

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



**Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований

як наукове фахове видання
України категорії «Б», в якому
можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт доктора
філософії, доктора та кандидата наук.
Галузь знань – охорона здоров'я (22);
спеціальності: фармація,
промислова фармація – 226,
медицина – 222
(Наказ МОН України
№ 1301 від 15.10.2019 р.)

Журнал включений

до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу,
рецензуються за процедурою
Double-blind.
Електронні копії опублікованих
статей передаються
до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку

Вченою радою ЗДМУ
протокол № 9 від 29.05.2020 р.
Підписано до друку
26.06.2020 р.

Редакція:

Начальник редакційно-видавничого
відділу В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан,
А.М. Писарєва

Адреса редакції і видавця:

69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Віддруковано

у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x841/8.
© Папір крейдяний, безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 6/20.

Том 13, № 2(33), травень – серпень 2020 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)

проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)

проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)

проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)

проф. В. А. Візір (Запоріжжя)

проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)

проф. В. В. Гладишев (Запоріжжя)

проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)

проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)

чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)

проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)

проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)

проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)

проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)

проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)

проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)

д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)

академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,

проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)

д-р мед. наук Джєннєро Паганє (Неаполь, Італія)

проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)

проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)

проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)

проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)

д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)

проф. Клара Шєртаєва (Шимкєнт, Рєспубліка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)

A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)

L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)

Roland Frankenberger (Memphis, USA)

O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)

Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)

M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)

S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)

I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)

Igor Mucha (Wroclaw, Poland)

Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Gennaro Pagano (Naple, Italy)

M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)

Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)

Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)

V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)

E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)

S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)

V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)

B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 13 No. 2 May – August 2020

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С., Книш Є. Г.

Синтез, будова та властивості похідних 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну

Гоцуля А. С., Федотов С. О.

Синтез і властивості 5-(((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його деяких S-похідних

Вельчинська О. В.

Синтез нових алкіл похідних N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю

Крицишин-Дилевич А. П.

Синтез і протипухлинна активність 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетамідів

Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Макоїд О. Б.

Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

Шепета Ю. Л., Роман О. М., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б.

Синтез і біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах

Юшин І. М., Лозинський А. В., Федусевич О.-М. В., Вовчук О. Я., Лесик Р. Б.

Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілтіазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук

Савич А. О., Марчишин С. М., Кравчук Л. О.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ

Марчишин С. М., Будняк Л. І., Івасюк І. М.

Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ

Одинцова В. М., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г., Корнієвський Ю. І., Діденко Д. А.

Хромато-мас-спектрометрична характеристика настоек конюшини лучної та собачої кропиви

Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Мозуль В. І., Денисенко О. М., Карпун Є. О., Лісунова О. А.

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу українських популяцій маруни щиткової

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Портна О. О., Ткаченко Г. І.

Щодо підбору оптимальних умов проведення аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом високоефективної рідинної хроматографії

ORIGINAL RESEARCH

176 Hotsulia A. S., Knysh Ye. H.

Synthesis, structure and properties of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline derivatives

182 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives

187 Velchynska O. V.

Synthesis of new alkyl derivatives of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil with potential antitumor activity

194 Kryshchyn-Dylevych A. P.

Synthesis and anticancer activity of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-N-arylacetamides

202 Romanenko M. I., Ivanchenko D. H., Aleksandrova K. V., Makoid O. B.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

206 Shepeta Yu. L., Roman O. M., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.

Synthesis and biological activity of new rhodanine-triazole conjugates with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in the molecules

214 Yushyn I. M., Lozynskyi A. V., Fedusevych O.-M. V., Vovchuk O. Ya., Lesyk R. B.

Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds

219 Savych A. O., Marchyshyn S. M., Kravchuk L. O.

Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4 by the method of HPLC

225 Marchyshyn S. M., Budniak L. I., Ivasiuk I. M.

Investigation of tannins in herb and tubers of the yellow nutgrass (*Cyperus esculentus* L.) (chufa) by HPLC method

230 Odyntsova V. M., Panasenko O. I., Korniiivska V. H., Korniiivskyi Yu. I., D. Didenko D. A.

Chromato-mass spectrometric characteristics of red clover and motherwort tinctures

237 Panasenko O. I., Aksonova I. I., Mozul V. I., Denysenko O. M., Karpun Ye. O., Lisunova O. A.

Chromato-mas-spectroscopic study of the chemical composition of growing in Ukraine *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. populations

244 Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Portna O. O., Tkachenko H. I.

