



## Біологічні особливості нових похідних 1,2,4-тріазолу (огляд літератури)

М. В. Оглобліна \*

Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

Потреба сучасної хімії 1,2,4-тріазолів полягає в пошуках більш раціональних шляхів синтезу біологічно активних речовин. Нині відома певна кількість привабливих альтернатив (порівняно з класичними методиками синтезу) потенційно біологічно активних похідних серед 1,2,4-тріазолів. Ці сполуки проявляють протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, протизапальну, протівірусну активності тощо. За результатами узагальнення фахових літературних джерел обрано перспективний напрям для наукових досліджень.

**Мета роботи** – визначення тенденції сучасного органічного синтезу, що чітко вказує на можливість різноманітного хімічного моделювання 1,2,4-тріазолу та особливості застосування їхніх похідних.

**Матеріали та методи.** У роботі використали методи: синтетичний, аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали літературні джерела, що містять інформацію щодо актуальності, перспектив хімічного моделювання 1,2,4-тріазолу.

**Результати.** Здійснено пошук, аналіз та узагальнення привабливих альтернатив (порівняно з класичними методиками синтезу) потенційно біологічно активних похідних серед 1,2,4-тріазолів. На підставі вивчення великого масиву інформації та проведення патентного пошуку за останні 10 років знайдено майже 700 джерел інформації, де висвітлена робота наукових колективів різних країн світу з проведення: скринінгових досліджень антибактеріальної активності нових 3-арил-5-меркапто-1,2,4-тріазолів і тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопіранозилброміду; пошуку серії нових сполук серед 4,5-дифеніл 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів із потужними показниками антибактеріальної активності щодо *S. aureus* і протигрибкової активності проти *Candida albicans*; встановлення нових кандидатів серед молекул тіазоло[3,2-*b*]-1,2,4-тріазол-5(6*H*)-онів, які володіють знеболювальною та протизапальною активністю; доведення помірної протимікробної та доволі високої протигрибкової активності сполук.

**Висновки.** Опрацювання, елементи систематизації, зіставлення та узагальнення сучасних джерел інформації свідчать про доволі високі показники біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу.

**Ключові слова:** синтез, сполуки, похідні 1,2,4-тріазолу, антимікробна дія, антигрибкова дія.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 107–112**

### Biological features of new 1,2,4-triazole derivatives (a literature review)

M. V. Ohloblina

Modern chemistry of 1,2,4-triazoles is in need of the search for more rational ways of synthesizing biologically active substances. To date, a number of attractive alternatives to the classical methods for the synthesis of potentially biologically active derivatives among 1,2,4-triazoles are known. The above mentioned compounds demonstrate antimicrobial, antifungal, antioxidant, anti-inflammatory, antiviral activity, etc. Based on the results of literary sources generalization, a promising direction of scientific research was chosen.

**The aim of this work** is to determine the direction of modern organic synthesis, clearly indicating the possibility of various chemical modeling of 1,2,4-triazoles and the peculiarities of using their derivatives.

**Materials and methods.** The following methods were used in the work: synthetic, analytical, information retrieval, descriptive, generalization. The materials for the study comprised literary sources containing information on the relevance and prospects for further chemical modeling of 1,2,4-triazole.

**Results.** A search, analysis and generalization of attractive alternatives to classical methods for the synthesis of potentially biologically active derivatives among 1,2,4-triazoles was carried out. Based on the study of a large amount of information and patent search over the past 10 years, about 700 sources of information have been found. They highlight the work of scientific teams from around the world devoted to screening studies of the antibacterial activity of new 3-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoles and tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide; search for a number of new compounds among 4,5-diphenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols with pronounced antibacterial activity against *S. aureus* and antifungal activity against *Candida albicans*; identification of new candidates among thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazol-

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/252305>

UDC 615.31:547.79].015.4

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.1.252305](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252305)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 107–112

**Key words:** synthesis, compounds, derivatives of 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity.

\*E-mail: [omv.15@ukr.net](mailto:omv.15@ukr.net)

Received: 29.12.2021 // Revised: 15.01.2022 // Accepted: 22.01.2022

5(6H)-one molecules with analgesic and anti-inflammatory activity; bringing moderate antimicrobial and fairly high antifungal activity of the above compounds.

