

Д. М. Зозулинець, А. Г. Каплаушенко, А. С. Коржова

Запорізький державний медичний університет, Україна

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26. E-mail: zozulnetsd@gmail.com

Синтез та взаємодія з альдегідами 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Мета. Синтезувати 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол та дослідити його реакційну здатність у взаємодії з альдегідами.

Результати та їх обговорення. Синтезовано 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол та на його основі одержано ряд 4-(етил, арил)іденамінопохідних.

Експериментальна частина. За допомогою серії з чотирьох послідовних реакцій на основі хінолін-2-карбонової кислоти синтезовано 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол, взаємодія якого з альдегідами дозволила одержати ряд 4-(етил, арил)іденамінопохідних. Структуру всіх синтезованих сполук підтверджено за допомогою ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопії, а також даними елементного аналізу, а їх індивідуальність – за допомогою тонкошарової хроматографії.

Висновки. Синтезовано 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол та виявлено, що його взаємодія з альдегідами призводить до утворення нових 4-((етил, арил)іденаміно)-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів.

Ключові слова: 5-(хінолін-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіол; 4-ариліденамінопохідні; кислота хінальдинова; біологічна активність

D. M. Zozulynets, A. G. Kaplaushenko, A. S. Korzhova

Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine

The synthesis of 4-amino-5-(quinolin-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol and its interaction with aldehydes

Aim. To synthesize 4-amino-5-(quinolin-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol and study its reactivity in the reaction with aldehydes.

Results and discussion. 4-Amino-5-(quinolin-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol was synthesized, and a number of 4-(ethyl, aryl)idenamino derivatives were obtained on its basis.

Experimental part. Using a series of four successive reactions based on quinoline-2-carboxylic acid, 4-amino-5-(quinolin-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol was synthesized; its interaction with aldehydes allowed to obtain a number of 4-(ethyl, aryl)idenamino derivatives. The structure of all compounds synthesized was confirmed by IR and ¹H NMR spectroscopy, as well as by elemental analysis, and their purity by thin layer chromatography.

Conclusions. 4-Amino-5-(quinolin-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol has been synthesized. It has been found that its interaction with aldehydes leads to the formation of new 4-((ethyl, aryl)idenamino)-5-(quinolin-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols.

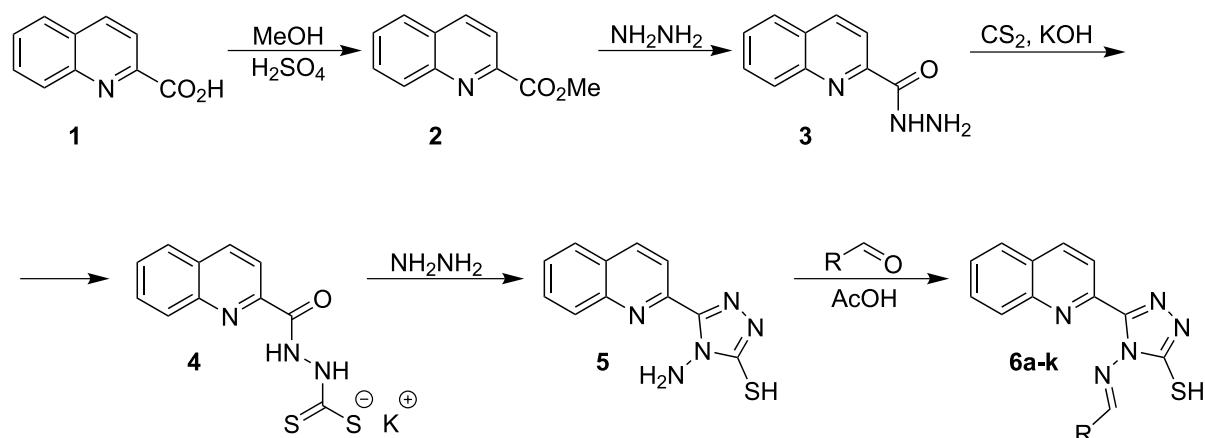
Key words: 5-(quinolin-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol; 4-arylidenamino derivatives; quinaldic acid; biological activity

