

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*На правах рукопису*

**ШЕВЧЕНКО ІННА МИКОЛАЇВНА**

УДК 615.276+615.214.2.547.791.547.831.1.547.792.1

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ  
ВЛАСТИВОСТІ N- І S-ЗАМІЩЕНИХ МОНО-  
І БІЦИКЛІЧНИХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛІВ**

15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Запоріжжя - 1999

Дисертацією є рукопис.  
Робота виконана на кафедрі фармакогнозії  
Запорізького державного медичного університету

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**Доля Віктор Семенович**, Запорізький державний  
медичний університет, завідувач кафедри  
фармакогнозії.

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук,  
професор **Синяк Раїса Степанівна**,  
Запорізький державний медичний університет,  
професор кафедри фармацевтичної хімії;

доктор фармацевтичних наук,  
професор **Петюнін Генадій Павлович**,  
Харківська медична академія  
післядипломної освіти,  
завідувач кафедри клінічної біохімії  
і судово-медичної токсикології.

**Провідна установа:** Українська фармацевтична академія (м. Харків)

Захист відбудеться " 15 " жовтня 1999 р. о 13 годині на засіданні вченої ради К 17.600.01 у  
Запорізькому державному медичному університеті за адресою: 330035, м. Запоріжжя, просп.  
Маяковського, 26.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці університету (330035, м.  
Запоріжжя, просп. Маяковського, 26).

Автореферат розіслано " 9 " вересня 1999 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради К 17.600.01

ДОЦЕНТ

*СТРІЛЕЦЬ Л.М.*

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Похідні 1,2,4-триазолу являються основою для створення високоефективних лікарських засобів. Заміщені 1,2,4-триазолу застосовуються як високоефективні протимікробні та аналептичні лікарські засоби (азоман).

За останні роки на Україні створено новий оригінальний препарат, тіотриазолін, який є похідним 1,2,4-триазолу і застосовується як гепатопротекторний, антиоксидантний і ранозагоючий засіб. Серед похідних 5-тіо-1,2,4-триазолів знайдені також сполуки, які виявляють високу протимікробну, протигрибкову, анальгезуючу, протизапальну, діуретичну та інші види активності.

Дослідження вітчизняних та зарубіжних вчених (Книш Є.Г., Мазур І.А., Цуркан О.О., Добош М. та інші) свідчать про те, що похідні 1,2,4-триазолу перспективний клас біологічно активних сполук. Зацікавленість до глибшого вивчення хімічних, фізико-хімічних та біологічних властивостей 5-тіо-1,2,4-триазолів та їх похідних виросла в останній час у зв'язку з тим, що 3-моно- та 3,4-дизаміщені 5-тіо-1,2,4-триазолів доступні для синтезу, реакційно-здатні і досить перспективні для синтезу біологічно активних сполук.

**Актуальність теми.** Незважаючи на наявність публікацій по розробці методів синтезу, вивченню хімічних та біологічних властивостей 1,2,4-триазолін-5-тіонів, багато питань їх будови, фізико-хімічних та фармакологічних властивостей вивчені недостатньо.

У зв'язку з цим, вивчення хімії, реакційної спроможності та залежності біологічної активності від будови нових похідних 5-тіо-1,2,4-триазолів є актуальним, має теоретичну та практичну значимість і потребує подальшого вивчення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у відповідності з планами проблеми "Фармація" МОЗ України та науково-дослідної роботи Запорізького державного медичного університету (№ державної реєстрації 196U13916, шифр теми ІН 15000596).

**Мета і задачі дослідження.** Основною метою роботи є пошук сполук з протимікробною, протигрибковою, депримуною, діуретичною, анальгезуючою, аналептичною та антиаритмічною активністю серед похідних 5-тіо-1,2,4-триазолів, а також встановлення закономірностей між хімічною будовою і біологічною дією.

Для реалізації запланованої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- дослідити реакції похідних 1,2,4-триазолін-5-тіонів з амінами, галогеналканами, дигалогеналканами, а-галогенкислотами, їх ефірами, та галогенгетероциклами. Розробити препаративні методи синтезу 5-алкілтіо-, 5-гетарилтіо-, 5-карбоксіалкілтіо-, 5-алкоксикарбонілметилтіо-, 5-гідразинокarbonілметилтіо-1,2,4-триазолів і похідних 1,2,4-триазоло(3,4-в)-тіазолів;
- дослідити реакційну здатність 1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтових кислот, їх ефірів і гідразидів;
- на основі квантово-хімічних розрахунків спрогнозувати направлення реакції алкілювання 1,2,4-триазолін-5-тіонів;
- здійснити біологічний скринінг синтезованих сполук і відібрати найбільш перспективні біологічно активні речовини для доклінічних досліджень.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі даних квантово-хімічних розрахунків за методами Парізера-Парра-Попла, спрогнозована направленість реакції алкілювання 1,2,4-триазолін-5-тіонів. Проведено цілеспрямований синтез біологічно активних сполук серед 3-моно- і 3,4-дизаміщених 1,2,4-триазолін-5-тіонів. Методами УФ-, ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії та тонкошарової хроматографії вивчені фізико-хімічні властивості синтезованих сполук. Розроблені препаративні методи синтезу деяких 5-алкілтіо-, 5-карбоксіалкілтіо-, 5-гетарилтіо-1,2,4-триазолів, солей 1,2,4-триазолін-5-тіонів з амінами і похідних 1,2,4-триазоло(3,4-в)-тіазолів.

