



**А. Г. КАПЛАУШЕНКО**

*А. Г. Каплаушенко, завідувач кафедри фізіологічної хімії  
Запорізького державного медичного університету,  
доктор фармацевтичних наук, доцент*

## Дослідження зі створення нового оригінального вітчизняного лікарського засобу на основі 1,2,4-тріазолу

Хімія 1,2,4-тріазолу привертає увагу як вітчизняних так і закордонних дослідників у зв'язку з тим, що на основі даного гетероциклу створені речовини, які широко застосовуються в найрізноманітніших сферах життєдіяльності суспільства. Особливу увагу привертає використання похідних 1,2,4-тріазолу в медичній практиці. Так, сучасна медицина має в своєму арсеналі і використовує похідні 1,2,4-тріазолу як протигрибкові, протипухлинні, антидепресивні, антиоксидантні, гепатопротекторні, протівірусні лікарські препарати.

Слід зазначити, що практично всі лікарські засоби на основі 1,2,4-тріазолу проявляють метаболічну дію. При цьому на фармакологічний ефект впливає наявність, характер та положення замісників в 1,2,4-тріазоловому циклі. Пошук фармакологічно активних агентів серед похідних 1,2,4-тріазолу відображено в роботах Є. Г. Книша, О. І. Панасенка, І. А. Мазура, M. Lang, P. N. Edwards та ін. Але в літературі практично відсутні відомості щодо дослідження синтетичних та біологічних властивостей 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону, серед яких можуть бути знайдені речовини, що стануть основою для створення нових оригінальних лікарських засобів.

Основною метою роботи був цілеспрямований пошук нових малотоксичних та високоефективних сполук з потенційною протимікробною, протитуберкульозною,

антиоксидантною, протизапальною, антигіпоксичною, гіполіпідемічною та іншими видами фармакологічної активності серед 4-моно- та 4,5-дизаміщених похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, встановлення закономірностей зв'язку між хімічною будовою і біологічною дією та впровадження в практику нових ефективних лікарських засобів на основі похідних 1,2,4-тріазолу.

В результаті проведених досліджень запропоновано перспективний науковий напрям в синтезі біологічно активних структур на основі нових похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону, при цьому одержано 350 нових сполук [5, 14–20, 19, 39–41, 43]. Розроблено ефективні методики одержання нових 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів, їх солей; 4-R<sub>1</sub>-5-(4-фенілметилденаміно)-, 4-R<sub>1</sub>-3-[(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-іл)дитіо]-, 3-алкіл-(арил-, гетерил-, ацил-, ацилалкіл-, гідроксиалкіл-), сульфоалкіл(арил-, гетерил)тіо(сульфо)-, 3-карбоксиметилентіо-, 3-алкокси-карбонілметилентіо-, 3-амідо(гідразино-, ацилгідразино-) карбонілметилентіо-, 3-бензиліденгідразинокарбонілметилентіо-, 3-амінокарбо-тіогідразинокарбонілметилентіо-5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазолів; 4-R<sub>2</sub>-5-((4-R<sub>1</sub>-5-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів; а також ряду 2-R-5-R<sub>1</sub>-6-R<sub>2</sub>-[1,3]тіазоло-[3,2-b][1,2,4]тріазолів, 2-R-[1,3]тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів та солей

2-[2-(2-(5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)гідразино-карбонотіоїлтіо]ацетатної кислоти [5, 14–17, 19, 39–41, 43].

Встановлено наявність тіон-тіольної таутомерії у 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону [44], на основі квантово-хімічних розрахунків їх молекул визначено нуклеофільні центри, спрогнозовано направленість та проведено реакції електрофільного заміщення [14, 15, 19, 42]. Встановлено, що взаємодія 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів з дихлорметаном в лужному середовищі призводить до утворення біс(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)метанів.

Вперше визначені константи рK<sub>a</sub> для 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо-(сульфо))ацетатних кислот, а також за даними рентгеноструктурного аналізу доведено їх існування у формі димерів [42].

