



УДК: 547.792.03/04.057

DOI: 10.14739/2409-2932.2017.1.93424

Р. О. Щербина

## Синтез і фізико-хімічні властивості в ряду солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

Медицина та фармація сьогодення потребує нових і дієвих лікарських засобів. Серед великого різноманіття активних органічних сполук особливе місце посідають похідні 1,2,4-тріазолу. Така зацікавленість викликана передусім доволі високою біологічною активністю цих похідних, низькою токсичністю та доступністю у плані синтезу. Так, препарати-похідні 1,2,4-тріазолу відомі та активно застосовуються в медицині. Важливо те, що більшість учених-синтетиків приділяють саме цій гетероциклічній системі велику увагу. Хоча в науковій літературі доволі багато інформації, що присвячена похідним 1,2,4-тріазолу, але солі 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот є практично недослідженими.

**Мета роботи** – синтезувати та встановити фізико-хімічні параметри нових солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.

**Матеріали та методи.** Вивчення фізико-хімічних властивостей сполук, що отримали, здійснене згідно з методами, котрі наведені в Державній фармакопеї України 2.0. Температуру плавлення визначили на автоматичному приладі МРА100. Елементний склад сполук встановлений на аналізаторі Elementar Vario EL cube. <sup>1</sup>Н ЯМР-спектри сполук записані за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) і розшифровувались за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспрее (ESI)).

**Результати.** Як вихідні речовини застосовані 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатні кислоти (де R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>). Надалі дією гідроксиду амоніаку, натрій і калій гідрогенкарбонатів, піперидину, морфоліну, метиламіну, моноетаноламіну та трибутиламіну у спиртових або водних середовищах одержали відповідні солі.

**Висновки.** У результаті дослідження синтезовано 20 нових сполук, солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот. Структура синтезованих сполук у всіх випадках підтверджена сучасними інструментальними методами аналізу (<sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз). Синтезовані речовини можуть бути використані в подальших біологічних дослідженнях.

**Ключові слова:** синтез, 1,2,4-тріазолі, фізико-хімічні властивості.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 4–8

### Синтез и физико-химические свойства в ряду солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)уксусных кислот

*Р. А. Щербина*

Медицина и фармация нынешнего времени нуждается в новых действенных лекарственных средствах. Среди большого разнообразия активных органических соединений особое место занимают производные 1,2,4-триазола. Такая заинтересованность вызвана, прежде всего, достаточно высокой биологической активностью данных соединений, низкой токсичностью и высокой доступностью в плане синтеза. Так, препараты-производные 1,2,4-триазола известны и активно применяются в медицине. Важно то, что многие учёные-синетики уделяют именно этой гетероциклической системе всё больше внимания. Хотя в научной литературе достаточно много информации, посвящённой производным 1,2,4-триазола, но именно соли 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатных кислот практически не изучены.

**Цель работы** – синтез и установление физико-химических параметров новых солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатных кислот.

**Материалы и методы.** Физико-химические свойства полученных соединений изучали согласно методам, которые приведены в Государственной фармакопее Украины 2.0. Температура плавления установлена на автоматическом приборе МРА100. Элементный состав соединений установлен на анализаторе Elementar Vario EL cube (CHNS). <sup>1</sup>Н ЯМР-спектры соединений записаны с помощью спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) и расшифрованы с применением компьютерной программы SpinWorks 3.1.8. Хромато-масс-спектральные исследования проводились на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120 (ионизация в электроспрее (ESI)).

**Результаты.** В качестве исходных веществ были применены 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатные кислоты (где R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>). В дальнейшем действием гидроксида аммиака, натрий и калий гидрокарбоната, пиперидина, морфоліна, метиламіна, моноэтаноліаміна и трибутиламіна в спиртовых или водных средах были получены соответствующие соли.

**Выводы.** В результате исследования синтезировано 20 новых соединений, солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилден)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатных кислот. Структура синтезированных соединений во всех случаях подтверждена современными инструментальными методами анализа (<sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія и элементный анализ). Синтезированные вещества могут быть использованы в дальнейших биологических исследованиях.

