

лежно від способів висушування, має погану плинність, про що свідчать результати дослідження плинності, кута природного укусу та результати густини й ущільненості (дані ущільненості 0,30–0,37 г/мл знаходяться в межах 0,29–0,37 г/мл, що характерно для субстанцій з поганою плинністю).

Проте якщо порівняти субстанції, то можна зробити висновки, що дещо кращі результати має субстанція, висушена у вакуум-сушильній шафі, а дещо гірші — субстанція, одержана методом ліофільної сушки. Результати дослідження були враховані при виборі способу висушування рідкої витяжки для одержання порошкоподібної субстанції з метою створення на її основі лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башура О. Г. Розробка складу і технології таблетованої форми з листя каштану кінського / О. Г. Башура, І. Г. Пересадько, Н. П. Половко // Вісник фармації. — 2005. — № 3 (43). — С. 9–12.
2. Бочарова И. А. Влияние технологических свойств компонентов при прямом прессовании таблеток / И. А. Бочарова, М. В. Штейнгарт // Фармаком. — 2003. — № 4. — С. 80–83.
3. Вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей порошоків, які володіють кардіотонічною дією / І. В. Ковалевська, О. А. Рубан, В. І. Чуєшов [та ін.] // Запорозький медичний журнал. — 2008. — № 3. — С. 124–127.
4. Антивирусные препараты растительного происхождения и перспективы создания отечественных лекарственных средств на их основе / Т. В. Крутских, С. Л. Рыбалко, Т. Н. Бикбулатова [и др.] // Український вісник психоневрології. — 2006. — Т. 14, вип. 2. — С. 97–100.
5. Pišek R. Macroscopic physical properties of powders and granules / R. Pišek // Farm. vestn. — 2003. — Vol. 54, Spec. Issue. — P. 327–328.

REFERENCES

1. Bashura O.G., Peresadko I.G., Polovko N.P. Development of structure and technology of the tablet form of horse chestnut leaves. *Vistnyk farmatsii* 2005; 3 (43): 9-12.
2. Bocharova I.A., Shteingart M.V. The impact of technological properties of the components in direct compression tablets. *Farmakom* 2003; 4: 80-83.
3. Kovalevskaya I.V., Ruban O.A., Chueshov V.I., Saiko I.V. The study of physical and chemical properties of powders and farmacotechnologic powders, which possess cardiostimulatory action. *Zaporozhskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; 3: 124-127.
4. Krutskikh T.V., Rybalko S.L., Bikulatova T.N., Shalamay A.S. Antiviral drugs of plant origin and the prospects for the creation of domestic drugs based on them. *Ukr. visnyk psikhonevrologii* 2006; 2: 97-100.
5. Pišek R. Macroscopic physical properties of powders and granules. *Farm. vestn* 2003; 54: 327-328.

Надійшла 1.04.2015

Рецензент доц. Н. С. Фізюр

УДК 547.792'292.03/04.057

А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Т. О. Самура

СИНТЕЗ І ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-((4-(R-АМІНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н- 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

УДК 547.792'292.03/04.057

А. А. Сафонов, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш, Т. А. Самура

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-((4-(R-АМИНО)-5-(ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИО)АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

Запорозький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

Первый этап создания нового препарата — синтез нового перспективного соединения и изучение его физико-химических свойств. Перспективными соединениями являются 1,2,4-триазол-3-илтиоацетатные кислоты. С целью создания новых высокоэффективных и малотоксичных соединений были синтезированы 2-((4-(R-амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатные кислоты, где R — 2Н, 1-фенилетилиден, бензилиден, 4-диметиламинобензилиден, 4-фторбензилиден, 2-гидроксипензилиден, тиофен-2-илметил, 3,4-дифторбензилиден, 2-хлор-6-фторбензилиден, 4-метоксибензилиден, 3,5-диметоксибензилиден, 1-(4-аминофенил)этилиден, 1-(4-фторфенил)этилиден. С помощью современных физико-химических методов анализа установлено строение этих веществ. Это дает возможность изучения фармакологических свойств указанных соединений и установления взаимосвязи «структура-действие».

Ключевые слова: 2-((4-(R-амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатные кислоты, синтез, физико-химические свойства.

