



О. А. Бігдан, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, В. В. Парченко  
**Дослідження реакцій гетероциклізації 3-тіо-  
та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу**

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:**

3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідні  
1,2,4-тріазолу, гетероциклізація,  
фізико-хімічні властивості.

Наукові публікації останніх років переконливо доводять перспективність пошуку нових молекул саме серед похідних 1,2,4-тріазолу. У практику сучасної медицини, фармації та ветеринарії увійшла ціла серія лікарських засобів, діючою речовиною котрих є похідні 1,2,4-тріазолу (флуконазол, рибавирин, авесстим, трифузол тощо). З метою узагальнити доступні літературні джерела, котрі стосуються досліджень реакцій гетероциклізації 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу, вивчили й проаналізували наукову літературу за останні п'ять років. Використовували методи оглядового, системного та контент-аналізу. Встановили, що комплексний, об'єктивний підхід до аналізу спеціалізованої літератури підтверджує можливість безмежного та дуже привабливого наукового пошуку нових молекул, котрі утворюються при гетероциклізації 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу, що своєю чергою свідчить про перспективність створення оригінальних лікарських препаратів на основі 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу.

**Исследование реакций гетероциклизации 3-тио- и 3-тио-4-аминопроизводных 1,2,4-триазола**

А. А. Бигдан, А. И. Панасенко, Е. Г. Книш, В. В. Парченко

Научные публикации последних лет убедительно доказывают перспективность поиска новых молекул именно среди производных 1,2,4-триазола. В практику современной медицины, фармации и ветеринарии вошла целая серия лекарственных средств, действующим веществом которых являются производные 1,2,4-триазола (флуконазол, рибавирин, авесстим, трифузол и другие). С целью обобщения доступных литературных источников последних лет, касающихся исследований реакций гетероциклизации 3-тио- и 3-тио-4-аминопроизводных 1,2,4-триазола, были изучены и проанализированы научные труды за последние пять лет. Использовались методы обзорного, системного и контент-анализа. Установлено, что комплексный объективный подход к анализу научной литературы подтверждает возможность безграничного и очень привлекательного научного поиска новых молекул, которые образуются при гетероциклизации 3-тио- и 3-тио-4-аминопроизводных 1,2,4-триазола, что в свою очередь свидетельствует о перспективности создания новых оригинальных лекарственных препаратов на основе 3-тио- и 3-тио-4-аминопроизводных 1,2,4-триазола.

**Ключевые слова:** 3-тио- и 3-тио-4-аминопроизводные 1,2,4-триазола, гетероциклизация, физико-химические свойства.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики.** – 2016. – № 1 (20). – С. 90–97

**Heterocyclization reactions study of 3-thio and 3-thio-4-amino derivatives of 1,2,4-triazole**

О. А. Bihdan, О. І. Panasenko, Ye. G. Knysh, V. V. Parchenko

Scientific publications of recent years clearly demonstrate the prospects of finding new molecules among 1,2,4-triazole derivatives. The whole series of drugs, which are 1,2,4-triazole derivatives (fluconazole, ribavirin, avestym, tryfuzol and others), are included into the practice of modern medicine, pharmacy and veterinary.

**Aim.** We have studied and analyzed the available scientific sources over the past five years in order to systematize the available literature of recent years about research regarding heterocyclization reactions of 3-thio- and 3-thio-4-amino derivatives of 1,2,4-triazole. During this studying we used methods of observation, systematization and content analysis.

**Results.** It has been found that a comprehensive approach to an objective analysis of scientific literature confirms the possibility of limitless and very attractive scientific research of new molecules that are formed during heterocyclization of 3-thio- and 3-thio-4-amino derivatives of 1,2,4-triazole.

**Conclusions.** Our research shows the promising future for the new original drugs based on 3-thio- and 3-thio-4-amino substituted of 1,2,4-triazole.

**Key words:** 3-thio- and 3-thio-4-amino 1,2,4-triazole Derivatives, Heterocyclization, Physicochemical Properties.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 1 (20): 90–97**

Наукові публікації останніх років переконливо засвідчують перспективність пошуку нових молекул саме серед похідних 1,2,4-тріазолу. Сфера використання цих сполук розширюється завдяки низці унікальних властивостей гетероциклічної системи 1,2,4-тріазолу. Передусім це – низька токсичність і висока біологічна активність, а також доволі різноманітна

реакційна здатність системи 1,2,4-тріазолу, що дає можливість модифікувати ядро гетероциклу, «додаючи» різні функціональні замісники. Результатом багаторічних наукових досліджень учених Запорізького державного медичного університету є реєстрація двох оригінальних вітчизняних лікарських препаратів – «Авесстим» (№ РП АВ-05365-01-14 від 21.07.2014

року) та «Трифузол» (№ РП АВ-05486-01-14 від 01.10.2014 року), котрі успішно застосовуються у ветеринарній медицині. Спільно із науковцями Національного наукового центру «Інститут ґрунтознавства та агрохімії імені О. Н. Соколовського» (м. Харків) започаткований проект із розроблення технічних умов з виробництва субстанції нового оригінального вітчизняного препарату, що підвищує врожайність рослин.

### Мета роботи

Узагальнити доступні фахові літературні джерела останніх років, що стосуються досліджень реакцій гетероциклізації 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу.

Незважаючи на достатню кількість інформації, котра стосується 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу, деякі питання гетероциклізації за участю представлених похідних, досліджень фізико-хімічних властивостей сполук, які могли б узагальнити літературні дані, викладені недостатньо. У роботі наведені результати аналізу доступних наукових джерел за останні п'ять років. Використали оглядовий, системний та контент-аналізи.

Літературні джерела свідчать, що поєднання в одній молекулі ядра 1,2,4-тріазолу та різних фармакофорів позитивно впливає не лише на біологічні властивості нових сполук, але й на перетворення синтезованих речовин [1–3]. На нашу думку, особливої уваги заслуговують реакції гетероциклізації за участю 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу [4–6]. Відомо, що відзначені сполуки є перспективними під час застосування в різних сферах життєдіяльності людини [7–9].

