

УДК 547.791/.792.02.057:615.015.4

О. А. БІГДАН, А. Г. КАПЛАУШЕНКО, О. І. ПАНАСЕНКО, Є. Г. КНИШ

Запорізький державний медичний університет

## ОТРИМАННЯ РЯДУ ПОТЕНЦІЙНИХ ФАРМАКОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПЛУК НА ОСНОВІ 5-(2-, 3-, 4-ФТОРФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Отримано ряд нових 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів для яких спрогнозовано проходження подальших реакцій електрофільної атаки та проведено отримання невідомих до сьогодні 3-алкіл(арил-, гетерил-)тіо-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазолів. Будову отриманих речовин підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Проводиться вивчення фармакологічної активності отриманих речовин.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазоли, синтез, перетворення, біологічна активність.

### ВСТУП

Хімія 1,2,4-тріазолу привертає увагу як вітчизняних так і закордонних дослідників у зв'язку з тим, що на основі даного гетероциклу створені речовини, які широко застосовуються в найрізноманітніших сферах життєдіяльності суспільства [1, 2, 5, 6, 8, 10, 13]. Окрему увагу привертає використання похідних 1,2,4-тріазолу в медичній практиці. Так, сучасна медицина має в своєму арсеналі і використовує похідні 1,2,4-тріазолу як протигрибкові, протипухлинні, антидепресивні, антиоксидантні, гепатопротекторні, противірусні лікарські препарати [11, 12].

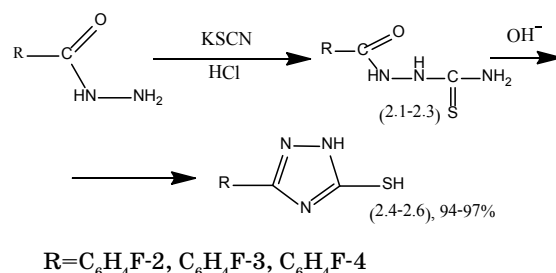
Слід зазначити, що практично всі лікарські засоби на основі 1,2,4-тріазолу проявляють метаболічну дію [4, 7, 14, 15]. При цьому на фармакологічний ефект впливає наявність, характер та положення замісників в 1,2,4-тріазоловому циклі. Пошук фармакологічно активних агентів серед похідних 1,2,4-тріазолу відображено в роботах Є. Г. Книша, О. І. Панасенка, І. А. Мазура, M. Lang, Philip N. Edwards та ін. Але в літературі практично відсутні відомості стосовно дослідження синтетичних та біологічних властивостей 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-заміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону серед яких можуть бути знайдені речовини, що стануть основою для створення нових оригінальних лікарських засобів.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Як вихідні речовини для синтезу S-алкіл похідних нами використовувались 5-(2-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (4), 5-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (5) та 5-(4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (6), (рис. 1).

Вихідними речовинами для синтезу 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (4-6) є гідразиди 2-, 3- і 4-фторбензойних кислот, які під дією калій тiocianату в середовищі хлоридної кислоти перетворюються у відповідні 2-(2-, 3-, 4-фторбензоїл)-1-гідразинокарботіоаміди (1-3), (рис. 1).

Замикання тріазолового циклу проходить в лужному середовищі, при цьому з високими виходами отримані 5-(2-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (4), 5-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (5) та 5-(4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (6), (рис. 1).



**Рис. 1.** Схема синтезу 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

© О. А. Бігдан, А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, 2012

Для вирішення питання про напрям реакції алкілювання 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (4-6) нами, за методом Хюкеля, проведені квантово-хімічні розрахунки їх молекул. Результати квантово-хімічних розрахунків наведені в табл. 1.

З даних табл. 1 даних видно, що найбільшу електронну густину в молекулах 1,2,4-тріазол-3-тіонів (4-6) має атом сірки -0,641, -0,636 і -1,234 відповідно. Таким чином, дані теоретичних розрахунків дозволяють припустити, що реакції електрофільної атаки за участю тіонів (4-6) повинні проходити по атому сульфуру з утворенням відповідних S-похідних.