**Ключевые слова:** синтез, 1,2,4-тріазол, физико-химические свойства.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2017. – Т. 10, № 1(23). – С. 4–8

**Synthesis, physical and chemical properties of 2-((4-*R*-3-(morfolinomethylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts***R. O. Shcherbyna*

Today's medicine and pharmacy undoubtedly need new and effective drugs. The 1,2,4-triazole derivatives occupy a special place among the wide variety of active organic compounds. This interest is caused primarily by high biological activity of these derivatives, low toxicity and high accessibility in terms of synthesis. Thus, drugs from 1,2,4-triazoles are known and are used extensively in medicine. It is important that a sufficiently large number of scientists-synthetics are paying attention on the heterocyclic system. Although a huge amount of information in the scientific literature is devoted to the 1,2,4-triazole derivatives, the 2-((4-*R*-3-(morfolinometylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts are virtually unexplored.

**The purpose of the work.** Synthesis and establishing of the physical and chemical parameters of new 2-((4-*R*-3-(morfolinometylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts.

**Materials and methods.** The study of physical and chemical properties of the obtained compounds was conducted by the methods that are listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0. The melting point was defined on the device which determines the melting point MPA100. The elemental composition of the compounds was found on the analyzer Elementar Vario EL cube (CHNS). <sup>1</sup>H NMR specters of obtained compounds were recorded by using a spectrometer Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) and decrypted by a computer program SpinWorks 3.1.8. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with a mass spectrometer Agilent 6120 (ionization in electrospray (ESI)).

**Results and discussion.** As the source (starting) compounds 2-((4-*R*-3-(morfolinometylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acids (where R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NH<sub>2</sub>) were taken. Further, by the action of ammonia hydroxide, sodium and potassium hydrogen carbonates, piperidine, morpholine, methylamine, monoethanolamine and tributylamine in alcohol or aqueous media the corresponding salts were obtained.

**Conclusions.** In this study were synthesized 20 new compounds, salts of 2-((4-*R*-3-(morfolinometylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid. The structure of the synthesized compounds in all cases was confirmed by modern instrumental methods of analysis (<sup>1</sup>H NMR-spectroscopy, chromatography-mass spectrometry and elemental analysis). The synthesized compounds can be used in further biological studies.

**Key words:** synthesis, 1,2,4-triazoles, physical and chemical properties.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (1), 4–8**

Сучасна медична галузь не може повноцінно функціонувати без участі фармацевтичної промисловості. Водночас синтез нових, біологічно активних молекул є необхідним підґрунтям для створення новітнього, потужного та дієвого арсеналу лікарських засобів. Великою рушійною силою в цьому аспекті є органічний синтез, адже він здатний вирішувати доволі широкий спектр окреслених завдань [1]. Хімічна модифікація молекул при цілеспрямованому синтезі, як правило, дає свої результати [2]. Пошук біологічно активних субстанцій у ряду азотовмісних гетероциклічних систем набуває все більшої актуальності. Так, досліджено великий масив даних щодо біологічної дії похідних 1,2,4-тріазолу [1–4]. Учені-синтетики багато уваги приділяють дослідженням фармакологічних властивостей відзначеної вище гетероциклічної системи [3–6]. Результати досліджень регулярно впроваджуються в медичну та фармацевтичну практики [3,4]. Однак, аналізуючи дані фахової літератури, відзначено, що солям 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот не приділено належної уваги, хоча органічні та неорганічні солі 2-((4-*R*-3-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот проявляють доволі високі показники біологічної дії [2,3,5,6].

**Мета роботи**

Синтезувати та встановити фізико-хімічні параметри нових солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.

**Матеріали і методи дослідження**

Вивчення фізико-хімічних властивостей сполук, що отримали, здійснене згідно з методами, які наведені в Державній фармакопеї України 2.0. Температуру плав-

лення визначили на автоматичному приладі OptiMelt Stanford Research Systems MPA100. Елементний склад сполук встановлений на аналізаторі Elementar Vario EL cube (CHNS) (стандарт – сульфаніламід). <sup>1</sup>H ЯМР-спектри сполук записані за допомогою спектрометра Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz), розчинник – DMSO-<sub>d6</sub>, внутрішній стандарт – тетраметилсилан (TMS) і розшифровувались за допомогою комп'ютерної програми SpinWorks 3.1.8. Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI) [7–9].

