

## **СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-(4-ТРЕТБУТИЛФЕНІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ**

**Ключові слова:** органічний синтез, 1,2,4-триазол, протимікробна активність

За останніми даними ВООЗ [1], однією з найсерйозніших загроз у сучасному світі для здоров'я і життя людей є проблема стійкості мікроорганізмів до протимікробних лікарських засобів. У зв'язку з підвищенням резистентності мікроорганізмів навіть незначні інфекції і травми можуть мати тяжкі наслідки. Тому в органічному синтезі зараз досить актуальне питання – створення нових ефективних протимікробних лікарських засобів.

Важливе місце в сучасній медичній практиці займають похідні 1,2,4-триазолу (флуконазол, ітраконазол, тразодон, рибавірин та ін.), що виявляють фунгіцидну, протимікробну, анксиолітичну, гіпотензивну, спазмолітичну, протівірусну дію тощо [2, 3, 4].

Наявність великої кількості даних про біологічну дію похідних 1,2,4-триазолу дає змогу розглядати цей клас органічних сполук як один з найперспективніших у плані одержання нових лікарських засобів. Однак, в джерелах літератури відсутня інформація щодо синтезу та біологічної дії похідних 4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу.

**Метою** нашої роботи є синтез нових сполук – похідних 4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, дослідження їхніх протимікробних властивостей та встановлення деяких закономірностей залежності «структура – дія».

### **Матеріали та методи дослідження**

Температуру плавлення вивчали на автоматичному приладі для визначення температури плавлення Opti Melt Stanford Research Systems MPA 100 (США).

Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі Elementar Vario Lcube (CHNS) (Німеччина), стандарт – сульфаніламід.

Хромато-мас-спектрометричні дослідження виконували на приборі LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System; Agilent 6120 (США) з іонізацією в електроспреї (ESI); Open LAB CDS Software.

<sup>1</sup>H-ЯМР-спектри було знято на приборі Varian Mercury VX-200 (1 H, 200 MHz) (США) в ДМСО-d<sub>6</sub> з внутрішнім стандартом тетраметилсиланом та розшифровано за допомогою ADVASP (tm) Analyzer program (Umatek International Inc.).

Чутливість мікроорганізмів до нових синтезованих сполук визначали методом серійних розведень відповідно до методичних вказівок [5] на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету під керівництвом д-ра мед. наук Камишного О. М. Під час досліджень з вихідної концентрації препарату (1 мг/мл) готували низку двократних серійних розведень препарату у бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробір по 0,1 мл мікробної суспензії (10<sup>6</sup> мікробних клітин/мл).

Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначили за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/

фунгіцидну концентрацію (МБцК/МФцК) – за відсутністю росту на агарі, після висіву в прозорих пробірках. Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид.

Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовували еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosae* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC885-653. Усі тест-штами отримано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр держаної санітарно-епідеміологічної служби України». Як контроль протимікробної активності сполук відносно досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовували 0,05%-й розчин хлоргексидину («Фаргомед», Україна). Додатково робили контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик [5].

### Результати дослідження та обговорення

Як вихідну речовину застосовано 4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол (IV), який було одержано циклізацією 2-(4-третбутилбензоїл)гідразинкарботіоату калію (III) в середовищі гідразин гідрату (рис. 1) [2, 4, 6].

Сполуки I та II було ресинтезовано за загальноприйнятими методами [2, 3, 4] з константами, що відповідають даним літератури.

Наступним етапом нашої роботи було одержання 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (V) шляхом взаємодії вищезазначеного тіолу (IV) з 2-хлороцтовою кислотою в присутності еквівалентної кількості калій гідроксиду (рис. 1) [2, 6, 7].

