

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

УДК 547.192:615.015.35

А.Г.КАПЛАУШЕНКО, канд. фармац. наук, О.І.ПАНАСЕНКО, д-р фармац. наук, проф., Є.Г.КНИШ, д-р фармац. наук, проф., Р.О.ЩЕРБИНА, здобувач Запорізький державний медичний університет

### СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІО)-АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазоли, 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тіазол-3-тіо)-ацетатні кислоти, естери, солі, гостра токсичність

Відомо, що на основі 1,2,4-тіазолу останнім часом синтезовано велику кількість нових 3-тіо- і 4-амінопохідних [2—4, 6], серед яких знайдені сполуки, що мають високі показники фармакологічної активності. Нами [2] зроблено узагальнення відносно залежності фармакологічної активності речовин, що синтезовані останнім часом, від їх будови. Спираючись на досвід попередніх досліджень [6], з метою створення нових оригінальних лікарських препаратів нами синтезовано ряд 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тіазол-3-тіо)-ацетатних кислот, на основі яких отримані естери та солі, для яких на одному з перших етапів фармакологічного скринінгу досліджено гостру токсичність.

Нагріванням 4-метил-1,2,4-тіазол-3-тіону, 4-феніл-1,2,4-тіазол-3-тіону, 5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-тіазол-3-тіону, 4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тіазол-3-тіону, 4-(2-метилфеніл)-5-(4-піridил)-1,2,4-тіазол-3-тіону, 4-(2-метокси-феніл)-5-(4-піридил)-1,2,4-тіазол-3-тіону [3] з монохлорацетатною кислотою за наявності двомолярної кількості лугу були отримані відповідні 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тіазол-3-тіо)-ацетатні кислоти (Іа—є), які використовувались нами в подальшому для отримання ряду естерів (ІІа—о) та солей (ІІІа—ф) (табл. 1).

Естери кислот (ІІа—о) одержано двома методами: етерифікацією кислот (Іа, б, в, є) метиловим, етиловим, пропіловим, ізопропіловим, бутиловим, ізобутиловим, аміловим та ізоаміловим спиртами за наявності каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти або взаємодією 5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-

1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-(2-метилфеніл)-5-(4-піridил)-1,2,4-тріазол-3-тіону [3] з пропіловим естером хлорацетатної кислоти за наявності еквімолекулярної кількості лугу. Сполуки, отримані різними методами, не дають депресії температури плавлення.

Кислоти Іа—є (табл. 1) являють собою кристалічні речовини білого (Іа, б, в) або жовтого (Іг, д, є) кольору, важкорозчинні у воді, розчинні в лугах, водних розчинах карбонатів лужних металів, а також в органічних розчинниках. Для аналізу тіоацетатні кислоти (Іа, в, д) очищені перекристалізацією із суміші диметилформамід — вода (1:1); кислота Іб перекристалізована із суміші ацетатна кислота — вода (1:1); кислота Іг — з етанолу, сполука Іє — з води.

Отримані естери ІІа—і важкорозчинні у воді, розчинах карбонатів лужних металів та лугах, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки ІІа—в очищені перекристалізацією із суміші диметилформамід — вода (5:1); естери ІІв—і — із суміші етанол — вода (3:1).

Висока біологічна активність багатьох гетерилкарбонових кислот та їх естерів, а також та важлива роль, яку вони відіграють у біохімічних процесах живих організмів, привертають до цих сполук увагу багатьох вчених, які працюють у галузі створення лікарських препаратів [6]. Більшість вищезазначених сполук важкорозчинні у воді, тому нами для поліпшення розчинності отримані відповідні солі 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот як з органічними, так і з неорганічними основами.

Солі 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот з органічними основами (ІІа, б, є, ж, і, л, н, о, т, у, ф) (табл. 1) синтезовані нами взаємодією відповідних кислот (Іа, б, г, д, е) в середовищі етанолу з трибутиламіном, морфоліном та піперидином.