Copyright © 2021, D. M. Zozulynets, A. G. Kaplaushenko, A. S. Korzhova

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

Аналіз сучасної літератури засвідчує актуальність пошуку біологічно активних речовин серед сполук, які містять ядро 1,2,4-триазолу. Зокрема, роботи наукової школи Запорізького державного медичного університету доводять, що 1,2,4-триазол є перспективним класом сполук для створення оригінальних лікарських препаратів, при цьому деякі похідні з цієї групи вже активно застосовують у ветеринарній та гуманній медицині [1–4]. Зокрема, фрагмент 1,2,4-триазолу широко використовують у медичній хімії для побудови молекул, що виявляють протигрибкову, антидепресивну, гепатопротекторну, ранозагоювальну та противірусну дію. Водночас дані науково-технічної літератури останніх років звертають увагу на те, що ядро хіноліну також є структурним фрагментом біологічно активних сполук з вираженою протимікробною та антисептичною дією [5–7].

Наразі широко досліджено біологічну активність 1,2,4-триазолів, що містять різноманітні замісники при N1(N2)-атомі [8]. Особливу увагу привертають роботи вітчизняних авторів, де наведено результати фармакологічної активності S-похідних – 5-R-1,2,4-триазол-3-тіонів [9–11]. Але недостатньо вивчено фармакологічну активність похідних у ряді 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів. Саме тому синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів, на нашу думку, мають наукову новизну, теоретичну та практичну значущість. Зокрема, у цьому дослідженні наведено синтез 1,2,4-триазолу, заміщеного за положеннями 4 та 5, причому одним із замісників є хіноліновий фрагмент. Можна припустити, що поєднання фармакофорних фрагментів 1,2,4-триазолу та хіноліну в одній молекулі буде адитивно впливати на прояв наведених вище видів біологічної активності.



6a: R = Me; **6b:** R = Ph; **6c:** R = 3-F-Ph; **6d:** R = 4-F-Ph; **6e:** R = 2-HO-Ph; **6f:** R = 4-HO-Ph;
6g: R = 3-O₂N-Ph; **6h:** R = 2-HO₂C-Ph; **6i:** R = 4-HO₂C-Ph; **6j:** R = 4-Me₂N-Ph; **6k:** R = 2-MeO-4-HO-Ph

Схема. Синтез 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (5) та його 4-(етил, арил)іденових похідних 6

Синтетичний шлях до 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (5), недоступний в інформаційному полі наукової та патентної літератури, ми визначили як такий, що складається з 4 стадій (схема). Вихідною речовиною для його синтезу є хінальдинова кислота (1), яку в класичних умовах реакції естерифікації було перетворено на її метиловий естер 2. Дією на останній гідрозин гідрату одержали відповідний гідрозид хінальдинової кислоти (3), який вступає в реакцію з карбон дисульфідом у лужному середовищі з утворенням дитіокарбамінату 4. Замикання 1,2,4-триазолового циклу сполуки 5 відбувається за додавання до похідної 4 гідрозину гідрату.

Синтезований 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол (5) – кристалічна речовина жовтого кольору, мало розчинна у воді, метанолі, розчинна в розчинах лугів та оцтовій кислоті за нагрівання.

У подальшому 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіол (5) використано як вихідну сполуку для синтезу ряду 4-((етил, арил)іденаміно)-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів 6a–k шляхом його взаємодії з аліфатичними та ароматичними альдегідами. Реакцію проводили за кип'ятіння в середовищі оцтової кислоти. Синтезовані таким чином 4-(етил, арил)іденаміно)-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіоли (6a–k) є аморфними речовинами жовтого (6a–c, g–i), зеленого (6d), червоного (6k) та фіолетового (6j) кольору, мало розчинні у воді, розчинні в метанолі. Для аналізу сполуки 6a–k було очищено перекристалізацією із суміші оцтова кислота/вода (4:1).

Температури плавлення, виходи, дані елементного аналізу та спектральні характеристики синтезованих сполук 5 та 6 наведено в табл. 1–4.