Вивчена біологічна активність перелічених вище похідних, встановлені деякі закономірності взаємозв'язку біологічної дії та хімічної будови.

**Практичне значення одержаних результатів.** Запропонований в роботі експериментально-теоретичний матеріал свідчить про перспективність пошуку

біологічно-активних речовин серед 3-моно-, 3,4-дизаміщених 1,2,4-триазолін-5-тіонів, похідних 1,2,4-триазоло(3,4-в)-тіазолів.

Результати хімічних досліджень по синтезу похідних 5-тіо-, 5-алкілтіо-, 5-карбоксіалкілтіо-1,2,4-триазолів використовуються при проведенні науково-дослідних робіт на кафедрах органічної і неорганічної хімії, фармакології, гістології, мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету, на кафедрах фармакотерапії і фармакології Української фармацевтичної академії.

Для доклінічного вивчення рекомендована калієва сіль 3-(4-піридил)-1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтової кислоти, яка має високу антиаритмічну активність.

**Особистий внесок здобувача.** Синтезовано 94 сполуки, з яких 80 вперше, вивчена їх реакційна здатність і фізико-хімічні властивості. Встановлені та інтерпретовані квантово-хімічні розрахунки, спектральні характеристики синтезованих сполук. Результати біологічних досліджень дали змогу встановити окремі елементи зв'язку між хімічною будовою та фармакологічною дією. Для доклінічного дослідження з метою створення на його основі нового лікарського засобу рекомендується калієва сіль 3-(4-піридил)-1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтової кислоти, яка має високу антиаритмічну активність і низьку токсичність.

**Апробація дисертації.** Матеріали роботи доповідались і обговорювались на міжнародній науковій конференції "Современные аспекты создания, исследования и апробации лекарственных средств" (Харків, 1995, 1996, 1998; Каунас, 1997), міжрегіональній науково-практичній конференції "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики" (Запоріжжя, 1995, 1997, 1998), науково-практичній конференції, присвяченій 15-річчю фармацевтичного факультету Ярославської державної медичної академії "Состояние и перспективы современного лекарствоведения" (Ярославль, 1997), науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю УкрФА (Харків, 1996).

**Публікації за темою дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 праць, в тому числі 5 статей у фахових виданнях.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 144 сторінках друкарського тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 3 глав власних досліджень, загальних висновків і списку літератури, який включає 200 джерел, серед них 74 іноземних. Робота ілюстрована 20 таблицями, 12 малюнками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### 1. Взаємодія 1,2,4-триазолін-5-тіонів з галогеналканами, дигалогеналканами, галогенгетероциклами і амінами.

Похідні 3-R-5-тіо-1,2,4-триазолу теоретично можуть існувати в п'яти таутомерних формах. За даними літературних джерел відомо, що в твердому стані у нейтральних, лужних і кислих розчинах 3-R-5-тіо-1,2,4-триазолу існують переважно в формі тіонів.

Таким чином, теоретично алкілювання 3-R-1,2,4-триазолін-5-тіонів може проходити як по атому азоту, так і по атому сірки з утворенням п'яти індивідуальних сполук або їх суміші.

Для вирішення питання про напрям реакції алкілювання 1,2,4-триазолін-5-тіонів нами проведені квантово-механічні розрахунки молекули 5-тіо-1,2,4-триазолу і його таутомерної форми в рамках р-електронного наближення (метод Парізера-Парра-Попла (ППП)).

Розрахунки показують, що енергетично більш вигідною являється молекула 5-тіо-1,2,4-триазолу.

Найбільша електронна густина знаходиться на атомі сірки (-0,363) 1,2,4-триазолін-5-тіону. Атоми азоту N1, N2 і N4 мають більш низьку електронну густину.

Тому алкілювання 1,2,4-триазолін-5-тіонів проходить по більш електронегативному атому сірки з утворенням відповідних S-алкілпохідних.

Алкілювання 3-н-пропіл-1,2,4-триазолін-5-тіону проводилось в нейтральному, або лужному середовищі галогеналканами (н-бутильодид, н-амілійодид, ізоамілійодид, н-гексилбромід, н-октилбромід, н-нонілбромід, н-децилхлорид, бензилбромід).

У випадку, якщо реакція проводилась в нейтральному середовищі, реакційну суміш нейтралізували водним розчином натрію гідрокарбонату, розчинник випарюють. Вихід продуктів реакції складає 40 - 85% (схема 1).

Схема 1

В ІЧ-спектрах сполук відсутні смуги поглинання, характерні для коливань тіонної групи ( $1400 - 1300 \text{ см}^{-1}$ ) і присутні смуги коливань NH-групи в межах  $3300 - 3200 \text{ см}^{-1}$ .

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена за допомогою тонкошарової хроматографії.

З метою пошуку біологічно активних сполук нами вивчена реакція похідних 1,2,4-триазолін-5-тіону з диброметаном.

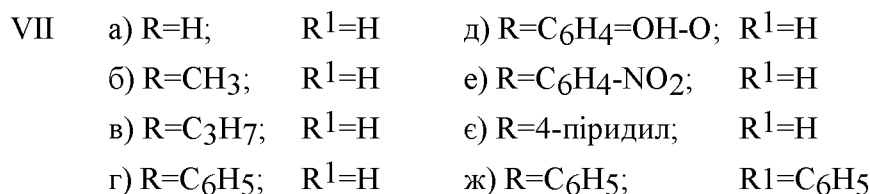
Як відомо, теоретично реакція 1,2,4-триазолін-5-тіонів з диброметаном може проходити неоднозначно з утворенням індивідуальних 1,2,4-триазоло-(2,3-в)-, 1,2,4-триазоло-(3,4-в)-тіазолінів, б-брометилтіо-1,2,4-триазолів та 1,2-ди-(1,2,4-триазолілтіо)-етанів або суміші цих сполук.

