



Методи синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, що мають метоксифенільний замісник, і дослідження спектра їхньої фармакологічної активності

Д. В. Довбня^{ID}*A,B,C,D, А. Г. Каплаушенко^{ID}A,E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

У сучасному суспільстві робота фармацевтичного працівника є дуже важливою, оскільки складно уявити лікування людей без використання лікарських засобів. З часом кількість захворювань, що мають свої особливості, лише збільшується, тому створення лікарських засобів синтетичного походження залишається актуальним завданням науковців усього світу.

Є чимало гетероциклічних систем, похідні яких мають широкий спектр фармакологічних активностей, як-от фурану, піролу, піразолу, піридину, прімідину, пурину та багатьох інших. Особливу увагу привертають структури, що характеризуються низькими показниками токсичності. Безумовно, вихідна гетероциклічна речовина повинна мати кілька реакційно здатних центрів для побудови максимально ефективних фармакофорів.

Дослідження вчених із різних країн світу вказують на перспективність використання похідних гетероциклічної системи 1,2,4-тріазолу як моделей для нових біологічно активних речовин.

Мета роботи – узагальнення даних щодо сучасних методів синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, визначення впливу метоксифенільного замісника на реакційну здатність і зміну спектра фармакологічної активності.

Матеріали та методи. Під час роботи використали такі методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Вивчили відомості фахової літератури щодо методів синтезу та дослідження біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолів, які містять метоксифенільний замісник.

Результати. Здійснили пошук, аналіз та узагальнення інформації щодо методів синтезу та дослідження біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолів, що містять метоксифенільний замісник. У результаті вивчення доступних джерел фахової інформації та здійснення наукового пошуку встановили, що дослідження похідних 1,2,4-тріазолу з метоксифенільними замісниками посідають важливе місце в українській фармацевтичній галузі, оскільки ці сполуки характеризуються широким спектром фармакологічної активності, мають низькі показники гострої токсичності та є перспективними для створення на їхній основі нових активних фармацевтичних інгредієнтів.

Висновки. Опрацювання, аналіз, систематизація, зіставлення й узагальнення сучасних джерел інформації свідчать про широку синтетичну варіативність, доволі широкий спектр біологічної активності та низькі показники гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу з метоксифенільними замісниками при 5 положенні ядра 1,2,4-тріазольного циклу, а також перспективність їх застосування.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, метоксифенільний замісник, фармакологічна активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2023. Т. 16, № 1(41). С. 66–73

Methods of synthesis of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl and study the spectrum of their pharmacological activity

D. V. Dovbnya, A. H. Kaplaushenko

In today's society, the work of a pharmaceutical worker is very respectful, because it is difficult to imagine the treatment of people without the use of drugs. As time passes, the number of diseases with their own characteristics only increases, so the creation of drugs of synthetic origin remains an actual task for scientists around the world. There are a large number of heterocyclic systems, the derivatives of which exhibit a wide range of pharmacological activities, namely, furan, pyrrole, pyrazole, pyridine, pyrimidine, purine, and many others. Particular attention is drawn to structures that have low toxicity. Undoubtedly, the initial heterocyclic substance must have several reactive centers in order to build the most effective pharmacophores.

ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/267174>

UDC 547.792'586.1.057:615.015.4

DOI: [10.14739/2409-2932.2023.1.267174](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.267174)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 66–73

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, methoxyphenyl substituent, pharmacological activity.

*E-mail: dima.dovbnya@ukr.net

Received: 16.11.2022 // Revised: 29.11.2022 // Accepted: 02.12.2022

Studies by scientists from around the world point to the prospect of using derivatives of the 1,2,4-triazole heterocyclic system as models for new biologically active substances.

The aim of the work was to summarize data on modern methods for the synthesis of 1,2,4-triazole derivatives, to determine the effect of a methoxyphenyl substituent on reactivity and changing the spectrum of pharmacological activity.

Materials and methods. In the work, we used such methods as analytical, information search, descriptive, generalization. The materials of the research were information from the professional literature on the methods of synthesis and study of the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl.

Results. A search, analysis, and generalization of information on the methods of synthesis and study of the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl were carried out. As a result of the studying available sources and implementation of scientific research, it was found that studies of 1,2,4-triazole derivatives with methoxyphenyl occupy an important place in the Ukrainian pharmaceutical industry, as they have a wide range of pharmacological activity. Also they show low rates of acute toxicity and are perspective to create new APIs on their base

Conclusions. Processing, analysis, systematization, comparison, and generalization of modern sources of information indicate a wide synthetic variability, a fairly wide range of biological activity, and low rates of acute toxicity of 1,2,4-triazole derivatives, with methoxyphenyl at the 5th position of the nucleus of this heterocycle and a wide range of their applications.

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, methoxyphenyl substituent, pharmacological activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2023; 16 (1), 66–73

У сучасному суспільстві робота фармацевтичного працівника є дуже важливою, оскільки складно увести лікування людей без використання лікарських засобів. З часом кількість захворювань, що мають свої особливості, лише збільшується, тому створення лікарських засобів синтетичного походження залишається актуальним завданням науковців усього світу.

