

Міністерство охорони здоров'я України  
Запорізький державний медичний університет

САЛІОНОВ БОЛОДИМИР ОЛЕКСАНДРОВИЧ



УДК 547.792-03/.04.057-026.8

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ  
5-ТІЄНІЛ-4-(АЛКІЛ,-АРИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя – 2016

Дисертацією є рукопис.

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

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

**Офіційні опоненти:**

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

доктор фармацевтичних наук, професор **Тарап Світлана Григорівна**, Національний фармацевтичний університет, професор кафедри медичної хімії.

Захист відбудеться «6» жовтня 2016 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

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

Автореферат розісланий «31» серпня 2016 р.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради



С. О. Васюк

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Останнім часом серед похідних 1,2,4-тріазолу знайдені лікарські препарати, які успішно застосовуються в медицині, фармації та ветеринарії. Відомі такі лікарські засоби, як: рибавірин, летрозол, ітраконазол, флуконазол, тіотріазолін, тіокс, трифузол та авесстим.

Дослідженням фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів займаються як вітчизняні (Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко, В. Й. Іздепський та інші), так і закордонні (Suresh Kumar, Mehdi Kalhor, Zhao Pei-Liang та інші) науковці. Але в літературі практично відсутні дані щодо синтезу, фізико-хімічних та біологічних властивостей серед 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

Відомо, що похідні тіофену застосовуються у медичній практиці як лікарські препарати: біотин, кетотіфен, епрозартан, пірантел та інші. Тому, поєднання ядра тіофену та 1,2,4-тріазол-3-тіону в одній молекулі може призвести до появи нових сполук з високими результатами біологічної дії.

Таким чином, пошук нових біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять у своєму складі ядро тіофену, є актуальним, має теоретичну і практичну значимість.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у відповідності до плану науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету за темою: «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу» (номер державної реєстрації 0109U003987). Дисертантом особисто проведено синтез, вивчені фізико-хімічні та біологічні властивості 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів і продуктів їх хімічних перетворень.

**Мета і задачі дослідження.** Метою даної роботи був цілеспрямований пошук нових ефективних та малотоксичних біологічно активних сполук серед вперше синтезованих похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, дослідження їх фізико-хімічних та біологічних властивостей, встановлення залежності «хімічна будова – фармакологічна дія» та рекомендації щодо подальших випробувань для найбільш перспективних сполук зазначеного ряду.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

– проаналізувати та узагальнити літературні та патентні джерела за останні десять років щодо методів синтезу та біологічної активності 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу;

– за допомогою комп'ютерної програми PASS online спрогнозувати можливі види біологічної дії майбутніх молекул на основі 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та провести синтез найбільш перспективних класів сполук;

– синтезувати нові 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони, для яких провести квантово-хімічні розрахунки, дослідити УФ-спектри поглинання в різних розчинниках, встановити наявність тіон-тіольної таутомерії, визначити реакційні центри та провести реакції алкілування 1-бромалканами, 2-хлорацетамідом та 2-хлорацетатною кислотою;

– вивчити взаємодію 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів з йодом в лужному середовищі та вивчити реакції окиснення атому Сульфуру деяких 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів до шестивалентного стану;

– запропонувати препаративний метод отримання солей, естерів, гідразидів, гідразинокарботіоамідів та іліденгідразидів для відповідних 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот;

– запропонувати альтернативні методики синтезу 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-ону та 5-(R-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів;

– для синтезованих сполук встановити фізико-хімічні константи, будову підтвердити за допомогою сучасних інструментальних методів аналізу (УФ-, ІЧ-спектрофотометрія,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрометрія, 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 будова – фармакологічна дія». Відібрати найбільш перспективні біологічно активні сполуки та рекомендувати їх для подальших поглиблених досліджень.

*Об'єкт дослідження:* розробка методів синтезу, дослідження реакційної здатності, хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей серед 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та продуктів їх хімічних перетворень.

*Предмет дослідження:* похідні 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та продукти їх хімічних перетворень.

**Методи дослідження.** При виконанні дисертаційної роботи використані хімічні методи (реакції алкілування, окиснення, етерифікації, нейтралізації, гідразінолізу, нуклеофільного приєднання, циклізації тощо), фізико-хімічні методи (елементний аналіз, УФ-, ІЧ-спектрофотометрія,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрометрія, хромато-мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, потенціометрія, хроматографічні методи), біологічні методи (визначення гострої токсичності, вивчення протимікробної, протигрибкової, актопротекторної, аналгетичної, гіпоглікемічної, антигіпоксичної, депримууючої, протитуберкульозної активностей тощо), методи математичної статистики, бібліосемантичний метод.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше запропоновано перспективний напрям синтезу нових біологічно активних речовин на основі 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що проявляють протимікробну, протигрибкову, актопротекторну, аналгетичну, гіпоглікемічну, антигіпоксичну, депримууючу, протитуберкульозну активності, маючи при цьому низькі показники токсичності. В результаті проведеного експерименту одержано більше 110 нових сполук – похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, для яких за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу встановлено будову та їх індивідуальність.

Вперше синтезовані 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони, для яких проведено квантово-хімічні розрахунки та досліджені УФ-спектри поглинання у різних розчинниках, що дало змогу встановити наявність тіон-тіольної таутомерії, визначити реакційні центри досліджуваних речовин та синтезувати ряд відповідних S-похідних.

Вперше отримані 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазоли, 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаміди, 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти, ряд їх солей, естерів, гідразидів, гідразинокарботіоамідів та іліденгідразидів. Для 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та їх солей визначено константи іонізації.

Вперше досліджено реакції окиснення відповідних 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів йодом з утворенням 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанив та 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів гідроген пероксидом з утворенням 3-(R<sub>1</sub>-сульфоніл)-4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів.

Встановлено, що під дією оцтового ангідриду або оксохлориду фосфору 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатна кислота перетворюється на 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-он, будова якого доведена за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

Вперше розроблено альтернативні методики синтезу 5-(R-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів.

Будова та індивідуальність отриманих сполук у всіх випадках підтверджена комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Для ряду нових 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та продуктів їх хімічних перетворень вивчено гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, актопротекторну, аналгетичну, гіпоглікемічну, антигіпоксичну, депримууючу та протитуберкульозну активності. За результатами фармакологічного скринінгу відібрано перспективну сполуку, яка за своєю дією перевищує еталони порівняння і може бути рекомендована для подальших поглиблених досліджень.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена 6 патентами України на корисну модель (№ 86723, 90010, 92681, 93722, 97868, 105273).

**Практичне значення одержаних результатів.** Створена комбінаторна бібліотека 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанив, 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів, 3-(R<sub>1</sub>-сульфоніл)-4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів, 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів, 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, ряду їх солей, естерів, гідразидів, гідразинокарботіоамідів та іліденгідразидів, 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону та 5-(R-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів. Результати дослідження гострої токсичності та біологічної активності більшості синтезованих сполук дали змогу встановити деякі закономірності «хімічна будова – фармакологічна дія», що в подальшому може бути використано науковцями в своїх дослідженнях.

Результати синтетичних перетворень, фармакологічного скринінгу, встановлених закономірностей зв'язку «будова-дія» впроваджено в науково-педагогічний процес ряду вищих медичних та фармацевтичних закладів України.

На основі результатів комплексних фізико-хімічних та біологічних випробувань для поглиблених фармакологічних досліджень як потенційний актопротекторний та антигіпоксичний засіб рекомендовано натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат. Для зазначеної субстанції розроблено проект «Методів контролю якості».

**Особистий внесок здобувача.** Під час виконання дисертаційної роботи здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано та систематизовано літературні дані щодо теми дисертації, запланована експериментальна частина та виконано цілеспрямований синтез, проаналізовано результати спектральних досліджень і встановлено будову отриманих сполук, зроблена статистична обробка результатів щодо біологічної активності 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних, а також узагальнено отримані результати.

Визначення мети, задач, шляхи їх реалізації, узагальнення результатів, формулювання загальних висновків проведено спільно з науковим керівником.

Співавторами наукових робіт є науковий керівник та науковці, разом з якими проводились спільні дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на міжнародних науково-практичних конференціях «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та в країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2012), «Инновационные процессы в лекарствоведении» (Ярославль, 2012), всеукраїнських науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації» (Луганськ, 2012), «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014» (Запоріжжя, 2014), «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015» (Запоріжжя, 2015), III всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012), всеукраїнських науково-практичних конференціях молодих вчених та студентів «Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє» (Запоріжжя, 2012), «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я» (Запоріжжя, 2015), VI всеукраїнській науковій конференції студентів і аспірантів «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2012), III регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених із всеукраїнською участю «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (Запоріжжя, 2014).