Вперше встановлено, що взаємодія бензиліденгідразидів 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з натрій борогідридом призводить до одночасного відновлення аліфатичної C=N та карбонільної групи. Крім того, досліджено реакцію відновлення нітрогрупи 4-арил-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів [5].

Вперше за комплексними даними сучасних фізико-хімічних методів аналізу встановлено будову продуктів взаємодії гідразидів 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з естерами карбонових кислот [43].

Для нових синтезованих сполук 4-моно- та 4,5-дизаміщених похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону та продуктів їх хімічних перетворень проведено прогнозування потенційних видів біологічної дії [21] і вивчено гостру токсичність [8, 13], протимікробну [41], противірусну [25], протитуберкульозну [34], антиоксидантну [2, 11, 22, 27, 29, 48], протизапальну [30, 32, 36], антигіпоксичну [24, 26, 35, 46] в тому числі з термопротекторними властивостями [9, 26], нейропротекторну [9, 11], протинабрякову [24] щодо набряку мозку, діуретичну [7, 10], гіполіпідемічну [12, 28, 31, 45], гіпоглікемічну [4, 23, 33], аналгетичну [1] активності, а також взаємодію з барбітуратами [3] та вплив синтезованих речовин на адгезивні властивості Т-лімфоцитів і Т-хелперів. Вперше, серед похідних 1,2,4-тріазолу, виявлені не відомі раніше види біологічної активності (гіполіпідемічна, гіпоглікемічна та адаптогенна).

Результати доклінічних випробувань дозволили запропонувати для клінічного вивчення потенційний оригінальний нейропротектор на основі морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, для якого визначено механізм дії [9, 11], що свідчить про новизну та пріоритет досліджень. Наукова новизна роботи підтверджена 14 патентами України [22–35].

У відповідності до Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 14.12.2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» для подання до Державного експертного центру МОЗ України готується повний пакет документів проведених доклінічних випробувань морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (тіометризолу).

Дослідження специфічної активності та нешкідливості проведені на кафедрі фармакології Луганського державного медичного університету (зав. кафедри професор В. Д. Лук'ячук), на базі центральної науково-дослідної лабораторії Запорізького державного медичного університету (керівник роботи професор І. Ф. Беленічев) та кафедри фармакології Кримського державного медичного університету (зав. кафедри професор І. Д. Сапегін), що сертифіковані Державним експертним центром МОЗ України.

Вивчення специфічної активності проводили згідно з методичними рекомендаціями Державного фармакологічного центру МОЗ України «Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів». При цьому досліджено антиоксидантну активність морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату на моделі окиснювальної модифікації білку та на моделі експериментальної гіперліпідемії, а також антигіпоксичну активність за умов замкненого простору, антишемічну, нейропротекторну та актопротекторну активності [9, 11, 26]. Крім того, встановлено вплив морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату на наповненість судин мозку та показники концентрації кисню в різних частинах

головного мозку [24]. Встановлено детоксикуючі властивості морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату [27].

Визначення можливих метаболітів морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (тіометрізолу) проведено на базі комунальної установи «Черкаське обласне бюро судово-медичної експертизи» М. А. Савченком [6].

Методом високоєфективної рідинної хроматографії з мас-детекцією встановлено, що в живому організмі морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат трансформується за наступною схемою (рис.).

Фармакокінетичні дослідження морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату свідчать про те, що після внутрішньовенного введення речовина виявляється в крові через 11–12 хв в концентрації 2500–2700 мкг/мл і підтримується впродовж 15–20 хв. Через 40–45 хв речовина виводиться з кров'яного русла. Через годину після одноразової ін'єкції різних доз морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату в крові визначається невелика кількість речовини. Рівень концентрації речовини в крові після внутрішньовенного введення прямопропорційно залежить від введеної дози.

