



Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти

Є. С. Пругло

Запорізький державний медичний університет, Україна

На сучасному етапі розвитку науки перед ученими постає багато питань у сфері медицини та фармації. Одне з найважливіших – дослідження та пошук нових шляхів синтезу високоефективних і малотоксичних речовин. Особливу зацікавленість викликають похідні 1,2,4-тріазолу. На їх основі створено лікарські препарати, що широко застосовуються в медицині.

Мета роботи – синтез і дослідження властивостей солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти.

Методи та результати. Як вихідні речовини обрали 2-бромбензойну кислоту, з якої через низку послідовних стадій отримали 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіо)оцтову кислоту. Реакцією нейтралізації отримали солі з органічними та неорганічними основами. Дослідили фізико-хімічні властивості отриманих сполук. Будова речовин підтверджена за допомогою елементного аналізу на приладі Elementar Vario L cube (CHNS), ІЧ-спектри (4000–400 см⁻¹) знято на модулі ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR. ¹H ЯМР спектри сполук записані за допомогою спектрометра Varian Mercury VX 200 (розчинник – ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – тетраметилсилан). Утворення солей підтверджено сигналами відповідних протонів амінів. Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на приладі LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System, спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI).

Висновки. Взаємодією отриманого тіону з кислотою монохлорацетатною у водному розчині подвійної кількості луку з наступною нейтралізацією отримали відповідну карбонову кислоту. Підтверджено, що найбільші виходи солей як продуктів реакції спостерігали при використанні як розчинника води, котру надалі замінювали на ацетон. Встановили оптимальні умови отримання солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти з неорганічними та органічними основами.

Синтез и исследование физико-химических свойств солей 2-(5-(2-бромфенил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты

Е. С. Пругло

На современном этапе развития науки перед учеными возникает много вопросов в сфере медицины и фармации. Одним из важнейших среди них является исследование и поиск новых путей синтеза высокоэффективных и малотоксичных веществ. Особый интерес вызывают производные 1,2,4-триазола. На их основе созданы лекарственные препараты, которые широко применяются в медицине.

Цель работы – синтез и исследование свойств солей 2-(5-(2-бромфенил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты.

Методы и результаты. В качестве исходного вещества использовали 2-бромбензойную кислоту, из которой через ряд последовательных стадий получен 5-(2-бромфенил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тион. Реакцией нейтрализации получены соли с органическими и неорганическими основаниями. Исследованы физико-химические свойства полученных соединений. Строение веществ подтверждено с помощью элементного анализа на приборе Elementar Vario L cube (CHNS), ИК-спектры (4000–400 см⁻¹) сняты на модуле ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR. ¹H ЯМР спектры соединений записаны с помощью спектрометра Varian Mercury VX 200 (растворитель – ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – тетраметилсилан). Образование солей подтверждено сигналами соответствующих протонированных аминов. Хромато-мас-спектральные исследования проводили на приборе LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System, способ ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI).

Выводы. Взаимодействием полученного тиола с кислотой монохлорацетатной в водном растворе удвоенного количества щелочи с последующей нейтрализацией получена соответствующая карбоновая кислота. Подтверждено, что наибольшие выходы солей как продуктов реакции наблюдали при использовании в качестве растворителя воды, с последующей ее заменой на ацетон. Установлены оптимальные условия получения солей 2-(5-(2-бромфенил)-4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-илтио)уксусной кислоты с неорганическими и органическими основаниями.

Ключевые слова: 2-бромфенил, 1,2,4-триазол, физико-химические свойства, синтез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 12–16

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123588>

УДК: 547.292/79.057.03/04-047.37
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123588

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 12–16

Ключові слова: 2-бромфенілпохідні, 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості, синтез.

