

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ Т. 80, № 4**  
**FARMATSEVTYCHNYI  
ZHURNAL**

Науково-практичний  
рецензований журнал  
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИПЕНЬ–СЕРПЕНЬ

2025 • Київ

ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України»

**З М І С Т**

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ**

**ФАРМАЦІСІЮ**

*Хомут У. В., Федяк І. О.* Вплив  
електронних рецептів на організацію  
роботи лікарів за результатами їх  
опитування..... 3

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА**

*Власенко І. О.* Інноваційні елементи  
освіти фармацевтів для впровадження  
належної аптечної практики щодо  
профілактики та менеджменту  
цукрового діабету..... 15

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ  
СПОЛУК**

*Довбня Д. В., Каплаушенко А. Г.,  
Саліонов В. О.* Вивчення сучасних  
методів синтезу похідних 1,2,4-три-  
азолу, дослідження їх реакційної  
активності та фармакологічної  
ефективності (Огляд літератури)..... 28

**ФАРМАЦЕВТИЧНА  
ТЕХНОЛОГІЯ**

*Припула Р. Л., Бушуєва І. В.,  
Парченко В. В.* Застосування  
фреймворків SWOT, «Квітка лотоса»  
та SCAMPER у стратегічному аналізі  
та інноваційному плануванні нового  
протигрибкового крему..... 49

*Пласконіс Ю. Ю., Барна О. М., Козир Г. Р.,  
Стечишин І. П., Покотило О. О.,  
Дуб А. І.* Наночастинки як носії для  
таргетної доставки лікарських засобів 64

**CONTENT**

**ORGANIZATION AND  
MANAGEMENT OF PHARMACY**

*Khomut U. V., Fediak I. O.* The impact  
of electronic prescriptions to the  
organization of doctors' work according  
to the results of their survey.....

**PHARMACEUTICAL EDUCATION**

*Vlasenko I. O.* The innovative  
elements of the pharmaceutical  
education for implementation of good  
pharmacy practices in the prevention  
and management of diabetes.....

**SYNTHESIS AND ANALYSIS  
OF BIOLOGICALLY ACTIVE  
COMPOUNDS**

*Dovbnia D. V., Kaplaushenko A. H.,  
Salionov V. O.* Study of modern  
synthesis methods of 1,2,4-triazole  
derivatives, their reactivity,  
and pharmacological efficacy  
(Review).....

**PHARMACEUTICAL  
TECHNOLOGY**

*Prytula R. L., Bushueva I. V.,  
Parchenko V. V.* Application of  
SWOT, Lotus Flower and SCAMPER  
frameworks in strategic analysis  
and innovation planning of a new  
antifungal cream.....

*Plaskonis Yu. Yu., Barna O. M.,  
Kozyr G. R., Stechyshyn I. P.,  
Pokotylo O. O., Dub A. I.* Nanoparticles  
as carriers for targeted drug delivery.

Д. В. ДОВБНЯ (<https://orcid.org/0000-0001-6170-144X>), д-р філософії (фармація),  
А. Г. КАПЛАУШЕНКО (<https://orcid.org/0000-0003-3704-5539>), д-р фарм. наук, проф.,  
В. О. САЛІОНОВ (<https://orcid.org/0000-0003-4914-0509>), канд. фарм. наук, доцент  
*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет*

## **ВИВЧЕННЯ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ, ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ РЕАКЦІЙНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ (Огляд літератури)**

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол, методи синтезу, лікарські засоби, фармакологічна активність, гостра токсичність

### **АНОТАЦІЯ**

Похідні 1,2,4-триазолу становлять значний інтерес у фармацевтичній та медичній хімії завдяки широкому спектру біологічної активності, зокрема антимікробної, протипухлинної, протизапальної та протигрибкової. Незважаючи на наявність великої кількості відомих методів синтезу цих сполук, постійний пошук нових, більш ефективних, селективних та екологічно безпечних підходів залишається актуальним. Окрім того, вивчення реакційної здатності 1,2,4-триазольних похідних відкриває можливості для створення нових фармакологічно активних молекул зі заданими властивостями. З огляду на зростаючий попит на інноваційні лікарські засоби, систематизація сучасних методів синтезу, аналіз хімічної поведінки триазолів і оцінка їх фармакологічної ефективності є важливим напрямом досліджень, що сприяє подальшому розвитку медичної хімії.

Метою роботи є аналіз сучасних методів синтезу похідних 1,2,4-триазолу, оцінка їх реакційної активності та фармакологічної ефективності на основі даних літератури для визначення перспектив створення нових лікарських засобів.

У роботі використані методи бібліосемантичного аналізу, узагальнення, порівняння та систематизації наукових джерел. Аналітичний метод використано для оцінки методів синтезу, включаючи циклоприєднання, *S*-алкілювання, гідразіноліз, окиснення та введення гетероциклічних фрагментів. Систематизація даних дала змогу оцінити біологічну активність сполук за результатами досліджень *in silico*, *in vitro* та *in vivo*.

На підставі здійсненого огляду наукової літератури визначено методи синтезу похідних 1,2,4-триазолу, а саме: циклоприєднання, *S*-алкілювання, гідразіноліз, окиснення та конденсація, які дають можливість одержувати сполуки з різними функціональними групами та гетероциклами (піразол, триазин, піперазин). Використання сучасних підходів, зокрема мікрохвильового синтезу та *Вос*-захисту, підвищує вихід і чистоту продуктів, забезпечуючи гнучкість у створенні нових молекул. Електронодонорні групи (аміно-, фенільні) посилюють реакційну здатність 1,2,4-триазолів до нуклеофільних заміщень і конденсації, тоді як метильні чи етильні замісники можуть її знижувати. Окиснення сульфору до шестивалентного стану утворює сульфонільні сполуки з підвищеною біологічною активністю.

Наукові публікації демонструють, що похідні 1,2,4-триазолу виявляють антибактеріальну, протигрибкову, протиракову, антиоксидантну, протизапальну, антигельмінтну та стреспротекторну активність. Особливо перспективними є сполуки, які мають низьку токсичність та виявляють цитотоксичність проти клітинних ліній MCF-7, A-549, HeLa та раку ободової кишки, порівняну зі стандартними препаратами.

D. V. DOVBNIA (<https://orcid.org/0000-0001-6170-144X>),  
A. H. KAPLAUSHENKO (<https://orcid.org/0000-0003-3704-5539>),  
V. O. SALIONOV (<https://orcid.org/0000-0003-4914-0509>),

*Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University*

## **STUDY OF MODERN SYNTHESIS METHODS OF 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES, THEIR REACTIVITY, AND PHARMACOLOGICAL EFFICACY (Review)**

**Key words:** 1,2,4-triazole, synthesis methods, pharmaceuticals, pharmacological activity, acute toxicity

### **ABSTRACT**

Derivatives of 1,2,4-triazole are of significant interest in pharmaceutical and medicinal chemistry due to their broad spectrum of biological activity, including antimicrobial, antitumor, anti-inflammatory, and antifungal effects. Despite the availability of numerous known synthesis methods for these compounds, the ongoing search for new, more efficient, selective, and environmentally friendly approaches remains relevant. In addition, the study of the reactivity of 1,2,4-triazole derivatives opens up opportunities for the creation of new pharmacologically active molecules with targeted properties. Given the increasing demand for innovative pharmaceuticals, the systematization of current synthetic methods, analysis of the chemical behavior of triazoles, and assessment of their pharmacological effectiveness constitute an important area of research that contributes to the further development of medicinal chemistry.

The aim of this work is to analyze modern methods for the synthesis of 1,2,4-triazole derivatives, evaluate their reactivity and pharmacological efficacy based on literature data, and identify prospects for the development of new medicinal agents.

The study uses bibliosemantic analysis, generalization, comparison, and systematization of scientific sources. An analytical method was applied to assess synthetic approaches, including cycloaddition, S-alkylation, hydrazinolysis, oxidation, and the introduction of heterocyclic fragments. The systematization of data allowed for the evaluation of the biological activity of the compounds based on the results of *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* studies.

Based on the literature review, the following synthetic methods for 1,2,4-triazole derivatives were identified: cycloaddition, S-alkylation, hydrazinolysis, oxidation, and condensation, which enable the formation of compounds with various functional groups and heterocycles (pyrazole, triazine, piperazine). The application of modern approaches, such as microwave-assisted synthesis and Boc-protection, improves yields and product purity, offering flexibility in the design of new molecules. Electron-donating groups (e.g., amino, phenyl) enhance the reactivity of 1,2,4-triazoles in nucleophilic substitution and condensations, while methyl or ethyl substituents may reduce it. Oxidation of sulfur to a hexavalent state yields sulfonyl compounds with enhanced biological activity.

Scientific publications demonstrate that 1,2,4-triazole derivatives exhibit antibacterial, antifungal, anticancer, antioxidant, anti-inflammatory, anthelmintic, and stress-protective activities. Particularly promising are compounds that show low toxicity and cytotoxic effects against MCF-7, A-549, HeLa, and colon cancer cell lines, comparable to standard drugs.

---

### **Вступ**

У сучасних умовах розвитку медичної та фармацевтичної науки надзвичайно актуальним залишається пошук нових хімічних сполук із вираженою біологічною активністю, здатних стати основою для створення ефективних та безпечних лікарських засобів. Особливий інтерес у цьому контексті викликають гетероциклічні сполуки, зокрема похідні 1,2,4-триазолу, які характеризуються широким спектром фармакологічної дії – антимікробної, протипухлинної, протигрибкової, протизапальної, антиоксидантної та інших видів біологічної активності.

Завдяки своїй структурній гнучкості, 1,2,4-триазольне ядро є зручною платформою для хімічної модифікації та створення нових біоактивних молекул. Однак, попри вже наявні досягнення в галузі синтезу триазольних сполук, частина існуючих методів характеризується низкою недоліків – низьким виходом цільового продукту, відсутністю селективності, складністю очищення, використанням токсичних реагентів або умов, що не відповідають принципам «зеленої хімії». Це зумовлює необхідність подальшого вдосконалення синтетичних підходів із метою підвищення ефективності, екологічності та технологічності процесів одержання цих сполук.

Окрім того, сучасна стратегія розроблення нових лікарських засобів базується не лише на виявленні активних молекул, але й на розумінні їхньої хімічної поведінки, реакційної здатності та можливостей функціонального модифікування. У цьому контексті особливої ваги набуває аналіз реакційної здатності триазольних похідних, що дає змогу цілеспрямовано конструювати молекули з очікуваними фармакологічними властивостями.

Зростання резистентності мікроорганізмів до традиційних антибіотиків, поява нових форм онкопатологій, потреба в препаратах зі зниженим рівнем токсичності та підвищеною селективністю – усе це формує запит на інноваційні фармацевтичні продукти. У зв'язку з цим, актуальним є комплексне дослідження похідних 1,2,4-триазолу, що включає систематизацію сучасних методів їх синтезу, оцінку хімічної активності та біологічного потенціалу.

Таким чином, необхідність поглибленого аналізу структурно-функціональних особливостей похідних 1,2,4-триазолу, удосконалення методів їх одержання та вивчення біологічних властивостей визначає доцільність виконання цього дослідження. Одержані результати можуть стати підґрунтям для розроблення нових ефективних лікарських засобів, що відповідають сучасним вимогам до безпеки, активності та селективності.

**Мета** огляду – систематизація сучасних методів синтезу похідних 1,2,4-триазолу, аналіз їхньої реакційної активності та фармакологічної ефективності на основі даних літератури для визначення перспектив розроблення нових лікарських засобів (ЛЗ).