Синтезовані сполуки (4-6) являють собою кристалічні речовини білого кольору, при нагріванні розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів та в органічних розчинниках.

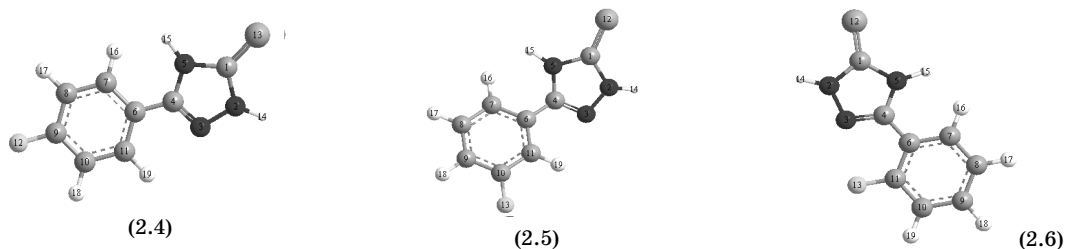
Алкілювання, арилювання і гетерилування 5-(2-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (4),

5-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (5) та 5-(4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (6) галогідними алканами, аренами та галогенгетероциклічними сполуками (ізопропілїодид, пентилбромід, 2-нітрохлорбензол, 2-хлорпіридин) (рис. 2) проводилось нами в середовищі етанолу в присутності еквімолекулярної кількості натрій гідроксиду. Реакційну суміш нагрівають до нейтрального середовища, фільтрують, розчинник випаровують, отримують сполуки 7-17 (табл. 2).

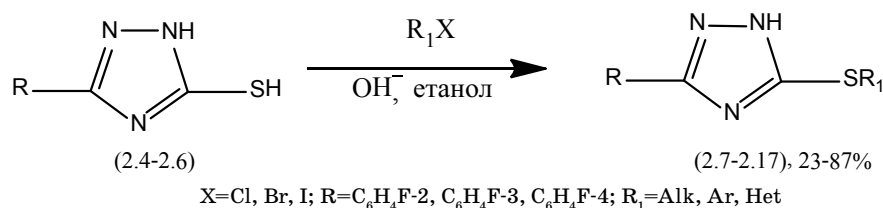
Синтезовані сполуки 7-17 являють собою білу (7, 8, 15-17), жовту (10), помаранчеву (11-14) або коричневу (9) кристалічну речовину мало розчинну в воді, розчинну в органічних розчинниках. Для аналізу 3-алкіл- (арил-, гетерил-)тіо-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазоли (8, 9, 13-15, 17) очищені кристалізацією із пропанолу чи ізопропанолу, сполуки (11, 12, 16) перекристалізовані з ацетатної кислоти, речовини (7, 10) – із суміші ДМФА-вода 1:1.

Таблиця 1

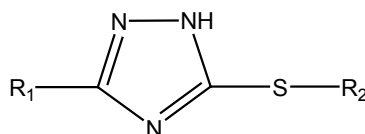
**КВАНТОВО-ХІМІЧНІ РОЗРАХУНКИ МОЛЕКУЛ 5-(4-ФТОРФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ (4), 5-(3-ФТОРФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ (5) ТА 5-(2-ФТОРФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ (6)**



Атом	Атомний заряд		
	Сполука 4	Сполука 5	Сполука 6
[C(1)]	0,199	0,202	0,201
[N(2)]	0,345	0,363	0,350
[N(3)]	-0,371	-0,347	-0,362
[C(4)]	0,178	0,173	0,179
[N(5)]	0,192	0,194	0,187
[C(6)]	-0,002	0,060	-0,034
[C(7)]	-0,077	-0,153	-0,093
[C(8)]	-0,068	-0,021	-0,097
[C(9)]	-0,135	-0,186	-0,073
[C(10)]	0,347	0,380	-0,150
[C(11)]	-0,134	-0,202	0,356
[F(12)]	-0,116	-0,107	-0,071
[S(13)]	-0,641	-0,636	-1,234



