



# A study of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives

A. A. Safonov\*

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The issue of fatigue is quite topical for the modern humanity. In order to work harder and earn as much money as possible, a person takes various stimulants, which have a number of side effects. This problem is especially serious in Asian countries. To prevent such complications, scientists are trying to invent actoprotectors that would have minimal side effects. 1,2,4-triazole derivatives have proven themselves well as new substances with different spectrum of pharmacological activity.

**The aim** of this work is the investigation of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives.

**Materials and methods.** To study the actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives, a group of 7 white nonlinear rats weighing 200–260 g was used. Pharmacological activity was studied with the method of forced swimming. The study compounds, as well as the reference standard – Riboxin® (manufactured by Kyiv Vitamin Plant) was administered orally 20 minutes prior to the immersion of animals at a dose of 100 mg/kg. For comparison, we also used a control group of animals that received saline 20 minutes prior to the immersion.

Gravimetric measurements were performed on laboratory electronic analytical scales model ESJ-200-4(US). Statistical results were calculated using Kolmogorov–Smirnov test and Shapiro–Wilk test.

**Results.** As a result, the actoprotective activity of 22 new compounds was investigated. Compounds Ia, IIb, IIh have been found to have an actoprotective effect. Compound Ia surpasses the comparison drug. The most active substance among the first synthesized salts is the potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate, which surpasses the comparison drug riboxin by 6.32 %.

**Conclusions.** Some conclusions are drawn regarding “structure – actoprotective effect” dependence: replacement of potassium cation by sodium cation leads to a decrease in biological activity; introduction of 4-chlorobenzylidene or 2,3-dimethoxybenzylidene substituent into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide does not affect the actoprotective effect; introduction of benzylidene substituent, 3-nitrobenzylidene, 4-dimethylaminobenzylidene, 2,4-dimethylbenzylidene into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide negatively affects the fatigue in rats.

**Key words:** triazoles, actoprotective activity, salts, heterocyclic compounds.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 365–370**

## Дослідження актопротекторної активності похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу

А. А. Сафонов

Питання втоми гостро постало перед людством. Адже людина, щоб більше працювати та гарно заробляти, починає вживати різні стимулятори для подолання втоми, а вони мають чимало побічних ефектів. Ця проблема особливо актуальна у країнах Азії. Науковці, аби запобігти їй, намагаються винайти актопротектори, які б мали мінімальну кількість побічних дій. Похідні 1,2,4-тріазолу зарекомендували себе як нові речовини з різними спектрами фармакологічної активності.

**Мета роботи** – дослідити актопротекторну активність серед нових похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу.

**Матеріали та методи.** Для вивчення актопротекторної активності нових похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу використали групу з 7 білих нелінійних щурів вагою 200–260 г. Фармакологічну активність вивчали методом примусового плавання.

Досліджувані сполуки, а також еталонний стандарт – Рибоксин® (виробник – Київський вітамінний завод) вводили перорально в дозі 100 мг/кг за 20 хвилин до занурення тварин у воду. Для порівняння використали контрольну групу тварин, які отримували сольовий розчин за 20 хвилин до занурення.

Гравіметричні вимірювання виконали на лабораторних електронних аналітичних вагах моделі ESJ-200-4 (США). Статистичні результати розраховували за допомогою критеріїв Колмогорова–Смирнова та Шапіро–Уїлка.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216211>

UDC 615.015.11:547.792'367'732

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216211](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216211)

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 365–370**

**Key words:** triazoles, actoprotective activity, salts, heterocyclic compounds.

\*E-mail: [8Safonov@gmail.com](mailto:8Safonov@gmail.com)

Received: 02.09.2020 // Revised: 08.09.2020 // Accepted: 10.09.2020

**Результати.** У результаті дослідили актопротекторну активність 22 нових сполук. Установили, що сполуки Ia, IIb, III мають актопротекторну дію. Речовина Ia перевищує препарат порівняння. Найактивніша речовина серед синтезованих солей – калій 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетат, який перевищує препарат порівняння рибоксин на 6,32 %.