## **Матеріали та методи дослідження**

Бібліосемантичний метод застосовано для узагальнення даних літератури щодо синтезу, реакційної активності та біологічної дії похідних 1,2,4-триазолу шляхом аналізу наукових публікацій за останні роки. Аналітичний метод використано для оцінки методів синтезу, включаючи циклоприєднання, *S*-алкілювання, гідразиноліз, окиснення та введення гетероциклічних фрагментів. Систематизація даних дала змогу оцінити біологічну активність сполук за результатами досліджень *in silico*, *in vitro* та *in vivo*.

## **Результати дослідження та обговорення**

Сучасні фармацевтичні дослідження зосереджені на розробленні нових методів синтезу біологічно активних сполук, серед яких похідні 1,2,4-триазолу займають

важливе місце завдяки їхній хімічній стабільності, реакційній універсальності та широкому спектру біологічної активності. Ці сполуки демонструють антимікробну, протигрибкову, протипухлинну, протизапальну, антиоксидантну та інші види активності, що робить їх перспективними для створення нових лікарських засобів. Актуальність вивчення синтезу та властивостей похідних 1,2,4-триазолу зумовлена їх потенціалом у розробленні ефективних препаратів для лікування різноманітних захворювань.

У численних дослідженнях описано синтез похідних 1,2,4-триазолу, зокрема 1,2,4-триазол-тіолів (тіонів), зі застосуванням різних методик для підвищення ефективності та різноманітності синтетичних підходів. Наприклад, українські науковці [1] запропонували метод синтезу 7-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)метил)-3-метилксантину та його *S*-алкілпохідних шляхом модифікації 3-метилксантину з додаванням *n*-пропілетаноату в 7-ме положення, гідразінолізу, реакції з метилізотіоціанатом і лужної гетероциклізації для одержання тіолу, з подальшим *S*-алкілюванням (рис. 1). Аналогічний підхід описано ще в одній праці [2], що використано для синтезу 1,2,4-триазоло-1,3,4-тіадіазол-3-ілметил теофілінів зі застосуванням теофіліну як вихідної сполуки (рис. 1).

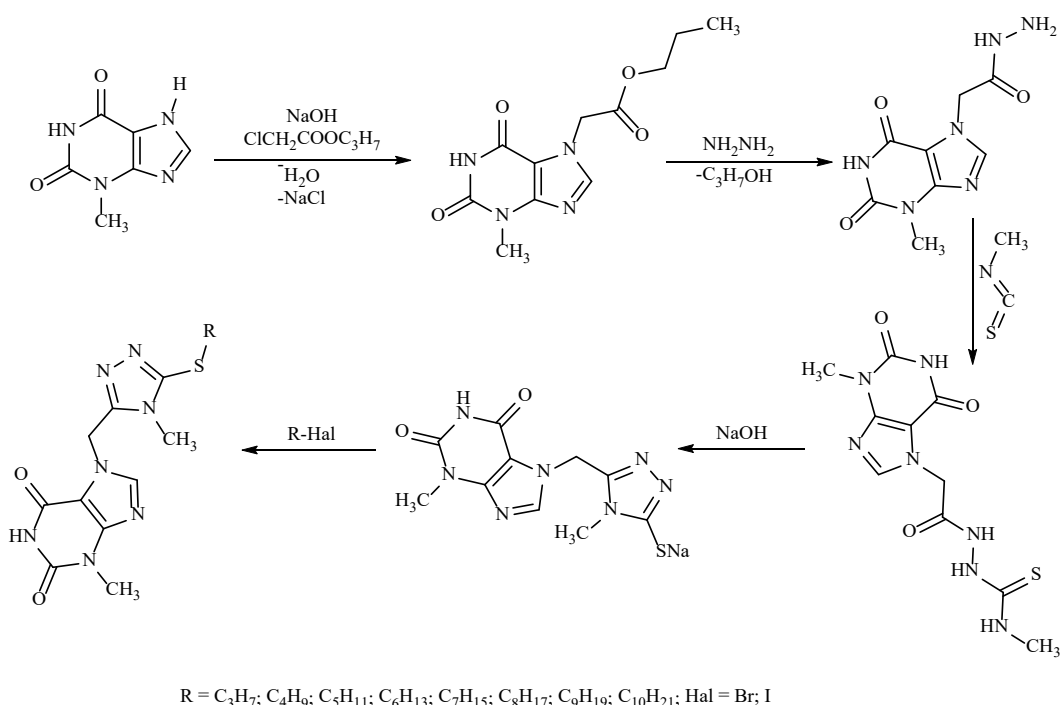


Рис. 1. Метод постадійного одержання 1,2,4-триазол-3-тіолу та його *S*-похідних [1]

Дослідники Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (ЗДМФУ) здійснили цілеспрямований синтез 3-бензил-7-[(4-*R*-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-8-пропілксантинів [3]. Ці сполуки було одержано шляхом лужної циклізації *N*-алкіл-(феніл)гідразінокарботіоамідів (рис. 2).

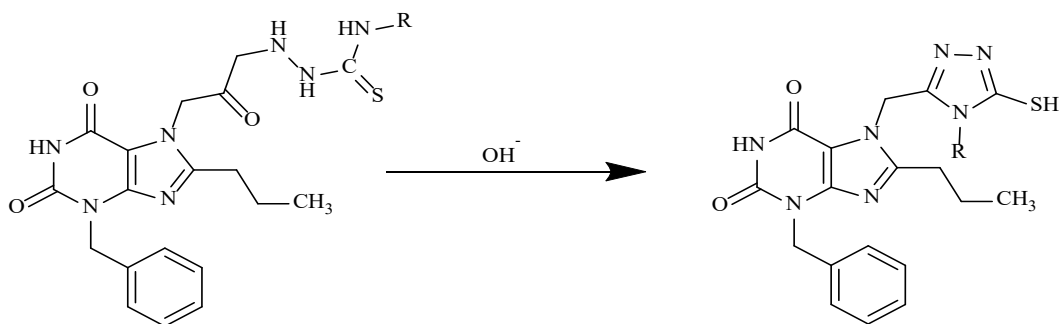


Рис. 2. Схема синтезу 3-бензил-7-[(4-*R*-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-8-пропілксантинів [3]

У літературі [4–6] описано альтернативний метод синтезу 1,2,4-триазол-3-тіолів (тіонів), який включає кілька стадій: реакцію піролу з трихлорацетилхлоридом у спиртовому середовищі, взаємодію одержаного продукту з гідразин гідратом у метанолі, додавання 4-хлорфенілізотіоціанату до охолодженого спиртового розчину пірол-2-карбогідразиду та завершальну лужну циклізацію з використанням натрій гідроксиду з подальшою нейтралізацією оцтовою кислотою (рис. 3). Окрім того, у роботі [4] наведено схему синтезу *S*-алкілпохідних 1,2,4-триазол-3-тіолів (рис. 3), яка не є унікальною.

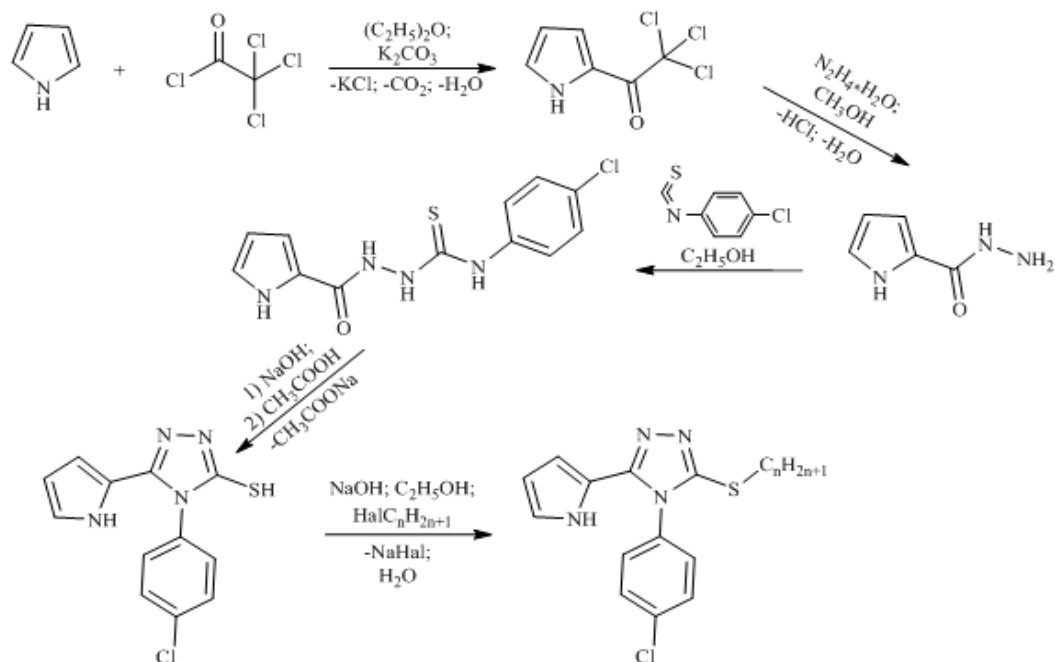


Рис. 3. Схема синтезу 4-(4-хлорфеніл)-5-(1*H*-пірол-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та його *S*-алкілпохідних [4]

Для синтезованих похідних 1,2,4-триазолу (рис. 3) здійснено прогнозування фармакокінетичного профілю на платформі SwissADME [7–8]. Показники молекулярної рефракції (MP), топологічної площини полярної поверхні (TPSA) та ліпофільності відповідали допустимим, для використання як потенційних АФІ, значенням, що підтверджує перспективність подальших досліджень цих сполук.

Вітчизняні дослідники у своїй роботі [9] описали альтернативний метод синтезу *S*-алкілпохідних 1,2,4-триазолу шляхом *S*-алкілювання вихідного тіолу під мікрохвильовим опроміненням (Milestone Flexi Wave, 30 хв, 160 °C, 11,2 бар, 400 Вт) у пропан-2-олі без використання лугу (рис. 4). Цей підхід забезпечив високу чистоту алкілтіопохідних зі значним виходом.

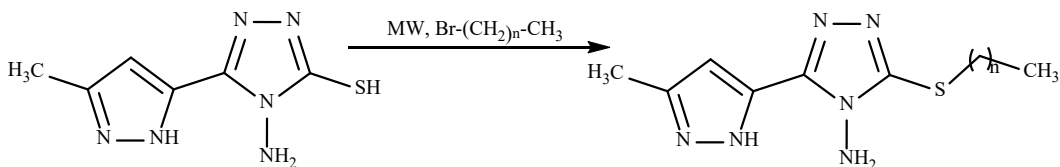


Рис. 4. Схема синтезу *S*-алкілпохідних 1,2,4-триазолу з використанням системи мікрохвильового синтезу [9]

В одній із вивчених публікацій [10] дослідники використали молекулярний докінг для попередньої оцінки протигрибкової активності сполук *in silico*, що дає можливість зменшити використання лабораторних тварин за низької спорідненості до біомішеней. Виявлено, що 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-*R*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолі мають потенційну протигрибкову активність. Синтез цих сполук здійснено шляхом реакції 1-(4-метоксифеніл)етану з діетилоксалатом у лужному середовищі, подальшої взаємодії з надлишком гідразин гідрату, додавання карбон дисульфід у лужно-спиртовому середовищі та повторного гідразінолізу (рис. 5).