Білі (ІІа, б, ж), жовті (ІІє, і, л, н, о, т, у) або коричневі (ІІф) кристалічні речовини розчинні у воді, малорозчинні в діетиловому ефірі та хлороформі. Для аналізу сполуки (ІІа, б, є, ж, і, л, т, у) перекристалізовані з етанолу; солі (ІІн, ф) — із суміші етанол — ацетон (1:1), піперидиній 2-(4-(2-метилфеніл)-5-(4-піridил)-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетат (ІІо) перекристалізовано із суміші пропанол — ефір (1:1).

Амонійні та натрієві солі 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот (ІІв, з, к, м, п, с) (табл. 1) синтезовані нами взаємодією відповідних кислот (Іб, г, д, е) з амоніаком або натрію гідроксидом у водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника. Сухий залишок перекристалізували з етанолу (сполуки ІІв, п), ацетону (солі ІІз) або суміші етанол — ацетон (1:1) (солі ІІк, с). Жовті кристалічні речовини розчинні у воді, але важкорозчинні в органічних розчинниках.

Кальцієві солі 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот (ІІг, р, табл. 1) синтезовані нагріванням відповідних кислот (Іб, е) з кальцієм карбонатом у водному середовищі. Нагрівання вихідних речовин продовжували до повного розчинення, реакційну суміш охолоджували, сполуки ІІг, р відфільтровували. Вони являли собою білі кристалічні речовини, важкорозчинні у воді і нерозчинні в органічних розчинниках. Для аналізу солі (ІІг, р) перекристалізовані з води.

Магнієва сіль 2-(4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатної кислоти (ІІд) (табл. 1) отримана нагріванням 2-(4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатної кислоти (Іб) з магнієм оксидом у воді. Цільовий продукт реакції відфільтровували після охолодження реакційної суміші. Він являв собою білу кристалічну речовину, важкорозчинну у воді і нерозчинну в органічних розчинниках. Для аналізу сполуку ІІд перекристалізовано з води.

Будова синтезованих сполук підтверджена комплексним використанням елементного аналізу (табл. 1) та ІЧ-спектроскопії. В ІЧ-спектрах усіх синтезо-

ваних сполук наявні смуги поглинання  $-C=N$ -груп при  $1600-1550\text{ см}^{-1}$ ,  $C-S$ -груп при  $710-690\text{ см}^{-1}$ , а також  $CO$ -груп при  $1700-1680\text{ см}^{-1}$ . В ІЧ-спектрах  $2-(5-R_1-4-R_2-1,2,4\text{-тріазол-3-тіо})$ -ацетатних кислот (І) наявні смуги поглинання  $OH$ -груп у межах  $3510-3470\text{ см}^{-1}$ . Крім того, ІЧ-спектри естерів (ІІ) характеризуються смугами поглинання  $C-O-C$ -груп в інтервалі  $1270-1220\text{ см}^{-1}$ . В ІЧ-спектрах солей (ІІІ) наявні смуги поглинання, характерні для солей карбонових кислот, що містять  $COO^-$ -групи у межах  $1420-1400\text{ см}^{-1}$ [1].

## Експериментальна хімічна частина

**2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатні кислоти (Іа–е)** (табл. 1). До розчину 0,02 моль гідроксиду натрію у 25 мл води додають 0,01 моль відповідного тіону і 0,01 моль монохлорацетатної кислоти. Розчин кип'ятять до нейтрального середовища, додають 0,01 моль ацетатної кислоти, сполуки Іа–е відфільтровують.

**Естери 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот (ІІа–і)** (табл. 1).

А. Суміш 0,01 моль 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатної кислоти (Іа–е) у 30 мл відповідного спирту і 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятять 10 годин, розчинник випаровують, залишок нейтралізують розчином натрію гідрокарбонату, сполуки ІІа–і відфільтровують і промивають водою.

Б. До розчину 0,01 моль гідроксиду натрію у 5 мл води додають 0,01 моль 5-(4-нітрофеніл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону або 4-(2-метилфеніл)-5-(4-піридил)-1,2,4-тріазол-3-тіону у 50 мл етанолу і 0,01 моль етилового естера монохлорацетатної кислоти, кип'ятять до нейтрального середовища, фільтрують, розчинник випаровують.