**Conclusions.** Processing, elements of systematization, comparison and generalization of modern information sources indicate rather high rates of biological activity of 1,2,4-triazole derivatives.

**Key words:** synthesis, compounds, derivatives of 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (1), 107–112**

## Биологические особенности новых производных 1,2,4-триазола (обзор литературы)

М. В. Оглоблина

Потребность современной химии 1,2,4-триазолов состоит в поисках более рациональных путей синтеза биологически активных веществ. На сегодня известно определённое количество привлекательных альтернатив (по сравнению с классическими методиками синтеза) потенциально биологически активных производных среди 1,2,4-триазолов. Эти соединения проявляют противомикробную, противогрибковую, антиоксидантную, противовоспалительную, противовирусную активность и т. д. По результатам обобщения литературных источников выбрано перспективное направление научных исследований.

**Цель работы** – определение тенденции современного органического синтеза, чётко указывающего на возможность разнообразного химического моделирования 1,2,4-триазола и особенности применения его производных.

**Материалы и методы.** В работе использованы методы: синтетический, аналитический, информационного поиска, описательный, обобщения. Материалами исследований стала специализированная литература, содержащая информацию об актуальности, перспективах дальнейшего химического моделирования 1,2,4-триазола.

**Результаты.** Осуществлены поиск, анализ и обобщение привлекательных альтернатив (по сравнению с классическими методиками синтеза) потенциально биологически активных производных среди 1,2,4-триазола. На основании изучения большого массива информации и проведения патентного поиска за последние 10 лет найдено около 700 источников информации, в которых показана работа научных коллективов разных стран мира по проведению: скрининговых исследований антибактериальной активности новых 3-арил-5-меркапто-1,2,4-триазолов и тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозилбромидов; поиска серии новых соединений среди 4,5-дифенил 4H-1,2,4-триазол-3-тиолов с мощными показателями антибактериальной активности в отношении *S. aureus* и противогрибковой активности против *Candida albicans*; установление новых кандидатов среди молекул триазоло[3,2-b]-1,2,4-триазол-5(6H)-онов, обладающих обезболивающей и противовоспалительной активностью; доказательства умеренной противомикробной и достаточно высокой противогрибковой активности названных соединений.

**Выводы.** Обработка, элементы систематизации, сопоставления и обобщения современных источников информации свидетельствуют о достаточно высоких показателях биологической активности производных 1,2,4-триазола.

**Ключевые слова:** синтез, соединения, производные 1,2,4-триазола, антимикробное действие, антигрибковое действие.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2022. Т. 15, № 1(38). С. 107–112**

Науковці багатьох країн світу протягом тривалого часу вивчають властивості похідних 1,2,4-триазолу. Гетероциклічна система 1,2,4-триазолу добре відома та вивчена [1]. Нині доведено, що похідні 1,2,4-триазолів володіють біологічною активністю різної дії, мають антибактеріальну, нейрорептичну, гіпотензивну, спазмолітичну активності, стимулюють серцеву діяльність [2]. Використовуються як ліганди в металорганічних комплексах оптичні відбивачі, напівпродукти для одержання пластифікаторів, інгібітори корозії, гербіциди, каталізатори тощо.

Останні тенденції сучасного органічного синтезу чітко вказують на можливість різноманітного хімічного моделювання 1,2,4-триазолу шляхом додаткового приєднання за різними положеннями цього гетероциклу типових фармакофорних замісників [2–5]. Молекули, утворені таким чином, можуть виявляти різні біологічні властивості, бути надалі об'єктами хімічних модифікацій тощо [6,7]. За останні роки накопичилося чимало інформації щодо біологічних властивостей похідних 1,2,4-триазолу, тому актуальним завданням є аналіз і узагальнення інформації, що стосується вивчення біологічних властивостей нових молекул, до складу яких входить фрагмент 1,2,4-триазолу.

## Мета роботи

Визначення тенденції сучасного органічного синтезу, що чітко вказує на можливість різноманітного хімічного моделювання 1,2,4-триазолу та особливості застосування їхніх похідних.

## Матеріали і методи дослідження

У роботі використали методи: синтетичний, аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали фахові літературні джерела, які містять інформацію щодо актуальності та перспектив хімічного моделювання 1,2,4-триазолу.