Групою вчених з Індії описаний новий метод синтезу відповідних 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*]тіадіазинів із використанням 4-аміно-5-арил-4Н-[1,2,4] тріазол-3-тіолів у присутності ароматичних альдегідів і циклогексилізоціаніду (*рис. 1*). Реакцію здійснювали із використанням

мікрохвильового випромінювання, а сіль  $\text{In}^{+3}$  застосовували як каталізатор [10]. Будова отриманих 3,6-диарил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів підтверджена сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

Тіазолотріазоли відомі як біологічно активні сполуки [11]. Літературні джерела свідчать про перспективність їхнього застосування як потенційних противірусних, протизапальних та імуномодельюючих засобів [12,13].

Російські дослідники вивчили реакції 3,5-дибромпохідних 1,2,4-тріазолу з 3,5-диметилпіразолом та 1,3-диметил-3,7-дигідропурин-2,6-діоном (*рис. 2*). При синтезі сполуки I як розчинник застосовували диметилформамід, синтез сполуки II здійснений у середовищі ізобутанолу [14].

Похідні конденсованих систем, котрі містяться у продуктах природного походження, виконують важливу роль у біохімічних процесах. Аналіз літературних даних за останні роки показує, що в ряду похідних конденсованих систем вчені здійснюють широкі дослідження з пошуку біологічно активних сполук [15]. Дослідники виявили речовини із високою антибактеріальною та антипротозойною дією, противірусною, антилейкозною та імунодепресивною активністю [16].

Увагу привертають роботи вітчизняних вчених, яким вдалось поєднати в одній молекулі структурні фрагменти ядра 1,2,4-тріазолу та залишки фурану [17]. Конденсацією вихідних тіолів за присутності розчину калій гідроксиду з додаванням карбон дисульфід синтезовано ряд нових 3-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-[1,2,4]-тріазоло-[3,4-*b*]-[1,3,4]-тіадіазол-6(5Н)-тіонів (*рис. 3*).

Деякі автори відзначають, що введення в ядро 1,2,4-тріазолу по п'ятому положенню фрагментів фурану, а по четвертому – деяких аліфатичних та ароматичних систем викликає підвищення фармакологічної дії [18,19], а іноді – прояву нової активності.

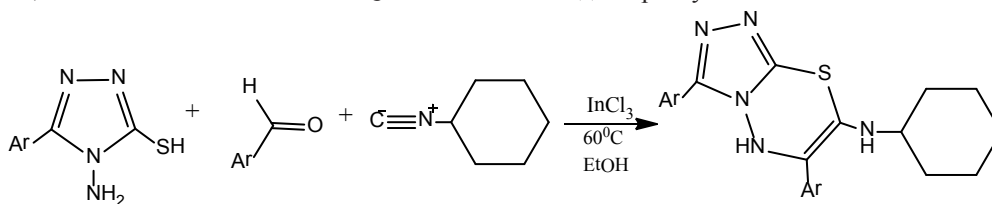


Рис. 1. Синтез 3,6-диарил-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів.

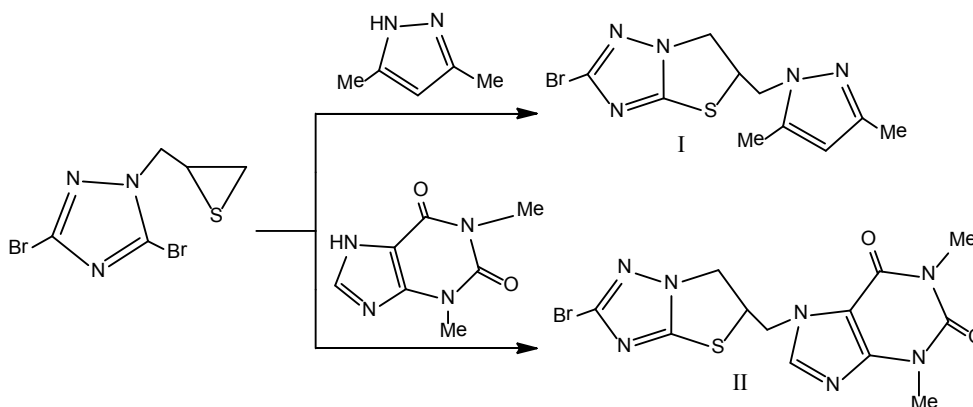


Рис. 2. Синтез 5-азолілметил-2-бром-5,6-дигідротріазоло[3,2-*b*]-1,2,4-тріазолів.

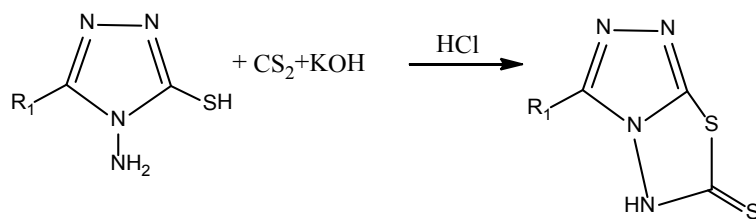


Рис. 3. Синтез 3-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-[1,2,4]-тріазоло-[3,4-б]-[1,3,4]-тіадіазол-6(5Н)-тіонів.  
Примітка: R<sub>1</sub>=фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл.

Нашу увагу привернули роботи вітчизняних дослідників щодо синтезу нових похідних [1,2,4]-тріазоло-[3,4-б]-[1,3,4]-тіадіазинів [18]. Вчені стверджують, що синтез відповідних структур здійснено двома методами (рис. 4). Перший метод передбачає взаємодію вихідних сполук з еквівалентною кількістю відповідного 2-бром-1-арилетанону в середовищі ізопропанолу, другий метод – циклізація 2-[5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-1-арилетанонів.

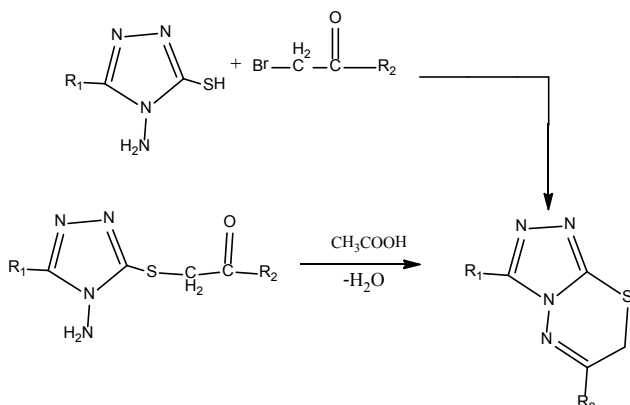


Рис. 4. Синтез 3-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-6-арил-7Н-[1,2,4]-тріазоло-[3,4-б]-[1,3,4]-тіадіазинів.  
Примітка: R<sub>1</sub>=фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл.