Optimization of glycine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Солодовник В. А., Гладисhev В. В., Бурлака Б. С., Пухальська І. О.

Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту

Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладисhev В. В., Супрун Е. В., Лисянська Г. П.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β (IL-1ra)

Сафонов А. А., Невмивака А. В.

Дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

Самура Б. Б., Панасенко М. О.

Вплив протипухлинної терапії на стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Поліщук Н. М., Кирик Д. Л., Юрчук І. Є., Філіппова О. М., Ліщенко Т. М., Єгорова С. В.

Біологічні властивості основних збудників гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих Запорізької лікарні швидкої допомоги

Аніщенко М. А.

Основні тенденції сучасного реформування законодавства України у сфері охорони здоров'я

Стеценко Г. С.

Концептуальні засади реформування вітчизняної охорони здоров'я: до питання формулювання принципів

Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М., Левченко Л. І., Пузік С. Г., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Сазанова І. О.

Фізична терапія спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу (на матеріалі командних спортивних ігор)

ОГЛЯДИ

Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.

Біологічно орієнтований синтез ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (Частина 1)

ORIGINAL RESEARCH

249 Solodovnyk V. A., Hladyshev V. V., Burlaka B. S., Pukhalska I. O.

Derivatographic study of the ointment with piroctone olamine for therapy and prevention of seborrheic dermatitis

254 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V., Suprun E. V., Lysianska H. P.

Selection of excipients for the purpose of creating an intranasal gel of interleukin-1 receptor antagonist β (IL-1ra)

260 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.

Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates

265 Samura B. B., Panasenko M. O.

Antitumor treatment and cardiohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

271 Polishchuk N. M., Kyryk D. L., Yurchuk I. Ye., Filippova O. M., Lishchenko T. M., Yehorova S. V.

Biological properties of the major causes factors of purulently inflammatory diseases of surgical patients in Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine

278 Anishchenko M. A.

The main tendencies of the current reform of the Ukrainian legislation in the field of health care

288 Stetsenko H. S.

Conceptual bases for reforming the national health care system: to the formulation of principles

293 Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M., Levchenko L. I., Puzik S. H., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Sazanova I. O.

Physical therapy of athletes with diaphysis shin bone fractures after intramedullary osteosynthesis (based on team sports games)

REVIEW

302 Karpenko Yu. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H.

Biologically oriented synthesis of medicines (BIODS) based on heterylpoxid 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (Part 1)

До уваги авторів!

З 1 липня 2020 року редакційною колегією журналу «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики» затверджено нові вимоги до статей, що надсилаються для публікації.

Ознайомитися з вимогами Ви можете на сайті – <http://pharmed.zsmu.edu.ua/about/submissions>



Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives

A. S. Hotsulia^{A,C,E,F}, S. O. Fedotov^{*B,C,D}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Increased attention to thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives is determined by the extensive structural modification capabilities of heterocyclic system derivatives and their high pharmacological potential. Synthesis of new molecules containing, along with the 1,2,4-triazole moiety, thiadiazole is a promising trend in the field of biologically active substances.

The aim of this work was to study the reaction of nucleophilic substitution of 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione with haloalkanes and to establish the structure of the obtained compounds.

Materials and methods. Thiosemicarbazide was used as the key starting reagent. As a result of the reaction of the starting material with carbon disulfide in dimethylformamide, a thione was obtained which was further reacted with the *iso*-propyl ester of the chloroethane acid. The resulting ester was used for further transformations using hydrazinolysis reaction, nucleophilic addition, and intramolecular alkaline heterocyclization. The alkyl derivatives of the obtained 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were synthesized by reaction with bromoalkanes, in an alcohol medium with an equimolar amount of alkali. The structure of the synthesized compounds was confirmed by modern physical-chemical methods of analysis: ¹H NMR spectroscopy, IR spectrophotometry, and elemental analysis data. The individuality of substances was established by means of high-performance liquid chromatography.

