

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

---

*СЕВЕРІНА Ганна Іванівна*

УДК 615.213: 54.057: 547.792.9

**СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА  
ПРОТИСУДОМНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 3-АМІНО- ТА  
4-АМІНО-3-МЕРКАПТО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ ТА ПРОДУКТІВ ЇХ  
ХІМІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ**

15.00.02 – фармацевтична хімія і фармакогнозія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2010

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі якості, стандартизації та сертифікації ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України.

**Науковий керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**Георгіяниц Вікторія Акопівна**  
*Національний фармацевтичний університет,  
завідувач кафедри фармацевтичної хімії*

**Офіційні опоненти:** доктор фармацевтичних наук, професор  
**Петюнін Геннадій Павлович**  
*Харківська медична академія післядипломної освіти,  
завідувач кафедри клінічної біохімії та судово-  
медичної токсикології*

доктор фармацевтичних наук, професор  
**Коваленко Сергій Іванович**  
*Запорізький державний медичний університет,  
професор кафедри фармацевтичної хімії*

Захист відбудеться «12» березня 2010 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «\_\_\_» лютого 2010 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
професор

МАЛОШТАН Л.М.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Захворювання центральної нервової системи на сьогодні є однією з найбільш серйозних проблем у галузі охорони здоров'я. Значне місце серед них займає епілепсія, яка є серйозним та розповсюдженим захворюванням, та має непрогнозований перебіг. На фармацевтичному ринку України більшість протисудомних засобів виро закордонного виробництва, до того ж усі вони мають значну кількість побічних ефектів та не мають специфічності дії до різних форм епілепсії, що частіше за все призводить до необхідності одночасного застосування декількох протисудомних засобів. Тому створення нового протисудомного засобу з мінімальними побічними ефектами залишається актуальною проблемою сьогодення. Відомо, що похідні 1,2,4-триазолу виявляють різноманітні фармакологічні властивості, серед яких і здатність впливати на діяльність ЦНС. Сприяє посиленню цієї дії анелювання цієї гетероциклічної системи з іншими. Окрім того серед конденсованих похідних 1,2,4-триазолу знайдені потенційні антиконвульсанти. Саме це обумовлює перспективність цілеспрямованого пошуку антиконвульсантів серед нових похідних 1,2,4-триазолу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою МОЗ України „Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (номер державної реєстрації 0103U0000475) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України.

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи є цілеспрямований синтез потенційних протисудомних засобів на основі похідних 3-аміно- та 4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу та продуктів їх хімічних перетворень, доведення будови синтезованих речовин та встановлення закономірностей залежності структура-активність в ряду синтезованих сполук.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені такі завдання:

- вивчити умови та здійснити синтез напівпродуктів – іліденопохідних малонодинітрилу, ціаноацетатного естеру та бензиламиду ціаноацетатної кислоти;
- синтезувати ряд похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину та встановити напрямок формування піримідинового циклу;
- вивчити фізико-хімічні властивості та реакційну здатність синтезованих сполук;
- здійснити алкілювання 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу хлорацетатною кислотою та її амідами;
- синтезувати ряд похідних N-арил(гетерил)-2-(6,8-заміщених-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіо)ацетатної кислоти та її амідів;

- дослідити реакцію взаємодії N-арил-2-(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів із 2,5-диметокситетрагідрофураном;
- синтезувати похідні 3,6-діарилзаміщених-7H-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів;
- довести структуру синтезованих сполук за допомогою елементного аналізу, спектральних методів: УФ-, ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії, хроматомас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу;
- на основі попереднього прогнозу біологічної активності відібрати найбільш перспективні речовини для фармакологічних досліджень;
- за результатами фармакологічного скринінгу одержаних речовин встановити закономірності зв'язку «структура-активність»;
- виділити найбільш перспективні біологічно активні сполуки для поглиблених фармакологічних досліджень та розробити методики контролю якості для найбільш активної з них.

*Об'єкт дослідження* – похідні 3-аміно- та 4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу, їх синтез та дослідження.

*Предмет дослідження* – розробка методів синтезу, вивчення фізико-хімічних властивостей та протисудомної активності похідних 3-аміно- та 4-аміно-5меркапто-1,2,4-триазолу.

*Методи дослідження* – методи органічного синтезу, хімічні, фізичні та фізико-хімічні методи аналізу органічних сполук (температура плавлення, елементний аналіз, хроматографія в тонкому шарі сорбенту (ТШХ), УФ-, ІЧ-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз), віртуальний скринінг сполук з використанням програми PASS, методи дослідження біологічної активності сполук, статистичні методи обробки даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблені препаративні методи синтезу похідних [1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідину, N-арил(гетерил)-2-(6,8-заміщених[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетатної кислоти та її амідів, N-арил-2-(4-(1H-1-піроліл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів.

Запропоновано оптимальні методи синтезу іліденопохідних малононітрилу та його функціональних похідних. Вперше досліджена реакція взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу з іліденопохідними малононітрилу та етилціаноацетату в різних умовах та запропоновано механізми перебігу зазначених реакцій. Встановлено, що продуктами взаємодії з похідними малононітрилу є 5-аміно-7-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-6-карбонітрили, етилціаноацетату – 7-аміно-6-бензил[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-5(4H)-ону. Встановлено можливість синтезу заміщених [1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазинів циклоконденсацією похідних 4-аміно-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолу з ацетилацетоном та несиметричними дикетонами. Доведено, що похідні 4-аміно-3-меркапто-4H-1,2,4-триазолу в реакціях з дикетонами поведуть себе як типові 1,3-динуклеофіли та за допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлено напрямок перебігу зазначених реакцій. Вперше досліджено реакцію взаємодії N-арил-2-(4-

аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів із 2,5-диметокситетрагідрофураном та встановлено, що продуктами реакції є N-арил-2-[4-(1Н-1-піроліл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетаміди.

У результаті проведених досліджень одержано близько 70 нових сполук, серед яких знайдені речовини зі значним рівнем протисудомної активності, які захищені патентом України на корисну модель, а також встановлено закономірності зв'язку «структура-активність».

Розроблено хімічні та фізико-хімічні методи для ідентифікації та кількісного визначення найбільш активної речовини – 5-аміно-7-(4-хлорофеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені методи синтезу та виявлені закономірності «структура активність» можуть бути використані в подальшому пошуку біологічно активних речовин з протисудомною активністю серед похідних 3-аміно- та 4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу.

Рекомендації щодо цілеспрямованого пошуку нових протисудомних речовин та нові препаративні методики синтезу похідних 3-аміно- та 4-аміно-5меркапто-1,2,4-триазолу впроваджено в науково-дослідну роботу Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Запорізького державного медичного університету, Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, Чернігівського Національного педагогічного університету імені Т.Г. Шевченка.

Розроблені методики аналізу 5-аміно-7-(4-хлорофеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилу мають практичне значення для стандартизації лікарської форми на його основі.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проведено літературно-патентний пошук джерел інформації за темою дисертаційної роботи, виконано експериментальну синтетичну частину роботи, проведено УФ- та ІЧ-спектральні вимірювання, ТШХ-дослідження та інтерпретацію УФ-, ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H- та хроматомас-спектрів одержаних сполук, узагальнено результати біологічних досліджень, а також проведено аналіз зв'язку «структура-біологічна активність».

**Апробація результатів дисертації.** Основний зміст дисертаційної роботи доповідався на міжвузівській студентській науково-практичній конференції «Наукові основи створення лікарських засобів» (м. Харків, 2005); VI Національному з'їзді фармацевтів України «Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України» (Харків, 2005); 7-му Міжнародному конгресі молодих вчених – медиків (Познань, 2007); Всеукраїнській науково-технічній конференції з міжнародною участю «Клінічна фармація в Україні» (Харків, 2007); Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2008); V Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичне право та доказова фармація в Україні» (Харків, 2008); Українській науково-практичній конференції, присвяченій пам'яті доктора

хімічних наук, професора П.О. Петюніна (до 95-річчя з дня народження) «Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій» (Харків, 2009).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей у фахових виданнях, затверджених ВАК України, 7 тезах доповідей, одержано 1 патент на корисну модель.

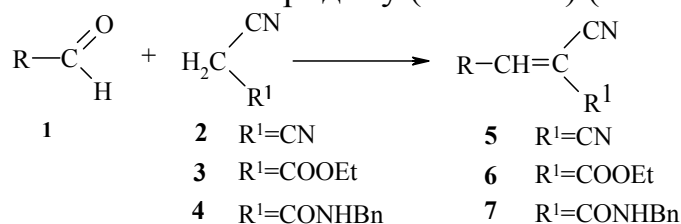
**Структура дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів експериментальної частини, висновків, списку літературних джерел, додатків. Загальний обсяг дисертації складає 167 сторінок. Робота ілюстрована 16 схемами, 31 рисунком і 28 таблицями. Перелік використаних літературних джерел містить 206 найменувань, з яких 153 іноземні.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Розділ 1. Фармакологічні властивості та застосування в медицині похідних 1,2,4-триазолу (огляд літератури).** В розділі проаналізовані та узагальнені дані щодо цілеспрямованого синтезу та фармакологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу. З літературних даних видно, що значна частина досліджень присвячена прояву похідними 1,2,4-триазолу властивостей, пов'язаних з впливом на діяльність центральної нервової системи (ЦНС). Опубліковані наукові дані свідчать про доцільність проведення пошуку нових антиконвульсантів серед похідних цього гетероциклу.