E-mail: pruglo@i.ua

Надійшла до редакції: 09.01.2018 // Після доопрацювання: 12.01.2018 // Прийнято до друку: 15.01.2018

Synthesis and research of the physical-chemical properties of 5-((2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid salts

Ye. S. Pruglo

At this stage of the development of modern science the scientists get a lot of questions in the field of medicine and pharmacy, and one of the most important among them is the study and search of new ways of synthesis of high-performance and low-toxic substances. Special attention is paid to 1,2,4-triazole and xanthine. On their basis some medical drugs were made, which are widely used in medicine.

The aim of this work was the synthesis and study of properties of salts of 5-((2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid.

Methods and results. As starting material theophylline was selected. Through a number of stages 5-((2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thion) was obtained. By the reaction of neutralization the salts with organic and inorganic bases were obtained. The physical-chemical properties of the compounds were determined. The structure of the substances was confirmed by elemental analysis on an Elementar Vario L cube (CHNS) instrument; IR spectra ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) were taken on the ALPHA-T modules of the Bruker ALPHA FT-IR spectrometer. The ^1H NMR spectra of the compounds were recorded using a Varian Mercury VX 200 spectrometer (solvent – DMSO- d_6 , internal standard: tetramethylsilane). The formation of salts was confirmed by the signals of the corresponding protonated amines. Chromato-mass spectral studies were carried out on the LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System, ionization method – chemical ionization at atmospheric pressure (APCI).

Conclusions. The interaction of the resulting thiol with monochloroacetic acid in aqueous solution with double quantity of alkali and subsequent neutralization leads to corresponding carboxylic acid obtaining. It was confirmed that the greatest outputs of salts as the reaction products were observed when using water as the solvent with the subsequent replacement of acetone. The optimum conditions of obtaining salts of 5-((2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acid with inorganic and organic bases were determined.

Key words: 2-bromophenyl, 1,2,4-triazole, physico-chemical properties, synthesis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 12–16

Нові досягнення синтезу хімічних речовин забезпечує доступ до широкого спектра функціональних гетероциклічних сполук, що мають вирішальне значення для фармацевтичної хімії, оскільки вона забезпечує можливість вирішення проблеми пошуку доступних лікарських засобів [1].

Раніше показано, що при пошуку нових лікарських засобів найчастіше застосовують реакцію утворення амідного зв'язку [2].

Хімія 1,2,4-тріазолу та їх конденсованих гетероциклічних похідних привертає значну увагу в останні кілька десятиліть завдяки синтетичній та ефективній біологічній значущості. Сполуки 1,2,4-тріазолу характеризуються важливими фармакологічними властивостями: протизапальною, анксиолітичною, протимікробною, протигрибовою, а також є стимуляторами ЦНС [3].

Відома важлива група сполук похідних 1,2,4-тріазолу, що містять у своєму складі атом сульфуру та проявляють протиракову, протитуберкульозну [4], сечогінну [5], антибактеріальну [6], протигрибову [7], антимікобактеріальну [8], гіполікемічну активність [9].

Мета роботи

Синтез і дослідження властивостей солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти.

Матеріали і методи дослідження

Як вихідні речовини обрали 2-бромбензойну кислоту, з якої через низку послідовних стадій отримали 5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіон [10–12].

Фізико-хімічні властивості отриманих сполук дослідили за методами, які наведені у Державній Фармакопеї України. Температуру плавлення визначали відкритим

капілярним способом на приладі ПТП (М). Будова речовин підтверджена за допомогою елементного аналізу на приладі ElementarVario L cube (CHNS), ІЧ-спектри ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) зняті на модулі ALPHA-T спектрометра Bruker ALPHA FT-IR. ^1H ЯМР спектри сполук записані за допомогою спектрометра «Varian Mercury VX 200» (розчинник – ДМСО- d_6 , внутрішній стандарт – тетраметилсилан). Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на приладі LC MS: Agilent 1260 Infinity HPLC System, спосіб іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI).

Результати та їх обговорення

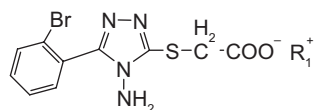
^1H ЯМР спектр синтезованої кислоти характеризується сигналами протона карбоксильної групи, який резонує у вигляді уширеного синглету при 11,6 м.ч.