Є чимало гетероциклічних систем, похідні яких мають широкий спектр фармакологічних активностей, як-от фурану, піролу, піразолу, піридину, піримідину, пурину та багатьох інших. Особливу увагу привертають структури, що характеризуються низькими показниками токсичності. Безумовно, вихідна гетероциклічна речовина повинна мати кілька реакційно здатних центрів для побудови максимально ефективних фармакофорів.

Дослідження вчених із різних країн світу вказують на перспективність використання похідних гетероциклічної системи 1,2,4-тріазолу як моделей для нових біологічно активних речовин, оскільки похідні 1,2,4-тріазолу мають широкий спектр біологічної активності та низьку токсичність.

Мета роботи

Узагальнення даних щодо сучасних методів синтезу похідних 1,2,4-тріазолу, визначення впливу метоксифенільного замісника на реакційну здатність і зміну спектра фармакологічної активності.

Матеріали і методи дослідження

Під час роботи використали такі методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Вивчили відомості фахової літератури щодо методів синтезу та дослідження біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолів, які містять метоксифенільний замісник.

Результати

Під час опрацювання наукових джерел зробили висновок, що похідні 1,2,4-тріазолу, які містять метоксифенільний

замісник, – перспективний клас сполук, що проявляють широкий спектр фармакологічних властивостей і характеризуються низькими показниками гострої токсичності.

Сучасним технологіям належить провідне місце в кожній сфері діяльності людини, і створення нових лікарських засобів не є винятком. На етапі, що передував синтетичній частині, здійснили попереднє визначення речовин із можливою протигрибковою активністю [1]. Для цього використано молекулярний докінг. Застосування методів *in silico* дає змогу зберегти лабораторних тварин у разі низької спорідненості досліджуваних сполук до потенційних біомішеней. У результаті цього дослідження виявлено, що потенційно протигрибковою активністю характеризуються 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-R-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]гіадіазоли. Дослідники здійснили синтез сполук цього класу (рис. 1).

Для розширення потенційного спектра фармакологічних активностей синтезували 2-(5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)етанові кислоти [2–6]. Зі сполук цього класу дослідники одержали солі, естери та інші похідні. На першому етапі для отримання відповідних тіетанових кислот здійснили реакцію алкілування 1,2,4-тріазо-3-тіонів. Синтез виконали під час нагрівання тіонів з кислотою хлоретановою в нейтральному середовищі або застосовуючи двомольну кількість луку. В першому випадку утворюються хлороводневі солі 1,2,4-тріазол-3-ілтїоетанових кислот, в другому – відповідні натрієві солі, що є напівпродуктами для виділення відповідних кислот додаванням безводного натрій ацетату (рис. 2). Автори підсумували, що методики, засновані на використанні надлишку луку, відрізняються вищими виходами цільових продуктів, і їх можна рекомендувати для препаративних цілей.

Сучасний високий темп життєдіяльності людей незмінно призводить до зниження, інколи аж до виснаження фізичних і психічних можливостей організму. Основною причиною цього є тривалий вплив фізичних і психологічних навантажень середньої та високої інтенсивності. Для швидкого відновлення цих ресурсів організму необхідно

