

Т. В. Ігнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова

Запорізький державний медичний університет, Україна
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. E-mail: yuliia_hulina@ukr.net

Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу, що містять фенетильний замісник у положенні 5

Впродовж останнього десятиліття вітчизняні та закордонні науковці постійно демонструють приклад вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей сполук з азотовмісними гетероциклами, зокрема таких, що містять ядро 1,2,4-триазолу. Основною перевагою таких речовин є те, що вони виявляють низькі показники гострої токсичності одночасно з широким спектром фармакологічної дії. На сьогодні вже створено велику кількість лікарських субстанцій, що містять структурний фрагмент 1,2,4-триазолу (флуконазол, вориконазол, анастразол, ітраконазол, летрозол), тому створення нових молекул на основі 1,2,4-триазолу та пошук серед них нових біологічно активних речовин є актуальним завданням сучасної синтетичної та фармацевтичної хімії.

Мета. Вивчити деякі аспекти реакційної здатності 5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-аміну та дослідити фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.

Результати та їх обговорення. Синтезовано ряд 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метанімінів та вивчено реакцію їх відновлення. Будову та індивідуальність синтезованих сполук підтверджено комплексом сучасних інструментальних методів аналізу – елементного аналізу, ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопії, LC-MS.

Експериментальна частина. Взаємодією 5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-аміну з альдегідами за кімнатної температури в середовищі оцтової кислоти одержано 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метаніміни. На наступному етапі проведено селективне відновлення аліфатичної C=N-групи 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метанімінів дією натрій борогідриду в середовищі диметилформаміду.

Висновки. Синтезовано 13 нових похідних 1,2,4-триазолу – 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метаніміни та арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміни. Структуру та індивідуальність одержаних речовин підтверджено комплексом сучасних інструментальних методів аналізу.

Ключові слова: 1,2,4-триазол; синтез; фізико-хімічні властивості

T. V. Ihnatova, A. H. Kaplaushenko, Yu. S. Frolova

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The synthesis and study of physicochemical properties of 1,2,4-triazole derivatives containing the phenethyl group in position 5

During the last decade, national and foreign scientists have been constantly examining an example of studying the physicochemical and biological properties of nitrogen containing heterocycles, particularly with the nucleus of 1,2,4-triazole. The main advantage of such substances is to exhibit low levels of acute toxicity with a wide spectrum of pharmacological activity. To date, a large number of medicines on the basis of 1,2,4-triazole has been created, namely fluconazole, voriconazole, anastrozole, itraconazole, and letrozole. Therefore, the creation of new molecules based on 1,2,4-triazole and the search for new biologically active compounds among them is an urgent task of modern synthetic and pharmaceutical chemistry.

Aim. To study some aspects of 5-phenethyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-amine reactivity and investigate the physicochemical properties of synthesized compounds.

Results and discussion. A series of 1-alkyl(aryl)-*N*-(5-phenethyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methanimines has been synthesized and the reaction of their reduction has been studied. The structure and purity of the synthesized compounds have been confirmed by the complex of modern instrumental methods of analysis – elemental analysis, IR, ¹H NMR spectroscopy, LC-MS.

Experimental part. The reaction of 5-phenethyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-amine with aldehydes at the ambient temperature in acetic acid medium gave 1-alkyl(aryl)-*N*-(5-phenethyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methanimines. At the next stage, the selective reduction of the exocyclic C=N-group of 1-alkyl(aryl)-*N*-(5-phenethyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methanimines by the action of sodium borohydride in the dimethylformamide was carried out.

Conclusions. 13 new 1,2,4-triazole derivatives, namely 1-alkyl(aryl)-*N*-(5-phenethyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)methanimines and arylmethyl-(5-phenethyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)amines, have been obtained. The both structure and purity of the obtained substances have been confirmed by the complex of modern instrumental methods of analysis.

Key words: 1,2,4-triazole; synthesis; physicochemical properties

Т. В. Игнатова, А. Г. Каплаушенко, Ю. С. Фролова

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Синтез и исследование физико-химических свойств производных 1,2,4-триазола, содержащих фенольный заместитель в положении 5

В течение последнего десятилетия отечественные и зарубежные ученые постоянно демонстрируют пример изучения физико-химических и биологических свойств соединений с азотсодержащими гетероциклами, в частности содержащих ядро 1,2,4-триазола. Основным преимуществом веществ на основе вышеупомянутого гетероцикла является то, что они проявляют низкие показатели острой токсичности одновременно с широким спектром фармакологического действия. На сегодня уже создано большое количество лекарственных субстанций, содержащих структурный фрагмент 1,2,4-триазола (флуконазол, вориконазол, анастрозол, итраконазол, летрозол), поэтому создание новых молекул на основе 1,2,4-триазола и поиск среди них новых биологически активных веществ является актуальной задачей современной синтетической и фармацевтической химии.