## Результати

Потреба сучасної хімії 1,2,4-триазолів полягає в пошуках більш раціональних шляхів синтезу біологічно активних речовин. Натепер відома певна кількість привабливих альтернатив (порівняно з класичним методиками синтезу) потенційно біологічно активних похідних серед 1,2,4-триазолів. Уперше Shu-jun Chao et al. здійснили скринінгові дослідження антибактеріальної активності нових 3-арил-5-меркапто-1,2,4-триазолів і

тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопіранозилброміду [8]. Встановлені закономірності між хімічною структурою та біологічною активністю свідчать: наявність гідроксогрупи посилює антибактеріальну дію сполук. Хакан Бектасет зі співавторами випробували серію нових 4,5-дизаміщених-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів проти *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* та *Candida albicans*. Сполуки виявили помірну або доволі високу активність проти всіх штамів, що досліджували [9]. Nitin Muthal et al. виконали скринінгові випробування антибактеріальної та протигрибкової активності 5-заміщеного-3-піридин-1,2,4-тріазолу [10]. Результати вказують на високу активність вказаних сполук. Колектив науковців під керівництвом Kumudha виявив серію нових сполук серед 4,5-дифеніл 4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів із потужними показниками антибактеріальної активності щодо *S. aureus* і протигрибкової активності проти *Candida albicans* [11]. Інший колектив авторів показав, що металокомплекси на основі ізатину та 3-заміщеного-4-аміно-5-меркапто-1,2,4-тріазолу демонструють потужні результати антимікробної дії [12]. Науковці встановили: кращі результати мають саме відповідні металокомплекси, ніж основи Шиффа. Тіосемікарбазиди, що містять 1,2,4-тріазол, синтезовані Esra Dugdu et al., показали дуже хорошу антибактеріальну та протигрибкову дії [13]. Автори довели, що тіосемікарбазидні групи в зазначених сполуках надалі необхідні для синтезу похідних, що містять іони свинцю. Sumangala et al. синтезували та дослідили антимікробну дію серії 6-заміщених-3-[4-(метилсульфоніл)бензил]-7H-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]гіадіазинів [14].

Інший колектив науковців виконав скринінгові випробування серії похідних 1,2,4-тріазолу, що містять фрагмент 1,4-бензодіоксану, щодо антипроліферативної активності [15]. Досліджені сполуки демонструють потужну дію проти HEPG2. Аналіз зв'язку структурної активності (SAR) показує, що сполуки з електроноакцепторною групою виявляють сильнішу активність, ніж сполуки з електронодонорною групою за всіма показниками  $IC_{50}$  проти HEPG2. Xiang Li et al. повідомили про потужну протипухлинну дію нових хіральных 1,2,4-тріазолів [16]. Оригінальний метод синтезу 3-(2-бром-5-метоксибеніл)-6-(заміщених)[1,2,4]-тріазоло[3,4-b][1,3,4]гіадіазолів пропонує колектив науковців [17]. Для зазначених похідних автори вивчали антиоксидантну активність. Чималу активність цих сполук можна пояснити наявністю сильної електроноакцепторної групи в молекулах синтезованих речовин.

Науковцям під керівництвом Aysel U вдалося знайти нових кандидатів серед молекул тіазоло[3,2-b]-1,2,4-тріазол-5(6H)-онів, які володіють знеболювальною та протизапальною активністю [18]. Всі сполуки досліджено *in vivo* на мишах. Встановлено, що 3-[1-(4-(2-метилпропіл)феніл)етил]-1,2,4-тріазол-5-тіон з тіазоловим фрагментом володіє високою знеболювальною та протизапальною

діями [18]. Створенням «бібліотеки» нових 1-(4-метоксифеніл)-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамідів – потенційних протизапальних агентів займається колектив науковців під керівництвом А. Mohamed [19]. Автори довели: синтезовані сполуки, окрім високої протизапальної активності, безпечніші порівняно з індометацином.

