

Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло

**Синтез та актопротекторна активність солей
2-(5-(4-метоксифеніл -(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот
Запорізький державний медичний університет**

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості, актопротекторна активність.

Синтезували нові солі, похідні 2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот. Встановили будову та вивчили фізико-хімічні властивості цих сполук, дослідили їхню актопротекторну активність. Визначили взаємозв'язок між будовою солей та їхньою актопротекторною дією. Серед речовин, що синтезували, виділили сполуки із вираженою актопротекторною активністю, які можуть бути рекомендовані для подальшого вивчення з метою впровадження в медичну практику як оригінальні лікарські засоби.

Синтез и актопротекторная активность солей 2-(5-(4-метоксифенил (3,4,5-триметоксифенил))-1,2,4-триазол-3-илтию)-ацетатных кислот

Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко, Е. С. Пругло

Синтезированы новые соли, производные 2-(5-(4-метоксифенил (3,4,5-триметоксифенил))-1,2,4-триазол-3-илтию)-ацетатных кислот. Установили строение и изучили физико-химические свойства этих соединений, изучили их актопротекторную активность. Установили взаимосвязь между строением полученных солей и их актопротекторным действием. Среди синтезированных веществ найдены соединения с выраженной актопротекторной активностью, которые могут быть рекомендованы для дальнейшего исследования с целью внедрения в медицинскую практику в качестве оригинальных лекарственных средств.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, физико-химические свойства, актопротекторная активность.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 107–111

Synthesis and actoprotective activity of salts of 2-(5-(4-methoxyphenyl (3,4,5-trimethoxyphenyl))-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acids

Yu. G. Samelyuk, A. G. Kaplaushenko, Ye. S. Pruglo

New salts of 2-(5-(4-methoxyphenyl(3,4,5-trimethoxyphenyl))-1,2,4-triazole-3-ylthio)-acetic acids have been synthesized. The structure has been proven and the physical-chemical properties and actoprotective activity of the synthesized compounds have been studied. The relationship between the structure of the obtained salts and actoprotective activity has been detected. Compounds with expressed activity, have been found among the synthesized compounds and can be recommended for further study in order to introduce into medical practice as original medicines.

Key words: 1,2,4-triazole, physical-chemical properties, actoprotective activity.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 107–111

Сучасний високий темп життєдіяльності людей незмінно призводить до зниження, а інколи і до виснаження фізичних і психічних можливостей організму [1–3]. Для людей, особливо тих, які мешкають у великих містах, набув великого значення синдром хронічної втоми, для якого характерні зниження захисних механізмів адаптації, імунітету та працездатності [1,3]. Основною причиною цього є тривалі фізичні і психологічні навантаження середньої та високої інтенсивності.

Для покращення фізичної і розумової діяльності люди у звичайних та екстремальних умовах використовують різні препарати рослинного і тваринного походження, проте ці засоби не мають достатньої фармакологічної активності й високої ефективності [3], але призводять до звикання, залежності, характеризуються токсичністю. Крім того, їхня позитивна дія на фізичну працездатність людини виявляється лише через кілька тижнів після початку вживання, що незручно, якщо є необхідність швидко усунути або запобігти появі фізичної втоми. Синтетичні препарати мають низку побічних дій.

Як відомо, однією з найбільш поширених у фармацевтичній галузі групою гетероциклічних сполук є похідні

1,2,4-тріазолу [16], які застосовуються у багатьох галузях.

Зацікавленість учених у дослідженнях синтетичних і біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу зумовлена тим, що сполуки, котрі створені на його основі, – малотоксичні, і переважна більшість із них виявляє різноманітні види фармакологічної дії.

Мета роботи

Продовження пошуку нових малотоксичних і високоефективних речовин серед похідних 2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот із потенційною актопротекторною активністю; встановлення зв'язку між хімічною будовою та біологічною дією синтезованих сполук.

Матеріали і методи дослідження

Більшість гетерилкарбонових кислот, у тому числі і 1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатні кислоти, важко розчинні у воді [6], тому для покращення розчинності у воді ми отримали солі 2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот як з органічними, так і з неорганічними основами (рис. 1). Крім того, названі речовини є дуже перспективними для пошуку біологічно активних сполук [6,7], оскільки їхня фармакологічна дія складається з активності як аніона, так і катіона.