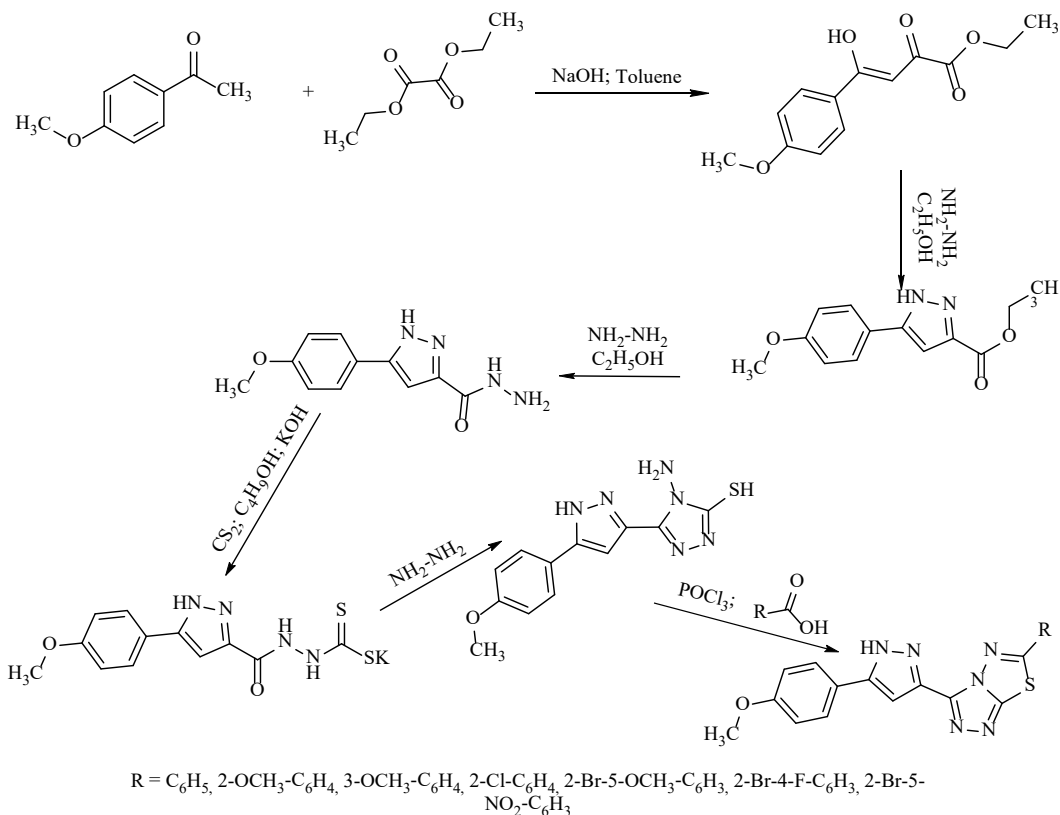


Рис. 5. Схема синтезу 3-(5-(4-метоксифеніл)піразол-3-іл)-6-*R*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів [10]



У наукових публікаціях [11–13] наведено метод синтезу 1,2,4-триазол-3-ілтіо(ацето-, пропано-, бензо)нітрилів шляхом взаємодії 1,2,4-триазол-3-тіонів із відповідними галогенонітрилами (хлорацетонітрилом, 2-хлорбензонітрилом, 3-хлорпропаннітрилом) у лужно-спиртовому середовищі за нагрівання (рис. 6).

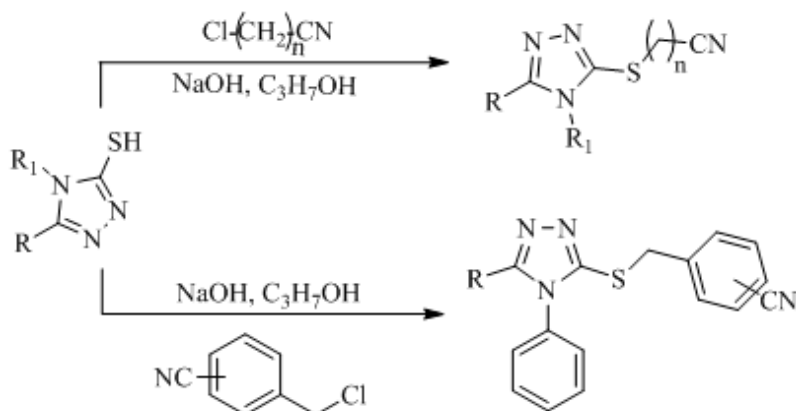


Рис. 6. Схема синтезу 1,2,4-триазол-3-ілтіо (ацето-, пропано-, бензо)нітрилів [11]

У наукових працях [13–16] описано синтез 1,2,4-триазол-3-ілтіоїмідатів шляхом насичення 1,2,4-триазол-3-ілтіо(ацето-, пропано-, бензо)нітрилів сухим гідроген хлоридом у спиртовому середовищі за температури  $-5^{\circ}\text{C}$ . Процес відбувається у дві стадії: спочатку утворюються нестійкі імінхлориди відповідних тіоацетатних (пропанових, бензойних) кислот, які видаляються, а потім хлор заміщується спиртовим залишком, формуючи алкіл-1,2,4-триазол-3-ілтіоетан(пропан, бенз)імідати (рис. 7).

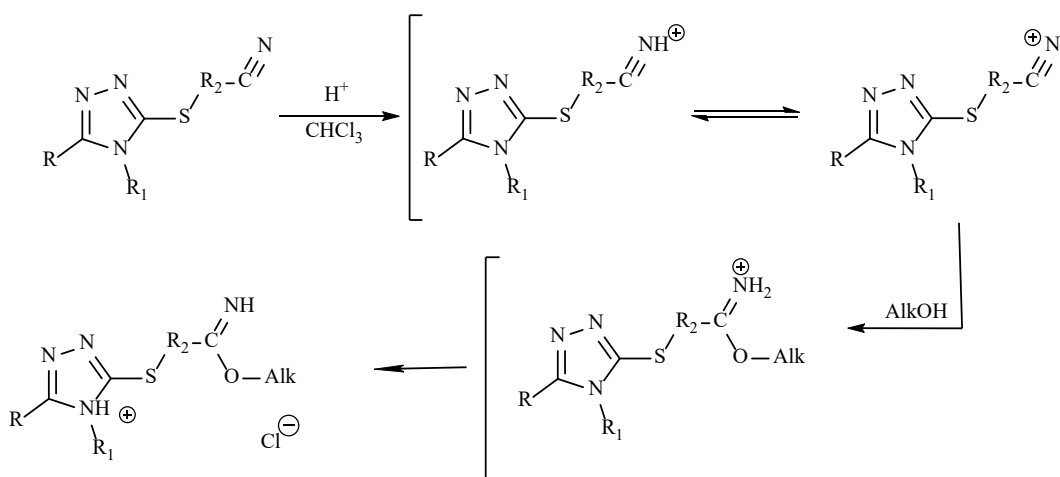


Рис. 7. Синтез алкіл-триазол-3-ілтіо етан(пропан, бенз)імідатів [13]

У літературі [14] описано альтернативний метод синтезу 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетонітрилів шляхом взаємодії відповідних амінів із періодатом Десса–Мартіна (DMP) у 1,2-дихлоретані за кімнатної температури (рис. 8).



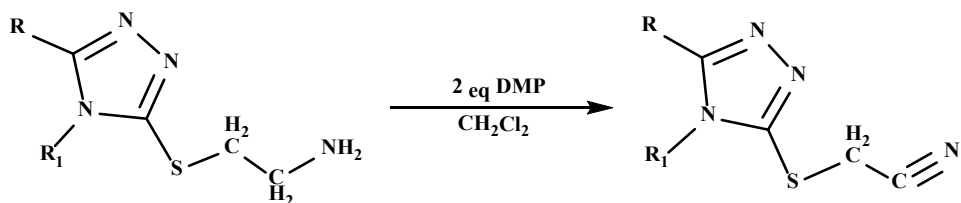


Рис. 8. Альтернативна схема синтезу 1,2,4-триазол-3-ілтїю ацетонїтрилїв [14]

У наукових статтях [15–17] описано 1,2,4-триазол-3-ілтїюетанових (пропанових, бензойних) кислот та їхніх похідних, зокрема шляхом кислотного або лужного гідролізу 1,2,4-триазол-3-ілтїю(ацето-, пропано-, бензо)нітрилїв (рис. 9). Кислотний гідроліз забезпечує вищий вихід цільового продукту порівняно з лужним. Під час реакції може утворюватися проміжний амід, який після перекристалізації не виявляється.

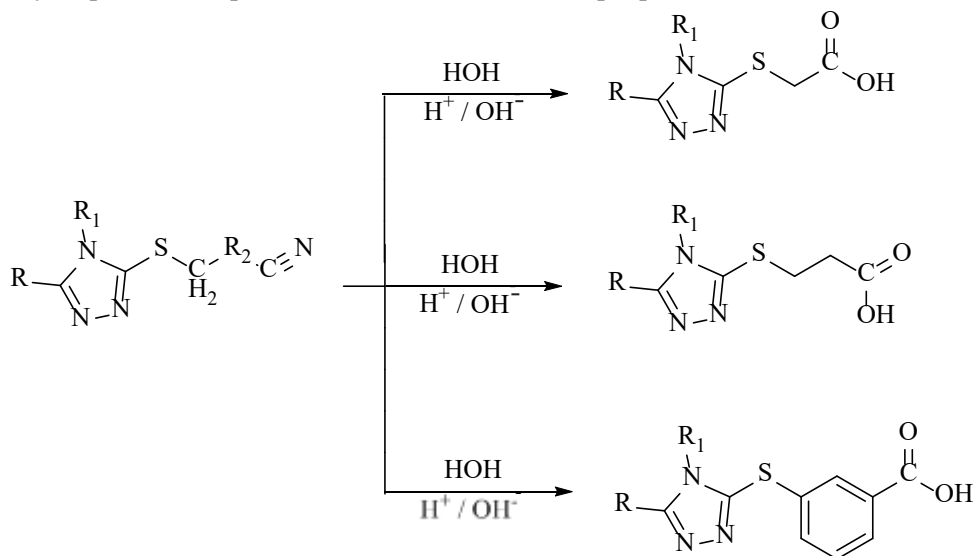


Рис. 9. Схема одержання 1,2,4-триазол-3-ілтїю етанових(пропанових, бензойних) кислот методом лужного та кислотного гідролізу [15]

У літературі [13–19] описано метод синтезу 1,2,4-триазол-3-ілтїюетанових кислот шляхом взаємодії 1,2,4-триазол-3-тіонів із монохлорацетатною кислотою в лужному середовищі. Як розчинник використано суміш води та диметилформаміду (1:1) (рис. 10).

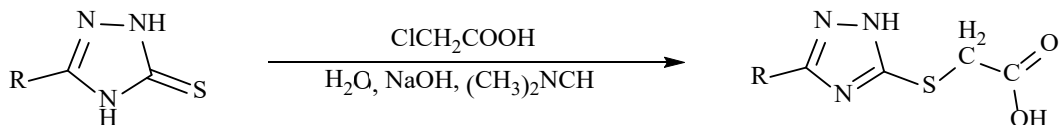


Рис. 10. Схема синтезу 1,2,4-триазол-3-ілтїю ацетатних кислот [16]

У цих самих працях [13–19] описано методи синтезу солей 1,2,4-триазол-3-ілтїюкислот. Калієві та натрієві солі одержано шляхом взаємодії відповідних кислот із водними розчинами гідроксидів калію або натрію з подальшим випаровуванням розчинника (рис. 11). Купрум (II) 1,2,4-триазол-3-ілтїюетаноат синтезовано реакцією натрій 1,2,4-триазол-3-ілтїюетаноату з сульфатом купруму (II) (рис. 11). Солі з органічними основами (метиламіном, діетиламіном, бутиламіном) одержано розчинен-

ням відповідних солей в етанолі за присутності амінів із подальшим випаровуванням розчинника (рис. 11).

