

УДК 54.057:547.79:615.276

DOI: 10.15587/2519-4852.2017.93332

## СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-(ПІРИДИН-2(3)-ІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ(4Н)-3-ІЛТІОАЦЕТАМІДІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

© Г. О. Сирова, Н. М. Чаленко, П. О. Безуглий, А. М. Демченко

**Мета.** Цілеспрямований синтез потенційних протизапальних засобів - 4-аміно-5-(піридин-2-іл)- та 4-аміно-5-(піридин-3-іл)-1,2,4-тріазол(4Н)-3-ілітіоацетамідів

**Матеріали та методи дослідження.** У роботі використовували стандартні методи органічного синтезу, мікрохвильовий синтез, фізико-хімічні методи доведення будови синтезованих сполук.

**Результати.** Вихідні 4-аміно-3-меркапто-5-(піридин-2(3)-іл)-4Н-1,2,4-тріазоли одержані із гідразидів карбонових кислот через стадію одержання відповідних калій гідразинокарбодитіоатів з наступною конденсацією з гідразингідратом в умовах традиційного кип'ятіння в етанолі та в умовах мікрохвильового випромінювання без розчинника. Шляхом алкілювання 4-аміно-3-меркапто-5-(піридин-2(3)-іл)-4Н-1,2,4-тріазолу N-арилзаміщеними α-хлорацетамідами в умовах лужного каталізу одержані відповідні тіоацетамідні похідні.

**Висновки.** Сплановано та здійснено синтез потенційних протизапальних речовин – 4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-1,2,4-тріазол(4Н)-3-ілітіоацетамідів. Встановлено, що синтез вихідних інтермедіатів – 4-аміно-3-меркапто-5-(піридин-2(3)-іл)-4Н-1,2,4-тріазолів - можна проводити без розчинника та без використання ацетату свинцю. Для синтезованих сполук сплановано фармакологічний скринінг на протизапальну активність

**Ключові слова:** мікрохвильовий синтез, 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-тріазол, піридин, ацетаміди, алкілювання, комп'ютерний прогноз, протизапальна активність

### 1. Вступ

За останні роки вченими різних країн приділялося багато уваги хімії 3-меркапто-1,2,4-тріазолу та його конденсованим похідним. Перспективність даної гетероциклічної системи обумовлена багатьма факторами: високою реакційною здатністю, низькою токсичністю, доступністю реактивів для синтезу, розчинністю у більшості розчинників та, особливо, широким спектром біологічної активності. Невпинно зростаюча кількість публікацій щодо розробки методів синтезу, перетворень, фізико-хімічних та фармакологічних властивостей похідних тіотріазолу надирає вчених різних країн й надалі шукати перспективні молекули серед заміщених 3-меркапто-1,2,4-тріазолу.

### 2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

Значні можливості в плані введення додаткових фармакофорних фрагментів та, відповідно, збільшення спектру пошуку біологічної активності має 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-тріазол. Вже на етапі циклізації триазольного кільця можливе введення різноманітних алкільних, арильних, гетерильних замісників, а наступна модифікація меркапто- та аміногруп дозволяє отримати великі ряди сполук з різноманітними фармакологічними властивостями [1–5].

### 3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор

Вивчення протизапальної активності похідних 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-тріазолу є одним з пріоритетних напрямків фармакологічних досліджень вказаної гетероциклічної системи. Аналізуючи дані літератури ми звернули увагу, що більшість робіт присвячена виявленню зазначеної активності в ряду

арилзаміщених похідних 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-тріазолу [6–10].

### 4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

В той же час даних щодо протизапальної активності серед 5-гетерилзаміщених похідних меркаптотріазолу незначна кількість [11, 12]. З метою пошуку потенційних протизапальних засобів як вихідний реагент нами був обраний саме 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-тріазол, який у 5 положенні містить залишки піридину-2 та піридину-3. Вибір саме таких замісників обумовлений тим, що структурним фрагментом сучасних інгібіторів ЦОГ є саме залишок піридину [13]. Оскільки відомим є факт [14, 15] впливу ацетамідного фрагменту на збільшення протизапальної активності сполук, ми вирішили здійснити алкілювання меркаптогрупи 1,2,4-тріазолу хлорацетанілідами.