Будову синтезованих сполук підтвердили комплексними фізико-хімічними методами (елементний аналіз, УФ-, ІЧ-спектроскопія, ПМР-, мас-спектрометрія, а в деяких випадках застосовували рентгеноструктурний аналіз).

Аналіз даних у фаховій літературі свідчить: біциклічні похідні 1,2,4-тріазолу є перспективним класом біологічно активних сполук [20]. Відомо, що циклізація кислот у такому випадку може відбуватися неоднозначно, утворюючи при цьому ряд похідних 5-ілідентіазоло-(3,2-в)-1,2,4-тріазол-6-онів або ізомерних 5-ілідентіазоло-(2,3-с)-1,2,4-тріазол-6-онів і суміші цих сполук [4]. Українські вчені за допомогою рентгеноструктурного аналізу переконливо доводять, що хімічні перетворення за участю біциклічних похідних відбуваються саме з утворенням 5-ілідентіазоло-(3,2-в)-1,2,4-тріазол-6-онів (рис. 5).

Російські вчені розробили новий метод синтезу [1,2,4]-тріазоло-[3,4-б]-[1,3,4]-тіадіазин бромідів [21]. Завдяки наявності двох нуклеофільних центрів (атом Сульфуру та аміногрупа) й одного електрофільного компоненту (атом галогену, що зв'язаний з атомом Карбону) реакція конденсації здійснюється саме з утворенням 6-(2-оксоетиліден)-3-феніл-5,6-дигідро[1,2,4]-тріазоло-

[3,4-б]-[1,3,4]-тіадіазин бромідів (рис. 6). Структура синтезованих молекул підтверджена комплексним фізико-хімічним аналізом.

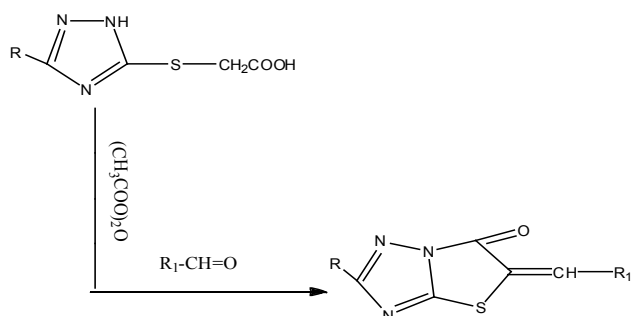


Рис. 5. Взаємодія 2-[5-Р-2Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти з карбонільними сполуками в ангідриді ацетатної кислоти.  
Примітка: R=Alk, Ar, Het, R<sub>1</sub>=Ar.

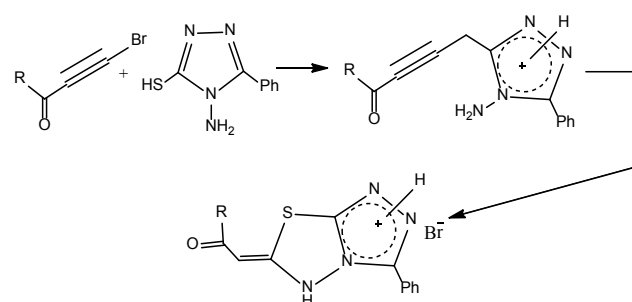


Рис. 6. Синтез 6-(2-оксоетиліден)-3-феніл-5,6-дигідро[1,2,4]-тріазоло-[3,4-б]-[1,3,4]-тіадіазин бромідів.  
Примітка: R=Ph, 2-тієніл.

Реакція має інший перебіг, коли відбувається у присутності безводного ацетонітрилу [21] за інтенсивного перемішування і при кімнатній температурі (рис. 7).

Колективом іранських вчених детально досліджено реакцію 5-феніл-3-пропаргилмеркапто-1,2,4-тріазолу та похідних йодбензолу (рис. 8). Особливістю проходження процесу є наявність солей Pd<sup>2+</sup> як каталізатора [22]. Остаточного утворення саме 3,2-б-похідних 1,2,4-тріазолу доведено за допомогою рентгеноструктурного аналізу.

Оригінальний метод синтезу конденсованих похідних 1,2,4-тріазолу пропонують російські дослідники [16]. Як вихідні субстанції автори використовують 3-аміно-5-метилтіо-1,2,4-тріазол і 3-метоксикарбонілпіперидин-4-они, котрі в середовищі поліфосфатної кислоти при температурі 80°C перетворюються на відповідні трициклічні структури із залишками фрагмента ядра 1,2,4-тріазолу (рис. 9). Автори переконливо доводять будову отриманих сполук фізико-хімічними методами аналізу [16].

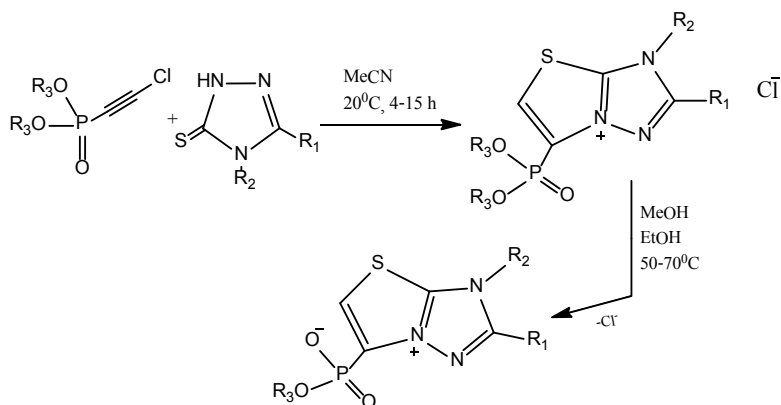


Рис. 7. Синтез 2- $R_1$ -3- $R_2$ -6- $R_3$ -оксифосфорил-4-метилтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-7-іум хлоридів.  
Примітка:  $R_1=R_3=Me, Et, Pr, R_2=Me, NH_2$ .