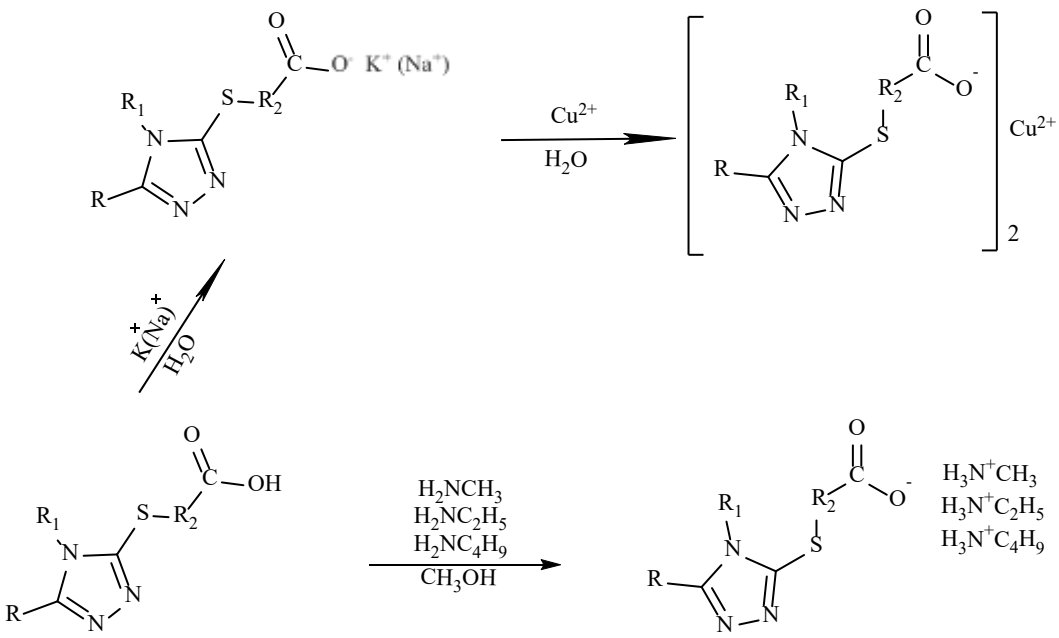


Рис. 11. Схема одержання солей 1,2,4-триазол-3-ілтію кислот [17]

У наукових джерелах [11, 13] описано методи синтезу естерів 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатних кислот. Один із підходів передбачає реакцію 1,2,4-триазол-3-тіонів із метиловим або етиловим естером хлорацетатної кислоти в присутності луку (рис. 12). Альтернативний метод, спрямований на підвищення виходу та чистоти продуктів, включає естерифікацію відповідних кислот метиловим, етиловим або іншими спиртами за каталітичної дії концентрованої  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (рис. 12). Після реакції надлишок спирту випаровують, продукт промивають розчином натрій гідрокарбонату та водою, фільтрують і сушать.

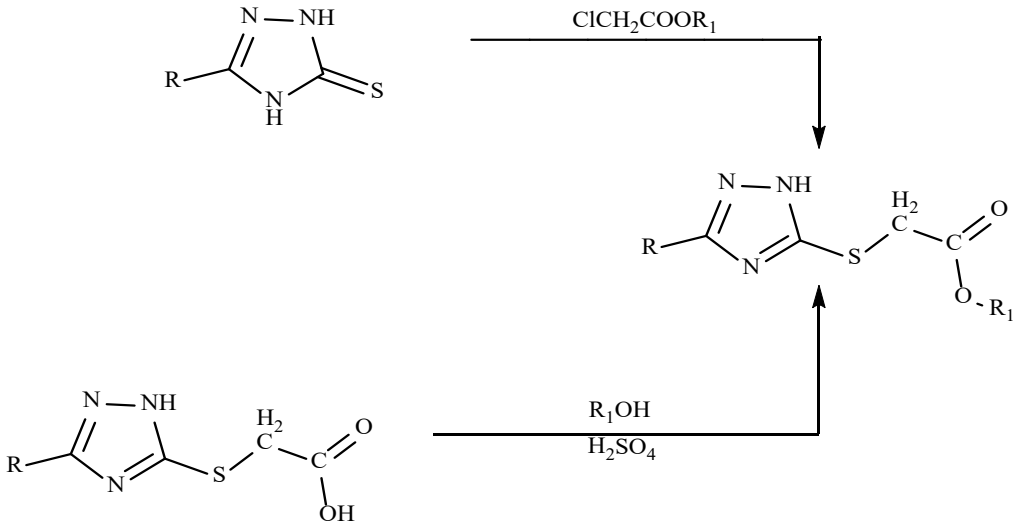


Рис 12. Схема синтезу естерів 1,2,4-триазол-3-ілтію ацетатних кислот [13]

У роботі [20] дослідники ЗДМФУ описали методи синтезу похідних 1,2,4-триазолу в поєднанні з піразолом (рис. 13). Кислоти одержано шляхом взаємодії 1,2,4-триазол-3-тіолу з 2-бромпропаною, 2-бром-3-метилбутаною або етановою кислотами за присутності надлишку водного NaOH (рис. 13). Естери синтезовано реакцією 1,2,4-триазол-3-тіолу в спиртовому розчині з водним NaOH та метил-2-бром-3-метилбутаноатом або 2-бромпропаноатом (рис. 13). Поєднання піразолу та 1,2,4-триазолу в синтезованих сполуках сприяє посиленню їхньої анагетичної активності [20].

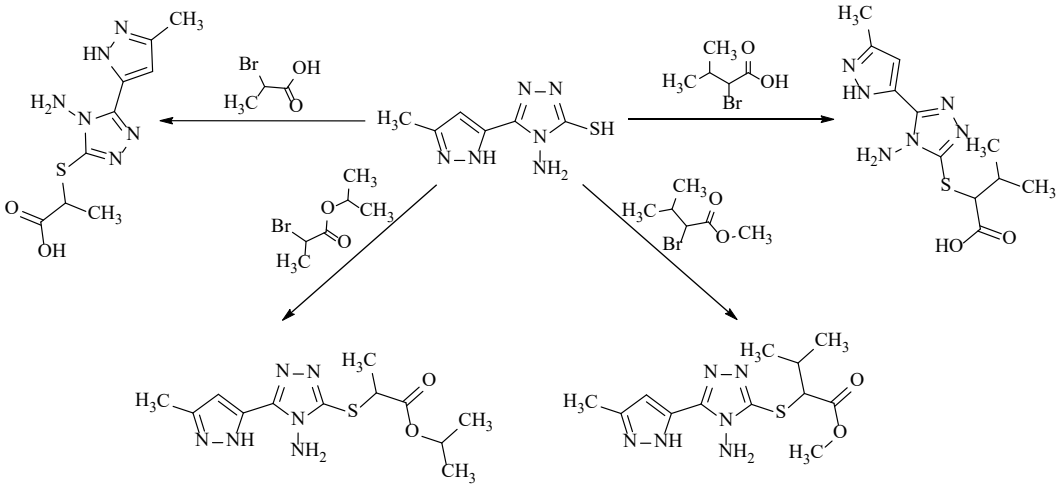


Рис. 13. Схема синтезу похідних 4-аміно-5-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу [20]

У літературі [13, 14, 21] описано синтез 1,2,4-триазол-3-ілітіоетанамінів двома методами. У першому (метод А) аміді 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетатних кислот окиснюють у *i*-пропанолі з надлишком NaBH<sub>4</sub> за кімнатної температури впродовж 5 год, із подальшою нейтралізацією до pH = 7 ацетатною кислотою (рис. 14). У другому (метод В) аміді 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетонітрилу окиснюють NaBH<sub>4</sub> у спиртовому середовищі за присутності луку та аморфного нікелю як каталізатора (рис. 14).

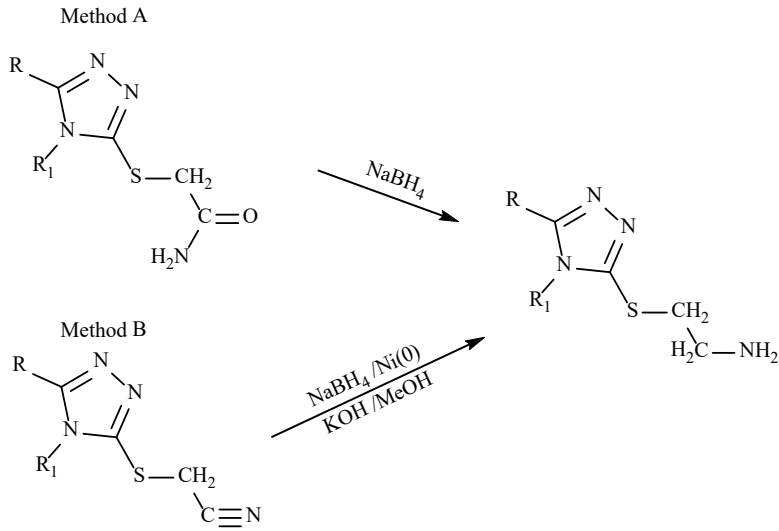


Рис. 14. Схема синтезу 1,2,4-триазол-3-ілітіо етанамінів [21]

У наукових публікаціях, що присвячені похідним 1,2,4-триазолу [16, 26–30] значну увагу приділено синтезу кислот, іліденгідразидів та ізонікотингідразидів із протитуберкульозною активністю, це зумовлено складністю лікування цього захворювання. Ізоніазид – поширений протитуберкульозний препарат, має побічні ефекти, що спонукає до пошуку нових агентів. Для створення ефективних і менш токсичних сполук у роботі [14] поєднано фрагменти ізоніазиду та 1,2,4-триазол-3-тіолу, провівши реакцію *i*-пропілових естерів 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот із гідразидом ізонікотинової кислоти в *i*-пропанолі шляхом 8-годинного кип'ятіння з подальшим випаровуванням розчинника (рис. 15).

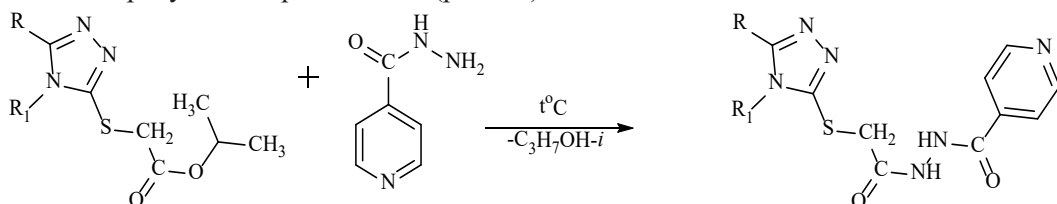


Рис. 15. Схема синтезу 1,2,4-триазол-3-ілтїо ацетил ізонікотингідразидів [14]

У літературі [13, 14, 21] описано метод синтезу 1,2,4-триазол-3-ілтїобензиліденетанамінів шляхом конденсації 1,2,4-триазол-3-ілтїоетанамінів з ароматичними карбонільними сполуками (4-метил-, 2- та 4-гідрокси-, 4-фтор-, 2-, 3- та 4-нітробензальдегідами, 4-хлорбензальдегідом) у середовищі оцтової кислоти (рис. 16).

