



Synthesis and properties of some S-derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione

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

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

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

Studies in the field of chemistry and pharmacology of derivatives of thiadiazole and 1,2,4-triazole are promising and relevant, which is associated with significant success in creating new drugs based on them. The combination of these heterocycles in one molecule makes it possible to increase the probability of detecting substances with a certain type of biological activity among the synthesized compounds.

The aim of the work was to optimize the synthesis and study of the properties of S-alkyl derivatives of 5-R-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione, containing a thiadiazole fragment in their structure, as well as the prediction of possible biological activity to rating the prospects of further studies *in vivo* and *in vitro*.

Materials and methods. As a key starting reagent, 3-amino-1-phenylthiourea was used. Using the reaction between the starting reagent and carbon disulfide in DMF, thion was obtained, which was further alkylated with isopropyl chloroacetate. The resulting reaction product was then used for subsequent transformations using hydrazinolysis reactions, nucleophilic addition of phenylisothiocyanate and intramolecular alkaline heterocyclization. A number of S-derivatives of the obtained 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were synthesized by the interaction with haloalkanes in the presence of an equivalent amount of alkali in alcoholic medium. The structure of the obtained compounds was confirmed by elemental analysis, ¹H NMR spectroscopy, and IR-spectrophotometry. The individuality of substances was established by high performance liquid chromatography. For the synthesized substances, an individual calculated screening was performed using the PASS Online[®] software product.

Results. The procedure for preparing 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione was optimized. The optimal synthesis conditions were determined S-alkyl derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thiol, the structure was established the obtained substances and their physical properties were studied. With the help of computer-assisted prediction Pass Online[®], a promising direction for further studies of the biological activity of the target reaction products was determined.

Conclusions. A series of S-alkyl derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were obtained, the structure of these compounds was confirmed by physical-chemical methods of analysis. At the next stages of the study, it would be planned to establish indicators of the antimicrobial activity of the synthesized substances.

Синтез і властивості деяких S-похідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону

С. О. Федотов, А. С. Гоцуля

Дослідження в галузі хімії та фармакології похідних тіадіазолу та 1,2,4-тріазолу – перспективні та актуальні, що пов'язано із чималими успіхами створення нових лікарських засобів на їхній основі. Поеднання цих гетероциклів в одній молекулі дає можливість підвищити ймовірність виявлення серед синтезованих сполук речовин із певним видом біологічної активності.

Мета роботи – оптимізація умов синтезу та дослідження властивостей S-алкілпохідних 5-R-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять у своїй структурі тіадіазольний фрагмент, а також прогнозування можливої біологічної активності для оцінювання перспективності дальших досліджень *in vivo* та *in vitro*.

Матеріали та методи. Як ключовий вихідний реагент використали 3-аміно-1-фенілсечовину. За допомогою реакції взаємодії вихідного реагенту з карбон дисульфідом у середовищі ДМФА отримали тіон, який надалі проалкілований ізопропіловим естером кислоти хлороетанової. Продукт реакції використали для дальших перетворень із використанням реакцій гідразінолізу, нуклеофільного приєднання фенілізотіоціанату та внутрішньомолекулярної лужної гетероциклізації. Ряд S-похідних одержаного 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону синтезували взаємодією з галогеналканами за наявності еквівалентної кількості луку у спиртовому середовищі. Структура отриманих сполук підтверджена даними елементного аналізу, ¹H ЯМР-спектроскопії та ІЧ-спектрофотометрії. Індивідуальність речовин встановлена за допомогою високоефективної

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/184170>

UDC: 547.748.3'792'367.057.022.03
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.3.184170

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (3), 245–249

Key words: thiadiazole, 1,2,4-triazole, physical-chemical properties, screening studies.

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

Received: 09.08.2019 // Revised: 27.08.2019 // Accepted: 05.09.2019

рідинної хроматографії. Для синтезованих речовин здійснили індивідуальний розрахунковий скринінг за допомогою програмного продукту PASS On-line®.