При проведенні нами реакції 3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіона з диброметаном в лужному середовищі як основний продукт реакції виділено 1,2-ди-(3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіо)-етан.

При проведенні реакції з диброметаном в нейтральному середовищі нами як кінцевий продукт реакції також виділено 1,2-ди-(1,2,4-триазоліл)-5-тіетани (схема 2).

Індивідуальність сполук 1,2-ди-(1,2,4-триазоліл)-5-тіетанів підтверджувалась нами за допомогою тонкошарової хроматографії, а їх будова – за допомогою ІЧ-спектроскопії і мас-спектрометрії.

Схема 2



Похідні піридину, хіноліну, акридину, пурину знаходять широке застосування в медичній практиці як протимікробні, протигрибкові, протималярійні, анальгетичні та протизапальні засоби.

В останній час серед похідних 1,2,4-триазолу знайдені речовини, які проявляють високу аналептичну, нейролептичну, діуретичну, анальгезуючу та противірусну активність.

Тому поєднання в одній молекулі похідних хіноліну, акридину, пурину з похідними 1,2,4-триазолу має теоретичний та практичний інтерес.

Нами взаємодією 1,2,4-триазолін-5-тіонів з 2-хлорхіноліном, 5-нітро-8-хлорхіноліном, 9-хлоракридином, 2-метил-9-хлоракридином, 2-етокси-6-нітро-9-хлоракридином, 2-хлорбензімідазолом, 2,6-дихлор-7-метилпурином отримані 5-гетерилтіо-1,2,4-триазоли (2.27 - 2.50) (схема 3).

V	a) R=o-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=хіноліл-2	X=Cl, Br
	б) R=CH <sub>3</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=5-нітрохіноліл-8	
	в) R=H; R <sup>1</sup> =H;	Het=акридиніл-9	
	г) R=CH <sub>3</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=акридиніл-9	
	д) R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=акридиніл-9	
	е) R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=акридиніл-9	
	є) R=o-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=акридиніл-9	
	ж) R=n-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;	R <sup>1</sup> =H; Het=акридиніл-9	
	з) R=4-піридил; R <sup>1</sup> =H;	Het=акридиніл-9	
	і) R=CH <sub>3</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=2-метилакридиніл-9	
	к) R=H-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=2-метилакридиніл-9	
	л) R=n-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;	R <sup>1</sup> =H; Het=2-метилакридиніл-9	
	м) R=4-піридил; R <sup>1</sup> =H;	Het=2-метилакридиніл-9	
	н) R=H-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=2-етокси-6-нітроакридиніл-9	
	о) R=o-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=2-етокси-6-нітроакридиніл-9	
	п) R=n-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;	R <sup>1</sup> =H; Het=2-етокси-6-нітроакридиніл-9	
	р) R=4-піридил; R <sup>1</sup> =H;	Het=2-етокси-6-нітроакридиніл-9	
	с) R=H; R <sup>1</sup> =H;	Het=бензімідазоліл-2	
	т) R=CH <sub>3</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=бензімідазоліл-2	
	у) R=n-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ;	R <sup>1</sup> =H; Het=бензімідазоліл-2	
	ф) R=H; R <sup>1</sup> =H;	Het=2-хлол-7-метил-пуриніл-6	
	х) R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=2-хлол-7-метил-пуриніл-6	
	ц) R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ; R <sup>1</sup> =H;	Het=2-хлол-7-метил-пуриніл-6	
	ч) R=4-піридил; R <sup>1</sup> =C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ;	Het=2-хлол-7-метил-пуриніл-6	

Як органічний розчинник використовують етанол, або диметилформамід.

Будова 5-гетерилтіо-1,2,4-триазолів підтверджена за допомогою ІЧ-спектроскопії.

Комплекси 1,2,4-триазолін-5-тіонів з металами і амінами проявляють високу біологічну активність.

Враховуючи цей факт, нами з метою пошуку біологічно активних речовин синтезовано ряд сполук 1,2,4-триазолін-5-тіонів з амінами.

Реакція проводилась в етанолі при нетривалому нагріванні суміші вихідних речовин (схема 4).

VI	a) R=H; X=N(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub>	ж) R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ; X=морфолін
	б) R=H; X=морфолін	з) R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ; X=бензиламін
	в) R=CH <sub>3</sub> ; X=NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	і) R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ; X=морфолін
	г) R=CH <sub>3</sub> ; X=NH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub>	к) R=4-піридил; X=NH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub>
	д) R=CH <sub>3</sub> ; X=морфолін	л) R=4-піридил; X=піперазин
	е) R=CH <sub>3</sub> ; X=бензиламін	м) R=4-піридил; X=морфолін
	є) R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ; X=піперазин	н) R=4-піридил; X=бензиламін

Синтезовані нами речовини нестійкі і в водних розчинах поступово розкладаються з виділенням вихідних 1,2,4-триазолін-5-тіонів, вони також розкладаються під дією органічних і мінеральних кислот.