Апробацію дисертаційної роботи проведено на спільному засіданні професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного профілю Запорізького державного медичного університету 18 березня 2016 року.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 31 робота, у тому числі – 11 статей (8 статей у наукових фахових виданнях України (4 у виданнях, що

входять до наукометричних баз), 1 стаття у виданні іноземної держави), 6 патентів України на корисну модель та 14 тез доповідей.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, 3 розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел та 14 додатків. Дисертація викладена на 312 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту – 144 сторінки), ілюстрована 79 рисунками та 5 таблицями. Список літератури містить 236 джерел, з них – 74 латиною.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 1,2,4-тріазол-3-тіолів (огляд літератури)

Проаналізовано, узагальнено та розглянуто відомі методи синтезу, перетворення, реакційну здатність та біологічну активність 1,2,4-тріазол-3-тіолів та їх похідних.

Проведений аналіз літературних даних показав, що існує декілька різних синтетичних підходів щодо одержання 1,2,4-тріазол-3-тіолів, а SH-група в структурі останніх дає можливості для подальших синтетичних перетворень, причому більшість синтезованих сполук даного ряду мають низькі показники токсичності та широкий спектр фармакологічної дії.

Слід відзначити, що реакції в ряду 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів вивчені недостатньо. Отже, саме цей клас сполук був обраний для цілеспрямованого пошуку потенційних біологічно активних молекул.

### Синтез 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та деякі реакції їх перетворень

Для синтезу 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11, рис. 1) як вихідну речовину було використано 2-тіофенкарбонову кислоту (2.1). Дією метилового спирту на останню в присутності каталітичної кількості сульфатної кислоти одержували метиловий естер 2-тіофенкарбонової кислоти (2.2), який піддавали гідразінолізу в середовищі 2-пропанолу та отримували гідразид 2-тіофенкарбонової кислоти (2.3). Взаємодією гідразиду 2.3 з калій тіоціанатом в середовищі хлоридної кислоти або з метил-, етил- та фенілізотіоціанатами в середовищі метанолу отримані 2-(тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоамід (2.4) або N-(метил-, етил-, феніл)-2-(тіофен-2-карбоніл)гідразинокарботіоаміди (2.5-2.7).

У всіх випадках замикання 1,2,4-тріазолового циклу проходить в лужному середовищі, при цьому з високими виходами (71-87%) отримані 5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.8), 4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.9), 4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.10) та 4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.11, рис. 1).

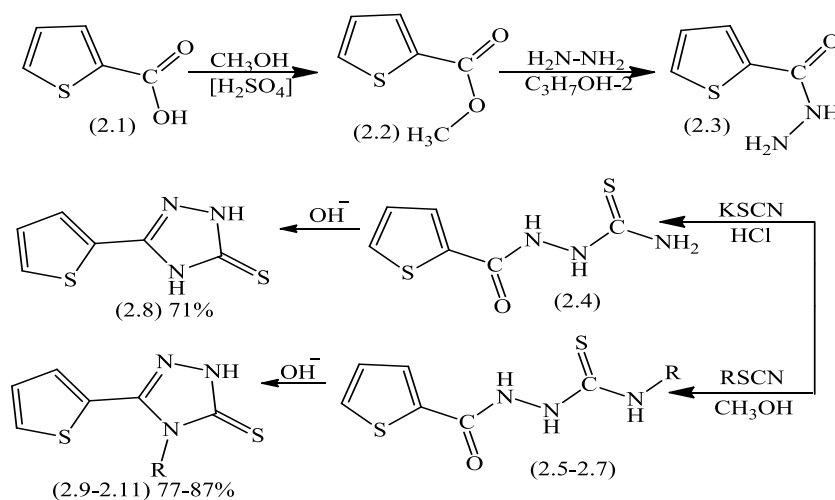


Рис. 1. Схема синтезу 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11)

В ІЧ-спектрах сполук 2.8-2.11 виявлені смуги поглинання  $\text{C}=\text{N}$ -груп у межах  $1601\text{-}1518\text{ см}^{-1}$ , тієфенового кільця в межах  $710\text{-}689\text{ см}^{-1}$ , а також інтенсивні смуги поглинання в діапазоні  $2806\text{-}2778\text{ см}^{-1}$ , які можуть характеризувати вільні SH-групи. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах сполук 2.8-2.11 наявні однопротонні сигнали тієнілового залишку у вигляді триплету при  $6,97\text{-}7,24$  м.ч., двох дублетів при  $6,67\text{-}7,93$  м.ч. та сигнали протонів тіоамідних груп, які резонують у вигляді синглету при  $13,39\text{-}13,69$  м.ч. Для сполуки 2.9 наявні трипротонні сигнали метильної групи, які реєструються у вигляді синглету при  $3,64$  м.ч. Варто відзначити, що для сполуки 2.10 характерні двопротонні сигнали  $\text{CH}_2$ -групи, які резонують при  $4,18$  м.ч. у вигляді квартету, а також сигнали трьох протонів  $\text{CH}_3$ -групи у вигляді триплету при  $1,22$  м.ч. Для сполуки 2.11 наявні двота трипротонні сигнали ароматичного кільця, які реєструються у вигляді мультиплетів та резонують при  $7,43$  м.ч. та  $7,58$  м.ч. відповідно.

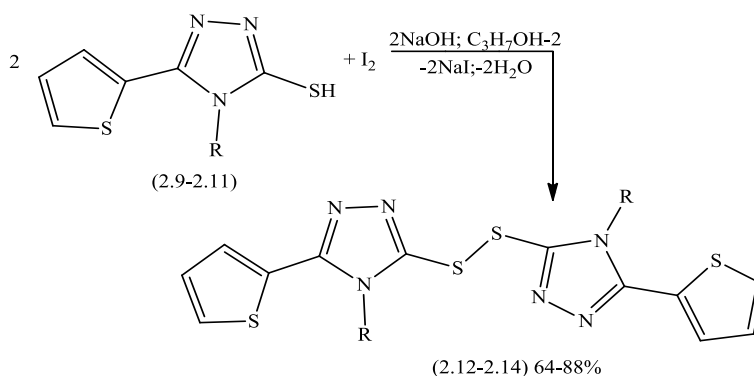
Для вивчення залежності характеру електронних спектрів вихідних тіонів від будови, проведення класифікації переходів електронів та дослідження їх тіон-тіольної таутомерії були вивчені ультрафіолетові спектри 5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.8), 4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.9) та 4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.11) у розчинниках різної полярності (вода, етанол, HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , NaOH). Так, можна зробити припущення, що 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.8, 2.9, 2.11) в нейтральних розчинниках та кислому середовищі існують переважно у тіонній формі ( $=\text{S}$ ), а у лужних розчинниках тіон-тіольна рівновага зміщується в сторону тіольної форми ( $-\text{SH}$ ).

Для визначення реакційних центрів 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11) були проведені квантово-хімічні розрахунки молекул зазначених сполук методом Хюккеля. Встановлено, що найбільш висока електронна густина в молекулах 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.8-2.11) локалізована на атомах Сульфуру, які зв'язані з ядром 1,2,4-тріазолу. Таким чином, на основі



теоретичних розрахунків можна зробити висновок, що реакції електрофільної атаки за участю сполук 2.8-2.11 повинні проходити за атомом Сульфуру з утворенням відповідних S-похідних.

Синтез 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанів (2.12-2.14, рис. 2) проводили шляхом нагрівання у середовищі 2-пропанолу 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.9-2.11) з еквівалентними кількостями йоду в присутності натрій гідроксиду.



2.9, 2.12 R=метил; 2.10, 2.13 R=етил; 2.11, 2.14 R=феніл

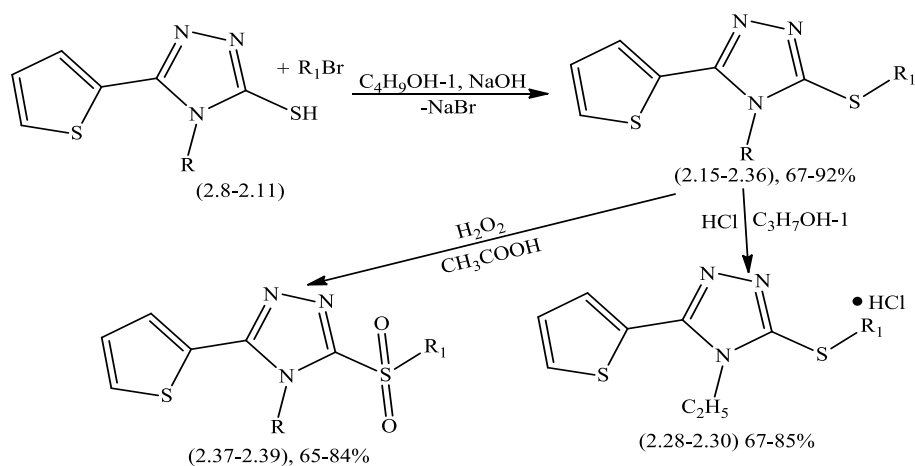
Рис. 2. Схема синтезу 1,2-біс(4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанів (2.12-2.14)

В ІЧ-спектрах сполук 2.12-2.14 виявлені смуги поглинання  $\text{C}=\text{N}$ -груп при  $1576\text{--}1562\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{S}$ -груп при  $692\text{--}681\text{ см}^{-1}$ , тіофену при  $718\text{--}708\text{ см}^{-1}$  та відсутні смуги поглинання при  $2590\text{--}2550\text{ см}^{-1}$ , які характеризують валентні коливання SH-груп. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі 1,2-біс(4-етил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфану (2.13) наявні протони метилових замісників, які резонують при 1,19 м.ч. (6H) у вигляді триплету, сигнали протонів  $\text{CH}_2$ -груп, які резонують при 4,18 м.ч. (4H) у вигляді кuartету, а також сигнали протонів тіофену у вигляді двопротонного триплету при 7,23 м.ч. та двох двопротонних дублетів, які резонують при 7,63 м.ч. і 7,82 м.ч. відповідно.