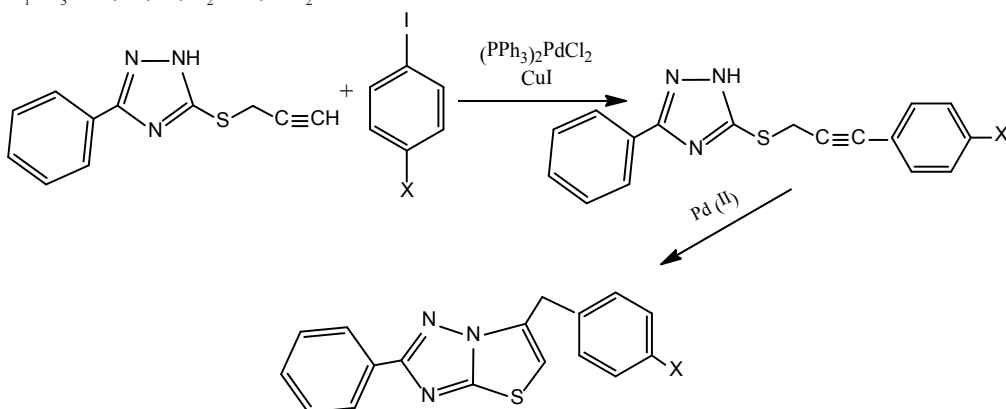


Рис. 8. Синтез похідних 6-арил-2-фенілтіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолу.  
Примітка:  $X=Alk, NO_2$ .

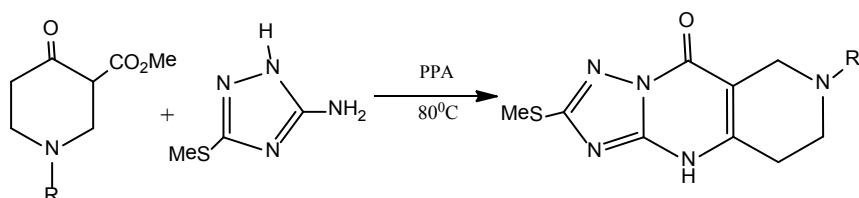


Рис. 9. Взаємодія 3-аміно-5-метилтіо-1,2,4-тріазолу та 3-метоксикарбонілпіперидин-4-онів.  
Примітка:  $R=Me, Bu, CH_2CH_2Ph$ .

Інший колектив російських вчених розробив новий спосіб отримання біциклічних похідних 1,2,4-тріазолу із залишком ядра тіадіазепіну [23]. Автори стверджують: як розчинник найбільш оптимально застосовувати метанол (рис. 10).

Науково обґрунтований спосіб отримання нових поліконденсованих похідних 1,3,4-тіадіазолу та 1,2,4-тріазолу пропонують таджицькі автори [24]. Вчені

стверджують, що 5-метил-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол у присутності еквімолекулярних кількостей ароматичного альдегіду й тіогліколівої кислоти циклізується у відповідні 3-метил-6- $R$ -6Н-тіазоло[4,3-*b*]-1,2,4-тріазоло[4,3-*d*]-1,3,4-тіадіазолі. Реакція гетероциклізації відбувається поступово, утворюючи при цьому проміжні продукти А, В, С (рис. 11).

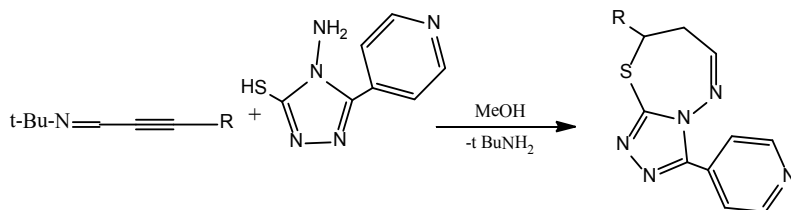


Рис. 10. Синтез 3-піридин-4-іл-8- $R$ -1,2,4-тріазоло-[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазепінів.  
Примітка:  $R=Ph, t-Bu$ .

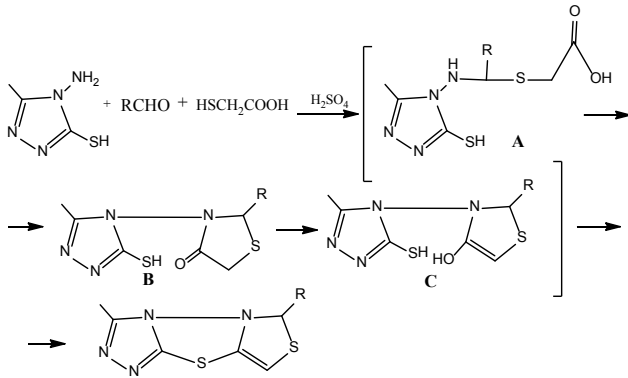


Рис. 11. Синтез 3-метил-6-R-6H-тіазоло[4,3-*b*]-1,2,4-тріазоло[4,3-*d*]-1,3,4-тіадіазолів.

Примітка: R=Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Me<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-HO-5-BrC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Робота російських авторів викликала нашу зацікавленість завдяки оригінальному методу поєднання в одній молекулі структурних залишків 3-арилтіо-4-аміно-5-R-1,2,4-тріазолу та похідних ізатину (рис. 12).

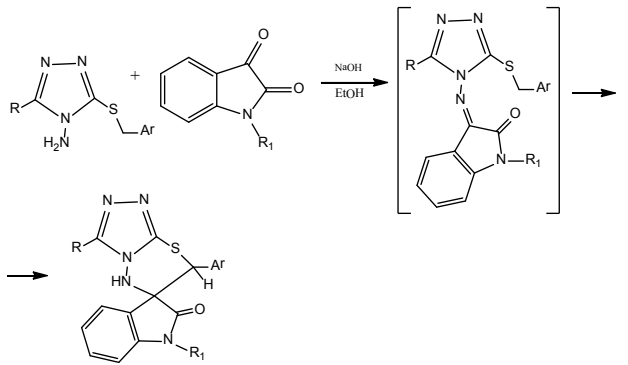


Рис. 12. Взаємодія 3-арилтіо-4-аміно-5-R-1,2,4-тріазолу та похідних ізатину.

Примітка: R=Ph, 3-Pr, 4-Pr, 2-Fu, R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>Ph, Me.