Результати. Оптимізували методику отримання 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону. Визначили оптимальні умови синтезу S-алкілпохідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону, встановили будову отриманих речовин і дослідили їхні фізичні властивості. За допомогою комп'ютерного прогнозування PASS On-line® визначили перспективний напрям наступних досліджень біологічної активності цільових продуктів реакції.

Висновки. Синтезували ряд S-алкілпохідних 4-феніл-5-((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-ілтіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-тіону, структура яких підтверджена фізико-хімічними методами аналізу. На наступних етапах досліджень планується встановлення показників антимікробної активності синтезованих речовин.

Ключові слова: тіадіазол, 1,2,4-тріазол, фізико-хімічні властивості, прескринінгові дослідження.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 245–249

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

С. О. Федотов, А. С. Гоцуля

Исследования в области химии и фармакологии производных тиадиазола и 1,2,4-триазола являются перспективными и актуальными, что связано со значительными успехами создания на их основе новых лекарственных средств. Сочетание данных гетероциклов в одной молекуле позволяет повысить вероятность обнаружения среди синтезированных соединений веществ с определенным видом биологической активности.

Цель работы – оптимизация условий синтеза и исследования свойств S-алкилпроизводных 5-R-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона, содержащих в своей структуре тиадиазольный фрагмент, а также прогнозирование возможной биологической активности для оценки перспективности дальнейших исследований *in vivo* и *in vitro*.

Материалы и методы. В качестве ключевого исходного реагента использована 3-амино-1-фенилмочевина. С помощью реакции взаимодействия исходного реагента с карбон дисульфидом в среде ДМФА получен тион, который в дальнейшем проалкилирован изопропиловым эстером кислоты хлорэтановой. Полученный продукт реакции использован для последующих превращений с использованием реакций гидразинолиза, нуклеофильного присоединения фенилизотиоцианата и внутримолекулярной щелочной гетероциклизации. Ряд S-производных полученного 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона синтезирован взаимодействием с галогеналканами в присутствии эквивалентного количества щелочи в спиртовой среде. Структура полученных соединений подтверждена данными элементного анализа, ¹H ЯМР-спектроскопии и ИК-спектрофотометрии. Индивидуальность веществ установлена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для синтезированных веществ проведен индивидуальный расчетный скрининг с помощью программного продукта PASS On-line®.

Результаты. Оптимизирована методика получения 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона. Определены оптимальные условия синтеза S-алкилпроизводных 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона, установлено строение полученных веществ и исследованы их физические свойства. С помощью компьютерного прогнозирования Pass Online® определено перспективное направление дальнейших исследований биологической активности целевых продуктов реакции.

Выводы. Синтезирован ряд S-алкилпроизводных 4-фенил-5-((5-фениламино-1,3,4-тиадиазол-2-илтио)метил)-1,2,4-триазол-3-тиона, структура которых подтверждена физико-химическими методами анализа. На последующих этапах исследований планируется установление показателей антимикробной активности синтезированных веществ.

Ключевые слова: тиадиазол, 1,2,4-триазол, физико-химические свойства, прескрининговые исследования.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 3(31). – С. 245–249

The prospect of pharmaceutical research remains the search for biologically active substances among molecules that combine heterocyclic moieties of different nature [1–5, 7–9]. Examples of such fragments are 1,2,4-triazole and thiadiazole, which have significant synthetic and pharmacological potential [6].

