

Міністерство освіти і науки України
Чорноморський національний університет імені Петра Могили

**Оглобліна М. В., Притула Р. Л., Карпенко Ю. В.,
Парченко В. В., Бушуєва І. В.,
Шматенко О. П., Гутий Б. В.**

**СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ, ХІМІЧНА
МОДИФІКАЦІЯ ТА БІОЛОГІЧНА
АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ
1,2,4-ТРИАЗОЛУ**

Монографія

*За редакцією доктора фармацевтичних наук,
професора Трохимчука В. В.*



Миколаїв – 2024

УДК 615.31: 547.792

С 38

Рекомендовано до друку Вченою радою Чорноморського національного університету імені Петра Могили (протокол № 2 від 29 лютого 2024 р.).

Авторський колектив:

Оглобліна М. В., Притула Р. Л., Карпенко Ю. В., Парченко В. В.,
Бушуєва І. В., Шматенко О. П., Гутий Б. В.

Рецензенти:

ДРАПАК Ірина, завідувач кафедри загальної, біоорганічної фізико-лінійної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор фармацевтичних наук, професор.

КОЛІСНИК Сергій, завідувач кафедри загальної хімії Національного фармацевтичного університету, доктор фармацевтичних наук, професор.

КУЧЕРЕНКО Людмила, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, доктор фармацевтичних наук, професор.

С 38

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу : монографія / М. В. Оглобліна та ін. ; за ред. В. В. Трохимчука. – Миколаїв : Вид-во ЧНУ імені Петра Могили, 2024. – 212 с.

ISBN 978-966-336-455-1

Узагальнено літературні дані останніх років, що стосуються методів синтезу, досліджень фізико-хімічних властивостей, перетворень, хімічних модифікацій та біологічних активностей похідних 1,2,4-триазолу. Виявлено структурні особливості гетероциклічних основ, визначено перспективи відтворення реакцій синтезу модифікованих нуклеозидів на їх основі в активному центрі ферменту, що, в свою чергу, розширює уявлення про механізм функціонування та синтетичних можливостях ферменту. Проведено комплексний огляд похідних 1,2,4-триазолу в медичному профілі, починаючи з 2010-го року.

Для науково-педагогічних і наукових працівників, докторантів, аспірантів та ад'юнктів, здобувачів вищої освіти та слухачів підвищення кваліфікації у закладах вищої освіти, представників органів військового управління і всіх, хто займається дослідженнями фізико-хімічних властивостей, перетворень, хімічних модифікацій та біологічних активностей похідних 1,2,4-триазолу.

УДК 615.31:547.792

ISBN 978-966-336-455-1

© Оглобліна М. В., Притула Р. Л., Карпенко Ю. В.,
Парченко В. В., Бушуєва І. В., Шматенко О. П.,
Гутій Б. В., 2024

© ЧНУ ім. Петра Могили, 2024

© Запорізький державний медико-фармацевтичний
університет, 2024

© Українська військово-медична академія, 2024

© Львівський національний університет ветеринарної
медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького, 2024

Ministry of Education and Science of Ukraine
Petro Mohyla Black Sea National University

**Ogloblina M. V., Prytula R. L., Karpenko Y. V.,
Parchenko V. V., Bushueva I. V.,
Shmatenko O. P., Gutiy B. V.**

**SYNTHESIS, CONVERSION, CHEMICAL
MODIFICATION AND BIOLOGICAL
ACTIVITY OF 1,2,4-TRIAZOLE
DERIVATIVES**

MONOGRAPH

Edited by Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Trokhymchuk V.V.



Mykolaiv – 2024

UDC 615.31:547.792
C 38

Recommended for publication by the Academic Council of the Petro Mohyla Black Sea National University (protocol No 2 of 29 February 2024).

Authors:

Ogloblina M. V., Prytula R. L., Karpenko Y. V., Parchenko V. V.,
Bushueva I. V., Shmatenko O. P., Gutiy B. V.

REVIEWS:

DRAPAK Iryna

head of the department of general, bioinorganic physico-colloid chemistry of the
Lviv National Medical University named after Danyla Halatskyi,
doctor of pharmaceutical sciences, professor

KOLISNYK Sergey

Head of the Department of General Chemistry of the National Pharmaceutical
University

doctor of pharmaceutical sciences, professor

KUCHERENKO Lyudmila

Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry of
Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University

doctor of pharmaceutical sciences, professor

C 38 Synthesis, conversion, chemical modification and biological activity of
1,2,4-triazole derivatives : monograph / M. V. Ogloblina and others ; Eds
by Trokhymchuk V.V. – Mykolaiv : PMBSNU, 2024. – 212 p.

ISBN 978-966-336-455-1

The literature data of recent years relating to synthesis methods, studies of physicochemical properties, transformations, chemical modifications and biological activities of 1,2,4-triazole derivatives are summarized. The structural features of heterocyclic bases have been revealed, the prospects of reproducing the synthesis reactions of modified nucleosides based on them in the active center of the enzyme have been determined, which, in turn, expands the understanding of the functioning mechanism and synthetic possibilities of the enzyme. A comprehensive review of 1,2,4-triazole derivatives has been conducted since 2010 in the medical profile.

For scientific-pedagogical and scientific workers, doctoral students, post-graduate students and adjuncts, students of higher education and students of advanced training in institutions of higher education, representatives of military administration bodies and all those who are engaged in research of physico-chemical properties, transformations, chemical modifications and biological activities 1,2,4-triazole derivatives.

UDC 615.31:547.792

ISBN 978-966-336-455-1

© Petro Mohyla Black Sea National University, 2024

© Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical
University, 2024

© Ukrainian Military Medical Academy, 2024

© Lviv National University of Veterinary Medicine
and biotechnology named after S.Z. Gzytskoho, 2024

Ця монографія присвячена видатному українському вченому, доктору фармацевтичних наук, професору
Євгену Григоровичу Книшу.

Доля Євгена Григоровича з 1967 року була пов'язана із Запорізьким державним медичним університетом. Він підкреслював, що у трудовій книжці має один-єдиний запис. У рідному університеті С. Г. Книш пройшов шлях від асистента кафедри фармацевтичної хімії до завідувача кафедри управління і економіки фармації, якою керував 24 роки, підготував 1 доктора і 9 кандидатів наук. Його внесок у розвиток фармацевтичної науки та освіти в нашій країні неоціненний.

Професор Євген Книш — один зі співавторів низки вітчизняних оригінальних лікарських препаратів, автор понад 650 наукових статей, 56 патентів, багаторічний голова спеціалізованої вченої ради з розгляду та захистів дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора і кандидата фармацевтичних наук, член Комісії зі змісту і стандартизованої оцінки якості підготовки спеціалістів-медиків та фармацевтів МОЗ України.

Науковий і творчий шлях та поступ дослідника є прикладом для плеяди учнів та послідовників, які гідно продовжують справу Євгена Григоровича у різних галузях народного господарства країни. Відомий вчений, створивши в Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті школу хіміків-фахівців, які займаються синтезом речовин, об'єднав довкола однодумців, які отримали чудовий вишкіл у професії і путівку в життя.

Ми пишаємось тим, що мали змогу працювати з талановитою особистістю, непересічним професіоналом фармацевтичної галузі, чудовою людиною. Популяризувати творчі ідеї Євгена Григоровича Книша – шляхетна місія учнів та послідовників його наукової школи, авторська спадщина якого є скарбом для науковців багатьох наукових установ.

*Автори монографії
(Запорізький державний медико-фармацевтичний університет,
Чорноморський національний університет імені Петра Могили,
Українська військово-медична академія,
Львівський національний університет ветеринарної медицини
та біотехнологій імені С. З. Гжицького)*

ЗМІСТ

РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ. Вступ.	7
1.1. Синтез похідних 1,2,4-триазолу шляхом циклізації тіосемікарбазидів та гідризинокрботіоамідів.....	8
1.2. Синтез 1,2,4-триазолів шляхом циклізації гідризмідів та інших нітрогенвмісних сполук	22
1.3. Синтез похідних 1,2,4-триазолу шляхом мікрохвильового синтезу	37
РОЗДІЛ 2. ПЕРЕТВОРЕННЯ, ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ	47
2.1. Взаємодія похідних 1,2,4-триазолу з галогенвмісними сполуками.....	47
2.2. Взаємодія похідних 1,2,4-триазолу з карбонільвмісними сполуками.....	61
2.3. Перетворення в ряді карбонільвмісних 1,2,4- триазолів	69
2.4. Синтез координаційних сполук за участю похідних 1,2,4- триазолу	85
РОЗДІЛ 3. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ	92
3.1. Протигрибкові засоби	93
3.2. Антибактеріальні засоби.....	100
3.3. Протиракові засоби.....	106
3.3.1. Інгібітори ферментів.....	107
3.3.2. Регулятори транскрипції та регулятори генів	118
3.3.3. Модулятори тубуліну	118
3.3.4. Антипроліферативні засоби.....	122
3.4. Протисудомні засоби	133
3.5. Протитуберкульозні засоби	139
3.6. Противірусні засоби	145
3.7. Протипаразитарні засоби	149
3.8. Знеболюючі та протизапальні засоби	156
3.9. Різне	161
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	164

РОЗДІЛ 1.

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Вступ. Розвиток сучасної медицини та фармації потребує наявності в їх арсеналі високоефективних та малотоксичних ліків, отриманих синтетичним шляхом, незважаючи на досить скептичне ставлення до природи їх походження. Значна частина цих ліків відноситься до похідних 1,2,4-триазолу. Наукові відкриття вітчизняних учених за останні роки доводять перспективність пошуку нових сполук в цьому напрямі, адже цей клас речовин викликає інтерес не лише у дослідників фармацевтичної, медичної та ветеринарної галузей, але і у фахівців інших напрямів. Похідні 1,2,4-триазолу вже досить тривалий час використовуються при виготовленні оптичних матеріалів, фотосенсибілізаторів, застосовуються як барвники, антиоксиданти, присадки до різних видів палив і мастил, інші як інгібітори корозії, для боротьби зі шкідниками тощо.

1,2,4-Триазоли з хімічної точки зору є стійкими речовинами та мають властивості типових фармакофорів. Гетероциклічна система 1,2,4-триазолу разом із фрагментами інших хімічних речовин утворюють молекули, які є активними фармацевтичними інгредієнтами відомих ліків: протигрибкові препарати: (флуконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, равуконазол); протисудомні та снодійні (естазолам, альпразолам); анксиолітичні та міорелаксанти (антимігратин), (ризатриптан); антитромбоцитарні (трапідил); антидепресанти (тразодон); протиракові агенти (анастрозол), інгібітори ароматази (летрозол), противірусні (рибавірин) та протисудомні (лореклезол). До фунгіцидів належать: протиконазол, триадімефон, метконазол, пропіконазол, тебуконазол, епоксиконазол, триадіменола та ципроконазол. Відомим фактом також є те, що похідні 1,2,4-триазолу мають широкий спектр біоактивності, проявляючи нейропротекторну, антиоксидантну, антималярійну, антилейшайну, антидиуретичну, противірусну, протисудомну активності, вони є антагоністами канабіноїдних рецепторів CB1, інгібіторами γ -аміномасляної кислоти-A (GABA-A). Ариліденамінопохідні 1,2,4-триазолу проявляють протипухлинну активність. 1,2,4-Триазол можна порівняти зі своєрідним «хімічним каркасом», який формує «фундамент» при побудові нових молекул. Наукові публікації вітчизняних та закордонних учених доводять перспективність наукового напрямку щодо синтезу нових речовин в ряді представлених заміщених

У зв'язку з вищенаведеним, безсумнівним фактом є постійно зростаюча кількість публікацій щодо методів синтезу, перетворень, фізико-хімічних та біологічних властивостей нових похідних 1,2,4-триазолу. Слід зазначити, що незважаючи на достатню кількість наукових фактів щодо 1,2,4-триазолу, деякі питання синтезу, досліджень фізико-хімічних та біологічних властивостей цих сполук, які могли б узагальнити літературні дані, викладені недостатньо.

Таким чином, нами зроблена спроба узагальнити літературні дані останніх років, що стосуються методів синтезу, досліджень фізико-хімічних властивостей, перетворень, хімічних модифікацій та біологічних активностей похідних 1,2,4-триазолу.

1.1. Синтез похідних 1,2,4-триазолу шляхом циклізації тіосемікарбазидів та гідризинокарботіоамідів

Наукові публікації щодо синтезу, дослідженню фізичних і хімічних властивостей, біологічної активності похідних 1,2,4-триазолу, а також встановлення їх безпосередньої цінності відноситься до перспективної галузі хімії гетероциклічних сполук, що досить активно розвивається. Науковцями досліджено перспективний шлях синтезу похідних 1,2,4-триазолу [1].

Для отримання представленого класу речовин існують універсальні способи, що базуються, наприклад, на термічній циклізації β -ацетиламідразонів без виділення проміжних продуктів реакції або на оксинювальній циклізації відповідних тіосемікарбазидів (рис. 1.1).

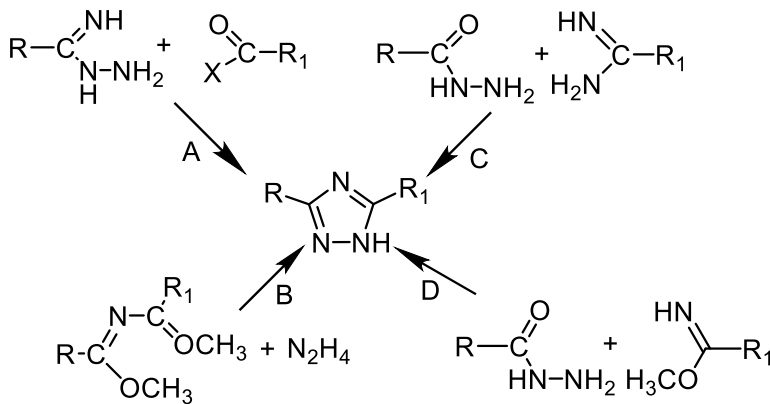
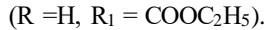


Рис. 1.1. Схема синтезу 3,5-заміщених 1,2,4-триазолу



Добре відомим шляхом отримання похідних 1,2,4-триазолу лишається спосіб, заснований на використанні відповідної карбонової кислоти з наступною естерифікацією, гідразінолізом та взаємодією з калій тиоціанатом в присутності кислоти хлоридної та лужною циклізацією (рис.1.2.) [2].

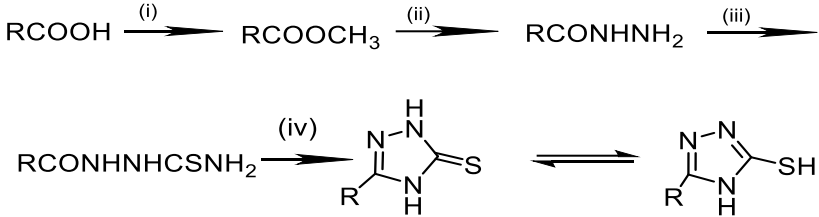


Рис. 1.2. Синтез 5-заміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів

Відповідні 5-алкіл(арил)-1,2,4-триазол-3-карбонові кислоти можуть бути синтезовані з відповідного гідразиду кислоти оксамової, ефіру кислоти оксикарбонілформімідної або оксикарбонілтіоформімідної (рис. 1.3).

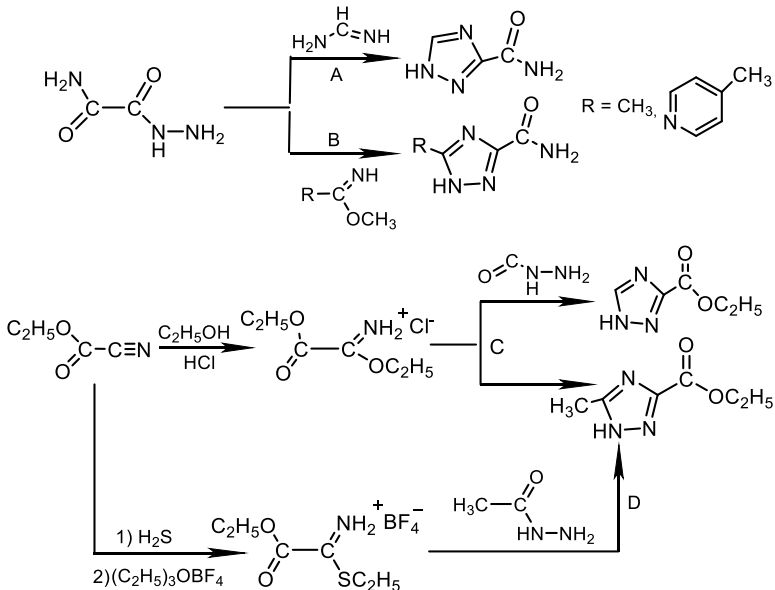


Рис. 1.3. Схеми отримання незаміщених і 5-алкіл-, арилзаміщених похідних 1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Методика, яка заснована на реакції відповідного іміноєфіра, синтезованого з етилціанформіату та гідразидів відповідних кислот з подальшої термічної циклізацією β -ациламідразонів, є найбільш універсальною, зважаючи на доступність синтонів [3].

Відомим фактом є те, що одна з найбільш добре відомих характерних властивостей амідразонної групи полягає в конденсації з електрофільними реагентами, що призводить до утворення відповідних похідних 1,2,4-триазолу, які знаходять використання як засоби захисту рослин, в дизайні лікарських препаратів, синтезі різних барвників, високоенергетичних матеріалів, а також для потреб комбінаторної хімії.

Використання як вихідної сполуки азол-1-ілкарбоксамідразонів дозволяє отримувати бігетероциклічні сполуки зі зв'язком Нітроген-Карбон між гетарильними фрагментами, які поєднують кілька фармакофорних фрагментів, поряд із невеликою молекулярною масою.

Особливості зазначеного методу синтезу дипохідних 1,2,4-триазолу описані у роботі [4]. Щодо окисної циклізації азометинів в 1,2,4-триазолу, то зазначені спроби в більшості випадків не призводять до бажаних результатів. Існують дані щодо отримання 1*H*-1,2,4-триазол-3-(5)-карбонових кислот при окислюванні відповідних алкіл-1,2,4-триазолів калій перманганатом в лужному середовищі. При цьому виділення їх із реакційної маси інколи достатньо складне і пов'язане з великими втратами. До того ж цей метод отримання ефективний лише у випадку синтезу монозаміщеного триазолу. При спробах отримання 5-заміщених похідних 1,2,4-триазолу виникає проблема селективного окиснення. Виняток складає окиснення бензіліденового похідного бензімідазол-1-ілкарбоксамідразона під дією пльомбуму тетраацетата в кислоті ацетатній. В результаті утворюється 3-(бензімідазол-1-іл)-5-феніл-1,2,4-триазол(рис. 1.4).

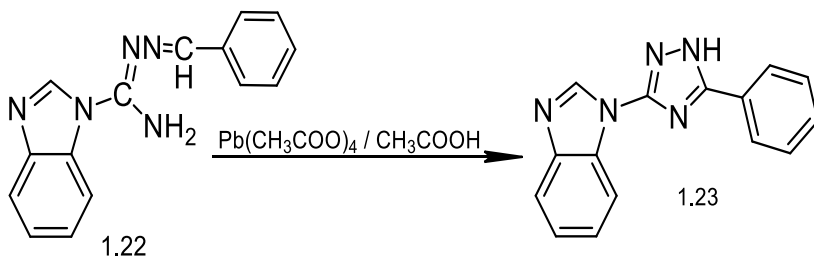


Рис. 1.4. Схема синтезу 3-(бензімідазол-1-іл)-5-феніл-1,2,4-триазолу

Також метод синтезу 1,2,4-триазолуконденсацією амідразонів з ортоєфірами можна використовувати для отримання 3-(азол-1-іл)-1,2,4-триазолів. Взаємодіяти можуть як незаміщені, так і *N*₁-фенілзаміщені азол-1-ілкарбоксамідразони. Реакцію проводять при нагріванні в надлишку ортоєфіру (рис. 1.5). Реакція протікає через проміжну стадію утворення іміноєфірів, які можуть бути виділені у разі незаміщених азол-1-ілкарбоксамідразонів. Як ортоєфіри карбонових кислот були використані етилортоформат і етилортоацетат [1].

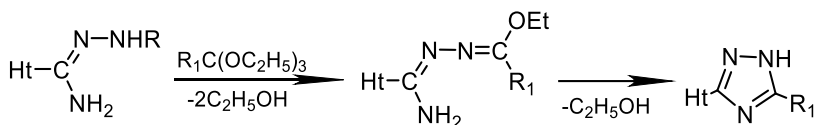


Рис. 1.5. Схема синтезу 3-R₁-5-гетерил-1,2,4-триазолу

Тіокарбамоїльні похідні використовуються як вихідні сполуки при синтезі 3-(азол-1-іл)-5-аміно-1,2,4-триазолів від дією десульфуючих агентів, таких як меркурій (II) оксид. Процес протікає через утворення *N*₁-ціано-(азол-1-іл)карбоксамідразонів. Аналогічний результат можна спостерігати при метилюванні метилйодидом, подальшій нейтралізації і нагріванні відповідних *S*-метилюєтіокарбазидів. Отримання 3-(азол-1-іл)-5-аміно-1,2,4-триазолів можна спостерігати при обробці незаміщених азол-1-ілкарбоксамідразонів бромціаном в присутності триетиламіну (рис. 1.6).

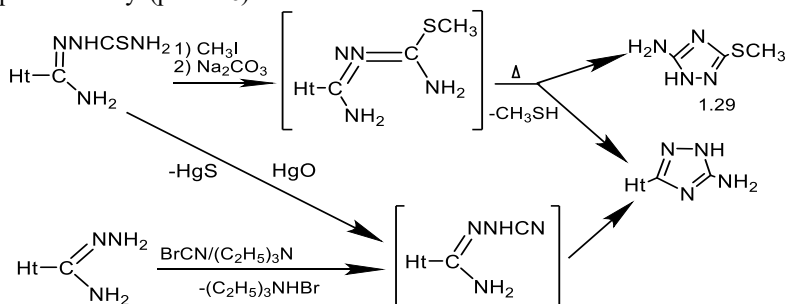


Рис. 1.6. Схема шляхів синтезу 3-(азол-1-іл)-5-аміно-1,2,4-триазолів.

Виходи амінотриазолів складають 20-81% залежно від методу. Найменші виходи спостерігаються в методі, що використовує метилювання з наступною нейтралізацією і нагріванням. Це пояснюється конкуруючим процесом нуклеофільного заміщення

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

азольного фрагмента аміногрупою *S*-метилізотіокарбамоільного фрагменту з утворенням 3-метилгіо-5-аміно-1,2,4-триазолу.

Більш високі виходи (32-58%) спостерігаються в разі використання меркурій (II) оксиду, однак виділення кінцевих сполук ускладнене через наявність продуктів окислення вихідних сполук меркурій (II) оксидом. Найбільш високі виходи (53-88%) спостерігаються в методі із застосуванням бромціану. При обробці субстратів гідразингідратом вже за звичайних умов утворюються заміщені 1*H*-4,5-дигідро-1,2,4-триазоли (рис. 1.7). Висока електрофільність азометинової групи в таутомерах не викликає сумніву, тому що вона активується дихлорометильним залишком [5].

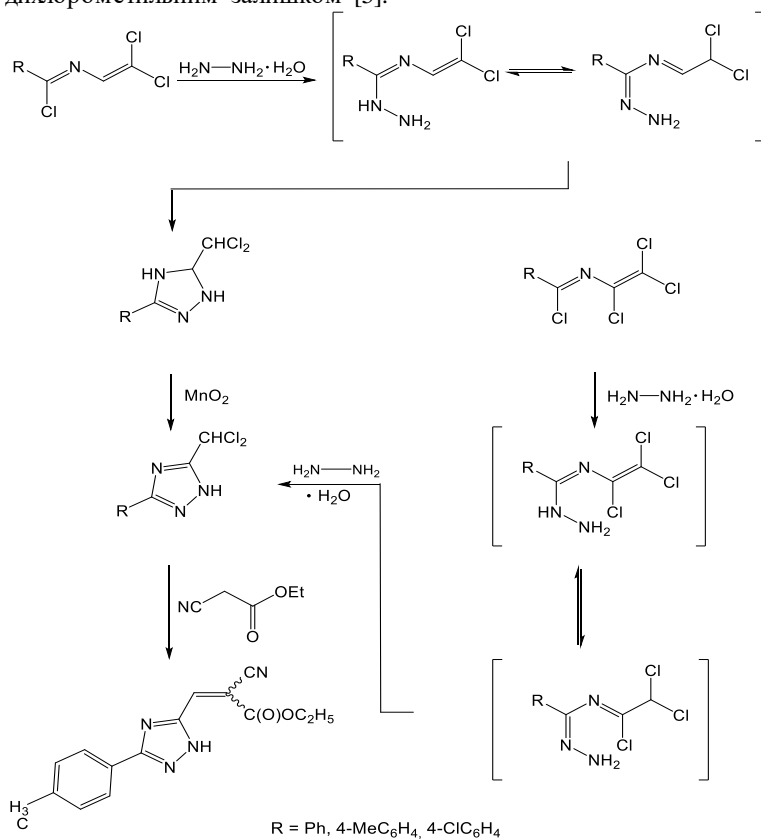


Рис. 1.7. Схема циклоконденсації хлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів з гідразин гідратом та фенілгідразином

Підтвердженням будови продуктів циклізації є можливість їх окиснення манган (IV) оксидом, що приводить до утворення відповідних ароматичних сполук, які вдалося отримати також зустрічним синтезом.

Індійськими вченими запропоновано отримання дипохідних 1,2,4-триазолу шляхом взаємодії ціанопохідних сполук за присутності гідразиду в середовищі *n*-бутанолу (рис. 1.8.) [6].