**Розділ 2. Синтез та фізико-хімічні властивості [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину.**

**Синтез вихідних реагентів.** Іліденопохідні (5-7) одержували за класичною методикою – у бензолі з азеотропною відгонкою води (Спосіб А), у воді при кімнатній температурі без каталізатору (Спосіб Б) та в присутності каталітичних кількостей піперидину (Спосіб В) (Схема 1).



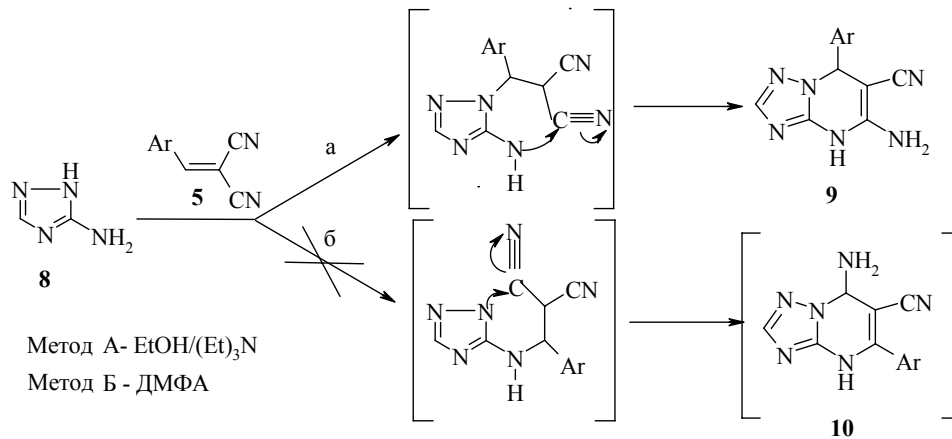
де R= а) Ph, б) 4-MeOPh, в) 4-HOPh, г) 4-ClPh, д) 2-ClPh, е) 3-ClPh, є) 3,4-диClPh, ж) 4-MePh, з) 2,5-диMePh, і) 4-BrPh, ї) 4-FPh, й) 3,4-диFPh, к) 4-(Me)<sub>2</sub>NPh, л) 4-NO<sub>2</sub>Ph, м) Фурил-2, н) Ph-CHCH-

Схема 1. Синтез іліденопохідних малонодинітрилу та його функціональних похідних.

Експериментально встановлено, що у випадку проведення конденсації Кневенагеля з малонодинітрилом (2) у водному середовищі у додаванні каталізатора немає необхідності. У випадку з етилціаноацетатом (3) присутність каталізатора значно скорочує час перебігу реакції, однак не впливає на виходи кінцевих продуктів. Отримати цільові іліденопохідні бензиламід ціаноацетатної кислоти (7) вдалося лише при додаванні каталітичних кількостей піперидину. В подальшому для синтезу

іліденопохідних ми використовували саме метод Б для малонодинітрилу та метод В – для етилціаноацетату та бензиламід ціаноацетатної кислоти, оскільки це дозволяє уникнути використання токсичного бензолу та додаткового обладнання для азеотропної відгонки води.

**Синтез похідних 5-аміно-7-арил-4,7-дигідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилів.** Синтез цільових 5-аміно-7-арил-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилів (9) здійснювали при кип'ятінні 3-аміно-1,2,4-триазолу (8) з еквімолярними кількостями бензиліденопохідних малонодинітрилу (5) в етиловому спирті впродовж однієї години в присутності каталітичних кількостей триетиламіну (метод А) (схеми 2).



де R= а) H, б) 4-MeO, в) 4-HO, г) 4-Cl, д) 2-Cl, е) 3-Cl, є) 3,4-диCl, ж) 4-Me, з) 2,5-диMe, и) 4-Br, і) 4-F, і) 3,4-диф, к) 4-(Me)<sub>2</sub>N, л) 4-NO<sub>2</sub>

Схема 2. Синтез 5-аміно-7-арил-4,7-дигідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилів (9а-л).

Будову синтезованих сполук доведено даними УФ-, ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H – спектроскопії (рис. 1), елементного аналізу та хроматомас-спектрометрії.

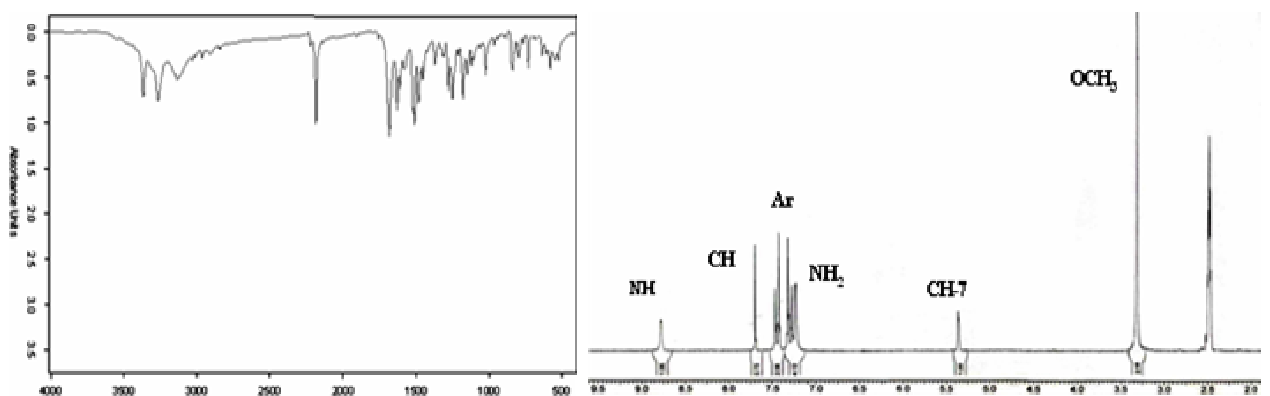


Рис. 1. ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>H-спектри сполуки 5-аміно-7-(4-метоксифеніл)-4,7-дигідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилу (9б).

Наявність в молекулі 3-аміно-1,2,4-триазолу (8) реакційноздатних ендо- та екзо-атомів Нітрогену обумовлює теоретичну можливість двох напрямків перебігу реакції (схема 2). У результаті можуть утворюватися ізомерні сполуки 9, 10. Нами було змінено умови проведення зазначеної реакції: замість низькокиплячого етанолу в якості розчинника ми

використовували ДМФА без додавання триетиламіну (метод Б). Однак, очікування, що в умовах висококиплячого основного розчинника можливе утворення сполуки 10 або суміші продуктів 9 та 10, не виправдалися. За результатами хроматомас-спектрометрії зафіксовано утворення лише однієї ізомерної форми (рис. 2).

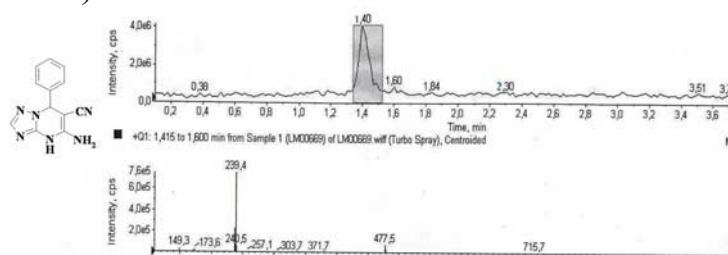


Рис. 2. Хроматомас-спектр 5-аміно-7-феніл-4,7-дигідро-[1,2,4]-триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилу (9a).

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих сполук отриманих за методом А та Б є ідентичними. А у випадку утворення сполук 10 деякі сигнали в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  характеризувалися б іншою мультиплетністю, зокрема сигнал метинового протону піримідинового циклу мав би вигляд триплету, а протони аміногрупи – дублету.

З метою спрощення синтезу та уникнення додаткової стадії синтезу іліденохідних, нами було здійснено спробу одержати цільові речовини в одну стадію в умовах трьохкомпонентної циклоконденсації (метод В). При проведенні реакції взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу (8) з попередниками іліденохідних – заміщеними бензальдегідами (1) та малонодинітрилом (2) в аналогічних методу А умовах були також виділені сполуки (9) (схема 3). Однак виходи продуктів реакції виявилися меншими.