Tozkoparan B. et al. [20] синтезували ряд 5-арил-3-алкілтіо-1,2,4-тріазолів та відповідні їм сульфони. Ці сполуки виявили кращі показники протизапальної активності з мінімальним ульцерогенним ризиком, ніж еталонний препарат. Navidpour L. et al. [21] розробили та здійснили синтез нових похідних 4,5-діарил-4H-1,2,4-тріазолу. Також автори довели, що ці сполуки є потенційними інгібіторами циклооксигенази-2 [21]. Ашраф М. та Абдель-Мегід [22] синтезували 5-аміно-1,2,4-тріазол-3-ацетати та їхні похідні, котрі виявили вищу протизапальну дію, ніж відповідний 5-ациламіно-1,2,4-тріазол. Chetan M. разом із Bhalgat та співавторами [23] здійснили синтез нового дигідропіримідинкарбонітрилу, його диметильованого адукту та гідразинового похідного на основі 1,2,4-тріазолу, дослідили антиоксидантну та протизапальну активність зазначених похідних *in vitro* [23]. Серед серії нових 3-(3-піридил)-5-(4-метилфеніл)-4-(N-заміщених-1,3-бензотіазол-2-аміно)-4H-1,2,4-тріазолів знайдено сполуки з високою протитуберкульозною активністю [24]. Деякі з них виявилися кращими за рифампіцин. Пкау Кус'юкгузел et al. синтезували нові 5-[(4-амінофенокси)-метил]-4-алкіл/арил-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіони – типові противірусні агенти [25], деякі з них виявили протитуберкульозну активність. Інший колектив науковців показав, що 1,4-дизаміщенні 1,2,4-тріазоло[4,3-a]хіназолін-5(4H)-онів володіють активністю проти ВІЛ і протимікробною дією [26].

Особливістю застосування похідних 1,2,4-тріазолу як регуляторів росту рослин є той факт, що сполуки активніші в мінімальних концентраціях підвищують показники врожайності на 5–20 % за різних схем обробки [27]. Авторами доведено позитивний вплив деяких похідних 1,2,4-тріазолу на показники врожайності сорго зернового та встановлено, що найбільший урожай у польових умовах забезпечено шляхом позакореневого внесення морфоліній 2-((5-(3-фторфеніл)-1,2,4-тріазол-4-аміно-3-ілтіо)ацетату [27]. Інший колектив науковців уперше дослідив протисудомну активність деяких 2-((5-(3-, 4-фторфеніл)-4- $R_2$ -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів на моделі коразолових судом [28]. Доведено ефективність 2-((5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-(4-фторфенілетанону), що перевищує препарат порівняння мідокалм на 10 % на коразоловій моделі судом.

Характерна особливість утомлюваності організму – почуття важкості, що можуть виникати під час ініціювання або підтримки різних видів діяльності [29]. Тому розроблення ефективних сполук, які можуть впливати на механізми розвитку втомлюваності та бути орієнтованими на відновлення функції клітин, а також певним чином підвищувати активність ферментів антиоксидантної системи

захисту організму, є актуальним завданням фармації [29]. Автори вперше дослідили актопротекторну активність для нових похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4- $R_1$ -1,2,4-тріазол-3-тіолу [29]. Виявлено ряд сполук, що за активністю перевищують препарат порівняння рибоксин. Цікаві результати вивчення протизапальних властивостей морфоліній 2-(5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату при внутрішньом'язовому та внутрішньошлунковому введенні на моделі експериментального панкреатиту в щурів науковці наводять у роботі [7]. Автори показали, що субстанція зазначеної сполуки за внутрішньом'язового введення виявила позитивний вплив на розвиток експериментального панкреатиту та ендогенної інтоксикації в щурів [7].

Колектив вітчизняних науковців уперше для нових фторфеніл- і фуранвмісних 1,2,4-тріазолів дослідив протимікробну та протигрибкову активність [30,31]. Встановлено, що більшість сполук проявляють помірну протимікробну [31] і доволі високу протигрибкову дію [30]. Найбільш чутливим виявився штам *S. aureus* щодо 5-(2-фторфеніл)-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу, *Candida albicans* – дуже чутливою до 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)ілден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу та 5-(2-фторфеніл)-4-((2,3-диметоксифеніл)ілден)аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу [30].

## Висновки

1. Аналіз сучасних джерел інформації вказує на доволі високі показники біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу. Встановлено, що сполуки проявляють протимікробну, протигрибкову, антиоксидантну, протизапальну, противірусну активність тощо.

2. За результатами узагальнення літературних джерел обрали перспективний напрям для дальшої наукової роботи.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати роботи дали можливість спланувати дослідження з розроблення лабораторних методик постадійного синтезу активної субстанції з протимікробною, протигрибковою активністю.