## 2. Синтез 5-карбоксіалкілтіо-1,2,4-триазолів та їх похідних

В останній час опубліковано ряд праць, присвячених синтезу і біологічній активності 5-карбоксіалкілтіо-1,2,4-триазолів і їх похідних.

Дані в наведених працях свідчать, що 5-карбоксіалкілтіо-1,2,4-триазоли мають ряд цінних біологічних властивостей і знаходять застосування в медичній практиці як ранозагоючі, гепатопротекторні і інші засоби.

Виходячи з цього, нами продовжена робота по пошуку біологічно активних речовин серед 5-карбоксіалкілтіо-1,2,4-триазолів і їх похідних.

Як відомо, алкілювання 1,2,4-триазолін-5-тіонів проходить по більш електронегативному атому сірки з утворенням відповідних S-похідних.

При проведенні реакції 1,2,4-триазолін-5-тіонів з хлор(бром)оцтовою,  $\alpha$ -бромпропіоною,  $\alpha$ -броммасляною,  $\alpha$ -бромвалеріаною кислотами утворюються галогенводневі кислоти 5-карбоксіалкілтіо-1,2,4-триазолів. Відповідні кислоти отримують після додавання в реакційну суміш еквівалентної кількості натрію ацетату (схема 5).

Схема 5

ВІІа) R=H;	R <sup>1</sup> =H;	R <sup>2</sup> =CH <sub>2</sub> COOH	X=Cl, Br
б) R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -н;	R <sup>1</sup> =H;	R <sup>2</sup> =CH <sub>2</sub> COOH	
в) R=C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -н;	R <sup>1</sup> =H;	R <sup>2</sup> =CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )COOH	
г) R=CH <sub>3</sub> ;	R <sup>1</sup> =CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> ;	R <sup>2</sup> =CH <sub>2</sub> COOH	
д) R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NO <sub>2</sub> ;	R <sup>1</sup> =H;	R <sup>2</sup> =CH <sub>2</sub> COOH	
е) R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NO <sub>2</sub> ;	R <sup>1</sup> =H;	R <sup>2</sup> =C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> COOH	
є) R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NO <sub>2</sub> ;	R <sup>1</sup> =H;	R <sup>2</sup> =CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )COOH	
ж) R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NO <sub>2</sub> ;		R <sup>1</sup> =H; R <sup>2</sup> =CH(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )COOH	
з) R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NO <sub>2</sub> ;	R <sup>1</sup> =H;	R <sup>2</sup> =CH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )COOH	
і) R=C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NO <sub>2</sub> ;	R <sup>1</sup> =H;	R <sup>2</sup> =CH(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )COOH	

Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена нами за допомогою тонкошарової хроматографії, а їх будова - спектрально.

ІЧ-спектри сполук характеризуються наявністю двох смуг поглинання, характерних для карбокси-груп.

Серед ефірів 1,2,4-триазоліл-5-а-меркаптокарбонових кислот знайдені сполуки, які проявляють високу біологічну активність. Тому зрозуміла зацікавленість вчених до синтезу цих сполук і їх похідних.

Ефіри 1,2,4-триазоліл-5-а-меркаптооцтових кислот синтезовані нами двома методами: етерифікацією відповідних кислот і взаємодією 1,2,4-триазолін-5-тіонів з ефірами галогеноцтових кислот (схема 6).

Як відомо, гідразиди карбонових кислот і їх похідні знаходять застосування для лікування туберкульозу, вірусних інфекцій і інших захворювань.

Тому нами для подальшого біологічного вивчення синтезовано гідразид 3-метил-4-аліл-5-меркаптооцтової кислоти (схема 6).

В ІЧ-спектрі цієї сполуки присутня смуга поглинання, яка характерна для карбонільної групи (1670 см<sup>-1</sup>), а також широка смуга поглинання NH-NH<sub>2</sub> -групи (3400 см<sup>-1</sup>).

Нами для біологічних досліджень синтезовані солі 1,2,4-триазоліл-5-а-меркаптооцтових кислот як з неорганічними, так і органічними основами.

Схема 6

- IX а)  $R=n-C_3H_7$ ;  $R^1=H$ ;  $R^2=C_2H_5$   
 б)  $R=4$ -піридил;  $R^1=H$ ;  $R^2=C_3H_7$   
 в)  $R=4$ -піридил;  $R^1=H$ ;  $R^2=C_4H_9$   
 г)  $R=CH_3$ ;  $R^1=CH_2-CH=CH_2$ ;  $R^2=C_3H_7$   
 д)  $R=4$ -піридил;  $R^1=H$ ;  $R^2=C_4H_9$
- X а)  $R=CH_3$ ;  $R^1=CH_2-CH=CH_2$ ;  $R^2=C_6H_4NO_2-n$   
 б)  $R=4$ -піридил;  $R^1=C_6H_5$ ;  $R^2=C_6H_5$   
 в)  $R=4$ -піридил;  $R^1=C_6H_5$ ;  $R^2=C_6H_4OH-o$   
 г)  $R=4$ -піридил;  $R^1=C_6H_5$ ;  $R^2=C_6H_4Br-n$   
 д)  $R=4$ -піридил;  $R^1=C_6H_5$ ;  $R^2=C_6H_4NO_2-m$   
 е)  $R=4$ -піридил;  $R^1=C_6H_5$ ;  $R^2=C_8H_4OCH_3-o$   
 є)  $R=4$ -піридил;  $R^1=C_6H_5$ ;  $R^2=C_6H_4OCH_3-m$   
 ж)  $R=4$ -піридил;  $R^1=C_6H_5$ ;  $R^2=C_6H_4N(CH_3)_2-n$   
 з)  $R=4$ -піридил;  $R^1=C_6H_5$ ;  $R^2=C_6H_3NO_2-2-Br-5$   
 і)  $R=4$ -піридил;  $R^1=C_6H_5$ ;  $R^2=C_6H_3OH-2-Br-5$   
 к)  $R=4$ -піридил;  $R^1=C_6H_5$ ;  $R^2=C_6H_3Cl_2-2,4$