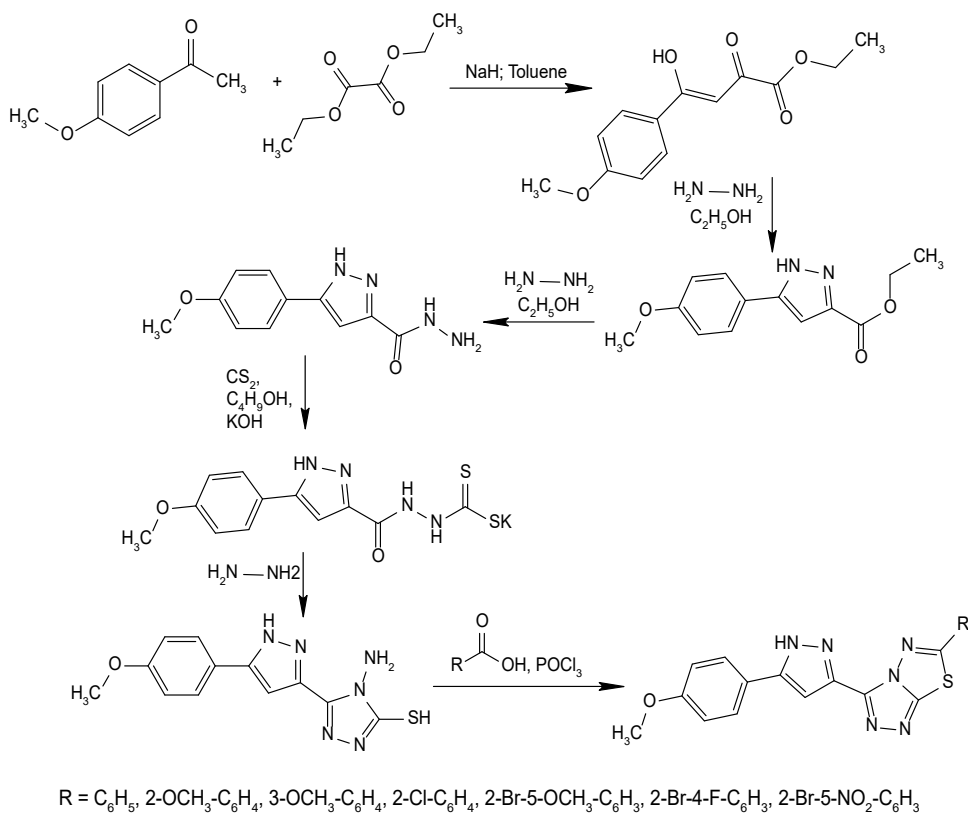


Рис. 1. Схема синтезу 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-R-[1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолів.

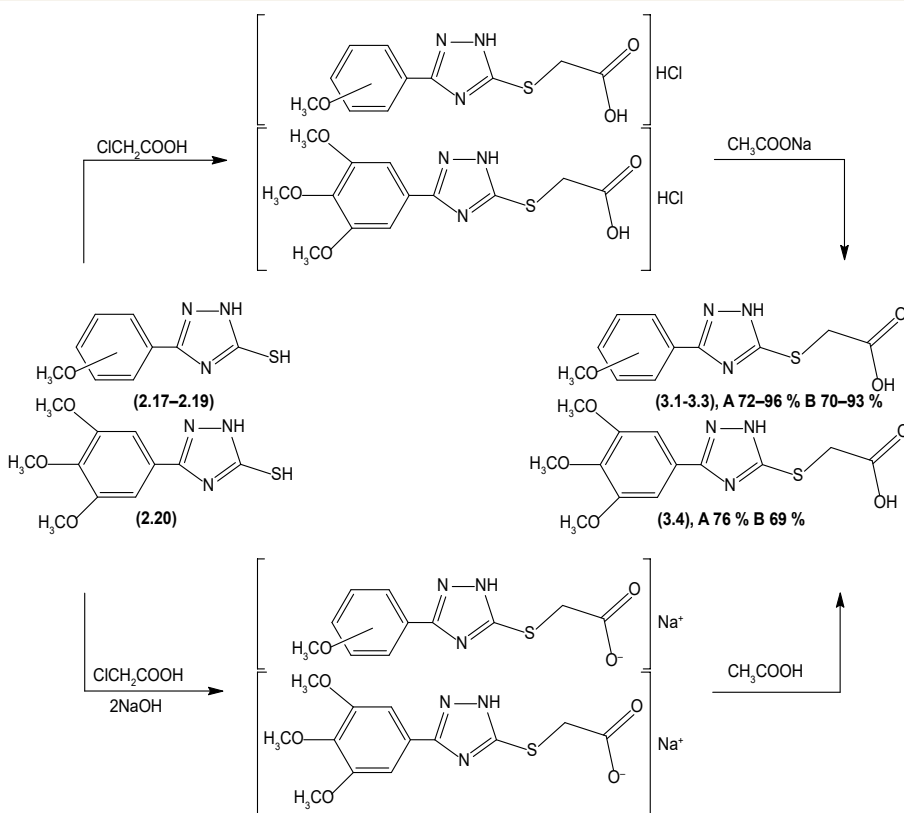
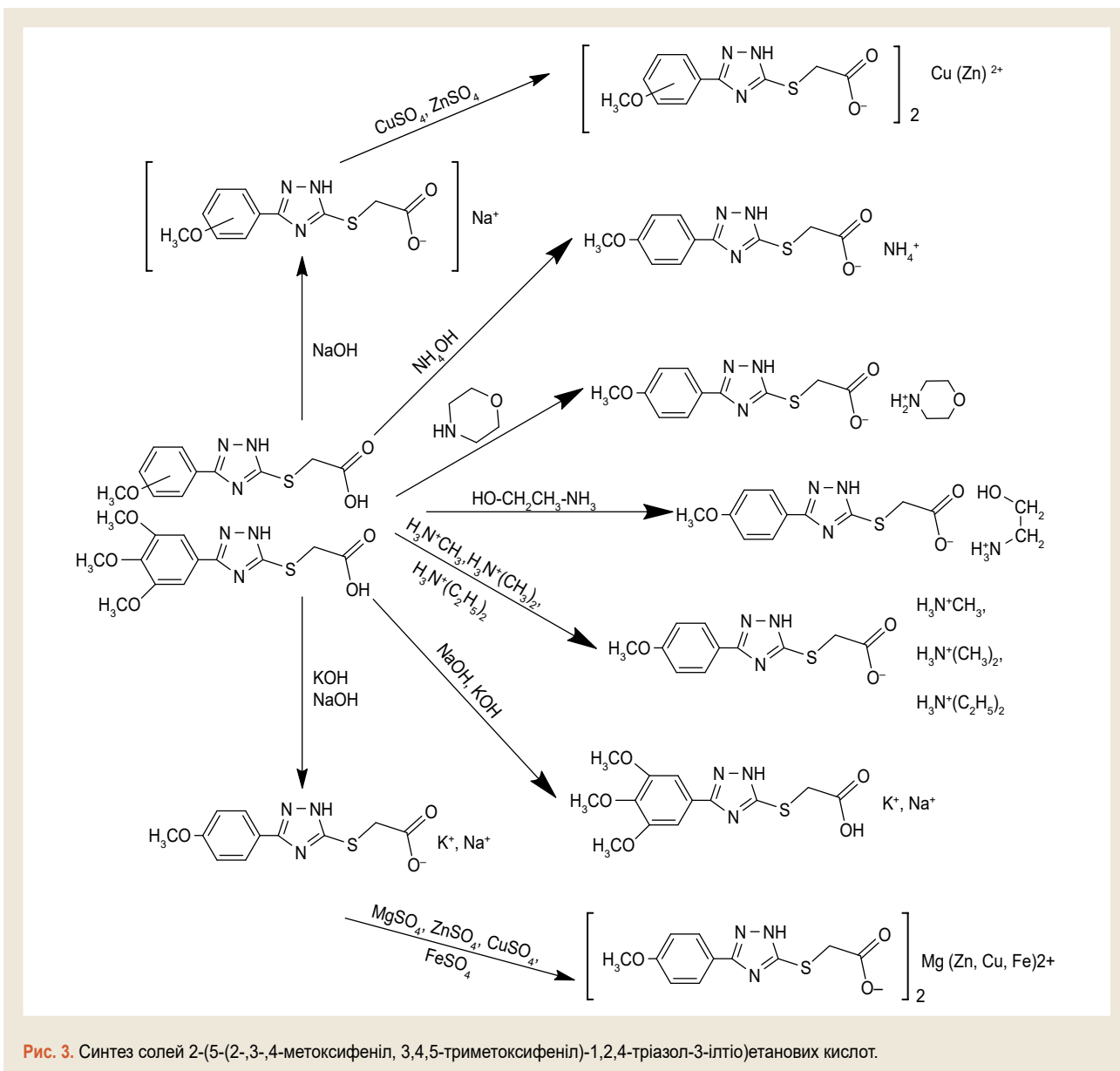