Results. The method of obtaining 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione has been optimized. The optimal conditions for the synthesis S-alkyl derivatives of 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were determined. The structure of the synthesized compounds was established and their physical properties were investigated.

Conclusions. A number of S-alkyl derivatives of 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were obtained and their structure was confirmed by modern physical-chemical methods of analysis.

Синтез і властивості 5-(((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його деяких S-похідних

А. С. Гоцуля, С. О. Федотов

Увага до похідних тіадіазолу та 1,2,4-тріазолу зумовлена широкими можливостями структурної модифікації похідних цих гетероциклічних систем та їхнім високим фармакологічним потенціалом. Синтез нових молекул, що містять тіадіазол поряд із фрагментом 1,2,4-тріазолу, – перспективний напрям у галузі створення біологічно активних субстанцій.

Мета роботи – вивчення реакції нуклеофільного заміщення 5-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону за участю галогеналканів і встановлення структури одержаних сполук.

Матеріали та методи. Як ключовий вихідний реагент використали тіосемікарбазид. У результаті реакції взаємодії вихідної речовини з карбон дисульфідом у середовищі диметилформаміду отримали тіон, який надалі піддали взаємодії з *ізо*-пропіловим естером кислоти хлоретанової. Естер, що одержали, застосували для наступних перетворень, використовуючи реакції гідразинолізу, нуклеофільного приєднання та внутрішньомолекулярної лужної гетероциклізації. Алкілпохідні 5-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону синтезовані взаємодією з бромалканами за наявності еквімолекулярної кількості луку у спиртовому середовищі. Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу: ¹H ЯМР спектроскопії, ІЧ-спектрофотометрії та даними елементного аналізу. Індивідуальність речовин встановлена за допомогою високоефективної рідинної хроматографії.

Результати. Оптимізували методику одержання 5-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіона. Визначили оптимальні умови синтезу S-алкілпохідних 5-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону, встановили будову синтезованих сполук і дослідили їхні фізичні властивості.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207062>

UDC 547.792'211'532.024.03/.04.057

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207062](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207062)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 182–186

Key words: 5-aminothiadiazole, 1,2,4-triazole, physical-chemical properties.

*E-mail: andrey.goculya@gmail.com

Received: 12.02.2020 // Revised: 27.04.2020 // Accepted: 04.05.2020

Висновки. Отримали ряд S-алкілпохідних 5-((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону, структуру яких підтвердили за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

Ключові слова: 5-амінотіадіазол, 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 182–186

Синтез и свойства 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона и его некоторых S-производных

А. С. Гоцуля, С. О. Федотов

Повышенное внимание к производным тиадиазола и 1,2,4-триазола определяется широкими возможностями структурной модификации производных этих гетероциклических систем и их высоким фармакологическим потенциалом. Синтез новых молекул, содержащих тиадиазол наряду с фрагментом 1,2,4-триазола, – перспективное направление в области создания биологически активных субстанций.

Цель работы – изучение реакции нуклеофильного замещения 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона при участии галогеналканов, а также установление структуры полученных соединений.

Материалы и методы. В качестве ключевого исходного реагента использован тиосемикарбазид. В результате реакции взаимодействия исходного вещества с карбон дисульфидом в среде диметилформамида получен тион, который подвергали взаимодействию с *изо*-пропиловым эфиром кислоты хлорэтановой. Полученный эфир использован для дальнейших преобразований с использованием реакций гидразинолиза, нуклеофильного присоединения и внутримолекулярной щелочной гетероциклизации. Алкилпроизводные полученного 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона синтезированы взаимодействием с бромалканами в присутствии эквимолекулярного количества щелочи в спиртовой среде. Структура синтезированных соединений подтверждена с помощью современных физико-химических методов анализа: ¹H ЯМР спектроскопии, ИК-спектрофотометрии и данными элементного анализа. Индивидуальность веществ установлена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Оптимизирована методика получения 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона. Определены оптимальные условия синтеза S-алкилпроизводных 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона, установлено строение синтезированных соединений и исследованы их физические свойства.

Выводы. Получен ряд S-алкилпроизводных 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона, структура которых подтверждена с помощью современных физико-химических методов анализа.