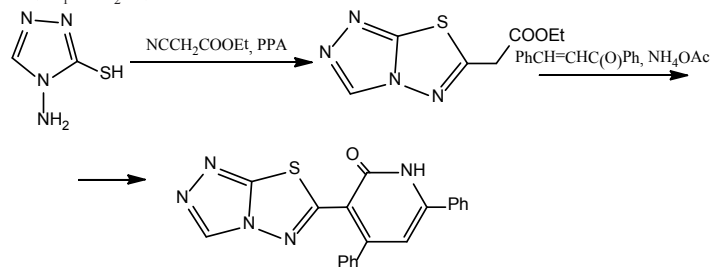


Рис. 13. Взаємодія 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу з етилціаноацетатом.

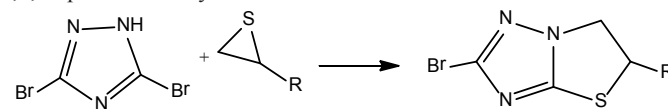


Рис. 14. Синтез похідних 5,6-дигідротіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазолів.

Примітка: R=H, morpholinomethyl, MeOCH<sub>2</sub>.

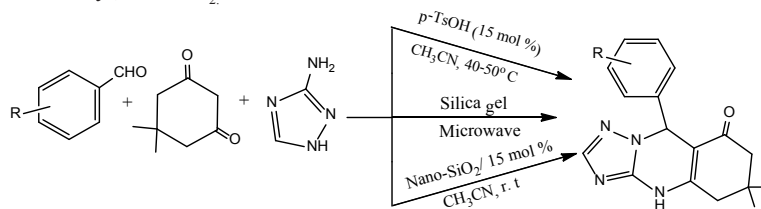


Рис. 15. Циклоконденсація ароматичних альдегідів із 3-аміно-1,2,4-тріазолом.

Примітка: R=Me, OMe, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br.

Учені переконливо доводять, що кінцеві продукти подібного поєднання представляють собою ряд нових 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тіадіазинів [25].

Відомо, що біциклічні похідні 1,2,4-тріазолу проявляють високу протимікробну та протигрибкову активність [22]. Слід відзначити низку робіт іноземних вчених щодо синтезу, дослідженню фізико-хімічних і біологічних властивостей цього ряду [26,27]. Робота єгипетських дослідників свідчить про можливість отримання ряду нових похідних на основі 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу (o). На першому етапі 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол у присутності етилціаноацетату в середовищі поліфосфатної кислоти перетворюється в етил-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тіадіазол-6-ілацетат [28].

На другому етапі етил-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-ілацетат та 1,3-дифенілпроп-2-ен-1-он утворюють ряд нових бісполучених 1,2,4-тріазолу. У всіх випадках будову синтезованих сполук підтверджено комплексними фізико-хімічними методами аналізу.

Оригінальний метод синтезу 5,6-дигідротіазоло[3,2-*b*] [1,2,4]тріазолів пропонують російські вчені [29]. Як вихідну молекулу дослідники використовують 3,5-дибром-1,2,4-тріазол (рис. 14).

Високоєфективний спосіб багатоконпонентного синтезу пропонують іранські вчені [30], які доводять можливість циклоконденсації ароматичних альдегідів у присутності 2-аміно-бензімідазолу або 3-аміно-1,2,4-тріазолу (рис. 15). За твердженням дослідників, для здійснення реакції як каталізатор необхідно використовувати наночастинки SiO<sub>2</sub> в ацетонітрилі. Цей синтетичний метод забезпечує декілька переваг: по-перше, скорочується час проходження реакції, по-друге, пом'якшуються умови та здешевлюється процес синтезу взагалі.

## Висновки

1. Аналізуючи доступні наукові літературні джерела вітчизняних та іноземних авторів за останні роки, зроблена вдала спроба систематизації матеріалу щодо досліджень реакцій гетероциклізації за участю 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу, здійснений аналіз фізико-хімічних властивостей сполук, доведена перспективність синтетичних досліджень 3-тіо- та 3-тіо-

4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу.

2. Комплексний об'єктивний підхід до аналізу наукової літератури підтверджує можливість безмежного та дуже цікавого наукового пошуку нових молекул, котрі утворюються при гетероциклізації 3-тіо- та 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу, що є необхідним на шляху створення нових оригінальних лікарських препаратів.