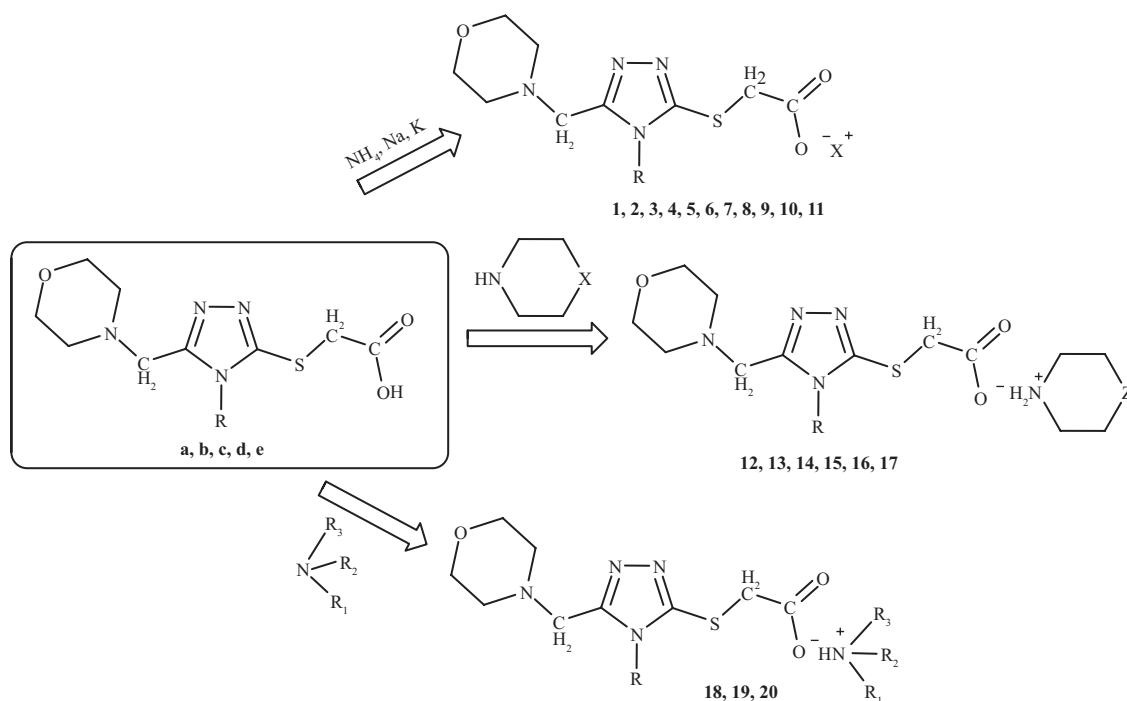
**Результати та їх обговорення**

Як вихідні речовини застосовані: 2-((3-(морфолінометил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (**a**), 2-((4-метил-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (**b**), 2-((4-етил-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (**c**), 2-((4-феніл-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (**d**) та 2-((4-аміно-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатна кислота (**e**), що були синтезовані та описані раніше [10]. Надалі дією гідроксиду амоніаку, натрій і калій гідрогенкарбонатів, піперидину, морфоліну, метиламіну, моноетаноламіну та трибутиламіну у спиртових або водних середовищах отримані відповідні солі 1–20 (рис. 1).

*Експериментальна частина*

*Амонійні солі 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот (1–3)*

До 0,01 моль відповідної 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (**a**, **d**, **e**)



де  $R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, \text{NH}_2$ ;  $X = \text{NH}_4, \text{Na}, \text{K}$ ;  $Z = \text{C}, \text{O}$ ;  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}, \text{C}_4\text{H}_9\text{-n}$ .

**Рис. 1.** Схема синтезу солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.

додають 50 мл 25 % розчину амоніаку та перемішують до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Отримують кристалічні сполуки білого кольору, легкорозчинні у воді, важкорозчинні у *n*-бутанолі та хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з *i*-пропанолу.