Aim

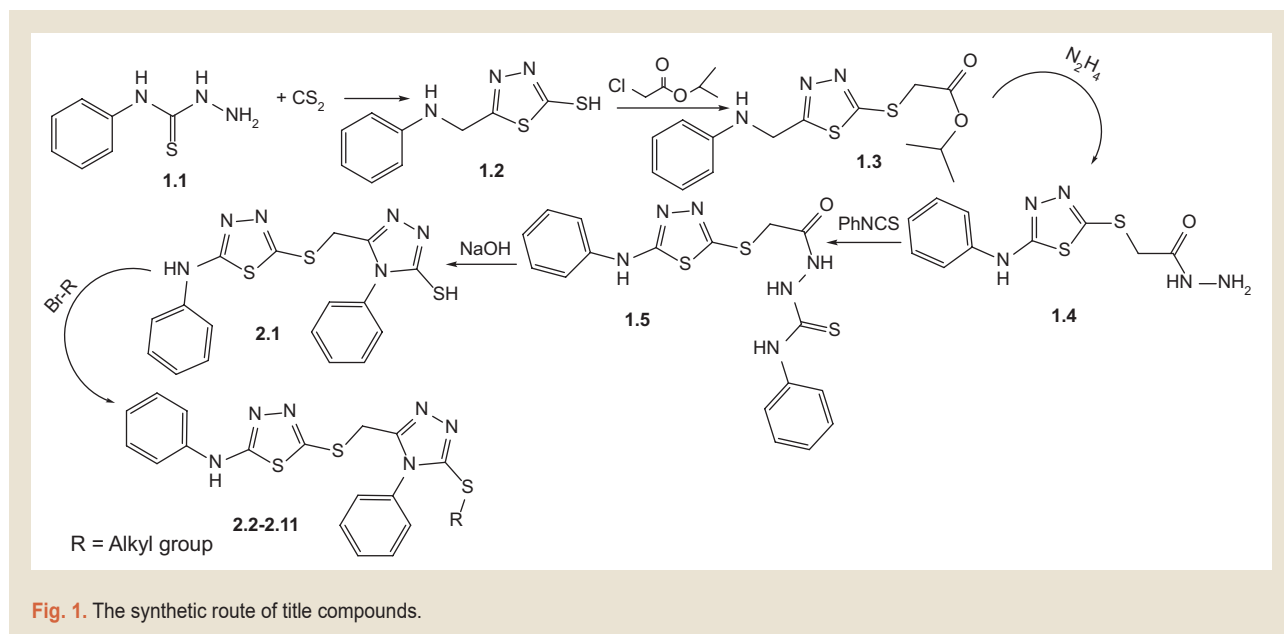
The aim of the work was the synthesis and study of S-alkyl derivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione.

Materials and methods

As the starting compound, 4-phenylthiosemicarbazide was used, which in the DMF medium, it was mixed with carbon

disulfide and formed 5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-thione. The resulting reaction product was subjected to alkylation with prop-2-yl ester of 2-chloroethanoic acid followed by hydrazinolysis, nucleophilic addition of phenylisothiocyanate and intramolecular alkaline heterocyclization.

The study of physical-chemical properties of the obtained compounds was carried out using methods listed in the State Pharmacopoeia of Ukraine. Melting points were determined in open capillary tubes in a “Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100” (SRS, USA). The elemental analysis (C, H, N, S) were performed using the “Elementar vario EL cube” analyzer (Elementar Analysensysteme, Germany) (Table 1). IR spectra (4000–400 cm⁻¹) were taken off the module ALPHA-T of Bruker ALPHA FT-IR spectrometer (Bruker optics, Germany). ¹H NMR spectra (400 MHz) were recorded

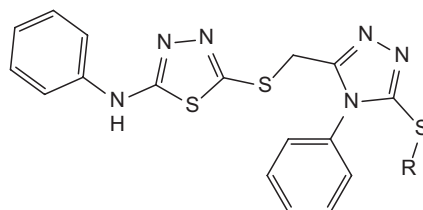


at “Varian-Mercury 400” spectrometer with SiMe_4 as internal standard in $\text{DMSO}-d_6$ solution. Chromatography-mass spectral studies were conducted on the instrument “Agilent 1260 Infinity HPLC” equipped with a mass spectrometer “Agilent 6120” (method of ionization – electrospray (ESI)).