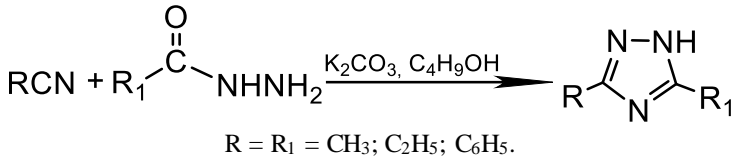


Рис. 1.8. Схема синтезу похідних 3-R-5-R₁-1,2,4-триазолу

W. N. Wafa отримав карбазолпохідні 1,2,4-триазолу за наступною схемою (рис. 1.9.) на першій стадії взаємодією 1,2,3,4-тетрагідро-9*H*-карбазолу з етиловим естером кислоти монохлорацетатної отримано естер [7].

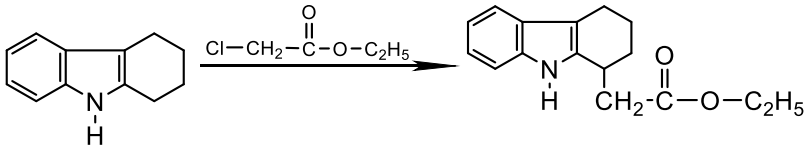


Рис. 1.9. Схема синтезу карбазолпохідних 1,2,4-триазолу-3-тіолу

Отриманий 1-етилацетат-1,2,3,4-тетрагідро-9*H*-карбазол використано в реакціях з гідразинкарботіоамідом та гідразинкарбоксамідом (рис 1.10.).

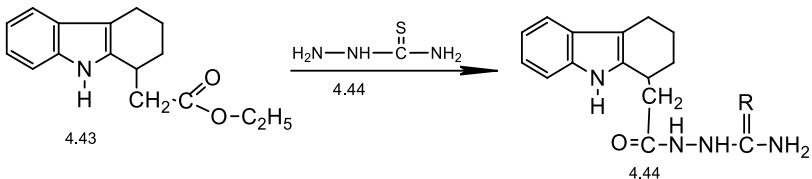


Рис. 1.10. Схема синтезу карбазолпохідних

В подальшому сполука циклізується в лужному середовищі, з утворенням карбазолпохідного (рис 1.11.).

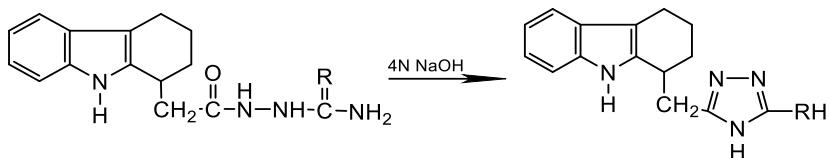


Рис. 1.11. Схема синтезу карбазолпохідних 1,2,4-триазолу-3-тіолу

Американські вчені N. Romain, S. Xinyi, J. Ron [8] запропонували оригінальний та досить ефективний метод отримання дипохідних 3-аміно-1,2,4-триазолу, використовуючи як вихідні речовин похідні гідразинкарбоксіміду (рис. 1.12).

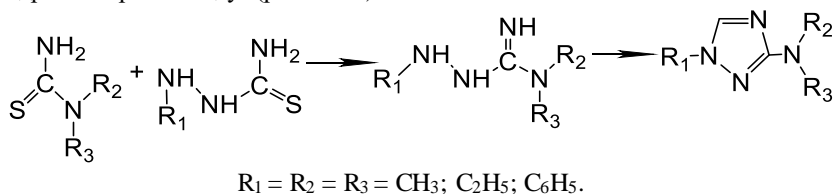


Рис. 1.12. Схема синтезу дипохідних 3-аміно-1,2,4-триазолу

Привертає увагу метод синтезу 3-аміно-1,2,4-триазолу з фенілтіоуреата [17]: до вихідної сполуки додається натрій молібдат дигідрат, в результаті отримуємо імін-(феніламіно)метансульфонову кислоту. Отриману кислоту використовують в реакції з гідразидпохідними і утворюється 2-*R*-фенілгідразин-1-карбоксімідамід. Синтезована сполука в реакції з триметоксиметаном утворює 1-*R*-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-амін (рис 1.13).

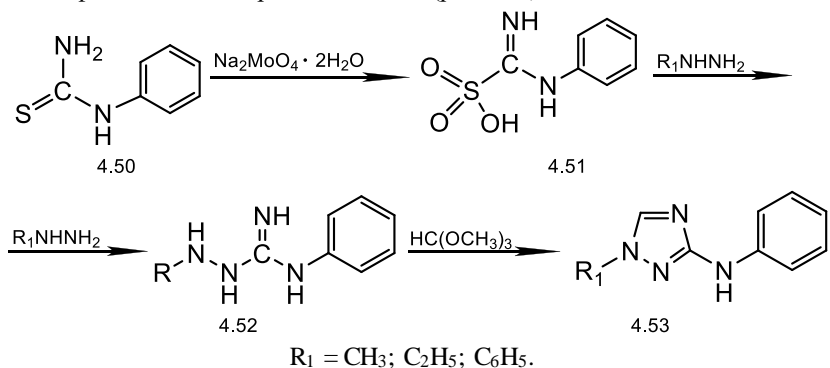


Рис. 1.13. Схема синтезу 1-*R*-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-аміну

Іншими науковцями досліджено (P. G. Priyanka, S. D. Nachiket, R. P. Shashikant та інші) синтез 3,5-дипохідних 1,2,4-триазолу (рис 1.14.) шляхом взаємодії нітрилів з гідрзидами[9].

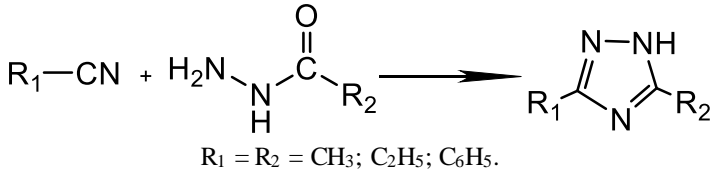


Рис. 1.14. Схема синтезу 3,5-дипохідних 1,2,4-триазолу з нітрилів

Синтезувати похідні 1,2,4-триазолу можливо також безпосередньо з аміднів та нітрилів за присутності каталізатора (CuBr) при нагріванні (120 °C) у середовищі ДМСО(рис 1.15) [17].

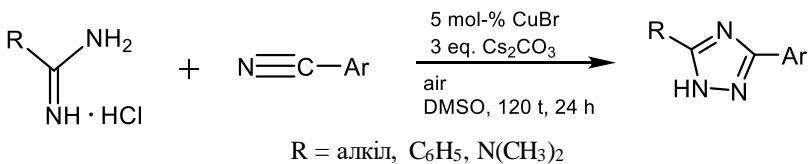


Рис. 1.15. Схема дипохідних 1,2,4-триазолу

Доступ до різноманітних дизаміщених 1,2,4-триазолунадають реакції оксамідамінових реагентівз похідними гідразин хлориду.Зазначена реакція відбувається в середовищі кислоти ацетатної, пропан-2-олу або суміші кислоти ацетатної та метанолу при нагріванні до 50°C (рис 1.16.).

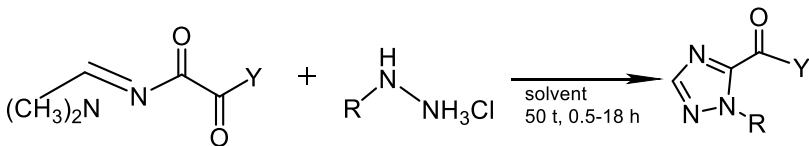


Рис. 1.16. Схема синтезу дипохідних 1,2,4-триазолуз оксамідамінів і похідних гідразину

Отримати дипохідні 1,2,4-триазолу також можна через використання хлорангідридів карбонових кислот (рис 1.17.). Реакція відбувається як при нагріванні так і за кімнатної температури, а у деяких випадках – при охолодженні [10].

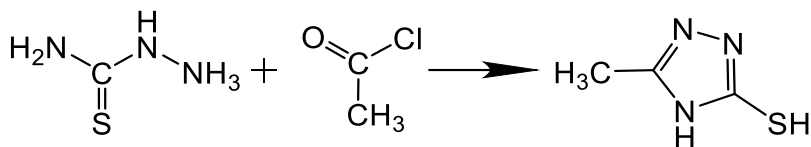


Рис. 1.17. Отримання 5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Синтезувати зазначені сполуки з використанням галогенангідридів карбонових кислот також можна за участю гідрозин гідрату та плюмбум (II) ізотіоціанату (15% розчин) (рис 1.18.).

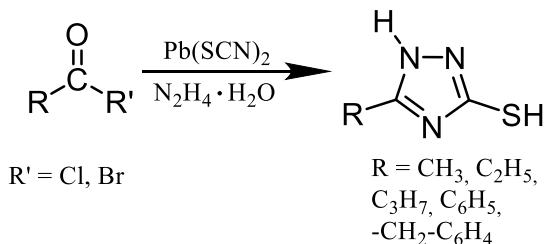


Рис. 1.18. Схема синтезу дипохідних 1,2,4-триазолу за участю плюмбум (II) ізотіоціанату та гідрозин гідрату

Науковці Н. Cho, D. Guda, M. Lee та ін. [11] представили схему синтезу 5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу з 2-ацетилгіразин-1-карботіоаміду (рис. 1.19.).

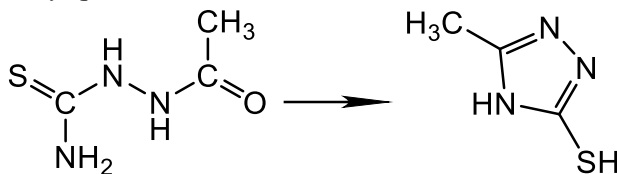


Рис. 1.19. Схема синтезу 5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Добре відомим методом синтезу 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів є взаємодія гідрозидів кислот з сірковуглецем в середовищі етилового спирту в лужному середовищі [43]. При цьому утворюються відповідні солі 2-гідразинкарбодітіоатів, які в подальшому перетворюються на похідні 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу в середовищі гідрозин гідрату (рис. 1.20).

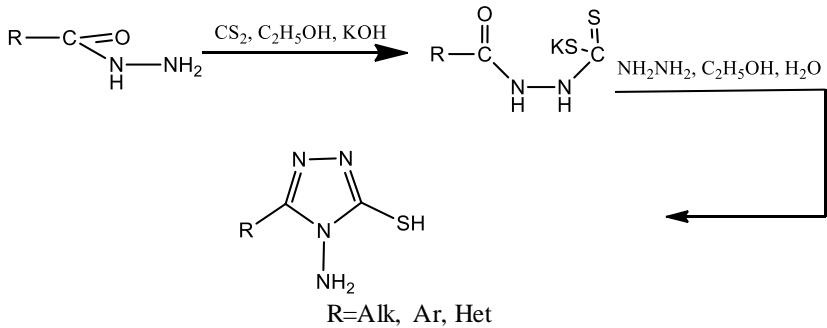


Рис. 1.20. Схема синтезу 5-R-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів

Польськими вченими запропоновано методи синтезу 1-метил-4-(метиламіно)-3-(піразин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тіону [44] взаємодією метилгідразину з калій 1-метил-2-(піразин-2-карбоніл)гідразинкарботіоатом в спиртовому середовищі без виділення відповідних проміжних тіокарбогідразидів (рис. 1.21).

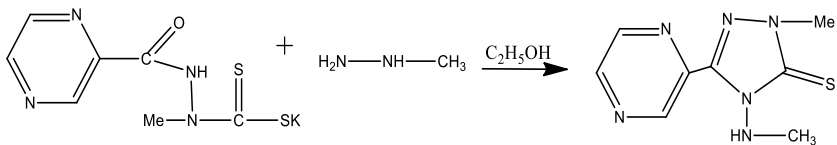


Рис. 1.21. Схема синтезу 1-метил-4-(метиламіно)-3-(піразин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-тіону

Авторами також запропоновано метод синтезу 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів взаємодією 3-R-5-меркапто-1,3,4-оксадіазолів з гідразин гідратом в спиртовому середовищі [45]. Відповідні 3-R-5-меркапто-1,3,4-оксадіазоли синтезовано взаємодією гідразиду ароматичної або аліфатичної кислоти з калій гідроксидом в абсолютному етанолі за присутності сірковуглецю (рис 1.22).

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

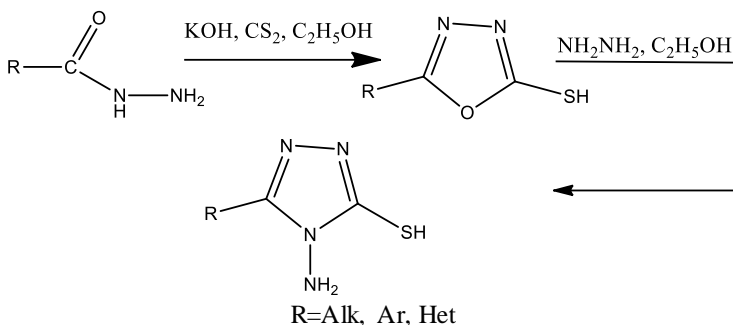


Рис. 1.22. Схема взаємодії 3-R-5-меркапто-1,3,4-оксадіазолів з гідразин гідратом

Індійськими науковцями запропонований оригінальний метод синтезу 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу. Метод полягає у сплавленні карбонової кислоти з тіокарбогідрозидом при 160°C [46]. Зазначений метод більш технологічний, тому що зменшує кількість стадій отримання 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу (рис. 1.23).

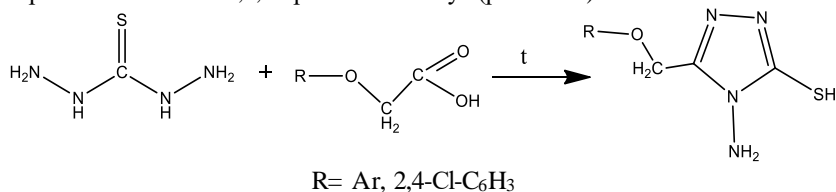


Рис. 1.23. Схема синтезу 4-аміно-5-(R-оксиметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу взаємодією карбонових кислот з тіокарбогідрозидом

Літературні джерела свідчать про оригінальний метод отримання дитриазолових похідних [47]. Автори пропонують проводити взаємодією дикарбонових кислот з тіокарбогідрозидом в безводному піридині. При цьому утворюються похідні 1,2-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу) (рис. 1.24).

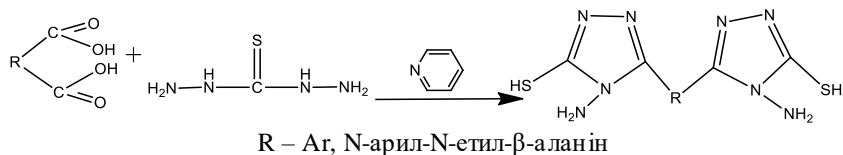


Рис. 1.24. Схема синтезу похідних 1,2-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу)

Також відомий інший метод синтезу похідних 1,2-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу) в середовищі гідразингідрату [48] (рис. 1.25). Структура синтезованих сполук доведена комплексними фізико-хімічними методами аналізу (ІЧ-, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР-спектроскопії).

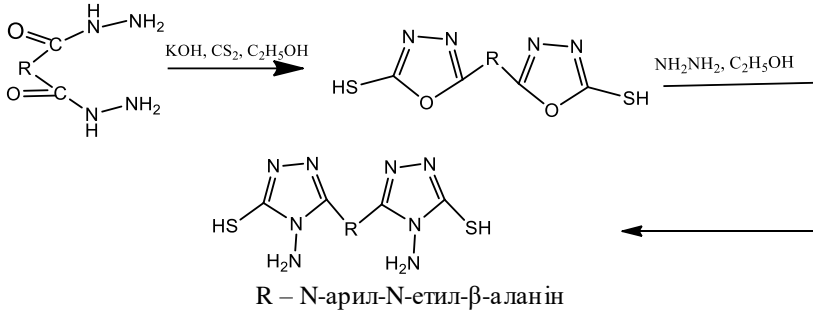


Рис. 1.25. Схема синтезу похідних 1,2-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолу)

Перспективним на думку авторів є пошук біологічно активних сполук в ряду похідних 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу [49]. Як вихідна речовина використовується 2-морфоліноацетогідрозид, на який діють надлишком дисульфіду карбону в розчині калію гідроксиду за присутності н-бутанолу. (рис. 1.26).

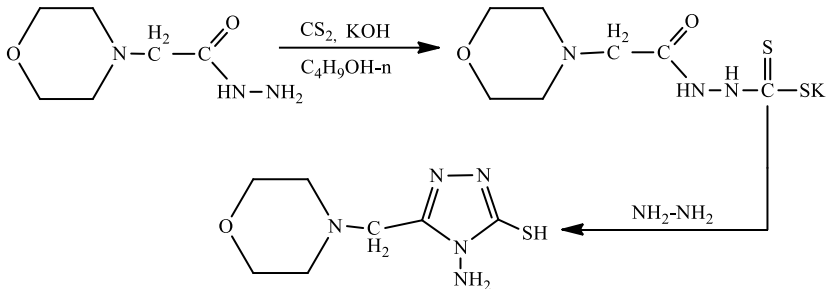
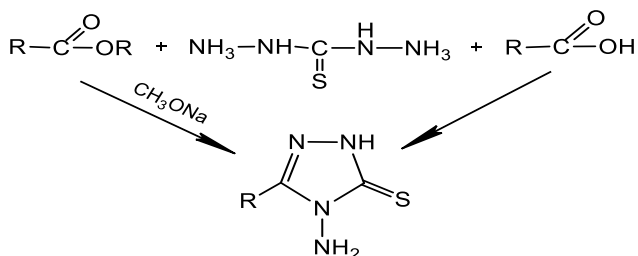


Рис. 1.26. Синтез 4-аміно-3-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу

Іншим методом [50] отримують 5-алкіл- або арилпохідні 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону, використовуючи як вихідні сполуки відповідні карбонові кислоти або їх естери (рис. 1.27).

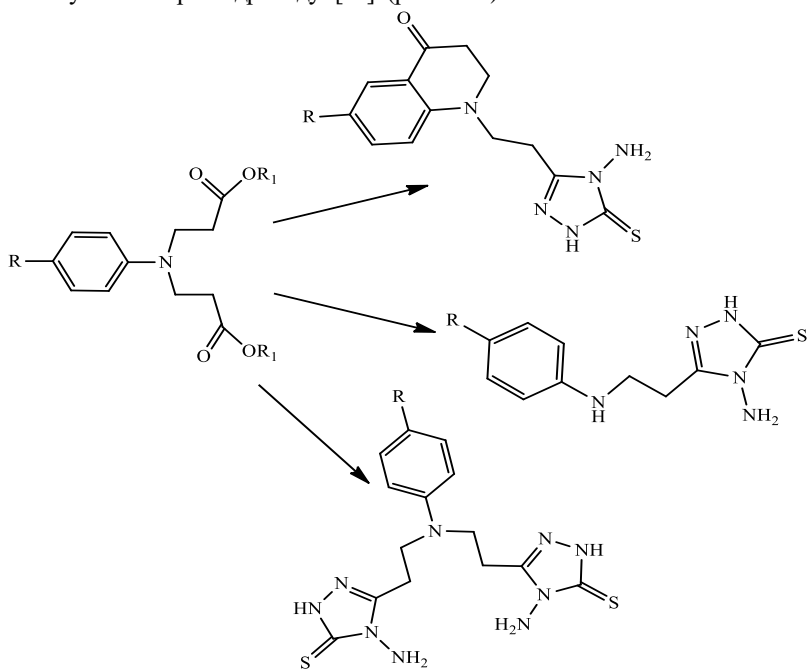
Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу



R = Alk, Ar

Рис. 1.27. Схема синтезу похідних 5-алкіл-3-тіопохідних 4-аміно-1,2,4-триазолу

Привертає увагу оригінальний метод синтезу заміщених 4-аміно-3-тіо-1,2,4-триазолу шляхом взаємодії N-етоксикарбоніл-N-арил-β-аланіну та тіокарбодіазиду [51] (рис. 1.28).



R=H, Alk, Ar

Рис. 1.28. Взаємодія N-етоксикарбоніл-N-арил-β-аланіну та тіокарбодіазиду

4-Аміно-3-меркапто-5-[(1*H*-індол-3-іл)метил]-1,2,4-триазол синтезовано нагріванням тіокарбонгідрозиду з 1*H*-індол-3-ацетатною кислотою (рис. 1.29). Будова синтезованих сполук підтверджена спектрально, а їх індивідуальність – хроматографічно [52].

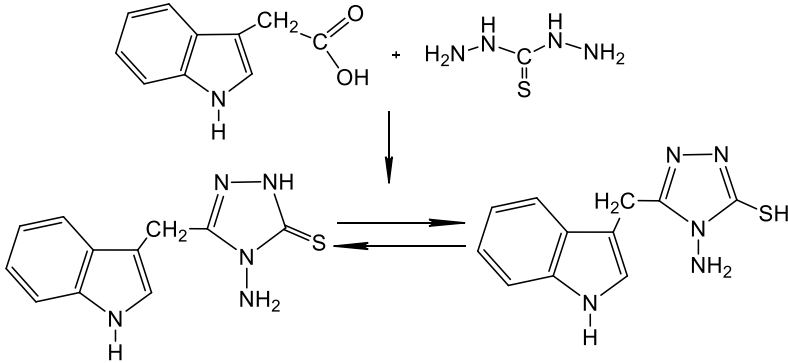


Рис. 1.29. Схема синтезу 4-аміно-3-меркапто-5-[(1*H*-індол-3-іл)метил]-1,2,4-триазолу

За іншою схемою проходить взаємодія тіокарбонгідрозиду з ціанацетатною, аміноацетатною та тіоацетатними кислотами [53]. В даному випадку утворюються відповідні 7*H*-піразоло(5,1-с)-1,2,4-триазол-6-амін, 5-*R*-аміно-4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол та 5-*R*-тіо-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіол відповідно (рис. 1.30).

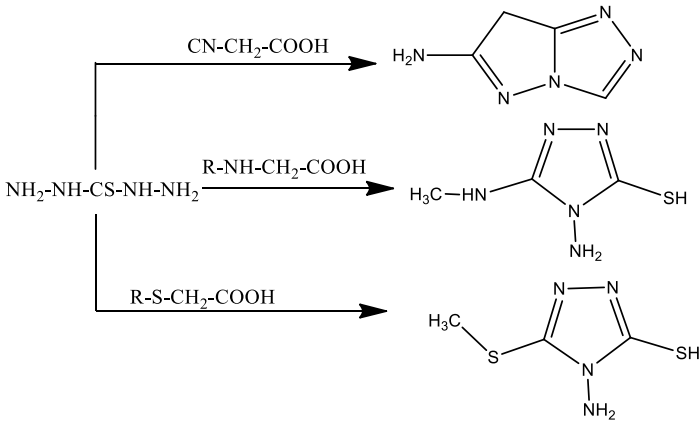


Рис. 1.30. Взаємодія тіокарбонгідрозиду з ціанацетатною, аміноацетатною та тіоацетатними кислотами

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

В літературних джерелах знайдено широкий спектр методів синтезу 4,4'-діаміно-4Н,4Н'-1,2,4-триазоліл-5,5'-дитіолів [54, 55]. Одним з них передбачається нагрівання суміші дикарбонових кислот та карботіодігідрозиду [55] (рис. 1.31). Авторами також запропоновані методи синтезу похідних триазолу на основі гідрозиду терефталевої кислоти і 1,4-дифеноксацетатних кислот.

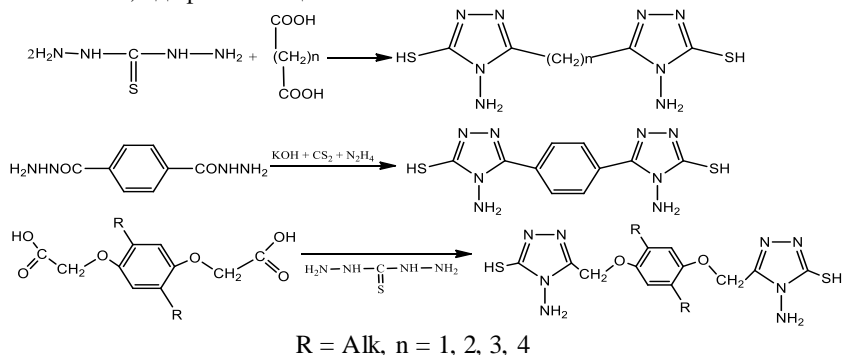


Рис. 1.31. Синтез 4,4'-діаміно-4Н,4Н'-1,2,4-триазоліл-5,5'-дитіолів

Оригінальний метод циклоконденсації S-метиліотіосечовини, отриманої алкілуванням заміщених тіосечовини, з гідрозидами для отримання 3,4,5-тризаміщених 1,2,4-триазолів (рис. 1.32) наведено у роботі [56]. Паралельно був застосований синтез *in situ*, який включав S-алкілування тіосечовини 1,3-пропан-сультоном і подальше замикання кільця [57].

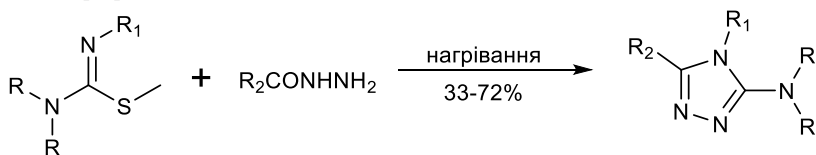


Рис. 1.32. Схема синтезу похідних 1,2,4-триазолу методом конденсації S-метиліотіосечовини

1.2. Синтез 1,2,4-триазолів шляхом циклізації гідрозидів та інших нітрогенвмісних сполук

Науковцями запропоновано метод окислювального десульфурування N,N'-дизаміщених тіосечовини молекулярним йодом (I₂), за результатами якого було отримано проміжні карбодіміди, які в подальшому конденсували *in situ* при кімнатній температурі з

формогідразидом з одержанням 3,4-дизаміщених аміотриазолів (рис. 1.33). Також можна використовувати більш нуклеофільний замісник, згідно з процесом, наведеним у роботі [58]. Крім того, 2-йодоксibenзойну кислоту (IBX) можна використовувати як окиснювач [59].