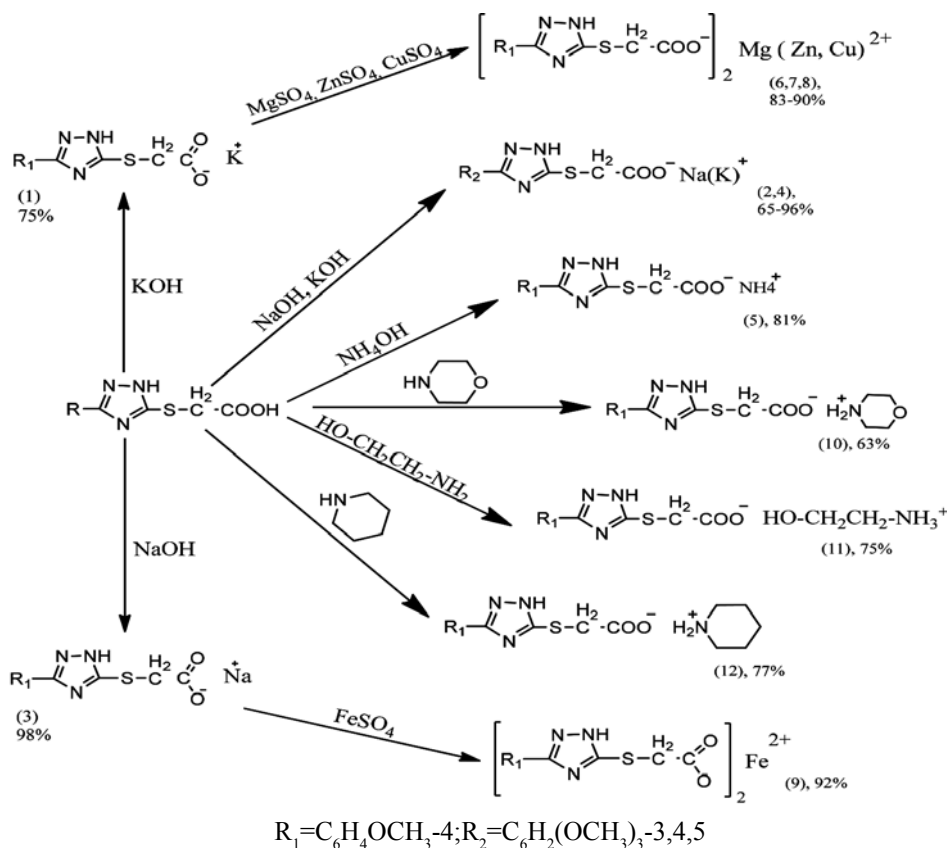


Рис. 1. Схема синтезу солей 2-(5-(4-метоксифеніл -(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот.

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи солей 2-(5-(4-метоксифеніл-, (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот

№ сполук	R ₁	R ₂ ⁺	Т. пл., °С	Брутто-формула	Вихід, %	¹ H ЯМР (δ, м.ч., ТМС)
1	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	K	240–243	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SK	75	13,48(1H,c,N ²), 7,07-7,93(4H,m,C ₆ H ₄), 4,07(2H,c,S-CH ₂), 3,85(3H,c,-O-CH ₃)
2	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	K	230–232	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ O ₅ SK	98	13,45(1H,c,N ²), 6,83(2H,c,C ₆ H ₂), 3,98(2H,c,S-CH ₂), 3,87(9H,t,-O-CH ₃)
3	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Na	68–70	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SNa	98	13,51(1H,c,N ²), 7,04-7,95(4H,m,C ₆ H ₄), 3,99(2H,c,S-CH ₂), 3,82(3H,c,-O-CH ₃)
4	C ₆ H ₂ (OCH ₃) ₃ -3,4,5	Na	238–240	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ O ₅ SNa	98	13,51(1H,c,N ²), 6,84(2H,c,C ₆ H ₂), 4,01(2H,c,S-CH ₂), 3,84(9H,t,-O-CH ₃)
5	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	NH ₄	228–230	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	98	13,50(1H,c,N ²), 7,05-7,98(4H,m,C ₆ H ₄), 4,02(2H,c,S-CH ₂), 3,83(3H,c,-O-CH ₃)
6	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Mg	217–218	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SMg	90	13,50(1H,c,N ²), 7,05-7,92(4H,m,C ₆ H ₄), 4,07(2H,c,S-CH ₂), 3,87(3H,c,-O-CH ₃)
7	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Zn	182–184	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SZn	83	13,51(1H,c,N ²), 7,07-7,94(4H,m,C ₆ H ₄), 4,04(2H,c,S-CH ₂), 3,87(3H,c,-O-CH ₃)
8	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Cu	141–143	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SCu	83	13,55(1H,c,N ²), 7,09-7,92(4H,m,C ₆ H ₄), 4,03(2H,c,S-CH ₂), 3,85(3H,c,-O-CH ₃)
9	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	Fe	205–207	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ SFe	92	13,52(1H,c,N ²), 7,03-7,95(4H,m,C ₆ H ₄), 4,01(2H,c,S-CH ₂), 3,81(3H,c,-O-CH ₃)
10	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	морфоліній	95–97	C ₁₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	75	13,50(1H,c,N ²), 7,03-7,98(4H,m,C ₆ H ₄), 4,05(2H,c,S-CH ₂), 3,87(3H,c,-O-CH ₃), 3,52-4,07(4H,m,C ₄ H ₁₀ NO)
11	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	НОС ₂ H ₅ NH ₃	155–157	C ₁₃ H ₁₈ N ₄ O ₄ S	96	13,52(1H,c,N ²), 7,07-7,92(4H,m,C ₆ H ₄), 4,01(2H,c,S-CH ₂), 3,85(3H,c,-O-CH ₃), 3,52-4,07(4H,m,C ₄ H ₁₀ NO), 3,63(1H,c,CH ₂ -OH), 4,24(2H,t,CH ₂ -OH), 3,53(2H,t,NH ₃ -CH ₂), 6,96(2H,t,NH ₃ -CH ₂)
12	C ₆ H ₄ OCH ₃ -4	піперидиній	195–197	C ₁₆ H ₂₂ N ₄ O ₃ S	95	13,54(1H,c,N ²), 7,05-7,92(4H,m,C ₆ H ₄), 4,03(2H,c,S-CH ₂), 3,83(3H,c,-O-CH ₃), 1,63-3,35(4H,m,C ₅ H ₁₂ N)



**Результати визначення елементного складу солей
2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот**

№ сполук	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
1	43,77	3,44	13,54	10,43	43,55	3,32	13,85	10,57
2	42,83	3,46	11,23	8,92	42,96	3,88	11,56	8,82
3	46,03	3,74	14,08	11,47	45,99	3,51	14,63	11,16
4	44,51	3,96	12,25	9,04	44,96	4,06	12,10	9,23
5	46,30	5,12	20,03	11,21	46,80	5,00	19,85	11,36
6	45,17	3,42	15,01	11,23	45,78	3,49	14,56	11,11
7	40,15	3,21	12,43	9,67	40,07	3,06	12,75	9,73
8	40,44	3,14	12,09	9,55	40,30	3,07	12,08	3,87
9	42,04	3,18	13,31	09,87	42,27	3,15	13,13	10,02
10	52,22	5,72	15,87	9,08	52,12	5,72	15,90	9,10
11	47,53	5,36	17,17	9,79	47,84	5,56	17,7	9,82
12	54,82	6,43	15,83	9,17	54,84	6,33	15,99	9,15

Амонійні, натрієві та калієві солі 2-(5-(4-метоксифеніл (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот (1–5, *табл. 1,2,3*) синтезували взаємодією відповідних кислот з амоніаком, натрій або калій гідроксидами у водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника (*рис. 1*). Сухий залишок кристалізували з етанолу.

Магнієву, цинкову, мідну, а також сіль заліза (II) 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти (6,7,8,9) отримано взаємодією 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти із відповідними сульфатами (*рис. 1*).

Солі 2-(5-(4-метоксифеніл-(3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот з органічними основами (10–12, *табл. 1–3*) (морфолін, піперидин, моноетаноламін) синтезували взаємодією вихідних речовин у середовищі етанолу з подальшою фільтрацією продуктів (сполука 11) чи випаровуванням розчинника. Фізико-хімічні константи солей наведено в *таблиці 1*.