Рис. 2. Схема синтезу 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл-,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.



вживати актопротекторні лікарські засоби. Зважаючи на це, здійснили синтез солей 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанових кислот (рис. 3) [3,4,6–9]. Високі показники актопротективних властивостей підтверджено експериментально.

Синтезовані сполуки, крім актопротекторної дії, мали досить високі показники біологічної дії. Треба зазначити також їхній діуретичний і протизапальний фармакологічні ефекти. Автори встановили також, що сполуки, показники розчинності у воді яких були вищі, характеризувалися сильнішою актопротекторною дією.

Представники наукової школи Запорізького державного медичного університету [2–4] досліджували здатність похідних 1,2,4-триазолу, а саме естерів ілтіоацетатних кислот, виявляти антипіретичну активність. Для пошуку сполук, що мають таку активність, синтезували естери 2-(5-(4-метоксифеніл-,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанових кислот. Естери отримали двома

методами: перший передбачав взаємодію тіонів із метиловим естером кислоти хлорацетатної за наявності еквімолярної кількості лугу; другий метод ґрунтується на етерифікації кислот спиртами за наявності каталітичної кількості концентрованої кислоти сульфатної (рис. 4).

У результаті фармакологічного дослідження встановили: цей клас сполук має високі показники антипіретичної активності, значно перевищує показники ібупрофену – еталонного препарату.

Імідазоли етанових кислот, за даними дослідників [3,4], можуть виявляти різні види біологічної активності, як-от протимікробна, діуретична, антипіретична. Саме тому вони викликають підвищений науковий інтерес. Спробу одержання імідазолів 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанових кислот здійснили шляхом взаємодії відповідних етанових кислот із карбонілдіімідазолом у середовищі диметилформаміду (рис. 5).