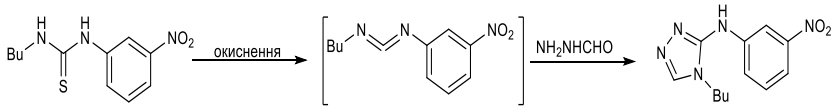


Рис. 1.33. Схема окислювального десульфування N,N'-дизаміщених

Також відомим методом є отримання 1,2,4-триазолтіонів конденсацією гідразидів з ізотіоціанатами (рис. 1.34). За цим методом розчинник можна використовувати декілька разів, не впливаючи на зменшення виходу кінцевих продуктів [60]. У роботах наведено також інші приклади умов проведення цієї класичної реакції [61].

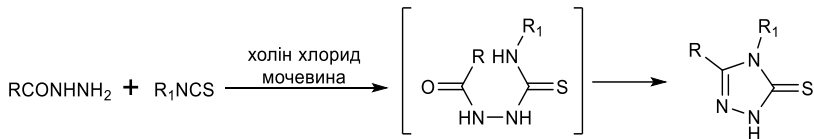


Рис. 1.34. Метод отримання триазолтіонів конденсації гідразидів з ізотіоціанатами

Оригінальний та досить ефективний метод синтезу 3,4,5-тризаміщених триазолів пропонують науковці за допомогою мікрохвильового опромінення (рис. 1.35). Реакція, яка відбувається за вказаною схемою, дає досить високі виходи [62]. Менш екологічно чистим способом отримання таких триазолів можна вважати тіювання аміду за присутності реактиву Лавессона з наступною конденсацією з гідразидом [63].

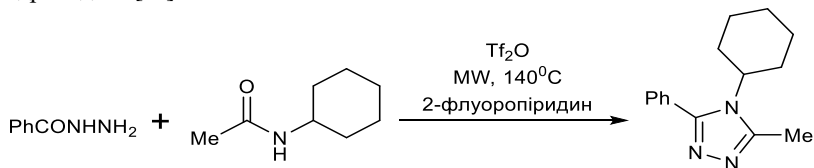


Рис. 1.35. Схема синтезу 3,4,5-тризаміщених триазолів активацією амідів трифлуорметансульфоном ангідридом

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Щодо ароматичних нітрилів: їх можна конденсувати з гідрозидами за присутності етанолу під впливом мікрохвильового опромінення (700 Вт) та 4-диметиламінопіридину (DMAP). За результатами синтезу було отримано 3,5-дизаміщені 1,2,4-триазолів [64]. Взаємодію діалкілціанамідів та арилгідрозидів проводили під впливом каталізатору $ZnCl_2$ при $80^\circ C$ в EtOH (рис. 1.36) [65]. Для конденсації відповідних гідрозидів з бензоїлціанамідом, як каталізатор використовували бісацетилацетонат нікелю (II) $[Ni(acac)_2]$ [66].

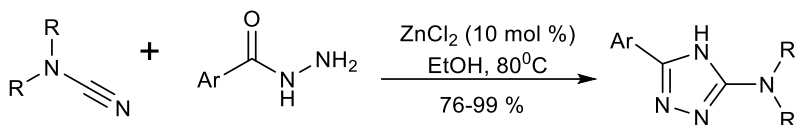


Рис. 1.36. Схема отримання похідних реакцією між діалкілціанамідами та арилгідрозидами

Димеризація N-арилбензогідрозидів під впливом трифлуорметансульфонового ангідриду та піридину проходила за низької температури з утворенням 4-аміно-1,2,4-триазолію трифлата (рис. 1.37). А коли основою був 2-флуоропіридин, продуктом реакції був 1,3,4-оксадіазолін [67].

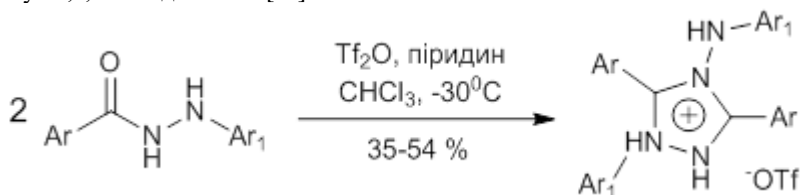


Рис. 1.37. Схема отримання похідних реакцією між діалкілціанамідами та арилгідрозидами

Реакція двох молекул N-заміщених 2-фенілгідрозинкарботіоамідів з тетрахлор-1,4-бензохіноном (хлоранілом) у присутності Ph_3P дає фенілазо-1,2,4-триазол (рис. 1.38) [68].

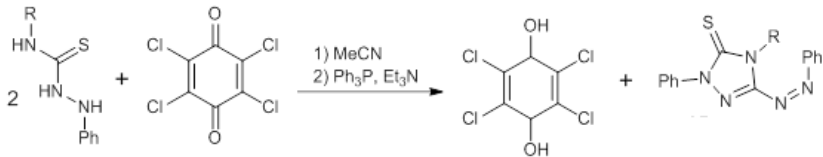


Рис. 1.38. Реакція двох молекул *N*-замішених 2-фенілгідразинкарботіоамідів з тетрахлор-1,4-бензо хіноном

Тіосемикарбазони є попередниками іміноізоціанатів, які утворюються після вивільнення НУ (рис. 1.39) [69]. *N*-(Феноксикарбоніл)гідразони, синтезовано з відповідних альдегідів.

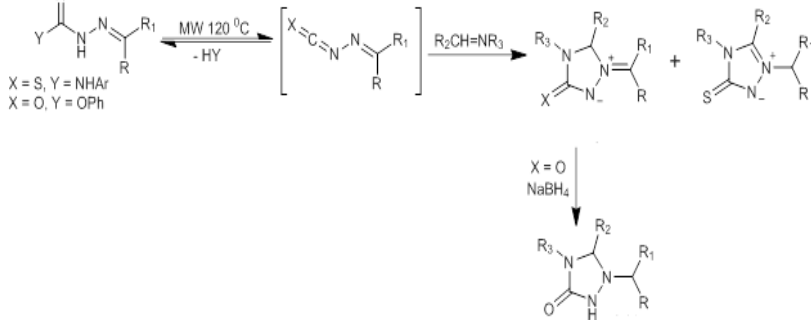


Рис. 1.39. Схема синтезу внутрішньої солі триазоліневого тіону

Ефективний синтез уразолів без використання ізоціанатів, було здійснено за допомогою конденсації етилкарбазату і фенілкарбамату, отриманих *in situ* з дифенілкарбонату та аміну (рис. 1.40). Альтернативним методом можна також синтезувати етилфенілгідразин-1,2-дикарбоксилат *in situ* [70].

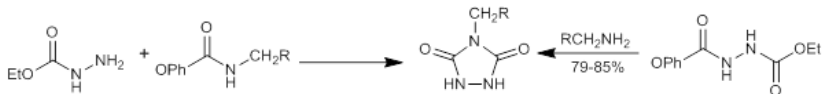


Рис. 1.40. Схема циклопрیدнання тіосемикарбазонів до іміну з утворенням внутрішньої солі триазоліневого тіону

Реакція гідразонів з первинними амінами за присутності каталізатору йоду та трьох еквівалентів трет-бутилгідропероксиду дала можливість отримати широкий спектр 1,3,5-тризамішених триазолів

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

(рис. 1.41). Ймовірний механізм реакції відбувається шляхом утворення азоімінового проміжного продукту [71].

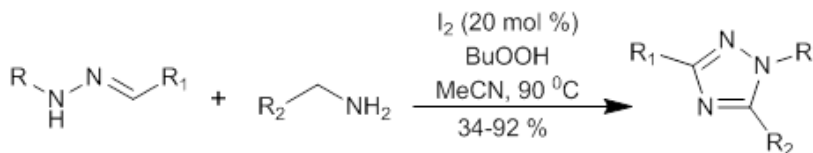


Рис. 1.41. Схема сполучення гідразонів з первинними амінами у присутності трьох еквівалентів *трет*-бутилгідропероксиду

Іншим колективом авторів запропоновано синтез внутрішньої солі 5-тіоксо-1,2,4-триазолійтіону (рис. 1.42) [72]. Аналогічний синтез можна також провести за допомогою тіоціанату амонію та персульфату амонію [73].

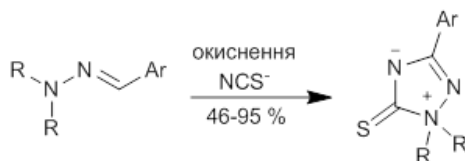


Рис. 1.42. Схема взаємодії гідразоноїлброміду з тіоціанатом натрію

Діарилгідразони добре реагують у присутності $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ та DABCO при кімнатній температурі з утворенням 1,3,5-триарилтриазолів (рис. 1.43) Прийнято вважати, що реакція відбувається шляхом димеризації, з подальшою окислювальною циклізацією, що каталізується $\text{Cu}(\text{II})$. За відсутності DABCO утворюються ізомерні 2,4,5-триарил-1,2,3-триазоли [74].

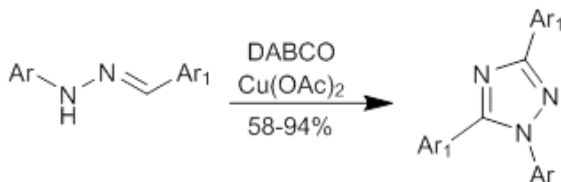


Рис. 1.43 Схема утворення 1,3,5-триарилтриазолів за допомогою конденсації діарилгідразонів

Добре відомий метод синтезу 1,3,5-тризаміщених 1,2,4-триазолів в одну стадію з використанням нітрилів та N-арилгідразоноїлхлоридів

(рис. 1.44). Утворений імідаз відповідного нітрилу та соляної кислоти зазнає 1,3-дипольного циклоприєднання з нітрилімінами [75].

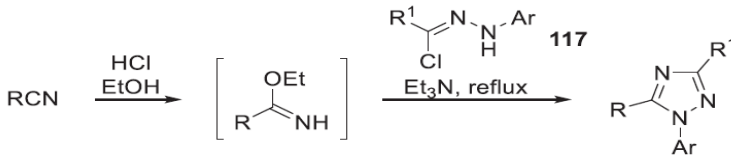


Рис. 1.44. Схема утворення 1,3,5-триарилтриазолів за допомогою конденсації діарилгідазонів у присутності $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ та DABCO

Селективне 1,3-дипольне циклоприєднання аніонів органіціанаміду дає 1,2,4-триазол-3-іміни (рис. 1.45). Обробка 1,2,4-триазол-3-імінів нітритом і ацетатом натрію в середовищі оцтової кислоти призводить до утворення відповідних 1,2,4-триазол-5-онів [76, 77].

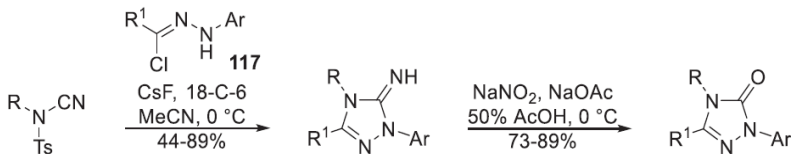


Рис. 1.45. Схема селективного 1,3-дипольного циклоприєднання тозилзованого похідного з нітрилімінами

Азометинімін був синтезований з тозилгідазонів і реагував регіоселективним чином з імінами. Це призводить до утворення відповідних заміщених 1,2,4-триазолінів, а після опосередкованої ароматизації до 1,2,4-триазолів (рис. 1.46) [78].

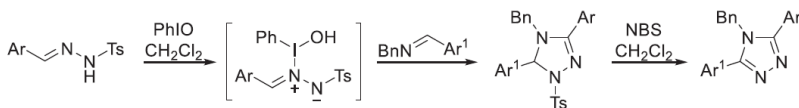


Рис. 1.46. Схема селективного 1,3-дипольного циклоприєднання тозилзованого похідного з нітрилімінами

Відповідні імідохлориди синтезовано з амідів і тіонілхлориду (рис. 1.47) Останні можуть бути дебензиловані після каталітичного гідрування [79].

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

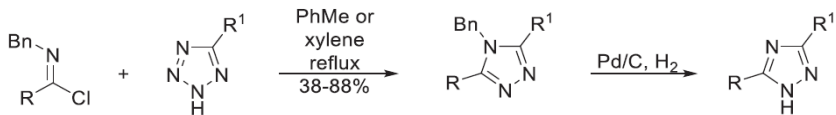


Рис. 1.47. Схема 1,3-дипольного циклоприєднання з отримання похідних 1,2,4-триазолу

Також науковцями встановлено, що солі арилдіазонію реагують з алкіліденгідропіридинами, з утворенням заміщених 1,2,4-триазолієвих солей або нейтральних 1,2,4-триазолі (рис. 1.48). Представлена реакція пропонує загальний шлях синтезу 3-(піридин-4-іл)-заміщених 1,2,4-триазолів [80].

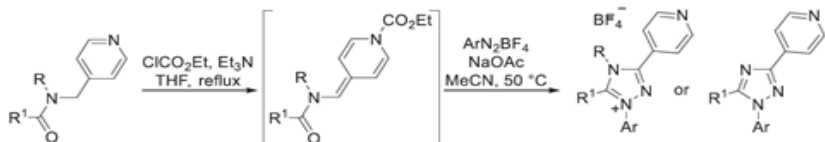


Рис. 1.48. Схема циклоконденсації з утворенням заміщених 1,2,4-триазолієвих солей або нейтральних 1,2,4-триазолів

За присутності каталізатору Ag_2CO_3 утворюються 1,3-дизаміщені 1,2,4-триазолів, тоді як каталіз $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ у присутності добавки LiOAc (2 екв.) призводить до утворення 1,5-дизаміщених 1,2,4-триазолу (рис. 1.49) [81].

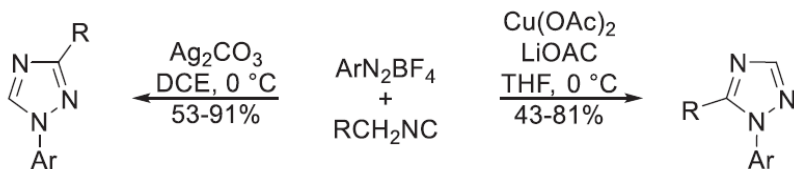


Рис. 1.49. Схема циклоприєднання [3+2] ізоціанідів із солями арилдіазонію з отриманням похідних 1,2,4-триазолів

Колектив науковців стверджує, що іміди можуть бути конденсовані з арилгідразинами з утворенням 1,3,5-тризаміщених 1,2,4-триазолів [82]. Несиметричні іміди з однією алкільною та однією арильною групами циклізуються, утворюючи 3-алкіл-1,5-діарилтриазолі (рис.

1.50). Аналогічно, N,N-ді(трифторацетил)аніліни реагують з гідразином [82, 83].

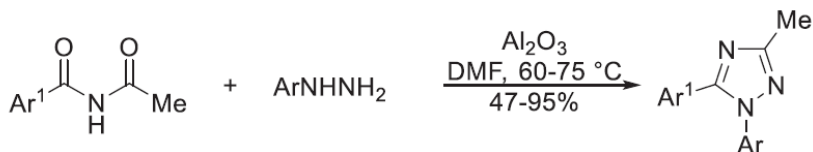


Рис. 1.50. Схема конденсації імідів з арилгідразинами у присутності алюміній оксиду

Бензаміди достатньо легко реагують з трихлорацетальдегідом з утворенням аддуктів, які можна хлорувати до N-поліхлоралкілімідоїлхлоридів. Останні конденсуються з гідразином з утворенням монозаміщених 1,2,4-триазолів (рис. 1.51) [84].

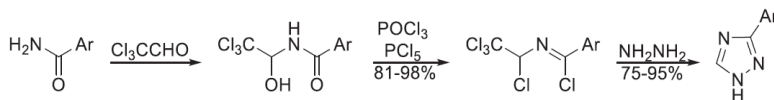


Рис. 1.51. Схема реакції реакційноздатних N-поліхлоралкілімідоїлхлоридів з гідразином з утворенням монозаміщених 1,2,4-триазолів

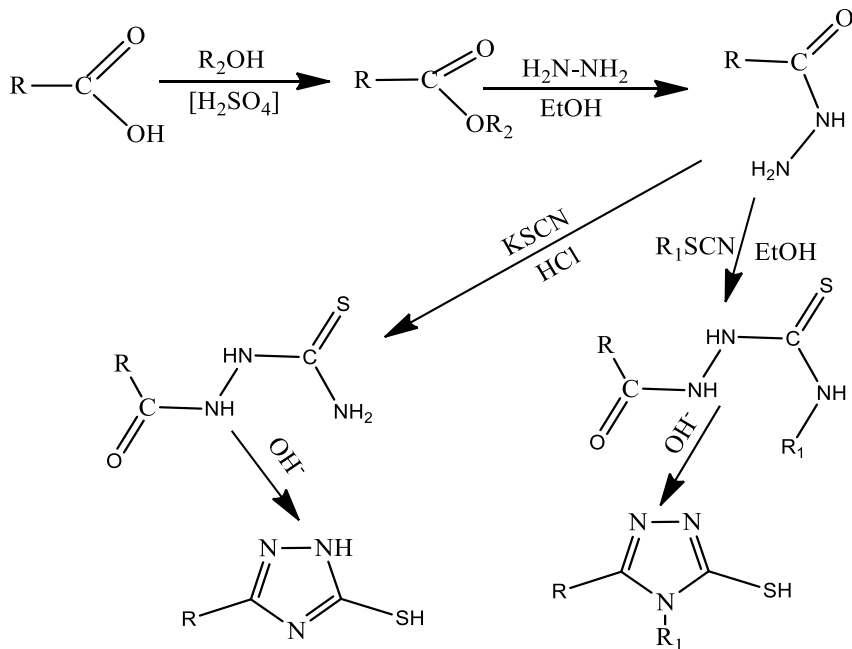
Комплексний аналіз літературних джерел дозволив виявити, що 1,2,4-триазол-3-тіоли можна синтезувати, використовуючи як вихідні сполуки алкіл-, арил-, гетерилкарбонові кислоти [85, 86], їх естери [87, 88] або гідразиди [89, 90]. Щодо першого випадку, відповідні кислоти перетворюють в естери за присутності спирту та каталітичної кількості концентрованої сульфатної кислоти, далі у гідразиди за присутності гідразин гідрату. В другому випадку з естерів одразу отримують необхідні гідразиди.

В подальшому можна розглядати декілька варіантів синтезу 1,2,4-триазол-3-тіолів. 5-R-1,2,4-триазол-3-тіоли, які не мають замісника за N₄-атомом 1,2,4-триазолового фрагменту отримують з відповідних гідразидів карбонових кислот, які піддають взаємодії з калій тіоціанатом в кислому середовищі, отримуючи цьому 2-R-1-гідразинокарботіоаміди. Останні циклізуються в лужному середовищі.

Другий метод передбачає синтез 3,4-ди-R-1,2,4-триазол-3-тіолів взаємодією гідразиду карбонової кислоти з відповідним алкіл-, арилтіоціанатами в середовищі спирту, при цьому утворюються 2-R-N-R₁-1-гідразинокарботіоаміди. Замикання триазолового циклу також

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

відбувається в лужному середовищі. Загальна схема отримання 1,2,4-триазол-3-тіолів представлена нижче (рис. 1.52).



R=Alk, Ar, Het; R₁=H, Alk, Ar, Het; R₂=Alk

Рис. 1.52. Схема синтезу 5-R-2H-1,2,4-триазол-3-тіолів та 5-R-4-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

Вітчизняними науковцями синтезовано ряд нових похідних 5-гетерил-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу [91, 92, 93], використовуючи ізопропіл 2-морфоліноацетат. Взаємодія останнього з відповідними алкіл(арил) ізоціанатами або калій тіоціанатом в середовищі хлоридної кислоти приводить до утворення відповідних гідразинокарботіоамідів.

Циклізація останніх проходить в лужному середовищі (рис. 1.53.). Будова синтезованих молекул підтверджена сучасними фізико-хімічними методами аналізу.

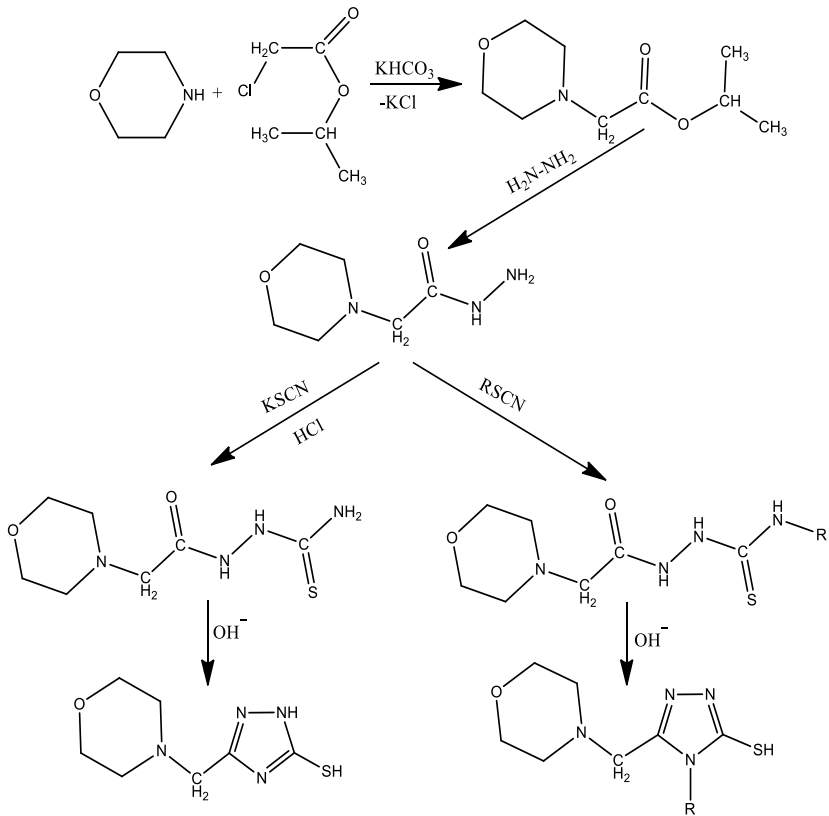


Рис. 1.53. Схема синтезу 4-R-5-(морфолінометилен)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів

Колективом китайських науковців при синтезі похідних 1,2,4-триазолу пропонується використовувати етил-4-метил-1,2,3-тіодіазол-5-карбоксилат [94]. Останній піддають гідразінолізу з гідразин гідратом. В подальшому отримують 2-(4-метил-1,2,3-тіодіазол-5 карбоніл) гідразінокарботіоамід, який циклізується за присутності розчину натрій гідроксиду. З високим виходом отримано 3-(4-метил-1,2,3-тіодіазол-5-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-тіол (рис. 1.54).

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

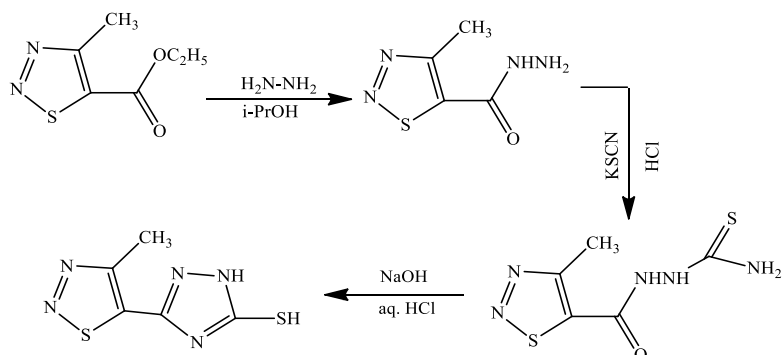


Рис. 1.54. Схема синтезу 3-(4-метил-1,2,3-тіодіазол-5-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Індійськими вченими синтезовано 5-(6-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-тіол [95]. Подальші перетворення призводять до синтезу 2-(6-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-карбоніл)-N-фенілгідразінокарботіоаміду, який циклізується за присутності натрій гідроксиду (рис. 1.55). Будова сполуки підтверджена за допомогою сучасних комплексних фізико-хімічних методів аналізу.

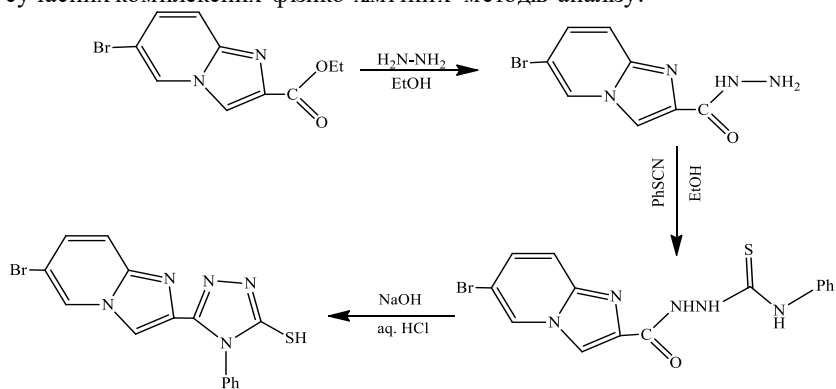


Рис. 1.55. Схема синтезу 5-(6-бромімідазо[1,2-а]піридин-2-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Єгипетськими авторами досліджено реакцію отримання похідного 1,2,4-триазол-3-тіолу шляхом взаємодії етил 3-аміно-4-(4-хлорфеніл)-6-(піен-2-іл)фууро[2,3-б]піридин-2-карбоксилату з тіосемікарбазидом за присутності піридину [96].