Відомо, що 3-алкілтіопохідні 1,2,4-тріазолу здатні проявляти діуретичну, депримууючу, протимікробну, актопротекторну, антиоксидантну та антигіпоксичну активності. Тому було проведено алкілування 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів (2.8-2.11) 1-бромалканами (1-бромбутан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромнонан, 1-бромдекан) в спиртовому середовищі в присутності еквімолекулярної кількості лугу. Синтезовані 4-етил-3-(гептилтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол, 4-етил-3-(нонілтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол та 4-етил-3-(децилтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол (2.28-2.30) охарактеризовані у вигляді гідрохлоридів (рис. 3).

Для пошуку нових біологічно активних речовин було здійснено окиснення 3-алкілтіо-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.23, 2.27, 2.32) концентрованим розчином гідроген пероксиду в середовищі концентрованої оцтової кислоти.

Реакційну суміш залишали на 56 год, кінцеві продукти (2.37-2.39) відфільтровували (рис. 3).



2.15 R=H, R<sub>1</sub>=H-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; 2.16 R=H, R<sub>1</sub>=H-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; 2.17 R=H, R<sub>1</sub>=H-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>; 2.18 R=H, R<sub>1</sub>=H-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>;  
 2.19 R=H, R<sub>1</sub>=H-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>; 2.20 R=H, R<sub>1</sub>=H-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>; 2.21 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; 2.22 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>;  
 2.23 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>; 2.24 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>; 2.25 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>; 2.26 R=CH<sub>3</sub>,  
 R<sub>1</sub>=H-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>; 2.27 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; 2.28 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>; 2.29 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>;  
 2.30 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>; 2.31 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; 2.32 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>; 2.33 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,  
 R<sub>1</sub>=H-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>; 2.34 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>; 2.35 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>; 2.36 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>;  
 2.37 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>; 2.38 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>; 2.39 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=H-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>

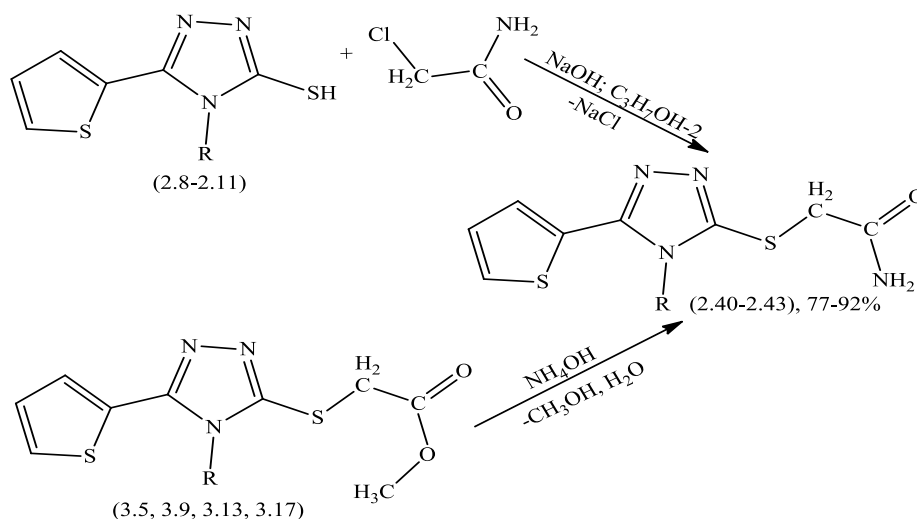
Рис. 3. Схема синтезу 4-R-3-(алкілтіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.15-2.36), 4-етил-3-(R<sub>1</sub>-тіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол гідрохлоридів (2.28-2.30) та 3-алкілсульфоніл-4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.37-2.39)

В ІЧ-спектрах сполук 2.15-2.39 наявні смуги поглинання –C=N-груп у циклі при 1595-1488 см<sup>-1</sup>, –C–S-груп при 708-689 см<sup>-1</sup>, тіофену в межах 731-700 см<sup>-1</sup> та СН<sub>2</sub>-груп при 2970-2875 см<sup>-1</sup>. В ІЧ-спектрах сполук 2.15-2.36 наявні смуги поглинання СН<sub>3</sub>-груп у межах ν<sub>s</sub> 1389-1337 см<sup>-1</sup> та ν<sub>as</sub> 1468-1414 см<sup>-1</sup> відповідно, для сполук 2.37-2.39 присутні смуги поглинання R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>-груп у межах 1151-1146 см<sup>-1</sup> та 1324-1312 см<sup>-1</sup> (симетричні та асиметричні полоси поглинання відповідно). При аналізі хромато-мас-спектрів 4-R-3-(R<sub>1</sub>-тіо)-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолів (2.15-2.36) знайдені піки псевдомолекулярних іонів (MH<sup>+</sup>), m/z яких відповідають молекулярним масам досліджуваних сполук. У <sup>13</sup>C ЯМР-спектрі 3-(децилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазолу (2.38) наявний сигнал атому Карбону сульфометинової групи, який резонує при 55,1 м.ч., сигнали атомів Карбону метинової та метильної груп при 14,2-33,6 м.ч., сигнали атомів Карбону тіофенового залишку, які резонують при 126,8-131,1 м.ч., а також сигнали атомів Карбону 1,2,4-тріазолового циклу при 151,9-152,6 м.ч.

Відомо, що амідні 5-R-4-R<sub>1</sub>-(1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот проявляють протимікробну, протигрибкову дію та можуть застосовуватися як прекурсори для подальших синтетичних перетворень в органічній хімії. Тому було поставлено за мету двома методами синтезувати ряд 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-

1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів (2.40-2.43, рис. 4) та дослідити їх біологічну дію. У першому випадку взаємодією відповідного 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2.8-2.11) з 2-хлорацетамідом в середовищі 2-пропанолу в присутності еквімолекулярної кількості луку були отримані 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаміди (2.40-2.43). Другий метод передбачає взаємодію метилового естеру відповідної 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (3.5, 3.9, 3.13, 3.17) з еквівалентною кількістю 25% розчину амоніаку (рис. 4). Сполуки, синтезовані за двома методами, не дають депресії температури плавлення. Варто відзначити, що перший метод є більш кращим, тому що передбачає собою нескладну методику отримання та більші виходи цільових продуктів.

На мас-спектрі 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетаміду (2.43) присутній пік псевдомолекулярного іону ( $MH^+$ ) з  $m/z=317,0$ , що свідчить про наявність цільового продукту з молекулярною масою 316,4 а.о.м.

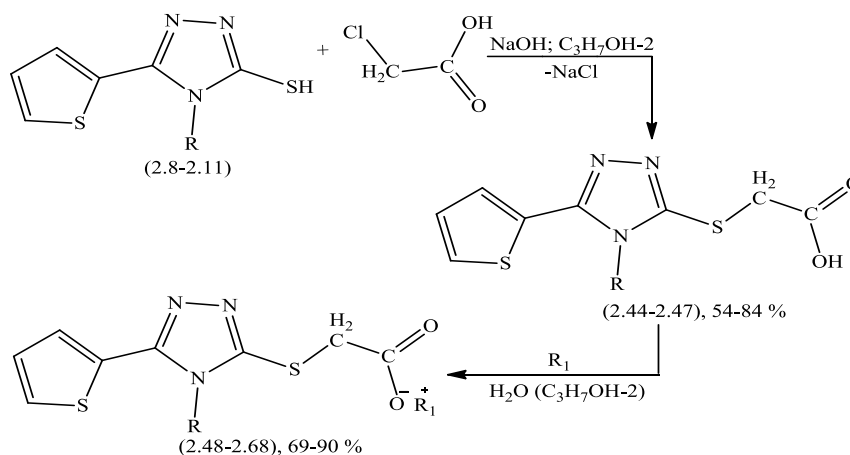


2.8, 2.40, 3.5 R=H; 2.9, 2.41, 3.9 R=метил; 2.10, 2.42, 3.13 R=етил; 2.11, 2.43, 3.17 R=феніл

Рис. 4. Схема синтезу 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів (2.40-2.43)

Після аналізу та узагальнення літературних даних було встановлено, що синтез ацетатних кислот 4-R-1,2,4-тріазол-3-тіолів є одним із перспективних напрямів для створення нових малотоксичних біологічно активних речовин. Тому, наступним етапом роботи було отримання 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот та їх солей. Так, нагрівання 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів (2.8-2.11) з 2-хлорацетатною кислотою в середовищі 2-пропанолу в присутності еквівалентної кількості луку приводить до утворення відповідних 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47). Взаємодією останніх з розчинами калій гідроксиду, натрій гідроксиду, амоніаком у водному середовищі або з відповідною органічною основою (моноетаноламін, морфолін, піперидин) в середовищі 2-пропанолу з подальшим

випаровуванням розчинника отримані відповідні солі 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.48-2.68) (рис. 5).