ІЧ-спектр отриманої кислоти включає смуги валентних коливань асоційованих ОН-зв'язків при 2880 cm^{-1} і при 2937 cm^{-1} , CH_2 -групи при 2820 cm^{-1} , COOH -групи при 1706 cm^{-1} . Фрагмент С-S фіксується у вигляді смуги валентних коливань при 756 cm^{-1} .

Утворення солей підтверджено сигналами відповідних протонуваних амінів. Наприклад, ^1H ЯМР спектр бензиламонієвої солі характеризується синглетом NCH_2 -групи при 3,87 м.ч. і мультиплетом C_6H_5 -групи при 7,38–7,41 м.ч. Морфолінієва сіль характеризується сукупністю сигналів протонуваного морфоліну у вигляді двох мультиплетів при 3,35 м.ч. та 3,86 м.ч. і синглету при 9,05 м.ч. Піперазиній катіон описується наявністю синглетів протонів при 2,76 м.ч. і 3,44 м.ч. Піперидинієва сіль характеризується сигналами протонів цієї органічної основи у вигляді мультиплету при 1,55 м.ч. і при 2,70 м.ч. і синглету при 7,08 м.ч.

В ІЧ-спектрах солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти спостері-

Таблиця 1. Фізико-хімічні властивості синтезованих речовин



№ сполуки	R ₁	T _{пл.} , °C	Вихід, %	Брутто-формула	Знайдено, %				Розраховано, %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
1	H ⁺	109-110	74	C ₁₀ H ₉ BrN ₄ O ₂ S	36,48	2,76	17,03	9,72	36,49	2,76	17,02	9,74
2	Na ⁺	245-248	85	C ₁₀ H ₈ BrN ₄ NaO ₂ S	34,15	2,29	15,98	9,14	34,20	2,30	15,96	9,13
3	K ⁺	168-170	76	C ₁₀ H ₈ BrN ₄ KO ₂ S	32,76	2,19	15,24	8,74	32,70	2,20	15,26	8,73
4	½Mg ²⁺	150-152	70	C ₂₀ H ₁₆ Br ₂ MgN ₈ O ₄ S ₂	35,31	2,38	16,45	9,39	35,29	2,37	16,46	9,40
5	C ₆ H ₅ -CH ₂ -NH ₃ ⁺	166-168	69	C ₁₇ H ₁₈ BrN ₅ O ₂ S	46,78	4,17	16,03	7,36	46,80	4,16	16,05	7,35
6	H ₃ N ⁺ -CH ₃	193-195	84	C ₁₁ H ₁₄ BrN ₅ O ₂ S	36,74	3,91	19,42	8,89	36,68	3,92	19,44	8,90
7	HN ⁺ (C ₂ H ₄ OH) ₃	172-175	86	C ₁₆ H ₂₄ BrN ₅ O ₅ S	40,22	5,05	14,61	6,71	40,17	5,06	14,64	6,70
8	морфоліній	199-201	89	C ₁₄ H ₁₈ BrN ₅ O ₃ S	40,33	4,35	16,85	7,71	40,39	4,36	16,82	7,70
9	піперидиній	169-171	89	C ₁₅ H ₂₀ BrN ₅ O ₂ S	43,49	4,86	16,86	7,75	43,48	4,87	16,90	7,74
10	NH ₄ ⁺	149-151	92	C ₁₀ H ₁₂ BrN ₅ O ₂ S	34,77	3,48	20,19	9,24	34,69	3,49	20,19	9,26
11	піперазиній	178-180	87	C ₁₄ H ₁₉ BrN ₆ O ₂ S	40,43	4,62	20,21	7,71	40,49	4,61	20,24	7,72