В ІЧ-спектрах 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (5) та 4-((етил, арил)іденаміно)-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів 6 спосте-

рігаються характеристичні смуги валентних коливань, зокрема =C–H зв'язків у межах 3050–3025 см⁻¹, екзоциклічних C=N фрагментів сполук 6 у межах 1699–1680 см⁻¹, ендациклічних C=N та C=C зв'язків за 1655–1485 см⁻¹, C–S-зв'язків за 757–624 см⁻¹.

У ¹H ЯМР-спектрі 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (5) спостерігається синглет протонів аміногрупи за 5,79 м.ч., а також синглет протону SH-групи в дуже слабкому полі за 13,86 м.ч., який також присутній у спектрах усіх сполук 6. Характерним для ¹H ЯМР-спектрів 4-((етил, арил)іденаміно)-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (6a–k) є синглет протону –CH=N– фрагменту, який спостерігається за 6,58 м.ч. для етиліден похідної 6a та в діапазоні 9,08–9,87 м.ч. для ариліден похідних 6b–k.

Експериментальна частина

Вихідні сполуки з відповідними сертифікатами якості було одержано з комерційних джерел.

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення сполук 5, 6a–k

Сполука	R	Т. пл., °C	Вихід, %
5	–	126–127	89
6a	Me	205–206	83
6b	Ph	206–208	79
6c	3-F-Ph	203–205	80
6d	4-F-Ph	205–207	85
6e	2-HO-Ph	242–245	89
6f	4-HO-Ph	246–249	80
6g	3-O ₂ N-Ph	115–117	83
6h	2-HOOC-Ph	191–193	79
6i	4-HOOC-Ph	145–147	80
6j	4-Me ₂ N-Ph	247–249	84
6k	2-MeO-4-HO-Ph	248–250	81

Таблиця 2

Результати елементного аналізу сполук **5, 6a–k**

Сполука	Брутто-формула	Розраховано, %				Визначено, %			
		C	H	N	S	C	H	N	S
5	C ₁₁ H ₉ N ₅ S	55,54	5,03	26,99	12,35	55,58	5,05	27,01	12,36
6a	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ S	57,96	4,10	25,98	11,80	57,98	4,12	26,00	11,90
6b	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ S	65,66	4,92	20,14	9,21	65,68	4,93	20,16	9,23
6c	C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ S	62,44	4,39	19,15	8,76	62,45	4,41	19,17	8,77
6d	C ₁₉ H ₁₆ FN ₅ S	62,43	4,40	19,16	8,75	62,45	4,41	19,17	8,77
6e	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ OS	62,22	3,75	20,15	9,21	62,23	3,77	20,16	9,23
6f	C ₁₈ H ₁₃ N ₅ OS	62,77	4,69	19,26	8,80	62,79	4,71	19,27	8,82
6g	C ₁₉ H ₁₆ N ₆ O ₂ S	58,14	4,09	21,41	8,15	58,15	4,11	21,42	8,17
6h	C ₁₉ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	60,77	3,48	18,65	8,52	60,79	3,49	18,66	8,54
6i	C ₁₉ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	61,70	5,17	17,17	7,86	61,93	5,19	17,19	7,87
6j	C ₂₀ H ₁₈ N ₆ S	64,13	4,84	22,42	8,54	64,15	4,85	22,44	8,56
6k	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	61,04	4,86	17,60	8,15	61,05	4,87	17,80	8,12

Визначення температури плавлення проводили капілярним способом на приладі ПТП (М). Тонкошарову хроматографію нових похідних 1,2,4-триазолу проводили на пластинках силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 (алюм.підкл. 20 × 20) (Махерей-Нагель), або силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 (алюм.підкл. 10 × 20) (Махерей-Нагель), як рухову фазу використано суміш бутанол/оцтова кислота/вода у співвідношенні 10:3:9. Елементний склад синтезованих сполук визначали на елементному аналізаторі Elementar Vario Vario EL Cube (Elementar Vario, Німеччина), стандарт – сульфамід. ІЧ-спектри синтезованих речовин фіксували в таблетках калій броміду на спектрофотометрі Specord M-80 в ділянці спектра 4000–500 см⁻¹. Таблетки готували пресуванням після спільного

розтирання 200 мг калій броміду і 2 мг досліджуваної сполуки. ¹H ЯМР-спектри знімали на спектрометрі «Varian VXR-300» (робоча частота – 300 МГц), розчинник – DMSO-d₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Спектри інтерпретували з використанням комп'ютерної програми ADVASP 143.