## Список літератури

1. Актопротекторна активність похідних 2-(4-R-3-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот / В.О. Саліонов, Є.С. Пругло, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Запорозький медичинський журнал. – 2013. – №4. – С. 51–53.
2. Вивчення гострої токсичності солей 2-(4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетатних кислот та похідних 4-R-5-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіону / Є.С. Пругло, І.М. Білай, С.О. Михайлюк та ін. // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, вивчення та апробації лікарських засобів : матеріали ХХVIII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (3 лютого 2011 р.). – Х., 2011. – С. 341–344.
3. Вплив концентрації ізопропіл 2-(4-феніл-5-(тіофен-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та рН середовища 7,1 на культивування патогенних *M.bovis* за температури 37°C / В.О. Саліонов, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш та ін. // Матеріали Международной научно-практической конференции «Современные научные достижения – 2014». – Прага, 2014. – Т. 29. – С. 72–75.
4. Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / О.І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
5. Парченко В.В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дис. на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / В.В. Парченко. – К., 2006. – 207 с.
6. Синтез, перетворення та біологічна активність N- та S-похідних 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіолів / В.Є. Єрохін, С.М. Куліш, А.А. Сафонов та ін. // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – Запоріжжя, 2010. – Т. 28 : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2010» (13–14 травня 2010 р.). – Запоріжжя, 2010. – С. 103.
7. Shaterian H. R. Preparation of 7-amino-1,3-dioxo-1,2,3,5-tetrahydropyrazolo [1,2-a][1,2,4]triazole using magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles coated by (3-aminopropyl)-triethoxysilane as catalyst [Електронний ресурс] / H.R. Shaterian, F. Moradi // Res. Chem. Intermed. – 2013. – Режим доступу: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11164-013-1184-2#page-1>.
8. Synthesis and biological activity of substituted 6-alkyl(6H)-3-phenyl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines / M.A. Iradyan, N.S. Iradyan, R.V. Paronikyan, G.M. Stepanyan // Pharm. Chem. J. – 2010. – Vol. 44. – Issue 8. – P. 413–417.
9. Synthesis of heterocycles from arylation products of unsaturated compounds: XVIII. 5-Arylfuran-2-carboxylic acids and their application in the synthesis of 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives / Yu.I. Gorak, N.D. Obushak, V.S. Matiichuk, R.Z. Lytvyn // Rus. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 45. – Issue 4. – P. 541–550.
10. Srivastava V. Microwave-Mediated InCl<sub>3</sub>-Catalyzed Three-Component Annellation of ThiadiazinDµ Ring onto 4-Amino-4H-[1,2,4]Triazole-3-Thiol / V. Srivastava, P.K. Singh, P.P. Singh // Chem. Heterocycl. Compounds. – 2014. – Vol. 50. – Issue 4. – P. 573–578.
11. Synthesis of 3-methyl-6-r-6h-thiazolo-[4,3-b]-1,2,4-triazolo[4,3-d]-1,3,4-thiadiazoles / M.A. Kukaniev, M.M. Akbarova, Z.G. Sangov et al. // Chem. Heterocycl. Compounds. – 2010. – Vol. 46. – Issue 5. – P. 605–607.
12. Fatty Acids in Heterocyclic Synthesis. Part XIV: Synthesis of Surface Active Agents from Some Novel Class of Oxadiazole, Thiadiazole and Triazole Derivatives Having Microbiological Activities / I.A. Gad El-Karim, M.S. Amine, A.A. Mahmoud, A.S. Gouda // J. Surfact.d Detergents. – 2014. – Vol. 17. – Issue 3. – P. 509–523.
13. Kaldrikyan M.A. Synthesis and antitumor activity of 5-methylbenzofuryl-substituted 1,2,4-triazoles and triazolone-5-thiones / M.A. Kaldrikyan, R.G. Melik-Oganjanyan, F.H. Aresnyan // Pharm. Chem. J. – 2013. – Vol. 47. – Issue 4. – P. 191–194.
14. Reactions of 3,5-dibromo-1-(thiiran-2-ylmethyl)-1,2,4-triazole with NH-azoles / F. Khaliullin, E. Klen, N. Makarova, A. Pestrikova // Rus. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 50(2). – P. 271–274.
15. Reaction of 2-Aryl-4-Cyano-1,3-Oxazole-5-Sulfonyl Chlorides With 5-Amino-1H-Pyrazoles and 5-Amino-1H-1,2,4-Triazole / A.N. Kornienko, S.G. Pil'ov, A.P. Kozachenko et al. // Chem. Heterocycl. Compounds. – 2014. – Vol. 50. – Issue 1. – P. 76–86.
16. Transformations of tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidines [b]-condensed with isoxazole, thiazole, thiadiazole, and triazole units under the action of activated alkynes / L.G. Voskressensky, T.N. Borisova, M.V. Ovcharov et al. // Chem. Heterocycl. Compounds. – 2008. – Vol. 44. – Issue 12. – P. 1510–1519.
17. Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил- та 4-амінопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В.В. Парченко, В. Є. Єрохін, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Запорозький медичинський журнал. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 83–87.
18. Парченко В.В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. – Запоріжжя, 2014. – 683 с.
19. Гіполіпідемічні властивості нових похідних 1,2,4-тріазолу / А.Г. Каплаушенко, Є.С. Пругло, А.С. Гоцуля, О.А. Кремзер // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Нац. з'їзду фармацевтів України (15–17 вересня 2010 р.). – Х., 2010. – Т. 2. – С. 60.
20. Гостра токсичність нових похідних 4-R-4-R<sub>1</sub>-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіону / Є.С. Пругло, Р.О. Щербина, А.Г. Каплаушенко та ін. // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина : матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю з клінічної фармакології, присвяч. 90-річчю проф. О.О. Столярчука (10–11 листопада 2010 р.). – Вінниця, 2010. – С. 152–153.
21. Regioselectivity of the reaction of 4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives with chloroethynylphosphonates and structure of