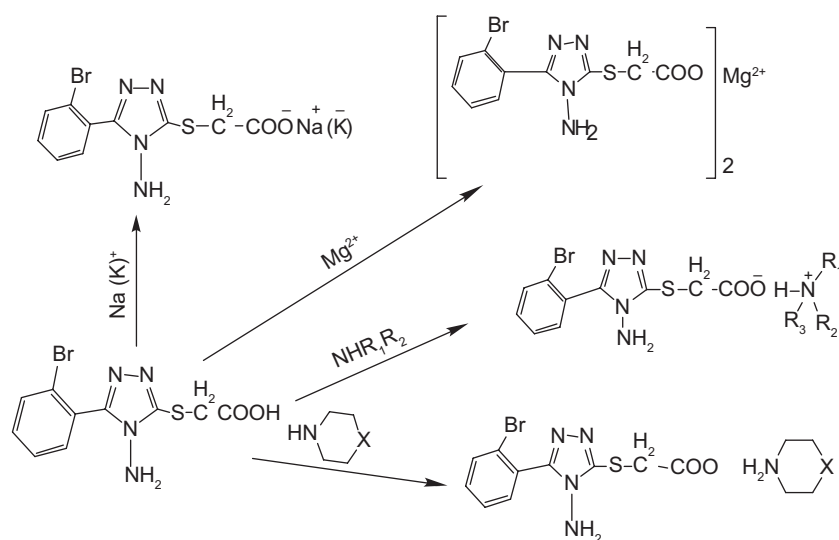


Рис. 1. Схема синтезу солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти.

гають відсутність смуг поглинання валентних коливань ОН-зв'язку та наявність трьох смуг валентних коливань в області 1740–1660 см⁻¹. Для солей органічних основ спостерігають широкі смуги поглинання первинних і вторинних амінів в області 3050–2900 см⁻¹ або 2710–2250 см⁻¹ і деформаційні коливання в області 1610–1565 см⁻¹.

Експериментальна частина

2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота (1). До розчину 0,1 моль NaOH у 100 мл ДМФА додають 0,1 моль відповідного 5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону і 0,1 моль монохлорацетатної кислоти. Розчин кип'ятять до кислого середовища (5 год), відфільтровують, додають 100 мл води та залишають на 24 год. Осад продукту реакції

відфільтровують і висушують. Біла кристалічна речовина мало розчинна у воді, розчинна в розчинах лугів і карбонатів лужних металів і в органічних розчинниках. Для аналізу 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатна кислота очищена перекристалізацією з суміші диметилформамід:вода (4:1).

Натрієва та калієва солі 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (2,3). Суміш 0,01 моль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти і 0,01 моль натрій чи калій гідроксиду у 30 мл води випаровують на водяній бані. Білі кристалічні речовини розчинні у воді, мало розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу солі очищені перекристалізацією із суміші вода:ацетон (1:3).

Піперидинієва, морфолінієва та піперазинієва солі 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (8,9,11). До 0,01 моль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти у 30 мл і-пропанолу додають 0,01 моль піперидину (8), морфоліну (9) або піперазину (11) і нагрівають до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат залишають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Отримують кристалічні сполуки білого кольору, легкорозчинні у воді, складнорозчинні у хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з і-пропанолу.

Магнієва сіль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (4). Суміш 0,02 моль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (1) і 0,01 моль магній оксиду кип'яють до повного розчинення осаду, фільтрують, фільтрат охолоджують, осад відфільтровують і кристалізують із води. Біла кристалічна речовина розчинна у воді при нагріванні, мало розчинна в органічних розчинниках.

Метиламонієва (6), бензиламонієва (5) та трибутиламонієва (7) солі 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти. До 0,01 моль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти у 30 мл і-пропанолу додають 0,01 моль метиламіну (6), бензиламіну (5) або трибутиламіну (7) та нагрівають до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат залишають при кімнатній температурі до випаровування розчинника. Отримують кристалічні сполуки білого (5,6) і сірого (7) кольорів, легкорозчинні у воді, складнорозчинні у хлороформі. Для аналізу сполуки перекристалізовані з ацетону.