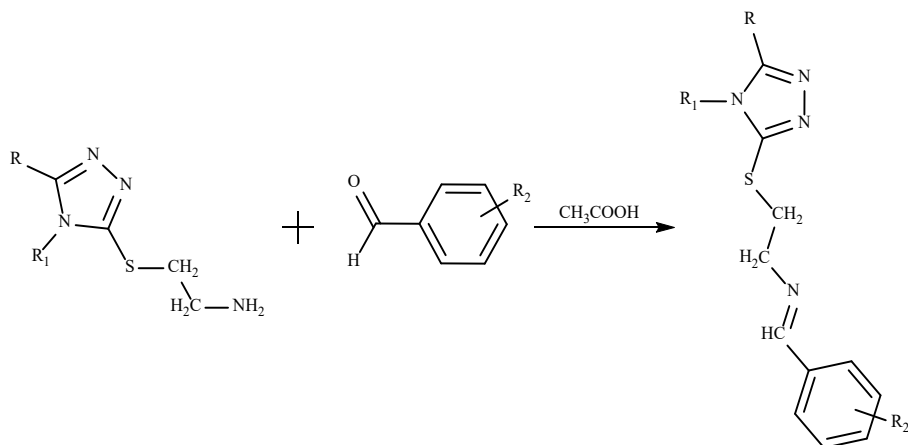


Рис. 16. Схема синтезу 1,2,4-триазол-3-ілтїо-бензиліден етанамінів [14]

Під час аналізу наукових публікацій знайдено роботи [22–25], у яких описано методи синтезу гідразидів 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот шляхом гідразинолізу двома способами (рис. 17). Метод А передбачає кип'ятіння *n*-бутилових естерів 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот у надлишку гідразин гідрату (рис. 17). Метод В включає взаємодію 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот із 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідом (EDC) та гідроксибензотриазолом (HOBt) як активаторами (рис. 17). Дослідники зазначають, що вихід продуктів залежить від умов реакції та послідовності введення реагентів. Метод В, попри технологічну складність і нижчий вихід, дає змогу синтезувати гідразиди безпосередньо з кислот, мінаючи стадію одержання естерів (рис. 17).

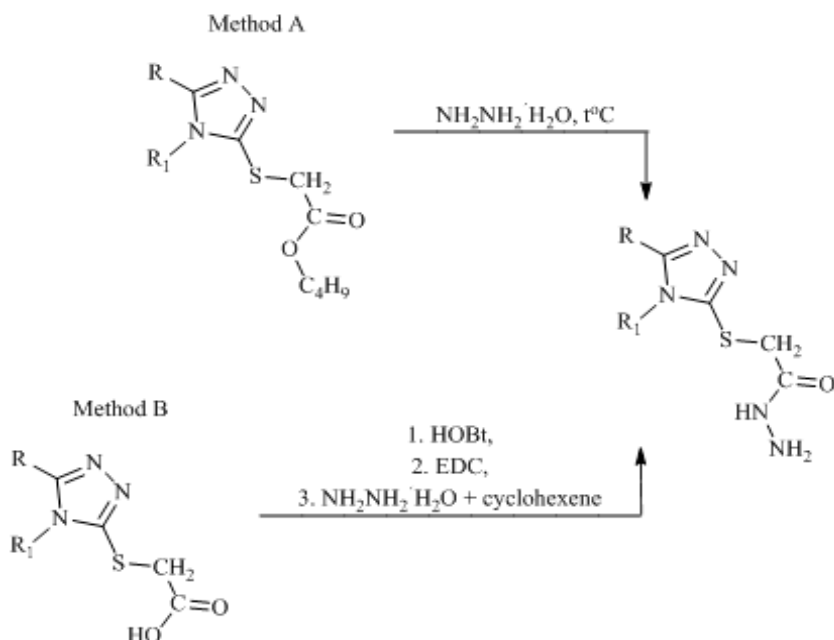


Рис. 17. Схема синтезу гідразидів 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатних кислот [22]

Для розширення спектра фармакологічної активності вітчизняними дослідниками синтезовано сполуки, що поєднують гетероциклипіразолу, 1,2,4-триазолу та триазину [27]. Синтез здійснено шляхом реакції відповідного тіолу з брометаном, розчинення продукту в спиртовому розчині калій гідроксиду з подальшим охолодженням і додаванням дисульфіду вуглецю для одержання цільової сполуки (рис. 18).

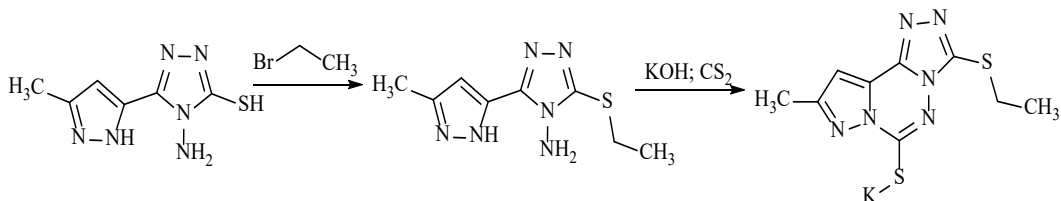
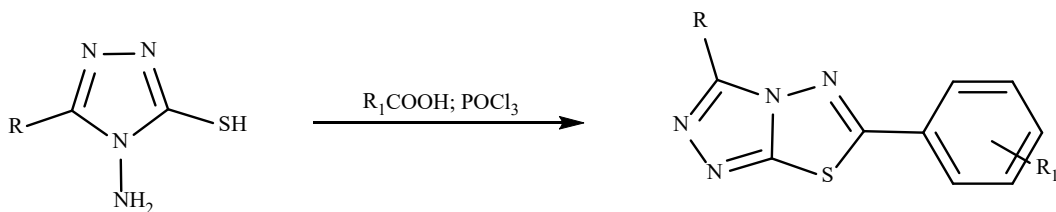


Рис. 18. Схема реалізації методики синтезу калій 3-(етилтіо)-9-метилпіразоло [1,5-*d*][1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,2,4]триазін-6-тіолату [27]

У роботі [28] українські вчені описали синтез 3,6-дизаміщених 1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазолів шляхом взаємодії 4-аміно-5-заміщених-1,2,4-триазол-3-тіолів зі заміщеною бензойною кислотою у фосфорилхлориді з подальшим охолодженням і нейтралізацією натрій гідрокарбонатом (рис. 19).



$R_1 = C_6H_5; C_6H_4-2-OCH_3; C_6H_4-3-OCH_3; C_6H_3-2-Br-5-OCH_3; C_6H_3-2-Br-4-F; C_6H_3-2-Cl-5-NO_2;$

Рис. 19. Схема синтезу 3,6-дизаміщених 1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазолів [28]

У літературі [13, 22, 29] описано метод синтезу бензиліден-1,2,4-триазолів шляхом реакції 1,2,4-триазолів, розчинених у концентрованій оцтовій кислоті, з відповідними альдегідами. Реакційну суміш витримують за кімнатної температури 12–24 год, після чого фільтрують утворений осад (рис. 20).

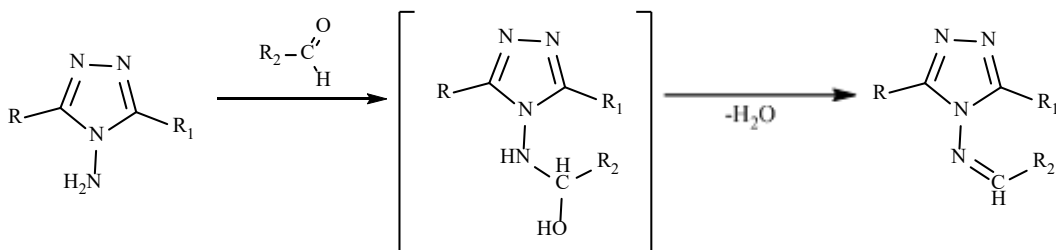


Рис. 20. Схема синтезу бензиліден-1,2,4-триазолів [29]

Дослідження окиснення атому сульфуру до шестивалентного стану в похідних 1,2,4-триазолу є важливим через високу активність сульфонільних груп проти *Mycobacterium leprae*, *Plasmodium* та *Pneumocystis carinii* [14, 30]. Для окиснення використовують йод, перекис водню, надкислоти, нітратну кислоту тощо. Зокрема, взаємодія 1,2,4-триазол-3-тіонів з йодом у лужному середовищі утворює біс-(1,2,4-триазол-3-іл)дисульфід, тоді як реакція з 68% нітратною кислотою призводить до відщеплення сірки від триазолового кільця [14]. У роботі [30] описано окиснення 3-алкілтіо-1,2,4-триазолів до шестивалентного стану сульфуру за допомогою 33% перекису водню в оцтовій кислоті за кімнатної температури або за нагрівання (рис. 21).

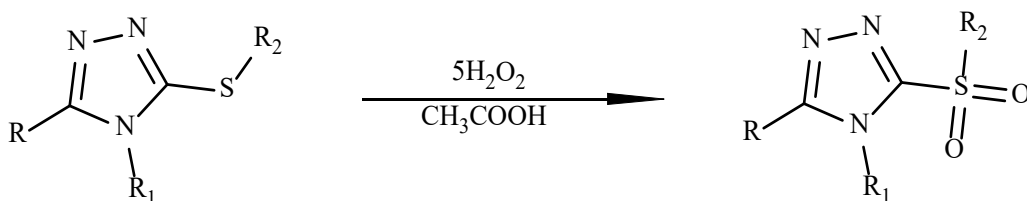


Рис. 21. Схема синтезу 3-алкілсульфоніл-1,2,4-триазолів [30]

Завдяки синтетичним можливостям 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів та електронодонорним властивостям їхніх екзоциклічних груп у науковій статті [31] описано синтез 1,2,4-триазоло-1,3,4-тіадіазол-6-амінів. Реакцію проведено шляхом взаємодії 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів із алкіл- та арилізотіоціанатами в оцтовій кислоті (рис. 22).

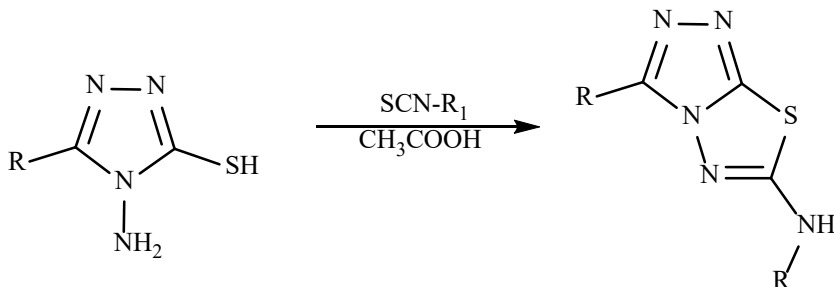


Рис. 22. Схема синтезу 1,2,4-триазоло-1,3,4-тіадіазол-6-амінів [31]

Дослідження [26, 31, 34] показали можливості використання піперазинового циклу для синтезу біологічно активних сполук, зокрема зі застосуванням *Вос*-захищеного піперазину. Як вихідну речовину використано 4-аміно-5-(3-*R*)-піразол-5-іл)-1,2,4-триазол-3-тіол, який у реакції з карбонілдіімідазолом у 1,4-діоксані за одночасного захисту тіольної групи перетворюється на 9-*R*-3-(метилтіо)піразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,2,4]триазин-6-он (рис. 23). Використання ангідриду сприяє введенню піперазинового фрагмента через утворення сульфона, який реагує з *Вос*-захищеним піперазином. Після зняття *Вос*-захисту хлоридною кислотою в 1,4-діоксані одержують 9-*R*-3-(метилтіо)-6-(піперазин-1-іл)-піразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,2,4]триазин гідрохлорид (рис. 23). Карбонільну групу вводять реакцією з хлорангітридами алкіл-, арил- та гетерилкарбоновими кислотами у присутності триетиламіну в дихлорометані [31] (рис. 23).