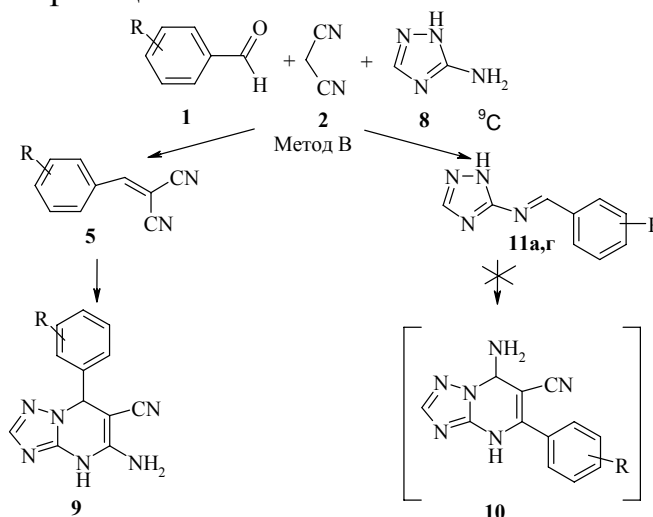


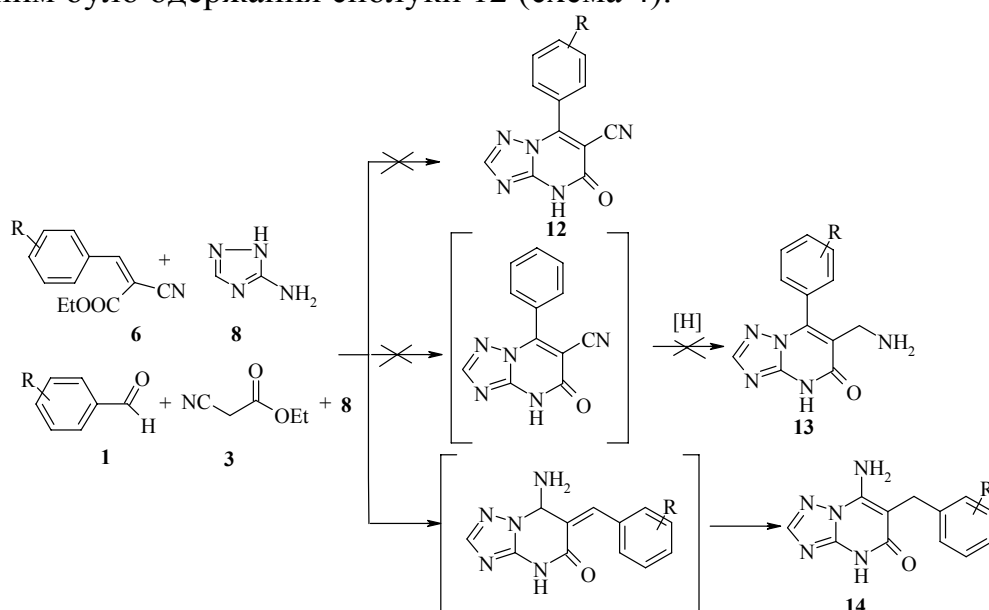
Схема 3. Можливі напрямки перебігу трьохкомпонентної циклоконденсації.

Розглядаючи вірогідний механізм перебігу трьохкомпонентної циклоконденсації, ми також відзначили два можливих напрямки реалізації цієї реакції (схема 3). Методом ТШХ нами було встановлено, що інтермедіатами трьохкомпонентної конденсації аміноазолу (8) із малонодинітрилом (2) та бензальдегідами (2) є відповідні бензиліденохідні



малонодинітрилу (5). Однак, у зв'язку з наявністю реакційноздатної аміногрупи можливим є утворення не лише бензиліденпохідних, але і азометинів (11). Тому, з метою встановлення можливості перебігу реакцій в іншому напрямку, ми здійснили синтез основ Шиффа (11), як потенційних напівпродуктів, та дослідили їх взаємодію із малонодинітрилом у двох розчинниках: етиловому спирті та ДМФА (схема 3). Однак, очікуваний продукт 10 виділити не вдалося, що в свою чергу підтверджує направленість перебігу реакції за ендоциклічним атомом Нітрогену.

**Синтез похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-5(4Н)-онів.** Ми передбачали, що перебіг реакції взаємодії 3-аміно-1,2,4-триазолу (8) з бензиліденпохідними етилціаноацетату (6) буде відбуватися подібно до бензиліденпохідних малонодинітрилу (5), у результаті чого, найбільш вірогідним було одержання сполуки 12 (схема 4).



R= а) H, б) 4-OMe, в) 4-OH, г) 4-Cl, ж) 4-Me, и) 4-F, к) 4-(Me)<sub>2</sub>N

Схема 4. Взаємодія 3-аміно-1,2,4-триазолу (8) з похідними етилціаноацетату.

Однак, при проведенні зазначеної реакції у середовищі етилового спирту з додаванням каталітичних кількостей триетиламіну із реакційної маси було виділено лише вихідні речовини. При проведенні трьохкомпонентної конденсації (схема 4) 3-аміно-1,2,4-триазолу (8) із бензальдегідами (1) та етилціано-ацетатом (3) за тих самих умов також були виділені вихідні аміотриазол (8), (хроматографічно), та бензиліденпохідні етилціаноацетату (6), які є інтермедіатами зазначеної реакції. Заміна розчинника на ДМФА з додаванням каталітичних кількостей триетиламіну та довготривале кип'ятіння впродовж 5-6 годин дозволило виділити цільові продукти. Для доведення їх будови нами були використані фізико-хімічні методи аналізу.

ІЧ-спектри (рис. 3) синтезованих сполук характеризуються відсутністю смуги поглинання нітрильної групи в області 2200-2100  $\text{cm}^{-1}$ , що однозначно доводить неможливість утворення карбонітрилу (12).

На мас-спектрах синтезованих сполук було зареєстровано пік молекулярного іону та, відповідно, встановлено їх молекулярну масу.

Порівнюючи спектри ЯМР  $^1\text{H}$  (рис. 3) синтезованих сполук зі спектрами сполук (9) (рис. 1) було відзначено суттєве зміщення імінного протону в область слабого поля (на 2,2-3,0 м.ч.), що обумовлено його амідним характером та є типовим для азолопіримідинів, що містять фрагмент  $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ . Також, відзначено відсутність сигналу метинового протону у цьому положенні триазолопіримідинів. Водночас з'являються синглетні сигнали протонів в області 3,71-3,80 м.ч., які є типовими для метиленової групи.

Спираючись на вище зазначене, синтезованим сполукам могли б відповідати структури 13 та 14. Однак, у випадку сполук 13 сигнал аміногрупи на спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  мав би знаходитися в області 5,0-5,20 м.ч. та проявлятися у вигляді триплету. До того ж, для модифікації нітрильної групи у амінометильну необхідною умовою є присутність відновного каталізатору, тому, за даних умов, таке перетворення є теоретично майже неможливим.

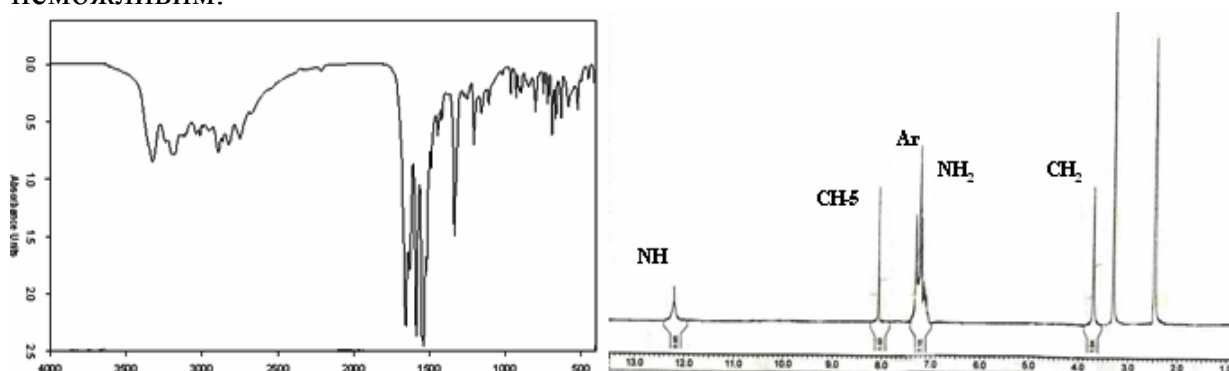


Рис. 3. ІЧ- та ЯМР  $^1\text{H}$ -спектри сполуки 7-аміно-6-бензил[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-ону (14а).

Тому, на нашу думку, найбільш вірогідним у даному випадку є утворення сполук 14. Можливим механізмом формування піримідинового циклу, вірогідно, є взаємодія електрофільної нітрильної та нуклеофільної іміногруп, а також ацилювання аміногрупи з наступною рециклізацією та міграцією подвійного зв'язку.

**Хімічні перетворення 5-аміно-7-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбонітрилів.** На прикладі сполуки 9а були досліджені хімічні властивості даного класу сполук (схема 5).