### 5. Формулювання цілей (завдання) статті

Метою нашого дослідження було планування та здійснення синтезу потенційних протизапальних засобів в ряду похідних 4-аміно-5-(піридин-2-іл)- та 4-аміно-5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-тріазолу-3-ілітіоацетамідів.

### 6. Виклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

Всі розчинники та реагенти були отримані з комерційних джерел. Температури плавлення (°C) визначали за допомогою приладу Кофлера. Спектри <sup>1</sup>H ЯМР записували на приладі Bruker Varian Mercury (400 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub> внутрішній стандарт ТМС. Хромато-мас-спектрометричний аналіз проведено на хроматографі PE SCIEX API 150EX, оснащеному мас-детектором. Мас-спектри отримані на приладі

Varian 1200L. Аналіз вмісту Нітрогену проводили за методом К'ельдаля.

Для встановлення перспективності синтезу та оптимізації подальшого фармакологічного скринінгу нами було здійснено попередній прогноз біологічної активності запланованих для синтезу сполук за допомогою комп'ютерної програми PASS [16]. Для синтезу були відібрані 4-аміно-5-(піридин-2 (3)-іл)-4H-1,2,4-тріазолу-3-ілтіоацетаміди для яких спрогнозовано анальгетичну та протизапальну дію ( $R_a \geq 0,50$ ).

**Синтез 5-(піридин-2-іл)- та 5-(піридин-3-іл)-4-аміно-3-меркапто-4H-1,2,4-тріазолу 5.1-2 (Метод А)** було здійснено за відомою методикою [17, 18], шляхом постадійного одержання метил піридин-2 (3) карбоксилату 2.1-2, гідразиду піридин-2 (3)-карбонової кислоти 3.1-2 та калію піридин-2 (3) дитіокарботіоату 4.1-2.

Чистоту та індивідуальність синтезованих сполук доводили методом ТШХ, система – етилацетат:метанол (1:1), проявник – пари йоду. Температури плавлення та спектральні характеристики відповідають літературним даним [18].

5.1: вихід 53 %, Тпл 181–183 °С. 5.2: вихід 54 %, Тпл 190–192 °С.

**Мікрохвильовий синтез 4-аміно-3-меркапто-5-(піридин-2 (3)-іл)-4H-1,2,4-тріазолу 5.1-2 (метод Б)**

Калієву сіль дитіокарботіоата 4.1-2 (0.04 моль) та гідразингідрат 99 % (0.08 моль) додають в колбу Ерленмейера ємкістю 100 мл. Мікрохвильове випромінювання здійснюють при 900 Вт впродовж 2 хвилини до моменту виділення з реакційної суміші білого осаду та припинення виділення сірководню. До реакційної суміші, що містить твердий залишок, додають 20 мл дистильованої води підкисленої концентрованою кислотою хлористоводневою. Білий осад, що виділився, промивають водою до нейтрального значення рН та отримують відповідний 4-аміно-5-(піридин-2 (3)-іл)-3-меркапто-1,2,4-тріазол 5.1-2. Чистоту та індивідуальність синтезованих сполук доводили методом ТШХ, система – етилацетат:метанол (1:1), проявник – пари йоду.

5.1: вихід 63 %, Тпл 181–183 °С. 5.2: вихід 64 %, Тпл 190–192 °С.