*Натрієві та калієві солі 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот (4-11).*

До 0,01 моль відповідної 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (**a, b, d, e**) у 30 мл дистильованої води додають 0,01 моль натрій гідрогенкарбонату (4–7) або калій гідрогенкарбонату (8–11) і перемішують до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Отримують кристалічні сполуки білого (5, 8–11), сірого (4), коричневого (6) і рожевого (7) кольорів, легкорозчинні у воді, важкорозчинні у хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з *n*-бутанолу (4–7, 9–11) і суміші ацетон:вода (3:1) (8).

*Піперидинієва та морфолінієві солі 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот (12-17).*

До 0,01 моль відповідної 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (**a, b, c, d, e**) у 30 мл *i*-пропанолу додають 0,01 моль піперидину (12) або морфоліну (13–17) і нагрівають до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат залишають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Отримують кристалічні сполуки білого (12–17) кольору, легкорозчинні у воді, важкорозчинні у хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з *i*-пропанолу (13, 14, 16) та ацетону (12, 15, 17).

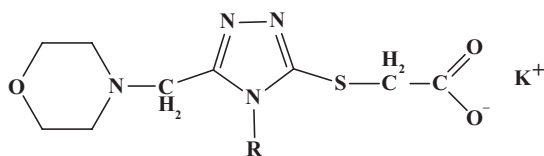
*Метиламонієва (18), моноетаноламонієва (19) та трибутиламонієва (20) солі 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.*

До 0,01 моль відповідної 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (**b, d**) у 30 мл *i*-пропанолу додають 0,01 моль метиламіну (18), моноетаноламіну (19) або трибутиламіну (20) і нагрівають до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат залишають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Отримують кристалічні сполуки білого (18, 20) і сірого (19) кольорів, легкорозчинні у воді, важкорозчинні у хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з *i*-пропанолу (18, 20) та ацетону (19).

Будова синтезованих солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот підтверджена за допомогою елементного аналізу (табл. 1),  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

Під час хромато-мас-спектрометричних досліджень встановлені індивідуальні піки синтезованих речовин, а теоретичні розрахунки атомних мас відповідають отриманим даним.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри речовин, що одержали, свідчать про відповідність синтезованих сполук вказаним формулам. Так, синтез відповідних солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот підтверджений сигналами відповідних протонів амінів.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр моноетаноламонієвої солі 2-((4-феніл-3-(морфолінометил)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти (19) характеризується хімічними зсувами двох однопротонних дублетів та одного двопротонного мультиплету ароматичного кільця при 8.13, 7.75 і 7.52 ppm відповідно. Протони, що зв'язані з атомом нітро-

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи синтезованих сполук



№ з/п	R	K <sup>+</sup>	Т пл., °С	Брутто-формула	Вихід, %	Знайдено, %				Вираховано, %			
						C	H	N	S	C	H	N	S
1	H	NH <sub>4</sub>	224–226	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	87	39,37	6,24	25,43	11,63	39,26	6,22	25,44	11,65
2	феніл	NH <sub>4</sub>	64–66	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	93	51,44	6,01	19,95	9,11	51,27	6,02	19,93	9,12
3	аміно	NH <sub>4</sub>	198–200	C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	93	37,29	6,27	28,97	11,03	37,23	6,25	28,95	11,04
4	H	Na	133–135	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> NaO <sub>3</sub> S	73	38,64	4,66	20,01	11,40	38,57	4,68	19,99	11,44
5	метил	Na	210–212	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NaN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	89	40,56	5,15	19,06	10,87	40,81	5,14	19,04	10,90
6	феніл	Na	61–63	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> NaN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	92	50,67	4,82	15,70	8,99	50,55	4,81	15,72	9,00
7	аміно	Na	243–245	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> NaO <sub>3</sub> S	90	36,50	4,79	23,73	10,88	36,61	4,78	23,72	10,86
8	H	K	223–225	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> KN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	87	36,40	4,41	18,89	10,80	36,47	4,42	18,90	10,82
9	метил	K	93–95	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> KN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	84	38,41	4,86	18,04	10,35	38,69	4,87	18,05	10,33
10	феніл	K	215–217	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> KN <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	94	48,41	4,58	15,09	8,58	48,37	4,60	15,04	8,61
11	аміно	K	211–213	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> KN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	94	34,81	4,52	22,52	10,32	34,71	4,53	22,49	10,30
12	феніл	піперидиній	136–138	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	84	58,01	7,22	16,17	7,41	58,17	7,21	16,15	7,40
13	H	морфоліній	164–166	C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	74	45,29	6,69	20,29	9,25	45,20	6,71	20,28	9,28
14	метил	морфоліній	136–138	C <sub>14</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	86	46,99	7,03	19,50	8,90	46,78	7,01	19,48	8,92
15	етил	морфоліній	73–75	C <sub>15</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	95	48,36	7,27	18,74	8,61	48,24	7,29	18,75	8,59
16	феніл	морфоліній	137–139	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	82	54,22	6,45	16,66	7,68	54,14	6,46	16,61	7,61
17	аміно	морфоліній	88–90	C <sub>13</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S	79	43,51	6,73	23,29	8,91	43,32	6,71	23,32	8,90
18	метил	метиламін	88–90	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	87	43,46	6,95	23,06	10,54	43,55	6,98	23,08	10,57
19	феніл	моноетаноламоній	80–82	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	87	51,51	6,36	17,69	8,10	51,69	6,37	17,71	8,11
20	феніл	трибутиламоній	116–118	C <sub>22</sub> H <sub>43</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S	88	57,85	9,49	15,32	7,00	57,73	9,47	15,30	7,01