**Висновки.** Зробили висновки щодо залежності «структура – актопротекторний ефект»: заміна катіона калію на катіон натрію призводить до зниження біологічної активності; введення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду 4-хлорбензиліденового замісника, або 2,3-диметоксибензиліденового не впливає на актопротекторний ефект; введення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду бензиліденового радикалу, 3-нітробензиліденового, 4-диметиламінобензиліденового, 2,4-диметилбензиліденового негативно впливає на втому щурів.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, актопротекторна активність, солі, гетероциклічні сполуки.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 365–370**

## Исследование актопротекторной активности производных 3-(тиофен-2-илметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола

А. А. Сафонов

Вопрос усталости достаточно остро стоит перед человечеством. Для того, чтобы больше работать и зарабатывать, люди начинают употреблять различные стимуляторы для борьбы с усталостью, но они имеют целый ряд побочных эффектов. Эта проблема актуальна в странах Азии. Для предотвращения таких осложнений ученые пытаются создать актопротекторы, которые имели бы минимальное количество побочных действий. Производные 1,2,4-триазола зарекомендовали себя в качестве новых веществ с различными спектрами фармакологической активности.

**Цель работы –** исследование актопротекторной активности среди новых производных 3-(тиофен-2-илметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола.

**Материалы и методы.** Для изучения актопротекторной активности новых производных 3-(тиофен-2-илметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тиола использовали группу из 7 белых нелинейных крыс весом 200–260 г. Фармакологическую активность изучали методом принудительного плавания. Исследуемые соединения, а также эталонный стандарт – Рибоксин® (производитель – Киевский витаминный завод) вводили перорально в дозе 100 мг/кг за 20 минут до погружения животных в воду. Для сравнения также использовали контрольную группу животных, получавших солевой раствор за 20 минут до погружения. Гравиметрические измерения проводили на лабораторных электронных аналитических весах модели ESJ-200-4 (США). Статистические результаты рассчитывали с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

**Результаты.** Исследовали актопротекторную активность 22 новых соединений. Установили, что соединения Ia, IIb, III имеют актопротекторное действие. Вещество Ia превышает препарат сравнения. Самым активным веществом среди синтезированных солей является калій 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетат, який перевищує препарат порівняння рибоксин на 6,32 %.

**Выводы.** Некоторые выводы сделаны по зависимости «структура – актопротекторный эффект»: замена катиона калия на катион натрия приводит к снижению биологической активности; введение в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду 4-хлорбензиліденового замісника, або 2,3-диметоксибензиліденового не впливає на актопротекторний ефект; введення в молекулу 2-((3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду бензиліденового радикала, 3-нітробензиліденового, 4-диметиламінобензиліденового, 2,4-диметилбензиліденового негативно впливає на усталість крыс.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, актопротекторное действие, соли, гетероциклические соединения.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 365–370**

Pharmaceutical industry is developing in accordance with the development of society and technology. Modern people cannot even imagine their lives without medical drugs.

Scientists around the world are competing for the leadership in creating new drugs that reduce fatigue and help athletes increase their speed and improve performance.

1,2,4-triazole molecule is globally used as a foundation to create potential highly active substances [1–4].

The review of scientific literature has proved the absence of verified data on the actoprotective effect of 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives [5–11].

### Aim

Correspondingly, the aim of this work is the investigation of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives.

### Materials and methods

In order to study the actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives, a group of 7 white nonlinear rats weighing 200–260 g was used.

Pharmacological activity was studied with the method of forced swimming [12]. Loads (10 % of rats' weight) were attached to the tail bases of the animals. After immersing the animals in water for 10 seconds, the swimming time of the laboratory rats before exhaustion was measured (in seconds). Rats were immersed one by one in a large container (water temperature 24–27 °C) with a water level higher than 60 cm. The study compounds, as well as the reference standard – Riboxin® (manufactured by Kyiv Vitamin Plant) were administered orally 20 minutes prior to the immersion of animals at a dose of 100 mg/kg. For comparison, we also used a control group of animals that received saline 20 minutes prior to the immersion.

Gravimetric measurements were performed on laboratory electronic analytical scales model ESJ-200-4(US).

Statistical results were calculated using Kolmogorov–Smirnov test and Shapiro–Wilk test.