**Загальна методика синтезу 4-аміно-5-(піридин-2 (3)-іл)-1,2,4-тріазол(4H)-3-ілтіоацетамідів 6.1-2**

До розчину 0,005 моль відповідного 4-аміно-3-меркапто-5-R-4H-1,2,4-тріазолу 5.1-2 в 40 мл диметилформаміду додають 0,028 г 0,005 моль твердого гідроксиду калію. При інтенсивному перемішуванні до реакційної суміші додають 0,005 моль відповідного хлорацетаніліду. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником упродовж 1 год, після чого виливають в 400 мл води. Осад, що виділився, відфільтровують, промивають водою, сушать, перекристалізують з етанолу.

**Результати дослідження та їх обговорення**

На даний момент існує декілька основних способів одержання похідних 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-тріазолу: класичною методикою є взаємодія карбонових кислот [19, 20] або їх естерів [21] згідразинокарботіоном; для синтезу 5-арил/гетерилзаміщених похідних застосовується взаємодія гідразидів карбонових кислот через стадію одержання відповідних калій гідразинокарботіоатів з наступною конденсацією з гідразин гідратом [22, 23]; зазначені похідні утворюються і при обробці заміщених 1,3,4-оксадіазол-2-тіонів надлишком гідразин гідрату [23].

Проаналізувавши існуючі методики одержання аміномеркаптотріазолів, а саме доступність та токсичність реактивів, час проведення реакції, виходи кінцевих продуктів, для синтезу цільових інтермедіатів – 4-аміно-3-меркапто-5-(піридиніл-2)- та 4-аміно-3-меркапто-5-(піридиніл-3)-4H-1,2,4-тріазолу 5.1-2 нами було обрано методику формування тріазольного кільця через стадію утворення відповідних калій гідразинокарботіоатів [21]. Як вихідні речовини ми використали піридин-2- та піридин-3-карбонові кислоти. Спочатку, в умовах реакції естерифікації, були одержані їх метилові естери 2.1-2, які піддавали наступному гідразинолізу. Одержані гідразиди піридин-2- та піридин-3-карбонових кислот 3.1-2 при взаємодії з карбондисульфідом в лужному середовищі утворювали відповідні дитіокарбазинати 4.1-2. Конденсація останніх з гідразингідратом привела до утворення цільових продуктів (рис. 1, метод А).

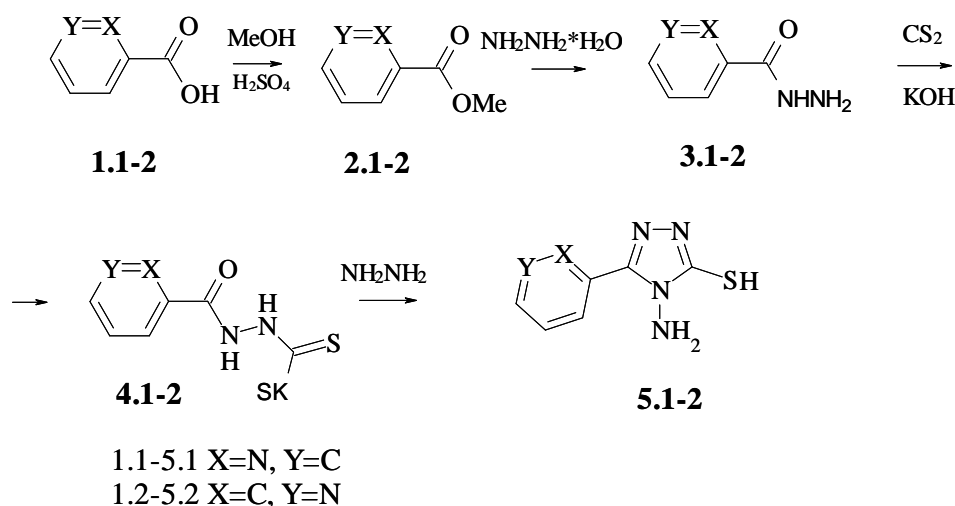
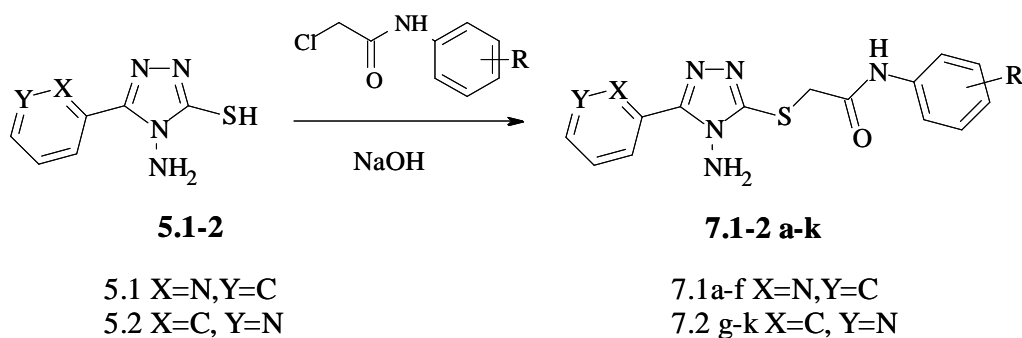