Синтез 4-Аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (5). Синтез сполуки **5** відбувався у 4 стадії, як вихідну речовину використовували хінальдинову кислоту. Проміжні сполуки **2–4** використовували в наступних стадіях без додаткового очищення.

Суміш 20,0 г (0,115 моль) хінальдинової кислоти (**1**), 100 мл метанолу і 2 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятять протягом 12 год, розчинник випаровують, залишок промивають

Таблиця 3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу (**5**) та 4-((етил, арил)іденаміно)-5-(хінолін-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів (**6a–k**)

Сполука	VC=C та/або C=N ендоециклічні	V=C-H	VC-S	VNH ₂	VC=N екзоциклічні
5	1615	3040	624	3336/3205	–
6a	1605	3035	682	–	1680
6b	1650/1510	3050	682	–	1680
6c	1600/1506	3025	658	–	1681
6d	1605/1509	3030	695	–	1687
6e	1620/1495	3035	675	–	1688
6f	1610/1518	3020	665	–	1690
6g	1531/1485	3025	695	–	1699
6h	1655/1515	3025	681	–	1691
6i	1607/1504	3035	757	–	1681
6j	1595/1505	3030	655	–	1695
6k	1612/1500	3045	710	–	1682

Таблиця 4

¹H ЯМР спектри 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**5**) та 4-((етил, арил)іденаміно)-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів **6a–k**

Сполука	Хімічний зсув (δ, м.ч.)
5	5,79 (2H, s, NH ₂); 7,58 (1H, t, <i>J</i> = 7,53 Гц, ArH); 7,70 (1H, d, <i>J</i> = 7,63 Гц, ArH); 7,83–7,98 (3H, m, ArH); 8,70 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 13,86 (1H, s, SH)
6a	0,83 (3H, d, <i>J</i> = 0,87 Гц, CH ₃); 6,58 (1H, q, <i>J</i> = 6,53 Гц, CH ₃ CH); 7,51–7,68 (2H, m, ArH); 7,80 (1H, t, <i>J</i> = 7,83 Гц, ArH); 7,93–8,02 (2H, m, ArH); 8,61 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 13,49 (1H, s, SH)
6b	7,50–7,66 (5H, m, ArH); 7,74–7,85 (3H, m, ArH); 7,94–8,02 (2H, m, ArH); 8,61 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 9,12 (1H, s, CH); 13,45 (1H, s, SH)
6c	7,42–7,65 (5H, m, ArH); 7,81–7,84 (2H, m, ArH); 7,93–8,03 (2H, m, ArH), 8,61 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 9,12 (1H, s, CH); 13,51 (1H, s, SH)
6d	7,29 (2H, t, <i>J</i> = 7,32 Гц, ArH); 7,56 (1H, t, <i>J</i> = 7,53 Гц, ArH); 7,65 (1H, d, <i>J</i> = 7,63 Гц, ArH); 7,87 (5H, m, ArH); 8,68 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 9,11 (1H, s, CH); 13,49 (1H, s, SH)
6e	6,91 (1H, d, <i>J</i> = 6,93 Гц, ArH); 7,14 (1H, t, <i>J</i> = 7,16 Гц, ArH); 7,29 (1H, t, <i>J</i> = 7,32 Гц, ArH); 7,51–7,66 (4H, m, ArH); 7,79 (1H, t, <i>J</i> = 7,83, ArH); 7,98 (1H, m, ArH); 8,67 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 9,14 (1H, s, CH); 11,09 (1H, s, OH); 13,61 (1H, s, SH)
6f	6,82 (2H, d, <i>J</i> = 6,85 Гц, ArH); 7,49–7,69 (4H, m, ArH); 7,79 (1H, t, <i>J</i> = 7,83 Гц, ArH); 7,98–8,04 (2H, m, ArH); 8,71 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 9,18 (1H, s, CH); 9,54 (1H, s, OH); 13,43 (1H, s, SH)
6g	7,50–7,86 (4H, m, ArH); 7,94–8,17 (4H, m, ArH); 8,43 (1H, s, ArH); 8,58 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 9,08 (1H, s, CH); 13,49 (1H, s, SH)
6h	7,49–8,05 (8H, m, ArH); 8,32 (1H, m, ArH); 8,69 (1H, m, ArH); 9,10 (1H, s, CH); 12,73 (1H, s, COOH); 13,83 (1H, s, SH)
6i	7,52–7,65 (2H, m, ArH); 7,83 (1H, t, <i>J</i> = 7,83 Гц, ArH); 7,96 (4H, m, ArH); 8,28 (2H, d, <i>J</i> = 8,35 Гц, ArH); 8,63 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 9,18 (1H, s, CH); 12,65 (1H, s, OH); 13,80 (1H, s, SH)
6j	3,13 (3H, s, CH ₃); 3,15 (3H, s, CH ₃); 6,82 (2H, d, <i>J</i> = 6,82 Гц, ArH); 7,48 (3H, m, ArH); 7,59 (1H, d, <i>J</i> = 7,63 Гц, ArH); 7,79 (1H, t, <i>J</i> = 7,83 Гц, ArH); 7,94–8,03 (2H, m, ArH); 8,59 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 9,87 (1H, s, CH); 13,47 (1H, s, SH)
6k	3,79 (3H, s, OCH ₃); 6,45 (2H, m, ArH); 7,51–7,75 (3H, m, ArH); 7,85 (1H, t, <i>J</i> = 7,83 Гц, ArH); 7,93–8,01 (2H, m, ArH); 8,62 (1H, d, <i>J</i> = 8,65 Гц, ArH); 9,08 (1H, s, CH); 9,93 (1H, s, OH); 13,38 (1H, s, SH)