Ключевые слова: 5-аминотиадиазол, 1,2,4-триазол, физико-химические свойства.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 182–186

It is known that derivatives of 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole have a broad spectrum of pharmacological activities such as analgesic, antimicrobial, anti-inflammatory, antiviral, anticonvulsant, and antidepressant activity [2,6,13]. Special attention is paid to studying antimicrobial, anticonvulsant and antidepressant properties of these heterocycles. Nowadays, microbial infections are resistant to an antibiotic. That's why it is one of the biggest problems, which threaten human health and the quality of life [10,12]. Infectious diseases are one of the main causes of a large number of deaths [4,11,15]. It is common knowledge that more efficient antimicrobial compounds can be synthesized by combining two or more biologically active heterocyclic systems in a single molecular framework [1,3,8].

Aim

The purpose of the work was to study the reaction of nucleophilic substitution of 5-((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione with haloalkanes and to establish the structure of the obtained compounds.

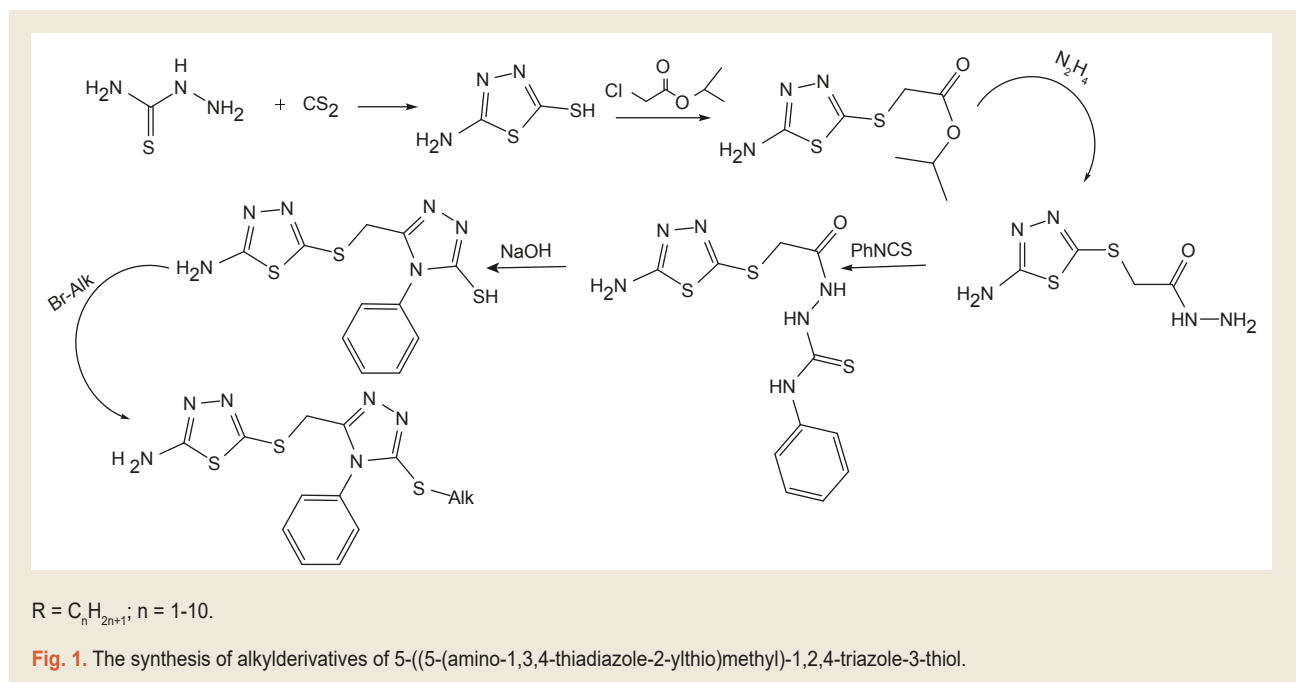
Materials and methods

Thiosemicarbazide was used as a key starting reagent. As a result of reaction with carbon disulfide in a dimethylforma-

midium, 1,2,4-triazole-3-thione was obtained. It was subsequently reacted with isopropyl ether of chloroethanoic acid. The resulting ester was used in reactions of hydrazinolysis, nucleophilic addition of phenylisothiocyanate and intramolecular alkaline heterocyclization with acidification of the medium to neutral [5,7].