Після ректального і перорального введення відповідно супозиторіїв і капсул максимум концентрації морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату в крові піддослідних тварин спостерігається через

50–80 хв. Достатньо високий рівень концентрації речовини в сироватці крові підтримується після введення вказаних лікарських форм впродовж 2,0–2,5 год. Через 24 год після одноразового введення лікарських форм з речовиною незалежно від шляху введення і дози морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату в сироватці крові практично не виявляється.

В рамках встановлення нешкідливості морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та оцінки безпечності лікарського засобу (тіометрізолу) на його основі для морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату встановлені параметри гострої токсичності ( $LD_{50} = 2850$  мг/кг), вивчено хронічну токсичність, токсичну дію при передозуванні і його усунення, дію на імунну систему, мутагенну дію з прогнозом канцерогенності, визначенно мінімальну летальну дозу, встановлено відсутність ембріолетального, фето- та ембріотоксичного ефекту, тератогенної, ульцерогенної, алергізуючої, подразливої дії [47].

Лабораторні методики постадійного синтезу морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та проекти технічних умов розроблені та затверджені фахівцями підприємства «ІнтерГазСинтез» (м. Рубіжне Луганської області) під керівництвом технічного директора, кандидата хімічних наук В. І. Бобровського.

Лабораторні методики містять інформацію щодо характеристики готового продукту, його найменування, формул —

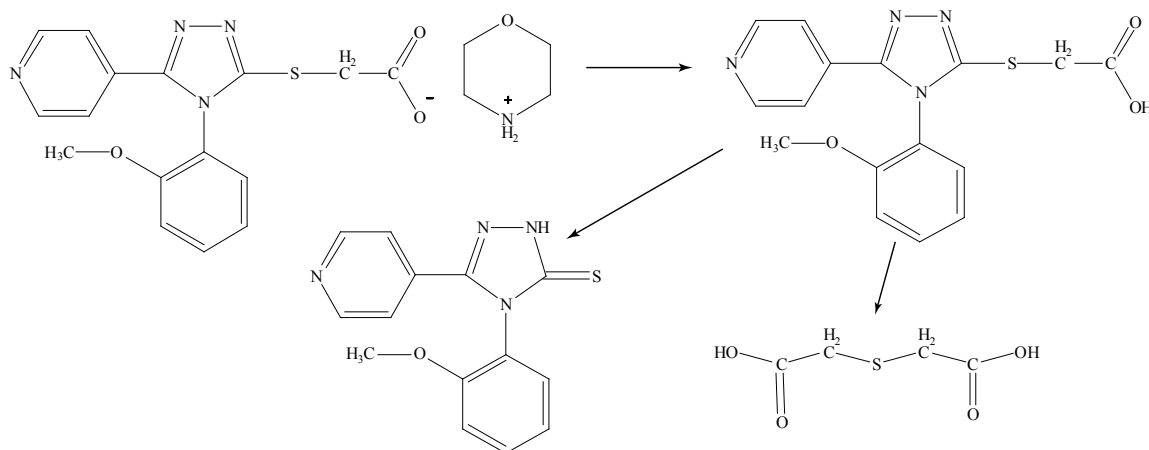


Рис. Схема метаболізму морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату

емпіричної та структурної, молекулярної маси, фізико-хімічних властивостей і констант, галузі застосування, технічних вимог, характеристики вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів, опису технологічного процесу, норм витрат сировини і матеріалів, короткої характеристики відходів виробництва.

Проекти технічних умов: на 2-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1-гідразинокарботіоамід (чистий) (ТУ У 24.1-01975472-001:2008), 5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіол (чистий) (ТУ У 24.1-01975472-002:2008), 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатну кислоту (чисту) (ТУ У 24.1-01975472-003:2008), морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат (чистий) (ТУ У 24.1-01975472-004:2008). Всі вищеперераховані речовини виробляються на підприємстві «ІнтерГазСинтез» як реактиви для синтезу.