**Рис. 2.** Алкілювання 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів

**ФІЗИКО-ХІМІЧНІ КОНСТАНТИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ЕЛЕМЕНТНОГО СКЛАДУ  
3-АЛКІЛ-(АРИЛ-, ГЕТЕРИЛ-)ТІО-5-(2-, 3-, 4-ФТОРФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛІВ (7-20)**


№ сполук	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	Знайдено, %			Обчислено, %		
						С	Н	N	С	Н	N
7	2-фторфеніл	і-пропіл	78-80	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> S	97	55,43	5,13	17,70	55,68	5,10	17,71
8	2-фторфеніл	пентил	68-70	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> S	76	58,77	6,13	15,90	58,84	6,08	15,84
9	2-фторфеніл	2-нітрофеніл	82-84	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> SF	77	55,18	2,82	17,79	55,16	2,87	17,71
10	2-фторфеніл	2-піридил	120-122	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> SF	88	57,31	3,32	20,58	57,34	3,33	20,58
11	3-фторфеніл	і-пропіл	99-101	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> S	97	55,62	5,14	17,72	55,68	5,10	17,71
12	3-фторфеніл	пентил	83-85	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> S	76	58,80	6,05	15,87	58,84	6,08	15,84
13	3-фторфеніл	2-нітрофеніл	103-105	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> SF	81	53,07	2,93	17,70	53,16	2,87	17,71
14	3-фторфеніл	2-піридил	107-109	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> SF	88	57,31	3,29	20,62	57,34	3,33	20,58
15	4-фторфеніл	і-пропіл	77-79	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> FN <sub>3</sub> S	97	55,63	5,08	17,75	55,68	5,10	17,71
16	4-фторфеніл	пентил	76-78	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> FN <sub>3</sub> S	76	58,78	6,05	15,89	58,84	6,08	15,84
17	4-фторфеніл	2-піридил	58-60	C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub> SF	88	55,43	5,13	17,70	55,68	5,10	17,71

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА**

Хімічні назви сполук наведено згідно номенклатури IUPAC (1979 рік) і рекомендацій IUPAC (1993 рік).

Вивчення деяких фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук проводили згідно методів, які наведені у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температуру плавлення визначили капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М).

Елементний склад нових сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (стандарт – сульфаніламід).

Вимірювання ультрафіолетових спектрів проводилось за допомогою прилада SPECORD 200-222U214 в кварцових кюветках з товщиною робочого шару в 1 см. У всіх випадках використовувалися розчинники, які мали аналітичну кваліфікацію «хімічно чисті».

ІЧ-спектри записувались у таблетках калію броміду (концентрація речовини 1 %) на спектрофотометрі Specord M-80 в області 4000-500 см<sup>-1</sup> (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – τ=3 с, час сканування 33 хв). Таблетки готували спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки, з наступним пресуванням.

Розрахунки електронних структур молекул проводили напівемпіричним методом AM<sub>1</sub> (MORAC 2000) з повною оптимізацією геометричної будови молекули для одержання значень енергій молекулярних орбіталей з використанням програми Nuser Chem® 6.0.

Хроматографію у тонкому шарі сорбенту проводили на пластинках силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 (алюм. підкл. 20x20) (Махерей-Нагель), або силікагель 60 ALUGRAMSill G\UV254 (алюм. підкл. 10x20) (Махерей-Нагель)

**2-Фторбензоіл-1-гідразинокарботіоамід (1)**

До розчину 0,154 кг (1 моль) гідразиду 2-фторбензойної кислоти в 300 мл концентрованої хлоридної кислоти додають 0,194 кг (2 моль) калій тіоціанату, суміш кип'ятять 5 годин, охолоджують, нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату до нейтрального середовища, осад відфільтровують. Отримують 193, 83 г (91 %) 2-фторбензоіл-1-гідразинокарботіоаміду.