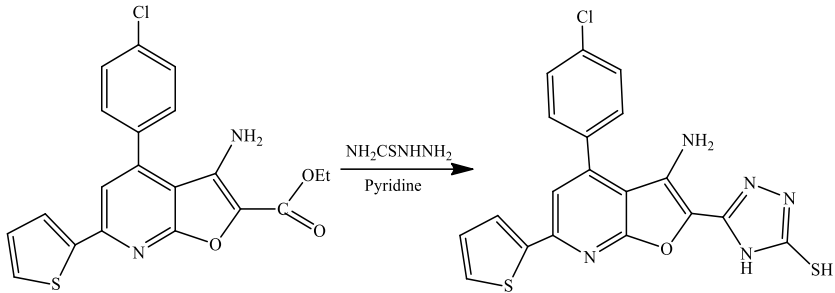
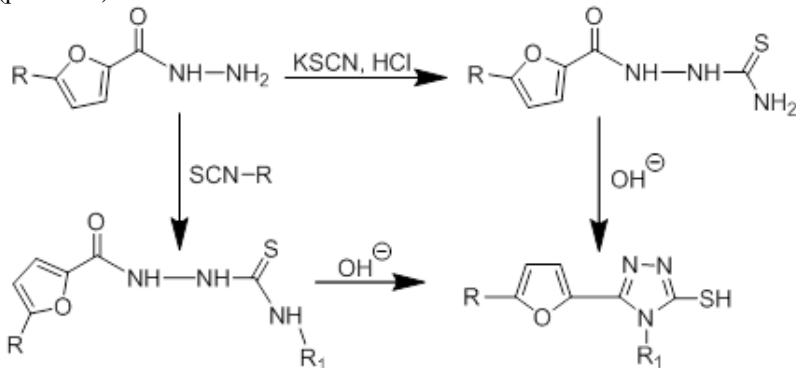


Рис. 1.56. Схема синтезу 5-(3-аміно-4-(4-хлорфеніл)-6-(тієн-2-іл)фуро[2,3-*b*]пiридин-2-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Загальним і добре відомим методом синтезу похідних 5-(фуран-2-іл)-4*H*(*R*)-1,2,4-триазол-3-тіолу є нагрівання гідрозиду фуран-2-карбонової кислоти або 5-метилпохідного з калій ізотіоціанатом в середовищі хлоридної кислоти, або алкіл-, арилізотіоціанами [97, 98] (рис. 1.57).

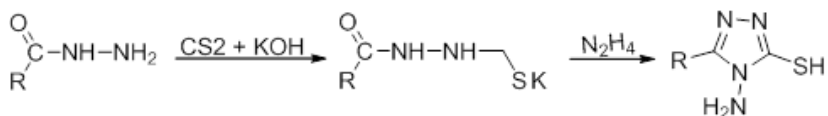


$R = \text{CH}_3, R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

Рис. 1.57. Схема синтезу похідних 5-*R*-1,2,4-триазол-3-тіолу

У випадку синтезу 4-аміно-5-фуран-2-іл-1,2,4-триазол-3-тіолу або 4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу використовуються відповідні гідрозиди кислот, які при взаємодії з карбон дисульфідом за присутності калій гідроксиду перетворюються на відповідні калій 2-гідразинокарбодитіоати. Останні циклізуються в середовищі гідрозин гідрату, перетворюючись на відповідні похідні 4-аміно-1,2,4-триазолу [99] (рис. 1.58).

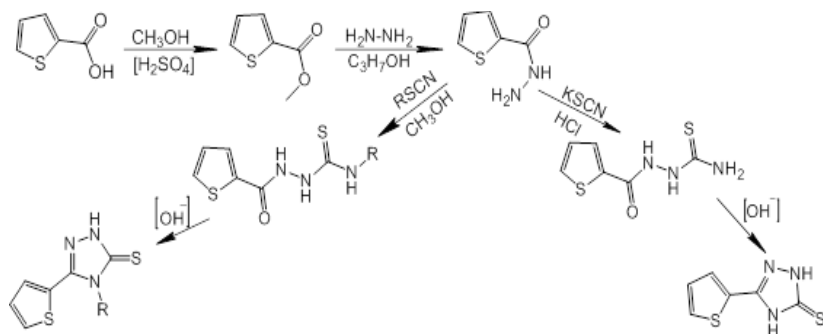
Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу



R = фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл

Рис. 1.58. Схема синтезу 4-аміно-5-фуран-2-іл-1,2,4-триазол-3-тіолу (1.7) або 4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу

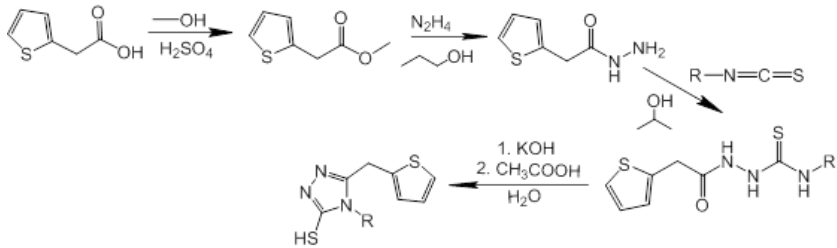
При синтезі 4-R-5-(2-тієніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів як вихідну речовину було використано тіофен-2-карбонову кислоту [100]. Послідовні перетворення за аналогічних умов призводять до утворення гіdraзиду, який з калій тіоціанатом в середовищі хлоридної кислоти, або з метил-, етил- та фенілізотіоціанатами в середовищі метанолу утворює відповідні 2-(тіофен-2-карбоніл)гіdraзинокарботіоамід та N-(метил-, етил-, феніл)-2-(тіофен-2-карбоніл)гіdraзинокарботіоаміди (рис. 1.59). Циклізація, як і в попередніх випадках, відбувається у лужному середовищі.



R = метил, етил, феніл

Рис. 1.59. Схема синтезу 4-R-5-(2-тієніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів

Для синтезу 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-триазол-3-тіолів використовували 2-(тіофен-2-іл)етанову кислоту, естерифікацією якої під дією метанолу в присутності сульфатної кислоти отримували естер [101-103]. Подальші перетворення відбувались за аналогічним методом, що призводить до утворення відповідних 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4-1,2,4-триазол-3-тіолів (рис. 1.60).



R – CH₃, C₂H₅, C₆H₅

Рис. 1.60. Схема синтезу 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4-1,2,4-триазол-3-тіолів

Науково відомим фактом є висока біологічна активність гетерилзаміщених 1,2,4-триазолу. Таким чином, введення фрагмента піразолу до структури похідних 1,2,4-триазолу може призвести до появи нових видів біологічної активності [104]. Як вихідну сполуку науковці використовували ацетилацетон, який при взаємодії з гідразин гідратом утворює 3,5-диметилпіразол.

Синтез 2-(2-(3,5-ди-метилпіразол-1-іл)ацетил)-N-фенілгідразин-1-карботіоаміду здійснено за загальновідомою методикою гетероциклізації, що призводить до утворення 5-((3,5-диметил-піразол-1-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіолу (рис. 1.61).

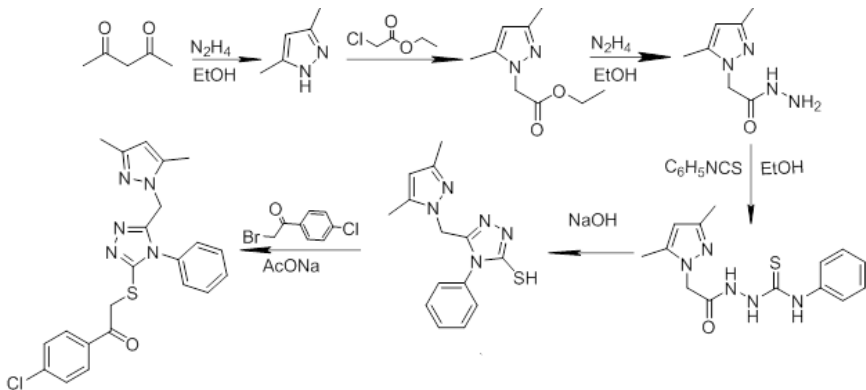


Рис. 1.61. Схема синтезу 1-(4-хлорфеніл)-2-((5-((3,5-диметилпіразол-1-іл)-метил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ону

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Наступна робота присвячена синтезу 5-(4-ізопропіл-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіолу [105]. В подальшому авторами вивчена взаємодія тіолу з метилйодидом (рис. 1.62).

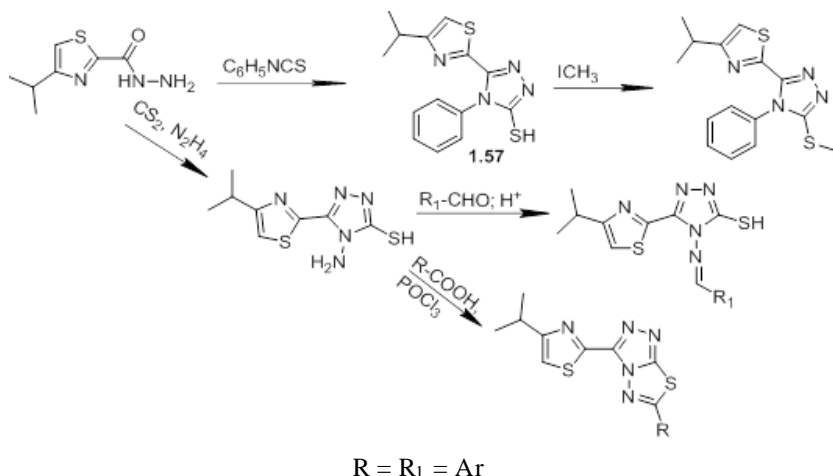


Рис. 1.62. Схема синтезу метилтіопохідних, ариліденових похідних та 3-(4-ізопропілтіазол-2-іл)-6-метил-1,2,4-триазоло(3,4-*b*)-1,3,4-тіадіазолів

Колективом китайських науковців із метою пошуку інсектицидних і противірусних засобів запропоновано проводити пошук серед похідних 1,2,4-триазолу, які містять 1,2,3-тіадіазольний фрагмент [106]. На етил-4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоксилат діяли гідразин гідратом в пропан-2-олі, одержуючи 2-(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоніл)гідразин-1-каботіоамід, циклізацією останнього отримували 5-(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-1,2,4-триазол-3-тіол.

Взаємодія відповідного тіолу з етил-2-хлороацетатом в етанолі за присутності K_2CO_3 одержують етил 2-((5-(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, ацилювання якого ацетилхлоридом в присутності триетиламіну призводить до утворення ацетилпохідного (рис. 1.63).

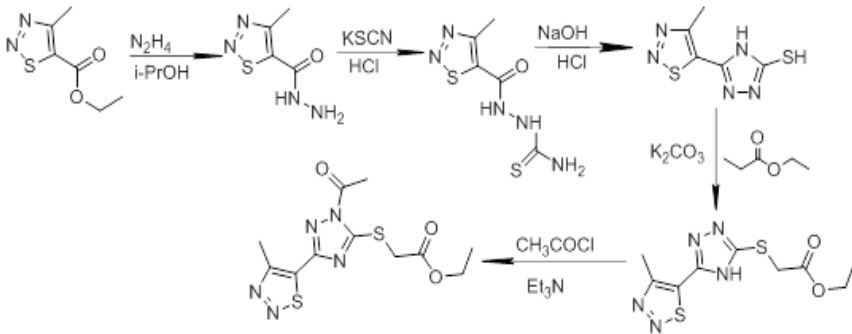


Рис. 1.63. Схема синтезу 5-(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу та його похідних

1.3. Синтез похідних 1,2,4-триазолу шляхом мікрохвильового синтезу.

Деякі науковці для вивчення протигрибкової активності синтезували ряд нових похідних 1,2,4-триазолу [107]. Авторами синтезовано етил-2-(4-етокси-4-оксобутан-2-ілден)гідразин-1-карбоксилат, який під дією SOCl_2 перетворюється у відповідний тіол. Подальші перетворення призводять до отримання *N*-циклопропіл-2-(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-карбоніл)гідразин-1-карботіоаміду. Останній циклізується в 4-циклопропіл-5-(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-1,2,4-триазол-3-тіол, який за присутності 4-флуоробензилхлориду перетворюється на тіопохідне (рис. 1.64).

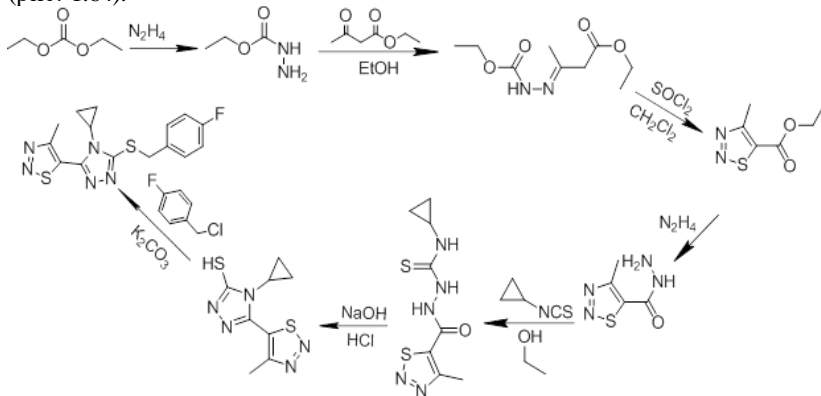


Рис. 1.64. Схема синтезу 5-(4-циклопропіл-5-((4-флуоробензил)тіо))-1,2,4-триазол-3-іл)-4-метил-1,2,3-тіадіазолу

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Колективом турецьких науковців запропоновано метод синтезу 4-(3-(1-імідазол-2-іл)пропил)-2-((5-меркапто-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-5-метил-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-ону взаємодією етил-2-(4-(3-(1-імідазол-2-іл)пропил)-3-метил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазол-1-іл)ацетату з гідразин гідратом [108] (рис. 1.65).

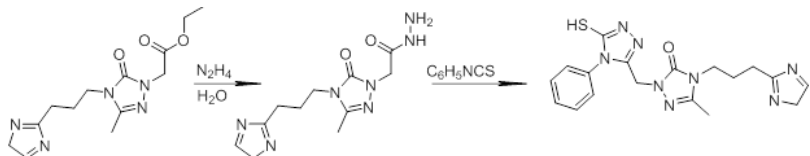
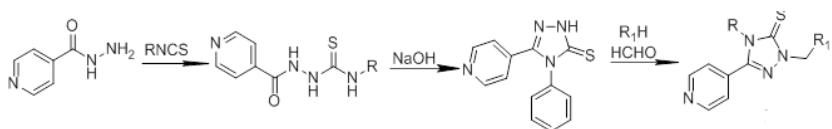


Рис. 1.65. Схема синтезу 4-(3-(1-імідазол-2-іл)пропил)-2-((5-тіо-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-5-метил-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-ону

Автори, здійснюючи пошук протиракових агентів серед похідних 5-(4-піридил)-1,2,4-триазоліл-3-тіолу [109], здійснили синтез даних сполук дією на гідразид ізонікотинової кислоти фенілізотіоціанатом, а одержаний тіосемікарбазид при нагріванні з лугами циклізується в 4-феніл-5-(піридин-4-іл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-іон (рис. 1.66), який при взаємодії з формальдегідом і амінами утворює відповідні основи Манніха.



$R = Ar$, $R_1 =$ морфолін-1-іл, *N*-діетиламін, 1-метилпіперазин-4-іл
Рис. 1.66. Схема синтезу 4-феніл-5-(піридин-4-іл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-іон і основ Манніха

Похідні 1,2,4-триазолу із фрагментами піридину синтезовано взаємодією діетил 2,6-диметилпіридин-3,5-дикарбоксилату [110]. Кінцевим продуктом реакції є 5-заміщене 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу, який з хлорводнем в етанолі перетворюється на етил-5-(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)-2,6-диметилнікотинат (рис. 1.67).

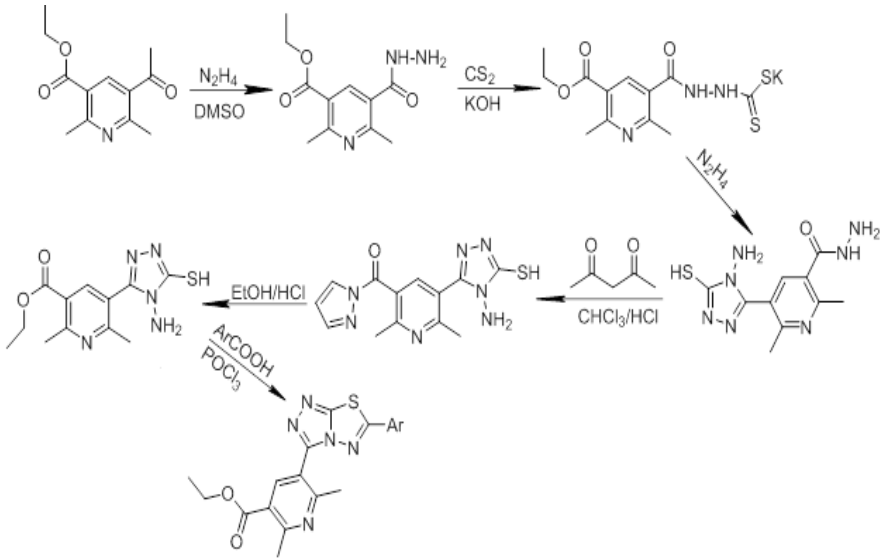
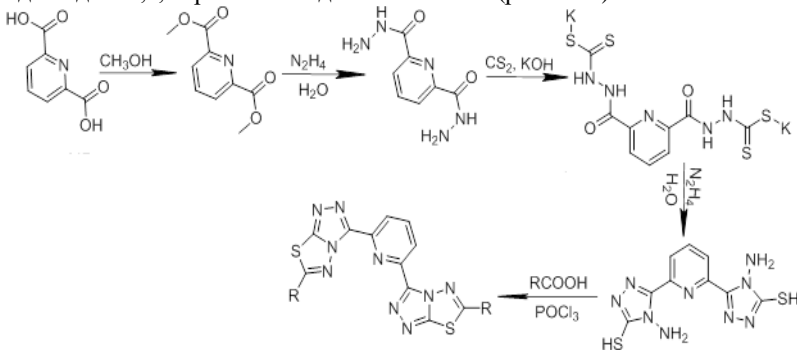


Рис. 1.67. Схема синтезу етил 5-(6-арил-1,2,4-триазоло-(3,4-*b*)-1,3,4-тіадіазол-3-іл)-2,6-диметилнікотинату

Китайські вчені провели вдалий синтез антибактеріальних сполук серед похідних 5,5'-(піридин-2,6-дііл)-*bis*-(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазолів) [111]. Піридин-2,6-дикарбовону кислоту перетворювали у відповідне 1,2,4-триазолопохідне за схемою (рис. 1.68).



R = Ar, фуран-2-іл, піридин-2-іл, піридин-4-іл

Рис. 1.68. Синтез похідних 2,6-*bis*-(6-R-1,2,4-триазол-(3,4-*b*)-1,3,4-тіадіазол-3-іл)піридину

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Вченим із Казахстану вдалось синтезувати *біс*-гетероциклічних похідних [112]. Вони синтезували 4-метил-5-(піперидин-1-ілметил)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіону та його таутомерні форми (рис. 1.69).

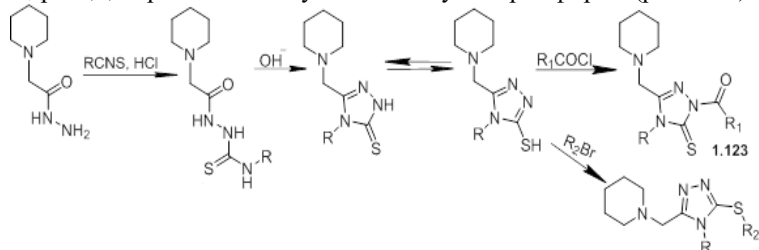


Рис. 1.69. Схема синтезу 4-метил-5-(піперидин-1-ілметил)-1,2,4-триазол-3-тіолу та їх *S*-алкілпохідних та *N*-бензоїлпохідних

Перспективним, на думку колективу науковців, є пошук біологічно активних речовин на основі похідних піперазину [113]. Авторам вдалось отримати етил-2-(4-(*біс*(4-флуорофеніл)-метил)піперазин-1-іл)ацетат, при взаємодії якого з гідразин гідратом синтезовано відповідний гідразид. Перетворення останнього на 3-((4-(*біс*(4-флуорофеніл)метил)піперазин-1-іл)метил-5-метил-1,2,4-триазол-4-амін відбувається за загальновідомою методикою (рис. 1.70).

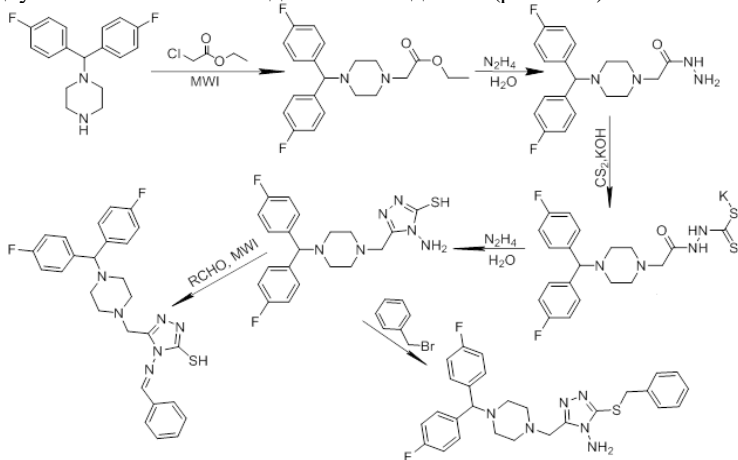
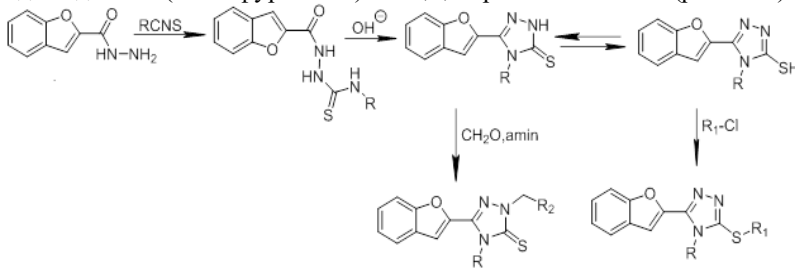


Рис. 1.70. Схема синтезу 3-((4-(*біс*(4-флуорофеніл)метил)піперазин-1-іл)метил-5-метил-1,2,4-триазол-4-аміну та його бензиліденових та бензилтіо-похідних

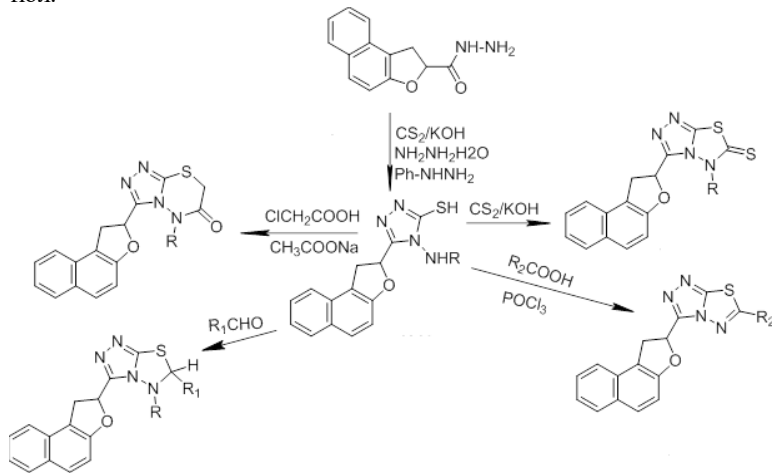
Колективу науковців вдалось синтезувати похідні 1,2,4-триазолу на основі бензофуран-2-карбогідразиду [114]. Синтез здійснено згідно схеми (рис. 1.71). При цьому науковцям вдалось отримати ряд відповідних 5-(бензофуран-2-іл)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолів (рис. 1.71).



R = C₆H₅, CH₂C₆H₅, аліл; R₁ = (CH₂)₂-OH, CH₂COOH, CH₂CONH₂;
R₂ = OH, піперидил, морфоліл

Рис. 1.71. Схема синтезу похідних 5-(бензофуран-2-іл)-4R-1,2,4-триазол-3-тіолу

Колективу індійських науковців вдалось синтезувати ряд похідних 1,2,4-триазолу, які містять залишок нафто(2,1-*b*)фурану [115]. Суміш нафто(2,1-*b*)фуран-2-карбогідрозидута карбон дисульфіду перетворюють на 4-аміно(аніліно)-5-нафто(2,1-*b*)фуран-2-іл-4H-1,2,4-триазол-3-тіол.



R = H,Ph; R₁=R₂ =Ar

Рис. 1.72. Схема синтезу похідних 4-аміно(аніліно)-5-нафто(2,1-*b*)фуран-2-іл-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Циклізацією цієї сполуки у лужному середовищі утворено 3-нафто(2,1-*b*)фуран-2-іл-5*H*-арил-1,2,4-триазоло(3,4-*b*)-1,3,4-гіадіазол-6-тіон. (рис. 1.72).