гену в залишку моноетаноламіну (N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), проявляються як трипротонний синглет при 7.15 ppm. Протони метиленових груп, що зв'язані з ядром 1,2,4-тріазолу, резонують у вигляді двопротонних синглетів і проявляються в сильному полі при 3.99 і 3.75 ppm відповідно. Метиленові протони в залишку моноетаноламіну рееструються у вигляді двох трипротонних триплетів при 3.85 та 3.21 ppm відповідно. Протони залишку морфоліну наявні у вигляді поширеного мультиплету при 3.50 ppm, а протон гідроксогрупи дещо екранований вказаними протонами у вигляді однопротонного синглету зі значенням 3.49 ppm.

## Висновки

1. У результаті дослідження синтезовано 20 нових сполук, солей 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.
2. Структура синтезованих сполук у всіх випадках підтверджена сучасними інструментальними методами аналізу (<sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія та елементний аналіз).
3. Синтезовані речовини можуть бути використані в подальших біологічних дослідженнях.

## Список літератури

- [1] Біологічні властивості сполук, що утворені поєднанням 1,2,4-тріазолу, фурану та інших функціональних замінників / Д.М. Данільченко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №3. – С. 93–97.
- [2] Пругло Є.С. Вплив 4-бензилденаміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів і солей 2-(4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот на центральний компонент ноцицептивної системи / Є.С. Пругло // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №2. – С. 57–61.
- [3] Парченко В.В. Нові S-похідні 1,2,4-тріазолу як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби / В.В. Парченко // Фармацевтичний журнал. – 2012. – №3. – С. 43–48.
- [4] Каплаушенко А.Г. Дослідження зі створення нового оригінального вітчизняного лікарського засобу на основі 1,2,4-тріазолу / А.Г. Каплаушенко // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. – №2. – С. 115–121.
- [5] Фармакобіохімічні характеристики піперидиній 2-(5-фурран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетату / В.В. Парченко, Л.І. Пархоменко, В.Й. Іздепський та ін. // Запорозький медичний журнал. – 2013. – №1(76). – С. 39–41.