Таблиця 3

**Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах солей
2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=N}}$ цикл.	ν_{Ar}	$\nu_{\text{C-S}}$
1	1357/1583	1593	1490	700
2	1355/1563	1596	1493	703
3	1364/1558	1600	1495	685
4	1359/1549	1600	1499	679
5	1377/1593	1610	1500	704
6	1363/1585	1598	1502	697
7	1352/1571	1577	1492	689
8	1342/1539	1609	1498	687
9	1359/1577	1591	1501	693
10	1346/1536	1587	1496	707
11	1371/1586	1605	1503	701
12	1344/1595	1600	1500	701

© Ю. Г. Самелюк, А. Г. Каплаушенко, Є. С. Пругло, 2014

Результати та їх обговорення

Будову всіх синтезованих солей (1–12) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (*табл. 2*) і ІЧ-спектрофотометрії [5] (*табл. 3*). В ІЧ-спектрах усіх синтезованих сполук наявні смуги поглинання C=N-груп при 1610–1587 см⁻¹, C-S-груп – при 707–679 см⁻¹, а також симетричні й асиметричні смуги поглинання, характерні для солей карбонових кислот, що містять COO-групи у межах 1377–1344 см⁻¹ та 1595–1523 см⁻¹ відповідно. ІЧ-спектри солей також містять смуги поглинання при 1510–1471 см⁻¹, що вказує на наявність у їхній структурі ароматичних замісників [5].

У ПМР-спектрах синтезованих солей 1,2,4-тріазол-3-ілтіюацетатних кислот фіксуються інтенсивні синглети в інтервалі 3,81–3,87 м.ч., що свідчать про наявність у структурі всіх речовин, які досліджували, протонів метоксигруп. Також фіксуються однопротонні синглети NH групи при N² атомі 1Н-1,2,4-тріазолового циклу при 13,48–13,55 м.ч. Сигнали протонів ароматичного кільця сполук із 4-метоксифенільним радикалом інтерпретуються мультиплетним сигналом в області 7,92–7,98 м.ч., на відміну від синглетних сигналів ароматичного кільця сполук із 3,4,5-триметоксифенільними замісниками, що фіксуються при 6,83–6,84 м.ч. Також ПМР-спектри сполук відрізняються наявністю сигналу протонів метиленової групи в інтервалі 4,01–4,7 м.ч. Підтвердженням наявності органічних катіонів є мультиплетний сигнал в області 3,52–4,07 м.ч. силою 4 протонні одиниці (вказує на наявність морфоліній-катіона), мультиплетний сигнал протонів піперидиній-катіона – при 1,63–3,35 м.ч. Катіон моноетаноламонію відзначається наявністю синглетного сигналу гідроксильної групи при 3,63 м.ч., а також сигналів протонів CH₂ груп при 4,24 та 6,96 м.ч., NH₃ групи при 6,96 м.ч.

Експериментальна хімічна частина

Окремі фізико-хімічні властивості синтезованих сполук вивчали за методами, що наведені у Державній фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

Елементний склад нових сполук встановили на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід).

ІЧ-спектри записували у таблетках калію броміду (концентрація речовини – 1%) на спектрофотометрі Spexord M-80 у ділянці 4000–500 см⁻¹ (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – τ=3 с, час сканування – 33 хв).

ПМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу «Varian VXR-300», розчинник – DMSO-D₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан, розшифровували їх за допомогою комп'ютерної програми ADVASP 143.

Натрій і калій 2-(5-(4-метоксибеніл-, (3,4,5-триметоксибеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетати (1–4)

Суміш 0,01 моль відповідної 2-(5-(4-метоксибеніл-, (3,4,5-триметоксибеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти і 0,01 моль калій або натрій гідроксиду в 30 мл води випаровують на водяній бані. Сухий залишок кристалізують з етанолу. Жовті кристалічні речовини легкокорозійні у воді, важкорозійні в органічних розчинниках.

Амоній 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетат (5)

Розчин 0,01 моль 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти (11) в 30 мл 25% розчину амоніаку випаровують. Отримують сполуку 21 – білий кристалічний порошок, легкокорозійний у воді, важкорозійний в етанолі. Для аналізу сполуку 5 перекристалізовано з етанолу.

Магній, цинк, купрум (II), ферум (II) 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетати (6–9)

До розчину 0,01 моль 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти в 30 мл води додають 0,01 моль калій (натрій) гідроксиду. Розчиняють при нагріванні та додають 0,01 моль MgSO₄ (ZnSO₄, CuSO₄, FeSO₄). Осад білого (Mg⁺⁺, Zn⁺⁺), зеленого (Cu⁺⁺), коричневого (Fe⁺⁺) кольору відфільтровують і промивають етанолом, висушують, отримують речовини 6–9 (табл. 1,2,3).

