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів. *Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матеріали III Міжнар.наук.-практ. конференції, 14-15 берез. 2019 р. Х., 2019. С. 155. (Особистий внесок – участь у проведенні експериментальних досліджень, підготовка тез до друку).

## Додаток В

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. VIII Національний з'їзд фармацевтів України (Харків, 2016, форма участі – публікація тез).
2. Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки теоретичної медицини в практику охорони здоров'я» (Запоріжжя, 2017, форма участі – публікація тез).
3. III Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (м. Запоріжжя, 2018, форма участі – публікація тез).
4. Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики» (Львів, 2018, форма участі – публікація тез).
5. III Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2019, форма участі – публікація тез).