Рис. 1. Схема синтезу 4-аміно-3-меркапто-5-(піридиніл-2)- та 4-аміно-3-меркапто-5-(піридиніл-3)- 4H-1,2,4-тріазолів 5.1-2

Цікавими на нашу думку є опубліковані індійськими вченими дані щодо мікрохвильового синтезу 5-(піридин-4(2)-іл)- [21, 23] та 5-арилзаміщених 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-тріазолів [24]. З метою збільшення виходів цільових інтермедіатів **5.1-2** ми здійснили їх синтез в зазначених умовах (метод Б): калію піридин-2(3)-дитіокарботіоати **4.1-2** піддавали циклоконденсації з гідразингідратом без розчинника при мікрохвильовому випромінюванні (900 Вт) впродовж 2 хвилин. Авторами методик [17, 18] мікрохвильового синтезу пропонують використовувати ацетат свинцю для зв'язування гідроген сульфід, що виді-

ляється в ході реакції, однак ми провели відповідні реакції при без використання ацетату свинцю, що не вплинуло на вихід кінцевих продуктів **5.1-2** та, відповідно, дозволило проводити синтез без використання додаткового обладнання.

Сполуки **5.1-2**, одержані за різними методиками, є білими кристалічними речовинами та не давали депресії температури плавлення. Виходи продуктів реакції **5.1-2** за методом Б були вищими у порівнянні з методом А (див. експериментальну частину), що дозволяє рекомендувати його як препаративний.



R= 7.1 a 4-Me; b 4-Cl; c 3-Cl; d 3,5- diCl; e 3-CF<sub>3</sub>; f 3-Cl, 4-F;  
7.2 g H, 4-Cl; h 2,3-diCl; i 2,6-diCl; j 4-COOEt; k 3-CF<sub>3</sub>

Рис. 2. Схема синтезу 4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-4H-1,2,4-тріазоло-3-ілтіо-ацетамідів **7.1-2**

Наступну модифікацію одержаних 4-аміно-3-меркапто-5-(піридин-2(3)-іл)-4H-1,2,4-тріазолів **5.1-2** ми здійснювали шляхом їх алкілювання N-арилзаміщеними α-хлорацетамідами (рис. 2). Реакційну суміш вихідного тріазолу **5.1-2** з відповідним ацетамідом кип'ятили в середовищі диметилформаміду в присутності KOH (рис. 2). В результаті реакції успішно отримані 4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-4H-1,2,4-тріазоло-3-

ілтіо-ацетаміди **7.1-2**, які за даними ТШХ та хромато-мас-спектрометрії є індивідуальними речовинами. Після кристалізації з етилового спирту синтезовані сполуки являють собою білі або світло-жовті кристалічні речовини з чіткими температурами плавлення (табл. 1).