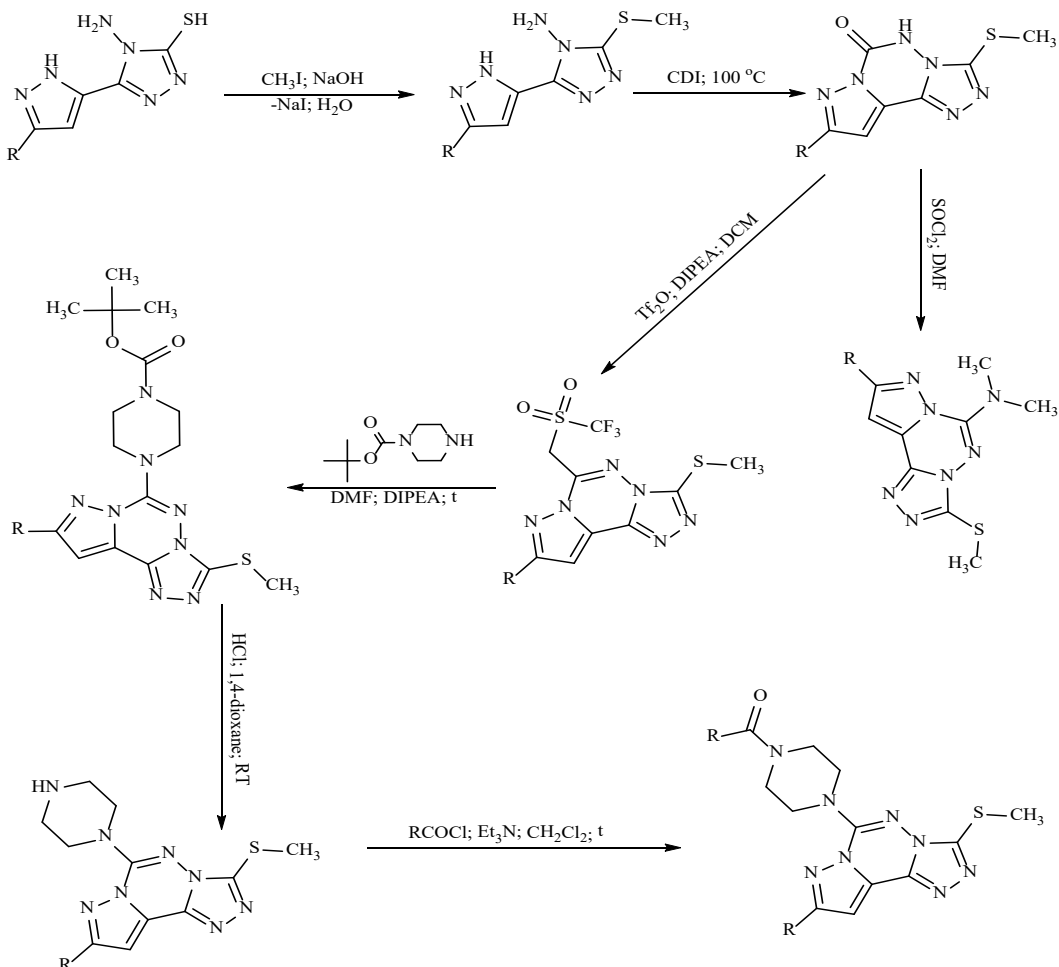


Рис. 23. Схема синтезу (4-(9-(4-*R*)-3-(метилтіо)піразоло[1,5-*d*]-[1,2,4]триазоло[3,4-*f*][1,2,4]триазин-6-іл)піперазин-1-іл)(алкіл-, арил-, гетерил) метанонів [31]

Китайськими вченими [38] синтезовано 1,3,5-тризаміщені 1,2,4-триазоли з високим виходом (до 90%) шляхом однофазного двоетапного процесу. Перший етап одержання – утворення амідів *in situ* з карбонової кислоти та амідину. Анілін далі реагував із монозаміщеним гідрразином і циклізувався у тризаміщений 1,2,4-триазол (рис. 24).



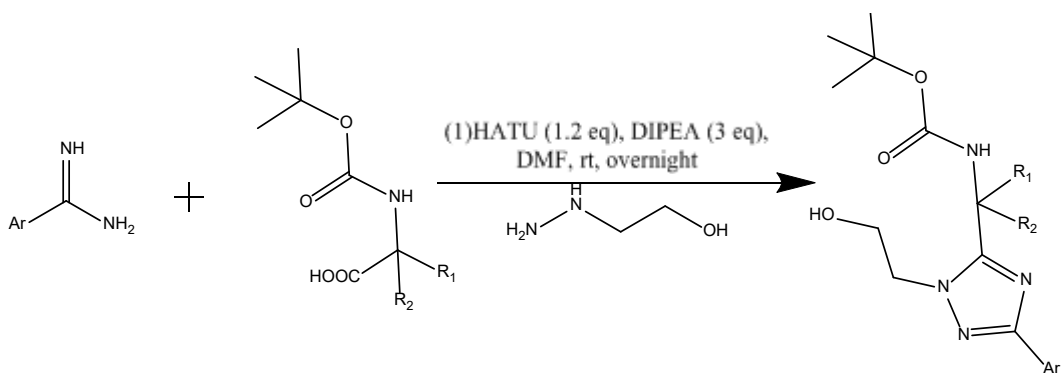


Рис. 24. Схема синтезу 1,3,5-тризаміщених 1,2,4-триазолів [38]

Вченими з Індії [39] запропоновано синтез нових похідних 3-[2-(5-тіо-4-арил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)етил]хіноксалін-2(1*H*)-ону. Як вихідні речовини використано 4-*R*-бензен-1,2-діамін та 4-хлорбензол-1,2-діамін з  $\alpha$ -кетоглутаровою кислотою. У ході послідовних стадій синтезу одержали 3-[2-(5-тіо-4-арил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)етил]хіноксалін-2(1*H*)-он та 7-хлорзаміщені хіноксалінпохідні (рис. 25).

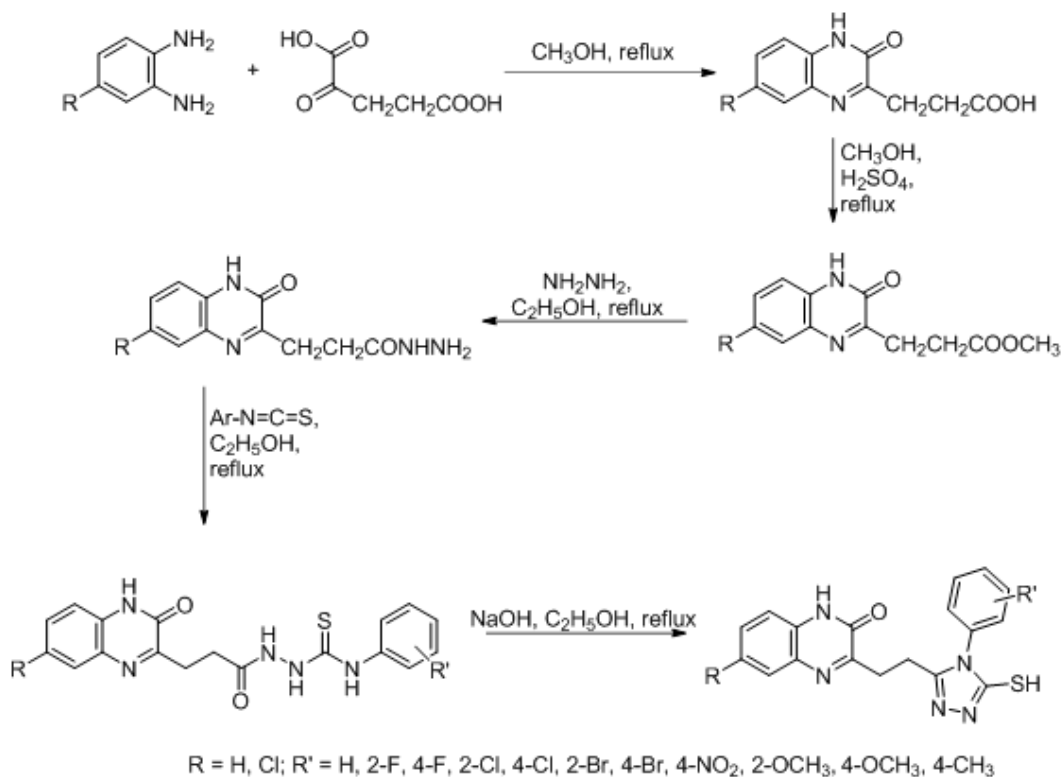


Рис. 25. Схема етапів синтезу похідних 3-[2-(5-тіо-4-арил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)етил]хіноксалін-2(1*H*)-ону [39]

*Дослідження видів фармакологічної дії, що здатні проявляти похідні 1,2,4-триазолу*

Похідні 1,2,4-триазолу привертають увагу фармацевтичної науки завдяки широкому спектру біологічної активності, включаючи антибактеріальну, протигрибкову,

протівірусну, цитостатичну та інші властивості. Останні дослідження зосереджені на їх застосуванні для лікування раку, інфекційних і неврологічних захворювань, що сприяє розробленню ефективніших і менш токсичних препаратів [34–37].

У роботі [33] встановлено, що 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетатні кислоти мають низьку токсичність ( $LD_{50}$ ) і високу протизапальну та антигельмінтну активність. Дослідники виявили, що введення аміно- або фенільних груп у структуру алкілпохідних 1,2,4-триазолу підвищує антиоксидантну активність (АОА), тоді як метильні чи етильні замісники у четвертому положенні знижують її [9–13, 30–33]. Солі 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетатних кислот також показали стреспротекторні властивості в моделі гострого іммобілізаційного стресу [31].

У науковій статті [34] QSAR-моделюванням підтверджено протиракову активність похідних 1,2,4-триазолу проти клітин раку підшлункової залози. Моделі MLR, MNLR і ANN продемонстрували високу стабільність і прогностичну здатність, підтверджуючи кореляцію між експериментальними та прогнозованими даними.

Дослідження *in silico* є важливим етапом перед тестуванням *in vitro* та *in vivo*. Похідні 1,2,4-триазолу показали селективну цитотоксичність проти клітинних ліній MCF-7 і A-549 [35]. У роботі [36] МТТ-аналіз підтвердив високу або помірну антипроліферативну дію похідних із фенільними замісниками проти MCF-7, HeLa і A-549, причому електронегативні замісники та карбонільні групи посилюють цитотоксичність. У науковій статті [37] вказано, що 1,2,4-триазол-3-тіол продемонстрував цитотоксичну активність проти раку ободової кишки, порівняну з вінбластином, що вказує на потенціал для розроблення антибіотиків, які стимулюють апоптоз ракових клітин.

Численні роботи підтверджують протимікробну та протигрибкову [3, 8, 14, 22, 24, 25, 29], протівірусну [14], антиоксидантну [3, 9, 13, 14, 29, 33], протиракову [34–37] активність похідних 1,2,4-триазолу, підкреслюючи їх перспективність для фармацевтичних розробок.

## Висновки

1. На підставі здійсненого огляду наукової літератури визначено методи синтезу похідних 1,2,4-триазолу, а саме: циклоприседнання, *S*-алкілювання, гіdraзиноліз, окиснення та конденсація, які дають можливість одержувати сполуки з різними функціональними групами та гетероциклами (піразол, триазин, піперазин). Використання сучасних підходів, зокрема мікрохвильового синтезу та *Вос*-захисту, підвищує вихід і чистоту продуктів, забезпечуючи гнучкість у створенні нових молекул.

Електронодонорні групи (аміно-, фенільні) посилюють реакційну здатність 1,2,4-триазолів до нуклеофільних заміщень і конденсації, тоді як метильні чи етильні замісники можуть її знижувати. Окиснення сульфуру до шестивалентного стану утворює сульфонільні сполуки з підвищеною біологічною активністю.