- [6] Antiviral activity of trifuzol for the broiler at poultry farm / Ye.S. Pruglo, A.Yu. Pohorlyuk, V.V. Parchenko et al. // Запорозький медичинський журнал. – 2016. – №1(94). – С. 77–80.
- [7] Сайдов Т.В. Практическое руководство по молекулярной спектроскопии / Т.В. Сайдов, О.В. Свердлова. – Л.: Изд-во СПУ, 1995. – 236 с.
- [8] Казицына Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казицына, Н.Б. Куплетская. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
- [9] Вивчення закономірностей утримування потенційних лікарських субстанцій ряду 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетатних кислот та їх солей методом ВЕРХ/ДМД-МС / Б.О. Варинський, Є.Г. Книш, В.В. Парченко та ін. // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13. – Вип. 4. – С. 68–75.
- [10] Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4-Р-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо) ацетатних кислот / Р.О. Щербина, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш, Б.О. Варинський // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №3. – С. 18–21.
- References**
- [1] Danilchenko, D. M., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2015). Biologichni vlastyivosti spolk, shcho utvoreni poiednanniam 1,2,4-triazolu, furanu ta inshykh funktsionalnykh zamisnykiv [Biological properties of the compounds formed by the combination of the 1,2,4-triazoles, furans and other functional substitutes]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(19). doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52627>. [in Ukrainian].
- [2] Pruhlo, Ye. S. (2016). Vplyv 4-benzylidenamino-5-fenil-4N-1,2,4-triazol-3-tioniv i solei 2-(4-amino-5-fenil-4N-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot na tsentralnyi komponent notsyseptyvnoi systemy [Effect of 4-benzylidenamino-5-phenyl-4N-1,2,4-triazole-3-thiones and salts of 2-(4-amino-5-phenyl-4N-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acid on central component of nociceptive system]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 0(2). doi: [10.14739/2409-2932.2016.2.70699](http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.70699). [in Ukrainian].
- [3] Parchenko, V.V. (2012). Novi S-pokhidni 1,2,4-tryazolu yak potentsiini oryhinalni vitchyzniani veterynarni likarski zasoby [New S-derivatives of 1,2,4-triazoles as potential original home of veterinary pharmaceuticals]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 43–48. [in Ukrainian].
- [4] Kaplaushenko, A. G. (2013). Doslidzhennia zi stvorennia novoho oryhinalnoho vitchyznianoho likarskoho zasoby na osnovi 1,2,4-triazolu [The Research of Creating a New Original Domestic Drug Based on 1,2,4-triazole]. *Naukovyi zhurnal MOZ Ukrainy*, 2, 115–121. [in Ukrainian].
- [5] Parchenko, V. V., Parkhomenko, L. I., Izdepsky, V. Y., Panasenko, O. I., & Knysh, E. G. (2013). Farmakobiokhimichni kharakterystyky piperydynii 2-(5-furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltioatsetatu [Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-iltioacetate]. *Zaporozhye medical journal*, 1(76), 39–41. [in Ukrainian].
- [6] Pruglo, Y., Pohorlyuk, A., Parchenko, V., Panasenko, A., & Knysh, E. (2016). Antiviral activity of trifuzol for the broiler. *Zaporozhye medical journal*, 1(94). doi: [10.14739/2310-1210.2016.1.64062](http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2016.1.64062). [in Ukrainian].
- [7] Sajdov, T. V., & Sverdlova, O. V. (1995). *Prakticheskoe rukovodstvo po molekularnoj spektroskopii [A Practical Guide to Molecular Spectroscopy]*. Saint Petersburg: Izd-vo Sankt-Peterburgskogo universiteta. [in Russian].
- [8] Kazitsena, L. A., & Kupletskaya, N. B. (1979). *Primenenie UF-, IK-, YaMR – i mass-spektroskopii v organicheskoy khimii [Application of UV, IR, NMR and mass spectrometry in organic chemistry]*. Moscow. [in Russian].
- [9] Varynskyi, B. O., Knysh, Ye. G., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Kaplaushenko, A. G. (2015). Vychennia zakonmironosti utrymuvannia potentsiinykh likarskykh substansii riadu 1,2,4-tryazol-3-iltioatsetatnykh kyslot ta yikh solei metodom VERKh/DMD-MS [The study of retention regularities for the potential drug substances of 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids and their salts series by the method of hplc/dad-ms HPLC/DAD-MS]. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii*, 13(4), 68–75. [in Ukrainian].
- [10] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez i fizyko-khimichni vlastyivosti 2-((4-R-3-(morfolinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-il)ti)atsetatnykh kyslot [Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazole-5yl)thio)acetic acid]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3, 18–21. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2014.3.30016>.

**Відомості про автора:**

Щербина Р. О., канд. фарм. наук, старший викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

**Сведения об авторе:**

Щербина Р. А., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

**Information about author:**

Shcherbyna R. O., Ph.D., Senior Lecturer, The Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

**E-mail:** rsherbyna@mail.ru.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of Interest:** author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 11.10.2016

Після доопрацювання / Revised: 01.11.2016

Прийнято до друку / Accepted: 26.12.2016