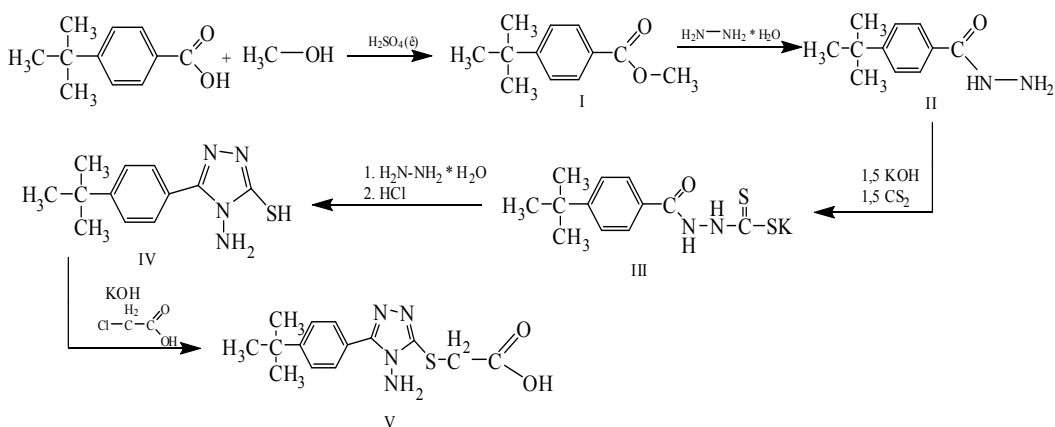
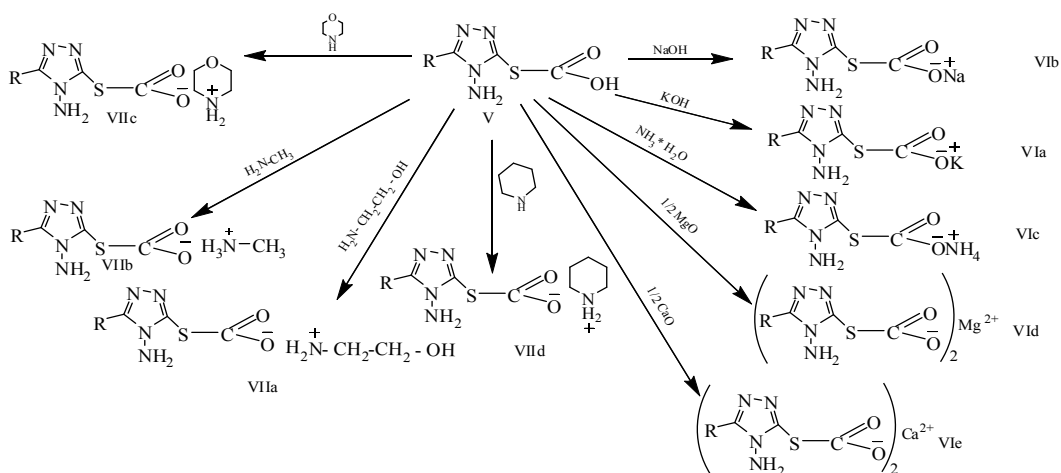


Рис. 1. Схема синтезу 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти

Нами вивчено реакції утворення солей 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти із органічними (метиламін, моноетаноламін, морфолін, піперидин) та неорганічними (NH<sub>4</sub>OH, NaOH, KOH) основами, а також із оксидами (СаО, MgO) (рис. 2), та встановлено їхні фізико-хімічні параметри (табл. 1).



де R – третбутилфеніл

Рис. 2. Схема синтезу солей 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)оцтової кислоти

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	Вихід, %	T <sub>пл</sub> , °C	Формула	Обчислено Знайдено, %			
				C	H	N	S
I	81	*1	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	74,94	8,39	–	–
II	98	*2	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub>	68,75 68,55	8,33 8,29	14,58 14,41	–
III	79	67–69	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ON <sub>2</sub> S <sub>2</sub> K	47,06 46,96	4,90 4,89	9,15 9,10	20,92 20,87
IV	78	216–218	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> S	58,04 58,14	6,49 6,41	22,56 22,60	12,91 12,87
V	68	169–171	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	54,88 54,77	5,92 5,89	18,29 18,21	10,47 10,51
VIa	87	> 360	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> SK	48,81 48,76	4,97 4,95	16,26 16,20	9,31 9,29
VIb	82	> 360	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> SNa	51,21 51,15	5,22 5,20	17,06 17,02	9,77 9,29
VIc	75	149–151	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	51,99 52,10	6,54 6,53	9,91 9,93	21,65 21,63
VIId	81	> 360	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Mg	52,97 52,90	5,36 5,34	17,66 17,62	10,09 10,04
VIe	79	> 360	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Ca	51,68 51,59	5,23 5,20	17,23 17,19	9,84 9,82
VIIa	91	185–187	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	52,30 52,39	6,86 6,88	19,06 19,09	8,73 8,69
VIIb	78	131–133	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	53,39 53,46	6,87 6,89	20,75 20,79	9,50 9,53
VIIc	92	161–163	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	54,94 55,09	6,92 6,89	17,80 17,75	8,15 8,13
VIIId	83	163–165	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	58,28 58,17	17,89 17,85	7,47 7,43	8,19 8,22

Примітка. \* – Синтез та фізико-хімічні властивості відмічених сполук описано раніше:

\*<sup>1</sup> – для цієї сполуки описана температура кипіння 122–124 °C [8]; \*<sup>2</sup> – для цієї сполуки описана температура плавлення 120–127 °C [9].