**Солі 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот з органічними основами (ІІІа–ф)** (табл. 1). Суміш 0,01 моль відповідної 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатної кислоти (Іа, б, г–е) та 0,01 моль органічної основи у 50 мл етанолу витримують 24 години при кімнатній температурі, осади відфільтровують.

**Амонійні солі 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот (ІІІз, с)** (табл. 1). 0,01 Моль 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатної кислоти (Іа, е) розчиняють у 30 мл 25 % розчину амоніаку і випаровують.

**Натрієві солі 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот (ІІв, к, м, п)** (табл. 1). Суміш 0,01 моль 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатної кислоти (Іб, г–е) і 0,01 моль натрію гідроксиду в 30 мл води випаровують на паровій бані.

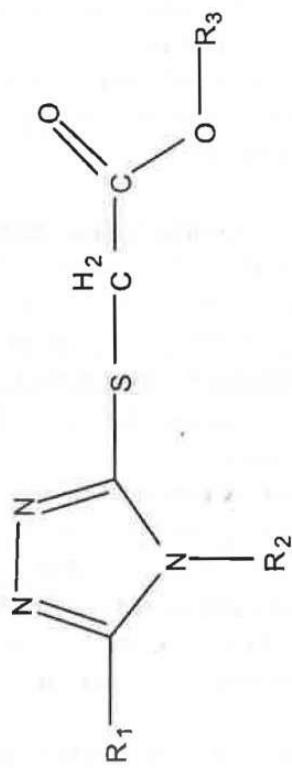
**Кальцієві солі 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот (ІІг, р)** (табл. 1). Суміш 0,02 моль 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатної кислоти (Іб, е) і 0,01 моль кальцію карбонату в 30 мл води кип'ятять до повного розчинення осаду, фільтрують, розчинник випаровують.

**Магнієва сіль 2-(4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатної кислоти (ІІд)** (табл. 1). Суміш 0,02 моль 2-(4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатної кислоти (Іб) і 0,01 моль магнію оксиду кип'ятять до повного розчинення осаду, фільтрують, фільтрат охолоджують, осад відфільтровують.

## Експериментальна біологічна частина

Дослідження гострої токсичності проводились на кафедрі клінічної фармакології і фармації Запорізького державного медичного університету за експрес-методом В.Б. Прозоровського [5] на білих щурах лінії Вістар. Для визначення  $LD_{50}$  2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот, їх естерів та солей використовувались п'ять груп тварин по два спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної доз. Водорозчинні сполуки розчиняли в 1,5 мл дистильованої води і вводили внутрішньоочеревно з додержанням правил асептики та антисептики за допомогою шприца. Водонерозчинні сполуки стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонд у шлунок. Спостереження проводили через 24 години.

Таблиця 1  
Фізико-хімічні константи 2-(4- $R_2$ -5- $R_1$ -4Н-1,2,4-тріазол-3-іяміо)-ацетатних кислот (I), їх естериів (II) та солей (III)