Морфоліній, піперидиній, моноетаноламоній 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетати (10–12)

Розчин 0,01 моль відповідної 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти, 0,01 моль відповідної органічної основи (морфолін, піперидин, моноетаноламін) у 50 мл метанолу залишають на 24 години, продукти реакції відфільтровують. Жовті кристалічні сполуки розчинні у воді, мало розчинні в ефірі, хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з етанолу.

Вивчення актопротекторної активності похідних похідних 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот показало, що ці сполуки проявляють актопротекторну активність в інтервалі -3,08–42,57%.

Сполуки 1, 3, 6–12 виявляли помірну актопротекторну активність, підвищуючи дію з інтервалом 7,04–40,04%. Серед них визначено сполуки 10–12, що перевищують еталон порівняння рибоксин в інтервалі від 9,58 до 14,39%. Це морфоліній, піперидиній, моноетаноламоній 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетати (спо-

лука 1, табл. 4), що містить метоксибенільний радикал і катіони органічних основ, заміна яких на катіони Na⁺, K⁺, Mg⁺⁺, Zn⁺⁺, Cu⁺⁺, Fe⁺⁺(1, 3, 6–9, табл. 4) супроводжувалась зменшенням дії до 7,04% (P>0,05).

Заміна катіону моноетаноламонію на катіон морфолінію та піперидинію у 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетаті призводить до зменшення актопротекторної дії (сполуки 10, 12, табл. 4).

Введення катіона калію та натрію призводить до підвищення активності, тоді як заміна 3,4,5-триметоксибенільного на 4-метоксибенільний у молекулі калій або натрій 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетату зумовлює зменшення актопротекторної дії (сполуки 2, 4, табл. 4).

Таблиця 4

Актопротекторна активність солей 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот

№ з/п	Код сполуки /група	Середня тривалість примусового плавання щурів, М±m	P	Співвідношення у порівнянні з контрольною групою, Δ%
1	Контроль	193,71±3,733		0
2	1	211,56±7,857	>0,05	9,62
3	2	187,05±11,025	>0,05	-3,08
4	3	222,18±5,127	<0,05	15,12
5	4	188,48±13,244	>0,05	-2,34
6	5	275,16±15,428	<0,05	42,57
7	6	200,79±13,142	>0,05	7,04
8	7	226,25±17,235	<0,05	17,23
9	8	237,71±16,053	<0,05	20,58
10	9	223,16±20,157	>0,05	15,63
11	10	254,79±14,542	<0,05	32,02
12	11	270,27±13,454	>0,05	40,04
13	12	261,00±11,045	>0,05	35,23
14	Рибоксин	242,50±14,724	>0,05	25,65

Введення 3,4,5-триметоксибенільного радикалу в молекулі 2-(5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетату призводить до зменшення актопротекторної дії, на відміну від 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетату (сполуки 1, 3, 5–12, табл. 4).

Найбільш вираженою актопротекторною активністю (42,57% (P<0,05)) характеризується амоній 2-(5-(4-метоксибеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетат (сполука 5, табл. 4), що містить при C₅ вуглецевому атомі 1,2,4-тріазолового циклу 4-метоксибенільний замісник, при C₃ вуглецевому атомі – карбоксильну групу та катіон амонію.

Експериментальна біологічна частина

Дослідження актопротективної дії виконали на групі білих нелінійних щурів вагою 200–260 г. При вивченні актопротекторної активності використали метод примусового плавання із навантаженням в 10% від ваги щура [2]. Навантаження фіксували біля основи хвоста тварин. Плавання здійснювали до виснаження, яке фіксували після 10-секундного занурення лабораторних тварин під воду. Температура води становила 24–26°C. Досліджувані сполуки, а також еталон порівняння рибоксин вводили внутрішньочеревно у



дозі 100 мг/кг за 20 хвилин до початку занурення тварин. Час запливу реєстрували в секундах. Для порівняння використовували контрольну групу тварин, які внутрішньочеревно отримували фізіологічний розчин за 20 хвилин до занурення [2]. Результати дослідження статистично опрацьовували за допомогою критерію Фішера (табл. 4).

Висновки

Синтезовано ряд нових солей похідних 2-(5-(4-метоксифеніл)-, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-

ацетатної кислоти, будову яких підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Досліджувані сполуки, похідні 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатної кислоти, виявляють актопротекторну активність.

Найбільш вираженою актопротекторною активністю (42,57% ($P < 0,05$)) характеризується амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетат, активність якого перевищує дію відомого еталонного препарату рибоксину на 16,92%.