## Results

As a result, the actoprotective activity of 22 new compounds was investigated.

Compounds Ia, Iib, Iih, have been found to have an actoprotective effect. Compound Ia surpasses the comparison drug.

Some conclusions have been made regarding “structure – actoprotective activity” dependence.

## Discussion

The most active substance among the initially synthesized salts is the compound Ia (potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate), which surpasses the comparison drug riboxin by 6.32 % (Table 1,2).

Replacement of potassium cation by sodium cation in the molecule potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate leads to a decrease in biological activity (Fig. 1).

The introduction of morpholine as a cation to the molecule 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate leads to a sharp decrease in the pharmacological effect.

Regarding the actoprotective activity of R-idene-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide, it should be noted that the compounds of this series both increase and reduce the actoprotective effect (Table 3,4).

It should be noted that compounds Iib, Iih, Iij reduce the fatigue of the studied rats and have an actoprotective

effect of 20.31 %, 24.27 % and 16.24 %, respectively. But despite the positive result, these compounds do not surpass the comparison drug riboxin (Fig. 2).

The introduction of 4-chlorobenzylidene substituent (compound Iid) or 2,3-dimethoxybenzylidene (compound Iim) into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide does not affect the actoprotective effect.

Replacement of the above mentioned substituents with 2-chlorobenzylidene (Iic), 4-fluorobenzylidene (Iie), 2-nitrobenzylidene (Iif), 4-hydroxybenzylidene (Iii), 3-bromo-4-fluorobenzylidene (Iii), 3,4-dimethoxybenzylidene (Iio), 3,5-dimethoxybenzylidene (Iip) leads to a moderate actoprotective effect.

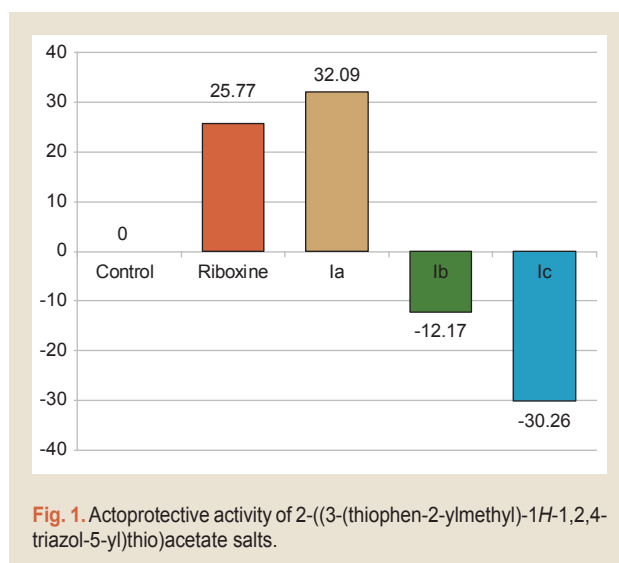
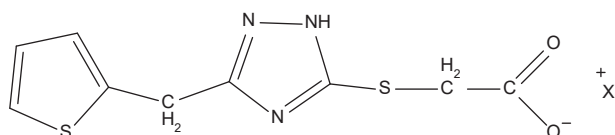


Fig. 1. Actoprotective activity of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate salts.

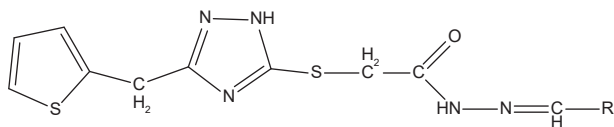
Table 1. “Structure–action” dependence of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetates



Compound	X	Effect
Ia	K	↑
Ib	Na	↓
Ic	morpholine	↓↓

Table 2. Actoprotective activity of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetate salts

	mean	std	m	Me	(Q1:Q3)	M ± m	% to mean control	% to Me control	ks-test	Shapiro
Control	241.71	40.58	3.38	240	(218.5:264.0)	241.71 ± 3.38	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	304	60.76	5.06	337	(240.0:353.0)	304.0 ± 5.06	25.77	40.42	P < 0.001	P < 0.05
Ia	319.28	103.43	8.61	369	(277.0:389.5)	319.29 ± 8.62	32.09	53.75	P < 0.001	P > 0.05
Ib	212.28	72.99	6.08	190	(174.5:246.5)	212.29 ± 6.08	-12.17	-20.83	P < 0.001	P > 0.05
Ic	168.57	117.73	9.81	100	(97.5:194.5)	168.57 ± 9.81	-30.26	-58.33	P < 0.001	P < 0.01