## Фінансування

Робота триває в рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили на засадах самофінансування.

## Конфлікт інтересів: відсутній.

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

## Відомості про автора:

Оглобліна М. В., канд. фарм наук, доцент, зав. каф. фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5696-3621](https://orcid.org/0000-0001-5696-3621)

## Information about author:

Oholoblina M. V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Оглоблина М. В., канд. фарм наук, доцент, зав. каф. фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, г. Николаев, Украина.

## Список літератури

- [1] In silico дослідження нових похідних біс-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів / Є. О. Карпун, Ю. В. Карпенко, В. В. Парченко, О. І. Панасенко. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 270-275. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184186>
- [2] Король Н. І. Електрофільна гетероциклізація ненасичених похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону: автореф. дис. ... канд. хім. наук : 02.00.03 / Харків. нац. ун-т ім. В. Н. Каразіна. Харків, 2019. 20 с.
- [3] Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immunomodulating Activity / N. N. Borisenko, I. V. Bushueva, V. V. Parchenko et al. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2019. Vol. 12, Iss. 11. P. 5255-5259. <http://dx.doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>
- [4] Trifuzol suppositories usage results on the course of endometrial inflammatory processes in cows / X. G. Klosova, I. V. Bushueva, V. V. Parchenko et al. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2019. Vol. 10, Iss. 1. P. 1215-1223.
- [5] Tryfuzol – new original veterinary drug / I. Bushueva, V. Parchenko, R. Shcherbina et al. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2017. Vol. 41, Iss. 1. P. 42-49. [https://doi.org/10.1501/Eczfak\\_0000000594](https://doi.org/10.1501/Eczfak_0000000594)
- [6] Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses / V. M. Hunchak, V. P. Martynshyn, B. V. Gutyj et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol. 11, Iss. 2. P. 294-298. <https://doi.org/10.15421/022044>
- [7] Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats / O. A. Bigdan, V. V. Parchenko, B. P. Kyrychko et al. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2020. Vol. 10, Iss. 3. P. 201-207.
- [8] Chao S. J., Geng M. J., Wang Y. L. Synthesis and antibacterial activities of new S-glycosides bearing 1,2,4-triazole. *Journal of the Korean Chemical Society*. 2010. Vol. 54, Iss. 6. P. 731-736. <https://doi.org/10.5012/jkcs.2010.54.6.731>
- [9] Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,3-triazole derivatives / H. Bektaş, N. Karaali, D. Sahin et al. *Molecules*. 2010. Vol. 15, Iss. 4. P. 2427-2438. <https://doi.org/10.3390/molecules15042427>
- [10] Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activity of some 5-substituted-3-pyridine-1, 2, 4-triazoles / N. Muthal, J. Ahirwar, D. Ahriwar et al. *International Journal of PharmTech Research*. 2010. Vol. 2, Iss. 4. P. 2450-2455.
- [11] Synthesis and evaluation of some 1, 2, 4-triazole derivatives as anticonvulsant, anti-inflammatory and antimicrobial agents / D. Kumudha, J. T. Leonard, M. Muthumani et al. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2013. Vol. 6, Iss. 2. P. 5-8.
- [12] Synthesis, characterization, fluorescence and biological studies of Mn(II), Fe(III) and Zn(II) complexes of Schiff bases derived from Isatin and 3-substituted-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles / S. A. Patil, M. Manjunatha, A. D. Kulkarni, P. S. Badami. *Complex Metals*. 2014. Vol. 1, Iss. 1. P. 128-137. <https://doi.org/10.1080/2164232x.2014.884939>
- [13] Synthesis and biological properties of novel triazole-thiol and thiazole derivatives of the 1,2,4-triazole-3(5)-one class / E. Dügüdü, Y. Ünver, D. Ünlüer, K. Sancak. *Molecules*. 2014. Vol. 19, Iss. 2. P. 2199-2212. <https://doi.org/10.3390/molecules19022199>
- [14] Facile synthesis, cytotoxic and antimicrobial activity studies of a new group of 6-aryl-3-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines / V. Sumangala, B. Poojary, N. Chidananda et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2012. Vol. 54. P. 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.024>
- [15] Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors / Y. P. Hou, J. Sun, Z. H. Pang et al.