Alkylderivatives of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione (Table I). To a previously obtained solution of 0.005 mol sodium

hydroxide and 0.005 mol of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione in 30 ml propan-1-ol was added an equivalent amount of alkylation reagent (iodomethane, bromomethane, 1-bromopropane, 1-bromobutane, 1-bromopentane, 1-bromohexane, 1-bromoheptane, 1-bromooctane, 1-bromononane, 1-bromodecane), the mixture was boiled for one hour, cooled, white crystalline substances, crystallized from propan-2-ol (Fig. 1).

Table 1. Characterization data of synthesized compounds



№	R	M. p., °C	Yield, %	Molecular formula	Found, %				Calculated, %			
					C	H	N	S	C	H	N	S
2.1	H	235–237	79	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{S}_3$	51.37	3.53	21.15	24.07	51.24	3.54	21.09	24.13
2.2	CH_3	220–222	63	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{S}_3$	52.28	3.90	20.41	23.24	52.41	3.91	20.37	23.31
2.3	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -	218–216	80	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{S}_3$	53.62	4.24	19.65	22.61	53.50	4.25	19.70	22.55
2.4	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_2$ -	206–208	81	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S}_3$	54.64	4.59	19.11	21.77	54.52	4.58	19.07	21.83
2.5	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$ -	201–203	73	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}_3$	55.36	4.89	18.54	21.11	55.48	4.88	18.49	21.16
2.6	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_4$ -	195–197	66	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S}_3$	56.52	5.14	17.89	20.47	56.38	5.16	17.93	20.52
2.7	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_5$ -	189–191	76	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{S}_3$	57.37	5.44	17.36	19.88	57.23	5.43	17.40	19.93
2.8	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_6$ -	183–185	86	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{S}_3$	57.88	5.69	16.88	19.40	58.03	5.68	16.92	19.36
2.9	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_7$ -	186–187	73	$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{S}_3$	58.93	5.93	16.42	18.78	58.79	5.92	16.46	18.83
2.10	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_8$ -	176–178	74	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{S}_3$	59.36	6.16	16.06	18.28	59.51	6.15	16.02	18.33
2.11	$\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_9$ -	183–185	84	$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{S}_3$	60.03	6.34	15.63	17.80	60.19	6.36	15.60	17.85

Results and discussions

The synthesis of the targeted S-substituted derivatives of 1,2,4-triazole compounds has been carried out. The optimization of the reaction conditions was carried out in methanol, using sodium hydroxide, at different temperatures and times of reactions. The purity of the new compounds was proved in acceptable error range by elemental analyses, and their identities were confirmed by ¹H NMR and IR spectra. Sets of signal protons of the S-alkyl fragment were fixed in the expected magnetic field, and their parameters correspond to the literature. For example, methyl group proton signals are expressed at 2.75 ppm as a singlet (2.2). Increasing the length of the alkyl chain helps to shift the proton signals toward a stronger field (+ I- and + M-effects). Thus, the proton signals of the methyl fragment (2.2–2.11) gradually changed to 0.85 ppm; the proton signals of the methylene moiety were observed in the strong field in the form of a triplet (3.11–3.23 ppm) or multiplets (1.22–1.42 ppm, 1.65–1.75 ppm). In the area of absorption of aromatic protons, there are signals in the form of multiplets (6.91–7.68 ppm).

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

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

4-Phenyl-5-((5-(phenylamine-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione (2.1). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.76 (s, 1H, NH), 7.62–7.59 (m, 2H, C₆H₅NH), 7.55–7.48 (m, 5H, C₆H₅), 7.41–7.36 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.99 (t, 1H, C₆H₅NH).

5-((5-Methylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.2). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.64 (s, 1H, NH), 7.68–7.63 (m, 2H, C₆H₅NH), 7.55–7.48 (m, 5H, C₆H₅), 7.44–7.38 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.98 (t, 1H, C₆H₅NH), 4.72 (s, 2H, CH₂), 2.75 (s, 3H, CH₃).

5-((5-Ethylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.3). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.61 (s, 1H, NH), 7.66–7.60 (m, 2H, C₆H₅NH), 7.53–7.45 (m, 5H, C₆H₅), 7.41–7.36 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.97 (t, 1H, C₆H₅NH), 4.70 (s, 2H, CH₂), 3.23 (s, 2H, CH₂), 1.40 (s, 3H, CH₃).