Іншими авторами описано синтез похідних 1,2,4-триазолу, у яких замісником є 4,5,6,7-тетрагідро-бензо[*b*]тіофен [116]. На початку етил-2-(4,5,6,7-тетра-гідробензо(*b*)тіофен-3-іл)ацетат піддають гідразинолізу та одержують 2-(4,5,6,7-тетрагідробензо(*b*)тіофен-3-іл)ацетогідразид. Потім він перетворюється на 4-аміно-5-((4,5,6,7-тетрагідробензо(*b*)тіофен-3-іл)ацетат (рис. 1.73).

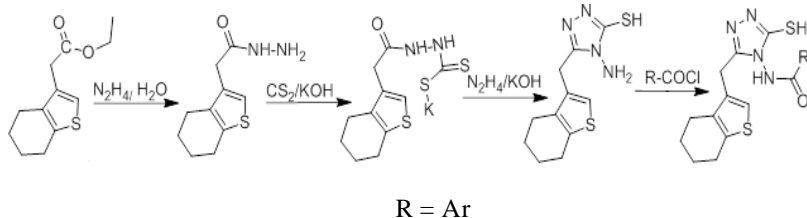


Рис. 1.73. Схема синтезу 2-(4,5,6,7-тетрагідробензо(*b*)тіофен-3-іл)метил-4,1,2,4-триазол-3-тіол

Продовжуючи пошук потенційних протимікробних молекул, китайські дослідники за допомогою мікрохвильового випромінювання синтезували відповідні 3-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-триазолу [117] (рис. 1.37). Синтез 4-аміно-5-(1-бензиліндол-3-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу здійснювали за схемою (рис. 1.74).

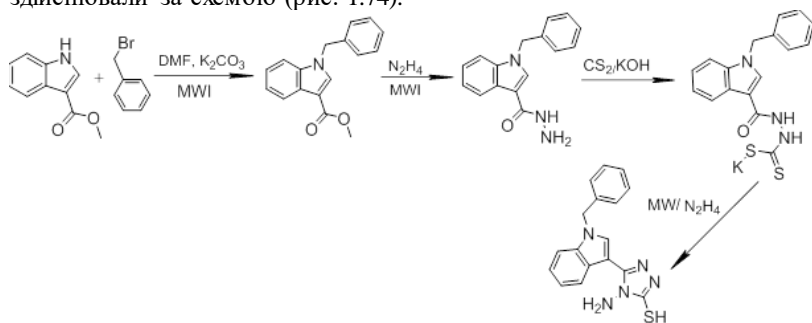


Рис. 1.74. Схема синтезу 4-аміно-5-(1-бензиліндол-3-іл)-1,2,4-триазол-3-тіолу

Колективом словацьких вчених було запропоновано синтез нових фуро[3,2-*b*]пірол-5-карбоксігідрозидів [118]. Фуро[3,2-*b*]пірол-1,2,4-

триазол-3-тіонбув одержаний двоступінчастою реакцією (рис. 1.75). Пошук біологічно активних речовин проводився також і серед конденсованих гетероциклічних систем. Науковці використовували як вихідний продукт 6-бромоімідазо(1,2-*a*)піридин-2-карбогідрозид [119], який в лужному середовищі при нагріванні з карбон дисульфідом та гідразин гідратом перетворюється на 5-(6-бромідазо-(1,2-*a*)-2-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіол.

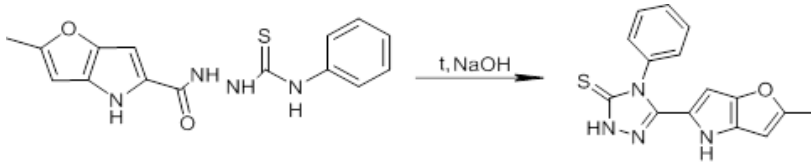
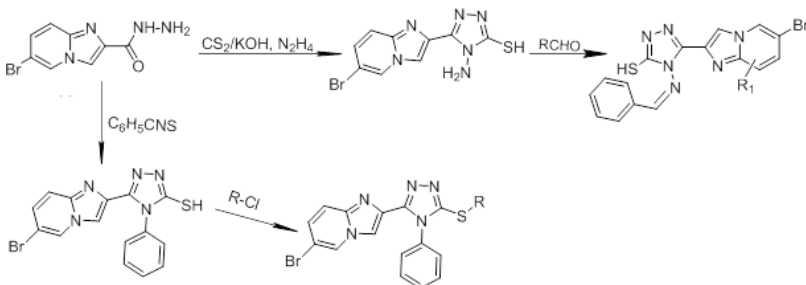


Рис. 1.75. Схема синтезу фууро[3,2-*b*]пірол-5-карбоксигідрозид

Якщо діяти на відповідний гідрозид фенілізоціанатом, утворюється 5-(6-бромоімідазо-(1,2-*a*)-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-тіол, з якого отримано ряд *S*-похідних (рис. 1.76).



R = Alk, Ar; R₁ = F, OH, CH₃, NO₂

Рис. 1.76. Схема синтезу 5-(6-бромоімідазо-(1,2-*a*)-2-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-тіолу (R=NH₂, C₆H₅) та його похідних

Відомо, що похідні бензооксазоліонів проявляють високу біологічну активність. Автори синтезували ряд похідних, що включають ядро бензооксазоліонів та триазолу [120]. Науковці діяли на бензо[*d*]оксазол-2-он етилбромоацетатом і одержаний при цьому естер піддавали гідразінолізу. (рис. 1.77).

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

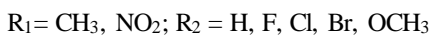
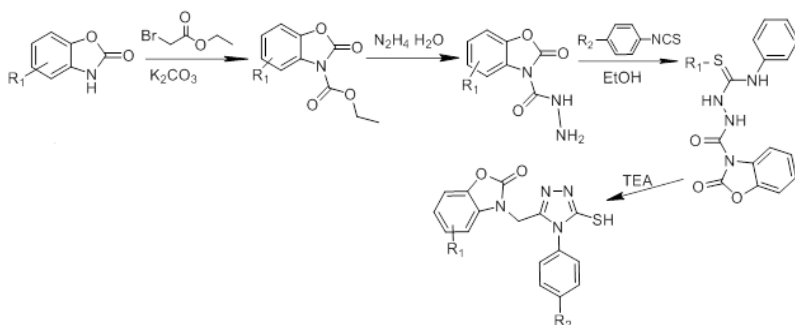


Рис. 1.77. Схема синтезу похідних 3-((5-тіо-4-арил-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)бензо[*d*]оксазол-2-ону

Також відомо, що похідні хіназоліну проявляють високу біологічну активність [121]. З цією метою було синтезовано ряд нових 3-((5-меркапто-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)метил)-хіназолін-4-она, останній реагує з бензилхлоридами з утворенням відповідних 5-бензилтіопохідних (рис. 1.78).

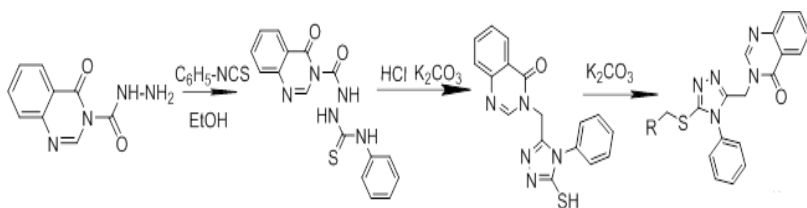


Рис. 1.78. Схема синтезу бензилпохідних 3-((5-тіо-4-феніл-1,2,4-триазол-3-іл)метил)хіназолін-4-ону

Науковцям вдалось синтезувати сполуки проти бактерій *Xanthomonas oryzae* серед похідних триазолу і хіназоліну [122]. Вихідною речовиною слугував метил 1-(хіназолін-4-іл)піперидин-4-карбоксилат, який піддавали хімічному перетворенню за схемою (рис. 1.79).

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Подальші перетворення були орієнтовані на отриманні гідразину ізопропіл 2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетату (рис. 1.83).

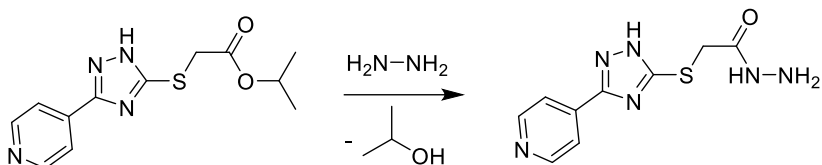


Рис. 1.83. Схема синтезу 2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетогідразиду

Потім було синтезовано відповідний *N*-алкіл-2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетилгідразин-1-карботіоамід (рис. 1.84).

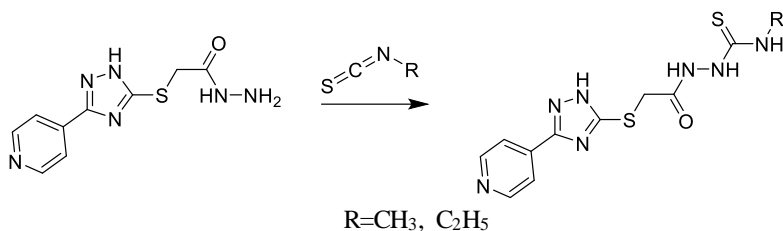


Рис 1.84. Схема синтезу *N*-алкіл-2-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетилгідразин-1-карботіоаміду

Реакція циклізації відбувається за стандартною схемою (рис. 1.85).

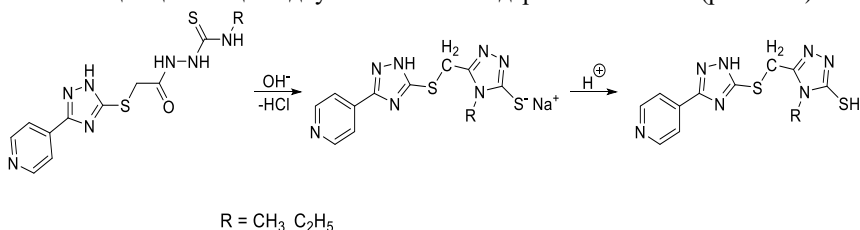


Рис 1.85 Схема синтезу 4-алкіл-5-((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

РОЗДІЛ 2. ПЕРЕТВОРЕННЯ, ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

2.1. Взаємодія похідних 1,2,4-триазолу з галогенвмісними сполуками

Тестування нових похідних 1,2,4-триазолу в якості субстратів пуриннуклеозидфосфорилази (PNP) може виявити структурні особливості гетероциклічних основ, визначаючи перспективи відтворення реакцій синтезу модифікованих нуклеозидів на їх основі в активному центрі ферменту, що, в свою чергу, розширяє уявлення про механізм функціонування та синтетичних можливостях ферменту.

Для взаємодії 1,2,4-триазольних основ з активними центрами ферменту необхідна наявність по 3 положенню триазольного циклу атому Нітрогену (в складі амідної або нітрильної групи). Необхідні вихідні структури можна отримати на базі 1*H*-1,2,4-триазол-3-карбонової кислоти (ТКК), наприклад, по реакції Зандмейера з 3-аміно-1*H*-1,2,4-триазол-5-карбонової кислоти (рис 2.1).

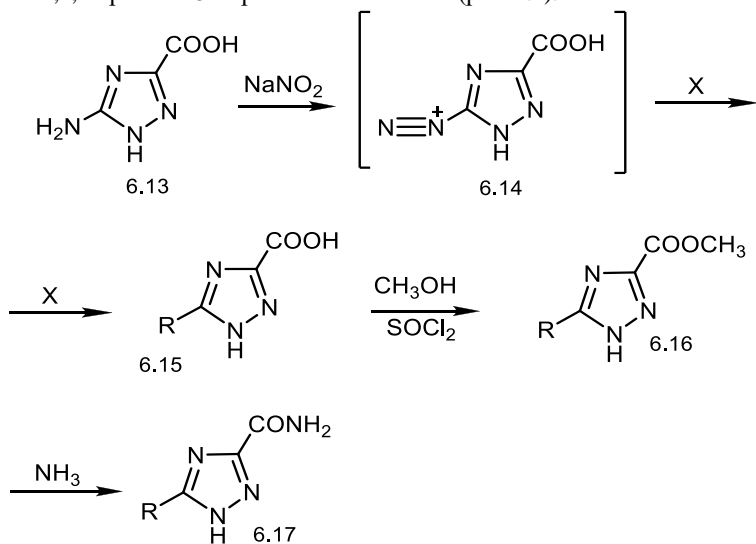


Рис. 2.1. Схема синтезу диморфних 1,2,4-триазолу

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Етилові ефіри 5-алкізаміщених аналогів ТТК та відповідні аміди можна отримати з використанням вищевказаного методу (рис 2.2).

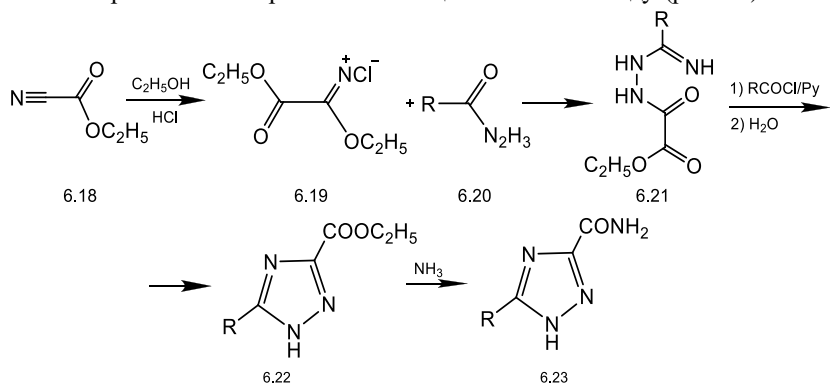


Рис. 2.2. Отримання похідних 1,2,4-триазолу

На наступному етапі роботи проводять реакції трансклюкозилювання з отриманими похідними 1,2,4-триазолу. З цією метою в реакційну суміш додається по 2 одиниці активності PNP на ммоль субстрату. Реакцію проводять в 2 мМ KH_2PO_4 -буфері при рН 7 та температурі 55°C. Проби відбираються через 1 годину та надалі 1 раз на добу. Вихід продукту реакції складає 60-65%. Структура отриманих сполук доводиться за допомогою рентгено-структурного аналізу.

Команда науковців отримала 5-(2-метоксифеніл)-3-метилтіо-1*H*-1,2,4-триазол (рис 2.3) взаємодією 1-метоксифеніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з йодметаном у середовищі ДМФА та триетеламіну [12].

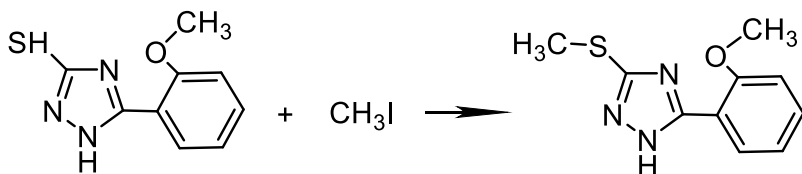


Рис. 2.3. Схема синтезу 5-(2-метоксифеніл)-3-метилтіо-1*H*-1,2,4-триазолу

Іншою командою науковців отримано 3-(4-бромофеніл)-5-(*R*-тіо)-1*H*-1,2,4-триазол. Для цього була проведена реакція 5-(4-бромофеніл)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіону (рис. 2.4) з йодалканами [13].

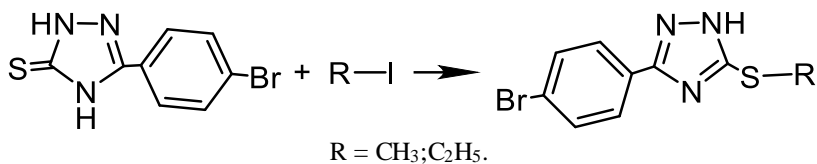


Рис. 2.4. Схема синтезу 3-(4-бромфеніл)-5-(R-тіо)-1H-1,2,4-триазолу

Цей колектив науковців також синтезував 3-(3-бромфеніл)-5-R-тіо-1H-1,2,4-триазол взаємодією йодалканів (7.8) з 5-(3-бромфеніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіоном (рис 2.5).

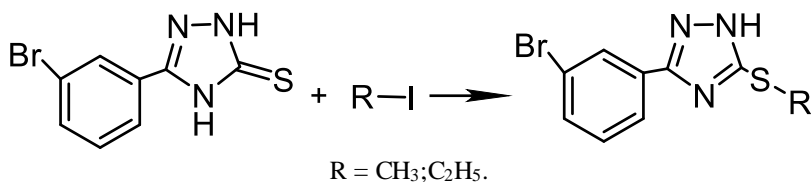


Рис. 2.5. Схема синтезу 3-(3-бромфеніл)-5-R-тіо-1H-1,2,4-триазолу

Було розглянуто схему взаємодії 1-бромоалканів з 5-феніл-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіоном [14]. За результатами синтезу отримано продукт – 3-феніл-5-тридецилтіо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазол (рис 2.6)

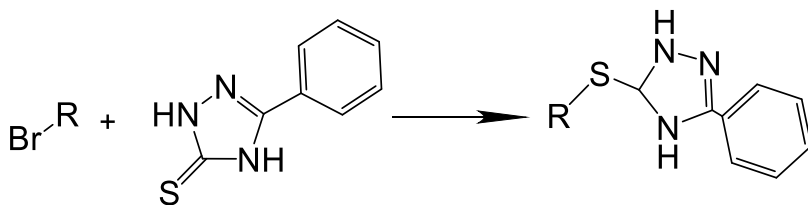


Рис. 2.6. Схема синтезу 3-феніл-5-тридецилтіо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-триазолу

Також науковцями запропоновано оригінальну схему отримання 3-(бутилтіо)-5-феніл-1H-1,2,4-триазолу [15-18]. Для цього було використано 1-бромобутан і 5-феніл-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіон (рис 2.7).

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

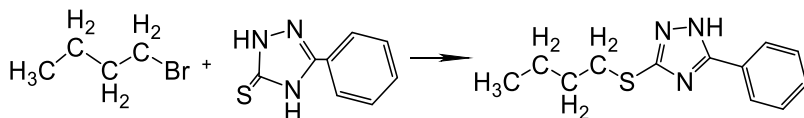


Рис. 2.7. Схема синтезу 3-(бутилтіо)-5-феніл-1*H*-1,2,4-триазолу

Іншими авторами було представлено та реалізовано синтез 5-алілтіо-3-феніл-1*H*-1,2,4-триазолу (рис. 2.8). Вихідні сполуки – 3-бромопропен-1 і 5-феніл-4*H*-піразол-3-тіол [19].

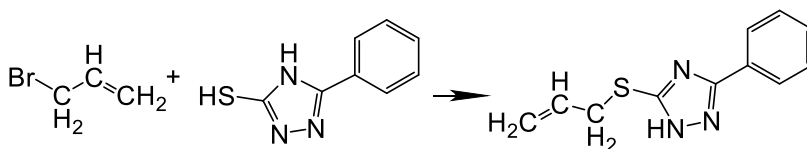


Рис. 2.8. Схема синтезу 5-(алілтіо)-3-феніл-1*H*-1,2,4-триазолу

Оригінальну методику синтезу похідних 1,2,4-триазолу пропонують науковці [20], за результатами якої отримано ряд сполук (рис. 2.9).

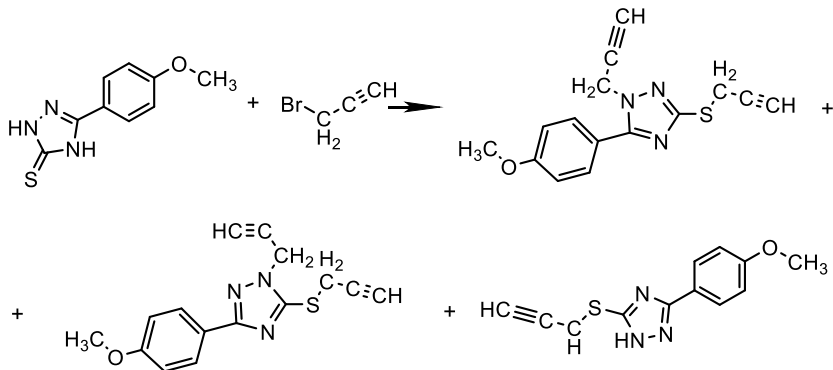


Рис. 2.9. Схема синтезу 5-(4-метоксифеніл)-1-(проп-2-ін-1-іл)-3-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-1,2,4-триазолу, 3-(4-метоксифеніл)-1-(проп-2-ін-1-іл)-5-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-1,2,4-триазол, 3-(4-метоксифеніл)-5-(проп-2-ін-1-ілтіо)-1*H*-1,2,4-триазолу

Колективом авторів було досліджено таку структуру як 2-((5-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ол (рис. 2.10), яка отримана в результаті взаємодії 5-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу і 2-хлоретан-1-олу [18].

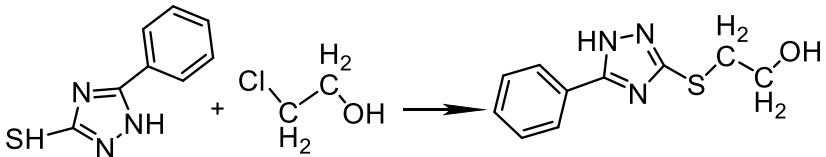


Рис. 2.10. Схема синтезу 2-((5-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-олу

Група американських дослідників дослідили реакцію синтезу 2-((5-(4-етилфеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти [10]. Для реалізації поставленої мети була використана реакція взаємодії 2-хлорацетатної кислоти (7.28) та 5-(4-етилфеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (рис 2.11).

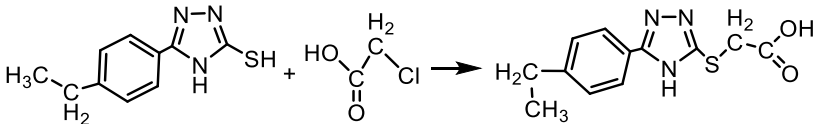


Рис. 2.11. Схема синтезу 2-((5-(4-етилфеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти

Групою науковців під керівництвом J. Томпа представлено схему синтезу 2-((5-(4-метоксифеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти [21]. Як вихідні речовини було використано 2-хлорацетатну кислоту та 5-(4-метоксифеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол (рис. 2.12).

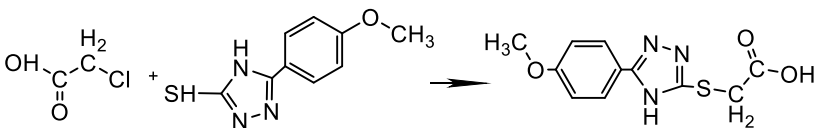


Рис. 2.12. Схема синтезу 2-((5-(4-метоксифеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти

Р. G. Priyanka з колективом однодумців представив ще одну реакцію отримання *N*-(3,5-диметилфеніл)-2-(5-(4-етоксифеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетаміду (рис. 2.13). Для цього було додано до 5-(4-етоксифеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу 3-хлоро-*N*-(3,5 диметилфеніл) ацетамід [9].

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

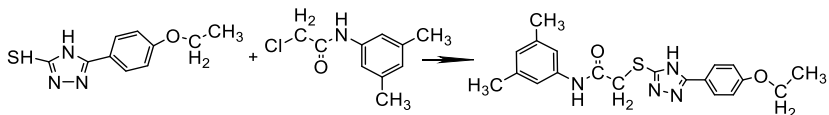


Рис. 2.13. Схема синтезу *N*-(3,5-диметилфеніл)-2-((5-(4-е токсифеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетаміду

Цей же колектив представив метод отримання 2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридину (рис 2.14) Як вихідну сполуку було використано 2-хлорометил-5-метил-1,2,4-триазоло[1,5-а]піридин, до якого в середовищі диметилформаміду при перемішуванні додали 5-феніл-2*H*-[1,2,4]-триазол-3-тіол.

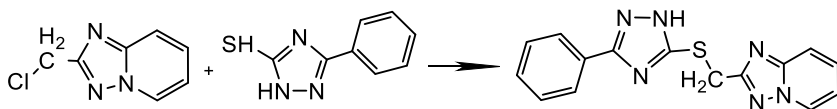


Рис. 2.14. Схема синтезу 2-(3-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-1,2,4-триазоло[1,5-а]піридину

Також [P. G. Priyanka, S. D. Nachiket, R. P. Shashikant] розглянули реакцію взаємодії адамантан-1-іл бромоетилкетону в ацетонітрилі з 5-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-тіолом В результаті процесу утворився 1-(адамантан-1-іл)-2-((5-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-он (рис. 2.15).

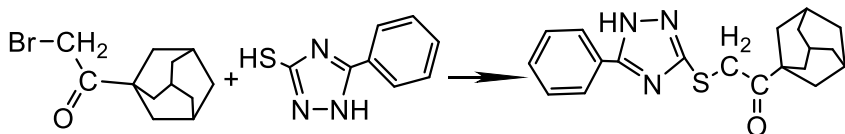


Рис. 2.15. Схема синтезу 1-(адамантан-1-іл)-2-((5-феніл-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ону

D. Chebabe, A. Dermaj, Z. Chikh отримали та дослідили 3-[(5-нітротіазол-2-іл)тіо]-5-феніл-1,2,4-триазол [14]. Для цього 3-феніл-1,2,4-триазол-5-тіон було розчинено в метанолі та оброблено 95%-м розчином натрій метилату (рис. 2.16).

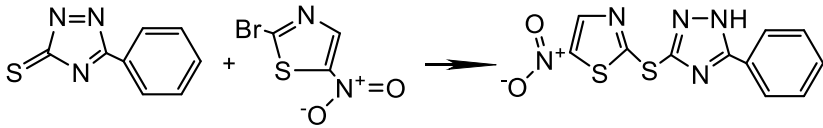


Рис. 2.16. Схема синтезу 3-[(5-нітротіазол-2-іл)тіо]-5-феніл-1,2,4-триазолу

Синтетичні досліді у поданому напрямку проводили також С. Song, J. Kim, J. Cho. Вони представили реакцію отримання 3-(4-*R*-феніл)-5-((2-нітрозофеніл)тіо)-1*H*-1,2,4-триазолу (рис. 2.17). Для цього було проведено взаємодію 1-хлоро-2-нітробензену з 3-(4-*R*-феніл)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолом [22].