Список літератури

1. Гаврев А.И. Актопротекторное действие антигипоксантов тиазолоиндолного ряда / А.И. Гаврев, В.В. Марышева, П.Д. Шабанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73. – № 2. – С. 25–30.
 2. Бобков Ю.Г. Фармакологическая коррекция утомления / Ю.Г. Бобков, В.И. Виноградов, В.Ф. Катков, С.С. Лосев, А.В. Смирнов. – М.: Медицина, 1984. – 208 с.
 3. Денисенко П.П. Проблема фармакологической защиты организма при действии экстремальных факторов / П.П. Денисенко // Физиология экстремальных состояний и индивидуальная защита человека. – М., 1986. – С. 330.
 4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / [за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова]. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
 5. Казыцына Л.А. Применение УФ-, ИК-, и ЯМР-спектроскопии в органической химии / Л.А. Казыцына, Н.Б. Куплетская. – М.: Высш. шк., 1971. – 264 с.
 6. Синтез і гостра токсичність солей 2-(5-R-4-R1-1,2,4-тріазол-3-тію)-2-(карбоксиметилтію)-карбонотіюіл)гідразиноацетатних кислот / А.Г. Каплаушенко, В.В. Парченко, О.І. Панасенко [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики: зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2008. – Вип. XXI. – Т. 2 (клінічна медицина): матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2008». – С. 87–92.
 7. Синтез та біологічна активність солей та естерів 2-(5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетатних кислот / А.С. Гоцуля, Є.Г. Книш, І.М. Шевченко [та ін.] // Лекарства – человеку. Современные проблемы создания, исследования и апробации лекарственных средств: материалы науч.-практ. конф. (22 марта 2007 г.). – Х., 2007. – С. 25–26.
- Referenses**
1. Gavrev, A. I., Marysheva, V. V. & Shabanov, P. D. (2010) Akto-
protektornoe dejstvie antigipoksantov tiazoloindol'nogo ryada
[Actoprotective action antihypoxants tiazoloindolnogo series]
Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 73(2), 25–30.
 2. Bobkov, Yu. G., Vinogradov, V. I., Katkov, V. F., Losev, S. S. & Smirnov, A. V. (1984) *Farmakologicheskaya korrekciya utomleniya. [Pharmacological correction of fatigue]*. Moscow: Medicina. [in Russian].
 3. Denisenko, P. P. (1986) Problema farmakologicheskoy zaschity organizma pri dejstvii ekstremal'nyh faktorov. [Problem pharmacological protection of the organism under the influence of extreme factors]. *Fiziologiya ekstremal'nyh sostoyanij i individual'naya zaschita cheloveka*. Moscow [in Russian].
 4. Stefanov, O. V. (Eds) (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskikh zasobiv. [Preclinical studies of drugs]*. Kyiv: Avicena [in Ukrainian].
 5. Kazicyna, L. A. & Kupletskaya, N. B. (1971) *Primenenie UF-, IK-, i YaMR-spektroskopii v organicheskoy himii. [Application of UV, IR, and NMR Spectroscopy in Organic Chemistry]*. Moscow: Vyssh. shk. [in Russian].
 6. Kaplaushenko, A. G., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I. [et al.]. (2008) Syntez i gostra toksychnist solei 2-(5-R-4-R1-1,2,4-triazol-3-tio)-2-(karboksimitil'tio)-karbonotioil)gidrazinoacetatnih kislot. [Synthesis and acute toxicity of salts of 2-(5-R-4-R1-1,2,4-triazoles-3-thio)-2-(carboxymetyltio)-carbonotioil)hidrazinoatsetatnykh acids]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky: Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference (Issue 21), (Vol. 2), (S. 87–92)*. Zaporozhye [in Ukrainian].
 7. Goculya, A. S., Knish, E. G. & Shevchenko, I. M. (2007) Syntez ta biolohichna aktyvnist solei ta esteriv 2-(5-R-4-(2-metoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot. [Synthesis and biological activity of the salts and esters of 2-(5-R-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazoles-3-iltio) acetic acid]. *Lekarstva – cheloveku. Sovremennye problemy sozdaniya, issledovaniya i aprobacii lekarstvennykh sredstv; Proceedings of the Scientific and Practical Conference, (S. 25–26)*. Kharkiv [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Самелюк Ю.Г., ст. лаборант каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, sameluk@bk.ru.

Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Пругло Є.С., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармакології ФПО, Запорізький державний медичний університет.

Поступила в редакцію 09.01.2014 г.