Цель. Изучить некоторые аспекты реакционной способности 5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-амин и исследовать физико-химические свойства синтезированных соединений.

Результаты и их обсуждение. Синтезирован ряд 1-алкил(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метаниминов и изучена реакция их восстановления. Строение и индивидуальность соединений подтверждены комплексом современных инструментальных методов анализа – элементного анализа, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии, LC-MS.

Экспериментальная часть. Взаимодействием 5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-амин с альдегидами при комнатной температуре в среде уксусной кислоты получены 1-алкил(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанимины. На следующем этапе проведено селективное восстановление алифатической C=N-группы 1-алкил(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метаниминов действием натрий боргидрида в среде диметилформамида.

Выводы. Синтезированы 13 новых производных 1,2,4-триазола – 1-алкил(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанимины и арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)амины. Структура и индивидуальность полученных веществ подтверждены комплексом современных инструментальных методов анализа.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол; синтез; физико-химические свойства

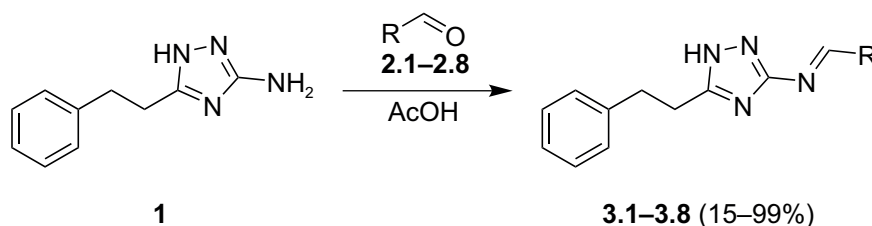
У фармацевтичній практиці, безпосередньо пов'язаній з пошуком біологічно активних речовин та їх введенням у медицину або ветеринарію, успішний вибір об'єкта дослідження є передумовою для позитивного кінцевого результату, а саме для створення оригінальних ефективних і малотоксичних лікарських засобів. Слід зауважити, що сполуки, які містять ядро 1,2,4-триазолу, можуть бути цікаві не тільки для синтетиків, але і для працівників фармацевтичної та медичної галузі [1].

Впродовж останнього десятиліття вітчизняні [2–4] та закордонні [5–6] науковці постійно демонструють приклад вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей сполук з азотовмісними гетероциклами, зокрема таких, що містять ядро 1,2,4-триазолу. Основною перевагою сполук на основі вищезазначеного гетероциклу є те, що вони виявляють низькі показники гострої токсичності одночасно

з широким спектром фармакологічної дії. На сьогодні вже створено велику кількість лікарських субстанцій, які містять структурний фрагмент 1,2,4-триазолу, а саме флуконазол [7], вориконазол [8], анастрозол [9], ітраконазол [10], летрозол [11]. Враховуючи вищезазначене пошук та створення нових молекул на основі 1,2,4-триазолу є актуальним завданням сучасної синтетичної та фармацевтичної хімії.

У цій статті описано реакції перетворення 5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-аміну та дослідження фізико-хімічних властивостей одержаних сполук.

Синтез 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанимінів **3.1–3.8** проведено взаємодією 5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-аміну **1** з відповідними альдегідами **2.1–2.8** за кімнатної температури в середовищі оцтової кислоти (схема 1). Виходи та температури плавлення сполук **3** наведено у таблиці 1.

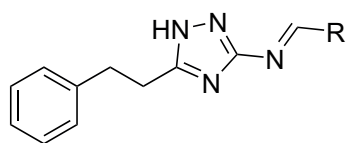


3.1: R = Me; **3.2:** R = 4-F-Ph; **3.3:** R = Ph; **3.4:** R = 2-HO-Ph;
3.5: R = 3-NO₂-Ph; **3.6:** R = 3,4-метилендіоксифеніл;
3.7: R = 4-MeO-Ph; **3.8:** R = 5-HO-3-MeO-Ph

Схема 1. Схема синтезу 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанимінів

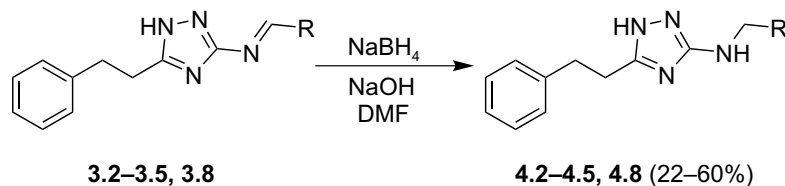
Таблиця 1

Виходи та температури плавлення 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-метанімінів **3**



Сполука	R	T _{пл.} , °C	Вихід, %
3.1	Me	123–124	65
3.2	4-F-Ph	235–236	48
3.3	Ph	183–184	59
3.4	2-HO-Ph	120–121	55
3.5	3-NO ₂ -Ph	116–117	99
3.6	3,4-метилендіоксифеніл	146–147	15
3.7	4-MeO-Ph	109–110	47
3.8	5-HO-3-MeO-Ph	122–123	28

На наступному етапі було проведено селективне відновлення екзоциклічного C=N-зв'язку 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метанімінів **3** дією натрій борогідриду у середовищі ди-

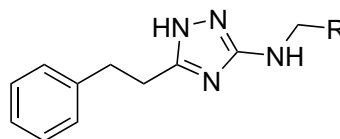


4.2: R = 4-F-Ph; **4.3:** R = Ph; **4.4:** R = 2-HO-Ph;
4.5: R = 3-NO₂-Ph; **4.8:** R = 5-HO-3-MeO-Ph

Схема 2. Синтез арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)амінів **4**

Таблиця 2

Виходи та температури плавлення арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)амінів **4**



Сполука	R	T _{пл.} , °C	Вихід, %
4.2	4-F-Ph	113–114	24
4.3	Ph	146–147	60
4.4	2-HO-Ph	>250	50
4.5	3-NO ₂ -Ph	46–47	22
4.8	5-HO-3-MeO-Ph	149–150	24

метилформаміду (схема 2) [4, 12]. У результаті було одержано вторинні аміни **4.2–4.5** та **4.8**. Виходи та температури плавлення сполук **4** наведено у таблиці 2.

Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних інструментальних методів аналізу [13–14], а саме даними елементного аналізу (таблиця 3), ІЧ-спектроскопії (таблиця 4) та ¹H ЯМР-спектроскопії (таблиця 5).

Таблиця 3

Результати елементного аналізу 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метанімінів **3** та арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)амінів **4**

Сполука	Брутто-формула	Знайдено, %			Розраховано, %		
		C	H	N	C	H	N
3.1	C ₁₂ H ₁₄ N ₄	67,28	6,58	26,14	67,27	6,59	26,15
3.2	C ₁₇ H ₁₅ FN ₄	69,39	5,15	19,06	69,37	5,14	19,04
3.3	C ₁₇ H ₁₆ N ₄	73,90	5,82	20,28	73,89	5,84	20,27
3.4	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O	69,84	5,54	19,16	69,85	5,52	19,17
3.5	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂	63,52	4,70	21,78	63,54	4,71	21,79
3.6	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂	67,50	5,02	17,50	67,49	5,03	17,49
3.7	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O	70,59	5,90	18,30	70,57	5,92	18,29
3.8	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂	67,06	5,62	17,36	67,07	5,63	17,38
4.2	C ₁₇ H ₁₇ FN ₄	73,36	6,53	20,11	73,35	6,52	20,13
4.3	C ₁₇ H ₁₈ N ₄	69,35	6,17	19,02	69,37	6,16	19,03
4.4	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O	68,92	5,76	18,90	68,90	5,78	18,91
4.5	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂	63,17	5,32	21,65	63,15	5,30	21,66
4.8	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂	66,67	6,20	17,25	66,65	6,21	17,27

Таблиця 4

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-метанімінів **3** та арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)амінів **4**

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹		
	$\nu_{C=N}$	$\nu_{CH_2}^{s/as}$	ν_{CH_2N-H}
3.1	1580	2820/2910	–
3.2	1592	2822/2950	–
3.3	1610	2855/2950	–
3.4	1605	2820/2926	–
3.5	1585	2825/2960	–
3.6	1580	2870/2950	–
3.7	1585	2820/2910	–
3.8	1590	2852/2950	–
4.2	1592	2870/2950	3250
4.3	1592	2822/2965	3258
4.4	1580	2830/2960	3305
4.5	1605	2825/2930	3400
4.8	1610	2850/2965	3400

В ІЧ-спектрах 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метанімінів **3.1–3.8** та арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)амінів **4.2–4.5, 4.8** присутні смуги поглинання C=N-груп у циклі при 1610–1580 см⁻¹, смуги поглинання симетричних коливань C–H-зв'язків CH₂-груп при 2870–2822 см⁻¹, смуги поглинання асиметричних

коливань C–H-зв'язку CH₂-груп при 2965–2910 см⁻¹. У сполуках **4.2–4.5, 4.8** спостерігаються смуги поглинання CH₂N–H-груп при 3400–3250 см⁻¹.