Сполучка	$R_1$	$R_2$	$R_3$	Емпірична формула	Вихід, %	Т. пі., °C	Знайдено, %			Вираховано, %		
							C	H	N	C	H	N
Ia	H	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	81,0	143–145	35,00	4,01	24,25	34,68	4,05	24,27
I6	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	64,8	>230 <sub>рекл.</sub>	50,95	3,91	17,91	51,06	3,82	17,87
IB	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	H	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	63,0	52–55	49,91	4,23	15,94	49,80	4,18	15,84
IR	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	90,0	216–218	53,97	3,30	15,77	53,93	3,37	15,73
Id	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -2	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	83,3	119–121	59,0	4,30	17,19	58,90	4,29	17,18
Ie	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	H	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	87,8	90–92	56,07	4,17	16,34	56,13	4,12	16,36
IIa	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	89,0	268–270	52,91	4,49	16,81	53,00	4,45	16,86
II6	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	84,9	213–215	54,91	4,83	15,78	54,74	4,98	15,96
IIb	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	71	151–153	56,30	5,45	15,15	56,34	5,41	15,11
IIr	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -i	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	73	107–109	57,63	5,91	14,40	57,71	5,88	14,42
IIa	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> -i	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S	84	190–192	59,03	6,31	13,78	58,99	6,27	13,76
IIe	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	89,7	182–184	55,07	3,84	15,08	55,14	3,78	15,14
IIж	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	97,5	105–107	57,38	4,50	13,98	57,29	4,52	14,07
II3	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -i	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	77,4	121–123	58,31	4,81	13,61	58,25	4,85	13,59
IIi	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -2	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	78,0	131–133	60,07	4,68	16,51	60,00	4,71	16,47
IIk	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -2	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	83	140–142	62,02	5,41	15,27	61,96	5,43	15,22

Столука	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Емпірична формула		Вихід, %	Т. пн., °C	Знайдено, %				Вираховано, %		
				C	H			N	C	H	N	C	H	N
ІІЛ	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -2	C <sub>3</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	82	85–87	63,80	6,01	14,07	63,64	6,06	14,14		
ІІМ	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	CH <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	45	90–92	57,38	4,25	15,79	57,29	4,52	15,72		
ІІН	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	61,1	136–138	58,45	4,71	15,03	58,38	4,87	15,14		
ІІО	C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	88,5	73–75	60,31	5,62	14,03	60,28	5,56	14,06		
ІІА	H	CH <sub>3</sub>	Морфоліній	C <sub>9</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	95,3	175–177	41,54	6,21	21,53	41,53	6,21	21,52		
ІІБ	H	CH <sub>3</sub>	Трибутил-амоніак	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	87,9	144–146	57,93	9,55	15,59	56,95	9,56	15,63		
ІІВ	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Na	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>3</sub> NaO <sub>2</sub> S	94	>300 <sub>рояк</sub>	43,74	2,87	15,37	43,79	2,91	15,32		
ІІГ	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Ca	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> CaN <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	89	145–147	48,61	3,14	13,01	48,78	3,25	13,08		
ІІД	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Mg	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> Mg O <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	89	146–148	57,12	5,89	17,81	57,14	6,03	17,77		
ІІЕ	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Піперидиній	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	89	109–111	62,91	8,37	7,66	63,00	8,35	7,63		
ІІЖ	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Трибутил-амоніак	C <sub>22</sub> H <sub>35</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	89	137–139	44,47	5,19	11,86	44,44	5,18	11,85		
ІІЗ	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Амоніак	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	93	188–190	52,51	5,31	9,88	52,33	5,29	9,96		
ІІІ	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Морфоліній	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	93	254–256	50,76	2,99	—	50,79	2,91	14,81		
ІІК	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Натрій	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> NaO <sub>4</sub> S	95	178–180	54,21	4,71	—	54,18	4,74	15,80		
ІІЛ	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Морфоліній	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub> S	87,4	97–99	55,25	3,76	—	55,17	3,74	16,09		
ІІМ	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -2	Натрій	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> NaO <sub>2</sub> S	87	190–192	58,07	5,51	—	58,11	5,57	16,95		
ІІН	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -2	Морфоліній	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	87,4	182–184	61,28	6,03	—	61,31	6,08	17,03		
ІІО	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -2	Піперидиній	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	91	260 <sub>рояк</sub>	52,70	3,56	15,34	52,75	3,60	15,38		
ІІП	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	Натрій	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> NaO <sub>3</sub> S	97,7	260 <sub>рояк</sub>	53,09	3,67	—	53,17	3,63	5,54		
ІІР	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	Кальцій	C <sub>32</sub> H <sub>76</sub> CaN <sub>8</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	93	202–204	53,51	4,75	19,51	53,47	4,77	19,49		
ІІС	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -2	Амоніак	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	68,0	168–170	63,89	7,99	13,14	63,73	7,83	13,27		
ІІТ	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	Трибутил-амоніак	C <sub>23</sub> H <sub>41</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	97,0	118–120	55,87	5,41	16,29	55,93	5,40	16,31		
ІІУ	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	Морфоліній	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	81,0	160–162	58,91	5,71	16,57	59,00	5,89	16,38		
ІІФ	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N-4	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -2	Піперидиній	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	92									