розчином натрій гідрокарбонату до нейтрально-го середовища та відфільтровують утворений метиловий естер хінолін-2-карбонової кислоти (**2**). Вихід – 87,5%.

До розчину 17,5 г (0,116 моль) метилового естеру хінолін-2-карбонової кислоти (**2**) в 100 мл етилового спирту додають 12,8 мл 40% розчину гідрозин гідрату, розчин кип'ятять протягом 4 годин, охолоджують та відфільтровують утворений осад хінолін-2-карбогідрозиду (**3**). Вихід – 84%.

До 18,72 г (0,1 моль) хінолін-2-карбогідрозиду (**3**) додають розчин 8,98 г (0,16 моль) калій гідроксиду у 200 мл 1-бутанолу. Отриману суміш охолоджують до 10°C та перемішують протягом 1 години. До утвореного розчину, який міститься в тригорлій колбі, протягом 40 хв додають 11,42 мл (0,15 моль) карбон дисульфід та 150 мл 1-бутанолу в один і той же час, суміш перемішують 14 годин за температури 20°C, утворений осад калій хінолін-2-карбаїнодитіокарбаїнату (**4**) фільтрують та промивають діетиловим етером. Вихід – 79,6%.

У тригорлу колбу на 250 мл завантажують 30,2 г (0,1 моль) калій хінолін-2-карбаїнодитіокарбаїнату (**4**), 14,7 г (0,4 моль) гідрозин гідрату (у перерахунку на 40% розчин). Суміш кип'ятять 2 год, охолоджують, додають 5 мл холодної води. Нейтралізують концентрованою хлоридною кис-

лотою, утворений осад 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**5**) відфільтровують. Кристалічна речовина жовтого кольору. Вихід – 89%. Фізико-хімічні та спектральні характеристики сполуки **5** наведено в табл. 1–4.