¹H ЯМР-спектри синтезованих сполук містять сигнали протонів метиленових (2,80–2,95 м. ч.) та арильних (6,39–8,50 м. ч.) фрагментів. Для сполук **3.1–3.8** характерними є сигнали протонів СН-фрагменту іміногрупи в діапазоні 8,10–8,75 м. ч., а для сполук **4.2–4.5, 4.8** спостерігаються сигнали протонів CH₂-групи при 4,35–4,38 м. ч. та аміногрупи при 6,75–6,80 м. ч. У спектрах всіх досліджених сполук не спостерігається сигнал протону NH-групи 1,2,4-триазолу внаслідок дейтерообміну.

Індивідуальність речовин підтверджено даними вискоєфективної рідинної хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням (іонізація в електроспреї (ESI)) – типову хроматограму наведено на рис. на прикладі сполуки **4.5**.

Експериментальна частина

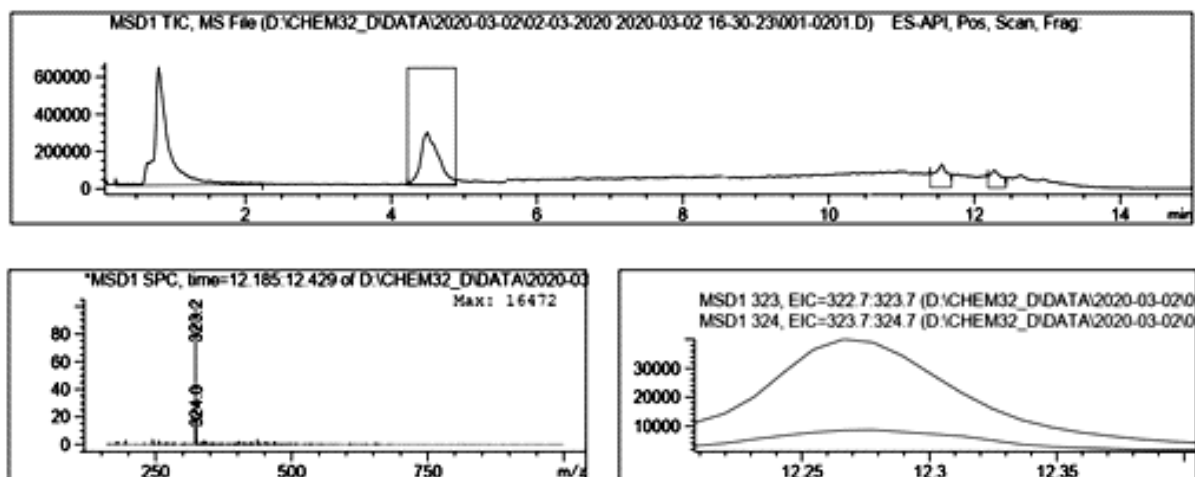
Всі реагенти придбано у комерційних поставальників з маркуванням «ч.д.а.» або «х.ч.» (країни-виробники – Німеччина, США) та використано без додаткового очищення.

Елементний склад синтезованих сполук встановлювали на елементному аналізаторі Elementar Vario Vario EL Cube (Elementar Vario, Німеччина), стандарт – сульфаніламід, ІЧ-спектри реєстрували на приладі Specord 200 (Specord, Німеччина) у таблетках KBr. ¹H ЯМР-спектри було записано на спектрометрі Varian VXR-300, робоча частота – 300 МГц, розчинник – DMSO-d₆, внутрішній

Таблиця 5

¹H ЯМР-спектри 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метанімінів **3** та арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)амінів **4**