The modern analysis methods were used to establish the structure and confirm the purity of the obtained compounds. Melting points were established in open capillary tubes using “Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100” (SRS, USA). The elemental analysis (C, H, N, S) was realized by the “Elementar vario EL cube” analyzer (Elementar Analysensysteme, Germany). IR spectra (a frequency range 4000 – 400 cm⁻¹) were obtained on the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). ¹H NMR spectra (at 400 MHz) were recorded at “Varian-Mercury 400” spectrometer with SiMe₄ as internal standard in DMSO-*d*₆ solution. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the “Agilent 1260 Infinity HPLC” fitted with a mass spectrometer “Agilent 6120” (method of ionization – electrospray (ESI)) [9,14].

S-alkyl derivatives of 5-((5-(amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione (table 1). To a previously obtained solution of 0.005 mol sodium hydroxide and 0.005 mol of 5-((5-(amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)



methyl)-1,2,4-triazole-3-thione in 30 ml propan-2-ol was added an equivalent amount of alkylation reagent bromoalkanes. The mixture was boiled for two hours and cooled. Than white crystalline substances were crystallized from methanol (*Fig. 1*) [16].

Results

The synthesis of the number *S*-substituted 1,2,4-triazole has been carried out. The synthesis process for alkyl derivatives of 5-((5-(amino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol is presented in *Fig. 1*. The establishment of optimal reaction conditions was carried out in carbinol with NaOH, at various temperatures of the reaction mass and chemical process time. The purity of the new compounds was confirmed in acceptable mistakes interval by elemental analyses, and their identities were confirmed by ^1H NMR and IR spectra.

5-(((5-Amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol (**2.1**). Yield: 73 %; m. p.: 216-218 °C; ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 12.71(s, 1H, SH) 7.54 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C_6H_5), 7.40 (t, 1H, C_6H_5), 7.32 (t, 1H, C_6H_5), 6.90 (t, 1H, C_6H_5), 5.26 (s, 2H, H_2N), 4.14 (s, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2$). Analytical calculated (%) for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{S}_3$: C, 40.98; H, 3.13; N, 26.06; S, 29.83. Found: C, 41.06; H, 3.12; N, 26.00; S, 29.89.

5-(((5-Methylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (**2.2**). Yield: 81 %; m. p.: 195-197 °C; ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.52 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C_6H_5), 7.38 (t, 1H, C_6H_5), 7.31 (t, 1H, C_6H_5), 6.93 (t, 1H, C_6H_5), 5.28 (s, 2H, H_2N), 4.67 (s, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 2.70 (s, 3H, $\text{S}-\text{CH}_3$). Analytical calculated (%) for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}_3$: C, 42.84; H, 3.59; N, 24.98; S, 28.59. Found: C, 42.75; H, 3.60; N, 25.03; S, 28.52.

5-(((5-Ethylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (**2.3**). Yield: 83 %; m. p.: 192-194 °C; ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.50 (dd, $J=7.7$

Hz, 2H, C_6H_5), 7.40 (t, 1H, C_6H_5), 7.32 (t, 1H, C_6H_5), 6.87 (t, 1H, C_6H_5), 5.24 (s, 2H, H_2N) 4.69 (s, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 3.25 (t, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.40 (t, 3H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Analytical calculated (%) for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}_3$: C, 44.55; H, 4.03; N, 23.98; S, 27.45. Found: C, 44.46; H, 4.02; N, 24.03; S, 27.39.

5-(((4-Phenyl-5-propylthio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (**2.4**). Yield: 77 %; m. p.: 185-187 °C; ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.55 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C_6H_5), 7.37 (t, 1H, C_6H_5), 7.30 (t, 1H, C_6H_5), 6.90 (t, 1H, C_6H_5), 5.21 (s, 2H, H_2N), 4.66 (s, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 3.16 (t, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.71-1.68 (m, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.05 (t, 3H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Analytical calculated (%) for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{S}_3$: C, 46.13; H, 4.42; N, 23.06; S, 26.39. Found: C, 46.22; H, 4.43; N, 23.01; S, 26.34.