- Bioorganic & medicinal chemistry*. 2011. Vol. 19, Iss. 20. P. 5948-5954. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.08.063>
- [16] Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety / X. Li, X. Q. Li, H. M. Liu et al. *Organic and medicinal chemistry letters*. 2012. Vol. 2, Iss. 1. P. 26. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-2-26>
- [17] Facile synthesis, characterization and pharmacological activities of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 5,6-dihydro-3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles / N. Chidananda, B. Poojary, V. Sumangala et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2012. Vol. 51. P. 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.02.030>
- [18] Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance / A. Uzgören-Baran, B. C. Tel, D. Sarıgöl et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2012. Vol. 57. P. 398-406. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.07.009>
- [19] 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 / M. Abdel-Aziz, E. A. Beshr, I. M. Abdel-Rahman et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2014. Vol. 77. P. 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.001>
- [20] Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity / B. Tozkoparan, E. Küpeli, E. Yeşilada, M. Ertan. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2007. Vol. 15, Iss. 4. P. 1808-1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.029>
- [21] Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors / L. Navidpour, H. Shafaroodi, K. Abdi et al. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2006. Vol. 14, Iss. 8. P. 2507-2517. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.11.029>
- [22] Design, synthesis and molecular modeling study of acylated 1,2,4-triazole-3-acetates with potential anti-inflammatory activity / A. M. Abdel-Megeed, H. M. Abdel-Rahman, G. E. Alkaramany, M. A. El-Gendy. *European journal of medicinal chemistry*. 2009. Vol. 44, Iss. 1. P. 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.03.017>
- [23] Novel pyrimidine and its triazole fused derivatives: Synthesis and investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity / C. M. Bhalgat, M. Irfan Ali, B. Ramesh, G. Ramu. *Arabian Journal of Chemistry*. 2014. Vol. 7, Iss. 6. P. 986-993. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.12.021>
- [24] Patel N. B., Khan I. H., Rajani S. D. Pharmacological evaluation and characterizations of newly synthesized 1,2,4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*. 2010. Vol. 45, Iss. 9. P. 4293-4299. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.031>
- [25] Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents I. Küçükgüzel, E. Tatar, Ş. G. Küçükgüzel et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2008. Vol. 43, Iss. 2. P. 381-392. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.04.010>
- [26] AntiHIV, antibacterial and antifungal activities of some novel 1,4-disubstituted-1,2,4-triazolo[4,3-a] quinazolin-5(4H)-ones / Alagarsamy V., Giridhar R., Yadav M. R. et al. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006. Vol. 68, Iss. 4. P. 532-535. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.27840>
- [27] Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain sorghum / O. Bihdan, A. Gotsulya, V. Parchenko, O. Izhboldin. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2019. Vol. 10, Iss. 2. P. 1156-1160.
- [28] Бігдан О. А. Протисудомна активність 2-((5-(3,4-фторфеніл)-4-*R*2-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-1-арилетанонів). *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 3. С. 260-265. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184183>
- [29] Бігдан О. А. Актопротекторна активність деяких похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-*R*1-1,2,4-триазол-3-тіолу. *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75, № 3. С. 80-85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>
- [30] Бігдан О. А. Протимікробна та протигрибкова активність нових фторфенілвімісних 1,2,4-триазолів. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 2. С. 87-93. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09>
- [31] Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles / V. Zazharskiy, O. Bigdan, V. Parchenko et al. *Archives of Pharmacy Practice*. 2021. Vol. 12, Iss. 2. P. 60-65. <https://doi.org/10.51847/rjb3waubub>