- the products / E.B. Erkhitueva, A.V. Dogadina, A.V. Khramchikhin, B.I. Ionin // *Rus. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 49. – Issue 4. – P. 580–590.
22. Hosseinnejad T. Regioselectivity in Sonogashira synthesis of 6-(4-nitrobenzyl)-2-phenylthiazolo[3,2-b]1,2,4-triazole: a quantum chemistry study / T. Hosseinnejad, M.M. Heravi, R. Firouzi // *J. Mol. Model.* – 2013. – Vol. 19(2). – P. 951–961.
  23. Karpov M.V. Synthesis of 3-pyridin-4-yl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazepines / M.V. Karpov, A.V. Khramchikhin, M.D. Stadnichuk // *Rus. J. Gen. Chem.* – 2011. – Vol. 81. – Issue 3. – P. 573–575.
  24. Synthesis of 3-methyl-6-r-6h-thiazolo-[4,3-b]-1,2,4-triazolo[4,3-d]-1,3,4-thiadiazoles / M.A. Kukaniev, M.M. Akbarova, Z.G. Sangov et al. // *Chem. Heterocycl. Compounds.* – 2010. – Vol. 46. – Issue 5. – P. 605–607.
  25. Synthesis of spiro[indole-3,3'-[1,3,4]thiadiazino[3,2-a]benzimidazoles] and spiro[indole-3,6'-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines] / N.I. Gaponenko, A.A. Kolodina, A.V. Lesin et al. // *Rus. Chem. Bull.* – 2010. – Vol. 59. – №4. – P. 838–844.
  26. Gein V.L. Synthesis of N,7-diaryl-5-methyl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine-6-carboxamides / V.L. Gein, T.M. Zamaraeva, M.I. Vakhrin // *Rus. J. General Chem.* – 2014. – Vol. 84. – Issue 1. – P. 82–85.
  27. Reaction of chloro-substituted N-cyano-benzimidazoles with hydrazines. A route to 1H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]benzimidazole and [1,2,4]triazino[4,5-a]benzimidazole / A. S. Bunev, S.V. Naumov, V.E. Statsyuk et al. // *Chem. Heterocycl. Compounds.* – 2013. – Vol. 48. – Issue 12. – P. 1874–1876.
  28. El-Telbani E.M. Facile synthesis of 6-hetaryl[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 7-hetaryl[1,3,4]thiadiazolo[2,3-c][1,2,4]triazines with fungicidal activity / E.M. El-Telbani, R.H. Swellem, G.A.M. Nawwar // *Rus. J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 43(12). – P. 1815–1820.
  29. Klen E.E. New synthesis of 5,6-dihydrothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles / E.E. Klen, F.A. Khaliullin // *Rus. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45(10). – P. 1574–1575.
  30. Mousavi M.R. Nano-SiO<sub>2</sub>: a green, efficient, and reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of quinazolinone derivatives / M.R. Mousavi, M.T. Maghsoodlou // *J. Iran. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 12. – P. 743–749.
- References**
1. Salionov, V. O., Pruglo, Ye. S., Panasenko, O. I., & Knysh, E. G. (2013) Aktoprotekturna aktyvnist pokhidnykh 2-(4-R-3-(tiofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio) atsetatnykh kyslot [Actoprotective activity of the 2-(4-R-3-(thiophen-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetic acid derivatives]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 4, 51–53. [in Ukrainian].
  2. Pruhlo, Ye. S., Bilai, I. M., Mikhailiuk E. O. et al. (2011) Vyvchennia hostroi toksychnosti solei 2-(4-R-5-R1-1,2,4-triazol-3-tio)atsetatnykh kyslot ta pokhidnykh 4-R-5-R1-1,2,4-triazol-3-tionu [The acute toxicity study of 2-(4-R-5-R1-1,2,4-triazole-3-thio) acetic acid salts and 4-R-5-R1-1,2,4-triazole-3-thione derivatives]. *Liky – liudyni. Suchasni problemy stvorennia, vyvchennia ta aprobatsii likarskykh zasobiv*. Proceedings of 28 All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation, (S. 341–344). Kharkov. [in Ukrainian].
  3. Salionov, V. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G., et al. (2014) Vplyv kontsentratsii izopropil 2-(4-fenil-5-(tiofen-2-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatu ta pH seredovyscha 7,1 na kultyvuvannia patohennykh M.bovis za temperatury 37°C [The influence of the of isopropyl 2-(4-phenyl-5-(thiophene-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate concentration and environmental pH 7,1 for the cultivation of pathogenic M.bovis when the temperature is 37°C]. *Sovremennye nauchnye dostizheniya – 2014*. Proceedings of International scientific-practical conference, (Vol. 29), (P. 72–75). Praga [Czech Republic].
  4. Panasenko, O. I. (2005) *Synteza, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli amino- i tiopokhidnykh 1,2,4-triazolu* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties of the 1,2,4-triazole amino- and thio-derivatives. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
  5. Parchenko, V. V. (2006) *Synteza, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, yaki mistiat yadro furanu* (Dis... kand. farm. nauk). [Synthesis, physico-chemical and biological properties of the 1,2,4-triazole-3-thione derivatives which contain furan core. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
  6. Yerokhin, V. V., Kulish, S. M., Safonov, A. A., et al. (2010) Synteza, peretvorennia ta biolohichna aktyvnist N- ta S-pokhidnykh 5-R-4-R1- 1,2,4-triazol-3-tioliv [Synthesis, transformations and biological activity of N- and S- derivatives of 5-R-4-R1- 1,2,4-triazole-3-thiol]. *Aktualni pyttannya farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, (Vol. 28), (S. 103). Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
  7. Shaterian, H. R. (2013) Preparation of 7-amino-1,3-dioxo-1,2,3,5-tetrahydropyrazolo [1,2-a][1,2,4]triazole using magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles coated by (3-aminopropyl)-triethoxysilane as catalyst. *Res. Chem. Intermed.* 2013. Retrieved from <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11164-013-1184-2#page-1>. doi: 10.1007/s11164-013-1184-2.
  8. Iradyan, M. A., Iradyan, N. S., Paronikyan, R. V., & Stepanyan, G. M. (2010) Synthesis and biological activity of substituted 6-alkyl(6H)-3-phenyl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines. *Pharm. Chem. J.*, 44 (8), 413–417. doi: 10.1007/s11094-010-0479-5.
  9. Gorak, Yu. I., Obushak, N. D., Matiichuk, V. S., & Lytvyn, R. Z. (2009) Synthesis of heterocycles from arylation products of unsaturated compounds: XVIII. 5-Arylfuran-2-carboxylic acids and their application in the synthesis of 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Rus. J. Org. Chem.*, 45(4), 541–550. doi: 10.1134/s1070428009040125.
  10. Srivastava, V., Singh, P. K., & Singh, P. P. (2014) Microwave-Mediated InCl<sub>3</sub>-Catalyzed Three-Component Annulation of Thiadiazin<sub>5</sub> Ring onto 4-Amino-4 H-[1,2,4]Triazole-3-Thiol. *Chem. Heterocycl. Compounds*, 50(4), 573–578.
  11. Kukaniev, M. A., Akbarova, M. M., Sangov, Z. G., et al. (2010) Synthesis of 3-methyl-6-r-6h-thiazolo-[4,3-b]-1,2,4-triazolo[4,3-d]-1,3,4-thiadiazoles. *Chem. Heterocycl. Compounds.*, 46(5), 605–607.
  12. Gad El-Karim, I. A., Amine, M. S., Mahmoud, A. A., Gouda, A. S. (2014). Fatty Acids in Heterocyclic Synthesis. Part XIV: Synthesis of Surface Active Agents from Some Novel Class of Oxadiazole, Thiadiazole and Triazole Derivatives Having Microbiological Activities. *J. Surfact.d Detergents*, 17(3), 509–523. doi: 10.1007/s11743-013-1530-9.
  13. Kaldrikyan, M. A. Melik-Oganjanyan, R. G., & Aresnyan, F. H. (2013) Synthesis and antitumor activity of 5-methylbenzofuryl-substituted 1,2,4-triazoles and triazoline-5-thiones. *Pharm. Chem. J.*, 47(4), 191–194.
  14. Khaliullin, F., Klen, E., Makarova, N., & Pestrikova, A. (2014) Reactions of 3,5-dibromo-1-(thiiran-2-ylmethyl)-1,2,4-triazole with NH-azoles. *Rus. J. Org. Chem.*, 50(2), 271–274. doi: 10.1134/s1070428014020213.
  15. Kornienko, A. N., Pil'ov, S. G., Kozachenko, A. P., Prokopenko, V., Rusanov, E., & Brovarets, V. (2014) Reaction of 2-Aryl-4-Cyano-1,3-Oxazole-5-Sulfonyl Chlorides With 5-Amino-1H-Pyrazoles and 5-Amino-1H-1,2,4-Triazole. *Chem. Heterocycl. Compounds*, 50(1), 76–86.
  16. Voskressensky, L. G., Borisova, T. N., Ovcharov, M. V., Ku-