UDC 547.792'292.03/04.057

А. А. Сафонов, О. И. Панасенко, Е. Г. Кныш, Т. О. Самура

SYNTHESIS AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF 2-((4-(R-АМИНО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТИЧЕСКИЕ КИСЛОТЫ

The Zaporizhzhya State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

The first step in creating a new drug is the synthesis of new promising compounds and the study of its physical and chemical properties. One promising avenue is the synthesis of 1,2,4-triazoles 3-iltioacetic acids. Therefore, in order to create new high-performance and low-toxic compounds were synthesized 2-((4-(R-амино)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4Н-1,2,4-triazole-3-il)thio)acetic acids, where R — 2H, 1-feniletilden, benzyliden, 4-dimetylaminobenzyliden, 4-fluorbenzyliden, 2-hydroxybenzyliden



den, thiophene-2-ilmetylen, 3,4-difluorbenzyliden, 2-chloro-6-fluorbenzyliden, 4-metoxybenzyliden 3,5-dimetoxybenzyliden, 1-(4-aminophenyl)etyliden, 1-(4-fluorophenyl)etyliden with modern physicochemical methods of analysis set structure.

Materials and methods. The study of physical and chemical properties of the compounds obtained were carried out according the methods described in the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The experimental part. 2-((4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were synthesized by the addition of 2-chloroacetic acid to equivalent amount corresponding 4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols previously dissolved in a solution of i-propyl alcohol and sodium hydroxide.

Results and discussion. The structure of the synthesized compounds confirmed our complex modern physical and chemical methods of analysis (elemental analysis, ¹H-NMR-spectroscopy, and their personality — by HPLC-MS).

Conclusions. A series of new 2-((4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids were synthesized. The structure of the synthesized compounds determined by modern physical and chemical methods of analysis.

Key words: 2-((4-(R-amino)-5-(thiophene-2-ilmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid synthesis, physico-chemical properties.

Найголовнішою метою сьогодняшнього суспільства є здоров'я нації. Проте поряд із розвитком нових захворювань (вірусної, мікробної, грибкової етимологій тощо [2; 3; 6–8]) постає питання щодо створення нових препаратів, які могли б бути ефективними для лікування цих хвороб. Нині існує величезна кількість гетероциклічних систем, на основі яких уже створені нові оригінальні препарати. Однією з таких систем є 1,2,4-тріазол. Відомі препарати флуконазол, який має протигрибкову дію, авестим — протівірусний ефект, тразодон — антидепресивну дію та ін. Отже, дуже перспективним напрямком у створенні нових лікарських засобів є синтез похідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

Метою нашої роботи був синтез і вивчення фізико-хімічних властивостей 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, де R — 2H, 1-фенілетиліден, бензиліден, 4-диметиламінобензиліден, 4-фторбензиліден, 2-гідроксибензиліден, тіофен-2-ілметилен, 3,4-дифторбензиліден, 2-хлор-6-фторбензиліден, 4-метоксибензиліден, 3,5-диметоксибензиліден, 1-(4-амінофеніл)етиліден, 1-(4-фторфеніл)етиліден.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження фізико-хімічних властивостей одержаних спо-

лук проводили згідно з методами, які наведені у Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначали на автоматичному приладі Opti-Melt Stanford Research Systems MPA100 (США). Елементний склад сполук установлено на елементному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт — сульфаніламід). Хромато-мас-спектральні дослідження проводили на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з об'єднаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспрее (ESI), ¹H-ЯМР-спектри реєструвалися на спектрометрі "Mercury 400", розчинник DMSO-D₆, внутрішній стандарт — тетраметилсилан і розшифровувалися за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143 [1; 4].

Експериментальна частина. Як вихідні речовини нами були використані 4-(R-аміно)-

5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіоли, де R — 2H, 1-фенілетиліден, бензиліден, 4-диметиламінобензиліден, 4-фторбензиліден, 2-гідроксибензиліден, тіофен-2-ілметилен, 3,4-дифторбензиліден, 2-хлор-6-фторбензиліден, 4-метоксибензиліден, 3,5-диметоксибензиліден, 1-(4-амінофеніл)етиліден, 1-(4-фторфеніл)етиліден, які синтезовані за описаними методиками [5].

2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти синтезовані додаванням монохлорацетатної кислоти до еквівалентної кількості відповідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів, попередньо розчинених у розчині і-пропілового спирту та натрію гідроксиду (рис. 1).