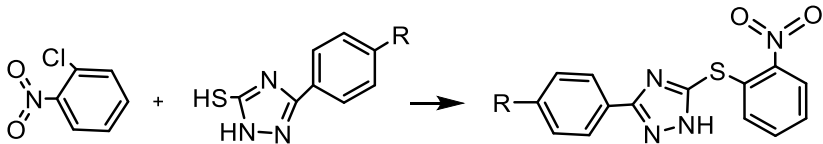


Рис. 2.17. Схема синтезу 3-(4-*R*-феніл)-5-((2-нітрозофеніл)тіо)-1*H*-1,2,4-триазолу

Взаємодією 5-(3-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з 3-(2-бromoацетил)-8-((ізопентокси)метил)-3-метил-2,7-діоксаспіро[4,4]нонан-1,6-діоном отримано 8-((ізопентилокси)метил)-3-метил-3-(2-((5-(3-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетил)-2,7-діоксаспіро[4,4]нонан-1,6-діон (рис. 2.18).

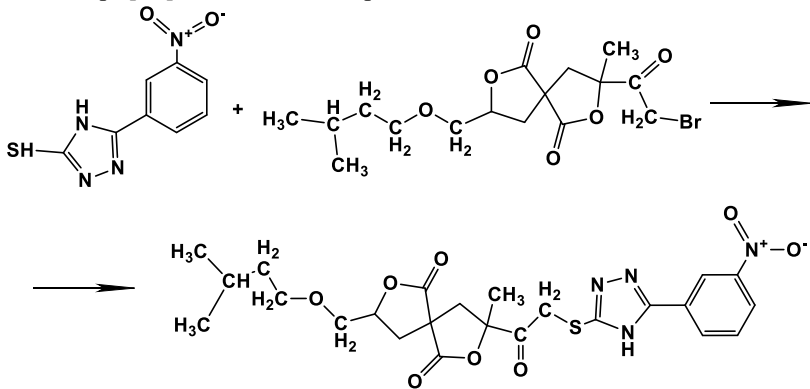


Рис. 2.18. Схема синтезу 8-((ізопентилокси)метил)-3-метил-3-(2-((5-(3-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетил)-2,7-діоксоспіро[4,4]нонан-1,6-діон

Інші команди вчених запропонували реакцію взаємодії 3-(2-бромацетил)-3,8-диметил-8-*R*-2,7-діоксаспіро[4,4]нонан-1,6-діону з 3-(2-*R*₁-феніл)-5-метил-4*H*-1,2,4-триазолом [23-26]. Продукт реакції – 3-(2-((5-(2-*R*₁)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетил)-3,8-диметил-8-*R*₁-2,7-діоксоспіро[4,4]нонан-1,6-діон (рис. 2.19).

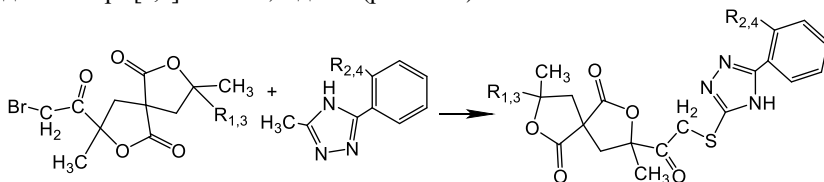


Рис. 2.19. Схема синтезу 3-(2-((5-(2-*R*₁)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетил)-3,8-диметил-8-*R*₁-2,7-діоксоспіро[4,4]нонан-1,6-діону та 8-((ізо-пентилокси)-метил)-3-метил-3-(2-((5-(3-нітрофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетил)-2,7-діоксоспіро[4,4]нонан-1,6-діону.

В. Kalluraya, J. Nayak, A. Adhikari провели реакцію, в якій приймають участь 2-*R*₃-6-*R*₁-8-*R*₂-3-карбальдегіді 5-(4-*R*₃-феніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол [27]. Продуктом є 2-((5-(4-*R*₃-феніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-6-*R*₁-8-*R*₂-хінолін-3-карбальдегід (рис. 2.20).

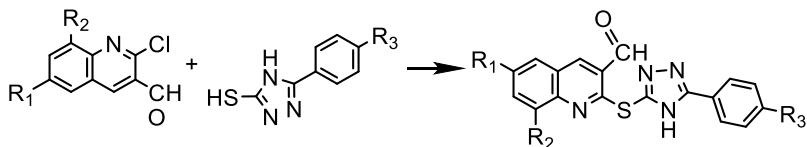


Рис.2.20. Схема синтезу похідних 2-((5-(4-*R*₃-феніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-6-*R*₁-8-*R*₂-хінолін-3-карбальдегіду

В роботі С. Song, J. Kim, J. Cho було описано реакцію отримання (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(ацетоксиметил)-6-((5-*R*₁-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)тетра-гідро-2*H*-піран-3,4,5-тріл триацетату [28]. Як вихідні сполуки використали 5-*R*₁-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол і (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-2-(ацетоксиметил)-6-бром-5-(2-оксопропіл)тетрагідро-2*H*-піран-3,4-ділді-ацетат (рис. 2.21).

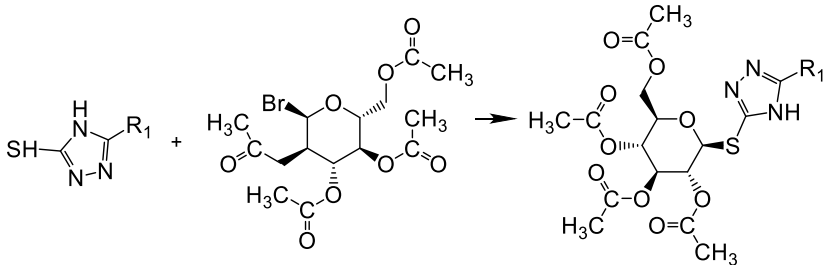


Рис. 2.21. Схема синтезу (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(ацетоксиметил)-6-((5-*R*₁-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)тетрагідро-2*H*-піран-3,4,5-трііл триацетату

Вчені R. Karthikeyan, M. Sithambaram провели реакцію отримання 2-((5-(3,5-дихлор-2-флуорофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(3,4-*R*₁,*R*₂-феніл)-етан-1-ону [29]. Вихідні речовини – 5-(2,4-дихлор-5-флуорофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол і 2-бром-1-(3,4-*R*₁,*R*₂-феніл)етан-1-он (рис. 2.22).

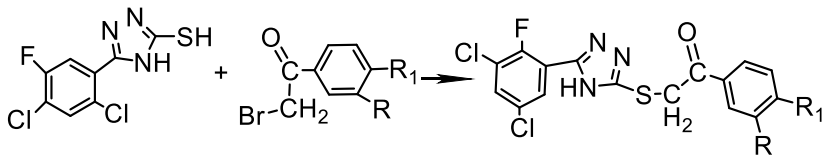


Рис. 2.22. Схема синтезу похідних 2-((5-(3,5-дихлор-2флуорофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(3,4-*R*₁,*R*₂-феніл)-етан-1-ону

A. Borchardt, J. Gonzalez, H. Li та ін. представили реакцію отримання 6-(2-(циклогекс-1-ен-1-іл)етил)-6-циклопентил-4-гідрокси-3-((5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-5,6-дигідро-2*H*-піран-2-ону (рис. 2.23) Як вихідні речовини служили 5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол та 3-хлор-6-(2-(циклогекс-1-ен-1-іл)етил)-6-циклопентил-4-гідрокси-5,6-дигідро-2*H*-піран-2-он (8.14)[30].

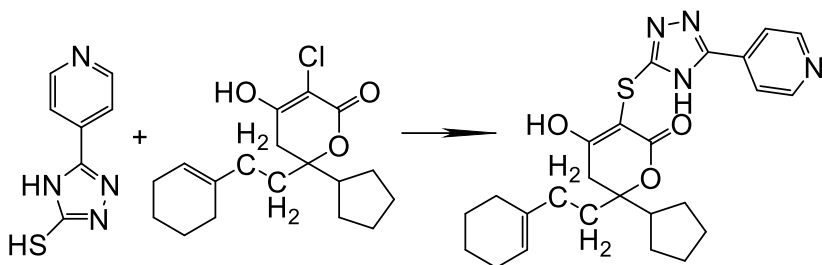


Рис. 2.23. Схема синтезу 6-(2-(циклогекс-1-ен-1-іл)етил)-6-циклопентил-4-гідрокси-3-((5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-5,6-дигідро-2*H*-піран-2-ону

Також досліджено синтез 2-((5-(3-бромофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(4-*R*-феніл)етан-1-ону [31]. Вихідні речовини – 5-(3-бромофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіол і 2-бром-1-(4-*R*-феніл)етан-1-он: (рис. 2.24).

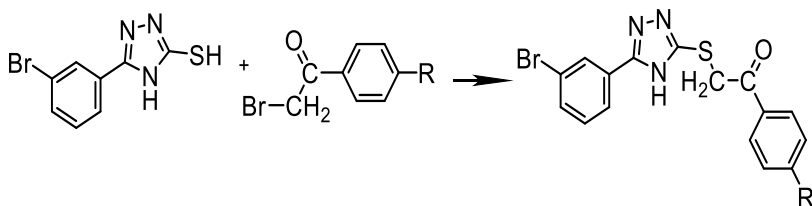


Рис. 2.24. Схема синтезу 2-((5-(3-бромофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1-(4-*R*-феніл)етан-1-ону

Колектив вчених Н. Huber, Н. Wolfgang, J. Gerhard та ін. представили схему взаємодії 2-бром-1-(1-(4-хлорофеніл)циклобутил)етан-1-ону та 1-бром-3-(4-хлорофеніл)-3-метилбутан-2-ону з 4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолом (рис. 2.25). Продукти реакції – 1-(1-(4-хлорофеніл)циклобутил)-2-((4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-он та 3-(4-хлорофеніл)-3-метил-1-((4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)бутан-2-он [32].

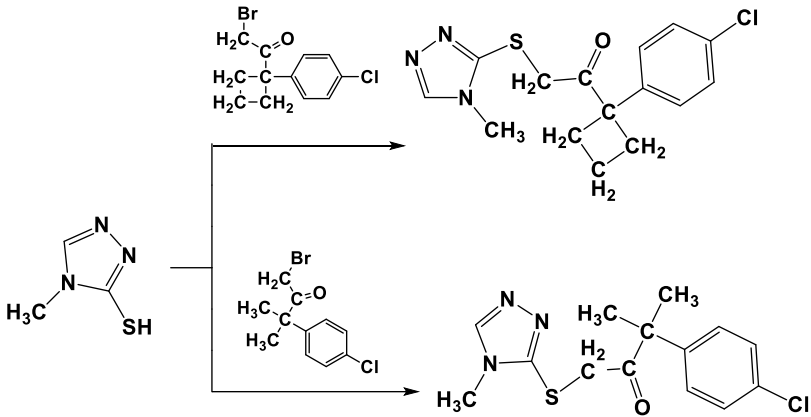


Рис. 2.25. Схема синтезу 1-(1-(4-хлорфеніл)циклобутил)-2-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етан-1-ону та 3-(4-хлорфеніл)-3-метил-1-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)бутан-2-ону

Вченими S. Datta, S. Pham, K. Michael представлено схему взаємодії 3-(піридин-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-тіолу з 1-(бромометил)-4-флуорбенzenом (рис. 2.26). Продукт реакції – 3-(5-(((4-флуорфеніл)тіо)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин [33].

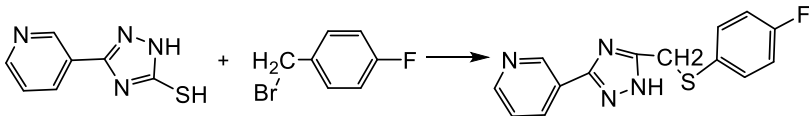


Рис. 2.26. Схема синтезу 3-(5-(((4-флуорфеніл)тіо)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину

Ці ж вчені провели реакцію взаємодії 5,5'-(((1,4-фенілен-біс-(4H-1,2,4-триазол-5,3-дііл))-біс-(сульфандиіл))-біс-(метилен))-біс-(1,3,4-тіадіазол-2-аміну) і 4-етоксипбензальдегіду. Продукт реакції - (E)-N-(5-(((5-(4-(5-(((5-(((E)-4-етоксилбензальдегід)аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)метил)тіо)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)-4H-піразол-3-іл)-1-(4-етоксифеніл)метанімін (рис. 2. 27).

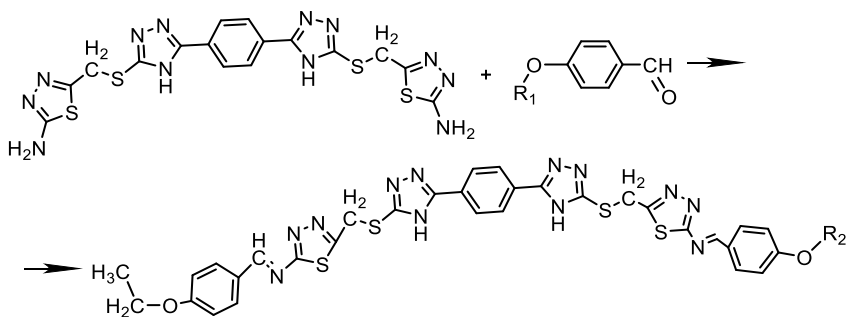


Рис. 2.27. Схема синтезу (Е)-*N*-5-(((5-(4-(5-(((5-(((Е)-4-етоксилбензальдегід)аміно)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)метил)тіо)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)-4*H*-піразол-3-іл)-1-(4-етокси-феніл)метані міну

Іншим колективом досліджено реакцію взаємодії піколінальдегіду і 4-аміно-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу (рис. 2.28). Продукт реакції – 4-((пірідін-2-ілметил)аміно)-4*H*-1,2,4-триазоло-3-тіол [34].

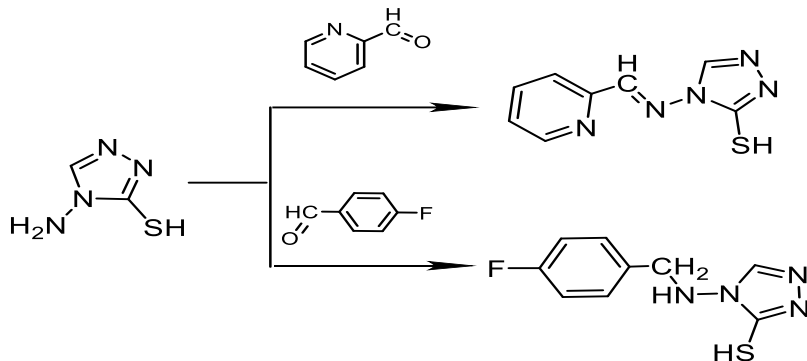


Рис. 2.28. Схема синтезу 3-((5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)акрилової кислоти та 4-((4-флуоробензил)аміно)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу

Досліджено також реакцію між 5-(((5-(4-метоксифеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіадіазол-2-аміном і 4-етоксибензальдегідом (рис. 2.29). Продукт реакції – (Е)-1-(4-етоксифеніл)-*N*-5-(((5-(4-метоксифеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)метанімін [35-38].

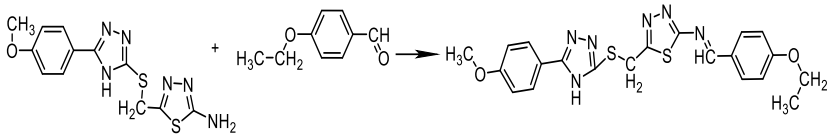


Рис. 2.29. Схема синтезу (Е)-1-(4-етоксифеніл)-N-(5-(((5-(4-метоксифеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)метаніміну

В. Н. Бріцун, А. Н. Есипенко, В. В. Пироженко [35-37] та ін. дослідили реакцію взаємодії 2,5-діарил-5,6-дигідро-7H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]триазин-7-ону з аліфатичними та ароматичними амінами та галогенарилами (рис. 2.30).

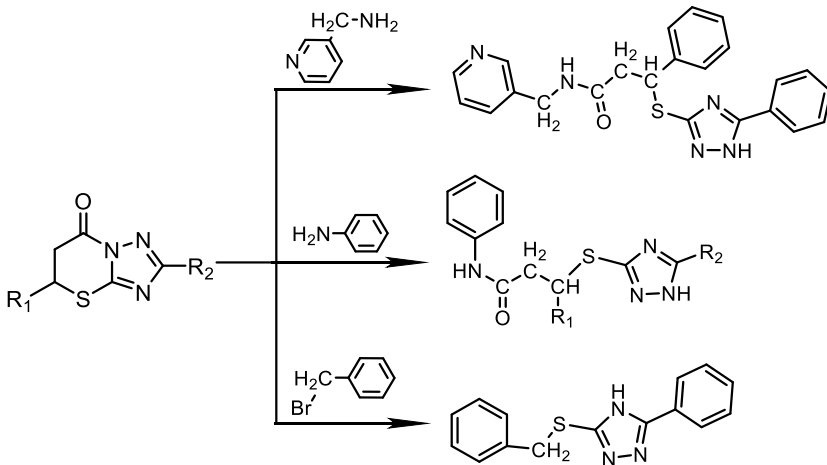


Рис. 2.30. Схема синтезу 3,5-дипохідні 1,2,4-триазолу з 2,5-діарил-5,6-дигідро-7H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]триазин-7-ону

Шляхом взаємодії 5-(4-етилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу та N-(4-ацетилфеніл)пропіонаміду було отримано N-(4-ацетилфеніл)-2-(((5-(4-етилфеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамід [10] (рис. 2.31).

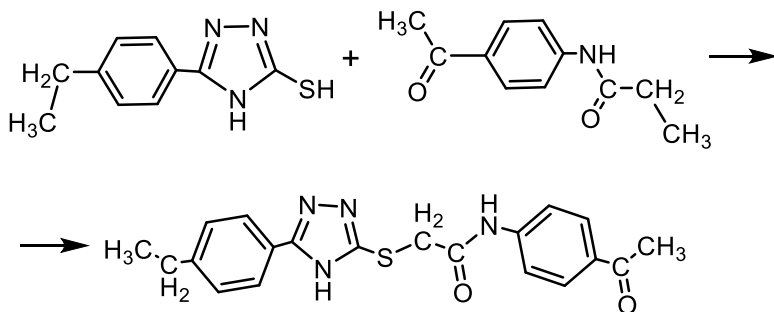


Рис. 2.31. Схема синтезу *N*-(4-ацетилфеніл)-2-((5-(4-етилфеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетаміду

Досліджено взаємодію 3-ацетоксиметил-5-((5-(2-хлорофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1,2-фенілен діацетату (рис. 2.32) в присутності натрію в метанолі з наступним отриманням (2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-2-((5-(2-хлорофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2*H*-піран-3,4,5-тріолу [39].

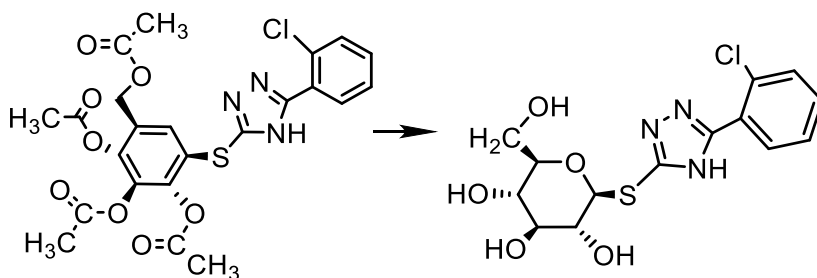


Рис. 2.32. Схема синтезу (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-((5-(2-хлорофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-6-(гідроксиметил)тетрагідро-2*H*-піран-3,4,5-тріолу

Л. М. Антипенко, О. С. Карпенко, С. І. Коваленко та ін. провели реакцію отримання етил 2-((5-(2-амінофеніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-пропаноату [40]. Як вихідну сполуку використовували 2-([1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназолін-2-ілтіо)пропанову кислоту (рис. 2.33).

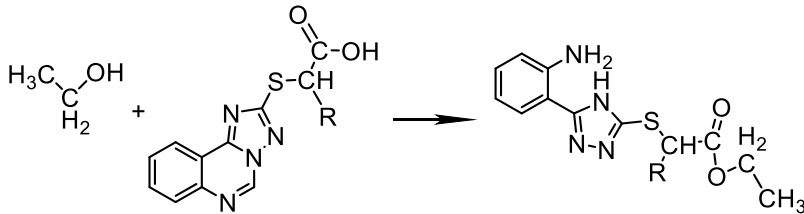


Рис. 2.33. Схема синтезу етил 2-((5-(2-амінофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропаноату та 2-((5-(2-амінофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату

2.2. Взаємодія похідних 1,2,4-триазолу з карбонільними сполуками

Колективом науковців вивчено реакцію десульфування 4,5-диметил-2,4-дигідро-3H-1,2,4-триазол-3-тіону [41] (рис. 2.34).

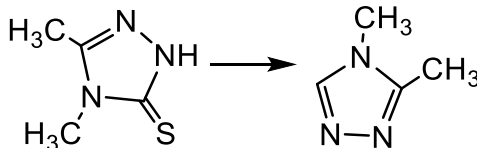


Рис. 2.34. Схема синтезу 3,4-диметил-4H-1,2,4-триазолу

Іншим колективом представлено схему синтезу 3-((5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)акрилової кислоти (рис. 2.35). Як вихідні сполуки було використано 5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-тіол і пропіолову кислоту [42].

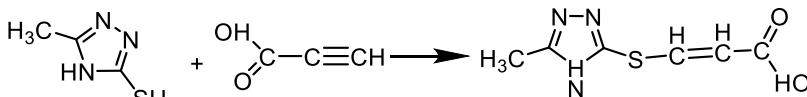
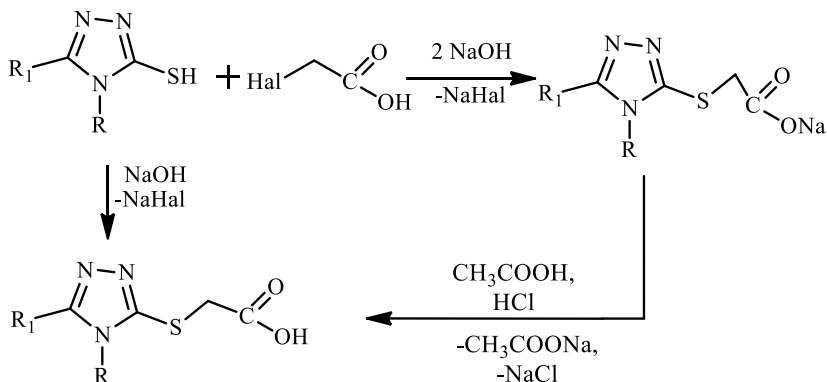


Рис. 2.35. Схема синтезу 3-((5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)акрилової кислоти

Серед похідних 3-алкіл-(арил-, гетарил)-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатних кислот [125, 126] знайдені речовини, які проявляють високу біологічну активність і вже застосовуються в медичній практиці. Але за останні роки не було опубліковано роботи, які б узагальнювали методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості даного класу

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

сполук. Аналізуючи наукові роботи вітчизняних вчених [127, 128], слід відзначити загальну методику синтезу 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. За цією методикою алкілування вихідних 1,2,4-триазол-3-тіонів проводиться 2-галогенацетатними кислотами у водному [128] або спиртовому [127] середовищі. За першим методом можливо отримання цільових продуктів реакції внаслідок кип'ятіння вихідних тіолів з 2-Hal-ацетатними кислотами в присутності еквімолекулярної кількості натрій чи калій гідроксиду. Структура та індивідуальність синтезованих сполук підтверджена комплексним застосуванням фізико-хімічних методів. За другою методикою [129] 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатні кислоти отримуються кип'ятінням 4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів з 2-Hal-ацетатними кислотами у водному середовищі з подвійною кількістю натрій гідроксиду. Цільовий продукт отримують дією ацетатної або хлоридної кислоти на отримані солі (рис. 2.36).

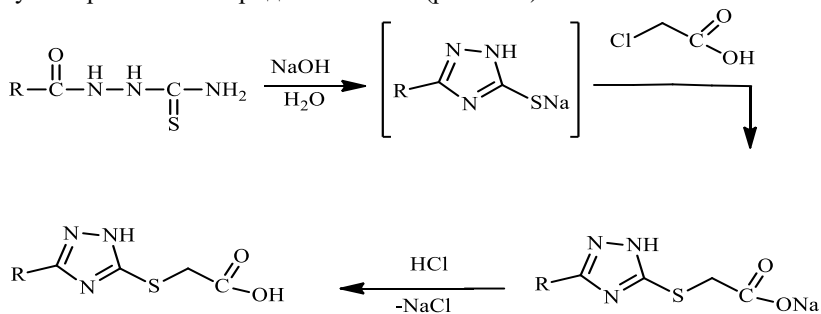


R= H, Alk, Ar, Het; R₁= H, Alk, Ar; Hal= Br, Cl

Рис. 2.36. Схема взаємодії 4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів з 2-Hal-ацетатними кислотами

Продовжуючи аналіз наукової літератури, слід виділити роботи [130, 131] вітчизняних винахідників. Вченими запропонований більш економічно вигідний метод отримання 2-(5-алкіл-, арил-, гетерил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з N-ацилтіосемікарбазидів без виділення проміжних 5-R-1,2,4-триазол-3-тіонів. Для чого ацилтіосемікарбазид кип'ятять у водному розчині лугу протягом 1 години, після чого додають 2-хлорацетатну кислоту та продовжують

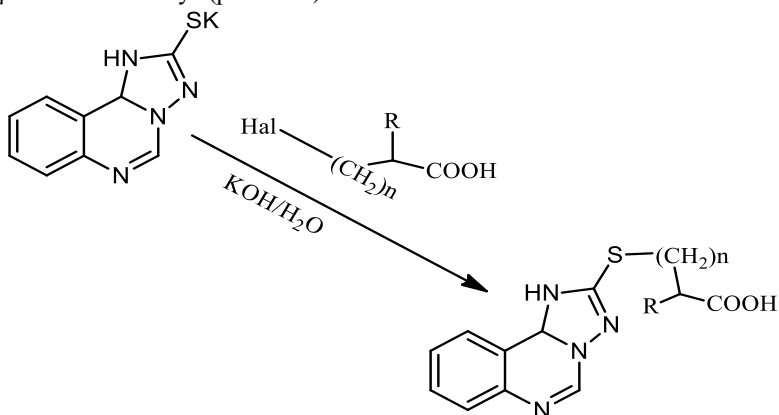
нагрівання. Цільову сполуку отримують нейтралізацією реакційної суміші розчином хлоридної кислоти (рис. 2.37).