Проекти технічних умов на кожен продукт містять інформацію щодо галузі застосування продукту; формул — емпіричної та структурної; нормативних посилань на ГОСТи та ДСТУ; технічних вимог; вимог щодо безпеки і охорони довкілля; правил приймання продукції; методів випробувань на чистоту; вимог щодо транспортування та зберігання продукції; гарантій виробника, а також мають лист реєстрації змін і пояснювальну записку.

Дослідно-технологічний регламент виготовлення субстанції морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату потужністю 2 т на рік розроблений і затверджений на ТОВ «Рубіжанський Краситель» (дослідно-виробничий цех, начальник виробничо-технічного відділу В. А. Масленніков).

Розробку проектів методів контролю якості субстанції для виготовлення стерильних лікарських форм та для ін'єкційних лікарських форм (10 мг/мл і 25 мг/мл) по 5 мл в ампулах № 20 проводили спільно з кафедрою аналітичної хімії Запорізького державного медично-

го університету (зав. кафедри професор В. В. Петренко)<sup>1</sup> та кафедрою контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (зав. кафедри професор Н. О. Ветютнева) [37, 38].

Технологічний регламент виготовлення лікарського засобу «Тіометрізол» 1 % розчин по 5 мл в ампулах розроблено спільно співробітниками кафедри технології ліків, організації та економіки фармації Луганського державного медичного університету (зав. кафедри професор О. П. Гудзенко) та фахівцями Луганської фармацевтичної фабрики комунальне підприємство (КП) «Луганська обласна «Фармація»» (директор С. І. Бондар).

Лікарські форми на основі морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату захищені патентом України. «Тіометрізол» підготовлений до виробництва на Луганській фармацевтичній фабриці КП «Луганська обласна «Фармація»».

## Висновок

В ході проведених досліджень наведено теоретичне і практичне узагальнення експериментального матеріалу, в результаті чого вирішено важливу наукову проблему фармації і медицини, а саме, на основі цілеспрямованого синтезу 350 сполук ряду 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону, вивчення їх біологічної активності, створено потенційний оригінальний малотоксичний нейропротекторний лікарський засіб адаптогенними властивостями «Тіометрізол» антиоксидантного і протиішемічного механізму дії на основі морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, для якого науково обґрунтовано застосування в профілактиці, наданні першої медичної допомоги та терапії захворювань, пов'язаних з порушенням мозкового кровообігу, а також для підвищення загальних адаптаційних можливостей організму.