**Table 3.** "Structure–action" dependence of R-idene-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazides

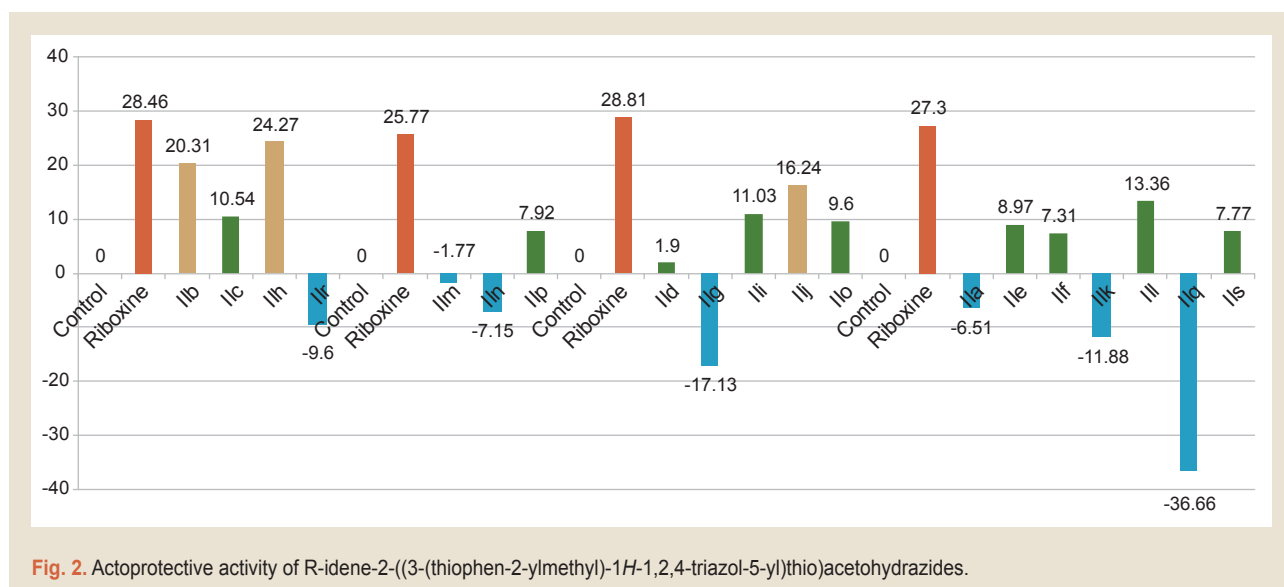
Compound	R	Effect
IIa	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	↓
IIb	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	↑↑
IIc	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	↑
IId	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	↔
IIe	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	↑
IIf	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	↑
IIg	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	↓
IIh	2-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	↑↑
IIi	4-OHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	↑
IIj	3-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	↑↑
IIk	4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	↓
III	3-Br-4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	↑
IIIm	2,3-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	↔
IIIn	2,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	↓
IIo	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	↑
IIp	3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	↑
IIq	3-pyridin	↓↓
IIr	5-nitrofurán	↑
IIs	tiophen	↓