R= H, CH₃, C₂H₅, C₃H₇-н, C₆H₅, 4-піридил

Рис. 2.37. Метод синтезу 2-(5-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних без виділення проміжних 5-R-1,2,4-триазол-3-тіонів

В наступній роботі [132] розглянуто метод отримання ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-ілсульфаніл)карбонових кислот. Даний метод дещо подібний до методик, описаних в роботі [133], за виключенням деяких відмінностей. Цільові сполуки отримують шляхом додавання галогенкарбонової кислоти у 5%-й розчині калій гідроксиду до водного розчину калієвої солі 1,10b-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-тіону (рис. 2.38).



N=0,1,2,3,4; R= H, Alk, Ar

Рис. 2.38. Синтез ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-ілсульфаніл)-карбонових кислот

Продовжуючи огляд літератури, виділена робота канадських вчених [134]. В даному патенті на винахід описаний метод отримання 2-(5-бromo-4-(4-циклопропілнафталін-1-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти шляхом лужного гідролізу метилового естеру відповідної кислоти літій гідроксидом (рис. 2.39).

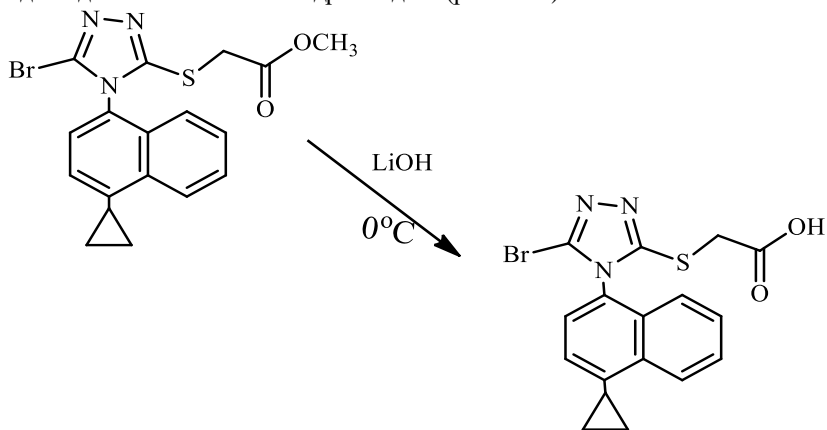
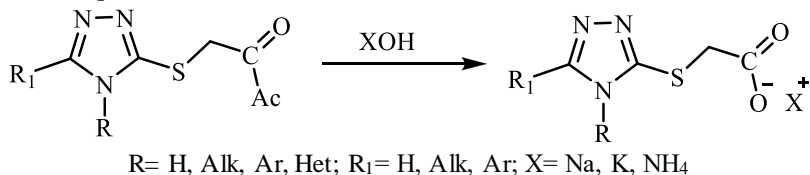


Рис. 2.39. Лужний гідроліз метилового естеру 2-(5-бromo-4-(4-циклопропілнафталін-1-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти

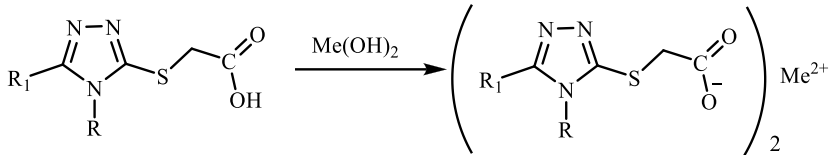
В роботах [126, 135] приділена увага отриманню солей вихідних 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот із неорганічними основами (амоніак, натрій гідроксид, калій гідроксид, магній оксид, кальцій карбонат). Цей напрямок, беззаперечно, є актуальним для медицини, адже солі, які містять в своєму складі катіони металів, можуть виявляти досить широкі спектри біологічної дії [136, 137, 138]. Амонієві солі отримуються шляхом нагрівання 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот в надлишку розчину гідроксиду амонію (рис. 2.40).



R= H, Alk, Ar, Het; R₁= H, Alk, Ar; X= Na, K, NH₄

Рис. 2.40. Синтез натрієвих, калєєвих та амонієєвих солей 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот

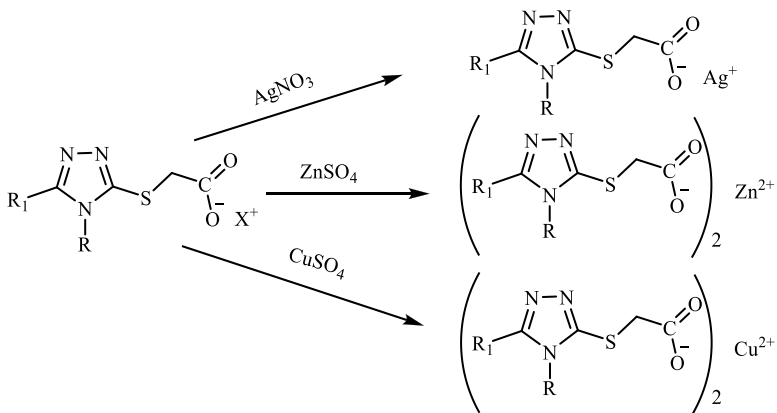
В роботі [126] розглянуто синтез кальцієвих солей шляхом кип'ятіння вихідних кислот з кальцію карбонатом або магнію оксидом у водному середовищі. Цільові сполуки випадали у вигляді осаду після охолодження реакційного середовища (рис. 2.41).



R= H, Alk, Ar, Het; R₁= H, Alk, Ar; Me= Ca, Mg

Рис. 2.41. Кальцієві та магнієві солі 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)-ацетатних кислот

Цікавий метод синтезу срібних, мідних та цинкових солей описаний в роботі українського науковця [139]. В даному випадку автор діяв на розчині вихідних натрієвих або калієвих солей відповідними розчинами срібла нітрату, міді та цинку сульфату для отримання цільових солей (рис. 2.42).



R= H, Alk, Ar, Het; R₁= H, Alk, Ar; X= K, Na

Рис. 2.42. Схема утворення срібних, мідних та цинкових солей 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот

В роботах [140, 141] відмічено досить високі показники біологічної активності солей 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот. В патентах на винахід [142, 143] та корисну модель [144] детально описані

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

методи отримання солей з органічними основами прямою взаємодією вихідних 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот із відповідними органічними основами в спиртових середовищах (рис. 2.43).

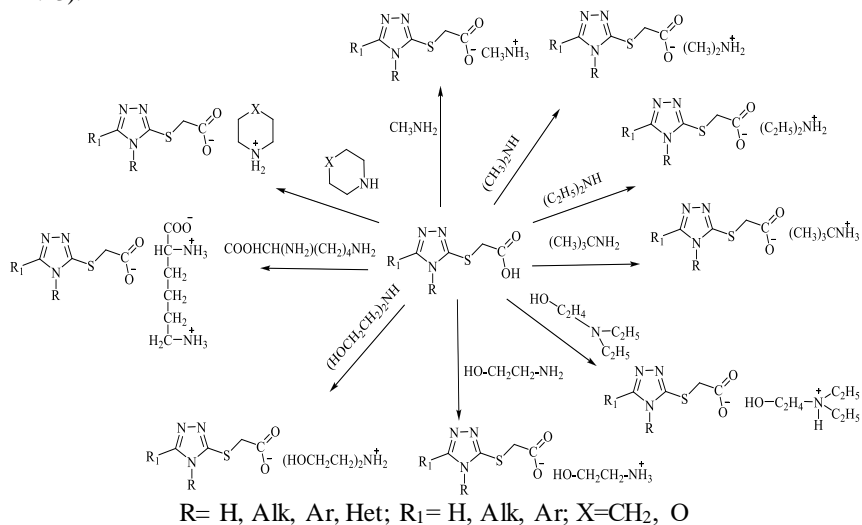


Рис. 2.43. Синтез солей 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот з органічними основами

Проаналізувавши праці останніх років [136, 139], відмічено, що практично всі вчені, які займаються хімією 1,2,4-триазол-3-тіонів при синтезі естерів 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот використовують два шляхи отримання останніх. Перший, класичний шлях – взаємодія вихідних 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатних кислот зі спиртами в умовах кислотного каталізу. (рис. 2.44).

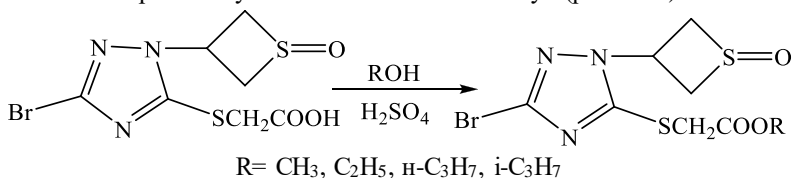
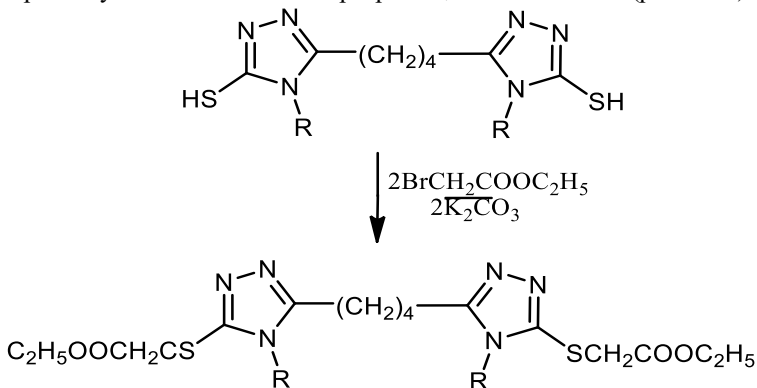


Рис. 2.44. Схема отримання естерів 2-(3-бром-1-(1-окситітан-3-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-ілтію)ацетатної кислоти

Метод прямої естерифікації широко застосовується науковцями [145, 146, 147]. Проте, даний спосіб наряду зі своїми перевагами має цілий

ряд недоліків. Так, метод передбачає довготривале кип'ятіння реакційної суміші [141], а практичні виходи естерів в деяких випадках знаходяться на досить низькому рівні (40-70%) [126]. Взаємодія 4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-тіонів з естерами галогенкарбонових кислот дозволяє досить швидко отримувати цільові сполуки з достатньо високими виходами (75-95%). Безперечно, даний метод є досить вигідним з точки зору економічності синтезу та витрат робочого часу.

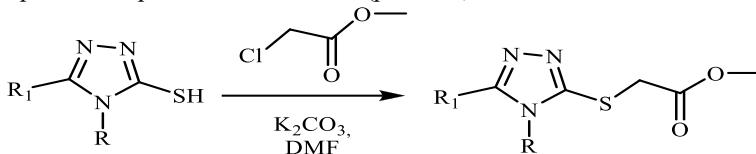
В роботі [148] наводиться схема отримання діетил 2,2'-((5,5'-(бутан-1,4-діл)біс(4-R-4Н-1,2,4-триазол-5,3-діл)біс(сульфанеділ)діацетату. Як алкілюючий реагент використовується етиловий естер бромацетатної кислоти (рис. 2.45).



R = n-C₄H₉, C₆H₅, C₆H₁₂, 4-CH₃-C₆H₄, 3-CH₃-C₆H₄, 4-OC₂H₅-C₆H₄

Рис. 2.45. Схема отримання діетил 2,2'-((5,5'-(бутан-1,4-діл)біс(4-R-4Н-1,2,4-триазол-5,3-діл)біс(сульфанеділ)діацетату

В інших наукових працях розглянуті дещо інші методики синтезу естерів [149, 150]. Як алкілюючий реагент використаний метиловий естер монохлорацетатної кислоти (рис.2.46).



R = феніл, 4-циклопропілнафталін-1-іл, R₁=NH₂, (піридин-4-іламіно)метил

Рис. 2.46. Схема отримання естерів 4,5 – дизаміщених-4Н-1,2,4-триазол-3-тіонів

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Інша наукова робота цікава тим, що автори пропонують отримувати S-(4-(2-гідроксипіл)-5-(піразин-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)карбоніат взаємодією з етиловим естером хлормурашиної кислоти [149]. Умови проведення даної реакції аналогічні методам приведеним в роботі [151] (рис. 2.47).

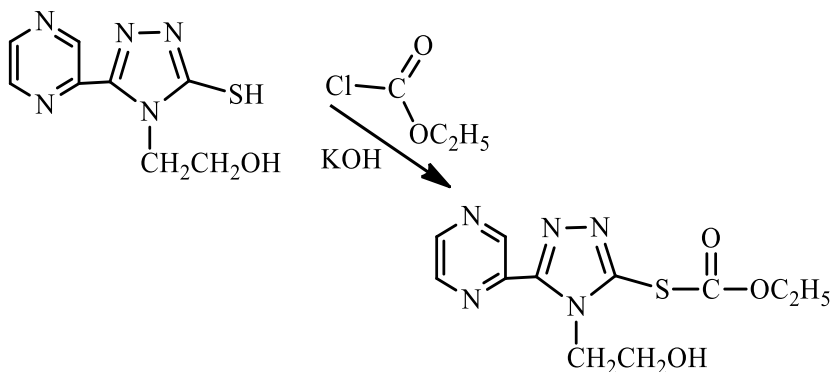


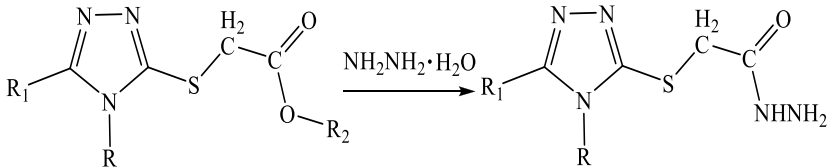
Рис. 2.47. Синтез S-(4-(2-гідроксипіл)-5-(піразин-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)карбоніату

Відомо [125, 126, 145], що 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідразиди та їх іліденгідразиди здатні проявляти протимікробну та протитуберкульозну дії (ізоніазид, фтивазид) [152, 153], гідразид малеїнової кислоти (3-гідрокси-6-піридазон) застосовується як регулятор росту рослин (ретардант) [154].

Циклічний гідразид амінофталевої кислоти – люмінол (5-аміно-2,3-дигідро-1,4-фталазиндіон) використовується в аналітичній хімії як хемілюмінесцентний індикатор для визначення мікрокількостей перекису водню і іонів металів, а також в криміналістиці, для визначення слідів крові (гемоглобін). За даними наукової роботи [155], автори синтезували карбогідразиди дією гідразину на естери, ангідриди та хлорангідриди відповідних карбонових кислот. В роботах [149, 156] розглянута саме взаємодія естерів 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот з гідразингідратом, адже ангідриди та хлорангідриди є практично недоступними.

В роботі [156] як вихідна речовина пропонується метиловий естер, а в працях [148, 149] етилові естери відповідних 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. Всі автори пропонують як реакційне

середовище використовувати етиловий спирт, а реакційну суміш піддавати нагріванню (рис. 2.48).



R=H, CH₃, C₆H₅, 2-CH₃-C₆H₄, 3-CH₃-C₆H₄, 4-CH₃-C₆H₄, 2-OCH₃-C₆H₄, C₂H₄OH; R₁= H, C₆H₅, C₅H₄N-4, C₄H₃N₂-2, C₅H₄N-4-NHCH₂, C₄H₃O-2, 4-C₃H₇-C₃HNS-2; R₂=CH₃, C₂H₅

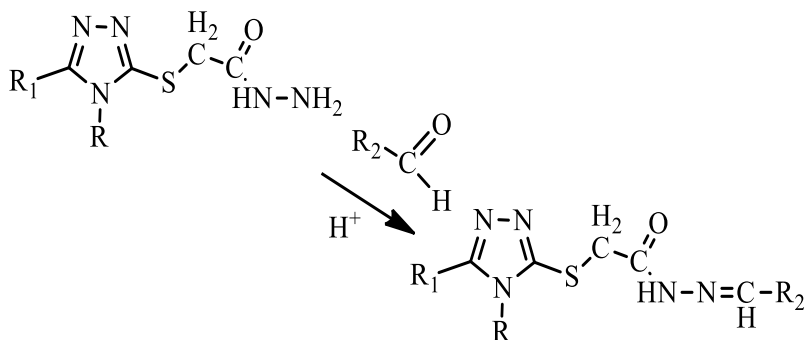
Рис. 2.48. 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідрозиди

2.3. Перетворення в ряді карбонільмісних 1,2,4-триазолів

Іліденгідрозиди 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот давно привертають увагу науковців [125, 126]. Така зацікавленість викликана здатністю бути адаптованими для використання в різних сферах людської діяльності: медицині, хімічній промисловості, сільському господарстві тощо [136].

Реакція утворення іліденгідрозиду протікає як нуклеофільне приєднання гідрозиду по карбонільній групі з подальшим елімуванням води (кислотний каталіз) через утворення проміжного імініум-карбенієвого іону [155]. Аналізуючи та узагальнюючи наукову літературу закордонних [151] та вітчизняних дослідників [157, 158], можна відмітити наступну методичку отримання іліденгідрозидів 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. Автори пропонують проводити реакцію конденсації вихідних гідрозидів з альдегідами в середовищі концентрованої ацетатної кислоти. Вибір розчинника не є випадковим, адже дана реакція каталізується донорами протонів (кислотами).

Робота індійських вчених [151] вирізняється ще тим, що в ній запропоновано отримувати цільові сполуки в середовищі етилового спирту, а хлоридна кислота виступає каталізатором (рис. 2.49).



R=H, CH₃, C₆H₅, 2-OCH₃-C₆H₄; R₁= H, C₆H₅, C₅H₄N-4, C₄H₃O-2, 4-C₃H₇-C₃HNS-2; R₂= C₆H₅Cl-4, 2-OCH₃-C₆H₄, 4-OCH₃-C₆H₄, 2-NO₃-C₆H₄, 4-NO₃-C₆H₄

Рис. 2.49. Реакція конденсації 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетогідразидів з ароматичними альдегідами

Ізотіоціанати є досить реакційно здатними сполуками, які відносяться до гетерокумуленів з електрофільним центром, розташованим на атомі карбону. Для них характерні типові реакції приєднання нуклеofilів [155] (рис. 2.50).

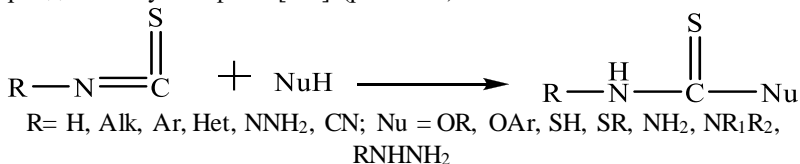


Рис. 2.50. Взаємодія ізотіоціанатів з нуклеофільними реагентами

Наукова стаття [159] присвячена взаємодії 2-(4,5-дифеніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетогідразиду з О-етилкарбонізоціанатом, етил 2-ізотіоціанатоацетатом та бензоізоціанатом в середовищі безводного діетилового естеру. Реакційна суміш перемішується протягом 5 хвилин та залишається на 24 години при кімнатній температурі для утворення осаду (рис. 2.51).

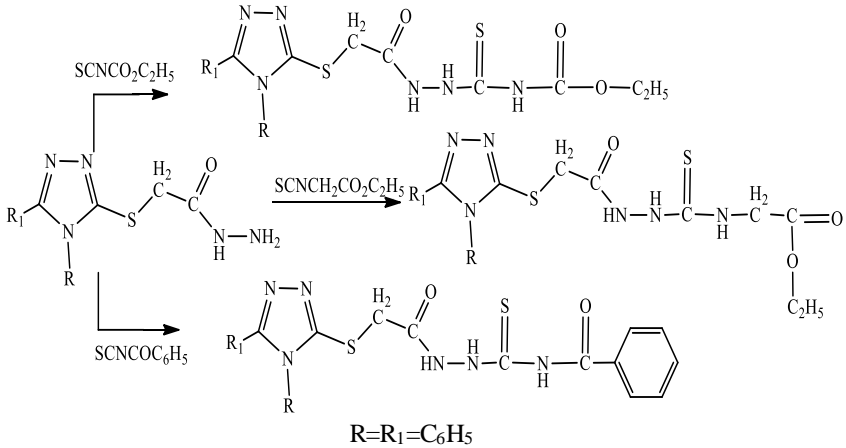


Рис. 2.51. Реакція взаємодії 2-(4,5-дифеніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетогідрозиду з ізотіоціанатами

В розглянутій роботі [151] міститься інформація стосовно ацилювання вихідного 2-(5-(4-ізопропілтіазол-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетогідрозиду. Загальновідомо [146, 155], що реакція ацилювання – це введення ацильного залишку ($-COCH_3$) в органічну структуру шляхом заміщення атома водню. Колектив авторів [151] пропонує проведення даної реакції при кімнатній температурі, а як ацилюючий реагент використовувати оцтовий ангідрид (рис. 2.52).

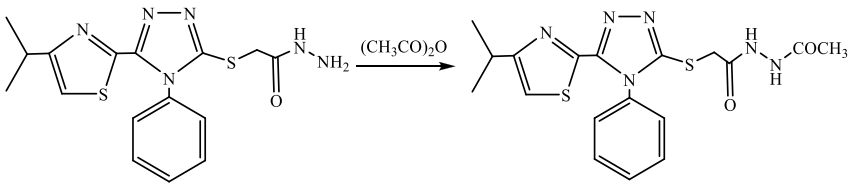


Рис. 2.52. Схема N-ацилювання 2-(5-(4-ізопропілтіазол-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідрозиду

В цій же роботі [151] міститься інформація стосовно взаємодії вище розглянутих ацетогідрозидів з похідними ацетофенонів (рис. 2.53). Як і за відомими методиками [141, 146], реакцію пропонується проводити в концентрованій оцтовій кислоті при нагріванні.

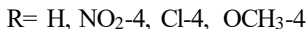
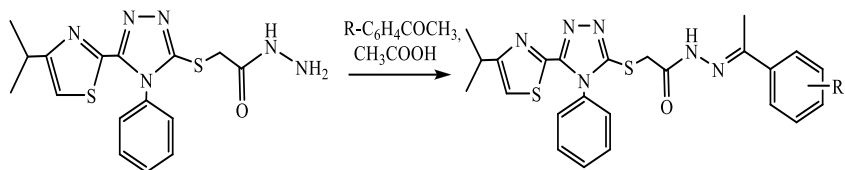


Рис. 2.53. Схема отримання гідрозонів 2-(5-(4-ізопропілтіазол-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетогідрозидів

Продовжуючи узагальнення наукового матеріалу, нашу увагу привернули аміди 3-тіоцтових кислот 1,2,4-триазолів. Важливим є той факт, що в наукових працях описані декілька варіантів отримання даного класу сполук. Досить простим методом отримання амідів є алкілування 1,2,4-триазол-3-тіонів відповідними α -хлорацетамідами в присутності луку [129, 160] або калій гідрокарбонату [134, 161]. Загальна схема синтезу представлена нижче (рис. 2.54).

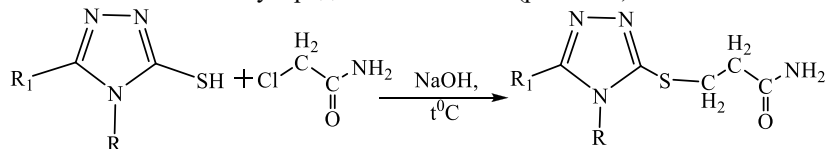


Рис. 2.54. Схема алкілування 4-*R*-5-*R*₁-1,2,4-триазол-3-тіонів α -хлорацетамідом

В роботах китайських [162] та українських [163] вчених аміди запропоновано отримувати взаємодією вихідних тіонів з *N*-арил-2-хлорацетамідами. Як і в першому варіанті реакції, додавання луку або калій гідрокарбонату є необхідною умовою. Як розчинник був використаний етанол (рис. 2.55).