5-(((5-Butylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (**2.5**). Yield: 73 %; m. p.: 179-181 °C; ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.53 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C_6H_5), 7.35 (t, 1H, C_6H_5), 7.31 (t, 1H, C_6H_5), 6.88 (t, 1H, C_6H_5), 5.25 (s, 2H, H_2N), 4.69 (s, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 3.13 (t, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$), 1.68-1.65 (m, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.41-1.37 (m, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 0.95 (t, 3H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Analytical calculated (%) for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_3$: C, 47.59; H, 4.79; N, 22.20; S, 25.41. Found: C, 47.50; H, 4.78; N, 22.16; S, 25.45.

5-(((5-Pentylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (**2.6**). Yield: 75 %; m. p.: 175-173 °C; ^1H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.51 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C_6H_5), 7.41 (t, 1H, C_6H_5), 7.29 (t, 1H, C_6H_5), 6.92 (t, 1H, C_6H_5), 5.23 (s, 2H, H_2N), 4.67 (s, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2$), 3.09 (t, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$), 1.72-1.65 (m, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$), 1.38-1.34 (m, 4H, $\text{S}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$), 0.86 (t, 2H, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Analytical calculated (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}_3$: C, 48.95; H, 5.14; N, 21.41; S, 24.50. Found: C, 49.01; H, 5.13; N, 21.38; S, 24.54.

5-(((5-Hexylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.7). Yield: 77 %; m. p.: 180-178 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.56 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.38 (t, 1H, C₆H₅), 7.30 (t, 1H, C₆H₅), 6.90 (t, 1H, C₆H₅), 5.26 (s, 2H, H₂N), 4.69 (s, 2H, S-CH₂), 3.15 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.67-1.63 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.31-1.26 (m, 6H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃), 0.92-0.86 (m, 3H, S-(CH₂)₅-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₇H₂₂N₆S₃: C, 50.22; H, 5.45; N, 20.67; S, 23.66. Found: C, 50.31; H, 5.46; N, 20.63; S, 23.61.

5-(((5-Heptylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.8). Yield: 72 %; m. p.: 171-169 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.52 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.36 (t, 1H, C₆H₅), 7.32 (t, 1H, C₆H₅), 6.88 (t, 1H, C₆H₅), 5.24 (s, 2H, H₂N), 4.67 (s, 2H, S-CH₂), 3.17 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.72-1.68 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.35-1.25 (m, 8H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₄-CH₃), 0.91-0.88 (m, 3H, S-(CH₂)₆-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₈H₂₄N₆S₃: C, 51.40; H, 5.75; N, 19.98; S, 22.87. Found: C, 51.30; H, 5.76; N, 19.94; S, 22.82.

5-(((5-Octylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.9). Yield: 75 %; m. p.: 163-161 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.50 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.39 (t, 1H, C₆H₅), 7.35 (t, 1H, C₆H₅), 6.91 (t, 1H, C₆H₅), 5.21 (s, 2H, H₂N), 4.70 (s, 2H, S-CH₂), 3.20 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.72-1.64 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.29-1.23 (m, 10H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₅-CH₃), 0.91-0.86 (m, 3H, S-(CH₂)₇-CH₃). Analytical calculated (%) for C₁₉H₂₆N₆S₃: C, 52.50; H, 6.03; N, 19.34; S, 22.13. Found: C, 52.41; H, 6.04; N, 19.30; S, 22.17.

5-(((5-Nonylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.10). Yield: 70 %; m. p.: 167-165 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.54 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.42 (t, 1H, C₆H₅), 7.32 (t, 1H, C₆H₅), 6.88 (t, 1H, C₆H₅), 5.24 (s, 2H, H₂N), 4.67 (s, 2H, S-CH₂), 3.19 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.73-1.66 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.34-1.23 (m, 12H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₆-CH₃), 0.87-0.81 (m, 3H, S-(CH₂)₈-CH₃). Analytical calculated (%) for C₂₀H₂₈N₆S₃: C, 53.54; H, 6.29; N, 18.73; S, 21.44. Found: C, 53.64; H, 6.27; N, 18.77; S, 21.39.