Амонійна сіль 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти (11). До 0,01 моль відповідної 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти додають 50 мл 25 % розчину амоніаку та перемішують до розчинення. Розчин фільтрують, фільтрат випаровують. Отримують кристалічну сполуку білого кольору, легкорозчинну у воді, складнорозчинну у хлороформі. Для аналізу сполуку перекристалізували з і-пропанолу.

Висновки

1. Взаємодією отриманого тіону з кислотою монохлорацетатною у водному розчині подвійної кількості луку з наступною нейтралізацією отримали відповідну карбонову кислоту. Дослідили загальні фізико-хімічні властивості сполук, що одержали.

2. Встановили оптимальні умови отримання солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти з неорганічними та органічними основами. Доведено, що найбільші виходи продуктів реакції спостерігали при використанні як розчинника води, котру надалі замінювали на ацетон.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Пругло Є. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Пругло Е. С., канд. фарм. наук, доцент каф. клинической фармации, фармакотерапии и УЭФ ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Pruglo Ye. S., PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Management and MFE FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery / A.P. Taylor, R.P. Robinson, Y.M. Fobian, et al. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2016. – Vol. 14(28). – P. 6611–6637.
- [2] Brown D.G. Analysis of past and present synthetic methodologies on medicinal chemistry: where have all the new reactions gone? / D.G. Brown, J. Bostrom // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 59. – P. 4443.
- [3] Synthesis of New S-alkylated-3-mercapto-1,2,4-triazole Derivatives Bearing Cyclic Amine Moiety as Potent Anticancer Agents / M.S.R. Murty, Kesur R. Ram, Rayudu Venkateswara Rao et al. // *Letters in Drug Design & Discovery*. – 2012. – Vol. 9. – P. 276–281.
- [4] Mir I. Antituberculosis agents-I: -[5-(2-furyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio]acetylhydrazide and related compounds / I. Mir, M.T. Siddiqui, A. Comrie // *Tetrahedron*. – 1970. – Vol. 26. – P. 5235–5238.
- [5] Yale H.L. Substituted s-triazoles and related compounds / H.L. Yale, J.J. Piala // *J. Med. Chem.* – 1966. – Vol. 9. – P. 42–46.
- [6] Burch H.A. Nitrofuryl heterocycles. III. 3-Alkyl-5-(5-nitro-2-furyl)-1,2,4-triazoles and intermediates / H.A. Burch, W.O. Smith // *J. Med. Chem.* – 1966. – Vol. 9. – P. 405–408.
- [7] 5-(4-Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: synthesis and antibacterial and antifungal activities / S. Rollas, N. Kalyoncuoglu, D. Sur-Altiner, et al. // *Pharmazie*. – 1993. – Vol. 48. – P. 308–309.
- [8] Studies of pyrazine derivatives. XXI. Synthesis and tuberculostatic activity of 4-aryl-1-pyrazinoylthiosemicarbazides and the products of their cyclization to 1,2,4-triazole-3-thione derivatives / W. Rudnicka, H. Foks, M. Janowiec, Z. Zwolska-Kwiek // *Acta Pol. Pharm.* – 1986. – Vol. 43. – P. 523–528.
- [9] 4-Alkyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as hypoglycemic agents / M.Y. Mhasalkar, M.H. Shah, S.T. Nikam // *J. Med. Chem.* – 1970. – Vol. 13. – P. 672–674.
- [10] Eweiss N.F. Synthesis of heterocycles. Part VI. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives / N.F. Eweiss, A.A. Bahajaj, E.A. Elsherbini // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1986. – Vol. 23. – №5. – P. 1451–1458.
- [11] Synthesis and Biological Evaluation of Kojic Acid Derivatives Containing 1,2,4-triazole as Potent Tyrosinase Inhibitors / W. Xie, J. Zhang, X. Ma, et al. // *Chemical Biology and Drug Design*. – 2015. – Vol. 86. – №5. – P. 1087–1092.
- [12] Design, synthesis, and urease inhibition studies of a series of 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones / Khan Mahmood-Ul-Hassan, Akhtar Tashfeen, Yasin Khawaja A., et al. // *Zeitschrift fur Naturforschung – Section B Journal of Chemical Sciences*. – 2010. – Vol. 65. – №2. – P. 178–184.