2. Наукові публікації демонструють, що похідні 1,2,4-триазолу проявляють антибактеріальну, протигрибкову, протиракову, антиоксидантну, протизапальну, антигельмінтну та стреспротекторну активність. Особливо перспективними є сполуки, які мають низьку токсичність та проявляють цитотоксичність проти клітинних ліній MCF-7, A-549, HeLa та раку ободової кишки, порівняну зі стандартними препаратами.

## Список використаної літератури

1. Трофімова Т. С., Гоцуля А. С. Алкілпохідні 7-((3-меркапто- 4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)-5-метилксантину: синтез і властивості. *Фармац. журн.* 2023. Т. 78. № 5. С. 45–52. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.05>
2. Бакумовська Х. Д., Гоцуля А. С. Синтез та властивості 7-((6-арил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілінів. *Фармац. журн.* 2023. Т. 78. № 1. С. 58–65. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.23.06>
3. Михальченко Є. К. Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів. Дис. PhD: 15.00.02. Запоріжжя, 2020. 255 с.
4. Gotsulya A., Fedotov S., Zynych O., Trofimova T., Brytanova T. Synthesis and properties of *S*-alkyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(pyrrole-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *J. Fac. Pharm. Ankara.* 2023. V. 47. N 3. P. 1020–1032. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1280492>
5. Fedotov S., Gotsulya A., Zaika Y., Brytanova T. Design, synthesis and molecular docking of some derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-*d*][1,2,4]triazolo[3,4-*f*][1,2,4]triazine-3-thiol. *J. Fac. Pharm. Ankara.* 2023. V. 47. N 2. P. 336–348. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>
6. Gotsulia A. S., Fedotov S. O. Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some *S*-derivatives. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2020. V. 33. N 2. P. 182–186. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207062>
7. Довбня Д. В., Каплаушенко А. Г., Коржова А. С. Синтез та алкілювання 5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* 2021. Т. 19. № 2 (74). С. 53–59. <https://doi.org/10.24959/ophcj.21.-188135>
8. Oderinlo O. O., Jordaan A., Seldon R., Isaacs M., Hoppe H. C., Warner D. F., Tukulula M., Khanye S. D. Hydrazone-tethered 5-(pyridin-4-yl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol hybrids: synthesis, characterisation, *in silico* ADME studies, and *in vitro* antimycobacterial evaluation and cytotoxicity. *Chem. Med. Chem.* 2023. V. 18. N 6. P. 143–172. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200572>
9. Karpun Ye., Fedotov S., Khilkovets A., Karpenko Yu., Parchenko V., Klochkova Ya., Bila Yu., Lukina I., Nahorna N., Nahorni V. An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia.* 2023. V. 70. N 1. P. 139–153. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>
10. Fedotov S. O., Gotsulia A. S. Synthesis and properties of *S*-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2021. Т. 37. № 3. С. 268–274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>
11. Гоцуля А. С., Трофімова Т. С. Синтез та біологічний потенціал *S*-похідних 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)-3-метилксантину. *Фармац. журн.* 2024. Т. 79. № 1. С. 44–51. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.24.05>
12. Dovbnya D. V., Kaplaushenko A. H., Frolova Yu. S., Pruglo E. S. Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia.* 2022. V. 69. N 1. P. 135–142. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e74107>
13. Ihnatova T., Kaplaushenko A., Frolova Yu., Pruglo E. Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl-3-thio-1,2,4-triazoles. *Pharmacia.* 2020. V. 68. N 1. P. 129–133. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320>
14. Щербина Р. О. Спрямований синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей нових похідних 4-*R*-5-(морфолінометил)-3-тіо-1,2,4-триазолів. Дис. ... д-ра фарм. наук: 15.00.02. Запоріжжя, 2021. 481 с.
15. Fedotov S. O., Hotsulia A. S. Synthesis and properties of 6-(2,6-dichlorophenyl)-3-(3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydro-5*H*-[1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine-7-carboxylic acid and its salts. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2023. Т. 16. № 2. С. 121–129. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.279460>
16. Gotsulia A. S., Fedotov S. O. Synthesis and properties of 2-(4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2020. Т. 34. № 3. С. 330–336. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216175>
17. Dovbnya D. V., Kaplaushenko A. H., Frolova Yu. S. A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Čes. Slov. Farm.* 2023. N 72. P. 113–124. <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2023-3-11/studium-hypoglykemické-aktivity-kyselin-a-soli-obsahuju-cich-1-2-4-triazol-135087/>

18. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 2020. V. 44. N 2. P. 211–219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>
19. Shcherbyna R., Kalchenko V., Kulish S., Salionov V., Morozova L., Nedorezaniuk N., Mazur O. Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Czech and Slovak Pharmacy*. 2023. N 72. P. 190–200.
20. Федотов С. О., Гоцуля А. С., Карпенко Ю. В. Синтез та аналігетична активність нових піразоловмісних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. Т. 43. № 3. С. 205–212. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.288364>
21. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що містять фенетильний замісник у положенні 5. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2020. Т. 18. № 2 (70). С. 48–53. <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.175671>
22. Shcherbyna R., Panasenکو O., Polonets O., Nedorezaniuk N., Duchenko M. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 2021. V. 45. N 3. P. 504–514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
23. Кальченко В. В., Щербина Р. О. Аналіз біологічного потенціалу похідних 1,2,4-тріазолу (огляд літератури). *Українські медичні вісті*. 2023. № 95 (2), С. 19–24. <https://doi.org/10.32782/umv-2023.2.4>
24. Gotsulya A., Zazharskyi V., Davydenko P., Kulishenko O., Parchenko V., Brytanova T. N<sup>2</sup>-(2-(5-((Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide As Antitubercular Agents. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2022. V. 42. N 3. P. 149–155. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368>
25. Hotsulia A. S., Zazharskyi V. V., Davydenko P. O., Kulishenko O. M., Parchenko V. V., Bushuieva I. V., Grynychshyn N. M., Gutj B. V., Magrelo N. V., Pryszaznyuk V. Y., Sus H. V., Vus U. M. Experimental simulation of tuberculosis and its features in rabbits under conditions of isoniazid and N<sup>2</sup>-(2-(5-((theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotino-hydrozide. *Український журнал екології*. 2021. № 11 (3). С. 135–140. [https://doi.org/10.15421/2021\\_155](https://doi.org/10.15421/2021_155)
26. Fedotov S. O., Gotsulia A. S. Synthesis and properties of 3-(ethylthio)-9-methyl-6-(alkylthio)pyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]-triazines. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2022. № 40 (3). С. 227–234. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.263994>
27. Gotsulya A., Zaika Y., Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 2022. V. 46. N 2. P. 308–321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>
28. Кучеренко Л. І., Британова Т. С., Гоцуля А. С. Синтез, молекулярний докінг та ADME аналіз ряду похідних 4-аміно-3,5-диметил-1,2,4-тріазолу. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2023. № 42 (2). С. 147–153. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.281039>
29. Ігнатова Т. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 4-Р-5-фенетил-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх заміщених. Дис. PhD: 15.00.02. Запоріжжя, 2021. 225 с.
30. Федотов С. О. Синтез та властивості S-похідних 4-аміно-5-(5-R-піразол-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу та продуктів їх хімічних перетворень. Дис. PhD: 15.00.02. Запоріжжя, 2023. 190 с.
31. Safonov A., Demianenko D., Vashchik Ye., Larianovska Yu., Lytkin D., Shcherbyna R., Ocheretniuk A., Romanova S. Histological study of a corrective influence of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate on the state of rats liver under conditions of acute immobilization stress. *J. Fac. Pharm. Ankara*. 2022. V. 46. N 2. P. 330–341. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1012893>
32. Paprocka R., Kołodziej P., Wiese-Szadkowska M., Helmin-Basa A., Bogucka-Kocka A. Evaluation of Anthelmintic and Anti-Inflammatory Activity of 1,2,4-Triazole Derivatives. *Molecules*. 2022. V. 27. P. 73–82. <https://doi.org/10.3390/molecules27144488>
33. Shcherbyna R., Pruhlo Y., Duchenko M., Kulagina M., Kudria V. Evaluation of antioxidant activity of 1,2,4-triazole derivatives with morpholine moiety. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*. 2022. V. 42. N 2. P. 44–58. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112>
34. Mchichia L. El., Belhassana A., Aouidate A., Ghaleba A., Lakhliifa T., Bouachrine M. QSAR study of new compounds based on 1,2,4-triazole as potential anticancer agents. *Physical chemistry research*. 2020. V. 8. N 1. P. 125–137. <https://doi.org/10.22036/pcr.2019.204753.1685>
35. Hashem H. E., Amr A. E., Nossier E. S., Anwar M. M., Azmy E. M. New benzimidazole-, 1,2,4-triazole-, and 1,3,5-triazine-based derivatives as potential EGFRWT and EGFR790M inhibitors: microwave-assisted synthesis, anticancer evaluation, and molecular docking study. *ACS Omega*. 2022. V. 7. P. 7155–7171. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06836>

36. Emami L., Sadeghian S., Mojaddami A., Sakhteman A., Sadeghpour H., Faghil Z., Fereidoonzhad M., Rezaei Z. Design, synthesis and evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as promising anticancer agents. *BMC Chemistry*. 2022. V. 53. N 2. P. 135–148. <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00887-x>
37. Abdelrehim El-sayed M. Synthesis and screening of new [1,3,4]oxadiazole, [1,2,4]triazole and [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazole derivatives as potential antitumor agents on the colon carcinoma cell line (HCT-116). *ACS Omega*. 2021. V. 6. P. 1687–1696. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05718>
38. Jinlian D., Sen T., Xueqing Y. and Zongliang L. Synthesis methods of 1.2.3-/ 1.2.4-triazoles. *Frontiers in Chemistry*. 2022. V 3. P. 32–56. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484>
39. Tariq S., Alam O., Amir M. Synthesis, anti-inflammatory, p38 $\alpha$  MAP kinase inhibitory activities and molecular docking studies of quinoxaline derivatives containing triazole moiety. *Bioorganic Chemistry*. 2018. V. 76. P. 343–358.