Амонійні, натрієві і калієві солі 1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтових кислот синтезовані нами взаємодією відповідних кислот з амоніаком, натрію або калію гідроксиду в водяному середовищі з подальшим випарюванням розчинника (схема 7).

Кальцієві солі синтезовані нами взаємодією відповідних кислот і кальцію карбонату при нагріванні у воді.

Магнієві солі синтезовані нами взаємодією відповідних кислот і магнію оксиду при кип'ятінні на протязі 5 годин до повного розчину осаду магнію оксиду.

Схема 7

- XI а)  $R=n-C_3H_7$ ;  $R^1=H$ ;  $X=NH_4$  г)  $R=4$ -піридил;  $R^1=H$ ;  $X=K^+$   
 б)  $R=n-C_3H_7$ ;  $R^1=H$ ;  $X=Na^+$  д)  $R=CH_3$ ;  $R^1=CH_2-CH=CH_2$ ;  $X=Na^+$   
 в)  $R=4$ -піридил;  $R^1=H$ ;  $X=Na^+$
- XII а)  $R=4$ -піридил;  $R^1=H$ ;  $X=Ca^{2+}$  г)  $R=CH_3$ ;  $R^1=CH_2-CH=CH_2$ ;  $X=Mg^{2+}$   
 б)  $R=4$ -піридил;  $R^1=H$ ;  $X=Mg^{2+}$  д)  $R=CH_3$ ;  $R^1=CH_2-CH=CH_2$ ;  $X=Ca^{2+}$   
 в)  $R=CH_3$ ;  $R^1=CH_2-CH=CH_2$ ;  $X=Cu^{2+}$
- XIII а)  $R=CH_3$ ;  $R^1=CH_2-CH=CH_2$ ;  $X=H_2$

Мідна сіль 3-метил-4-аліл-триазоліл-5-меркаптооцтової кислоти синтезована нами при взаємодії натрієвої солі цієї ж кислоти з еквівалентною кількістю міді сульфату в водяному середовищі (схема 7).

Морфолінієва сіль 3-метил-4-аліл-5-меркаптооцтової кислоти отримана при нагріванні кислоти з морфоліном в середовищі етанолу.

В ІЧ-спектрах сполук знайдені смуги поглинання карбоксилат-іону ( $1780-1750\text{ см}^{-1}$ ), групи NH ( $3500-3400\text{ см}^{-1}$ ).

З літературних джерел відомо, що іліденгідразида карбонових кислот знаходять застосування в синтетичній і аналітичній хімії, а також в техніці як ініціатори полімеризації, пластифікатори і стабілізатори полімерів.

В зв'язку з цим було доцільним синтезувати іліденгідразида 1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтових кислот і вивчити їх біологічну активність.



Іліденгідразиди 1,2,4-триазоліл-5-а-меркаптооцтових кислот синтезовані нами взаємодією гідразидів 1,2,4-триазоліл-5-а-меркаптооцтових кислот з бензальдегідом і його похідними в етанолі (схема 7).

Індивідуальність сполук підтверджена за допомогою тонкошарової хроматографії.

В ІЧ-спектрах іліденгідразидів 1,2,4-триазоліл-5-а-меркаптооцтових кислот наявні смуги поглинання груп  $\nu_{\text{C=O}}$  1720-1700  $\text{cm}^{-1}$  і груп  $\nu_{\text{NH}}$  – 3500 – 3450  $\text{cm}^{-1}$ .

Як відомо, 2-іліден-1,2,4-триазоло-(3,4-в)-тіазол-3(2H)-они проявляють високу біологічну активність. Продовжуючи пошук біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-триазоліл-5-тіонів, їх S-заміщених і конденсованих систем на основі 1,2,4-триазолу ми синтезували ряд нових похідних 2-іліден-1,2,4-триазоло-(3,4-в)-тіазол-3(2H)-онів.

Нами реакцією 1,2,4-триазоліл-5-меркаптокарбонових кислот з бензальдегідом, ізатином і його похідними, а також коричним альдегідом в середовищі оцтовий ангідрид-оцтова кислота, 1:4 синтезовані 2-іліден-1,2,4-триазоло(3,4-в)-тіазол-3(2H)-они (схема 8).

В ІЧ-спектрах цих сполук знайдені смуги поглинання, характерні для СО-групи (1725-1690  $\text{cm}^{-1}$ ).