<sup>1</sup> Дані на момент розробки проектів

## Список літератури

1. Анальгетична активність тіопохідних 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Медична хімія. — 2009. — Т. 11, № 4. — С. 19–23.
2. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло, І. М. Білай, А. Г. Каплаушенко [та ін.] // Фармац. часопис. — 2010. — Т. 10, № 1. — С. 61–65.
3. Вивчення впливу 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-3-тіонів та їх S-похідних на тривалість етаміналнатрієвого сну / А. Г. Каплаушенко, Т. О. Панасенко, О. І. Панасенко [та ін.] // Запорж. мед. журн. — 2008. — № 6. — С. 75–78.
4. Вивчення гіпоглікемічної активності похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло, І. М. Білай, Р. О. Щербина [та ін.] // Фармац. журн. — 2011. — № 1. — С. 74–78.
5. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей іліденгідразидів 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко, В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. // Фармац. журн. — 2009. — № 2. — С. 120–124.
6. Визначення можливих метаболітів деяких S-похідних 1,2,4-тріазолу / В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Укр. біофармац. журн. — 2010. — Т. 10, № 5. — С. 32–37.
7. Вплив S-похідних 4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіону на видільну функцію нирок при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло, І. М. Білай, Р. О. Щербина [та ін.] // Фармац. журн. — 2010. — № 6. — С. 62–67.
8. Гостра токсичність 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, О. О. Свінтозельський // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. / Вип. XX : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Досягнення в галузі аналітичної, судово-медичної, клініч. токсикології та наркології» (21–23 листопада 2007 р., Запоріжжя). — Запоріжжя, 2007 — С. 70–79.
9. Гостра токсичність, антигіпоксична з термопротекторними властивостями і проти ішемічна активність морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лук'янчук, О. І. Панасенко [та ін.] // Фармац. журн. — 2010. — № 1. — С. 62–65.
10. Діуретична активність 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, О. О. Свінтозельський // Фармац. журн. — 2008. — № 4. — С. 57–63.
11. Дослідження впливу морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетату на перебіг окислювальної модифікації білків та його антигіпоксична активність на моделі гіпоксії замкненого простору / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Укр. біофармац. журн. — 2009. — Т. 5, № 5. — С. 42–46.
12. Експериментальне вивчення гіпохолістеринемічної дії деяких заміщених 1,2,4-тріазолу / Є. С. Пругло, І. М. Білай, А. І. Білай [та ін.] // Запорж. мед. журн. — 2009. — Т. 11., № 2 — С. 103–106.
13. Каплаушенко А. Г. Будова та гостра токсичність аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу / А. Г. Каплаушенко // Запорж. мед. журн. — 2007. — Т. 40, № 1. — С. 104–107.
14. Каплаушенко А. Г. Методи синтезу та біологічна активність 1,2,4-тріазол-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко // Укр. біофармац. журн. — 2009. — Т. 4, № 4. — С. 48–56.
15. Каплаушенко А. Г. Пошук біологічно активних речовин серед 4-моно та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних / А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко // Фармац. часопис. — 2007. — № 1. — С. 32–35.
16. Каплаушенко А. Г. Синтез і антиоксидантна активність N-(2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацето)гідразидів / А. Г. Каплаушенко, Д. С. Кравець, Л. В. Чадова // Медична хімія. — 2008. — Т. 10, № 3. — С. 50–53.
17. Каплаушенко А. Г. Синтез та фармакологічна активність у ряду 5-бензиліден-2-(2-,3-,4-нітрофеніл)тіазолол[3,2-в](1,2,4)тріазол-6-(5H)-онів / А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко // Медична хімія. — 2007. — Т. 9, № 2. — С. 103–106.
18. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і протимікробна активність 4-R-5-R<sub>1</sub>-3-гетерилтіо-1,2,4-тріазолів / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармац. журн. — 2007. — № 3. — С. 88–91.
19. Каплаушенко А. Г. Синтез, перетворення і біологічна активність 2-(4-R<sub>1</sub>-5-R<sub>2</sub>-4H-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)-1-R<sub>3</sub>-2-R<sub>4</sub>-етанонів / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Запорж. мед. журн. — 2007. — № 2. — С. 143–145.
20. Каплаушенко А. Г. Синтез, перетворення і біологічна активність у ряду 5-(4-амінофеніл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Запорж. мед. журн. — 2006. — Т. 39, № 6. — С. 115–118.
21. Комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної активності S-похідних 1,2,4-тріазолу / А. С. Гоцуля, А. Г. Каплаушенко, В. В. Парченко [та ін.] // Запорж. мед. журн. — 2008. — № 1. — С. 122–124.
22. Пат. на винахід № 87184 Україна, МПК 2009 C07D 249/12 (2007.01) C07D 401/02 (2007.01) C07D 401/14 (2007.01) C07D 405/04 (2009.01) C07D 413/02 (2007.01) C07D 413/14 (2007.01) A61K 31/4196 A61P 1/16 (2007.01) A61P 17/18 A61P 37/04 (2007.01). Похідні 1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетатної кислоти, що проявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активності / Є. Г. Книш, В. В. Парченко, О. І. Панасенко [та ін.] ; патентовласник О. І. Панасенко. — № а 2007 08918 ; заявл. 02.08.07 ; опубл. 10.02.09, Бюл. № 12.
23. Пат. на винахід № 97200 Україна, МПК 2011.01 C07D 231/00 C07D 231/08 (2006.01) C07D 249/12 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01). 2-(5-гетероарил-, арил-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетати, що знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету I типу / Ю. М. Колесник, О. І. Панасенко, А. В. Абрамов [та ін.] ; патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. — № а 2010 13016 ; заявл. 02.11.10 ; опубл. 10.01.12, Бюл. № 1.
24. Пат. на корисну модель № 32765 Україна, МПК 2006 C07D 249/00 C07D 401/00 C07D 413/00 A61K 31/4196 A61P 7/00. Солі 1,2,4-тріазол-3-ілітіо-ацетатної кислоти, що виявляють антигіпоксичну та проти набрякову активність щодо набряку мозку, викликаного широкосмуговою вібрацією / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, В. В. Парченко [та ін.] ; патентовласник О. І. Панасенко. — № u 2008 01330 ; заявл. 04.02.08 ; опубл. 26.05.08, Бюл. № 10.
25. Пат. на корисну модель № 36330 Україна, МПК 2006 C07D 249/00 A61K 31/41. Похідні 1,2,4-тріазолу, що виявляють противірусну активність по відношенню до вірусів курячих ембріонів / Є. Г. Книш, В. В. Парченко, О. І. Панасенко [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. — № u 2008 05224 ; заявл. 22.04.08 ; опубл. 27.10.08, Бюл. № 20.
26. Пат. на корисну модель № 37922 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41 A61K 9/00. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетат, що має антигіпоксичну активність з термопротекторними властивостями, та його лікарські форми / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лук'янчук, С. Я. Рензак [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. — № u 2008 09797 ; заявл. 28.07.08 ; опубл. 10.12.08, Бюл. № 23.
27. Пат. на корисну модель № 37927 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)ацетат, що проявляє антиоксидантну і детоксикуючу активності / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лук'янчук, О. І. Панасенко [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. — № u 2008 09816 ; заявл. 28.07.08 ; опубл. 10.12.08, Бюл. № 23.