Біла кристалічна речовина з t<sub>пл.</sub> = 207-209 °С (із диметилформаміду), важко розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 45,07; Н 3,72; N 20,17; S 15,16. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>OS.

Обчислено, %: С 45,06; Н 3,78; N 19,71; S 15,04.

**3-Фторбензоіл-1-гідразинокарботіоамід (2)**

До розчину 0,154 кг (1 моль) гідразиду 3-фторбензойної кислоти в 300 мл концентрованої хлоридної кислоти додають 0,194 кг (2 моль) калій тіоціанату, суміш кип'ятять 5 годин, охолоджують, нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату до нейтрального середовища, осад відфільтровують. Отримують 202,35 г (95 %) 3-фторбензоіл-1-гідразинокарботіоаміду.

Біла кристалічна речовина з t<sub>пл.</sub> = 230 °С (із диметилформаміду), важко розчинна у воді, роз-

чинна в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 45,02; Н 3,67; N 19,77; S 15,09.  
C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>OS.

Обчислено, %: С 45,06; Н 3,78; N 19,71; S 15,04.

**4-Фторбензоїл-1-гідразинокарботіоамід (3)**

До розчину 0,154 кг (1 моль) гідразиду 4-фторбензойної кислоти в 300 мл концентрованої хлоридної кислоти додають 0,194 кг (2 моль) калій тіоціанату, суміш кип'ять 5 годин, охолоджують, нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату до нейтрального середовища, осад відфільтровують. Отримують 0,202 кг (94,8 %) 4-фторбензоїл-1-гідразинокарботіоаміду.

Жовта кристалічна речовина з  $t_{пл.} = 219-221\text{ }^{\circ}\text{C}$  (із диметилформаміду), важко розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів і карбонатів лужних металів, органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 45,14; Н 3,72; N 19,82; S 15,00.  
C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>3</sub>OS.

Обчислено, %: С 45,06; Н 3,78; N 19,71; S 15,04.

**5-(2-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (4)**

В дволітрову колбу завантажують 0,213 кг (1 моль) 2-фторбензоїл-1-гідразинокарботіоаміду (1), 0,039 кг (0,465 моль) натрію гідрокарбонату і 1 кг води очищеної. Суміш кип'ять 1 годину, нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осад відфільтровують. Вихід 5-(2-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону складає 0,193 кг (98,9 %). Біла кристалічна речовина з  $t_{пл.} = 190-194\text{ }^{\circ}\text{C}$  (із диметилформаміду), важко розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів, органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 49,28; Н 3,04; N 21,54; S 16,39.  
C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>S.

Обчислено, %: С 49,22; Н 3,10; N 21,52; S 16,43.

**5-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (5)**

В дволітрову колбу завантажують 0,213 кг (1 моль) 3-фторбензоїл-1-гідразинокарботіоаміду (2), 0,039 кг (0,465 моль) натрій гідрокарбонату і 1 кг води очищеної. Суміш кип'ять 1 годину, нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осад відфільтровують. Вихід 5-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону складає 0,187 кг (95,9 %). Біла кристалічна речовина з  $t_{пл.} = 156-158\text{ }^{\circ}\text{C}$  (із пропанолу), важко розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів, органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 49,31; Н 3,12; N 21,49; S 16,39.  
C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>S.

Обчислено, %: С 49,22; Н 3,10; N 21,52; S 16,43.

**5-(4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіон (6)**

В дволітрову колбу завантажують 0,213 кг (1 моль) 4-фторбензоїл-1-гідразинокарботіоаміду (2.3), 0,039 кг (0,465 моль) натрій гідрокарбонату і 1 кг води очищеної. Суміш кип'ять 1 годину,

нейтралізують 0,8 кг концентрованої ацетатної кислоти, охолоджують, осад відфільтровують. Вихід 5-(4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону складає 0,190 кг (97,4 %). Біла кристалічна речовина з  $t_{пл.} = 193-195\text{ }^{\circ}\text{C}$  (із диметилформаміду), важко розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів, органічних розчинниках.