Схема 8

- XIV а) R=4-піридил;  $R^1=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$   
 б) R=4-піридил;  $R^1=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$   
 в) R=4-піридил;  $R^1=\text{ортометоксибензіліден}$   
 г) R=4-піридил;  $R^1=\text{параметоксибензіліден}$   
 д) R=4-піридил;  $R^1=\text{парадиметиламінобензіліден}$   
 е) R=4-піридил;  $R^1=\text{парадиетиламінобензіліден}$
- XV а) R=CH<sub>3</sub>;  $R^1=5\text{-нітроізатиніліден}$   
 б) R=4-піридил;  $R^1=5\text{-бромізатиніліден}$   
 в) R=4-піридил;  $R^1=5\text{-нітроізатиніліден}$   
 г) R=4-піридил;  $R^1=1\text{-}(2\text{-брометил})\text{-}5\text{-метилізатиніліден}$   
 д) R=4-піридил;  $R^1=1\text{-ацетилізатиніліден}$   
 е) R=4-піридил;  $R^1=1\text{-амінокарбоксиметилізатиніліден}$   
 є) R=4-піридил;  $R^1=1\text{-бензіліденізатиніліден}$

### 3. Біологічна активність синтезованих сполук

З метою пошуку біологічно активних сполук, більшість (94) синтезованих сполук було передано на біологічні випробування.

Протимікробні та протигрибкові властивості вивчались на кафедрі мікробіології та вірусології ЗДМУ (зав. каф. проф. Седов В.І.); гостра токсичність, протизапальна, анальгетична, діуретична, аналептична і антиоксидантна дія вивчались на кафедрі фармакотерапії з клінічною фармакологією Української фармацевтичної академії (зав. каф. проф. Самура Б.А.); антиаритмічна активність вивчалась на кафедрі фармакології Української фармацевтичної академії (зав. каф. проф. Дрогозов С.М.); хронічна токсичність вивчалась на кафедрі гістології ЗДМУ (зав. каф. проф. Сирцов В.К.). При цьому встановлено, що синтезовані нами сполуки відносяться до мало або помірно токсичних речовин, які проявляють протимікробну, протигрибкову, депримуєчу, протизапальну, анальгетичну, діуретичну, антидіуретичну, антиоксидантну, аналептичну та антиаритмічну дію (таблиця).

Таблиця

№ п/п	Вид активності	Кількість вивчених	Кількість сполук, що перевищують	Кількість сполук, що мають	Еталон порівняння
-------	----------------	--------------------	----------------------------------	----------------------------	-------------------

		х сполук	ть еталон	помірну дію	
1	протимікроб на	94	6	88	етакриди ну лактат
2	депримуюча	36	13	20	аміназин
3	протизапаль на	39	10	21	вольтаре н
4	анальгетичн а	39	13	18	анальгін
5	діуретична антидіуретич на	36	3 5	17 5	гіпотіази д адіурекри н
6	антиоксидант на	7	4	3	токофер ол
7	аналептична	21	1	13	кофеїн-бен зоат натрію
8	антиаритміч на	3	1	2	новокаїна мід

#### Біологічна активність синтезованих сполук

Примітка: для 68 сполук вивчено ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub>, ЛД<sub>84</sub>.

Аналіз даних фармакологічної активності синтезованих речовин дозволив встановити деякі закономірності взаємозв'язку між хімічною будовою та гострою токсичністю, протимікробною, протигрибковою, депримуючою, діуретичною, анальгетичною, антиоксидантною та аналептичною дією.

Для доклінічних випробувань рекомендована калієва сіль 3-(4-піридил)-1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтової кислоти, яка проявляє високу антиаритмічну активність, мало токсична, розчинна у воді та доступна для синтезу.

#### ВИСНОВКИ:

1. За допомогою квантово-механічних розрахунків молекули 1,2,4-триазолін-5-тіону по методу Парізера-Парра-Попла обгрунтована направленість реакції алкілювання 1,2,4-триазолін-5-тіонів алкілюючими агентами.

2. Розроблені препаративні методи синтезу S-заміщених 1,2,4-триазолін-5-тіонів. Методами УФ-, ІЧ-спектроскопії та мас-спектрометрії підтверджена будова синтезованих сполук.

3. Взаємодією 1,2,4-триазолін-5-тіонів з галогеналканами і дигалогеналканами синтезовано ряд похідних 5-алкілтіо-1,2,4-триазолін-5-тіоетанів. Встановлено, в лужному або нейтральному середовищах реакція з диброметаном проходить з утворенням переважно 1,2-ди-(1,2,4-триазоліл)-5-тіоетанів.

4. З метою пошуку біологічно активних сполук вивчена реакція 1,2,4-триазолін-5-тіонів з галогенгетероциклами та амінами. При цьому синтезовано ряд 5-гетарилтіо-1,2,4-тіазолів і комплексних сполук 1,2,4-триазолін-5-тіонів з амінами.

5. Здійснено синтез 1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтових кислот, їх ефірів і гідразидів. Конденсацією останніх з альдегідами отримані відповідні іліденгідразиди.

6. Реакцією 1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтових кислот з альдегідами в середовищі оцтовий ангідрид-оцтова кислота, 1:4, отримано ряд 2-іліден-1,2,4-триазоло(3,4-в)-тіазол-3(2н)онів.

7. В ході досліджень синтезовано 94 сполуки, з яких 80 вперше. Будова отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-спектроскопії та мас-спектрометрії, а їх індивідуальність хроматографічно.

8. Із 94 вивчених сполук нами встановлено:

- для 6 (6 %) висока протимікробна і протигрибкова активність;
- депримуєча активність для 13 (11 %) сполук;
- протизапальна активність для 10 (10 %) сполук;
- анальгетична активність для 13 (11 %) сполук;
- діуретична активність для 3 (3 %) сполук;
- антидіуретична активність для 5 (5 %) сполук;
- антиоксидантна активність для 4 (4 %) сполук;
- аналептична активність для 1 (1 %) сполук

Для 68 сполук вивчена ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub>, ЛД<sub>84</sub>. Всі вивчені сполуки помірно або малотоксичні, їх ЛД<sub>50</sub> знаходиться в межах (1100-82,7 мг/кг).