## References

1. Trofimova, T. S., & Hotsulia, A. S. (2023). Alkilpokhidni 7-((3-merkapt-4-metyl-1,2,4-tryazol-5-il)-metyl)-5-metylksantynu: syntez i vlastyvoli [Alkyl derivatives of 7-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)-methyl)-5-methylxanthine: synthesis and properties]. *Farmats. Zhurn.*, 78 (5), 45–52. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.05> [in Ukrainian].
2. Bakumovska, Kh. D., & Hotsulia, A. S. (2023). Syntez ta vlastyvoli 7-((6-aryl-[1,2,4]tryazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazol-3-il)metyl)teofiliniv [Synthesis and properties of 7-((6-aryl-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-3-yl)methyl)theophyllines]. *Farmats. Zhurn.*, 78 (1), 58–65. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.23.06> [in Ukrainian].
3. Mykhalchenko, Ye. K. (2020). Syntezy, vlastyvoli ta peretvorennia 7-zamishchenykh 3-benzyl-8-propylksantyniv [Syntheses, properties, and transformations of 7-substituted 3-benzyl-8-propylxanthines]. Diss. PhD: 15.00.02. Zaporizhzhia, 255. [in Ukrainian].
4. Gotsulya, A., Fedotov, S., Zynych, O., Trofimova, T., & Brytanova, T. (2023). Synthesis and properties of S-alkyl 4-(4-chlorophenyl)-5-(pyrrole-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 47 (3), 1020–1032. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1280492>
5. Fedotov, S., Gotsulya, A., Zaika, Y., & Brytanova, T. (2023). Design, synthesis and molecular docking of some derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazine-3-thiol. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 47 (2), 336–348. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>
6. Gotsulia, A. S., & Fedotov, S. O. (2020). Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives. *Current Issues in Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 33 (2), 182–186. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207062>
7. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., & Korzhova, A. S. (2021). Syntez ta alkiluvannia 5-aryl-1,2-dihydro-3H-1,2,4-tryazol-3-tioniv [Synthesis and alkylation of 5-aryl-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones]. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 19 (2 (74)), 53–59. <https://doi.org/10.24959/ophej.21-188135> [in Ukrainian].
8. Oderinlo, O. O., Jordaan, A., Seldon, R., Isaacs, M., Hoppe, H. C., Warner, D. F., Tukulula, M., & Khanye, S. D. (2023). Hydrazone-tethered 5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol hybrids: synthesis, characterisation, *in silico* ADME studies, and *in vitro* antimycobacterial evaluation and cytotoxicity. *Chem. Med. Chem.*, 18 (6), 143–172. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200572>
9. Karpun, Ye., Fedotov, S., Khilkovets, A., Karpenko, Yu., Parchenko, V., Klochkova, Ya., Bila, Yu., Lukina, I., Nahorna, N., & Nahorny, V. (2023). An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia*, 70 (1), 139–153. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>
10. Fedotov, S. O., & Gotsulya, A. S. (2021). Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-methylpyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol. *Current Issues in Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 37 (3), 268–274. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.243176>
11. Hotsulia, A. S., & Trofimova, T. S. (2024). Syntez ta biolohichniy potentsial S-pokhidnykh 7'-((3-merkapt-4-metyl-1,2,4-tryazol-5-il)-metyl)-3-metylksantynu [Synthesis and biological potential of S-derivatives of 7'-((3-mercapto-4-methyl-1,2,4-triazol-5-yl)-methyl)-3-methylxanthine]. *Farmats. Zhurn.*, 79 (1), 44–51. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.24.05> [in Ukrainian].
12. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., Frolova, Yu. S., & Pruglo, E. S. (2022). Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*, 69 (1), 135–142. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e74107>



13. Ihnatova, T., Kaplaushenko, A., Frolova, Yu., & Pruglo, E. (2020). Synthesis and antioxidant properties of some new 5-phenethyl-3-thio-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*, 68 (1), 129–133. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e53320>
14. Shcherbina, R. O. (2021). Spriamovanyi syntez, vyvchennia fizyko-khimichnykh ta biolohichnykh vlastyvostei novykh pokhidnykh 4-R-5-(morfolinometyl)-3-tio-1,2,4-tryazoliv [Directed synthesis, study of physicochemical and biological properties of new derivatives of 4-R-5-(morpholinomethyl)-3-thio-1,2,4-triazoles]. Doctor of Pharmaceutical Sciences dissertation: 15.00.02. Zaporizhzhia, 481. [in Ukrainian].
15. Fedotov, S. O., & Hotsulia, A. S. (2023). Synthesis and properties of 6-(2,6-dichlorophenyl)-3-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazine-7-carboxylic acid and its salts. *Current Issues in Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 16 (2), 121–129. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.279460>
16. Gotsulia, A. S., & Fedotov, S. O. (2020). Synthesis and properties of 2-(4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts. *Current Issues in Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 34 (3), 330–336. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216175>
17. Dovbnia, D. V., Kaplaushenko, A. H., & Frolova, Yu. S. (2023). A study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1,2,4-triazole. *Čes. slov. Farm.*, 72, 113–124. <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-farmacie/2023-3-11/studium-hypoglykemicej-aktivity-kyselin-a-soli-obsahuju-cich-1-2-4-triazol-135087/>
18. Gotsulya, A. (2020). Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 44 (2), 211–219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>
19. Shcherbina, R., Kalchenko, V., Kulish, S., Salionov, V., Morozova, L., Nedorezaniuk, N., & Mazur, O. (2023). Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Czech and Slovak Pharmacy*, 72, 190–200.
20. Fedotov, S. O., Hotsulia, A. S., & Karpenko, Yu. V. (2023). Syntez ta analhetychna aktyvnist novykh pirazolovmisnykh pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tiolu [Synthesis and analgesic activity of new pyrazole-containing derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol]. *Current Issues in Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 43 (3), 205–212. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.288364> [in Ukrainian].
21. Ihnatova, T. V., Kaplaushenko, A. H., & Frolova, Yu. S. (2020). Syntez ta doslidzhennia fizyko-khimichnykh vlastyvostei pokhidnykh 1,2,4-tryazolu, shcho mistiat fenetylnyi zamisnyk u polozhenni 5 [Synthesis and study of physicochemical properties of 1,2,4-triazole derivatives containing a phenethyl substituent at position 5]. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 18, 2 (70), 48–53. <https://doi.org/10.24959/ophecj.20.175671> [in Ukrainian].
22. Shcherbina, R., Panasenko, O., Polonets, O., Nedorezaniuk, N., & Duchenko, M. (2021). Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of ylidenhydrazides of 2-((4-R-5-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetaldehydes. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 45 (3), 504–514. <https://doi.org/10.33483/jfpau.939418>
23. Kalchenko, V. V., & Shcherbina, R. O. (2023). Analiz biolohichnoho potentsialu pokhidnykh 1,2,4-tryazolu (ohliad literatury) [Analysis of the biological potential of 1,2,4-triazole derivatives (literature review)]. *Ukrainian Medical News*, 95 (2), 19–24. <https://doi.org/10.32782/umv-2023.2.4> [in Ukrainian].
24. Gotsulya, A., Zazharskyi, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., Parchenko, V., & Brytanova, T. (2022). N'-(2-(5-((Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide As Antitubercular Agents. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42 (3), 149–155. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1011368>
25. Hotsulia, A. S., Zazharskyi, V. V., Davydenko, P. O., Kulishenko, O. M., Parchenko, V. V., Bushuieva, I. V., Grynychshyn, N. M., Gutyj, B. V., Magrelo, N. V., Prysyaznyuk, V. Y., Sus, H. V., & Vus, U. M. (2021). Experimental simulation of tuberculosis and its features in rabbits under conditions of isoniazid and N'-(2-(5-((theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrozide. *Ukrainian Journal of Ecology*, 11 (3), 135–140. [https://doi.org/10.15421/2021\\_155](https://doi.org/10.15421/2021_155)
26. Fedotov, S. O., & Gotsulia, A. S. (2022). Synthesis and properties of 3-(ethylthio)-9-methyl-6-(alkylthio)pyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazines. *Current Issues in Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 40 (3), 227–234. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.263994>
27. Gotsulya, A., Zaika, Y., & Brytanova, T. (2022). Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 46 (2), 308–321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>

28. Kucherenko, L. I., Brytanova, T. S., & Hotsulia, A. S. (2023). Syntez, molekuliarnyi dokinh ta ADME analiz riadu pokhidnykh 4-amino-3,5-dymetyl-1,2,4-triazolu [Synthesis, molecular docking, and ADME analysis of a series of 4-amino-3,5-dimethyl-1,2,4-triazole derivatives]. *Current Issues in Pharmaceutical and Medical Science and Practice*, 42 (2), 147–153. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.281039> [in Ukrainian].
29. Ihnatova, T. V. (2021). Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli 4-R-5-fenetyl-2,4-dyhydro-3H-1,2,4-triazol-3-tioniv ta yikh zamishchenykh [Synthesis, physicochemical and biological properties of 4-R-5-phenethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and their substituted derivatives]. Dis. PhD: 15.00.02. Zaporizhzhia, 225 [in Ukrainian].
30. Fedotov, S. O. (2023). Syntez ta vlastyvoli S-pokhidnykh 4-amino-5-(5-R-pirazol-3-il)-1,2,4-tryazol-3-tiolu ta produktiv yikh khimichnykh peretvoren [Synthesis and properties of S-derivatives of 4-amino-5-(5-R-pyrazol-3-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol and products of their chemical transformations]. Dis. PhD: 15.00.02. Zaporizhzhia, 190 [in Ukrainian].
31. Safonov, A., Demianenko, D., Vashchik, Ye., Larianovska, Yu., Lytkin, D., Shcherbyna, R., Ocheretniuk, A., & Romanova, S. (2022). Histological study of a corrective influence of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate on the state of rats liver under conditions of acute immobilization stress. *J. Fac. Pharm. Ankara*, 46 (2), 330–341. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1012893>
32. Paprocka, R., Kołodziej, P., Wiese-Szadkowska, M., Helmin-Basa, A., & Bogucka-Kocka, A. (2022). Evaluation of Anthelmintic and Anti-Inflammatory Activity of 1,2,4-Triazole Derivatives. *Molecules*, 27, 73–82. <https://doi.org/10.3390/molecules27144488>
33. Shcherbyna, R., Pruhlo, Y., Duchenko, M., Kulagina, M., & Kudria, V. (2022). Evaluation of antioxidant activity of 1,2,4-triazole derivatives with morpholine moiety. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 42 (2), 44–58. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1033112>
34. Mchichia, L. El., Belhassana, A., Aouidate, A., Ghaleba, A., Lakhlija, T., & Bouachrine, M. (2020). QSAR study of new compounds based on 1,2,4-triazole as potential anticancer agents. *Physical chemistry research*, 8 (1), 125–137. <https://doi.org/10.22036/pcr.2019.204753.1685>
35. Hashem, H. E., Amr, A. E., Nossier, E. S., Anwar, M. M., & Azmy, E. M. (2022). New benzimidazole-, 1,2,4-triazole-, and 1,3,5-triazine-based derivatives as potential EGFRWT and EGFR790M inhibitors: microwave-assisted synthesis, anticancer evaluation, and molecular docking study. *ACS Omega*, 7, 7155–7171. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06836>
36. Emami, L., Sadeghian, S., Mojaddami, A., Sakhteman, A., Sadeghpour, H., & Faghieh, Z., Fereidoonnezhad, M., Rezaei, Z. (2022). Design, synthesis and evaluation of novel 1,2,4-triazole derivatives as promising anticancer agents. *BMC Chemistry*, 53 (2), 135–148. <https://doi.org/10.1186/s13065-022-00887-x>
37. Abdelrehim, El-sayed M. (2021). Synthesis and screening of new [1,3,4]oxadiazole, [1,2,4]triazole and [1,2,4]triazolo[4,3b][1,2,4]triazole derivatives as potential antitumor agents on the colon carcinoma cell line (HCT-116). *ACS Omega*, 6, 1687–1696. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05718>
38. Jinlian, D., Sen, T., Xueqing, Y. & Zongliang, L. (2022). Synthesis methods of 1.2.3-/ 1.2.4-triazoles. *Frontiers in Chemistry*, 3, 32–56. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.891484>
39. Tariq, S., Alam, O., & Amir, M. (2018). Synthesis, anti-inflammatory, p38α MAP kinase inhibitory activities and molecular docking studies of quinoxaline derivatives containing triazole moiety. *Bioorganic Chemistry*, 76, 343–358

*Конфлікт інтересів:* відсутній.

*Внесок авторів:*

Довбня Д. В. – ідея, дизайн, набір інформації, участь у написанні статті;

Каплаушенко А. Г. – участь у написанні статті, статистична обробка даних;

Саліонов В. О. – написання тексту анотації, висновків, резюме, редагування статті.

Надійшла до редакції 5 червня 2025 р.

Прийнято до друку 28 липня 2025 р.

*Електронна адреса для листування з авторами:* [dima.dovbnya@ukr.net](mailto:dima.dovbnya@ukr.net)

(Довбня Д. В.)