ІЧ-спектр сполуки метиламонію 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (VIIIb) характеризується смугами поглинання – C-S-групи при 688 см<sup>-1</sup>, третбутилового радикала – при 1 220 см<sup>-1</sup>. Також наявні характерні для цього класу симетричні (1 377 см<sup>-1</sup>) та асиметричні (1 574 см<sup>-1</sup>) коливання карбоксильної групи, а також сигнали аміногрупи при 3 321 см<sup>-1</sup>.

Аналіз <sup>1</sup>H ЯМР-спектру сполуки 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти (V) виявив наявність хімічних зсувів протонів метильних груп третбутилфенілового радикала, які резонують у вигляді однопротонного синглету при 1,30 ppm. Протони фенілового замісника характеризуються двопротонними дублетами при 7,50 та 7,95 ppm. Сигнали протонів аміногрупи, пов'язаної з триазоловим циклом, виявляються у вигляді однопротонного синглету при 6,25 ppm, а протони метиленової групи резонують у вигляді двопротонного синглету при 3,60 ppm. Протон карбоксильної групи резонує у вигляді синглету при 10,88 ppm.

#### *Експериментальна частина*

*Метил-4-(третбутил)бензоат* (I). До 0,1 моль 4-трет-бутилбензойної кислоти додають 100 мл метилового спирта та як каталізатор 2 мл сульфатної кислоти. Перемішують та нагрівають до кипіння на водяній бані протягом 4 год. Далі охолоджують, додають 200 мл дистильованої води та нейтралізують натрію гідрокарбонатом до рН = 7. Нижній шар ефіру розділяють. Синтезована сполука являє собою олію світло-жовтого кольору.

*4-(третбутил)бензогідразид* (II). До 0,08 моль сполуки (I) у 50 мл метилового спирта додають 8,82 мл гідрозин гідрату. Суміш нагрівають до кипіння на водяній бані протягом 4 год. Одержаний розчин випаровують. Синтезована сполука являє собою кристалічну речовину світло-рожевого кольору. Для аналізу сполуку перекристалізують із води.

*2-(4-третбутилбензоіл)гідразинкарбодитіоат калію* (III). Розчиняють 0,07 моль сполуки (II) у 200 мл 9%-го розчину калію гідроксиду в н-бутанолі. Нагрівають до повного розчинення. Охолоджують та перемішують на крижаній бані. Далі по краплям додають 1,5 моль дисульфиду карбону та залишають перемішуватися протягом 14 год. Одержаний осад відфільтровують. Синтезована сполука являє собою кристалічну речовину світло-жовтого кольору. Для аналізу сполуку перекристалізують із ізопропанолу.

*4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол* (IV). До 0,01 моль сполуки (III) додають 0,02 моль гідрозин гідрату. Кип'ятять протягом 5 год. Далі розчин охолоджують та нейтралізують 20%-м розчином хлоридної кислоти до рН = 7. Утворений осад відфільтровують. Синтезована речовина являє собою кристалічну речовину білого кольору. Для аналізу сполуку перекристалізують із н-бутанолу.

*2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтова кислота* (V). До розчину 0,01 моль сполуки (IV) у 50 мл ізопропанолу додають 0,01 моль калію гідроксиду, попередньо розчиненого в мінімальній кількості дистильованої води. Нагрівають до повного розчинення тіолу (IV) та додають 0,01 моль 2-хлороцтової кислоти. Нагрівають до кипіння на водній бані протягом 5 год. Одержаний розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Синтезована сполука являє собою кристалічну речовину білого кольору. Для аналізу сполуку перекристалізують із н-бутанолу.

*Амонію 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, 2-гідроксиетанамоній 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, метиламонію 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, морфолін-4-іум(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, піперидин-2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат* (VIc, VIIa, VIIb, VIIc, VIId).