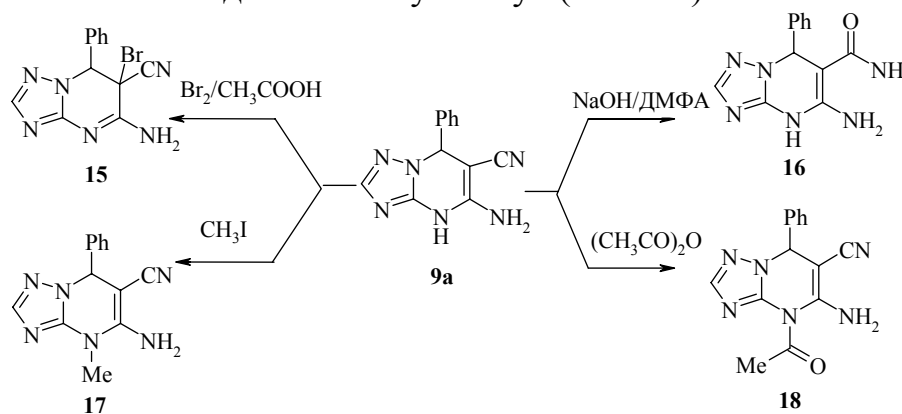


Схема 5. Схема хімічних перетворень 5-аміно-7-феніл-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбонітрилу (9а).

Встановлено, що при нагріванні у кислоті хлоридній сполука (9a) гідролізується, утворюючи 3-аміно-1,2,4-триазол (8). Кип'ятіння речовини у ДМФА в присутності еквімолярної кількості NaOH, привело до гідролізу нітрильної групи та утворення карбоксаміду (16). Бромовання відбувається по 6 положенні дигідропіримідинового циклу з утворенням сполуки 15.

Виділити продукт алкілювання (17) вдалося лише при проведенні реакції у середовищі ДМФА в присутності KOH. Ацетилювання сполуки 9a здійснювали при витримуванні субстанції у надлишку ацетатного ангідриду. Як і слід було очікувати, алкілювання та ацетилювання проходить за іміногрупою. Будову синтезованих сполук доведено спектральними даними.

### Розділ 3. Синтез потенційних біологічно активних речовин на основі 4-аміно-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолу.

**Алкілювання 4-аміно-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолу.** З метою введення додаткових фармакофорних фрагментів та наступного синтезу триазолодіазинових похідних було здійснено алкілювання 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу (19) у водно-спиртовому середовищі в присутності еквімолярних кількостей KOH або  $K_2CO_3$  (схема 6). Як алкілюючі агенти були використані хлорацетатна кислота та попередньо синтезовані її N-арил(гетерил)аміди.

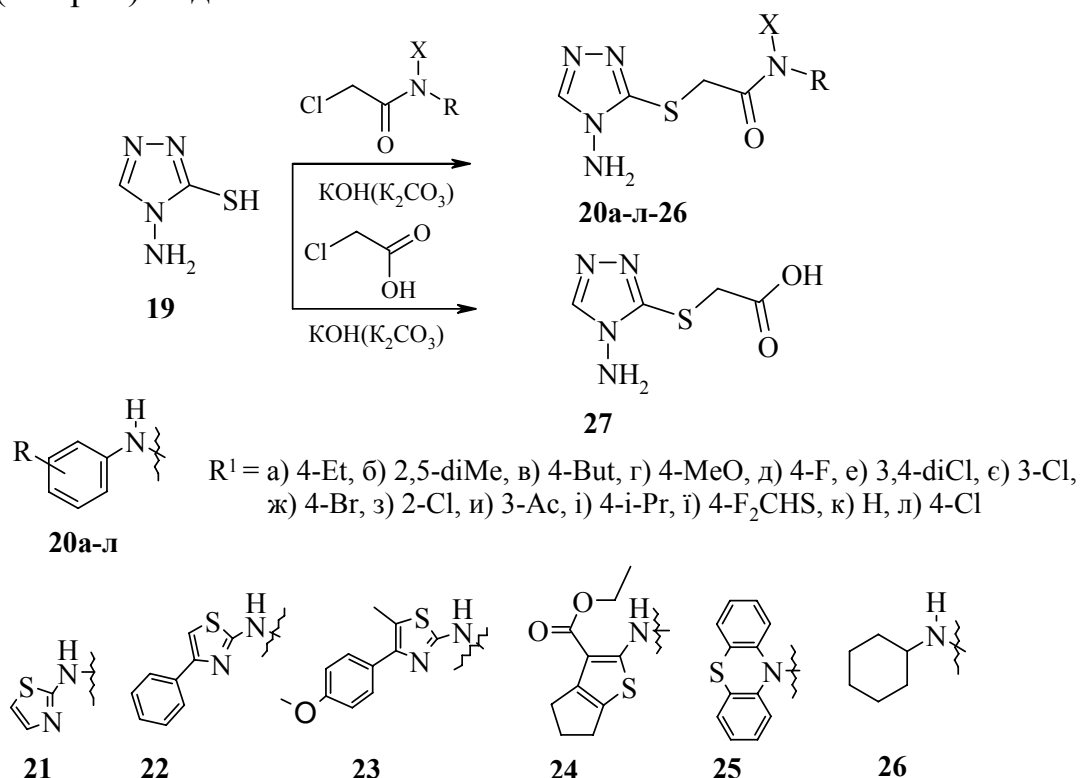


Схема 6. Реакція взаємодії 4-аміно-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолу (19) з N-арил(гетерил)заміщеними  $\alpha$ -хлорацетамідами та хлорацетатною кислотою.

Будова синтезованих сполук (20-27) підтверджена за допомогою спектроскопії ЯМР  $^1H$  та мас-спектрометрії.

**Синтез похідних 6,8-заміщених[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілітіо-ацетатної кислоти та її амідів.** Наступним етапом наших досліджень

було проведення реакції взаємодії (4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти (27) та її амідів (20а-ї-26) з ацетилацетоном. Зазначені реакції здійснювали кип'ятінням еквімолярних кількостей реагентів у середовищі ацетатної кислоти впродовж трьох годин (схема 7). Було встановлено, що продуктами реакції є (6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтію)ацетатна кислота (35) та її відповідні аміди (28а-ї-34).

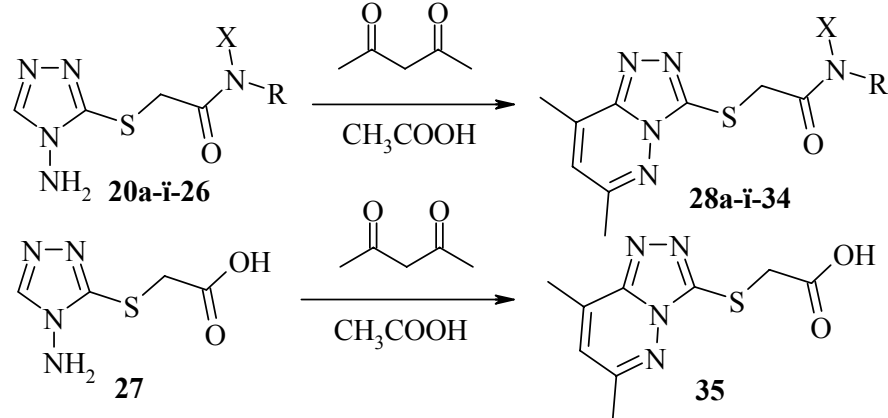


Схема 7. Взаємодія алкілованих похідних 4-аміно-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолу (28а-ї-34) з ацетилацетоном.

Будову синтезованих сполук доведено за допомогою ІЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопії та хроматомас-спектрометрії, а також даними елементного аналізу. У порівнянні із вихідними сполуками (20-27) на спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сполук (28-35) відсутні сигнали N-аміногрупи та метинового протону у 5 положенні триазольного циклу (рис.4). Натомість з'являються сигнали протонів двох метильних груп, які проявляються у вигляді двох синглетів в області 2.45-2.55 м.ч. та синглет  $\text{C}_{(7)}\text{H}$ -групи, який резонує при 7.11-7.13 м.ч.