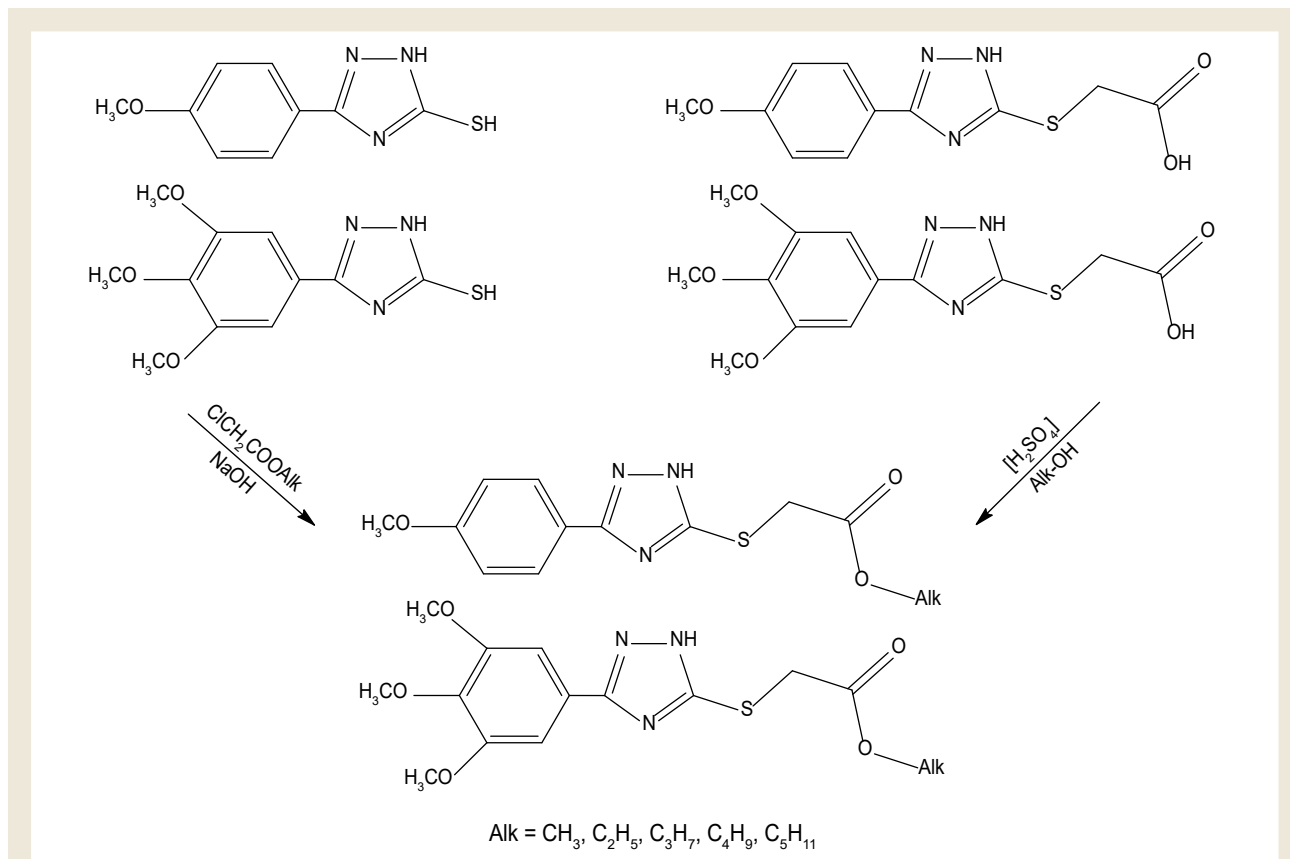


Рис. 4. Схема синтезу естерів 2-(5-(4-метоксифеніл-, (3,4,5-триметоксифеніл))-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.

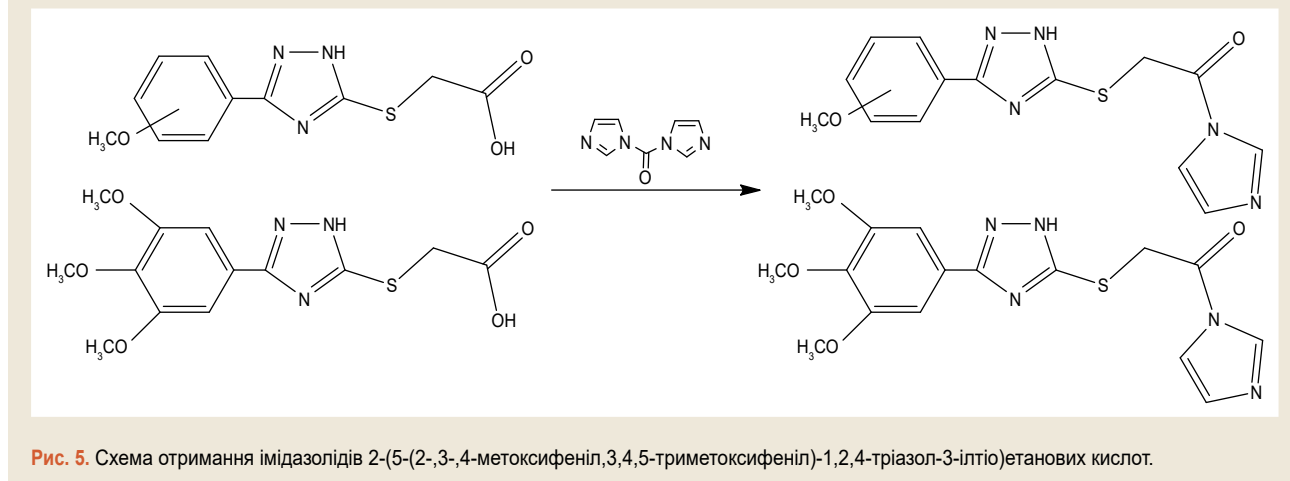


Рис. 5. Схема отримання імідазолідів 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.

Діуретичним лікарським засобам належить важливе місце серед усіх лікарських препаратів, їх використовують при порушеннях функцій нирок і для корегування гіпотензивних станів, тому синтез речовин із такою активністю є актуальним. Тому здійснили дослідження цього виду активності серед імідазолідів 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот [3,4]. Дослідження діуретичної активності здійснили на білих безпородних щурах за методом Є. Б. Берхіна. Проаналізувавши результати дослідження, зробили висновок, що речовини цього класу характеризуються такою активністю, визначили найактивнішу

сполуку – 2-(5-(4-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетімідазолід, яка більш ніж удвічі перевищила показники гіпотіазиду і на 2, і на 4 години експерименту.