**А.** 0,01 моль кислоти V розчиняють у 10 мл ізопропанолу та додають 0,01 моль водного розчину амоніаку, моноетаноламіну, метиламіну, морфоліну або піперидину. Утворений осад відфільтровують. Синтезовані сполуки являють собою білі (VIc, VIIa, VIIb, VIIc) та жовту (VIId) кристалічні речовини. Для аналізу сполуки перекристалізують із н-бутанолу (VIc, VIIa, VIIb), ізопропанолу (VIIc), ацетону (VIId).

Калію 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, натрію 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (VIa та VIb).

**Б.** 0,01 моль кислоти V розчиняють у 10 мл дистильованої води та додають 0,01 моль калію гідроксиду або натрію гідроксиду. Одержані розчини випаровують. Синтезовані сполуки являють собою білі кристалічні речовини. Для аналізу сполуки перекристалізують із ізопропанолу.

Магнію біс 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат, кальцію біс 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (VIId та VIe).

**В.** 0,01 моль кислоти V розчиняють у 10 мл дистильованої води та додають 0,005 моль магнію оксиду або кальцію оксиду. Кип'ятять до рН = 7. Осад відфільтровують. Синтезовані сполуки являють собою білі кристалічні речовини.

Т а б л и ц я 2

**Результати протимікробної та протигрибкової дії синтезованих сполук**

Сполука	Протимікробна активність						Протигрибкова активність	
	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosae</i>		<i>C. albicans</i>	
	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФЦК, мкг/мл
Хлоргексидин	–	25,0	–	18,8	–	200	–	10,4
IV	62,5	62,5	3,9	7,8	62,5	125	15,6	62,5
V	62,5	125	3,9	31,25	62,5	62,5	62,5	62,5
VIa	62,5	125	3,9	15,6	62,5	62,5	31,25	62,5
VIb	62,5	125	3,9	15,6	62,5	62,5	31,25	62,5
VIc	62,5	125	3,9	7,8	62,5	125	62,5	62,5
VIId	62,5	125	1,8	3,9	62,5	62,5	31,25	62,5
VIe	125	250	3,9	62,5	62,5	125	31,25	62,5
VIIa	125	125	1,8	7,8	62,5	62,5	31,25	31,25
VIIb	62,5	125	1,8	3,9	62,5	125	31,25	62,5
VIIc	62,5	125	3,9	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5
VIIId	62,5	125	3,9	125	62,5	125	62,5	62,5

Як впливає з табл. 2, МІК для *E. coli* в середньому дорівнювала 73,86 мкг/мл, МБЦК – 130,68 мкг/мл, для *S. aureus* МІК – 3,33 мкг/мл, МБЦК – 31,24 мкг/мл, що перевищує показники еталонного препарату у сполук IV, VIa, VIb, VIc, VIId, VIIa, VIIb, для *P. aeruginosae* МІК – 62,5 мкг/мл, МБЦК – 90,91 мкг/мл, що також перевищує показники еталонного препарату у всіх досліджуваних сполук. Мінімальна фунгістатична активність в середньому дорівнює 41,19 мкг/мл, МФЦК – 59,66 мкг/мл.

В результаті дослідження встановлено, що сполука 2-гідроксиетанамонію 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат (VIIa) здатна пригнічувати ріст штамів *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosae* та *C. albicans*. Відсутність

в молекулі моноетаноламонієвого радикала призводить до зниження протигрибкової активності відносно *S. albicans* у всіх сполук. Проте, введення в молекулу катіонів  $Mg^{2+}$  або метиламонію дещо підвищує антимікробну дію відносно *S. aureus*. Поява в молекулі катіону  $Ca^{2+}$  призводить до зниження протимікробної дії відносно *E. coli* та *P. aeruginosae*, а наявність у молекулі катіону  $NH_4^+$  або піперидинію підвищує резистентність *P. aeruginosae* до вивчаємих сполук.

Серед активних сполук також слід зазначити метиламонію 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (VIIb) та магнію біс 2-(4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (VIId), які виявили протимікробну активність щодо *S. aureus*.

## Висновки

1. Запропоновано оригінальні методи синтезу похідних 4-аміно-5-(4-третбутилфеніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу.
2. Дослідження дало змогу виявити перспективні сполуки (VIa, VIb, VIc, VIId, VIIa, VIIb), які за силою протимікробної дії перевершують еталон порівняння хлоргексидин.
3. Виходячи з результатів дослідження, встановлено деякі закономірності залежності «структура–дія».