5-(((5-Decylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.11). Yield: 67 %; m. p.: 161-159 °C; ¹H NMR (400 MHz), δ , ppm: 7.51 (dd, $J=7.7$ Hz, 2H, C₆H₅), 7.37 (t, 1H, C₆H₅), 7.29 (t, 1H, C₆H₅), 6.91 (t, 1H, C₆H₅), 5.24 (s, 2H, H₂N), 4.69 (s, 2H, S-CH₂), 3.11 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₈-CH₃), 1.73-1.70 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.34-1.30 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.27-1.22 (m, 12H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₆-CH₃), 0.93-0.83 (m, 3H, S-(CH₂)₉-CH₃). Analytical calculated (%) for C₂₁H₃₀N₆S₃: C, 54.51; H, 6.54; N, 18.16; S, 20.79. Found: C, 54.40; H, 6.53; N, 18.20; S, 20.83.

Discussion

Analyzing the results of spectral studies, it should be noted that the ¹H NMR spectra of the substances obtained correspond to the above formulas. Thus, the spectrum of

5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol is characterized by characteristic chemical shifts of protons. The protons of the free amino group (-NH₂) appear as a two-proton singlet at 5.26 ppm. The presence of a singlet at δ 12.71 may be due to the proton SH, indicating that compound 2.1 existed as a thiol tautomeric form in solution. The protons of the S-alkyl moiety are fixed in the expected magnetic field, and their parameters correspond to the literature.

For example, the proton signals of a methyl group are expressed in 2.70 as a singlet (2.2). Increasing the length of the alkyl chain causes the proton signals to shift in the direction of a stronger field. Thus, the proton signals of the methyl moiety (2.2–2.11) gradually changed to 0.83 ppm; the proton signals of the methylene moiety were observed in the strong field in the form of triplets (3.25–3.11) or multiplets (1.42–1.21 ppm, 1.75–1.65 ppm). In the field of absorption of aromatic protons, there are signals in the form of multiplets (7.87–7.54 ppm).

The IR spectra of the synthesized compounds (2.1–2.11) show characteristic absorption bands that reflect the valence or deformation vibrations of the structural elements of the molecule: 3473–3419 cm⁻¹ (amino groups), 3346–3293 cm⁻¹ (amino groups), 1612–1578 cm⁻¹ (amino groups). In the IR-spectrum of synthesized alkyl derivatives (2.2–2.11) observe deformation vibrations of alkyl groups in ranges from 645 cm⁻¹ to 1390 cm⁻¹ and H-C-H fragment in a narrow area of frequency 1485–1360 cm⁻¹.

In the mass spectrum, there are molecular ion peaks and fragment ion peaks that confirm this structure.

Conclusions

Using the appropriate bromalkanes as alkylating agents (bromopropane, bromobutane, bromopentane, bromohexane, bromoheptane, bromooctane, bromonan, bromodecane), the reaction of nucleophilic substitution of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thiol was investigated. 11 new compounds were obtained. The structure was confirmed by complex modern physical-chemical methods of analysis (elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy, IR spectrometry), and their individuality was proved with chromatographic mass spectrometry.

Prospects for further research. According to the research results it is planned to expand the line and identify among them promising biologically active compounds.

Funding

The research is carried out within the RDW of Zaporizhzhia State Medical University "Synthesis, physical-chemical and biological properties of 3,4-disubstituted 3(5)-thio-1,2,4-triazole with antioxidant, antihypoxic, antimicrobial, cardio and hepatoprotective action" State registration number 0118U007143 (2018–2022).

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about authors:

Hotsulia A. S., PhD, Associate Professor of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Fedotov S. O., 5th year Student of the Pharmaceutical Faculty № 1, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Федотов С. О., студент 5 курсу І фармацевтичного факультету, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Гоцуля А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Федотов С. О., студент 5 курса I фармацевтического факультета, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Abdelriheem, N. A., Mohamed, A. M. M., & Abdelhamid, A. O. (2017). Synthesis of Some New 1,3,4-Thiadiazole, Thiazole and Pyridine Derivatives Containing 1,2,3-Triazole Moiety. *Molecules*, 22(2), Article 268. <https://doi.org/10.3390/molecules22020268>
- [2] Altintop, M. D., Can, O. D., Ozkay, U. D., & Kaplancikli, Z. A. (2016). Synthesis and Evaluation of New 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antinociceptive Agents. *Molecules*, 21(8), Article 1004. <https://doi.org/10.3390/molecules21081004>
- [3] Castelino, P. A., Dasappa, J. P., Bhat, K. G., Joshi, S. A., & Jalalpure, S. (2016). Some novel Schiff bases of 1,2,4 triazole bearing haloarene moiety-synthesis and evaluation of antituberculosis properties and neutrophil function test. *Medicinal Chemistry Research*, 25(1), 83-93. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1461-2>
- [4] El-Sherief, H. A. M., Youssif, B. G. M., Abbas Bukhari, S. N., Abdela-zeem, A. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2018). Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156, 774-789. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.07.024>
- [5] Hotsulia A. S., Fedotov S. O. (2019). Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), P. 245-249. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184170>
- [6] Kucukguzel, S. G., & Cikla-Suzgun, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 830-870. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.033>
- [7] Li, Y. S., Tian, H., Zhao, D. S., Hu, D. K., Liu, X. Y., Jin, H. W., Song, G. P., & Cui, Z. N. (2016). Synthesis and bioactivity of pyrazole and triazole derivatives as potential PDE4 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(15), 3632-3635. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.06.002>
- [8] Oh, T., Hayat, F., Yoo, E., Cho, S. N., Sheen, Y. Y., Kim, D. K., & Choo, H. Y. P. (2015). Antitubercular Activities of the Novel Synthesized 1,2,4-Triazole Derivatives. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 36(1), 43-51. <https://doi.org/10.1002/bkcs.10009>
- [9] Olesiejuk, M., Kudelko, A., Swiatkowski, M., & Kruszynski, R. (2019). Synthesis of 4-Alkyl-4H-1,2,4-triazole Derivatives by Suzuki Cross-Coupling Reactions and Their Luminescence Properties. *Molecules*, 24(3), Article 652. <https://doi.org/10.3390/molecules24030652>
- [10] Rao, D. V. N., Prasad, A. R. G., Spoorthy, Y. N., Rao, D. R., & Ravindranath, L. (2015). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 6(5), 590-595. <https://doi.org/10.4328/jcam.2323>
- [11] Saidov, N. B., Kadamov, I. M., Georgiyants, V. A., & Taran, A. V. (2014). Planning, Synthesis, and Pharmacological Activity of Alkyl Derivatives of 3-Mercapto-4-Phenyl-5-Arylaminoethyl-1,2,4-Triazole-(4H). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47(11), 581-585. <https://doi.org/10.1007/s11094-014-1011-0>
- [12] Sayed, S., Khalil, M., & Raslan, M. (2014). Synthesis of pyrazole, 1,3-dithiolan and thiophene derivatives pendant to thiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazole moiety. *European journal of chemistry*, 5(2), 356-362. <https://doi.org/10.5155/eurjchem.5.2.356-362.1022>
- [13] Seelam, N., Shrivastava, S. P., Prasanthi, S., & Gupta, S. (2016). Synthesis and in vitro study of some fused 1,2,4-triazole derivatives as antimycobacterial agents. *Journal of Saudi Chemical Society*, 20(4), 411-418. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2012.11.011>
- [14] Singh, R., Kashaw, S., Mishra, V., Mishra, M., Rajoriya, V., & Kashaw, V. (2018). Design and synthesis of new bioactive 1,2,4-triazoles, potential antitubercular and antimicrobial agents. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 80(1), 36-45. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000328>
- [15] Szulczyk, D., Tomaszewski, P., Jozwiak, M., Koziol, A. E., Lis, T., Collu, D., Iuliano, F., & Struga, M. (2017). Synthesis and Biological Activities of Ethyl 2-(2-pyridylacetate) Derivatives Containing Thiourea, 1,2,4-triazole, Thiadiazole and Oxadiazole Moieties. *Molecules*, 22(3), Article 409. <https://doi.org/10.3390/molecules22030409>
- [16] Tatar, E., Kucukguzel, S. G., Karakus, S., De Clercq, E., Andrei, G., Snoeck, R., Pannecouque, C., Oktem Okullu, S., Unubol, N., Kocagoz, T., Kalayci, S., Sahin, F., & Kucukguzel, I. (2015). Synthesis and biological evaluation of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives from L-methionine as antituberculosis and antiviral agents. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 19(2), 88-102.