28. Пат. на корисну модель № 43391 Україна, МПК 2009 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41. 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>,1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетати, що знижують рівень тригліцеридів в сироватці крові / І. М. Білай, Є. С. Пругло, А. Г. Каплаушенко [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. — № у 2009 03532; заявл. 13.04.09; опубл. 10.08.09, Бюл. № 15.
29. Пат. на корисну модель № 43771 Україна, МПК 2009 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41. 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіони, що мають антиоксидантну активність / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лук'ячук, Л. В. Чадова [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. — № у 2009 04104; заявл. 27.04.09; опубл. 25.08.09, Бюл. № 16.
30. Пат. на корисну модель № 43993 Україна, МПК 2009 C07D 249/00 A 61 K 31/41. S-похідні 5-R-4-R<sub>1</sub>,1,2,4-триазол-3-ілтіони, що проявляють протизапальну активність / Є. Г. Книш, В. В. Парченко, О. І. Панасенко [та ін.]; патентовласник В. В. Парченко. — № у 2009 04117; заявл. 24.07.09; опубл. 10.09.09, Бюл. № 17.
31. Пат. на корисну модель № 44519 Україна, МПК 2009 C07D 231/00 C07D 231/08 (2009.01) C07D 249/12 (2009.01). A61K 31/41. Похідні 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-іону, що проявляють гіпохолістеринемічну активність / І. М. Білай, Є. С. Пругло, А. Г. Каплаушенко [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. — № у 2009 03229; заявл. 06.04.09; опубл. 12.10.09, Бюл. № 19.
32. Пат. на корисну модель № 47942 Україна, МПК 2009 C07D 249/00 A61K31/4196 A61P 17/18 A61P 1/00 A61P 37/00 A61K 9/00. Гідрофільна мазь для лікування запалень шкіри / Є. Г. Книш, В. В. Парченко, О. І. Панасенко [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. — № у 2009 10315; заявл. 12.10.09; опубл. 25.02.10, Бюл. № 4.
33. Пат. на корисну модель № 49481 Україна, МПК 2009 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41. 2-(5-гетерил-4-арил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетати, що знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету I типу / Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов, О. І. Панасенко [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. — № у 2009 12705; заявл. 07.12.09; опубл. 26.04.10, Бюл. № 8.
34. Пат. на корисну модель № 50129 Україна, МПК 2009 C07D 249/08 (2006.01) A61K31/41. Похідні 1,2,4-триазолу, що виявляють протитуберкульозну активність / Є. Г. Книш, О. І. Панасенко, В. В. Парченко [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. — № у 2009 12672; заявл. 07.12.09; опубл. 25.05.10, Бюл. № 10.
35. Пат. на корисну модель № 50811 Україна, МПК 2009 C07D 231/00, C07D 231/08 (2006.01) C07D 249/12(2006.01) A61K 31/41. Похідні 1,2,4-триазолу, що мають антирадикальну, антиоксидантну дію та антигіпоксичну активність на моделі гіпоксії замкненого простору / І. Ф. Беленічев, А. Г. Каплаушенко, В. В. Парченко [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. — № у 2009 13270; заявл. 21.12.09; опубл. 25.06.10, Бюл. № 12.
36. Протизапальна активність 5-R-4-R<sub>1</sub>,1,2,4-триазол-3-іонів та їх тіопохідних / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.]. // Медична хімія. — 2008. — Т. 10, № 4. — С. 59–64.
37. Розробка методів якісного та кількісного визначення морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Запоріж. мед. журн. — 2009. — Т. 52, № 1. — С. 79–81.
38. Розробка методу кількісного аналізу основної речовини і можливих домішок у субстанції морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармац. журн. — 2010. — № 2. — С. 49–54.
39. Синтез і гостра токсичність солей 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)-2-(карбоксиметилтіо)карбонотіолі)гідразиноацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко, В. В. Парченко, О. І. Панасенко [та ін.] // Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст. / Вип. XXI, т. 2 : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Сучасні аспекти медицини і фармації — 2008» (4 квітня 2008, Запоріжжя). — Запоріжжя, 2008. — С. 87–92.
40. Синтез ряду амідів і гідрозидів 2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)ацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко, В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармац. часопис. — 2008. — Т. 8, № 4. — С. 6–9.
41. Синтез та протимікробна активність 5-[(1,2,4-триазол-3-іл)дисульфаніл]-1,2,4-триазолів / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, А. М. Леснічяк // Запоріж. мед. журн. — 2006. — № 5. — С. 163–165.
42. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)ацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Р. О. Щербина // Фармац. журн. — 2008. — № 2. — С. 67–72.
43. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості N-R<sub>2</sub>-2-(5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетил)гідразинокарботіоамідів та продуктів їх циклізації / А. Г. Каплаушенко, А. С. Гоцуля, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармац. журн. — 2009. — № 5. — С. 83–87.
44. Спектральна характеристика 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-іонів / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Т. В. Панасенко // Медична хімія. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 79–85.
45. Тригліцеридемічні властивості деяких заміщених 1,2,4-триазолу / Є. С. Пругло, І. М. Білай, А. Г. Каплаушенко, А. І. Білай // Запоріж. мед. журн. — 2010. — № 1. — С. 84–86.
46. Фармакологічний скринінг солей 2-(5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-тіо)ацетатних кислот на моделі гострогіпоксичного синдрому / В. Д. Лук'ячук, А. Г. Каплаушенко, С. Я. Рензяк [та ін.] // Запоріж. мед. журн. — 2008. — № 4. — С. 127–130.
47. Хронічна токсичність морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармац. журн. — 2010. — № 3. — С. 81–88.
48. Чадова Л. В. Пошук речовин з антиоксидантною активністю серед 5-R<sub>1</sub>-4-R<sub>2</sub>-1,2,4-триазол-3-іонів та їх S-похідних / Л. В. Чадова, А. Г. Каплаушенко, Д. С. Кравець // Запоріж. мед. журн. — 2008. — № 2. — С. 109–112.