Синтез 4-((Етил, арил)іденаміно)-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів 6a–k. До розчину 0,01 моль 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (**5**) в 40 мл оцтової кислоти додають 0,01 моль відповідного альдегіду, суміш нагрівають до утворення розчину і залишають за кімнатної температури на 48 год. Осади цільових продуктів реакції відфільтровують, промивають діетиловим етером, висушують на повітрі та кристалізують із суміші оцтова кислота/вода (4:1). Фізико-хімічні та спектральні характеристики сполук **6** наведено у табл. 1–4.

Висновки

Розроблено ефективний спосіб одержання 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу на основі хінальдинової кислоти за допомогою реакцій естерифікації, гідрозинолізу, приєднання, циклізації. Взаємодією одержаної похідної 1,2,4-триазолу з альдегідами синтезовано ряд нових 4-((етил, арил)іденаміно)похідних.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References

1. Kaplaushenko, A. G. Acylation of 4-mono- and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazol-3-thiones and data of acute toxicity of reaction products. *Ukrainian biopharmaceutical journal* **2014**, 2, 50–54.
2. Rud, A. M.; Kaplaushenko, A. G.; Sameliuk, Y. G. Synthesis of new alkylsulfonyl(sulfinyl)-1,2,4-triazole derivatives based on (3-(alkylthio)-4-R-1,2,4-thiazole-5-yl)(phenyl)methanol's. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice* **2018**, 11 (1), 23–28. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2018.1.123641>.
3. Kaplaushenko, T. M.; Panasenko, O. I.; Sameliuk, Y. G. Synthesis and establishment of physico-chemical constants of 2-(5-(chinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their esters. *Farmatsevtichnyi zhurnal* **2016**, 2, 53–59. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.16.04>.
4. Kaplaushenko, T. M. Synthesis, physical-chemical properties and further transformation of 5-(quinoline-2-yl, 2-hydroxyquinoline-4-yl)-4-R-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice* **2016**, 2, 20–25. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.71083>.
5. 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.
6. Колесник, Ю. М.; Каплаушенко, А. Г.; Книш, Є. Г.; Панасенко, О. І.; Щербак, М. О.; Самелюк, Ю. Г. *Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-триазолу як потенційні лікарські засоби*; ТОВ «Карат»: Запоріжжя, 2014.
7. Машковский, М. Д. *Лекарственные средства*, 15-е изд.; Новая волна: Москва, 2005.
8. Peyton, L.R.; Gallagher, S.; Hashemzadeh, M. Triazole antifungals: a review. *Drugs of Today* **2015**, 51 (12), 705–718. <https://doi.org/10.1358/dot.2015.51.12.2421058>.
9. Sattar, A.; Ur Rehman, A.; Abbasi, M. A.; Siddiqui, S. Z.; Rasool, Sh.; Khalid, H.; Lodhi, M. A.; Khan, F. A. Synthesis, biological evaluation, and in silico study of some unique multifunctional 1,2,4-triazole acetamides. *Turkish Journal of Chemistry* **2018**, 42 (2), 401–417. <https://doi.org/10.3906/kim-1706-50>.
10. Kaplaushenko, A. H.; Knysh, Ye. H.; Panasenko, O. I. Search of biologically active substances among 4-mono and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazol-3-thions and their derivatives. *Pharmaceutical Review* **2007**, 1, 32–35.
11. Kaplaushenko, A. G. The use of 1,2,4-triazole derivatives as those, that are widely used in medicine, and the creation of potential medicines based on this heterocycle. *Scientific Journal of the Ministry of Health of Ukraine* **2013**, 3, 152–159.
12. Kaplaushenko, A. G. Synthesis methods and biological activity of 1,2,4-triazol-3-thions. *Ukrainian biopharmaceutical journal* **2009**, 4, 48–53.
13. Kaplaushenko, A. G. Chemical properties of amino- and thio-derivatives of 1,2,4-triazoles. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice* **2015**, 1, 101–106. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.1.41702>.
14. Казицына, Л. А.; Куплетская, Н. Б. *Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектрологии в органической химии*. Издательство Московского университета: Москва, 1979.

Received: 18. 07. 2020

Revised: 23. 11. 2020

Accepted: 02. 12. 2020