Науковці [3,4,10] синтезували іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот. Як вихідні речовини для синтезу використали одержані раніше гідразиди. При взаємодії відповідних гідразидів із карбонільними сполуками в концентрованій кислоті ацетатній протягом 12 годин отримали відповідні іліденгідразиди 2-(5-(4-метоксифеніл, 3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот (рис. 6).

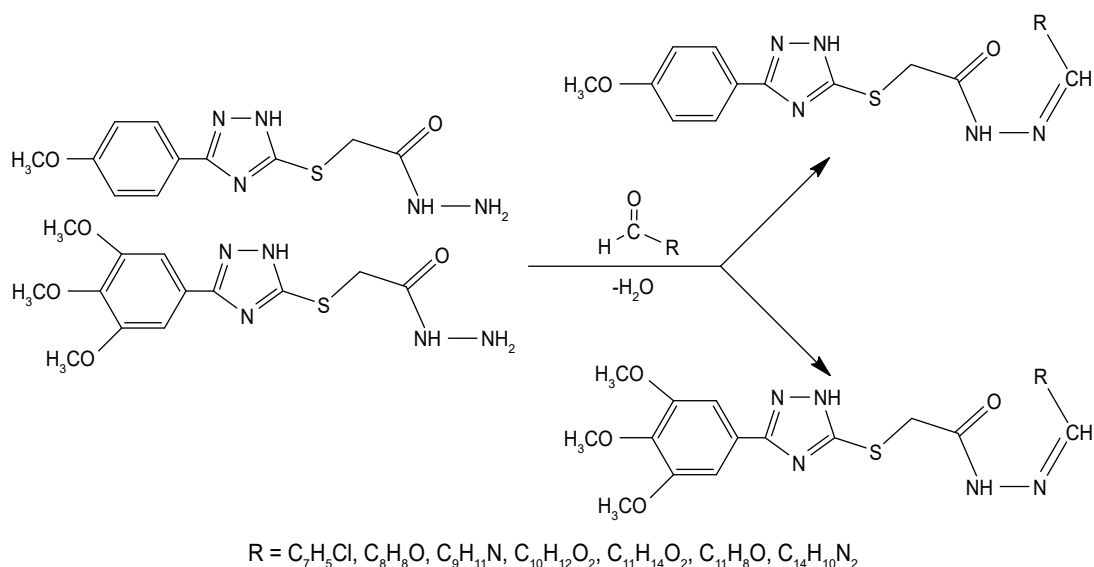


Рис. 6. Схема отримання іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанових кислот.