9. Встановлені деякі закономірності взаємозв'язку між хімічною будовою, гострою токсичністю, протимікробною, протигрибковою, депримуєчою, протизапальною, діуретичною і анальгетичною активністю.

10. Для доклінічного дослідження рекомендовано калієву сіль 3-(4-піридил)-1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтової кислоти, яка проявляє високу антиаритмічну активність, є низькотоксичною, водорозчинною, доступною для синтезу. Ця сполука включена в план досліджень кафедри фармакології Української фармацевтичної академії і Запорізького державного медичного університету. Для цієї сполуки вивчені окремі аспекти хронічної токсичності.

### **Список опублікованих праць за темою дисертації**

1. Влияние острой токсичности тиозамещенных солей 1,2,4-триазола на иммунную систему крыс / Сырцов В.К., Потоцкая Е.И., Криворучко Е.Г. ... Шевченко И.Н. и др. // Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики: Зб. наук. ст. - Запоріжжя, 1997. - Вип.1. - С. 256-259.

2. Влияние хронической токсичности тиозамещенных солей 1,2,4-триазола на иммунную систему крыс разных возрастных периодов / Сырцов В.К., Потоцкая Е.И., Криворучко Е.Г. ... Шевченко И.Н. и др. // Актуальні питання фармац. та мед. науки і практики: Зб. наук. ст. - Запоріжжя, 1997. - Вип.1. - С. 259-263.

3. Шевченко И.Н. Синтез и биологическая активность 2-изатини-лиден-1,2,4-триазоло-(3,4)-тиазол-3-(2Н)-онов // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. ст. - Запоріжжя, 1997. - Вип. 2, Т.І. - С. 101-104.

4. Синтез та вивчення біологічної активності солей 1,2,4-триазолін-5-тіонів / Панасенко О.І., Шевченко І.М., Самура Б.А. и др. // Фармац. журнал. -1998 р. - № 6. - С. 57-60.

5. Пошук біологічно активних речовин в ряду похідних 5-гетарилтіо-1,2,4-триазолів / Панасенко О.І., Книш Є.Г., Доля В.С., Шевченко І.М. та ін. // Вісник фармації. - 1998. - № 2(18). - С. 21-25.

6. Синтез и биологическая активность S-замещенных 3-п-пропил-1,2,4-триазолил-5-тиона / Панасенко А.И., Кныш Е.Г., Самура Б.А., Шевченко И.Н. // Лекарства-человеку :Межд. сб. науч. трудов по созданию и апробации новых лекарств. средств. - X., 1996. - Т.1. - С. 214-223.

7. Борисенко О.В., Шевченко І.М., Постригань О.І. Синтез, властивості та біологічна активність похідних 4-аміно- та 5-тіо-1,2,4-триазолу // Сб. науч. тр. молодых ученых и медиков-специалистов ЗГИУВ и ЗГМУ. - Запорожье, 1996. - С. 85.

8. Пошук біологічно-активних сполук серед похідних 5-тіо-4-аміно- та 4-аміно-5-тіо-1,2,4-триазолу / Панасенко О.І., Книш Є.Г., Доля В.С. ... Шевченко І.М. та ін. // Матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 75 річчю УкрФА. - X., 1996. - С. 62.

9. Синтез, свойства и биологическая активность 5-тио и 4-амино-замещенных 1,2,4-триазола / Панасенко А.И., Самура Б.А., Борисенко О.В., Шевченко И.Н. // Состояние и перспективы современного лекарствоведения: Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 15-летию фарм. ф-та Яросл. Гос. Мед. Акад. - Ярославль, 1997. - С. 75.

10. Первичная оценка фармакологической активности замещенных 1,2,4-триазола // Мути И.Н., Титов И.А., Шикова В.В. ... Шевченко И.Н. // Лекарства-человеку: Межд. сб. мат. по созданию и апробации новых лекарств. средств. - Каунас, 1997. - Т.5. - С. 286-294.

11. Противовоспалительная активность замещенных 1,2,4-триазола/ Муляр А.Г., Мутин И.Н., Титов И.А. ... Шевченко И.Н. и др. // Лекарства-человеку: Межд. сб. науч. тр. V науч.-пр. конф. по созданию и апробации новых лекарств. средств. - Каунас., 1997. - Т.5. - С. 264-268.

12. Взаимодействие замещенных 1,2,4-триазола с барбитуратами / Мутин И.Н., Титов И.А., Шикова В.В., ... Шевченко И.Н. и др. // Там же. - С. 273-277.

13. Биологическая активность некоторых S-замещенных 1,2,4-триазолил-5-тиона / Панасенко А. И., Шевченко И. Н., Верба А. В. и др. // Человек и его здоровье :Сб. научн. работ. - Курск, 1998. - Вып.1.- С. 225-257.

14. Влияние производных триазола на агрессивность поведения животных / Бакуменко М.Г., Мутин И.Н., Шикова В.В. ... Шевченко И.Н. и др. // Лекарства-человеку: Междунар. сб. науч. тр. VI науч.-практ конф. по созданию и апробации новых лекарств. средств. - X., 1998. - С. 7-9.