Структуру синтезованих сполук **5.1-2**, **7.1a-f**, **7.2g-k** доведено даними елементного аналізу та <sup>1</sup>H ЯМР-спектрокопії, хроматомас-спектрометрії (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих 4-аміно-5-(піридин-2(3)-іл)-4H-1,2,4-тріазоло-3-ілтіо-ацетамідів **7.1-2 a-k**

Сполука	Вихід	Тпл	Брутто-формула	N, % вирахувано знайдено	S вирахувано знайдено	[MН <sup>+</sup> ]
7.1a	80	184-6	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub> OS	<u>24,6</u> 24,8	<u>9,42</u> 9,29	341
7.1b	81	218-20	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>6</sub> OS	<u>23,2</u> 23,4	<u>8,89</u> 8,72	361
7.1c	74	216-8	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>6</sub> OS	<u>23,2</u> 23,4	<u>8,89</u> 8,70	—
7.1d	79	259-61	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> OS	<u>21,2</u> 21,4	<u>8,11</u> 8,01	—
7.1e	71	189-91	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>6</sub> OS	<u>21,3</u> 21,5	<u>8,13</u> 8,05	—
7.1f	72	254-6	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>6</sub> OS	<u>22,1</u> 22,3	<u>8,46</u> 8,29	—
7.2g	76	216-8	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> OS	<u>25,7</u> 25,9	<u>9,82</u> 9,68	—
7.2h	78	189-91	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> OS	<u>21,2</u> 21,4	<u>8,11</u> 8,01	396,2
7.2i	75	213-5	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> OS	<u>21,2</u> 21,4	<u>8,11</u> 8,00	—
7.2j	70	223-5	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub> S	<u>21,0</u> 21,2	<u>8,05</u> 7,95	399,4
7.2k	73	212-4	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClF <sub>3</sub> N <sub>6</sub> OS	<u>19,6</u> 19,8	<u>7,48</u> 7,29	—

Таблиця 2  
Дані  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів синтезованих сполук **7.1-2 а-к**, хімічний зсув,  
д, м.ч

№ спол.	NH, с, 1H	2(3)-Pyridyl	Ar-H	NH <sub>2</sub> , с, 2H	SCH <sub>2</sub> , с, 2H	Сигнали інших протонів
7.1a	10,28	8,71, д, 1H 8,06, д, 1H 7,99, т, 1H 7,52, т, 1H	7,61, д, 2H 7,38, д, 2H	6,60	4,18	2,24, с, 3H, CH <sub>3</sub>
7.1b	10,72	8,71, д, 1H 8,05, д, 1H 7,99, т, 1H 7,49, т, 1H	7,65, д, 2H 7,30, д, 1H	6,59	4,20	–
7.1c	10,71	8,71, д, 1H 8,06, д, 1H 7,99, т, 1H 7,49, т, 1H	7,75, с, 1H 7,58- 7,42, м, 3H	6,60	4,20	–
7.1d	10,72	8,71, д, 1H 8,06, д, 1H 7,99, т, 1H 7,49, т, 1H	7,65, д, 2H 7,30, т, 1H	6,59	4,20	–
7.1e	10,74	8,71, д, 1H 8,06, д, 1H 8,00, т, 1H 7,52, т, 1H	8,11, с, 1H 7,77, д, 1H 7,58, т, 3H	6,60	4,24	–
7.1f	10,82	8,71, д, 1H 8,05, д, 1H 7,99, т, 1H 7,51, т, 1H	9,12, с, 1H 7,83, д, 1H 7,68, д, 1H	6,28	4,20	–
7.2g	10,70	8,68, д, 1H 8,36, д, 1H 8,20, с, 1H 7,56, дд, 1H	7,39-7,23, м, 5 H	6,30	4,20	–
7.2h	10,72	8,68, д, 1H 8,36, д, 1H 8,20, с, 1H 7,56, дд, 1H	9,12, с, 1H 7,83, д, 1H 7,68, д, 1H	6,28	4,21	–
7.2i	10,78	8,68, д, 1H 8,18, д, 1H 8,22, с, 1H 7,54, дд, 1H	7,86- 7,61, м, 3H	6,32	4,22	–
7.2j	10,78	8,68, д, 1H 8,20, д, 1H 8,22, с, 1H 7,55, дд, 1H	7,61, д, 2H 7,38, д, 2H	6,28	4,20	3,84-4,09, м, 2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; 1,096 т, 3H, CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
7.2k	10,82	8,68, д, 1H 8,34, д, 1H 8,18, с, 1H 7,55, дд, 1H	9,12, с, 1H 7,83, д, 1H 7,68, д, 1H	6,28	4,20	–

На спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР спільними для синтезованих сполук **7.1-2 а-к** є синглетний сингал групи SCH<sub>2</sub> при 4,18-4,24 м.ч.; синглет NH-групи ацетамідного залишку в слабкому полі 10,28–10,82 м.ч. та сигнали ароматичних протонів фенільного радикалу, що за інтенсивністю та мультиплетністю відповідають розміщенню замісників.

Для сполук **7.1 а-ф** характерним є наявність сигналів протонів 2-піридинового залишку у 5 положенні триазольного циклу, які проявляються у вигляді двох дублетів та двох триплетів на ділянці 8,71–7,49 м.ч. Тоді як протони 3-піридинового залишку сполук **7.2 g-k** резонують у вигляді двох дублетів, триплету та дублет-дублетного сигналів на ділянці 8,68–7,54 м.ч.

### 7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

З використанням програми PASS було сплановано синтез потенційних протизапальних речовин. Здійснено синтез 4-аміно-3-меркапто-5-(піридин-2 (3)-іл)-4Н-1,2,4-тріазолу шляхом конденсації відповідних калій гідразинокарбодитіоатів з гідразингідратом в умовах традиційного кип'ятіння в етанолі та при мікрохвильовому випроміненні без розчинника та ацетату свинцю. Мікрохвильовий синтез дозволив значно підвищити виходи цільових продуктів. Алкілуванням N-арилзаміщеними  $\alpha$ -хлорацетамідами 4-аміно-5-(піридин-2 (3)-іл)-3-меркапто-4Н-1,2,4-тріазолу одержані відповідні тіоацетамідні похідні. Структуру синтезованих речовин підтверджено даними спектроскопії  $^1\text{H}$  ЯМР та хроматомас-спектрометрії. Всі синтезовані сполуки будуть досліджені на проти-запальну активність.

### Література

- Saidov, N. B. Planning, Synthesis, and Pharmacological Activity of Alkyl Derivatives of 3-Mercapto-4-Phenyl-5-Arylaminomethyl-1,2,4-Triazole-(4H) [Text] / N. B. Saidov, I. M. Kadamov, V. A. Georgiyants, A. V. Taran // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2014. – Vol. 47, Issue 11. – P. 581–585. doi: 10.1007/s11094-014-1011-0
- Georgiyants, V. Synthesis, docking studies, and biological evaluation of anti-ulcer activity of 4-allyl-5-(4-R1)-phenylthiomethyl-1,2,4-triazole-3-ylmercapto acetic acid derivatives [Text] / V. Georgiyants, L. Perekhoda, N. Saidov, I. Kadamov // European Chemical Bulletin. – 2014. – Vol. 3, Issue 5. – P. 466–471.
- Hameed, A. A. Synthesis, Characterization and Antioxidant Activity of Some 4-Amino-5-Phenyl-4h-1,2,4-Triazole-3-Thiol Derivatives [Text] / A. A. Hameed, F. Hassan // International Journal of Applied Science and Technology. – 2014. – Vol. 4, Issue 2. – P. 202–211.
- Hashemi, S. M. Synthesis and biological evaluation of fluconazole analogs with triazole-modified scaffold as potent anti-fungal agents [Text] / S. M. Hashemi, H. Badali, H. Irannejad, M. Shokrzadeh, S. Emami // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 23, Issue 7. – P. 1481–1491. doi: 10.1016/j.bmc.2015.02.011
- Georgiyants, V. Docking studies and biological evaluation of anti-cancer activity of new 1,2,4-triazole(4H) derivatives [Text] / V. Georgiyants, L. Perekhoda, N. Saidov, I. Kadamov // Scripta Scientifica Pharmaceutica. – 2014. – Vol. 1, Issue 2. – P. 46–53. doi: 10.14748/ssp.v1i2.778