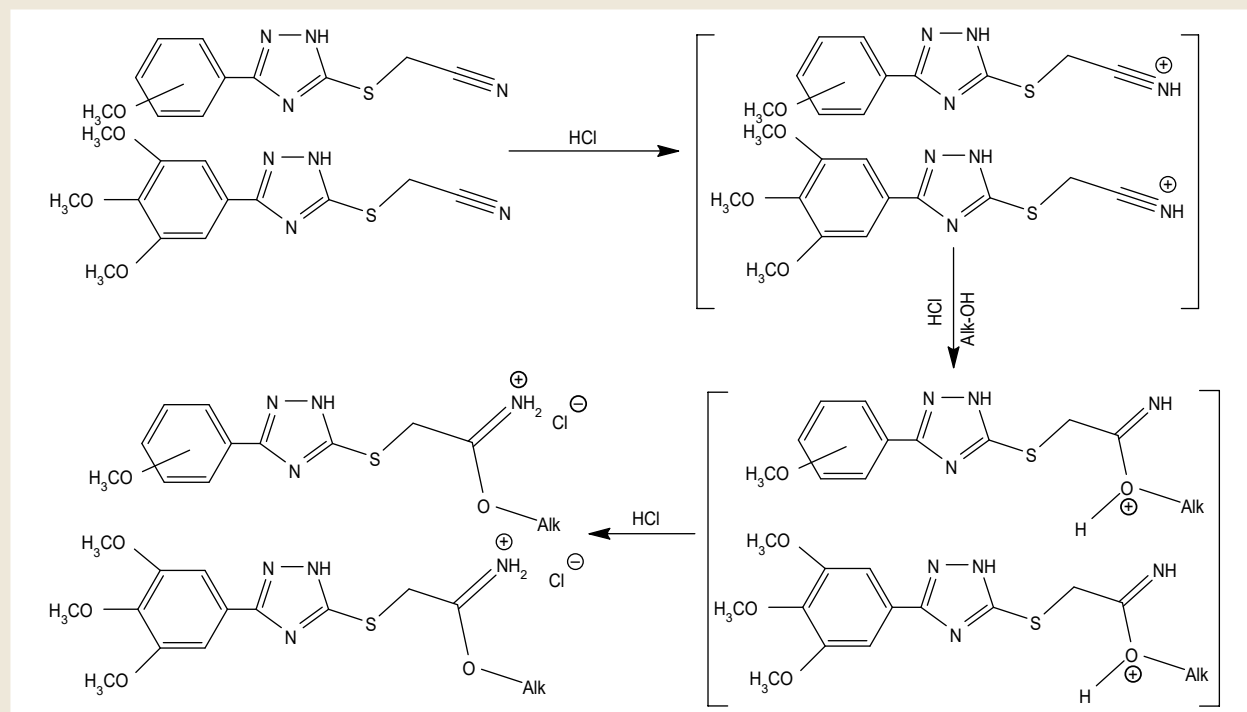


Рис. 7. Синтез алкіл 2-(5-(3-,4-метоксифеніл,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетимідат гідрогенхлоридів.

Синтезовані сполуки характеризувалися протимікробною активністю та фунгіцидною дією. Визначили сполуку-лідера, що за дією зіставна з активністю фурациліну й етакридину лактату щодо протею, а також значно перевищує еталони порівняння щодо антракоїду. Ця сполука – на етапі впровадження у ветеринарну медицину.

Для пошуку речовин, що проявлятимуть антиоксидантну активність, дослідники синтезували 1,2,4-тріазол-3-ілтіо-ацетимідати [3,4,11,12]. Синтез здійснили в кілька стадій. На першому етапі при дії на відповідний ацетонітрил

гідрогенхлорид утворювалися протоновані форми за нітрильною функціональною групою, що шляхом взаємодії з відповідними спиртами переходили в цільові ацетимідат гідрогенхлориди. Реакція відбувалася через проміжні стадії. Так, спочатку утворювалися протоновані форми, що вирізняються здатністю до міжфункціональної міграції протона від атому Оксигену до атому Нітрогену іміноестерної групи. Наступне витримання реакційної суміші за низької температури (близько 0 °С) спричинило утворення осадів відповідних ацетимідат гідрогенхлоридів (рис. 7).

Найбільшу антиоксидантну активність мали 2-(5-(4-метоксифеніл,3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетимідат гідрогенхлориди. Автори обґрунтували це наявністю в структурі цих сполук найбільшої кількості електронодонорних груп.

Склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, структура – мас-спектрометрією, IR, ¹H (13C)-NMR.

Для всіх наведених синтезованих сполук здійснили дослідження показників гострої токсичності [1–12]. Дослідним шляхом автори показали, що значення LD₅₀ нових похідних 1,2,4-тріазолу з метоксифенільними замісниками при 5 положенні ядра тріазольного циклу становлять 304–1245 мг/кг. Тому, згідно з класифікацією І. К. Сидорова, ці сполуки належать до групи малотоксичних або нетоксичних речовин.

Висновки

Опрацювання, аналіз, систематизація, зіставлення й узагальнення сучасних джерел інформації свідчать про широку синтетичну варіативність, доволі широкий спектр біологічної активності та низькі показники гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу з метоксифенільними замісниками при 5 положенні ядра 1,2,4-тріазольного циклу, а також перспективність їх застосування.

Перспективи подальших досліджень. Результати роботи дали змогу спланувати наступні дослідження щодо впливу положення метоксифенільних замісників на фармакологічну активність похідних 1,2,4-тріазолу.

Фінансування

Робота здійснюється в рамках НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-арил- та 5-гетерил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів» Ін.15.00.02-96/17/НДР.

Подяка

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість здійснювати дослідження та публікувати результати.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Довбня Д. В., аспірант каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6170-144X](https://orcid.org/0000-0001-6170-144X)

Каплаушенко А. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3704-5539](https://orcid.org/0000-0003-3704-5539)

Information about authors:

Dovbnia D. V., PhD-student of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kaplaushenko A. H., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Fedotov S. O., Hotsulia A. S., Panasenko O. I. Synthesis and properties of some 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazol-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. Vol. 15, N 2. P. 117-122. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259227>
- [2] Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіо) ацетатних кислот та їх естерів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 2. С. 125-128.
- [3] Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл, (3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3. С. 57-60. <https://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52660>
- [4] Кравченко Т. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 5. С. 25-30. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.16.02>
- [5] Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4-R-3-(морфолінометил)-4Н-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш, Б. О. Варинський. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3. С. 18-21.
- [6] Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Створення, дослідження фізичних і хімічних властивостей 2-((4-R-5-фенетил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних) кислот і солей 2-((4-R-5-фенетил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2. С. 123-128. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.170973>
- [7] Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл)-(3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 2. С. 107-111.
- [8] Каплаушенко А. Г. Вивчення фармакокінетики морфолінін 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 6. С. 88-92.
- [9] Актопротекторна активність солей 2-((4-аміно-5-R-1-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)оцтових кислот / І. І. Аксьонова, Є. С. Пругло, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 3. С. 16-19.
- [10] Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Синтез та фізико-хімічні дослідження гідрозидів та іліденгідрозидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 66-71.
- [11] Sameluk Yu. G., Kaplaushenko A. G. The synthesis and physico-chemical properties of 2-(5-methoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetonitriles and their iminoethers. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Vol. 13, N 3. P. 57-62. <https://doi.org/10.24959/ophcj.15.841>
- [12] Дослідження нейропротекторної активності пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетимідату гідрохлориду / Ю. Г. Самелюк, І. Ф. Беленічев, А. В. Абрамов та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 6. С. 34-40.