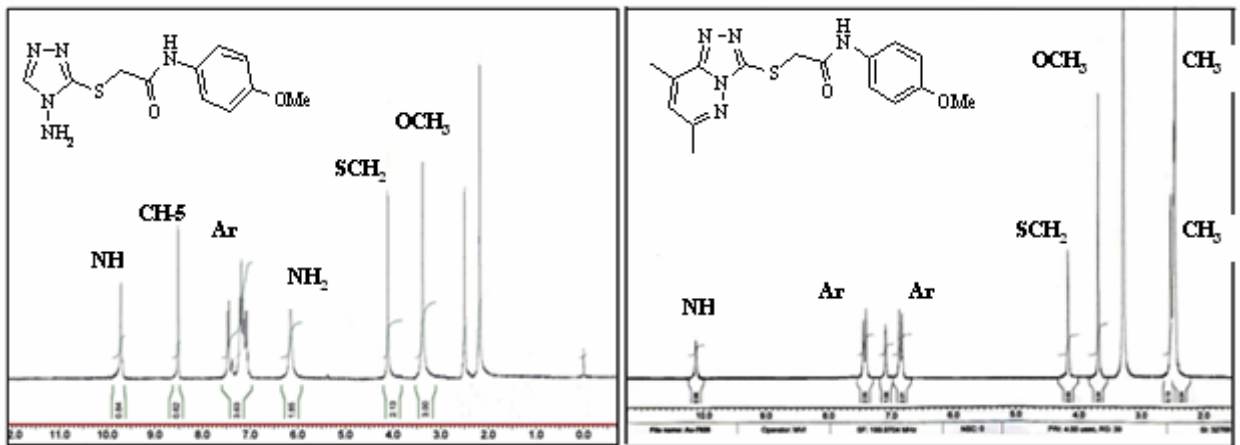


Рис. 4. ЯМР  $^1\text{H}$  спектри 2-[(4-аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтію)]-N-(4-метоксифеніл)ацетаміду (20г) та N-(4-метоксифеніл)-2-(6,8-диметил-[1,2,4]-триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтію)ацетаміду (28г).

Для виявлення впливу замісників у піридазиновій частині молекули на фармакологічну активність нами здійснено взаємодію ацетанлідів (20) з несиметричними дикетонами (36-38, схема 8) в умовах кислотного каталізу.

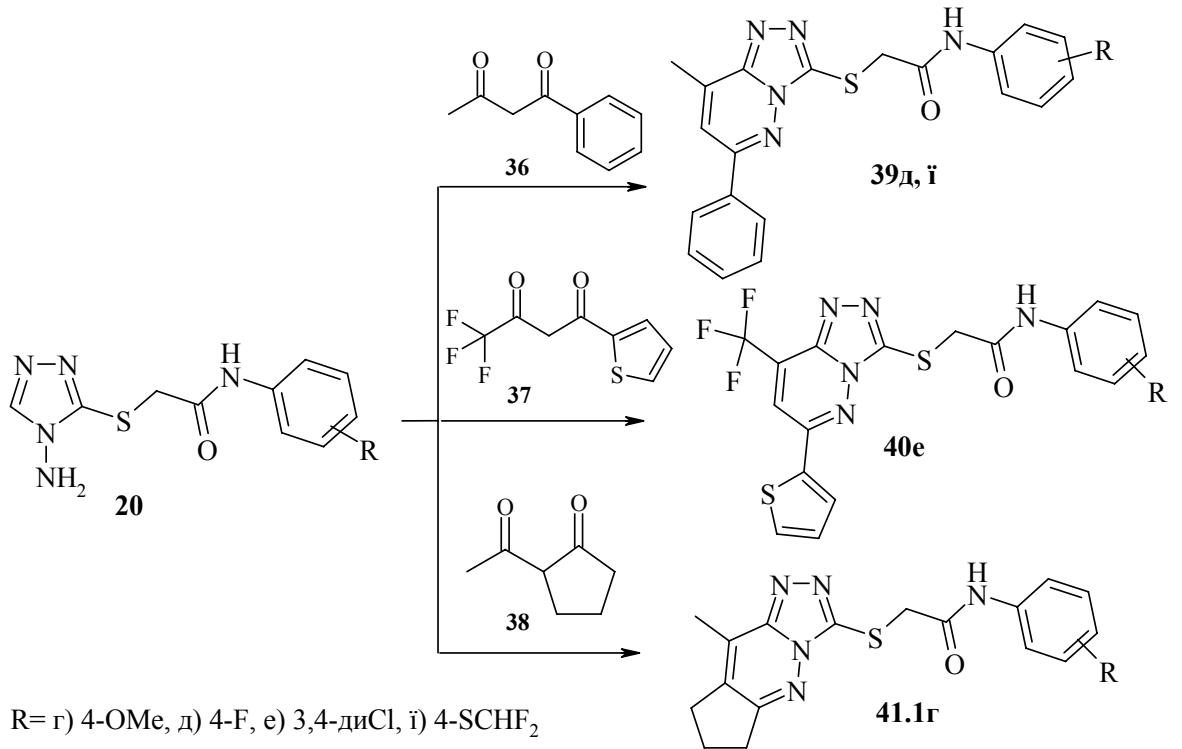


Схема 8. Взаємодія N-арил(гетерил)-2-(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів (20) з несиметричними дикетонами.

При використанні несиметричних дикетонів ідентифікація продуктів реакції є дещо ускладненою у зв'язку з можливістю утворення ізомерних сполук (схема 9).

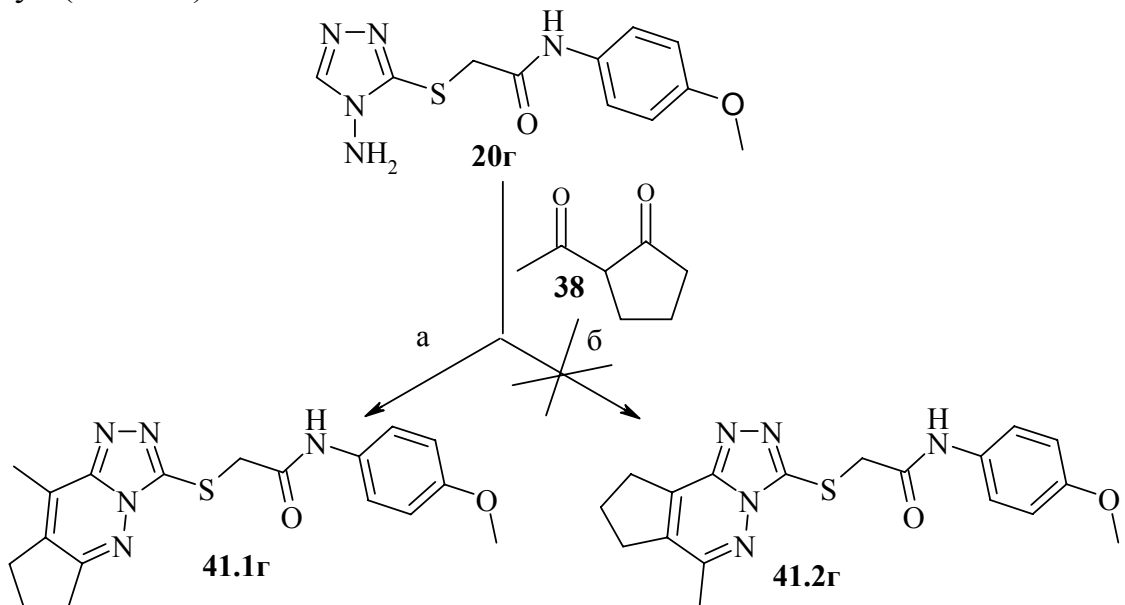


Схема 9. Можливі напрямки реакції взаємодії ацетамідів (20) з несиметричними дикетонами (16-38).

Припущення щодо можливості утворення суміші двох ізомерних сполук було спростоване результатами хроматомас-спектрометрії, за даними якої було зафіксовано утворення лише однієї ізомерної форми та у кожному випадку зареєстровано пік молекулярного іону [MН<sup>+</sup>]. Однак, за допомогою мас-спектру неможливо надати перевагу утворенню того чи іншого ізомеру.

Те ж саме стосується і спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , який не повинен відрізнятися для ізомерних форм 41.1 та 41.2 (рис. 5).

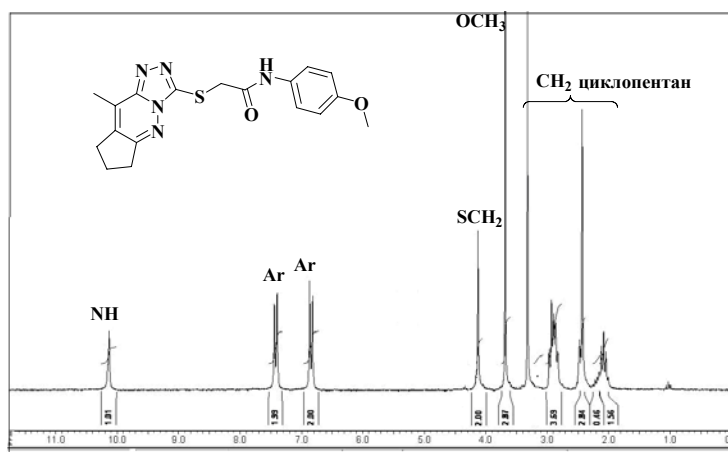


Рис. 5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  N-(4-метоксифеніл)-2-[(9-метил-7,8-дигідро-6H-циклопента[e][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)тіо]ацетаміду (41.1г).

З метою визначення, яка ізомерна форма утворилася, проведено рентгеноструктурне дослідження сполуки (41.1г). Як видно з рисунку 6, сполука існує в кристалі у вигляді дигідрату, що може бути пояснене умовами її виділення із реакційної маси.