**Table 4.** Actoprotective activity of R-idene-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazides

	mean	std	m	Me	(Q1:Q3)	M ± m	% to mean control	% to Me control	ks-test	Shapiro
Control	245.42	33.69	2.80783	246	(226.0:251.0)	245.43 ± 2.81	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	315.28	66.70	5.55897	292	(278.5:359.5)	315.29 ± 5.56	28,46	18.7	P < 0.001	P > 0.05
IIb	295.28	100.97	8.41456	357	(203.0:375.5)	295.29 ± 8.41	20,31	45.12	P < 0.001	P > 0.05
IIc	271.28	102	8.49996	262	(210.0:354.0)	271.29 ± 8.5	10,54	06.5	P < 0.001	P > 0.05
IIh	305	104.48	8.70744	354	(251.0:368.5)	305.0 ± 8.71	24,27	43.9	P < 0.001	P > 0.05
IIr	221.85	108.62	9.05237	180	(158.0:288.0)	221.86 ± 9.05	-9,6	-26.83	P < 0.001	P > 0.05
Control	241.71	40.58	3.38218	240	(218.5:264.0)	241.71 ± 3.38	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	304	60.76	5.06349	337	(240.0:353.0)	304.0 ± 5.06	25,77	40.42	P < 0.001	P < 0.05
IIIm	237.42	91.71	7.64291	204	(183.5:299.0)	237.43 ± 7.64	-1,77	-15	P < 0.001	P > 0.05
IIIn	224.42	59.67	4.97304	211	(197.0:251.5)	224.43 ± 4.97	-7,15	-12.08	P < 0.001	P > 0.05
IIp	260.85	46.82	3.90199	266	(219.0:301.0)	260.86 ± 3.9	7,92	10.83	P < 0.001	P > 0.05
Control	241	52.83	4.40276	253	(228.0:266.5)	241.0 ± 4.4	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	310.42	41.69	3.44	317	(277.0:348.0)	310.43 ± 3.47	28,81	25.3	P < 0.001	P > 0.05
IId	245.57	75.91	6.32618	260	(197.5:299.5)	245.57 ± 6.33	01,9	2.77	P < 0.001	P > 0.05
IIg	199.71	95.35	7.94596	183	(121.5:265.5)	199.71 ± 7.95	-17,13	-27.67	P < 0.001	P > 0.05

Cont. of Table 4.

	mean	std	m	Me	(Q1:Q3)	M ± m	% to mean control	% to Me control	ks-test	Shapiro
Ili	267.57	115.66	9.63883	335	(195.5:340.5)	267.57 ± 9.64	11,03	32.41	P < 0.001	P < 0.05
Ilj	280.14	111.57	9.29785	292	(193.0:372.5)	280.14 ± 9.3	16,24	15.42	P < 0.001	P > 0.05
Ilo	264.14	111.32	9.27667	290	(160.5:341.0)	264.14 ± 9.28	9,6	14.62	P < 0.001	P > 0.05
Control	250.14	33.78	2.81548	252	(233.0:258.5)	250.14 ± 2.82	0	0	P < 0.001	P > 0.05
Riboxine	318.42	60.19	5.01591	312	(283.0:354.0)	318.43 ± 5.02	27,3	23.81	P < 0.001	P > 0.05
Ila	233.85	73.78	6.14908	244	(199.0:282.0)	233.86 ± 6.15	-6,51	-3.17	P < 0.001	P > 0.05
Ile	272.57	95.88	7.99042	253	(210.0:354.0)	272.57 ± 7.99	8,97	0.4	P < 0.001	P > 0.05
Ilf	268.42	93.92	7.82681	270	(189.5:332.0)	268.43 ± 7.83	7,31	7.14	P < 0.001	P > 0.05
Ilk	220.42	118.89	9.90824	211	(111.5:324.5)	220.43 ± 9.91	-11,88	-16.27	P < 0.001	P > 0.05
Ill	283.57	109.30	9.10889	277	(225.0:379.0)	283.57 ± 9.11	13,36	9.92	P < 0.001	P > 0.05
Ilq	158.42	42.66	3.55573	160	(135.5:178.0)	158.43 ± 3.56	-36,66	-36.51	P < 0.001	P > 0.05
Ils	269.57	112.85	9.46	293	(175.5:363.0)	269.57 ± 9.4	7,77	16.27	P < 0.001	P > 0.05

Fig. 2. Actoprotective activity of R-idene-2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazides.

The introduction of benzylidene substituent (compound IIa), 3-nitrobenzylidene (compound IIg), 4-dimethylamino-benzylidene (IIk), 2,4-dimethylbenzylidene into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide negatively affects the fatigue of rats, and the introduction of pyridin-3-ylmethylene radicals greatly reduces the actoprotective effect.

## Conclusions

As a result, the actoprotective activity of 22 new compounds was investigated.