15. Диуретическая активность конденсированных производных триазола / Шикова В.В., Мутин И.И., Тарусина Е.В., Панасенко А.И. // Лекарства-человеку: Межд. сб. науч. тр. VI науч. конф. по созданию и апробации новых лекарств. средств. - X., 1998. - Т.2. - С. 242.

Шевченко І.М. "Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості N- і S-заміщених моно- і біциклічних азагетероциклів". - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук по спеціальності 15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія. - Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 1999.

Розроблені препаративні методи синтезу похідних 5-тіо-, 5-карбоксіалкілтіо-, 5-гетерилтіо-, 1,2,4-триазоло(3,4-в)-тіазол-3(2H)-онів. Одержано 94 сполуки, з яких 80 неописаних раніше в літературі. На основі квантово-механічних розрахунків за методом Парізера-Парра-Попла спрогнозована направленість реакції алкілювання 1,2,4-триазолін-5-тіонів. Проведено цілеспрямований синтез біологічно активних сполук серед 3-моно- і 3,4-дизаміщених 1,2,4-триазолін-5-тіонів. Структура синтезованих сполук підтверджена зустрічним синтезом, даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-спектроскопією, мас-спектрометрією, а їх індивідуальність - методами тонкошарової хроматографії.

Для доклінічних досліджень рекомендована калієва сіль 3-(4-піридил)-1,2,4-триазоліл-5-меркаптооцтової кислоти, яка проявляє високу антиаритмічну дію.

Ключові слова: синтез, 5-тіо-1,2,4-триазол, 1,2,4-триазоло(3,4-в)-тіазол, алкілювання, спектральні характеристики, фармакологічні дослідження.

Шевченко И.Н. "Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных моно- и бициклических азагетероциклов". - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02. - фармацевтическая химия и фармакогнозия. - Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, 1999.

Несмотря на наличие публикаций по разработке методов синтеза, изучению химических и биологических свойств 1,2,4-триазолин-5-тионов, многие вопросы их строения, физико-химических и фармакологических свойств изучены недостаточно.

В связи с этим, изучение химии, реакционной способности и зависимости биологической активности от строения новых производных 5-тио-1,2,4-триазолов является актуальным, имеет теоретическое и практическое значение и нуждается в дальнейшем изучении.

Основной целью работы является поиск соединений с противомикробной, противогрибковой, депримирующей, диуретической, анальгетической, аналептической и антиаритмической активностью среди производных 5-тио-1,2,4-триазолов, а также установление зависимости между химическим строением и биологическим действием.

На основании данных квантово-механических расчетов методом Паризера-Парра-Попла, спрогнозировано направление реакции алкилирования 1,2,4-триазолин-5-тионов. Проведен целенаправленный синтез биологично-активных соединений среди производных 3-моно-, 3,4-дизамещенных 1,2,4-триазолин-5-тионов и 1,2,4-триазоло(3,4-в)-тиазолов. Методами УФ-,

ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и тонкослойной хроматографии изучены физико-химические свойства синтезированных соединений. Разработаны препаративные методы синтеза некоторых 5-алкилтио-, 5-карбоксииалкилтио-, 5-гетерилтио-1,2,4-триазолов и солей 1,2,4-триазолин-5-тионов с аминами и производных 1,2,4-триазоло(3,4-в)-тиазолов.

Изучена биологическая активность перечисленных выше производных, установлена некоторая зависимость взаимосвязи биологического действия и химического строения.

Синтезировано 94 соединения, из которых 80 впервые, изучена их реакционная способность и физико-химические свойства. Для доклинического изучения, с целью создания на его основе нового лекарственного препарата, рекомендована калиевая соль 3-(4-пиридил)-1,2,4-триазолил-5-меркаптоуксусной кислоты, которая проявляет высокую антиаритмическую активность и низкую токсичность.

Ключевые слова: синтез, 5-тио-1,2,4-триазол, 1,2,4-триазоло(3,4-в)-тиазол, алкилирование, спектральные характеристики, фармакологические исследования.

Shevchenko I.N. "Synthesis, physical-chemical and biological properties of N- and S-substituted mono- and bicyclic azaheterocycles". - Manuscript.

Dissertation for the scientific degree of candidate of pharmacy in speciality 15.00.02 - pharmaceutical chemistry and pharmacognosy, Zaporozhye State Medical University, Zaporozhye, 1999.

Preparative methods for synthesis of 5-thio-, 5-carboxyalthio-, 1,2,4-triazol(3,4-b)-thiasole-3(2M)-onov derivatives have been worked out. We have got 80 (non-informed in literature previously) compounds on the basis of quantum-chemical estimates by Parizer-Parral-Paple method and prognosticated the direction of 1,2,4-triazoline-5-thiones alkylation reaction. The purposeful synthesis of biologically active compounds among 3-mono- and 3,4-disubstituted 1,2,4-triazoline-5-thiones have been performed. The structure of the synthesized compounds was confirmed by counter syntheses, elemental analyses data, UV-, IR-spectroscopy, mass spectrometry and their individuality - by thin layer chromatography methods. Potassium salt 3-(4-pyridil)-1,2,4-triazolil-5-mercaptoacetic acid having a high antiarrhythmia activity was recommended for preclinical investigation.

Key words: synthesis, 5-thio-1,2,4-triazol, 1,2,4-triazol(3,4-b)-thiazole, alkylation, spectral characteristics, pharmacological studies.