## ЛІТЕРАТУРА

1. Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному здравоохранению [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru/>
2. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу: Дис. ... д-ра фарм. наук. – К., 2005. – 396 с.
3. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2012. – 387 с.
4. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола: Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харьков, 1987. – 350 с.
5. Наказ МОЗ від 05. 04. 2007 № 167 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.uazakon.com/documents/date\\_6q/pg\\_gecusk/index.htm](http://www.uazakon.com/documents/date_6q/pg_gecusk/index.htm)
6. Гоцуля А. С. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості S-заміщених 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-2Н-1,2,4-тріазол-3(4Н)-тіонів: Дис. ... канд. фарм. наук. – Запоріжжя, 2011. – 231 с.
7. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану: Дис. ... канд. фарм. наук. – К., 2006. – 207 с.
8. Methyl 4-(tert-butyl)benzoate. – Режим доступу: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.87942.html>
9. 4-(tert-butyl)benzohydrazide. – Режим доступу: <http://www.arkpharminc.com/web/products-detail.html?catalogno=AK-86910>

Надійшла до редакції 11. 09. 2014.



СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ  
4-АМИНО-5-(4-ТРЕТБУТИЛФЕНИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛА

**Ключевые слова:** органический синтез, триазолы, противомикробная активность

А Н Н О Т А Ц И Я

Широкое и бесконтрольное применение антибактериальных и противомикробных лекарственных средств среди населения привело к повышению резистентности у микроорганизмов. Поэтому даже незначительные инфекции и травмы могут привести к серьезным последствиям.

Анализ современной литературы по органическому синтезу свидетельствует, что одним из наиболее перспективных классов для получения новых лекарственных средств является класс производных 1,2,4-триазола. Этот класс химических соединений хорошо зарекомендовал себя в медицинской практике вследствие широкого спектра биологического действия (противомикробное, гипотензивное, спазмолитическое и др.) и малого количества побочных явлений.

Целью работы является синтез новых соединений – производных 4-амино-5-(4-третбутилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола, исследование их противомикробных свойств и установление некоторых закономерностей зависимости «структура–действие».

Объектами исследования были соли – производные 4-амино-5-(4-третбутилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола. В ходе работы были проведены элементный анализ, хромато-масс-спектрометрические исследования, <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектроскопия, описаны методы синтеза и изучена противомикробная активность исследуемых соединений.

В результате проведенных исследований были предложены оригинальные методы синтеза производных 4-амино-5-(4-третбутилфенил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола, выявлены перспективные соединения, чья противомикробная активность превышала показатели эталонного препарата – хлорексидина, установлена некоторая закономерность «структура–действие».

*I. Aksenova, A. Panasenko, E. Knysh, N. Polishchuk  
Zaporizhzhia State Medical University*

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DERIVATIVES OF 4-AMINO-5-(4-TERTBUTYLPHENYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL

**Key words:** organic synthesis, triazoles, antimicrobial activity

А Б С Т Р А К Т

Wide and uncontrolled use of antibiotics and antimicrobial drugs among the population led to increase of resistance of microorganisms. So even slight infections and injuries can lead to serious consequences.

Analysis of the current literature of organic synthesis showed that one of the most promising classes for synthesis of new drugs is the class of 1,2,4-triazole.

This class of chemical compounds is well established in clinical practice owing to wide spectrum of biological activities (antimicrobial, hypotensive, antispasmodic, etc.) and a small amount of side effects.

The aim of the work is the synthesis of new compounds – derivatives of 4-amino-5-(4-tertbutylphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol, investigation of their antimicrobial properties and establishment certain patterns of dependence «structure–action».

Objects of investigations were the salt – the derivatives of 4-amino-5-(4-tertbutylphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. During the work elemental analysis, chromatography-mass-spectrometric investigation, <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy, the methods of synthesis and were carried out and was investigated the antimicrobial activity of the test compounds.

Researches have established some dependence «structure–action» and have identified compounds whose antimicrobial activity exceeded the indicators of the reference preparation – chlorhexidine.

In the result of researches original methods of synthesis derivatives of 4-amino-5-(4-tertbutylphenyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol was suggested, promising compounds which exhibit an antimicrobial action was revealed and some regularity «structure–action» was installed.

*Електронна адреса для листування з авторами: bruttik2@gmail.com*