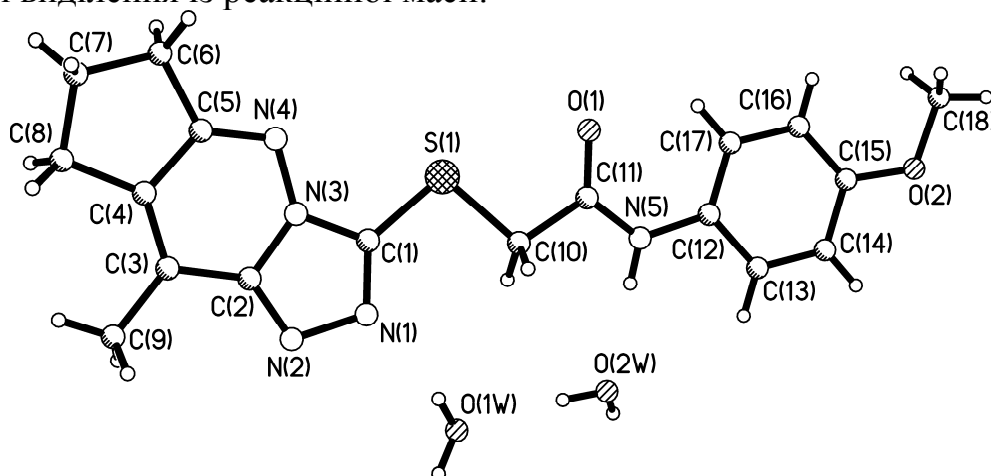
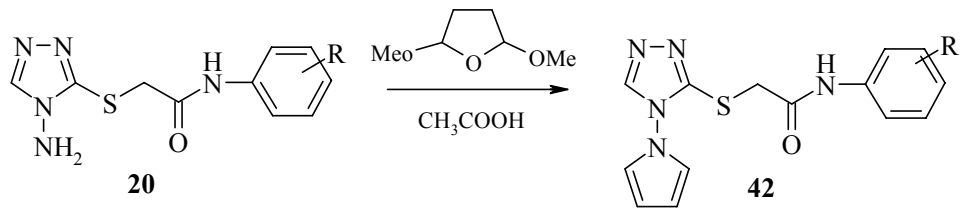


Рис. 6. Просторова будова та схема нумерації атомів молекули 41.1г.

За результатами РСА сполуці 41.1г однозначно приписана структура N-(4-метоксифеніл)-2-[(9-метил-7,8-дигідро-6H-циклопента[e][1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-іл)тіо]ацетаміду та, відповідно, підтверджено напямом а утворення молекул 39,40.

**Синтез та фізико-хімічні характеристики похідних N-арил-2-[4-(1H-1-піроліл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетаміду.** Є відомості, що похідні піролу здатні виявляти протисудомну активність. Тому ми вважали за доцільне здійснити синтез нових N-арил-2-[4-(1H-1-піроліл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетамідів з метою подальшого вивчення їх біологічної активності. Цільові продукти були отримані реакцією взаємодії вихідних амідів (20) із 2,5-диметокситетрагідрофураном при кип'ятінні в середовищі ацетатної кислоти (схема 10).



R = а) 4-Et, б) 2,5-диМе, в) 4-But, г) 4-МеО, д) 4-F, е) 3,4-диCl, є) 3-Cl, к) H, л) 4-Cl

Схема 10. Взаємодія ацетамідів (20) з 2,5-диметокситетрагідрофураном.

Будову синтезованих речовин доводили за допомогою ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії (рис. 7). Внаслідок реакції спостерігається зникнення сигналів N-аміногрупи, натомість з'являються сигнали симетричних протонів пірольного залишку, які проявляються у вигляді дублету при 7,14-7,19 м.ч. (протони у положенні 2 та 5), та у вигляді триплету при 6,27-6,29 м.ч. (протони в положенні 3 та 4).

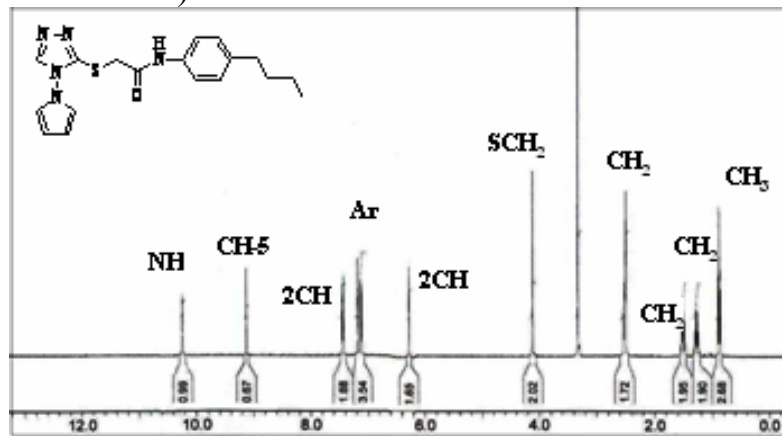


Рис. 7. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  N-(4-бутилфеніл)-2-[[4-(1H-пірол-1-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]тіо]ацетаміду (42в).

**Синтез та фізико-хімічні характеристики похідних 7H-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину.** Ми вважали за доцільне здійснити синтез похідних 7H-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазину з метою пошуку серед них потенційних антиконвульсантів. 3,6-Діарилзаміщені-7H-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинові похідні (44) отримували кип'ятінням впродовж 30 хвилин амініотіолів (43) із відповідними фенацилбромідами у середовищі сухого етилацетату (схема 12). Деякі триазолотіадіазинові похідні не виділялися у вигляді солей, а переводилися в основи (45) шляхом обробки триетиламіном.

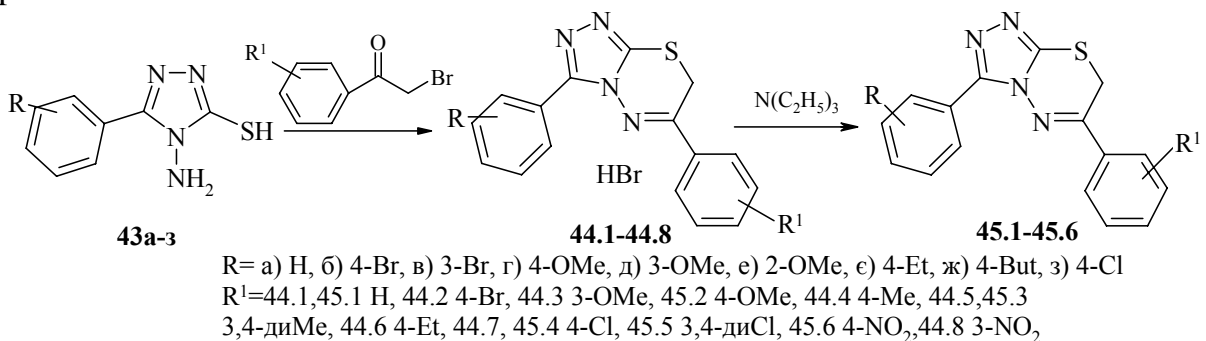


Схема 11. Синтез 3,6-діарилзаміщених-7H-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинових похідних.

Структуру синтезованих сполук (44.1-44.8, 45.1-45.6) доведено методами УФ-, ІЧ- та ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопії.

**Розділ 4. Фармакологічні властивості синтезованих сполук.**  
Попередній відбір структур-кандидатів для фармакологічних досліджень здійснювали з використанням комп'ютерної програми PASS. Вивчення протисудомної активності відібраних сполук проводили на базі кафедри фармакології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна під керівництвом професора Савченка В. М. на моделі аудіогенних судом.

Спектр протисудомної дії досліджуваних речовин характеризується здатністю зменшувати судомну реакцію тварин при звуковому подразнику у порівнянні з контролем та препаратом порівняння ламотриджином особливо через 2, 3, 4 години, що непрямым чином може свідчити про період напіввиведення синтезованих речовин. Перспективні протисудомні агенти виявлені у 4 групах із 5 досліджуваних груп речовин. Найактивніші сполуки, які значною мірою знижували судомну реакцію в порівнянні з контролем та ламотриджином наведені на рис.8.