6. Udupi, R. H. Design, Synthesis and Biological Activity of Certain 3,4-Disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and Their Hydrazino Derivatives [Text] / R. H. Udupi, N. Bheemachari, N. Srinivasulu et. al. // Bulletin of the Korean Chemical Society. – 2007. – Vol. 28, Issue 12. – P. 2235–2240. doi: 10.5012/bkcs.2007.28.12.2235
7. Hunashal, R. D. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity of 2-[4-(substituted benzylideneamino)-5-(substitutedphenoxy)methyl]-4H-1,2,4-triazol-3-yl thio] acetic acid derivatives [Text] / R. D. Hunashal, P. M. Ronad, V. S. Maddi, D. Satyanarayana, M. A. Kamadod // Arabian Journal of Chemistry. – 2014. – Vol. 7, Issue 6. – P. 1070–1078. doi: 10.1016/j.arabjc.2011.01.003
8. Sahin, G. Synthesis of some new 1-acylthiosemicarbazides, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazole-3-thiones and their anti-inflammatory activities [Text] / G. Sahin, E. Palaska, P. Kelicen, R. Demirdamar, G. Altinok // Arzneimittel-forschung. – 2011. – Vol. 51, Issue 6. – P. 478–484. doi: 10.1055/s-0031-1300066
9. Abdel-Aziz, M. 1-(4-Methoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamides: synthesis, molecular modeling, evaluation of their anti-inflammatory activity and ulcerogenicity [Text] / M. Abdel-Aziz, E. A. Beshr, I. M. Abdel-Rahman, K. Ozadali, O. U. Tan, O. M. Aly // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 77. – P. 155–165. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.03.001
10. Cai, H. Discovery of novel hybrids of diaryl-1,2,4-triazoles and caffeic acid as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase for cancer therapy [Text] / H. Cai, X. Huang, S. Xu, H. Shen, P. Zhang, Y. Huang et. al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 108. – P. 89–103. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.11.013
11. Küçükgülzel, Ş. G. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents [Text] / Ş. G. Küçükgülzel, İ. Küçükgülzel, E. Tatar, S. Rollas, F. Şahin, M. Güllüce et. al. // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2007. – Vol. 42, Issue 7. – P. 893–901. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.12.038
12. Weisse, H. Inhibition of store-operated calcium entry contributes to the anti-proliferative effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs in human colon cancer cells [Text] / H. Weisse, A. Amberger, M. Widschwendter, R. Margreiter, D. Ofner, P. Dietl // International Journal of Cancer. – 2001. – Vol. 92, Issue 6. – P. 877–882. doi: 10.1002/ijc.1280
13. Xu, S. Oxycams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond [Text] / S. Xu, C. A. Rouzer, J. Marnett // IUBMB Life. – 2014. – Vol. 66, Issue 12. – P. 803–811. doi: 10.1002/iub.1334
14. Саидов, Н. Б. Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості 2-(5-*R*-4-(1-арилметиліденаміно)-4H-1,2,4-триазол-3-іл) тіоуксусних кислот [Текст] / Н. Б. Саидов, А. М. Демченко, В. А. Янченко, О. Е. Ядловкий, В. А. Георгіяц // Научні видання. Серія: Медицина. Фармація. – 2012. – Т. 18/3, № 10 (129). – С. 29–33.
15. Rani, P. Anticancer, anti-inflammatory, and analgesic activities of synthesized 2-(substituted phenoxy) acetamidederivatives [Text] / P. Rani, D. Pal, R. R. Hegde, S. R. Hashim // BioMed Research International. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–9. doi: 10.1155/2014/386473