References

- [1] Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S., Panasenko, O. I. (2022). Synthesis and properties of some 3-(5-(4-methoxyphenyl)pyrazol-3-yl)-6-R-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 15(2), 117-122. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.2.259227>
- [2] Samelyuk, Y. G., & Kaplaushenko, A. G. (2013). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli 2-(5-(metoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-tio) atsetatnykh kyslot ta yikh esteriv [Synthesis, physico-chemical and biological properties of 2-(5-(methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thio) acetic acid and their esters]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (2), 125-128. [in Ukrainian].
- [3] Samelyuk, Yu. G., & Kaplaushenko, A. G. (2015). Hostra toksychnist 5-(2-, 3-, 4-metoksyfenil, (3,4,5-trymetoksyfenil)-)-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh tiopokhidnykh Acute toxicity of 5-(2-, 3-, 4-methoxyphenyl, (3,4,5-trimethoxyphenyl)-)-1,2,4-triazole-3-thiones and its thioderivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (3), 57-60. [in Ukrainian]. <https://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52660>
- [4] Kravchenko, T. V., Panasenko, O. I., & Knish E. G. (2016). Biolohichna aktyvnist pokhidnykh 1,2,4-triazolu [Biological activity of the derivatives

- 1,2,4-triazole]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (5), 25-30. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.16.02>
- [5] Shcherbyna, R. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H., & Varynskyi, B. O. (2014). Syntez i fizyko-khimichni vlastyvyosti 2-((4-R-3-(morpholinometylen)-4H-1,2,4-triazol-5-il)tio)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].
- [6] Ignatova, T. V., Kaplaushenko, A. G., & Frolova, Yu. S. (2019). Stvorennia, doslidzhennia fizychnykh i khimichnykh vlastyvostei 2-((4-R-5-fenetyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)etanovykh(propanovykh, benzoinykh) kyslot i solei 2-((4-R-5-fenetyl-4H-1,2,4-triazol-3-il) tio)etanovykh kyslot [Creation, study of physical and chemical properties of 2-((4-R-5-phenethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic(propanoic, benzoic)acids and salts of 2-((4-R-5-phenethyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 12(2), 123-128. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.170973>
- [7] Samelyuk, Yu. G., Kaplaushenko, A. G., & Pruglo, E. S. (2014). Syntez ta aktoprotekorna aktyvnist solei 2-(5-(4-metoksyfenil)-(3,4,5-trimetoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-iltio)- atsetatnykh kyslot [Synthesis and actoprotective activity of salts 2-(5-(4-methoxyphenyl)(3,4,5-trimethoxyphenyl))-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate acids]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 107-111. [in Ukrainian].
- [8] Kaplaushenko, A. G. (2013). Vyvchennia farmakokinytyky morfolinii 2-(5-(4-pirydyl)-4-(2-metoksyfenil)-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatu [The study of pharmacokinetics of morpholinium 2-(5-(4-pyridyl)-4-(2-methoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (6), 88-92. [in Ukrainian].
- [9] Aksyonova, I. I., Pruglo, Ye. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. H. (2015). Aktoprotekorna aktyvnist solei 2-((4-amino-5-R1-4N-1,2,4-triazol-3-il)tio)otstovykh kyslot [Actoprotective activity of the salts 2-((4-amino-5-R1-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, (3), 16-19. [in Ukrainian].
- [10] Samelyuk, Y. G., Kaplaushenko, A. G. (2013). Syntez ta fizyko-khimichni doslidzhennia hidrazydiv ta ilidenhidrazydiv 2-(5-(4-metoksyfenil), (3,4,5-trimetoksyfenil)-1,2,4-triazol- 3-iltio) atsetatnykh kyslot [The synthesis and physical-chemical research of hydrazides and ylidenhydrazides of 2-(5-(4-methoxyphenyl), (3,4,5-threemethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-ilthio) acetate acids]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, (4), 66-71. [in Ukrainian].
- [11] Samelyuk, Yu. G., & Kaplaushenko, A. G. (2015). The synthesis and physicochemical properties of 2-(5-methoxyphenyl-1H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetonitriles and their iminoethers. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 13(3), 57-62. <https://doi.org/10.24959/ophcj.15.841>
- [12] Sameluk, Yu. G., Belenichev, I. F., Abramov, A. V., Bukhtiyarova, N. V., Morguntsova, S. A., Pavlov, S. V., & Kaplaushenko, A. G. (2015). Doslidzhennia neuroprotektornoj aktyvnosti propil 2-(5-(3,4,5-trimetoksyfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-iltio) atsetimidatu hidrokhlorydu [Study of neuroprotective activity of propyl 2-(5-(3,4,5- trimethoxyphenyl)-1H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetimidate hydrochloride]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (6), 34-40. [in Ukrainian].