Знайдено, %: С 49,30; Н 3,14; N 21,63; S 16,52.  
C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>FN<sub>3</sub>S.

Обчислено, %: С 49,22; Н 3,10; N 21,52; S 16,43.

**5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолі (7, 8, 11, 12, 15, 16, табл. 2)**

До розчину 0,02 моль калій гідроксиду в 30 мл етанолу додають 0,02 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (4-6) та 0,02 моль перегнаного галогеналкану (ізопропілїодид, пентилбромід). Суміш кип'ять 3 години до рН=7, фільтрують, розчинник випаровують.

**5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-3-(2-нітрофеніл)тіо-1,2,4-тріазолі (9, 13, табл. 2).**

До розчину 0,02 моль калій гідроксиду в 30 мл етанолу додають 0,02 моль відповідного 5-(2-, 3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (4, 5) та 0,02 моль перекристалізованого 2-нітрохлорбензолу. Суміш кип'ять 3 години до рН=7, фільтрують, розчинник випаровують.

**5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-3-(2-піридил)тіо-1,2,4-тріазолі (10, 14, 17, табл. 2).**

До розчину 0,02 моль калій гідроксиду в 30 мл етанолу додають 0,02 моль відповідного 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіону (4-6) та 0,02 моль перекристалізованого 2-хлорпіридину. Суміш кип'ять 3 години до рН=7, фільтрують, розчинник випаровують.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Будова отриманих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу і спектрально. В ІЧ-спектрах сполук 4-6 виявлено чіткі смуги коливань NH-груп в межах 3420-3350  $\text{cm}^{-1}$ , C=N-груп в межах 1610-1550  $\text{cm}^{-1}$ , груп Ar-F в межах 1100-1050  $\text{cm}^{-1}$ , інтенсивні смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1515-1480  $\text{cm}^{-1}$ , а також інтенсивних смуг за 2350-2300  $\text{cm}^{-1}$ , що можуть спричинятися SH-групами [3, 9].

В ІЧ-спектрах 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-3-алкіл-, (арил-, гетерил-)тіо-1,2,4-тріазолів наявні смуги поглинання C=N-груп в межах 1650-1600  $\text{cm}^{-1}$  та груп NH-груп в межах 3370-3250  $\text{cm}^{-1}$ , а також інтенсивні смуги поглинання ароматичного кільця в межах 1515-1580  $\text{cm}^{-1}$  та груп Ar-F в межах 1100-1030  $\text{cm}^{-1}$ . На відміну від ІЧ-спектрів вихідних речовин 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів (4-6) ІЧ-спектри їх S-заміщених 2.7-2.17 мають смуги поглинання при 2975-2950  $\text{cm}^{-1}$

і 1250–1175  $\text{cm}^{-1}$ , що може свідчити про наявність відповідно метильних або метиленових радикалів, в межах 2400-2370  $\text{cm}^{-1}$  відсутні смуги, що вміють спричинятися SH-групами [3, 9].

Проводиться вивчення антиоксидантної, актопротекторної, анальгетичної та протизапальної активності отриманих речовин.