2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти (сполуки 1–13). До 0,01 моль 2-((4-

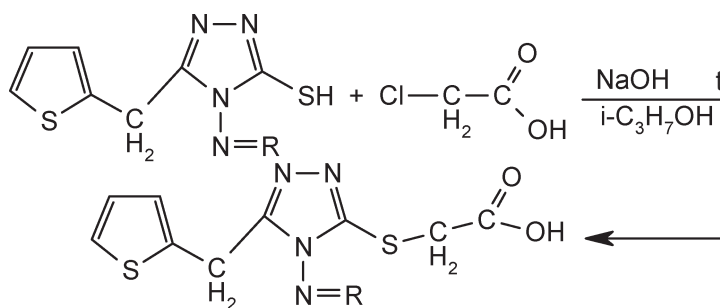


Рис. 1. Схема синтезу 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот: R — 2H, 1-фенілетиліден, бензиліден, 4-диметиламінобензиліден, 4-фторбензиліден, 2-гідроксибензиліден, тіофен-2-ілметилен, 3,4-дифторбензиліден, 2-хлор-6-фторбензиліден, 4-метоксибензиліден, 3,5-диметоксибензиліден, 1-(4-амінофеніл)етиліден, 1-(4-фторфеніл)етиліден



(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу (2Н, 1-фенілетиліден, бензиліден, 4-диметиламінобензиліден, 4-фтор-бензиліден, 2-гідроксибензиліден, тіофен-2-ілметилен, 3,4-дифторбензиліден, 2-хлор-6-фторбензиліден, 4-метоксибензиліден, 3,5-диметоксибензиліден, 1-(4-амінофеніл)етиліден, 1-(4-фторфеніл)етиліден) додають еквівалентну кількість натрію гідроксиду та 40 мл і-пропілового спирту. Розчиняють при нагріванні, після чого додають 0,01 моль монохлорацетатної кислоти, попередньо розчиненої в мінімальній кількості води. Кип'ячать 5 год. Розчин випаровують. Сухий залишок перекристалізують з води.

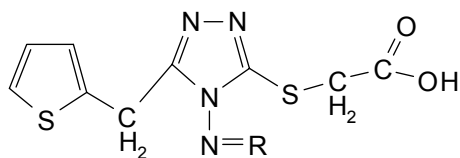
Результати дослідження та їх обговорення

Склад і будову всіх синтезованих нами сполук встановлено за допомогою елементного аналізу і фізико-хімічних методів аналізу: ¹H-ЯМР-спектроскопії, методу ВЕРХ-МС [1].

Елементний аналіз сполук проведено на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету в лабораторії елементного аналізу органічних сполук. Фізико-хімічні константи сполук наведені в табл. 1, значення елементного складу сполук — у табл. 2, хромато-мас-спектри — у табл. 3.

На хромато-мас-спектрі сполуки 9 (рис. 2), бруттоформула C₁₆H₁₂ClFN₄O₂S₂, мол. маса 410 а. о. м., спостерігається пік псевдомолекулярного іона [МН]⁺ з m/z 411, а також пік розчинника m/z 179 (ДМСО).

В ¹H-ЯМР-спектрі 2-((4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (рис. 3) наявні сигнали двох метиленових груп, які реєструються в спектрі у вигляді синг-



Таблиця 1
Фізико-хімічні константи 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

№ сполуки	R	Брутто формула	Т. плавл.	Вихід, %
1	H	C ₉ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂	178–179	71,35
2	1-фенілетиліден	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ S ₂	149–151	65,21
3	бензиліден	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂ S ₂	123–125	69,35
4	4-диметиламінобензиліден	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂	248–250	72,31
5	4-фторбензиліден	C ₁₆ H ₁₃ FN ₄ O ₂ S ₂	222–224	65,48
6	2-гідроксибензиліден	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₃ S ₂	154–156	74,45
7	тіофен-2-ілметилен	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S ₃	129–131	69,81
8	3,4-дифторбензиліден	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂	185–187	64,25
9	2-хлор-6-фторбензиліден	C ₁₆ H ₁₂ ClFN ₄ O ₂ S ₂	115–117	68,12
10	4-метоксибензиліден	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₂	95–97	74,76
11	3,5-диметоксибензиліден	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₂	142–144	72,41
12	1-(4-амінофеніл)етиліден	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂ S ₂	163–165	69,03
13	1-(4-фторфеніл)етиліден	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄ O ₂ S ₂	59–61	74,09