2.8, 2.44 R=H; 2.9, 2.45 R=метил; 2.10, 2.46 R=етил; 2.11, 2.47 R=феніл; 2.48 R=H, R<sub>1</sub>=K; 2.49 R=H, R<sub>1</sub>=Na; 2.50 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=K; 2.51 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=Na; 2.52 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=K; 2.53 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=Na; 2.54 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=K; 2.55 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=Na; 2.56 R=H, R<sub>1</sub>=NH<sub>4</sub>; 2.57 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=NH<sub>4</sub>; 2.58 R=H, R<sub>1</sub>=NH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; 2.59 R=H, R<sub>1</sub>=піперидиній; 2.60 R=H, R<sub>1</sub>=морфоліній; 2.61 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=піперидиній; 2.62 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=морфоліній; 2.63 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=NH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; 2.64 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=піперидиній; 2.65 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=морфоліній; 2.66 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=NH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; 2.67 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=піперидиній; 2.68 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=морфоліній

Рис. 5. Схема синтезу 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.44-2.47) та їх солей (2.48-2.68)

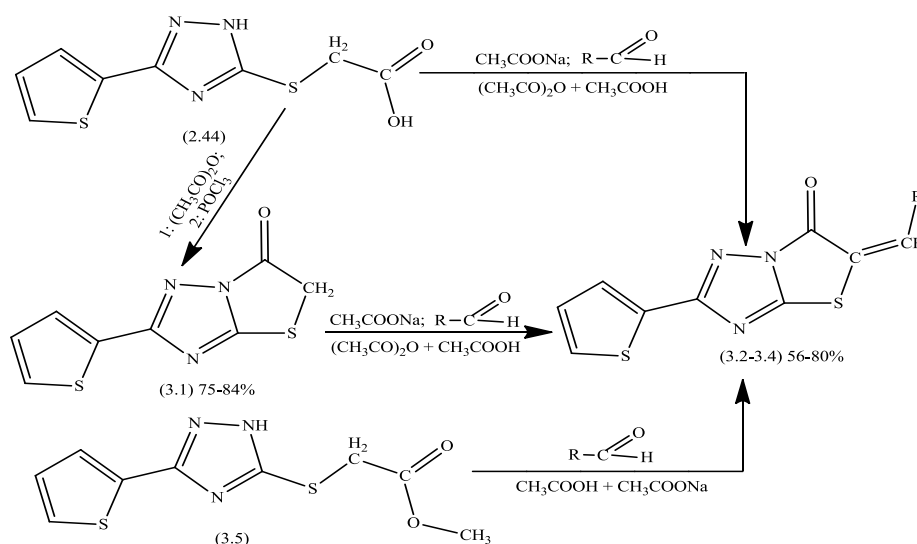
Для ІЧ-спектрів сполук 2.44-2.47 характерні смуги поглинання COOH-груп при 1728-1694 см<sup>-1</sup>, а для сполук 2.48-2.68 характерні асиметричні (при 1607-1565 см<sup>-1</sup>) та симетричні (при 1396-1352 см<sup>-1</sup>) смуги поглинання COO<sup>-</sup>-групи. В <sup>1</sup>H ЯМР спектрі 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.45) спостерігаються сигнали трьох протонів -CH<sub>3</sub> групи у вигляді синглету при 3,70 м.ч., сигнали S-CH<sub>2</sub>-групи у вигляді двопротонного синглету при 3,98 м.ч., сигнали протонів тієнілового залишку, які резонують у вигляді однопротонного триплету та двох дублетів при 7,22 м.ч., 7,59 м.ч. та 7,75 м.ч. відповідно. Також наявний однопротонний сигнал COOH-групи, який резонує у вигляді синглету при 12,89 м.ч.

Для солей 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (2.48-2.59, 2.61-2.68) були проведені теоретичні та експериментальні розрахунки констант іонізації. Отримані дані дозволили припустити, що досліджувані сполуки при їх пероральному застосуванні будуть більш активно всмоктуватись у дванадцятипалій (рН 5-6) або товстій (рН 8) кишці.

## Синтез деяких похідних 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

Для розширення арсеналу нових біологічно активних речовин було досліджено реакції 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44) з оцтовим ангідридом та оксохлоридом фосфору (рис. 6). Так, нагрівання на водяній бані сполуки 2.44 з оцтовим ангідридом за температури 60°C протягом 8 год, або з оксохлоридом фосфору протягом 4 год в обох випадках приводить до утворення 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-ону (3.1) з виходами цільового продукту у 75% та 84% відповідно. Отримані сполуки за першим та другим методом не дають депресії температури плавлення, а більший вихід кінцевого продукту в другому випадку дає передумови припустити доцільність використання даного методу для подальшого синтезу сполуки 3.1.

Для синтезу відповідних 5-(R-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів (3.2-3.4, рис. 6) було запропоновано декілька методів, в яких використовувався в якості основи безводний натрій ацетат.



3.2 R=4-бромбензиліден; 3.3 R=3-нітробензиліден; 3.4 R=3,4-диметоксibenзиліден

Рис. 6. Схема синтезу 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-ону (3.1) та 5-(R-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів (3.2-3.4)

Так, за першим методом взаємодією 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (2.44) з ароматичними альдегідами (4-бромбензальдегід, 3-нітробензальдегід, 3,4-диметоксibenзальдегід) в середовищі оцтовий ангідрид:оцтова кислота в співвідношенні 1:4 отримані 5-(R-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-они (3.2-3.4, рис. 6). За другим методом взаємодією 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-ону (3.1) з альдегідами за аналогічних умов також отримані сполуки 3.2-3.4 (рис. 6). Третій метод передбачає взаємодію метилового естеру 2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-

ілтію)ацетатної кислоти (3.5) з відповідним альдегідом в середовищі оцтової кислоти з додаванням безводного натрій ацетату, що також призводить до утворення сполук 3.2-3.4 (рис. 6).

Сполуки 3.2-3.4, одержані за трьома методами, не дають депресії температури плавлення, але в першому випадку вихід кінцевих продуктів дещо більший, що дає даному методу перевагу над двома іншими. Хромато-мас-спектр основного компонента 5-(3-нітробензиліден)-2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.3) представлений піком з  $m/z=357,0$ , що підтверджує отримання цільового продукту.

Теоретично замикання циклу з утворенням 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1) може проходити як за  $N_2$  так і за  $N_4$  атомом ядра 1,2,4-тріазолу. Для вирішення цього питання та остаточного підтвердження будови після кристалізації сполука 3.1 була досліджена за допомогою рентгеноструктурного аналізу. Наявність зв'язку  $N(3)-C(6)$  свідчить про те, що синтезована сполука 3.1 має будову 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (рис. 7).