References

- [1] Taylor, A. P., Robinson, R. P., Fobian, Y. M., Blakemore, D. C., Jones, L. H., & Fadeyi, O. (2016) Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(28), 6611–6637. doi: 10.1039/c6ob00936k.
- [2] Brown, D. G., & Bostrom, J. (2016) Analysis of past and present synthetic methodologies on medicinal chemistry: where have all the new reactions gone? *J. Med. Chem.*, 59, 4443. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01409.

- [3] Murty, M. S.R., Kesur, R. Ram, Rayudu, Venkateswara Rao, Yadav, J. S., Janapal, Venkateswara Rao, Pamanji, R., & Velatoo-ru, L. R. (2012) Synthesis of New S-alkylated-3-mercapto-1,2,4-triazole Derivatives Bearing Cyclic Amine Moiety as Potent Anticancer Agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 9, 276–281. doi :10.2174/157018012799129882.
- [4] Mir, I., Siddiqui, M. T., & Comrie, A. (1970) Antituberculosis agents-I: -[5- (2-furyl)- 1,2,4-triazol-3-ylthio] acethydrazide and related compounds. *Tetrahedron*, 26, 5235–5238. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)98732-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)98732-0).
- [5] Yale, H. L., & Piala, J. J. (1966) Substituted s-triazoles and related compounds. *J. Med. Chem.*, 9, 42–46. doi: 10.1021/jm00319a010.
- [6] Burch, H. A., & Smith, W. O. (1966) Nitrofuryl heterocycles. III. 3-Alkyl-5- (5-nitro-2-furyl)-1,2,4-triazoles and intermediates. *J. Med. Chem.*, 9, 405–408. doi: 10.1021/jm00321a033.
- [7] Rollas, S., Kalyoncuoglu, N., Sur-Altiner, D., & Yegenoglu, Y. (1993) 5-(4- Aminophenyl)-4-substituted-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones: synthesis and antibacterial and antifungal activities. *Pharmazie*, 48, 308–309.
- [8] Rudnicka, W., Foks, H., Janowiec, M., & Zwolska-Kwiek, Z. (1986) Studies of pyrazine derivatives. XXI. Synthesis and tuberculostatic activity of 4-aryl-1-pyrazinoylthiosemicarbazides and the products of their cyclization to 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. *Acta Pol. Pharm.*, 43, 523–528.
- [9] Mhasalkar, M. Y., Shah, M. H., Nikam, S. T., Anantanarayanan, K. G., & Deliwala, C. V. (1970) 4-Alkyl-5-aryl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as hypoglycemic agents. *J. Med. Chem.*, 13, 672–674. doi: 10.1021/jm00298a021.
- [10] Eweiss, N. F., Bahajaj, A. A., & Elsherbini, E. A. (1986) Synthesis of heterocycles. Part VI. Synthesis and antimicrobial activity of some 4-amino-5-aryl-1,2,4-triazole-3-thiones and their derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 23(5), 1451–1458. doi: 10.1002/jhet.5570230540.
- [11] Xie, W., Zhang, J., Ma, X., Yang, W., Zhou, Y., Tang, X., et al. (2015) Synthesis and Biological Evaluation of Kojic Acid Derivatives Containing 1,2,4-triazole as Potent Tyrosinase Inhibitors. *Chemical Biology and Drug Design*, 86(5), 1087–1092. doi: 10.1111/cbdd.12577.
- [12] Khan, Mahmood-Ul-Hassan, Akhtar, Tashfeen, Yasin, Khawaja, A., Al-Masoudi, Najim, A., Jones, Peter, G., & Hameed, Shahid (2010) Design, synthesis, and urease inhibition studies of a series of 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. *Zeitschrift fur Naturforschung – Section B Journal of Chemical Sciences*, 65(2), 178–184.