N-Phenyl-5-((4-phenyl-5-propylthio-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.4). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.58 (s, 1H, NH), 7.63–7.59 (m, 2H, C₆H₅NH), 7.51–7.44 (m, 5H, C₆H₅), 7.38–7.33 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.95 (t, 1H, C₆H₅NH), 3.17 (t, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.74–1.71 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₃), 1.07 (t, 3H, S-(CH₂)₂-CH₃).

5-((5-Butylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.5). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.31 (s, 1H, NH), 7.62–7.58 (m, 2H, C₆H₅NH),

7.49–7.43 (m, 5H, C₆H₅), 7.36–7.33 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.93 (t, 1H, C₆H₅NH), 3.15 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.70–1.67 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 1.42–1.38 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-CH₃), 0.97 (t, 3H, S-(CH₂)₃-CH₃).

5-((5-Pentylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.6). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.29 (s, 1H, NH), 7.61–7.58 (m, 2H, C₆H₅NH), 7.49–7.42 (m, 5H, C₆H₅), 7.35–7.32 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.91 (t, 1H, C₆H₅NH), 3.11 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.70–1.66 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.40–1.35 (m, 4H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₂-CH₃), 0.88 (t, J = 5.4 Hz, 2H, S-(CH₂)₄-CH₃).

5-((5-Hexylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.7). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.26 (s, 1H, NH), 7.59–7.56 (m, 2H, C₆H₅NH), 7.48–7.42 (m, 5H, C₆H₅), 7.33–7.29 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.92 (t, 1H, C₆H₅NH), 3.16 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.69–1.67 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.33–1.27 (m, 6H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₃-CH₃), 0.93–0.88 (m, 3H, S-(CH₂)₅-CH₃).

5-((5-Heptylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.8). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.26 (s, 1H, NH), 7.57–7.54 (m, 2H, C₆H₅NH), 7.48–7.42 (m, 5H, C₆H₅), 7.32–7.27 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.92 (t, 1H, C₆H₅NH), 3.19 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.72–1.69 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₄-CH₃), 1.35–1.27 (m, 8H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₄-CH₃), 0.92–0.88 (m, 3H, S-(CH₂)₆-CH₃).

5-((5-Octylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.9). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.31 (s, 1H, NH), 7.59–7.56 (m, 2H, C₆H₅NH), 7.49–7.43 (m, 5H, C₆H₅), 7.32–7.27 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.95 (t, 1H, C₆H₅NH), 3.19 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.71–1.65 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₅-CH₃), 1.31–1.24 (m, 10H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₅-CH₃), 0.93–0.89 (m, 3H, S-(CH₂)₇-CH₃).

5-((5-Nonylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.10). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.31 (s, 1H, NH), 7.57–7.54 (m, 2H, C₆H₅NH), 7.49–7.43 (m, 5H, C₆H₅), 7.31–7.25 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.94 (t, 1H, C₆H₅NH), 3.14 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.71–1.67 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.31–1.22 (m, 12H, S-(CH₂)₂-(CH₂)₆-CH₃), 0.91–0.85 (m, 3H, S-(CH₂)₈-CH₃).

5-((5-Decylthio-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylmethyl)thio)-N-phenyl-1,3,4-thiadiazole-2-amine (2.11). ¹H NMR (400 MHz), δ, ppm: 9.24 (s, 1H, NH), 7.58–7.55 (m, 2H, C₆H₅NH), 7.49–7.44 (m, 5H, C₆H₅), 7.33–7.27 (m, 2H, C₆H₅NH), 6.93 (t, 1H, C₆H₅NH), 3.13 (t, 2H, S-CH₂-(CH₂)₈-CH₃), 1.75–1.72 (m, 2H, S-CH₂-CH₂-(CH₂)₇-CH₃), 1.33–1.30 (m, 2H, S-(CH₂)₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1.26–1.21 (m, 12H, S-(CH₂)₃-(CH₂)₆-CH₃), 0.92–0.85 (m, 3H, S-(CH₂)₉-CH₃).