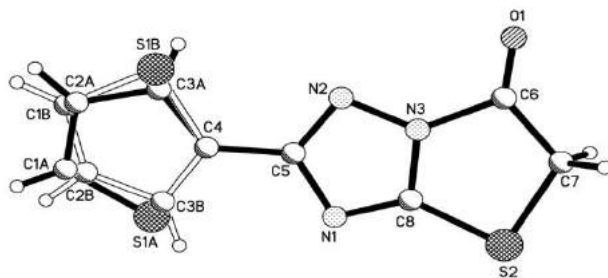


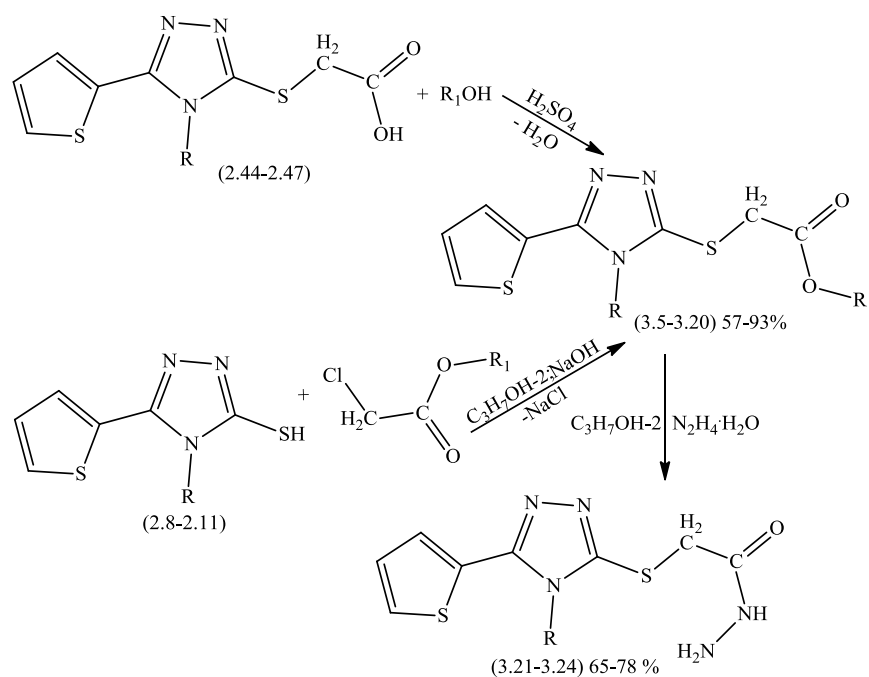
Рис. 7. Молекулярна будова 2-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-ону (3.1)

Відомо, що естери 5-*R*-4-*R*<sub>1</sub>-(1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот здатні проявляти анальгетичну, нейролептичну, діуретичну, протизапальну, помірну протимікробну та інші види біологічної дії. Крім того, даний клас сполук може використовуватися для подальшого синтезу амідів, гідразидів, іліденгідразидів або біциклічних структур – похідних 1,2,4-тріазолу. Тому було отримано ряд естерів 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (3.5-3.20, рис. 8). За першим методом проводили етерифікацію відповідних 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (2.44-2.47) метиловим, етиловим, 2-пропіловим та 1-бутиловим спиртами за наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти. За другим методом відповідні естери отримували алкілуванням 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (2.8-2.11) естерами 2-хлорацетатної кислоти в середовищі 2-пропанолу за присутності еквімолекулярної кількості луку. Сполуки 3.5-3.20, отримані за двома методами, не дають депресії температури плавлення. Слід зазначити перевагу використання другого методу синтезу у зв'язку з тим, що вихід цільових продуктів в даному випадку є дещо більшим.

Взаємодією відповідних естерів 2-(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот (3.7, 3.10, 3.13, 3.19) з гідразингідратом в середовищі

2-пропанолу отримані 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиди (3.21-3.24, рис. 8).

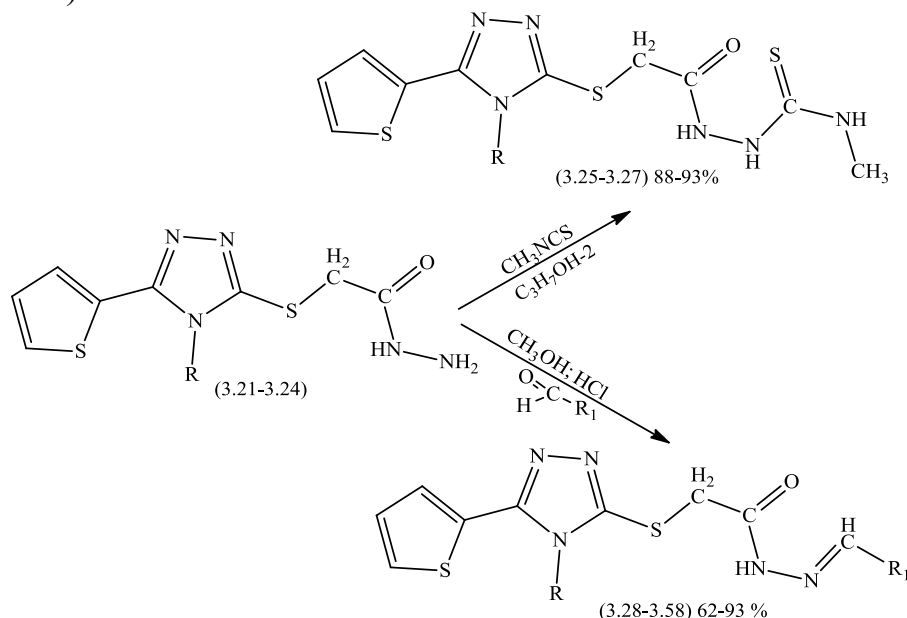
В ІЧ-спектрах сполук 3.5-3.20 наявні смуги поглинання в межах 1750-1715  $\text{cm}^{-1}$ , які характерні для аліфатичних естерів. Для сполук 3.21-3.24 наявні смуги поглинання «Амід І» у межах 1680-1658  $\text{cm}^{-1}$ , які можуть свідчити про валентні коливання  $\text{C}=\text{O}$ -груп, смуги «Амід ІІ» у межах 1615-1588  $\text{cm}^{-1}$ , що характеризують деформаційні коливання  $\text{NH}$ -груп, а також виявлені коливання характерні для вільної  $\text{NH}_2$ -групи у межах 3325-3185  $\text{cm}^{-1}$ . Аналізуючи результати спектральних досліджень слід зазначити, що в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі етил 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.10) реєструються сигнали трьох протонів метильної групи у вигляді триплету, які резонують при 1,13 м.ч., сигнали протонів метилового замісника, зв'язаного з ядром 1,2,4-тріазолу при 3,71 м.ч. (3H) у вигляді синглету, сигнали протонів  $\text{SCH}_2$ - та  $\text{OCH}_2$ -груп, які спільно резонують при 4,08 м.ч. у вигляді мультиплету (4H), а також сигнали протонів тіофенового залишку, які реєструються у вигляді однопротонного триплету при 7,22 м.ч. та 2-х однопротонних дублетів, які резонують при 7,61 м.ч. і 7,77 м.ч. відповідно.



3.5  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; 3.6  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$ ; 3.7  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=i\text{-C}_3\text{H}_7$ ; 3.8  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=n\text{-C}_4\text{H}_9$ ; 3.9  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; 3.10  $\text{R}=\text{H}$ ,  $\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$ ; 3.11  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_1=i\text{-C}_3\text{H}_7$ ; 3.12  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_1=n\text{-C}_4\text{H}_9$ ; 3.13  $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; 3.14  $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$ ; 3.15  $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}_1=i\text{-C}_3\text{H}_7$ ; 3.16  $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}_1=n\text{-C}_4\text{H}_9$ ; 3.17  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}_1=\text{CH}_3$ ; 3.18  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$ ; 3.19  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}_1=i\text{-C}_3\text{H}_7$ ; 3.20  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}_1=n\text{-C}_4\text{H}_9$ ; 3.21  $\text{R}=\text{H}$ ; 3.22  $\text{R}=\text{CH}_3$ ; 3.23  $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ ; 3.24  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$

Рис. 8. Схема синтезу естерів та гідрозидів 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.5-3.24)

Для пошуку нових біологічно активних речовин з потенційною протимікробною, протигрибковою, антиоксидантною та іншими видами біологічної дії були синтезовані 2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразинокарботіоаміди (3.25-3.27, рис. 9) та іліденгідрозиди 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.28-3.58, рис. 9).



3.21, 3.25 R=H; 3.22, 3.26 R=CH<sub>3</sub>; 3.23, 3.27 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 3.28 R=H, R<sub>1</sub>=5-нітрофуран-2-іл; 3.29 R=H, R<sub>1</sub>=3-(5-нітрофуран-2-іл)пропеніліден; 3.30 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=4-фторфеніл; 3.31 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=4-хлорфеніл; 3.32 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=2-бромфеніл; 3.33 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=2-гідроксифеніл; 3.34 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=4-гідроксифеніл; 3.35 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=4-метоксифеніл; 3.36 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=2-нітрофеніл; 3.37 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=3-нітрофеніл; 3.38 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=3,4-дифторфеніл; 3.39 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=3,5-диметоксифеніл; 3.40 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=2-хлор-6-фторфеніл; 3.41 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=піридин-2-іл; 3.42 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=тіофен-2-іл; 3.43 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=5-нітрофуран-2-іл; 3.44 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=3-(5-нітрофуран-2-іл)пропеніліден; 3.45 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=4-фторфеніл; 3.46 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=2-бромфеніл; 3.47 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=2-гідроксифеніл; 3.48 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=4-метоксифеніл; 3.49 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=2-нітрофеніл; 3.50 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=3,4-дифторфеніл; 3.51 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=2,4-дифторфеніл; 3.52 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=2,3-диметоксифеніл; 3.53 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=3,5-диметоксифеніл; 3.54 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=2-хлор-6-фторфеніл; 3.55 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=5-нітрофуран-2-іл; 3.56 R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=3-(5-нітрофуран-2-іл)пропеніліден; 3.57 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=5-нітрофуран-2-іл; 3.58 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>=3-(5-нітрофуран-2-іл)пропеніліден

Рис. 9. Схема синтезу 2-(2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-метилгідразинокарботіоамідів (3.25-3.27) та іліденгідрозидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.28-3.58)

Синтез сполук 3.25-3.27 здійснено взаємодією гідрозидів 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.21-3.23) з метилізотіоціанатом у середовищі 2-пропанолу. Іліденгідрозиди 2-((4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот (3.28-3.58) були отримані взаємодією сполук 3.21-3.24 з відповідним ароматичним або гетероциклічним альдегідом у



середовищі метилового спирту в присутності каталітичної кількості концентрованої HCl.