летів при 3,52 м. ч. (2Н) та 4,13 м. ч. (2Н), протони тіофенового циклу фіксуються у вигляді дублету при 6,69 м. ч. (1Н), триплету при 6,96 м. ч. (1Н), при 7,56 м. ч. наявний мультиплет, який складається з трьох дублетів (сигнали тіофенового (1Н) й ароматичного циклів (4Н)), сигнали протона метиленової групи, зв'язаної з аміногрупою при 9,50 м. ч., та

протон карбоксильної групи 11,27 м. ч.

Висновки

1. Синтезовано ряд нових 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот.

2. Будову синтезованих сполук встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Таблиця 2
Результати елементного аналізу 2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот, %

№ сполуки	Вираховано				Знайдено			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	39,99	3,73	20,73	23,72	39,45	3,71	20,78	23,79
2	54,82	4,33	15,04	17,22	54,70	4,33	15,09	17,29
3	53,61	3,94	15,63	17,89	53,69	3,92	15,71	17,82
4	53,85	4,77	17,44	15,97	53,92	4,77	17,49	15,91
5	51,05	3,48	14,88	17,04	51,18	3,47	14,83	17,08
6	51,32	3,77	14,96	17,13	51,24	3,74	14,99	17,09
7	46,14	3,32	15,37	26,39	46,19	3,30	15,31	26,44
8	48,72	3,07	14,20	16,26	48,76	3,09	14,24	16,27
9	46,77	2,94	13,64	15,61	46,70	2,94	13,62	15,65
10	52,56	4,15	14,42	16,51	52,62	4,15	14,45	16,57
11	51,66	4,34	13,39	15,32	51,78	4,33	13,35	15,36
12	52,69	4,42	18,07	16,55	52,54	4,46	18,02	16,52
13	52,29	3,87	14,35	16,42	52,24	3,83	14,32	16,47



Таблиця 3
Хромато-мас-спектри
2-((4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатних кислот

№ сполуки	Точна маса	Пік псевдо-молекулярного іона [МН] m/z
1	270	271
2	372	373
3	358	359
4	401	402
5	376	377
6	374	375
7	364	365
8	394	395
9	410	411
10	388	389
11	418	419
12	387	388
13	390	391

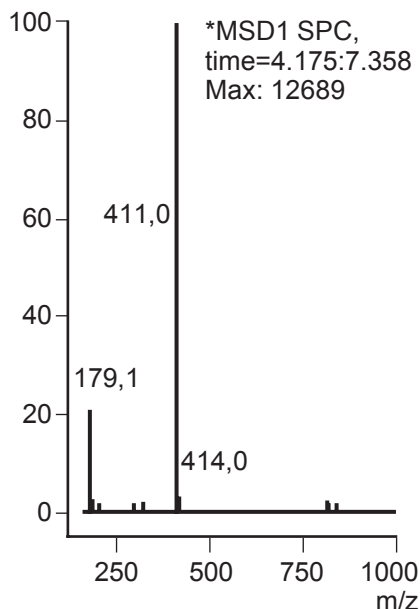


Рис. 2. Фрагмент хромато-мас-спектра 2-((4-((2-хлор-6-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (сполука 9)

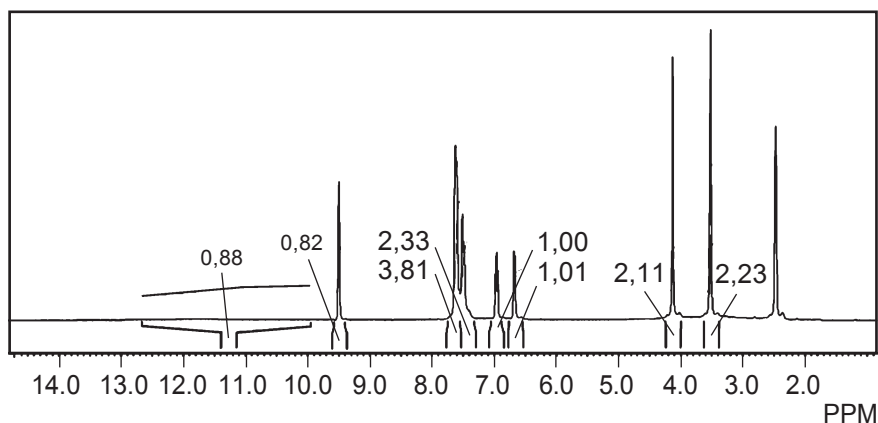


Рис. 3. ¹H-ЯМР-спектр 2-((4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти (сполука 5)