16. PASS online [Electronic resource]. – Way2Drug. – Available at: <http://www.way2drug.com/PASSonline/>
17. Majumder, S. Synthesis of Schiff bases of 4-amino-3-mercapto-5-pyridin-4yl-4H-1,2,4-triazole and their evaluation as SAR inducers [Text] / S. Majumder, B. M. Bashyal, R. L. Gupta // Indian Journal of Chemistry. – 2015. – Vol. 54B. – P. 1260–1274.
18. Mandaf, A. Microwave-induced synthesis and anti-nemic activity of 4-amino-3-mercapto-5-pyridin-2-yl-4H-1,2,4-triazole Schiff bases [Text] / A. Mandaf, T. K. Dutta, R. L. Gupta // Indian Journal of Chemistry. – 2015. – Vol. 54B. – P. 228–239.
19. Маковик, Ю. В. Синтез, перетворення, протимікробна та протигрибкова активність у ряді 5-(піридин-3-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-тіонів [Текст] / Ю. В. Маковик, С. Г. Книш, О. І. Панасенко // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 95–98.
20. Krivopalov, V. P. Synthesis of symmetrical di(pyrimidin-2-yl)-1,2,4-triazoles and di(pyrimidin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazines [Text] / V. P. Krivopalov, M. V. Bushuev, Yu. V. Gatilov, O. P. Shkurko // Russian Chemical Bulletin. – 2010. – Vol. 59, Issue 9. – P. 1808–1816. doi: 10.1007/s11172-010-0317-7
21. Cao, L. Synthesis of 3-(3-Alkyl-5-thioxo-1H-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-4-yl)aminocarbonylchromones [Text] / L. Cao, L. Zhang, P. Cui // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2004. – Vol. 40, Issue 5. – P. 635–640. doi: 10.1023/b:cohc.0000037320.27881.27
22. Jingde, Wu. Synthesis of Novel Derivatives of 4-Amino-3-(2-Furyl)-5-Mercapto-1,2,4-Triazole as Potential HIV-1 NNRTIs [Text] / J. Wu, X. Liu, X. Cheng, Y. Cao, D. Wang, Z. Li et. al. // Molecules. – 2007. – Vol. 12, Issue 8. – P. 2003–2016. doi: 10.3390/12082003
23. Pat. CN 105330651. 1,2,4-Triazolethione derivative containing (hetero)aryl group and piperazine, and preparation method and application thereof. МПК А01N43/653, А01P3/00, С07D401/14 [Text] / Zhang B., Li Z., Zhang L., Zhang Y., Zhang X.; Nankai University. – Declared: 17.09.2015; published 17.02.2016.
24. Bijul Lakshaman, A. Microwave assisted synthesis of same 4-amino-5-substituted aryl-3-mercapto-(4H)-1,2,4-triazole [Text] / A. Bijul Lakshaman, R. L. Gupta // Asian Journal of Chemistry. – 2009. – Vol. 21, Issue 1. – P. 86–92.

*Дата надходження рукопису 10.01.2017*

**Сирова Ганна Олегівна**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра медичної та біоорганічної хімії, Харківський Національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022  
E-mail: annasirova@rambler.ru

**Чаленко Наталія Миколаївна**, асистент, кафедра медичної та біоорганічної хімії, Харківський Національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022  
E-mail: natamakler@mail.ru

**Безуглий Петро Овксентійович**, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002  
E-mail: Bezugliy.p.o@ukr.net

**Демченко Анатолій Михайлович**, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач відділу, Відділ органічного синтезу фізіологічно активних речовин, Інститут фармакології та токсикології НАМН України, вул. Ежена Потьє, 14, м. Київ, Україна, 03057  
E-mail: demch7758@mail.ru