## Резюме

## Summary

### Дослідження зі створення нового оригінального вітчизняного лікарського засобу на основі 1,2,4-тріазолу

*А. Г. Каплаушенко*

Здійснено синтез 350 нових малотоксичних та високоефективних сполук з різними видами фармакологічної активності серед 4-моно- та 4,5-дизаміщених похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону. Встановлено закономірності зв'язку між хімічною будовою та біологічною дією. Будову синтезованих сполук, субстанції та потенційного лікарського засобу підтверджено комплексним використанням хімічних перетворень, зустрічного синтезу та сучасними фізико-хімічними методами аналізу. В ході вивчення біологічної дії знайдені речовини з високими показниками протимікробної, протитуберкульозної, антиоксидантної, протизапальної, антигіпоксичної, діуретичної, гіполіпідемічної, гіпоглікемічної, анальгетичної, депримууючої активності. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат було обрано як потенційний антиоксидантний і антигіпоксичний засіб. Для даної сполуки визначено середню ефективну дозу, проведено фармакокінетичні дослідження, вивчено нешкідливість і шлях біотрансформації. Розроблено та затверджено дослідно-технологічний регламент виготовлення субстанції, а також технологічний регламент виготовлення лікарських форм.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, лікарський засіб.

### The Research of Creating a New Original Domestic Drug Based on 1,2,4-triazole

*A. G. Kaplaushenko*

The synthesis of 350 highly efficient and low-toxic substances with different pharmacological activity among 4-mono- and 4,5-disubstituted derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione have been implemented. The patterns of relationship between chemical structure and biological activity have been established. The structure of the synthesized compounds, substance and potential drug is confirmed by using a complex of chemical reactions, counter synthesis and modern physical-chemical methods of analysis. While studying biological activity substances with high levels of antimicrobial, anti-tuberculosis, anti-oxidant, anti-inflammatory, hypoxic, diuretic, lipid-lowering, hypoglycemic, analgesic activities have been found. Morpholinium 2-(5-(4-pyridyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate was elected as a potential antioxidant and anti-hypoxic agent. An average effective dose has been detected, pharmacokinetic study has been conducted, the harmlessness and the way of biotransformation have been studied. The guidance document for manufacturing has been created and approved.

**Key words:** 1,2,4-triazole, medicine.

### Исследование по созданию нового оригинального отечественного лекарственного препарата на основе 1,2,4-триазола

*А. Г. Каплаушенко*

Осуществлен синтез 350 новых малотоксичных и высокоэффективных соединений с различными видами фармакологической активности среди 4-моно-и 4,5-дизамещенных производных 1,2,4-триазол-3-тиона. Установлено закономерности связи между химическим строением и биологическим действием. Строение синтезированных соединений, субстанции и потенциального лекарственного средства подтверждено комплексным использованием химических превращений, встречного синтеза и современными физико-химическими методами анализа. В ходе изучения биологического действия найдены вещества с высокими показателями противомикробной, протитуберкулезной, антиоксидантной, противовоспалительной, антигипоксической, диуретической, гиполипидемической, гипогликемической, анальгезирующей, депримирующей активности. Морфолиний 2-(5-(4-пиридил)-4-(2-метоксифенил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетат был избран как потенциальное антиоксидантное и антигипоксическое средство. Для данного соединения определено среднюю эффективную дозу, проведено фармакоkinетические исследования, изучено безвредность и путь биотрансформации. Разработан и утвержден опытно-технологический регламент изготовления субстанции, а также технологический регламент изготовления лекарственных форм.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, лекарственное средство.