The prediction of biological activity spectra obtained with the computer PASS program demonstrated that most synthesized compounds were predicted to have antimicrobial activity (Pa = 50–68 %). It is also noteworthy that for the most compounds a possible anti-tuberculosis effect is predicted (Pa = 35–45 %).

Conclusions

The synthesis and peculiarities of the course of the reactions of the stepwise production of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-

1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione were presented in this work. It was optimized S-alkylation reactions of 4-phenyl-5-((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-ylthio)methyl)-1,2,4-triazole-3-thione. Based on virtual screening using PASS Online[®], the possibility of more in-depth studies of *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activity has been demonstrated.

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

Funding

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

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

Information about authors:

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

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

Відомості про авторів:

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

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

Сведения об авторах:

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

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

References

- [1] Asif, M. (2016). A review on pharmacological potentials of various substituted thiadiazole analogs. *International Journal of Current Research in Applied Chemistry & Chemical Engineering*, 2(2), 1-26.
- [2] Küçükgülzel, Ş., & Çıkla-Süzcü, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 97, 830-870. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.033
- [3] Odyntsova, V. M., & Pruglo Ye. S. (2015). Synthesis, physical-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion alkylderivatives. *Zaporozhye medical journal*, 2(89), 93-96. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42123>
- [4] Saidov, N., Kadamov, I., Georgiyants, V., & Taran, A. (2014). Planning, Synthesis, and Pharmacological Activity of Alkyl Derivatives of 3-Mercapto-4-Phenyl-5-Arylaminoethyl-1,2,4-Triazole-(4H). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47(11), 581-585. doi: 10.1007/s11094-014-1011-0
- [5] Sayed, S., Khalil, M., & Raslan, M. (2014). Synthesis of pyrazole, 1,3-dithiolan and thiophene derivatives pendant to thiazolo[2,3-c]-1,2,4-triazole moiety. *European Journal Of Chemistry*, 5(2), 356-362. doi: 10.5155/eurjchem.5.2.356-362.1022
- [6] Szulczyk, D., Tomaszewski, P., Józwiak, M., Kozioł, A., Lis, T., & Collu, D. et al. (2017). Synthesis and Biological Activities of Ethyl 2-(2-pyridylacetate) Derivatives Containing Thiourea, 1,2,4-triazole, Thiadiazole and Oxadiazole Moieties. *Molecules*, 22(3), 409. doi: 10.3390/molecules22030409
- [7] Pruhlo, Ye. S. (2016). Aktoprotektorna aktyvni 5-(2-bromfenil)-4-amino-4N-1,2,4-triazol-3-tionu ta yoho S-pokhidnykh [Actoprotective activity of 5-(2-bromophenyl)-4-amino-4H-1,2,4-triazole-3-thione and its S-derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1(20), 67-70. doi: 10.14739/2409-2932.2016.1.61438 [in Ukrainian].
- [8] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. H., & Sameliuk, Yu. H. (2018). Syntez novykh alkilsulfonil(sulfinil) pokhidnykh 1,2,4-triazolu na osnovi (3-(alkiltio)-4-R-1,2,4-triazol-5-il)(fenil)metanoliv [Synthesis of new alkylsulfonil(Sulfinyl)-1,2,4-triazole derivatives based on (3-(Alkylthio)-4-R-1,2,4-thiazole-5-yl)(phenyl)methanol's]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(1), 23-28. doi: 10.14739/2409-2932.2018.1.123641 [in Ukrainian].
- [9] Suhak, O. A., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2017). Syntez, fizyko-khimichni vlastyosti pokhidnykh 2-((4-R-5-(tiofen2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)atsetohidrazydiv [Synthesis, physical-chemical properties of 2-((4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 11(1), 20-25. doi: 10.14739/2409-2932.2017.1.93432 [in Ukrainian].