В ІЧ-спектрах сполук 3.25-3.58 наявні смуги поглинання «Амід І» у межах 1737-1655  $\text{cm}^{-1}$ , що характеризують валентні коливання  $\text{C}=\text{O}$ -групи, подвійні смуги «Амід ІІ» в межах 1586-1507  $\text{cm}^{-1}$ , які характеризують деформаційні коливання  $\text{NH}$ - і  $\text{C}-\text{N}$ -груп. Слід зазначити, що в ІЧ-спектрах сполук 3.25-3.58 не виявлені коливання у межах 3600-3550  $\text{cm}^{-1}$ , які характеризують вільну  $\text{NH}_2$ -групу. Хромато-мас-спектр N-метил-2-(2-((5-(2-тієніл)-2H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)гідразинокарботіоаміду (3.25) характеризується наявністю піку псевдомолекулярного іону з  $m/z=329,0$ , що підтверджує отримання цільового продукту з молекулярною масою 328,4 а.о.м. В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрі N'-(4-хлорбензиліден)-2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозиду (3.31) наявні сигнали протону  $\text{NH}$ -групи при 8,19 м.ч. та протону  $\text{=CH}$ -групи при 8,69 м.ч., які резонують у вигляді синглетів, що підтверджує регіоселективність перебігу реакції.

Будову синтезованих сполук у всіх випадках підтверджено сучасними фізико-хімічними методами аналізу (елементний аналіз, ІЧ-, ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія), в деяких випадках застосовували зустрічний синтез та рентгеноструктурний аналіз. Індивідуальність сполук доведено хроматографічними методами.

### **Дослідження біологічної активності похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів**

Після проведення комп'ютерного Pass Online прогнозування можливих видів біологічної дії для більшості синтезованих сполук було проведено біологічні дослідження на гостру токсичність, протимікробну та протигрибкову, актопротекторну, аналгетичну, гіпоглікемічну, антигіпоксичну, депримуєчу та протитуберкульозну активності.

Вивчення біологічної дії проводилось на кафедрі мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету (зав. каф. проф. Камишний О. М.), кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (зав. каф. проф. Білай І. М., дослідження проводив к. фарм. н. Пругло Є. С.), кафедрі епізоотології та інфекційних хвороб Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету (зав. каф. проф. Ткаченко О. А.), а також за участю товариства з обмеженою відповідальністю Німецько-української науково-виробничої фірми «Бровафарма». Результати щодо дослідження біологічної активності наведені в табл. 1.

Для 74 сполук, похідних 4-R-5-(2-тієніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів, за експрес-методом В. Б. Прозоровського було проведено дослідження гострої токсичності. Встановлено, що всі досліджувані сполуки за класифікацією К. К. Сидорова відносяться до 4-го класу токсичності та є малотоксичними, а їх  $\text{LD}_{50}$  знаходиться в межах від  $314\pm 55$  мг/кг до  $3060\pm 420$  мг/кг.

## Біологічна активність синтезованих сполук

Вид активності	Кількість досліджених сполук	Кількість сполук, що перевищують активність еталону порівняння або знаходяться на рівні	Еталони порівняння
Гостра токсичність	74	–	–
Протимікробна та протигрибкова	37	7/4	Хлоргексидин / Флуконазол
Актопротекторна	53	11	Рибоксин
Аналгетична	47	6	Анальгін
Гіпоглікемічна	35	2	Глібенкламід
Антигіпоксична	37	3	Мексидол
Депримуєча	22	1/4	Аміназин/Кофеїн бензоат натрію
Протитуберкульозна	3	3	Ізоніазид

Дослідження протимікробної і протигрибкової активності нових сполук проводили *in vitro* методом «серійних розведень» на рідкому поживному середовищі. В якості набору стандартних тест-штамів було взято *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans*. Так, особливої уваги заслуговує 2-(5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-*N'*-(3-(5-нітрофуран-2-іл)аліліден)ацетогідразид (3.29), який за своєю протимікробною дією перевищує препарат порівняння хлоргексидин, а за своїм протигрибковим ефектом знаходиться на рівні з флуконазолом.

При вивченні актопротекторної активності був використаний метод примусового занурення у воду з навантаженням 10% від ваги щура. Аналізуючи результати експерименту виявлено, що досліджувані сполуки по-різному проявляють актопротекторний ефект. Так, високі показники актопротекторної дії відносно контролю ( $p < 0,05$ ) мають натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетат (2.51) та калій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетат (2.50).

Дослідження аналгетичної активності проводилось на моделі термічного подразнення кінцівок – «гаряча пластина». Встановлено, що досліджувані сполуки вибірково проявляють аналгетичний ефект. Але окремої уваги заслуговують метил 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетат (3.5), піперидиній 2-((4-феніл-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетат (2.67) та калій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)ацетат (2.50).

Гіпоглікемічну дію оцінювали при внутрішньоочеревинному тесті толерантності до глюкози, який відтворювали шляхом навантаження тварин глюкозою в дозі 2 г/кг від маси тіла щура. Встановлено, що досліджувані сполуки

по-різному впливають на рівень глюкози в крові піддослідних тварин. Чітких закономірностей будова-гіпоклікемічна активність не виявлено. Разом з тим особливої уваги заслуговують морфоліній 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.60) та морфоліній 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.62), які знижують рівень глюкози в крові на 51,48% ( $p < 0,05$ ) і 41,24% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Антигіпоксичну активність нових похідних 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією. За результатами проведеного експерименту виявлено перспективні сполуки, які можуть знайти застосування в якості потенційних антигіпоксичних засобів: натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.51), 3-(гептилсульфоніл)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол (2.37) та 3-(гексилтіо)-4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол (2.22).

На наступному етапі роботи було проведено дослідження впливу деяких похідних 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів на тривалість тіопентал натрієвого наркозу. Для цього на щурах вивчали антагонізм/синергізм досліджуваних речовин з натрій тіопенталом. У дослідженнях вивчався феномен потенціювання тіопентал натрієвого (30 мг/кг) наркозу новими похідними 1,2,4-тріазолу. Встановлено, що амоній 2-((4-етил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат (2.57) проявляє виражений антагонізм відносно тіопенталу натрію в порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ).

Дослідження протитуберкульозної активності проводилось *in vitro* на яєчному живильному середовищі. До середовища додавали відповідні сполуки 3.7, 3.11, 3.19 для отримання концентрацій 0,1%; 0,5%; 1% та з встановленням двох рівнів рН: 6,5 та 7,1. В якості стандартного тест-штаму було взято *Mycobacterium bovis*. Протитуберкульозна дія найбільш виражена в ізопропіл 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (3.7).

Аналізуючи результати біологічних випробувань у більшості випадків не було виявлено чітких закономірностей «будова-дія», але варто зазначити, що уведення алкільних замісників за атомом Сульфуру до структури тіолів (2.8-2.11) в більшості випадків супроводжується збільшенням токсичності в порівнянні з вихідними сполуками. Причому збільшення самого алкільного ланцюга підвищує токсичність та позитивно впливає на протимікробну дію. Слід зазначити, що 3-алкілтіопохідні у вигляді хлористоводневих солей проявляють меншу токсичність. Уведення карбоксильної групи та метилового або етилового залишку до структури тіолів 2.8-2.11 зменшує гостру токсичність сполук, а уведення фенільного замісника, навпаки, сприяє підвищенню токсичності.

Уведення до молекули відповідних 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів більшості ароматичних замісників суттєво не впливає на рівень протимікробної активності. Але, у випадку введення 4-метоксифенільного замісника або фрагмента 5-нітрофурану у всіх випадках супроводжується збільшенням протимікробної та протигрибкової активності по відношенню до всіх штамів бактерій.

Для поглиблених фармакологічних випробувань відібрана «сполука-лідер» натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який має низькі показники токсичності, високі показники актопротекторної та антигіпоксичної дії, добре розчинний у воді та може бути одержаний за доступною методикою.

## ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить інформацію щодо експериментального вирішення актуальної задачі сучасної фармації – пошуку нових малотоксичних біологічно активних речовин. Вперше проведено цілеспрямований синтез нових біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів, які містять у своєму складі ядро тіофену. Для одержаних сполук встановлено будову, вивчено фізико-хімічні та біологічні властивості. На підставі встановлених закономірностей між хімічною будовою та фармакологічною дією синтезованих сполук виявлено перспективні сполуки, які представляють інтерес для подальших фармакологічних досліджень. Для поглиблених фармакологічних досліджень рекомендовано малотоксичну сполуку – натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат як потенційний актопротекторний засіб.