- likova, L. N., Sorokina, E. A., Borisov, R. S., & Varlamov, A. V. (2008) Transformations of tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidines [b]-condensed with isoxazole, thiazole, thiadiazole, and triazole units under the action of activated alkynes. *Chem. Heterocycl. Compounds.*, 44(12), 1510–1519.
17. Parchenko, V. V., Yerokhin, V. Ye., Panasenکو, O. I., & Knysh, E. H. (2010) Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni vlastyivosti 4-alkyl-, aryl- ta 4-aminopokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tioliv iz zalyshkamy frahmentiv furanu [Synthesis, transformation, physical and chemical properties of 4-alkyl-, aryl- and 4-aminoderivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol with fragments of furan remains]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 12(4), 83–87. [in Ukrainian].
  18. Parchenko, V. V. (2014) *Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyivosti v riadi 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv* (Dis... dokt. farm. nauk). [Synthesis, transformation, physico-chemical and biological properties in the number of 5-furylsubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones. Dr. farm. sci. diss.]. Zaporizhzhia. [in Ukrainian].
  19. Kaplaushenko, A. H., Pruhlo, Ye. S., Hotsulia, A. S., & Kremzer O. A. (2010) Hipolipidemichni vlastyivosti novykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu [The hypolipidemic properties of some new 1,2,4-triazole derivatives]. *Farmatsiia Ukrainy. Pohliad u maibutnie* Proceedings of 7th National Congress of Pharmacists of Ukraine, (Vol. 2), (P. 60). Kharkov. [in Ukrainian].
  20. Pruhlo, Ye. S., Scherbyna, R. O., Kaplaushenko, A. H., et al. (2010) Hostra toksychnist novykh pokhidnykh 4-R-4-R-1-4N-1,2,4-triazol-3-tionu [Acute toxicity of 4-R-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thione new derivatives]. *Klinichna ta eksperymentalna farmakolohiia metabolichnykh korektoriv, orhanoprotektsiia, dokazova medytsyna*. Proceedings of the 6th All-Ukrainian scientific-practical conference with international participation, (P. 152–153). Vinnitsa [in Ukrainian].
  21. Erkhitueva, E. B., Dogadina, A. V., Khranchikhin, A. V., & Ionin, B. I. (2013) Regioselectivity of the reaction of 4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives with chloroethynylphosphonates and structure of the products. *Rus. J. Org. Chem.*, 49(4), 580–590.
  22. Hosseinejad, T., Heravi, M. M., & Firouzi, R. (2013) Regioselectivity in Sonogashira synthesis of 6-(4-nitrobenzyl)-2-phenylthiazolo[3,2-b]1,2,4-triazole: a quantum chemistry study. *J. Mol. Model.*, 19(2), 951–961. doi: 10.1007/s00894-012-1639-1.
  23. Karpov, M. V., Khranchikhin, A. V., & Stadnichuk, M. D. (2011) Synthesis of 3-pyridin-4-yl-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazepines. *Rus. J. Gen. Chem.*, 81(3), 573–575.
  24. Kukaniev, M. A., Akbarova, M. M., Sangov, Z. G., Safarov, S.S., & Osimov, D. M. (2010) Synthesis of 3-methyl-6-r-6h-thiazolo-[4,3-b]-1,2,4-triazolo[4,3-d]-1,3,4-thiadiazoles. *Chem. Heterocycl. Compounds*, 46(5), 605–607.
  25. Gaponenko, N. I., Kolodina, A. A., Lesin, A. V., Kurbatov, S. V., Starikova, Z. A., & Nelyubina, Yu. V. (2010) Synthesis of spiro[indole-3,3'-[1,3,4]thiadiazino[3,2-a]benzimidazoles] and spiro[indole-3,6'-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines]. *Rus. Chem. Bull.*, 59(4), 838–844. doi: 10.1007/s11172-010-0170-8.
  26. Gein, V. L., Zamaraeva, T. M., & Vakhrin, M. I. (2014) Synthesis of N,7-diaryl-5-methyl-4,7-dihydro-1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine-6-carboxamides. *Rus. J. General Chem.*, 84(1), 82–85.
  27. Bunev, A. S., Naumov, S. V., Statsyuk, V. E., Ostapenko, G. I., & Purygin, P. P. (2013) Reaction of chloro-substituted N-cyano-benzimidazoles with hydrazines. A route to 1H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]benzimidazole and [1,2,4]triazino[4,5-a]benzimidazole. *Chem. Heterocycl. Compounds.*, 48(12), 1874–1876.
  28. El-Telbani, E. M., Swellem, R. H., & Nawwar, G. A. M. (2007) Facile synthesis of 6-hetaryl[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 7-hetaryl[1,3,4]thiadiazolo[2,3-c][1,2,4]triazines with fungicidal activity. *Rus. J. Org. Chem.*, 43(12), 1815–1820.
  29. Klen, E. E., & Khaliullin, F. A. (2009) New synthesis of 5,6-dihydrothiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles. *Rus. J. Org. Chem.*, 45(10), 1574–1575.
  30. Mousavi, M. R., & Maghsoodlou, M. T. (2014) Nano-SiO<sub>2</sub>: a green, efficient, and reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of quinazolinone derivatives. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 12, 743–749. doi:10.1007/s13738-014-0533-4.

**Відомості про авторів:**

Бігдан О. А., к. фарм. н., асистент каф. фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: abigdan@mail.ru.

Панасенко О. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Книш С. Г., д. фарм. н., професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет.

Парченко В. В., д. фарм. н., доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет.

**Сведения об авторах:**

Бигдан А. А., к. фарм. н., ассистент каф. фармакогнозии, фармацевтической химии и технологии лекарств ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: abigdan@mail.ru.

Панасенко А. И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Кныш Е. Г., д. фарм. н., профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоправедения, Запорожский государственный медицинский университет.

Парченко В. В., д. фарм. н., доцент каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

**Information about the authors:**

Bihdan O. A., MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Chemistry and Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: abigdan@mail.ru.

Panasenko O. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Knysh Ye. G., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University.

Parchenko V. V., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 10.02.2016 р.