3. Досліджено деякі фізико-хімічні властивості одержаних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Казыцина Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казыцина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
2. Парченко В. В. Противірусна активність похідних 1,2,4-тріазолу / В. В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 49–53.
3. Пат. 74648 Україна, МПК 2012.01 C07D 249/00, A61K31/00 Похідні 1,2,4-тріазолу, що проявляють проти-мікробну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, А. А. Сафонов [та ін.] ;

патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2012 03353 ; опубл. 12.11.12, Бюл. № 21.

4. Сайдів Т. В. Методи молекулярної спектроскопії / Т. В. Сайдів, О. В. Свєрдлова. – Л.: Изд-во СПУ, 2006. – 236 с.

5. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів / А. А. Сафонов, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. О. Варинський // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Проблеми військової охорони здоров'я. – К., 2014. – № 42. – С. 381–385.

6. A novel nucleoside analog, 1-β-d-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]triazole (ETAR), exhibits efficacy against a

broad range of flaviviruses in vitro / M. McDowell, S. R. Gonzales, S. C. Kumarapperuma [et al.] // Antiviral research. – 2010. – Т. 87, N 1. – P. 78–80.

7. New azoles with antifungal activity: Design, synthesis, and molecular docking. / X. Chai, J. Zhang, Y. Cao [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 21. – P. 686–689.

8. Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents / Y. Jiang, J. Zhang, Y. Cao [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011a. – Vol. 21. – P. 4471–4475.

REFERENCES

1. Казыцина Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. Moscow, Izdat. Moskovsk. Universiteta, 1979. 236 p.

2. Parchenko V.V. Protivіrusna aktivnist' pokhidnykh 1,2,4-triazolu. *Farmats. zhurn* 2011; 3: 49-53.

3. Knysh Ye.H., Panasenko O.I., Safonov A.A. et al. Pat. 74648 Ukraina, MPK 2012.01 C07D 249/00, A61K31/00. *Pokhidni 1,2,4-triazolu, shcho proyavlyayut' protymikrobnu aktivnist'*. Patentovlasnyk Zaporiz'kyy derzh. med. un-t. N u 2012 03353 ; opubl. 12.11.12, Byul. N 21.

4. Saydov T.V., Sverdlova O.V. *Metody molekulyarnoy spektroskopyy*. St. Ptb. Izd-vo CPU, 2006. 236 p.

5. Safonov A.A., Panasenko O.I., Knysh Ye.H., Varyns'kyy B.O. *Synteza fizyko-khimichni vlastyosti pokhidnykh 4-amino-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazol-3-tioliv*. [Synthesis and physical and chemical properties of 4-amino-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazol-3-tiols derivatives]. *Zbirnyk naukovykh prats' Ukrayins'koyi viys'kovo-medychnoyi akademiyi. Problemy viys'kovoyi okhorony zdorov'ya* 2014; 42: 381-385.

6. McDowell M., Gonzales S.R., Kumarapperuma S.C. et al. A novel nucleoside analog, 1-β-d-ribofuranosyl-3-ethynyl-[1,2,4]triazole (ETAR), exhibits efficacy against a broad range of flaviviruses in vitro. *Antiviral research* 2010; 1 (87): 78-80.

7. Chai X., Zhang J., Cao Y., Zou Y., Wu Q., Zhang D., Jiang Y., Sun, Q. New azoles with antifungal activity: Design, synthesis, and molecular docking. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011; 21: 686-689.

8. Jiang Y., Zhang J., Cao Y., Chai X., Zou Y., Wu Q., Zhang D., Jiang Y., and Sun Q. Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011; 21: 4471-4475.

Надійшла 12.01.2015

Рецензент
проф. В. О. Гельмбольдт