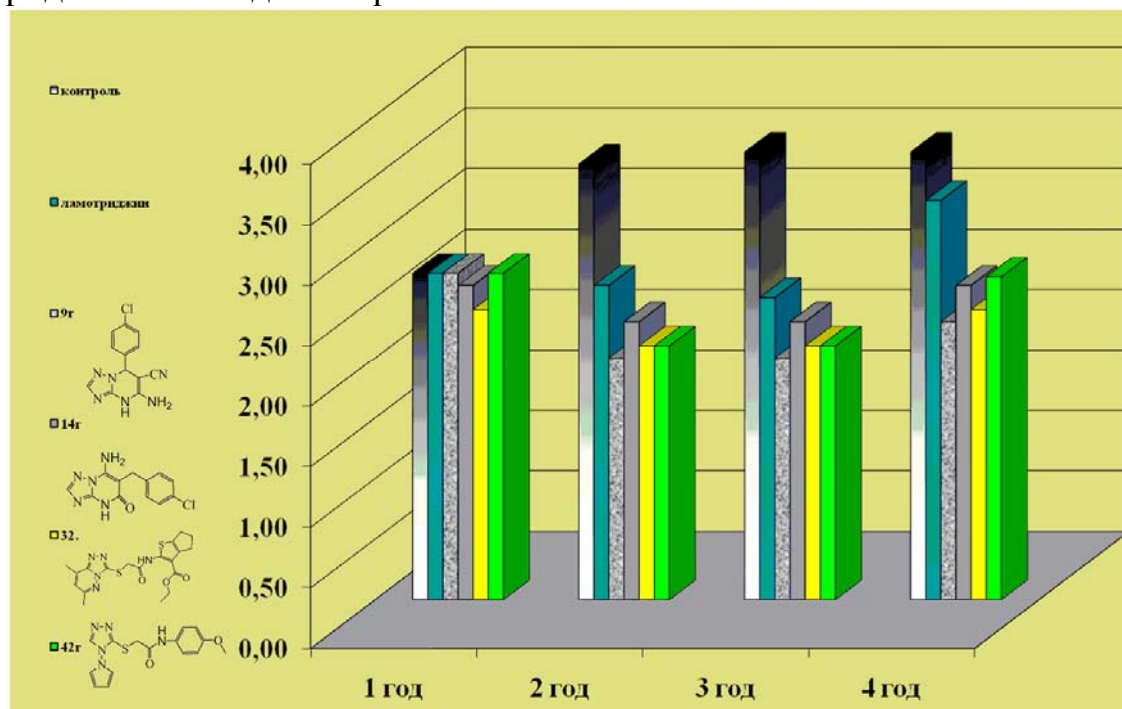


Рис. 8. Порівняльний вплив найбільш активних речовин та ламотриджину на судомну готовність тварин при аудіогенних судамах.

До факторів, що позитивно впливають на прояв протисудомної активності, віднесені: наявність *n*-заміщених фенільних замісників, особливо *n*-хлор, *n*-фтор, *n*-метокси; введення гетероциклічних радикалів таких як, тіазоліл-, тіофеніл-, піроліл-; наявність триазолопіримідинового та триазолопіридазинового скелету сполуки.

Для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження рекомендована найбільш активна субстанція 5-аміно-7-(4-хлорофеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрил (9r).



**Розділ 5. Вивчення фізико-хімічних властивостей та розробка методів аналізу 5-аміно-7-(4-хлоро)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилу.** Для речовини, яка за результатами біологічних досліджень виявила значну протисудомну активність, проведені попередні дослідження щодо розробки методів її контролю якості, що можуть бути в подальшому використані при складанні АНД.

### Висновки

1. Здійснено цілеспрямований синтез в ряду нових похідних 3-аміно- та 4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу та продуктів їх хімічних перетворень – [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідинів, [1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазину, N-арил-2-[4-(1Н-1-піроліл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетамідів, 7Н-1,2,4-триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазинів, для яких розроблено препаративні методики синтезу, структуру підтверджено даними фізико-хімічних досліджень, вивчено протисудомні властивості, виявлені закономірності залежності фармакологічної дії від будови сполук.
2. Визначено оптимальні умови модифікованого способу синтезу іліденпохідних малонодинітрилу у водному середовищі – без каталізатору, етилціаноацетату та бензиламідів ціаноацетатної кислоти – з додаванням каталітичних кількостей піперидину.
3. Доведено, що при кип'ятінні бензиліденпохідних малонодинітрилу з 3-аміно-1,2,4-триазолом в етанолі в присутності триетиламіну або у середовищі ДМФА утворюються 5-аміно-7-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрили, що підтверджено зустрічним синтезом: взаємодією бензальдегідів, малонодинітрилу та 3-аміно-1,2,4-триазолу в умовах трьохкомпонентної циклоконденсації.
4. Вперше встановлено, що продуктами реакції взаємодії бензиліденпохідних етилціаноацетату та 3-аміно-1,2,4-триазолу в середовищі ДМФА є 7-аміно-6-бензил-4Н-[1,2,3]триазоло[1,5-а]піримідин-(4Н)5-они.
5. Вперше вивчено хімічні властивості 5-аміно-7-арил-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрилу та встановлено, що продуктом кислого гідролізу є 3-аміно-1,2,4-триазол; лужного – карбоксаміди, реакції алкілування та ацилювання проходять за іміногрупою, а бромовання перебігає за 6 положенням триазоло-піримідинового циклу.
6. Здійснено алкілування 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу хлорацетатною кислотою та її амідами у водно-спиртовому середовищі в умовах кислого каталізу. Доведено, що продуктами циклоконденсації синтезованих алкілованих похідних з дикетонами є 6,8-заміщені похідні [1,2,4]триазоло[4,3-б]піридазину. За допомогою рентгеноструктурного аналізу встановлено напрямок формування піридазинового циклу в реакціях з несиметричними дикетонами.

7. Доведено, що в результаті реакції взаємодії N-арил-2-(4-аміно-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетамідів із 2,5-диметокситетрагідрофураном утворюються N-арил-2-(4-(1H-1-піроліл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетаміди.
8. Синтезовано та вивчено фізико-хімічні властивості нових похідних 3,6-діарилзаміщених-7H-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазинів.
9. На основі комп'ютерного прогнозу біологічної активності синтезованих речовин сплановано та здійснено фармакологічний скринінг на протисудомну активність, який дозволив виявити ряд речовин, що за активністю перевищують препарат порівняння - ламотриджин. До факторів, що позитивно впливають на прояв протисудомної активності в досліджуваних групах сполук, віднесено: наявність *n*-заміщених фенільних замісників, особливо *n*-хлор, *n*-фтор, *n*-метокси; введення гетероциклічних радикалів таких як, тіазоліл, тіофеніл, піроліл; наявність триазолопіримідинового та триазолопіридазинового скелету сполуки.
10. За результатами фармакологічного скринінгу найбільш активна речовина – 5-аміно-7-(4-хлорофеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрил була рекомендована для доклінічних досліджень. Для цієї речовини розроблено методики контролю якості.

#### **Список опублікованих праць за темою дисертації:**

1. Синтез іліденопохідних бензиламідів ціанооцтової кислоти як аналогів біологічно активних сполук / А. І. Абу Шарк, Л. О. Перехода, Г. І. Гашко, В. А. Георгіянец // Вісник фармації. – 2005. – №1(41). – С. 15-18. (*Особистий внесок* – синтез описаних речовин, доведення їх будови, обговорення експериментальних даних).
2. Вивчення умов конденсації Кневенагеля малонодинітрилу та ціанооцтового ефіру як попередньої стадії синтезу біологічно активних речовин / А. Абу Шарк, Г. І. Гашко, В. А. Георгіянец, Л. О. Перехода // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 81-85. (*Особистий внесок* – здійснення експерименту, доведення їх будови, обробка та аналіз експериментальних даних, підготовка статті).
3. Синтез, спектральні характеристики та прогноз фармакологічної активності нових похідних N-арил-2-[4-(1H-1-піроліл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетаміду / Г. І. Гашко, В. О. Янченко, В. А. Георгіянец, А. М. Демченко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – Київ, 2009. – Вип. 18, кн. 3. – С. 555-560. (*Особистий внесок* – синтез описаних речовин, доведення їх будови, обговорення експериментальних даних).
4. Synthesis of new N-aryl-2-[(4-amino-4H-1,2,4-tiazolo-[4,3-b]pyridazin-3-yl)thio]acetamide derivatives / A. I. Severina, V. A. Yanchenko, A. R. Hayrulin, V. A. Georgiyants, A. M. Demchenko // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т.7, вип. 3(27). – С. 25-29. (*Особистий внесок* – синтез описаних речовин, доведення їх будови, обговорення експериментальних даних).

5. Северіна Г.І. Синтез та протисудомна активність похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину / Г. І. Северіна, Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц // Фармацевтичний часопис. – 2009. - №3(9). – С. 3-6. (*Особистий внесок* – синтез описаних речовин, доведення їх будови, обговорення експериментальних даних).

6. Патент на корисну модель №46479 Україна, МПК А61К 31/4196, А61К 31/505, А613 21/00. 5-Аміно-7-(4-заміщений феніл)-4,7-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрили, що проявляють протисудомну активність / Георгіянц В. А., Северіна Г. І., Перехода Л. О., Рибальченко Т. А., Савченко В. М.; заявник та патентовласник Нац. фармац. ун-т. – № и 2009065575; заявл. 23.06.2009; опубл. 25.12.2009, Бюл. №24. (*Особистий внесок* – синтез описаних речовин, доведення їх будови, обговорення експериментальних даних).