## References

- [1] Karpun, Ye. O., Karpenko, Yu. V., Parchenko, V. V., & Panasenko, O. I. (2019). In silico doslidzhennia novykh pokhidnykh bis-3R,4R'-5-(((1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-tioniv [In silico study of new bis-3R, 4R'-5-(((1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thione derivatives]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 270-275. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184186>
- [2] Korol N. I. (2019). *Elektrofilna heterotsyklizatsia nenasychenykh pokhidnykh 1,2,4-tryazol-3-tionu* [Electrophilic heterocyclicization of unsaturated derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione] (Abstract of the dissertation of the candidate). V. N. Karazin Kharkiv National University. [in Ukrainian].
- [3] Borisenko, N. N., Bushueva, I. V., Parchenko, V. V., Gubenko, I. Y., Mykhailiuk, Y. O., Riznyk, O. I., Aleksieiev, O. G., Gutyj, B. V., Lysianska, H. P., & Kurinnyi, A. V. (2019). Anti-inflammatory, antiviral veterinary medicine with immuno-modulating activity. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 12(11), 5255-5259. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>
- [4] Klosova, X. G., Bushueva, I. V., Parchenko, V. V., Shcherbina, R. O., Samura, T. O., Gubenko, I. Y., Gutyj, B. V., & Khariv, I. I. (2019). Trifuzol suppositories usage results on the course of endometrial inflammatory processes in cows. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10(1), 1215-1223.
- [5] Bushueva, I., Parchenko, V., Shcherbina, R., Safonov, A., Kaplaushenko, A., Gutyj, B., & Hariv, I. (2017). Tryfuzol – new original veterinary drug. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 41(1), 42-49. <https://doi.org/10.1501/Eczfak.0000000594>
- [6] Hunchak, V. M., Martynyshyn, V. P., Gutyj, B. V., Hunchak, A. V., Stefanyshyn, O. M., & Parchenko, V. V. (2020). Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(2), 294-298. <https://doi.org/10.15421/022044>
- [7] Bigdan, O. A., Parchenko, V. V., Kyrychko, B. P., Zvenigorodska, T. V., Gutyj, B. V., Gunchak, A. V., Slivinska, L. G., Savchuk, L. B., Nazaruk, N. V., Kit, L. P., Dashkovskyy, O. O., & Guta, Z. A. (2020). Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(3), 201-207.
- [8] Chao, S. J., Geng, M. J., & Wang, Y. L. (2010). Synthesis and antibacterial activities of new S-glycosides bearing 1,2,4-triazole. *Journal of the Korean Chemical Society*, 54(6), 731-736. <https://doi.org/10.5012/jkcs.2010.54.6.731>
- [9] Bektaş, H., Karaali, N., Sahin, D., Demirbaş, A., Karaoglu, S. A., & Demirbaş, N. (2010). Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,3-triazole derivatives. *Molecules*, 15(4), 2427-2438. <https://doi.org/10.3390/molecules15042427>
- [10] Muthal, N., Ahirwar, J., Ahirwar, D., Masih, P., Mahmdapure, T., & Sivakumar, T. (2010). Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activity of some 5-substituted-3-pyridine-1, 2, 4-triazoles. *International Journal of PharmTech Research*, 2(4), 2450-2455.
- [11] Kumudha, D., Leonard, J. T., Muthumani, M., Chidhambarathan, N., & Kalavathi, T. (2013). Synthesis and evaluation of some 1, 2, 4-triazole derivatives as anticonvulsant, anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6(2), 5-8.
- [12] Patil, S. A., Manjunatha, M., Kulkarni, A. D., & Badami, P. S. (2014). Synthesis, characterization, fluorescence and biological studies of Mn(II), Fe(III) and Zn(II) complexes of Schiff bases derived from Isatin and 3-substituted-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles. *Complex Metals*, 1(1), 128-137. <https://doi.org/10.1080/2164232x.2014.884939>
- [13] Düğdü, E., Ünver, Y., Ünlüer, D., & Sancak, K. (2014). Synthesis and biological properties of novel triazole-thiol and thiadiazole derivatives of the 1,2,4-triazole-3(5)-one class. *Molecules*, 19(2), 2199-2212. <https://doi.org/10.3390/molecules19022199>
- [14] Sumangala, V., Poojary, B., Chidananda, N., Arulmoli, T., & Shenoy, S. (2012). Facile synthesis, cytotoxic and antimicrobial activity studies of a new group of 6-aryl-3-[4-(methylsulfonyl)benzyl]-7H-[1,2,4] triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *European journal of medicinal chemistry*, 54, 59-64. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.04.024>
- [15] Hou, Y. P., Sun, J., Pang, Z. H., Lv, P. C., Li, D. D., Yan, L., Zhang, H. J., Zheng, E. X., Zhao, J., & Zhu, H. L. (2011). Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(20), 5948-5954. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.08.063>