Compounds Ia, IIb, IIh have been found to have an actoprotective effect. Compound Ia surpasses the comparison drug.

The most active substance among the initially synthesized salts is the potassium 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-

triazol-5-yl)thio)acetate, which surpasses the comparison drug riboxin by 6.32 %. Some conclusions are drawn regarding “structure – actoprotective effect” dependence:

- replacement of potassium cation by sodium cation leads to a decrease in biological activity;
- introduction of 4-chlorobenzylidene substituent or 2,3-dimethoxybenzylidene into the molecule of 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide does not affect the actoprotective effect;
- introduction of benzylidene substituent, 3-nitrobenzylidene, 4-dimethylaminobenzylidene, 2,4-dimethylbenzylidene into the molecule 2-((3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)thio)acetohydrazide negatively affects the fatigue of rats.

## Funding

The research is carried out in the framework of the research activities 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 activity", state registration number 0118U007143.

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

#### Information about author:

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

#### Відомості про автора:

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

#### Сведения об авторе:

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

#### References

- [1] El-Wahab, H., Hamdy, A.-R. M., Gamal-Eldin, S. A., & El-Gendy, M. A. (2011). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of substituted 1,2,4-triazole-3-acetic acid derivatives. *Der Pharma Chemica*, 3(6), 540-552.
- [2] Kaplaushenko, A. H., Sameliuk, Yu. H., & Kucheriavyi, Yu. M. (2016). Praktychne znachennia ta zastosuvannia pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Practical value and application of derivatives of 1,2,4-triazole]. *Zaporizhzhia*. [in Ukrainian].
- [3] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Russian Journal of Biopharmaceuticals*, 10(1), 26-30.
- [4] Rud, A. M., Kaplaushenko, A. G., & Yurchenko, I. O. (2018). Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Zaporozhye medical journal*, 20(1), 105-109. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.122126>
- [5] Wu, J. W., Yin, L., Liu, Y. Q., Zhang, H., Xie, Y. F., Wang, R. L., & Zhao, G. L. (2019). Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 29(3), 383-388. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.12.036>
- [6] Hassan, A. A., Mohamed, N. K., Aly, A. A., Bräse, S., & Nieger, M. (2019). Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives. *ChemistrySelect*, 4(2), 465-468. <https://doi.org/10.1002/slct.201802870>
- [7] Moreno-Fuquen, R., Arango-Daraviña, K., Becerra, D., Castillo, J. C., Kennedy, A. R., & Macías, M. A. (2019). Catalyst- and solvent-free synthesis of 2-fluoro-N-(3-methylsulfanyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted fries rearrangement: X-ray structural and theoretical studies. *Acta crystallographica. Section C, Structural chemistry*, 75(Pt 3), 359-371. <https://doi.org/10.1107/S2053229619002572>
- [8] Hulina, Yu. S., & Kaplaushenko, A. G. (2016). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvoli 2-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-atsetatnykh(propanovykh), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ilmetyl)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-iltiometyl)-benzoynykh kyslot ta yikh soli [Synthesis and physical-chemical properties of 2-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yltio)-acetic (propanoic), 2-, 4-(5-(1H-tetrazol-1-ylmethyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yltiometil)-benzoic acids and their salts]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 32-37. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2016.2.71115>
- [9] Tang, Y., Yu, F., Huang L., & Hu, Z. (2019). The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(1), e22644. <https://doi.org/10.1002/jcla.22644>
- [10] Pillai, R., Karrouchi, K., Fettach, S., Armaković, S., Armakovic, S., Brik, Y., Taoufik, J., Radi, S., Faouzi, M. E., & Ansar, M. (2019). Synthesis, spectroscopic characterization, reactive properties by DFT calculations, molecular dynamics simulations and biological evaluation of Schiff bases tethered 1,2,4-triazole and pyrazole rings. *Journal of Molecular Structure*, 1177, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.09.037>
- [11] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvoli 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-iltio) atsetatnykh kyslot [Synthesis and physical-chemical properties of 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazole-5yl)thio)acetic acid]. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, (3), 18-21. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.3.30016>
- [12] Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv* [Preclinical research of medicinal products]. Kyiv: Avitsena.