### ВИСНОВКИ

Проведено синтез ряду нових 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів для яких спрогнозовано проходження подальших реакцій електрофільної атаки та на їх основі отримані невідомі до сьогодні 3-алкіл(арил-, гетерил-)тіо-5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-тріазоли. Будову отриманих речовин підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Проводиться вивчення фармакологічної активності отриманих речовин. При цьому виявлені речовини з високими показниками актопротекторної та протизапальної активності.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Анальгетична активність тіопохідних 5-R-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-тріазол-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Кшиш [та ін.] // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 19-23.
2. Вивчення гіпоглікемічної активності похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло, І. М. Білай, Р. О. Щербина [та ін.] // Фармац. журн. – 2011. – № 1. – С. 74-78.
3. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР-и МАСС-спектроскопии в органической химии / Л. А. Казицына. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. – 236 с.
4. Каплаушенко А. Г. Синтез, перетворення і біологічна активність у ряду 5-[2-, (3-, 4-)-нітрофеніл]-2,4-дигідро-1,2,4-тріазоліл-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко, Є. Г. Кшиш, О. І. Панасенко // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 98-100.
5. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д-ра фармац. наук / Кныш Е. Г. – Х., 1987. – 350 с.
6. Пат. на корисну модель № 37927 Україна, МПК 2006 C07D 231/00 C07D 249/00 A61K 31/41. Морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє антиоксидантну і детоксикуючу активності / А. Г. Каплаушенко, В. Д. Лукьянчук, О. І. Панасенко [та ін.]; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – № у 2008 09816; заявл. 28.07.08; опубл. 10.12.08, Бюл. № 23.
7. 7-Chloro-1,5-dihydro-8-(1,2,4-triazol-4yl)-4-oxo-1,2,4-triazolo[1,5-a]quinoxaline-2-carboxylates as novel highly selective AMPA receptor antagonists / D. Calarsi, V. Colotta, F. Varano [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, № 21. – P. 3824-3826.
8. Bon V.V. [Cu<sub>3</sub>(C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>OS)<sub>3</sub> (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>OS)]SO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O, a Trinuclear Heteroleptic Copper (II) Complex with N-Allyl-N'-Salicylideneethiosemicarbazone and its Cyclization Product: Synthesis and X-Ray Diffraction Study / V.V. Bon, S. I. Orsyk, V. I. Pekhnyo // Russian J. of Coordination Chemistry. – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 149-152.
9. Deohate P.P. Synthesis, characterization and antimicrobial study of substituted bis[1,3,4]-oxadiazoline, bis-[1,3,4]-triazole and bis-[1,2,4]-triazole derivatives / P.P. Deohate, B.N. Berad // J. Indian. Chem. Soc. – 2008. – Vol. 85, № 11. – P. 1153-1158.

**УДК 547.791/792.02.057:615.015.4**

**А. А. Бигдан, А. Г. Каплаушенко, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш**

**ПОЛУЧЕНИЕ РЯДА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ 5-(2-, 3-, 4-ФТОРФЕНИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОНОВ**

Получен ряд новых 5-(2-, 3-, 4-фторфенил)-1,2,4-триазол-3-тионов для которых спрогнозировано прохождение дальнейших реакций электрофильной атаки и проведено получение неизвестных до сегодняшнего дня 3-алкил(арил-, гетерил-)тио-5-(2-, 3-, 4-фторфенил)-1,2,4-триазолов. Строение полученных соединений подтверждено комплексом современных физико-химических методов анализа. Проводится изучение фармакологической активности полученных соединений.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазолы; синтез; преобразования; биологическая активность

**UDC 547.791/792.02.057:615.015.4**

**O. A. Bigdan, A. G. Kaplaushenko, O. I. Panasenko, Y. G. Knish**

**OBTAINING A NUMBER OF POTENTIAL PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS BASED ON 5-(2-, 3-, 4-FLUOROPHENYL)-1,2,4-TRIAZOLES-3-THIONES**

A number of new 5-(2-, 3-, 4-fluorophenyl)-1,2,4-triazoles-3-thiones is obtained, further reactions of electrophilic attack for this compounds is predicted, the unknown until now 3-alkyl (aryl, heteryl-) thio-5-(2-, 3-, 4-fluorophenyl)-1,2,4-triazoles are synthesized. The structure of the obtained compounds is proved by the complex of modern physico-chemical methods of analysis. The pharmacological activity of the obtained compounds is studied now.

**Keywords:** 1,2,4-triazoles, synthesis, transformation, biological activity

*Адреса для листування:*

69121 м. Запоріжжя, вул. Зернова 30, кв. 6

Тел. (061) 233-61-97

E-mail: kaplaushenko@ukr.net

Надійшла до редакції:

28.08.2011