1. Проведений аналіз літературних та патентних джерел щодо методів синтезу та біологічної активності 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу показав, що незважаючи на багаточисельні публікації, пошук нових біологічно активних речовин у ряду 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних є актуальним та обґрунтованим.

2. Вперше синтезовані 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони, для яких проведено квантово-хімічні розрахунки та досліджені УФ-спектри поглинання у різних розчинниках, що дало змогу встановити наявність тіон-тіольної таутомерії, визначити реакційні центри досліджуваних речовин.

3. Вперше розроблено препаративні методи синтезу 3-алкілтіо-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів, 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетамідів, 2-((4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, ряду їх солей, естерів, гідразидів, гідразинокарботіоамідів та іліденгідразидів.

4. Показано, що взаємодія 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів з йодом у лужному середовищі перебігає з утворенням 1,2-біс(4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)дисульфанів, а реакції окиснення атома Сульфуру гідроген пероксидом в ацетатній кислоті деяких 3-алкілтіо-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів є зручним варіантом отримання 3-алкілсульфоніл-4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазолів.

5. Вперше з'ясовано закономірності гетероциклізації 2-((5-(2-тієніл)-2*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти під дією оцтового ангідриду або оксохлориду фосфору та розроблено альтернативні методики синтезу 5-(*R*-іліден)-(2-тієніл)тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6(5*H*)-онів.

6. Будова синтезованих сполук у всіх випадках підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії, ЯМР-спектрометрії, хромато-мас-спектрометрії, а в деяких випадках зустрічним синтезом та рентгеноструктурним

аналізом. Індивідуальність всіх сполук доведено методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників.

7. За допомогою комп'ютерної програми PASS Online спрогнозовано можливі види біологічної дії молекул на основі 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що дало можливість встановити доцільність проведення подальших біологічних випробувань.

8. Вперше 4-R-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони та їх похідні досліджені на гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, актопротекторну, аналгетичну, гіпоглікемічну, антигіпоксичну, депримуєчу та протитуберкульозну активності. Встановлено, що всі досліджувані сполуки відносяться до 4-го класу токсичності та являються малотоксичними (ЛД<sub>50</sub> знаходиться в межах від 314±55 мг/кг до 3060±420 мг/кг), також виявлено певні закономірності щодо впливу замісників досліджуваних сполук на показники біологічної дії.

9. За результатами фармакологічного скринінгу для поглибленого вивчення рекомендовано натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який має низькі показники токсичності, володіє високою актопротекторною та антигіпоксичною дією, для якого розроблено проект «Методів контролю якості» на субстанцію.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Електронні спектри вбирання та дослідження тіон-тіольної таутомерії похідних 4-R-3-(тіофен-2-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5(4*H*)-тіону / Саліонов В. О., Буряк В. П., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики. – 2012. – № 3. – С. 57–60. (Дисертант приймав участь у проведенні аналізу літературних джерел, виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці статті до друку).

2. Саліонов В. О. Синтез, фізико-хімічні властивості 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей / В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Укр. біофармац. журн. – 2012. – № 5/6. – С. 114–117. (Дисертант приймав участь у проведенні аналізу літературних джерел, виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці статті до друку).

3. Актопротекторна активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Запороз. мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 51–53. (Дисертант приймав участь у проведенні аналізу літературних джерел, виконав експериментальну частину дослідження, підготував статтю до друку).

4. Визначення констант іонізації солей, похідних 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Авраменко А. І., Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Фармац. журн. – 2014. – № 1. – С. 74–80. (Дисертант провів літературний пошук, виконав експериментальну частину дослідження, підготував статтю до друку).

5. Протимікробна активність іліденгідразидів 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4*H*-

1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, О. М. Камишний, Н. М. Поліщук // Фармаком. – 2014. – № 2. – С. 85–90. (Дисертант здійснив аналіз літературних джерел, виконав експериментальну частину дослідження, обробив та інтерпретував отримані дані, підготував статтю до друку).

6. Дослідження гострої токсичності натрій 2-(4-метил-5-(тіофен-2-іл)-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, що проявляє актопротекторну дію / Є. С. Пругло, В. О. Саліонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Одеський мед. журн. – 2015. – № 1 (147). – С. 17–21. (Дисертант приймав участь у проведенні аналізу літературних джерел, виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці статті до друку).

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

8. Salionov V. A. Mass-spectrometric fragmentation of sodium 2-(4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate / Salionov V. A., Varynskyi B. A., Parchenko V. V. // Запорозж. мед. журн. – 2015. – № 5 (92). – С. 93–96. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав частину експерименту, підготував статтю до друку).

9. Гіпоглікемічні властивості солей 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Є. С. Пругло, В. О. Саліонов, Б. А. Самура, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2014. – № 42. – С. 390–395. (Дисертант приймав участь у проведенні аналізу літературних джерел, виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці статті до друку).

10. Дослідження адаптогенної та тонізуючої дії похідного 5-тієніл-1,2,4-тріазол-ілтіо ацетатної кислоти / В. О. Саліонов, А. В. Березовський, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. В. Парченко // Проблеми військової охорони здоров'я. – 2015. – № 43. – С. 247–254. (Дисертант самостійно здійснив літературний пошук, виконав частину експерименту, підготував статтю до друку).

11. Саліонов В. О. Синтез нових похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які містять тіофеновий цикл / Саліонов В. О. // Materials of the XII international scientific and practical conference «Areas of scientific thought - 2015/2016». – Sheffield, 2016. – Т. 14. – С. 31–35.

12. Пат. на корисну модель 86723 Україна, МПК 2013.01 C07D 249/00, A61K31/00. Похідні 3-тіо-1,2,4-тріазолу, що проявляють актопротекторну активність / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. О. Саліонов; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u 2013 08222 ; заявл. 01.07.13 ; опубл. 10.01.13, Бюл. № 1. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження та оформленні патенту).

13. Пат. на корисну модель 90010 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолів, які проявляють актопротекторну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Пругло Є. С., Сафонов А. А., Одинцова В. М., Бігдан О. А., Парченко В. В., Саліонов В. О. – № u 2013 13935 ; заявл. 02.12.13 ;

опубл. 12.05.14, Бюл. № 9. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження та оформленні патенту).

14. Пат. на корисну модель 92681 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, які проявляють антигіпоксичну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Пругло Є. С., Сафонов А. А., Одинцова В. М., Бігдан О. А., Саліонов В. О., Гоцуля А. С., Сугак О. А. – № u 2014 03557 ; заявл. 07.04.14 ; опубл. 26.08.14, Бюл. № 16. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження та оформленні патенту).

15. Пат. на корисну модель 93722 Україна, МПК 2014.01 C07D 249/00, A61K31/00. Похідне 3-тіо-1,2,4-триазолу, що проявляє туберкулостатичну дію / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. О. Саліонов, О. А. Ткаченко, В. В. Зажарський, П. О. Давиденко, М. В. Білан. – № u 2014 05269 ; заявл. 19.05.14; опубл. 10.10.14, Бюл. № 19. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження та оформленні патенту).

16. Пат. на корисну модель 97868 Україна, МПК 2014.01 C07D 249/00, A61K31/00. Похідне 5-тієніл-1,2,4-триазол-3-тіону, що проявляє туберкулостатичну дію / О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. О. Саліонов, О. А. Ткаченко, В. В. Зажарський, П. О. Давиденко, М. В. Білан. – № u 2014 10784 ; заявл. 02.10.14 ; опубл. 10.04.15, Бюл. № 7. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження та оформленні патенту).

17. Пат. 105273 Україна, C07D 249/00, A61K 31/00. Похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, що проявляють анагетичну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Пругло Є. С., Сафонов А. А., Щербина Р. О., Саліонов В. О. – № u 2015 09065 ; заявл. 21.09.15 ; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження та оформленні патенту).

18. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу / В. О. Саліонов, А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Шоста Всеукраїнська наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення», 12-15 берез. 2012 р. – Донецьк, 2012. – С. 230. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

19. Синтез та біологічна активність нових похідних 4-R-3-(тіофен-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тіону / Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : матеріали конф. «Медицина та фармація ХХІ століття – крок у майбутнє». – 2012. – № 2 (9) додаток. – С. 218. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

20. Синтез, біологічна активність та фізико-хімічні властивості похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В. О. Саліонов, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Актуальні питання експериментальної, клінічної медицини та фармації», 25-26 жовт. 2012 р. – Луганськ, 2012. – С. 353. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

21. Синтез та актопротекторна активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти / Саліонов В. О., Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Матеріали III всеукр. наук.-практ. конф. «Хімія природних сполук», 30-31 жовт. 2012 р. – Т., 2012. – С. 167–168. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

22. Саліонов В. О. Дослідження гіпоглікемічної активності солей 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Пругло Є. С. // Збірник матеріалів міжнародної наук.-практ. конф. «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та в країнах ближнього зарубіжжя», 30 лист.-1 груд. 2012 р. – К., 2012. – С. 94–95. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

23. Поиск новых биологически активных веществ в ряду 5-гетерил-4-алкил-, арил-, amino-1,2,4-тріазол-3-тионов / Парченко В. В., Сафонов А. А., Салионов В. А., Панасенко А. И., Кныш Е. Г. // Инновационные процессы в лекарствоведении : Всероссийская. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 30-летию фармац. ф-та Ярославской гос. мед. академии, 18-19 дек. 2012 г. – Ярославль, 2012. – С. 235–236. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

24. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості іліденгідразидів 2-(4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Поліщук Н. М., Коржова А. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Materiały IX międzynarodowej nauk.-prakt. konf. «Nauka i inowacja – 2013», 07-15 października 2013 г. – Przemyśl, 2013. – Р. 37–38. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

25. Саліонов В. О. Синтез та фізико-хімічні властивості 5-(тіофен-2-іл)-4-R-3-алкілтіо-4H-1,2,4-тріазолів / Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Materiały IX międzynarodowej nauk.-prakt. konf. «Wykształcenie i nauka bez granic – 2013», 07-15 grudnia 2013 г. – Przemyśl, 2013. – С. 39–40. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

26. Синтез та фізико-хімічні властивості гідразидів 2-4-R-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Федоренко О. С. // Materiały X międzynarodowej vědesco-prakt. konf. «Moderní vymoženosti vědy – 2014», 27 ledna – 05 února 2014 г. – Praha, 2014. – С. 37–39. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

27. Вплив концентрації ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та рН середовища 7,1 на культивування патогенних *M.bovis* за температури 37°C / Саліонов В. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Ткаченко О. А., Зажарський В. В., Давиденко П. О., Білан М. В. // Матеріали за X междунар. науч.-практ. конф. «Найновите научни постижения – 2014», 17-25 марта 2014 г. – София, 2014. – Т. 29. – С. 72–75. (Дисертант приймав участь



у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

28. Саліонов В. О. Дослідження гострої токсичності натрій 2-(5-(тіофен-2-іл)-4-Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, що проявляє актопротекторну дію / Саліонов В. О., Пругло Є. С. // Збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014», 15-16 трав. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 191. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

29. Протигрибкова та протимікробна активність 3-алкілтіо-4-Р-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазолів / Саліонов В. О. // III Регіональна наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених з всеукр. участю «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук», 29 листоп. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 201–202. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

30. Дослідження анагетичної активності похідних 2-(4-Р-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Пругло Є. С., Вовнянко О. І. // Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я», 26-27 берез. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 91–92. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

31. Дослідження анагетичної активності нових похідних 5-(тіофен-2-іл)-(4-Р-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Саліонов В. О., Пругло Є. С. // Збірка тез всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015», 14-15 трав. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 163. (Дисертант приймав участь у виконанні експериментальної частини дослідження, підготовці тез до друку).

## АНОТАЦІЯ

**Саліонов В. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-тієніл-4-(алкіл,-арил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів. – На правах рукопису.**

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

Метою даної роботи був цілеспрямований пошук нових ефективних та малотоксичних біологічно активних сполук серед вперше синтезованих похідних 4-Р-5-(2-тієніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів, дослідження їх фізико-хімічних та біологічних властивостей, встановлення залежності «хімічна будова – фармакологічна дія» та рекомендації щодо подальших випробувань для найбільш перспективних сполук зазначеного ряду.

В результаті проведеного експерименту одержано більше 110 нових сполук – похідних 4-Р-5-(2-тієніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів, будову та індивідуальність яких доведено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

На основі результатів комплексних біологічних та фізико-хімічних випробувань для поглиблених фармакологічних досліджень рекомендовано

натрій 2-((4-метил-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, як потенційний актопротекторний засіб.

**Ключові слова:** синтез, фізико-хімічні, біологічні властивості, похідні 4-*R*-5-(2-тієніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

## АННОТАЦІЯ

**Салионов В. А. Синтез, физико-химические и биологические свойства производных 5-тиенил-4-(алкил,-арил)-1,2,4-триазол-3-тионов. – На правах рукописи.**

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

Целью данной работы был целенаправленный поиск новых эффективных и малотоксичных биологически активных соединений среди впервые синтезированных производных 4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов, исследование их физико-химических и биологических свойств, установление зависимости «химическое строение – фармакологическое действие» и рекомендации относительно доклинических испытаний для наиболее перспективных соединений указанного ряда.

Впервые разработаны препаративные методики синтеза 4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов, для которых проведены квантово-химические расчеты и исследованы УФ-спектры поглощения в разных растворителях, что дало возможность установить наличие тион-тиольной таутомерии, определить реакционные центры исследуемых веществ, а также синтезировать ряд соответствующих *S*-производных.

Впервые разработаны препаративные методики синтеза 3-алкилтио-4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазолов, 2-((4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетамидов, 2-((4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусных кислот, ряда их солей, эфиров, гидразидов, гидразинокарботиоамидов и илиденгидразидов.

Для 2-((4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусных кислот и их солей определены константы ионизации, которые позволили предположить, что данные соединения при их пероральном применении будут более активно всасываться в двенадцатиперстной (рН 5-6) или толстой (рН 8) кишке. Таким образом, для исследуемых соединений при их пероральном применении можно рекомендовать в качестве лекарственной формы желудочно-нерастворимые капсулы.

Впервые исследованы реакции окисления соответствующих 4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов йодом с образованием 1,2-бис(4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)дисульфанов и 3-алкилтио-4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазолов перекисью водорода с образованием 3-(*R*<sub>1</sub>-сульфонил)-4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазолов.

Установлено, что под действием уксусного ангидрида или хлорокиси фосфора 2-((5-(2-тиенил)-2*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)уксусная кислота превращается в 2-(2-тиенил)тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6(5*H*)-он, строение которого подтверждено с помощью рентгеноструктурного анализа.

Впервые разработаны альтернативные методики синтеза 5-(*R*-илиден)-(2-тиенил)тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-6(5*H*)-онов.

Строение и индивидуальность полученных соединений во всех случаях подтверждены комплексом современных физико-химических методов анализа: УФ-спектрофотометрия, ИК-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопия, элементный анализ, хромато-масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, встречный синтез, индивидуальность полученных веществ подтверждена при помощи хроматографических методов.

Для ряда новых 4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов и продуктов их химических превращений изучено острую токсичность, противомикробную, противогрибковую, актопротекторную, анальгетическую, гипогликемическую, антигипоксическую, депримирующую и противотуберкулезную активности.

Установлено, что все исследуемые вещества относятся к 4-му классу токсичности и являются малотоксичными, а их ЛД<sub>50</sub> составляет от 314±55 мг/кг до 3060±420 мг/кг.

На основании результатов комплексных физико-химических и биологических испытаний для дальнейших углубленных фармакологических исследований в качестве потенциального актопротекторного средства рекомендовано натрий 2-((4-метил-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетат, на который разработан и утвержден проект «Методов контроля качества» на субстанцию.

**Ключевые слова:** синтез, физико-химические, биологические свойства, производные 4-*R*-5-(2-тиенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тионов.

## ANNOTATION

**Salionov V. A. Synthesis, physico-chemical and biological properties of derivatives of 5-thienyl-4-(alkyl,-aryl)-1,2,4-triazoles-3-thiones.** – A manuscript.

Thesis for the Degree of PhD in Pharmacy, speciality 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy. – Zaporizhzhya State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhya, 2016.

The aim of this work was a target search of new effective and low-toxic biologically active compounds among synthesized for the first time derivatives of 4-*R*-5-(thiophene-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-tiones, investigation of their physical, chemical and biological properties, identification of a correlation «chemical structure – pharmacological action» and recommendations for preclinical trials on the most promising compounds of a specified range.

As a result of the experiment more than 110 new compounds were received. These are derivatives of 4-*R*-5-(thiophene-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiones for which the

structure and distinction were established with the help of modern physicochemical analysis.

Based on the results of complex physical, chemical and biological tests for the in-depth pharmacological studies sodium 2-((4-methyl-5-(thiophene-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-acetate was recommended as a potential actoprotector.

**Keywords:** synthesis, physicochemical and biological properties, derivatives of 4-*R*-5-(thiophene-2-yl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiones.

### Перелік умовних позначень

- ДМФА – диметилформа́мід;  
ІЧ – інфрачервоний;  
ЛД<sub>50</sub> – середня летальна доза;  
УФ – ультрафіолетовий;  
ЯМР – ядерний магнітний резонанс;  
PASS – Prediction of Activity Spectra for Substances.