7. Гашко Г. І. Синтез та фізико-хімічні властивості функціональних похідних бензиламідів ціанооцтової кислоти / Г. І. Гашко, Л. О. Перехода, А. І. Абу Шарк // Наукові основи створення лікарських засобів: тез. доп. міжвуз. студ. наук. конф., 14-15 квіт. 2005 р. – Х. : Вид-во НФаУ, 2005. – С. 8.

8. Синтез та фізико-хімічні властивості арил- та алкіламідів ціанооцтової кислоти / Л. О. Перехода, А. І. Абу Шарк, Г. І. Гашко, В. А. Георгіянц, І. А. Сич // Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України: матеріали VI Нац. з'їзду фармацевтів України, 28-30 верес. 2005 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – С. 103.

9. Gashko G. I. Synthesis and anticonvulsant activity of derivatives of 4,7-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine / G. I. Gashko, A. I. Abu Shark, V. A. Georgiyants // 7<sup>th</sup> International congress of young medical scientists: theses of the report, 20-22 May 2007. – Poznan, 2007. – P. 195.

10. Цілеспрямований пошук нових біологічно активних речовин на основі метиленактивних сполук / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, А. І. Абу Шарк, В. В. Гриненко, Г. І. Гашко, Н. В. Шиньова // Клінічна фармація в Україні: матеріали VII Всеукр. наук.- практик. конф. з міжнар. участю, 15-16 листоп. 2007 р. – Х., 2007. – С. 16.

11. Похідні 1,2,3- та 1,2,4-триазолу як перспективні протисудомні агенти / Г. І. Гашко, Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц, А. І. Абу Шарк // Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів: тез. доп. Нац. наук.-техн. конф. з міжнар. участю, присвяч. 85-річчю каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», 15-18 жовт. 2008 р. – Львів, 2008. – С.47.

12. Гашко Г. І. Синтез похідних 5-аміно-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину в умовах трьохкомпонентної конденсації / Г. І. Гашко, А. І. Абу Шарк, В. А. Георгіянц // Український вісник психоневрології. – 2008. – Т. 16, вип. 3, дод. : Фармацевтичне право та доказова фармація в Україні: матеріали V Міжнар. наук.-практик. конф., Харків, 14-15 листоп. 2008 р. – С.147.

13. Синтез нових похідних 4-аміно-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолу / Г. І. Гашко, В. О. Янченко, А. Р.Хайрулін, Л. О. Перехода, В. А. Георгіянц, А. М.

Демченко // Проблеми синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій: матеріали Укр. наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра хім. наук, проф. П.О. Петюніна (до 95-річчя з дня народження), 26 лют. 2009 р. – Х., 2009. – С.45.

### АНОТАЦІЯ

**Северіна Г.І.** Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність похідних 3-аміно- та 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу та продуктів їх хімічних перетворень. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2010.

З метою пошуку нових потенційних протисудомних засобів у ряду похідних 3-аміно- та 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу були розроблені препаративні методи та здійснений синтез нових похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину, [1,2,4]триазоло[4,3-в]піридазин-3-ілтїо-оцтової кислоти та її амідів, N-арил-2-[4-(1H-1-піроліл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтїо]ацетамідів, 7H-1,2,4-триазоло[3,4-в][1,3,4]тіадіазинів.

Структура синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H- і хроматомас-спектрів, рентгеноструктурним аналізом.

На основі результатів комп'ютерного прогнозу за допомогою програми PASS, виявлено ряд речовин з високою вірогідністю прояву протисудомної активності.

Вивчено протисудомні властивості одержаних речовин на моделі аудіогенних судом. Встановлено закономірності зв'язку «структура-активність». Для поглиблених досліджень рекомендовано 5-аміно-7-(4-хлорофеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонітрил.

**Ключові слова:** синтез, 3-аміно-1,2,4-триазол, 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазол, [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин, [1,2,4]триазоло[4,3-в]піридазин, протисудомна активність.

### АННОТАЦІЯ

**Северина А.И.** Синтез, физико-химические свойства и противосудорожная активность производных 3-амино- и 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазолу и продуктов их химических превращений. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2008.

Диссертация посвящена поиску новых противосудорожных веществ среди производных 3-амино- и 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазолу.

Разработаны препаративные методики и осуществлен синтез новых производных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина, [1,2,4]триазоло[4,3-

b]пиридазин-3-илтио-уксусной кислоты и ее амидов, N-арил-2-[4-(1H-1-пиролил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетамидов, 7H-1,2,4-триазоло[3,4-b]-[1,3,4]тиадиазинов.

Экспериментально обоснованы оптимальные условия и осуществлен синтез илиденпроизводных малонодинитрила и его функциональных производных в водной среде.

Изучена реакция взаимодействия производных бензилиден-малонодинитрила и их синтетических предшественников – ароматических альдегидов и малонодинитрила с 3-амино-1,2,4-триазолом в этаноле в присутствии триэтиламина и в ДМФА. Установлено, что продуктами реакции являются 5-амино-7-арил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонитрилы. Доказано, что реакции циклоконденсации 3-амино-1,2,4-триазола с бензилиденпроизводными этилцианоацетата, а также трехкомпонентная конденсация с бензальдегидами и этилцианоацетатом проходит в среде ДМФА с образованием 7-амино-6-бензил-4H-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиримидин-(4H)5-онов. На примере 5-амино-7-фенил-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонитрила изучены химические свойства данного класса соединений, а именно реакции бромирования, алкилирования, ацетилирования и гидролиза.

Проведено алкилирование 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола хлоруксусной кислотой и ее амидами в водно-спиртовой среде в присутствии калия карбоната или калия гидроксида. Установлена возможность синтеза производных [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина путем взаимодействия алкилированных производных 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазола с ацетилацетоном и несимметричными дикетонами в среде уксусной кислоты. С помощью рентгеноструктурного анализа определен путь формирования пиридазинового цикла в реакциях с несимметричными дикетонами.

Доказано, что при взаимодействии N-арил-2-(4-амино-4H-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетамидов с 2,5-диметокситетрагидрофураном в условиях кислого катализа образуются N-арил-2-(4-(1H-1-пиролил)-4H-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетамиды. С целью изучения противосудорожной активности был осуществлен синтез 3,6-диарилзамещенных-7H-1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазинов.

Структура синтезированных соединений доказана данными элементного анализа, УФ-, ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H- и хроматомасс-спектров, рентгеноструктурным анализом.

Использование компьютерной программы PASS позволило спрогнозировать биологическую активность синтезированных соединений и спланировать фармакологический скрининг. Противосудорожную активность изучали на модели аудиогенных судорог. Вещества с высоким уровнем противосудорожного действия выявлены в 4 из 5 исследуемых групп веществ. Проведенные исследования позволили установить закономерности зависимости «структура-биологическая активность» и выделить в структуре веществ фрагменты, которые влияют на проявление противосудорожной активности, а именно *n*-замещенных фенильных

заместителей, особенно *n*-хлор, *n*-фтор, *n*-метокси; введение гетероциклических радикалов таких как, тиазолил, тиофенил, пирролил; присутствие триазолопиримидинового и тиразолопиридазинового скелета в структуре.

Для углубленных исследований рекомендован 5-амино-7-(4-хлорофенил)-4,7-дигидро[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонитрил, который показал значительный уровень противосудорожной активности в сравнении с ламотриджином. Для данного вещества разработаны методики контроля его качества в соответствии с современными требованиями к разработке методик анализа фармацевтических субстанций фармакопейного качества.

**Ключевые слова:** синтез, 3-амино-1,2,4-триазол, 4-амино-3-меркапто-1,2,4-триазол, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин, [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин, противосудорожная активность.

## SUMMARY

**Severina G.I.** Synthesis, physical-chemical properties and anticonvulsant activity of the 3-amino- and 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole derivatives and products of their chemicals transformations. – A manuscript.

The thesis for the Ph. D. in Pharmacy in Specialty 15.00.02 – Pharmaceutical Chemistry and Farmacognosy. – National university of pharmacy, Kharkiv, 2010.

The target-directed synthesis of the potential anticonvulsants among the 3-amino- and 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole has been carried out. The preparative methods of the synthesis of the new groups of biologically active compounds were developed: derivatives of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-ylthio-acetic acid and its amides, *N*-aryl-2-[4-(1*H*-1-pyrrolyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetamides, 7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine.

The structure of the compounds synthesized have been confirmed by the data of the elemental analysis, NMR spectroscopy, chromatographic mass spectrometry, and in some cases by the X-ray diffraction analysis and counter synthesis.

Pharmacological activity of the substances synthesized has been prognosed with the PASS-program. The pharmacological screening showed the number of perspective anticonvulsants. For the most active one – 3-chloro-4-methoxy anilide of the 1-(2'-fluorophenyl)-5-methyl-1,2,3-triazole(1*H*)-4-carboxylic acid has been recommended for preclinical biological researches as potential preparation with anticonvulsive action.

**Key words:** synthesis, 3-amino-1,2,4-triazole, 4-amino-3-mercapto-1,2,4-triazole, [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine, [1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine, anticonvulsant.