- [16] Li, X., Li, X. Q., Liu, H. M., Zhou, X. Z., & Shao, Z. H. (2012). Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety. *Organic and medicinal chemistry letters*, 2(1), 26. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-2-26>
- [17] Chidananda, N., Poojary, B., Sumangala, V., Kumari, N. S., Shetty, P., & Arulmoli, T. (2012). Facile synthesis, characterization and pharmacological activities of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 5,6-dihydro-3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 51, 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.02.030>
- [18] Uzgören-Baran, A., Tel, B. C., Sarıgöl, D., Öztürk, E. İ., Kazkayası, İ., Okay, G., Ertan, M., & Tozkoparan, B. (2012). Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance. *European journal of medicinal chemistry*, 57, 398-406. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.07.009>
- [19] Abdel-Aziz, M., Beshr, E. A., Abdel-Rahman, I. M., Ozadali, K., Tan, O. U., & Aly, O. M. (2014). 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. *European journal of medicinal chemistry*, 77, 155-165. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.001>
- [20] Tozkoparan, B., Kúpeli, E., Yeşilada, E., & Ertan, M. (2007). Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(4), 1808-1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.029>
- [21] Navidpour, L., Shafaroodi, H., Abdi, K., Amini, M., Ghahremani, M. H., Dehpour, A. R., & Shafiee, A. (2006). Design, synthesis, and biological evaluation of substituted 3-alkylthio-4,5-diaryl-4H-1,2,4-triazoles as selective COX-2 inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 14(8), 2507-2517. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.11.029>
- [22] Abdel-Megeed, A. M., Abdel-Rahman, H. M., Alkaramany, G. E., & El-Gendy, M. A. (2009). Design, synthesis and molecular modeling study of acylated 1,2,4-triazole-3-acetates with potential anti-inflammatory activity. *European journal of medicinal chemistry*, 44(1), 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.03.017>
- [23] Bhalgat, C. M., Irfan Ali, M., Ramesh, B., & Ramu, G. (2014). Novel pyrimidine and its triazole fused derivatives: Synthesis and investigation of antioxidant and anti-inflammatory activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(6), 986-993. <https://doi.org/10.1016/j.arabjoc.2010.12.021>
- [24] Patel, N. B., Khan, I. H., & Rajani, S. D. (2010). Pharmacological evaluation and characterizations of newly synthesized 1,2,4-triazoles. *European journal of medicinal chemistry*, 45(9), 4293-4299. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.031>
- [25] Küçükgüzel, İ., Tatar, E., Küçükgüzel, Ş. G., Rollas, S., & De Clercq, E. (2008). Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43(2), 381-392. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.04.010>
- [26] Alagarsamy, V., Giridhar, R., Yadav, M. R., Revathi, R., Ruckmani, K., & De Clercq, E. (2006). AntiHIV, antibacterial and antifungal activities of some novel 1,4-disubstituted-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinazolin-5(4H)-ones. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68(4), 532-535. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.27840>
- [27] Bihdan, O., Gotsulya, A., Parchenko, V., & Izhboldin, O. (2019). Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain sorghum. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10(2), 1156-1160.
- [28] Bihdan, O. A. (2019). Protysudomna aktyvnist 2-((5-(3-(4-fluorophenyl)-4-R2-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)-1-arylethanone). *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(3), 260-265. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.3.184183>
- [29] Bihdan O. A. (2020). Aktoprotekorna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 5-(tiofen-3-ilmetyl)-4- R1-1,2,4-tryazol-3-tiolu [Actoprotective activity of some 5-(thiophen-3-ylmethyl)-4-R1-1,2,4-triazole-3-thiols derivatives]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 75(3), 80-85. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>
- [30] Bihdan, O. A. (2021). Protymikrobna ta protyhyrbkova aktyvnist novykh fluorfenilmisnykh 1,2,4-tryazoliv [Antimicrobial and antifungal activity of new fluorophenyl-containing 1,2,4-triazoles]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 76(2), 87-93. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09>
- [31] Zazharskyi, V., Bigdan, O., Parchenko, V., Parchenko, M., Fotina, T., Davydenko, P., Kulishenko, O., Zazharskaya, N., & Borovik, I. (2021). Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles. *Archives Of Pharmacy Practice*, 12(2), 60-65. <https://doi.org/10.51847/rbjb3waubb>