Проведені досліди показали, що значення LD<sub>50</sub> нових похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону знаходяться в межах 200—1300 мг/кг. Згідно з класифікацією І.К.Сидорова [7] досліджувані сполуки відносяться до класу нетоксичних речовин.

Етерифікація кислот завжди приводить до зниження гострої токсичності синтезованих естерів. Збільшення кількості атомів вуглецю в залишку спирту отриманих естерів знижує гостру токсичність сполук.

Гостра токсичність солей 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот (ІІІ) знаходиться на рівні 400—1250 мг/кг, причому утворення солей завжди супроводжується зниженням гострої токсичності. Слід відзначити, що серед солей найменшу токсичність мають кальцієві (ІІІг, р), амонійні (ІІІз, с) і магнієва (ІІІд) солі; найбільш токсичними виявилися натрієві солі кислот, що містять при п'ятому атомі вуглецю 1,2,4-тріазолового циклу 4-нітрофенільний (ІІІк) або 4-піридиновий замінник (ІІІм, п).

## Висновки

1. Розроблено ефективні способи отримання 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тио)-ацетатних кислот, їх естерів та солей.

2. Вивчено гостру токсичність синтезованих сполук. Встановлено деякі закономірності відносно їх будови та біологічної дії.

1. Казицина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. — М.: Высш. шк., 1971. — 264 с.
2. Каплаушенко А.Г. // Запорож. мед. журн. — 2007. — № 1/2007(40). — С. 104—107.
3. Каплаушенко А.Г., Книш Є.Г., Панасенко О.І. // Фармац. часопис. — 2007. — Т. 1, № 1. — С. 32—35.
4. Каплаушенко А.Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів: Дис. ... канд. фармац. наук. — К., 2006. — 201 с.
5. Прозоровский В.Б. // Журн. общей биологии. — 1960. — Т. 21, № 3. — С. 221—228.
6. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазолу: Дис. ... д-ра фармац. наук. — К., 2005. — 396 с.
7. Сидоров К. К. // Токсикология новых пром. веществ. — М., 1973. — Вып. 13. — С. 45—71.

Надійшла до редакції 28.09.2007.

*А.Г.Каплаушенко, А.И.Панасенко, Е.Г.Кныш, Р.А.Щербина*

## СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИО)-УКСУСНЫХ КИСЛОТ

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазолы, 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тио)-уксусные кислоты, эфиры, соли, острая токсичность

Синтезирован ряд 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тио)-уксусных кислот, на основе которых получены эфиры и соли. Строение синтезированных веществ подтверждено с помощью элементного анализа, ИК-спектроскопии, а их индивидуальность — методом тонкослойной хроматографии. Изучена острая токсичность синтезированных соединений. Установлены закономерности относительно строения полученных веществ и показателей их острой токсичности.

*A.G.Kaplaushenko, A.I.Panasenko, E.G.Knysh, R.A.Sherbina*

## THE SYNTHESIS, PHYSICAL, CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF 2 (5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-TRIAZOL-3-THIO)-ACETIC ACIDS

**Key words:** 1,2,4-triazols, 2 (5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-triazol-3-thio)-acetic acids, aethers, salts, sharp toxicity

## SUMMARY

We had received 2 (5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4- triazol-3-thio)- acetic acids. Then we have synthesised aethers and salts on the 2 (5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4- triazol-3-thio)- acetic acids basis . The structure of the synthesised substances is confirmed by the elements analysis, IR-spectroscopy and their individuality by the thin layer chromatography method. We have studied sharp toxicity of the synthesised substances . We have established the regularities between the receiving substances structure and their sharp toxicity indicators.