Сполука	¹ H ЯМР (δ, м. ч., ТМС)
3.1	0,87 (3H, д, CH ₃), 2,85–2,90 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 7,20–7,25 (5H, м, Ph), 8,10 (1H, м, –N=CH–)
3.2	2,82–2,95 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 7,19–7,91 (9H, м, Ph), 8,75 (1H, м, –N=CH–)
3.3	2,82–2,90 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 7,19–7,76 (10H, м, Ph), 8,72 (1H, м, –N=CH–)
3.4	2,82–2,88 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 7,23–7,65 (9H, м, Ph), 8,71 (1H, м, –N=CH–), 11,1 (1H, с, OH)
3.5	2,85–2,92 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 7,19–7,23 (5H, м, Ph), 7,70–8,22 (4H, м, Ph), 8,75 (1H, м, –N=CH–)
3.6	2,82–2,92 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 6,05 (2H, с, –O–CH ₂ –O–), 6,95–7,55 (8H, м, Ph), 8,71 (1H, м, –N=CH–)
3.7	2,82–2,88 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 3,77 (3H, д, OCH ₃), 7,23–7,40 (9H, м, Ph), 8,75 (1H, м, –N=CH–)
3.8	2,82–2,87 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 3,81 (3H, с, OCH ₃), 6,47–6,96 (3H, м, Ph), 7,19–7,23 (5H, м, Ph), 8,71 (1H, м, –N=CH–), 9,07 (1H, с, OH)
4.2	2,82–2,90 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 4,38 (2H, с, –NHCH ₂ –), 6,79 (1H, с, –NHCH ₂ –), 7,19–7,31 (9H, м, Ph)
4.3	2,82–2,92 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 4,35 (2H, с, –NHCH ₂ –), 6,75 (1H, с, –NHCH ₂ –), 6,80–7,23 (10H, м, Ph)
4.4	2,80–2,92 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 4,35 (2H, с, –NHCH ₂ –), 6,79 (1H, с, –NHCH ₂ –), 7,07–7,38 (9H, м, Ph), 9,58 (1H, с, –OH)
4.5	2,85–2,92 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 4,35 (2H, с, –NHCH ₂ –), 6,80 (1H, с, –NHCH ₂ –), 7,19–7,23 (5H, м, Ph), 7,70–8,22 (4H, м, Ph)
4.8	2,82–2,90 (4H, м, –CH ₂ CH ₂ –), 3,81 (3H, с, OCH ₃), 4,35 (2H, с, –NHCH ₂ –), 7,19–7,23 (8H, м, Ph), 6,79 (1H, с, –NHCH ₂ –), 9,45 (1H, с, OH)

Рис. LC-MS-хроматограма (3-нітробензил)-(5-фенетил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-аміну 4.5

стандарт – тетраметилсилан (TMS). Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук досліджували методами, рекомендованими Державною фармакопеею України [14]. Температури плавлення вимірювали капілярним способом на приладі ПТП (М).

Молекулярну масу речовин та наявність домішок визначали методом вискоєфективної рідинної хроматографії за таких умов:

- пристрій – Agilent 1260 Infinity HPLC System;
- програмне забезпечення – OpenLAB CDS;
- колонка – $\varnothing 4,6 \times 30$ мм, обернена фаза Zorbax SB C18, 1,8 мкм;
- температура колонки – 40°C;
- елюент А – H_2O – 0,1% $HCOOH$;
- елюент В – CH_3CN – 0,1% $HCOOH$;
- потік – 400 мкл/хв;
- градієнт – лінійний від 5% до 100% елюенту В за 15 хв;
- детектор – одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120: джерело іонів – API-ES; полярність – позитивна; режим SCAN; напруга на фрагментаторі – 10 В; газ-висушувач – азот (температура – 300°C, швидкість – 10 л/хв); тиск на небулайзері – 40 psig; сканування в діапазоні m/z 160–1000.

Загальна методика синтезу 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метанімінів 3. До розчину 0,01 моль 5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-аміну 1 у 30 мл оцтової кислоти додають 0,01 моль відповідного альдегіду 2. Отриману суміш залишають на 6 год за кімнатної температури.

Перелік використаних джерел інформації

1. Каплаушенко, А. Г.; Книш, Є. Г.; Панасенко, О. І.; Самелюк, Ю. Г.; Кучерявий, Ю. М.; Щербак, М. О.; Каплаушенко, Т. М.; Рудь, А. М.; Гуліна, Ю. С. *Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-триазолу*. Запорізький державний медичний університет: Запоріжжя, 2016.
2. Каплаушенко, А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизамічених 1,2,4-триазол-3-іонію. Дисертація докт. фарм. наук, Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2012.
3. Щербина, Р. О. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 2-(4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетальдегіду. Дисертація канд. фарм. наук, Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, 2014.

Утворені осаді відфільтровують, промивають ефіром, висушують та перекристалізують із суміші етанол–вода (2:1).

Загальна методика синтезу арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)амінів 4. До розчину 0,01 моль 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метанімінів 3 додають 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл диметилформаміду по краплях впродовж 1 год, потім додають 0,02 моль розчину натрій борогідриду в 15 мл води, при цьому температура реакційної суміші має бути не вище 35°C. Отриману суміш залишають на 1 добу за кімнатної температури, нейтралізують оцтовою кислотою та додають 70 мл води. Отриманий осад відфільтровують, висушують та перекристалізують із суміші етанол–вода (1:1). Виділені арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміни, розчинні в органічних розчинниках та майже нерозчинні у воді.

Висновки

У ході дослідження синтезовано 13 нових сполук – похідних 1,2,4-триазолу, а саме 1-алкіл(арил)-*N*-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)метаніміні та арилметил-(5-фенетил-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміни. Структуру та індивідуальність одержаних речовин підтверджено комплексом сучасних інструментальних методів аналізу: елементним аналізом, ІЧ- та 1H ЯМР-спектроскопією, вискоєфективною рідинною хроматографією з мас-спектрометричним детектуванням.

Конфлікт інтересів: відсутній.

4. Hulina, Yu. S.; Kaplaushenko, A. G. Synthesis and physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)-pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines. *Zaporozhye medical journal* **2017**, *19* (1), 100–104. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91726>.
5. Zhang, G.; Chen, Y.; Liao, L.; Lu, H.; Zhang, Z.; Ma, Q.; Yang, H.; Fan, G. 5-Amino-1*H*-1,2,4-triazole-3-carbohydrazide and its applications in the synthesis of energetic salts: a new strategy for constructing the nitrogen-rich cation based on the energetic moiety combination. *Dalton Trans.* **2018**, *47* (38), 13391–13401. <https://doi.org/10.1039/C8DT01760C>.
6. Asif, M.; Singh, A.; Khan, S. A.; Husain, A. Studies on new substituted pyridazinones: synthesis and biological evaluation. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2018**, *54* (3), 40–48.
7. Tang, Y.; Yu, F.; Huang, L.; Hu, Z. The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis. *J. Clin. Lab. Anal.* **2019**, *33* (1), e22644. <https://doi.org/10.1002/jcla.22644>.
8. Gautier-Veyret, E.; Truffot, A.; Bailly, S.; Fonrose, X.; Thiebaut-Bertrand, A.; Tonini, J.; Cahn, J.-Y.; Stanke-Labesque, F. Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2019**, *33* (2), 232–238. <https://doi.org/10.1111/fcp.12422>.
9. Bhavsar, D.; Gajjar, J.; Sawant, K. Formulation and development of smart pH responsive mesoporous silica nanoparticles for breast cancer targeted delivery of anastrozole: In vitro and in vivo characterizations. *Microporous Mesoporous Mater.* **2019**, *279*, 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2018.12.026>.
10. Lindberg, E.; Hammarström, H.; Ataollahy, N.; Kondori, N. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia. *Scientific reports* **2019**, *9* (1), 3838. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40280-8>.
11. Mejia, R. B.; Summers, K. M.; Kresowik, J. D.; Van Voorhis, B. J. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* **2019**, *111* (3), 571–578.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.030>.
12. Світлична, Н. В.; Бородіна, В. В.; Ліпсон, В. В.; Мусатов В. І. Синтез 7-арил-6,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії* **2014**, *12* (1), 47–50. <https://doi.org/10.24959/orphcj.14.785>.
13. Казицына, Л. А.; Куплетская, Н. Б. *Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии*. Издательство Московского университета: Москва, 1979.
14. *Державна фармакопея України*. 2е вид.; Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів: Харків, 2015; Vol. 1.

Received: 12. 08. 2019

Revised: 18. 09. 2019

Received after correction: 27. 12. 2019

Revised: 25. 04. 2020

Accepted: 29. 05. 2020

Роботу виконано в рамках тем Міністерства охорони здоров'я України «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-арил- і 5-гетерил-1,2,4-триазол-3-тіонів» (№ держреєстрації: 0113U005084; період досліджень: 2013 – 2018 роки) та «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей похідних 5-арил- та 5-гетерил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-триазолів» (№ держреєстрації: 0118U004249; період досліджень: 2018 – 2023 роки)