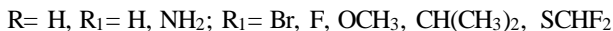
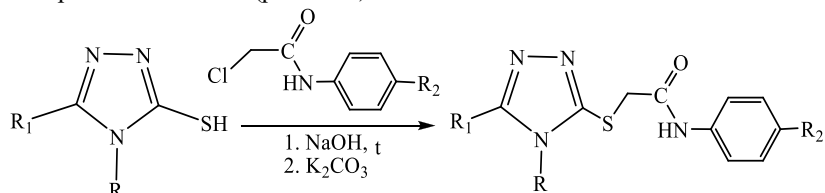
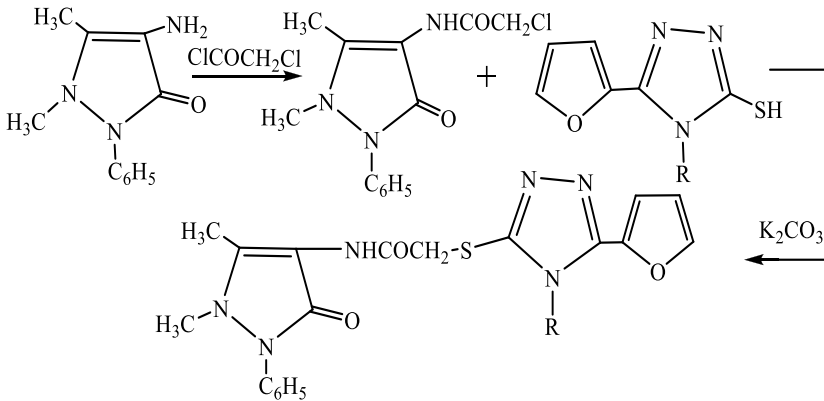


Рис. 2.55. Схема взаємодії 4-*R*-5-*R*₁-1,2,4-триазол-3-тіонів *N*-арил-2-хлорацетамідами

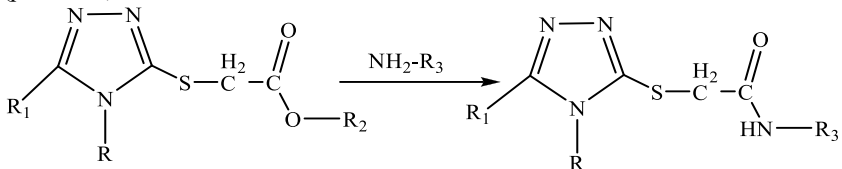
В джерелі [161] автори статті пропонують спочатку провести ацилювання 4-аміноантипірину 2-хлорацетил хлоридом, а отриманим 2-хлор-N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл) ацетамідом провести алкілювання 5-(фуран-2-іл)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілію. Умовами реакції є нагрівання речовин протягом 2 годин в присутності калій карбонату в середовищі ацетону (рис. 2.56).



R= CH₃, C₄H₉-н, C₆H₅, C₆H₁₁, C₆H₄-CH₃-4, C₆H₄-F-4, C₆H₄-Cl-4, C₆H₄-Br-4

Рис. 2.56. Схема синтезу N-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-2-(5-(фуран-2-іл)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ілію)ацетаміду

В роботі [156] наводиться схема отримання амідів шляхом взаємодії естерів 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілію)ацетатних кислот з відповідними амінами в спиртовому середовищі та нагрівання протягом 7 годин (рис. 2.57).



R= H, Alk, Ar, Het; R₁= H, Alk, Ar, Het; R₂= CH₃, C₂H₅, н-C₃H₇, і-C₃H₇; R₃= CH₃, C₂H₄OH, C₆H₄-CH₃-2, C₆H₄-CH₃-3

Рис. 2.57. Реакція взаємодії естерів 2-(4-R-5-R₁-1,2,4-триазол-3-ілію)-ацетатних кислот з первинними амінами

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Колектив авторів пропонує синтез N-R-3-феніл-3-(3-феніл-1H-1,2,4-триазол-5-ілтію)пропанамідів. Як вихідні речовини пропонується використовувати 2,5-дифеніл-5H-[1,2,4]триазоло[5,1-b][1,3]тіа зин-7(6H)-он, який взаємодіє з первинними амінами (амінобензен, бензиламін, 3-амінометилпіридин) при кип'ятінні в етиловому спирті (рис. 2.58).

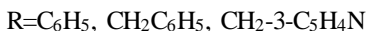
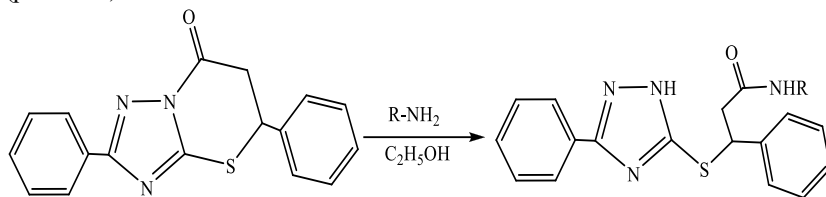


Рис. 2.58. Синтез N-R-3-феніл-3-(3-феніл-1H-1,2,4-триазол-5-ілтію)-пропанамід

Аналізуючи патент США [134], можна відмітити досить практичну схему синтезу аміду 2-(5-бром-4-(4-циклопропілнафталін-1іл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатної кислоти прямою взаємодією вище вказаної кислоти з 4-аміно-3-хлорбензенсульфамідом. Особливістю перебігу реакції є присутність фосфору (V) трихлороксиду, а як розчинник – піридину. Реакція проводиться при температурі 0°C протягом 1 години (рис. 2.59).

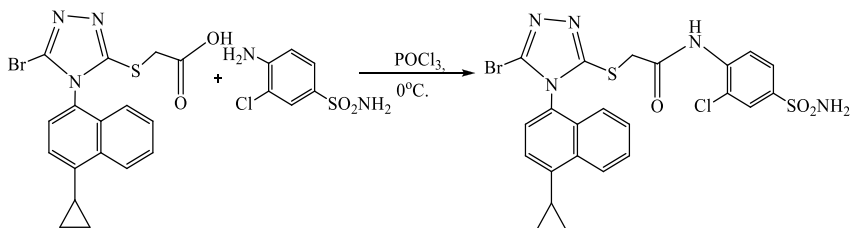


Рис. 2.59. Реакція утворення 2-(5-бром-4-(4-циклопропілнафталін-1іл)-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)-N-(2-хлор-4-сульфаміофеніл)ацетаміду

Актуальними є розробки французьких вчених Xavier Collin, Arnelte Sauleau та Joël Coulon. В цій роботі описано метод гідратації 4-((4-аміно-5-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтію)метилбензонітрилу в середовищі концентрованої сульфатної кислоти (рис. 2.60).

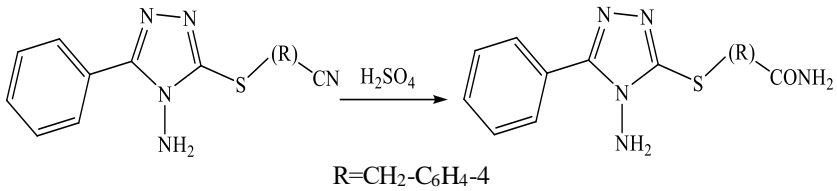


Рис. 2.60. Схема отримання 4-(((4-аміно-5-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-тіо)метил)бензаміду

Загальновідомо [152, 153], що органічні сполуки, які містять у своїй структурі кето-групу, проявляють досить різноманітний спектр фармакологічної активності.

Проаналізувавши літературу за останні роки, можна відмітити існування загальноприйнятої методики синтезу 2-(4-*R*-5-*R*₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанонів. Методика полягає в алкілюванні α-галогенкетонами відповідних 4-*R*-5-*R*₁-1,2,4-триазол-3-тіонів. Важливо відзначити, що науковці пропонують різні варіанти проведення даної реакції. Так, в патенті вітчизняних винахідників [163] описаний метод синтезу 1-(4-хлорфеніл)-2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанону взаємодією відповідного 5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону з 2-бром-1-(4-хлорфеніл)етаном в присутності луку в спиртовому середовищі (рис. 2.61).

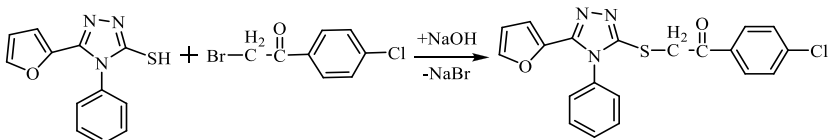


Рис. 2.61. Схема отримання 1-(4-хлорфеніл)-2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанону

Схожий варіант проведення реакції алкілювання запропонований китайськими вченими [164]. Xiao-Dong Yang спільно з Yu-Ye Yu пропонує проведення реакції алкілювання 5-((3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіону в спиртовому середовищі з еквівалентом натрій ацетату та кип'ятінням протягом 1 години. Як алкілюючий реагент використовується вище згаданий 2-бром-1-(4-хлорфеніл)етанон (рис. 2.62).

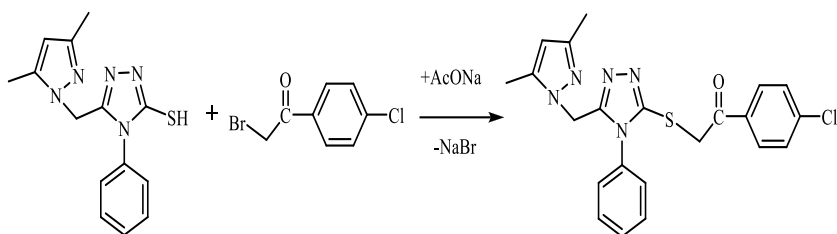


Рис. 2.62. Синтез 1-(4-хлорфеніл)-2-(5-((3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)метил)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанону

Схожа методика синтезу 2-(4-*R*-5-*R*₁-1,2,4-триазол-3-ілтіо)етанонів запропонована вірменськими вченими [165]. Т. V. Kochikyan зі співавторами пропонує отримувати 3,8-диметил-8-*R*-3-(арил-1,2,4-триазол-3-іл)тіоацетил-2,7-діоксопіро[4,4]нонан-1,6-діони безпосереднім кип'ятінням 5-арил-1,2,4-триазол-3-тіонів із бромацетил спіродилактонами з наступним додаванням амоній гідроксиду (рис. 2.63).

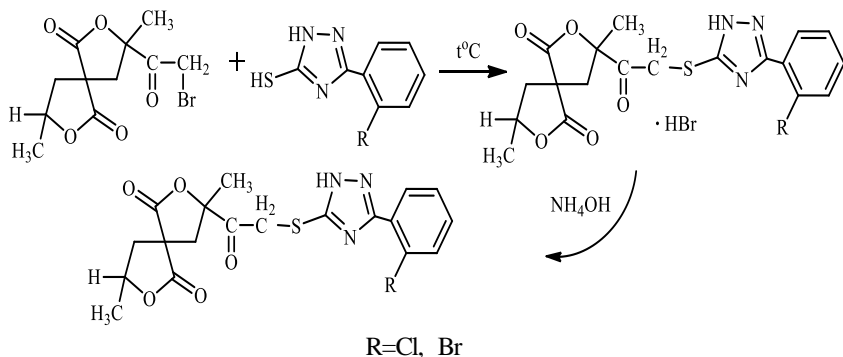


Рис. 2.63. Схема отримання 3,8-диметил-8-*R*-3-(арил-1,2,4-триазол-3-іл)тіоацетил-2,7-діоксопіро[4,4]нонан-1,6-діонів

В цій же роботі [165] авторами запропоновано альтернативний метод синтезу 3,8-диметил-8-*R*-3-(арил-1,2,4-триазол-3-іл)тіоацетил-2,7-діоксопіро[4,4]нонан-1,6-діонів. За їхнім ствердженням, здійснення реакції можливо при кип'ятінні вихідних речовин в присутності натрій етилату в середовищі етанолу (рис. 2.64).

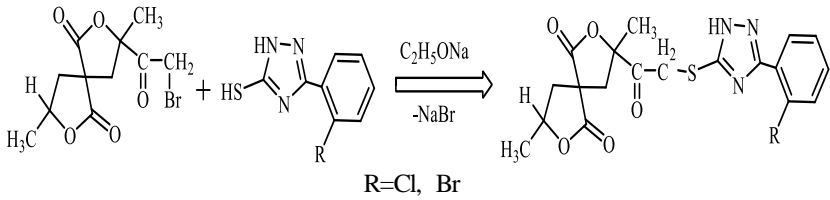
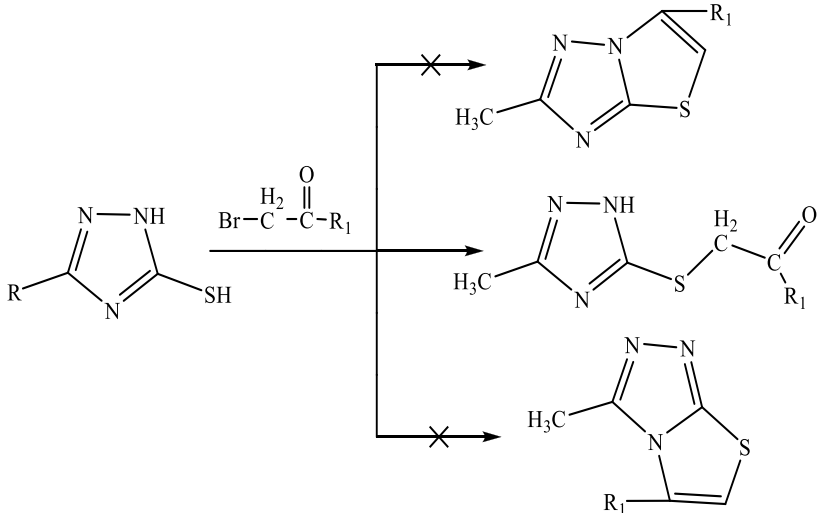


Рис. 2.64. Схема отримання 3,8-диметил-8-R-3-(арил-1,2,4-триазол-3-іл)-тіоацетил-2,7-діоксспіро[4,4]нонан-1,6-діонів в присутності натрій етилату

В роботі [136] розглянутий варіант отримання 2-(5-метил-2H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-1-фенілетанолу. Автори пропонують проводити алкілування вихідного 5-метил-1,2,4-триазол-3-тіону фенацилбромідом у спирті протягом 8 год. Теоретично в результаті проведення реакції можливо утворення декількох продуктів: 2-(5-метил-2H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-1-фенілетанолу, 2-метил-6-фенілтіазоло[3,2-b][1,2,4]триазолу та 3-метил-5-фенілтіазоло-[2,3-c][1,2,4]триазолу. Однак, утворення двох останніх сполук виключено шляхом експериментального дослідження (рис. 2.65).



R= H, Alk, Ar, Het; R₁= H, Alk, Ar, Het

Рис. 2.65. Схема синтезу 2-(5-метил-2H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-1-фенілетанолу

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

В літературних джерелах [166, 167, 168] описані реакції взаємодії 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів з альдегідами та кетонами, які проходять по аміногрупі з утворенням основ Шиффа. Реакції проводили в середовищі ацетатної кислоти [166, 167], етилового спирту [167], етилового спирту з додаванням каталітичної кількості ацетатної кислоти [168, 169, 170, 171] (рис. 2.66). Будову синтезованих сполук підтверджено за допомогою елементного аналізу, ^1H ЯМР-, ^{13}C ЯМР-, ІЧ-спектроскопії, МАСС-спектрометрії.

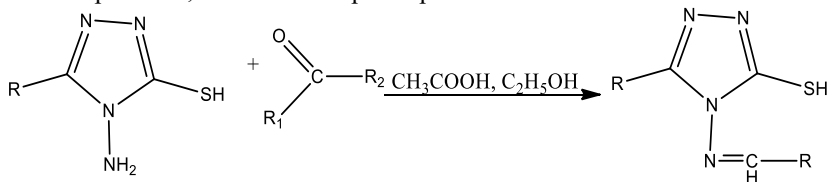


Рис.2.66. Схема синтезу основ Шиффа

В роботі [172] описано методи синтезу 1,4-біс[(4-імінометил-3-(2-фурил)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]фену. До 4-аміно-3-фурил-5-сульфаніл-1,2,4-триазолу додають 1,4-диформілбензену при кип'ятінні протягом 2-х годин в середовищі кислота сульфатна-етанол-вода (0,1:1:2) та отримують речовину з достатньо високим кількісним виходом (рис. 2.67). Будова речовини підтверджена за допомогою елементного аналізу і спектрально.

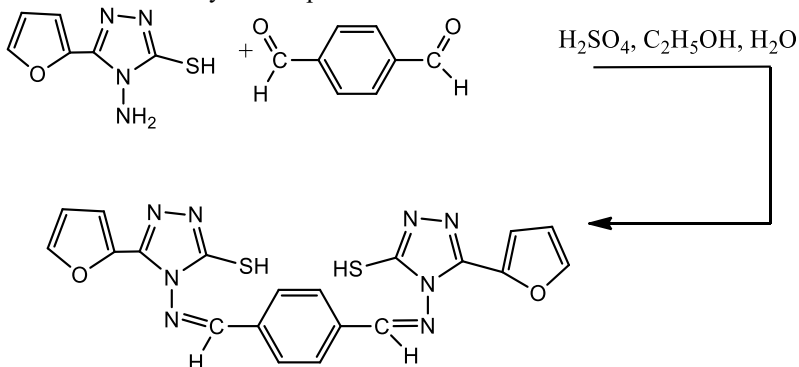


Рис. 2.67. Схема синтезу 1,4-біс[(4-імінометил-3(2-фурил)-5-меркапто-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]фену

Для пришвидшення проходження реакції утворення основ Шиффа китайські вчені пропонують проводити мікрохвильовий синтез [173]. Цей метод приводить до збільшення кількісних виходів та зменшення часу проходження реакції (рис. 2.68). Будова синтезованих сполук підтверджена комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

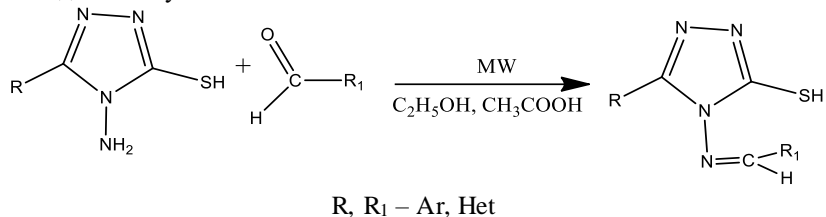
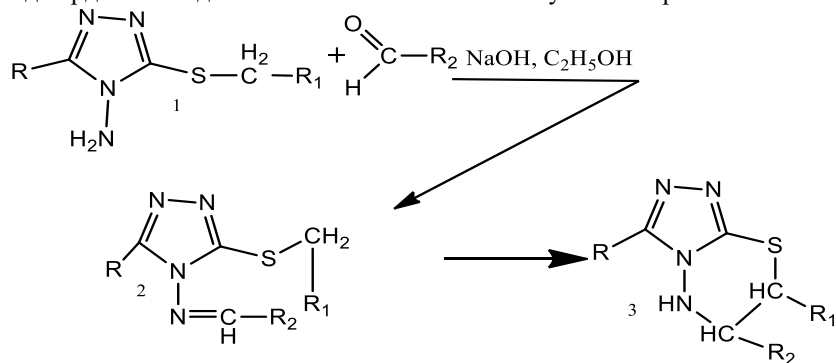


Рис. 2.68. Синтез основ Шиффа мікрохвильовим методом

Вченими описані методи синтезу іліденохідних в етиловому спирті з додаванням каталітичної кількості гідроксиду натрію [174]. При відсутності нітрогрупи в тіобензильному фрагменті реакція зупиняється після утворення іміну. Якщо ж навпаки присутній вплив електронної щільності NO₂-групи, то відбувається гетероциклізація з утворенням 6,7-дигідро-5Н-триазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тіадіазинів (рис. 2.69). Структуру підтверджено за допомогою елементного аналізу та спектрально.



1: R – 3-C₅H₄N, 4-C₅H₄N, Ph, R₁ – 4-NO₂C₆H₄, Ph

2: R – 4-C₅H₄N, R₁ – Ph, R₂ – 4-BrC₆H₄

3: R – 3-C₅H₄N, 4-C₅H₄N, Ph, R₁ – 4-NO₂C₆H₄, R₂ – 4-BrC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

Рис. 2.69. Схема синтезу 6,7-дигідро-5Н-триазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тіадіазинів

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Автори [174] встановили, що при подальшому розчиненні 6,7-дигідро-5Н-триазоло[3,4-*b*]-[1,3,4]тіадіазинів в ДМФА та додаванні по краплям розчину метилату натрію в метиловому спирті і нейтралізації ацетатною кислотою відбувається утворення (триазол-3-ілтіо)етанімінів (рис. 2.70). Отримані кристалічні сполуки з високими кількісними виходами, будову яких підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, ^1H ЯМР-, МАСС-спектрометрії, а однієї речовини рентгеноструктурним аналізом.

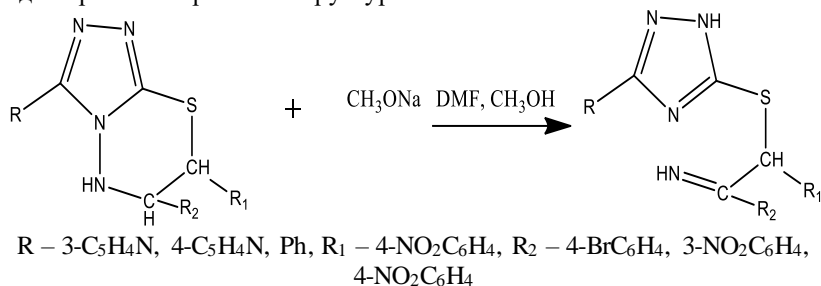


Рис. 2.70. Схема синтезу (триазол-3-ілтіо)етанімінів

Для розширення ряду сполук, утворених реакціями Шиффа, іноземні вчені [175] пропонують проводити синтез нових 5-*R*-3-((3-*R*₁-5-тіоксо-1Н-1,2,4-триазол-4(5Н)-іл)іміно)індоліл-2-онів взаємодією відповідних 4-аміно-3-*R*₁-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-тіонів з похідними ізатину (рис. 2.71). Відомо, що реакція проходить по 3 атому оксигену індолін-2,3-діону з утворенням основи Шиффа. Структура синтезованих сполук підтверджена елементним аналізом, ІЧ- та ^1H ЯМР-спектроскопією.

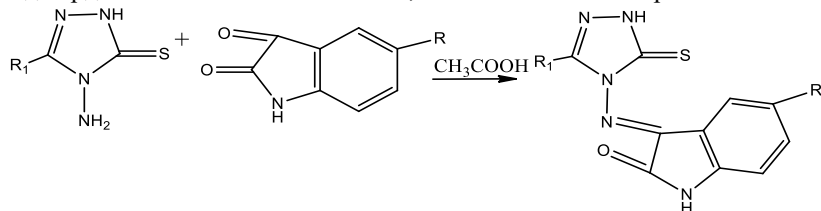


Рис. 2.71. Схема синтезу 5-*R*-3-((3-*R*₁-5-тіоксо-1Н-1,2,4-триазол-4(5Н)-іл)іміно)індоліл-2-онів

Відомі дані щодо проходження реакції ацилування 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів [176]. Реакцію проводять при кип'ятінні в ацетатному ангідриді. Як встановлено авторами, незважаючи на присутність в

молекулі вихідної речовини двох реакційних центрів, взаємодія з ацетатним ангідридом проходить з утворенням N-(3-меркапто-5-R-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)ацетаміду (рис. 2.72). Будова підтверджена використанням елементного аналізу і спектрально.

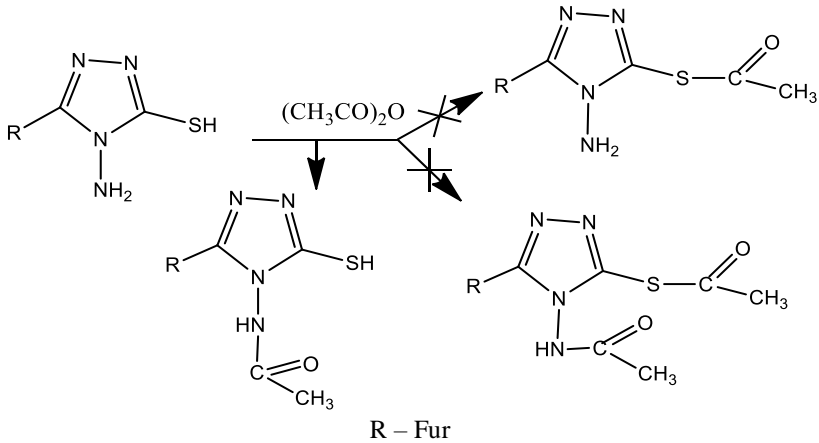


Рис. 2.72. Схема синтезу N-(3-меркапто-5-R-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)ацетаміду

Продовжуючи аналіз наукової літератури, слід виділити роботи [176, 177], в яких запропоновано отримання нових триазолопідазолів. Синтез проводили взаємодією 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів з ароматичними та заміщеними феноксиацетатними кислотами в фосфору оксихлориді при нагріванні на водяному огрівнику протягом 6 годин (рис. 2.73). Отримано кристалічні речовини з достатніми виходами, а їх структура підтверджена за допомогою елементного аналізу, ¹Н ЯМР-, МАСС-спектрометрії та рентгеноструктурним аналізом.

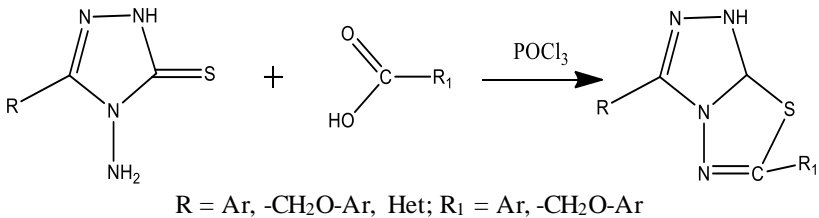


Рис. 2.73. Взаємодія 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів з ароматичними та заміщеними феноксиацетатними кислотами

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Відомі дані про взаємодію 1,2-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)бензену з хлорацетатною кислотою або хлорацетил хлоридом [178]. В результаті реакції циклізації утворюються відповідні триазологіадазинони (рис. 2.74). Будова сполук підтверджена використанням елементного аналізу та спектрально.

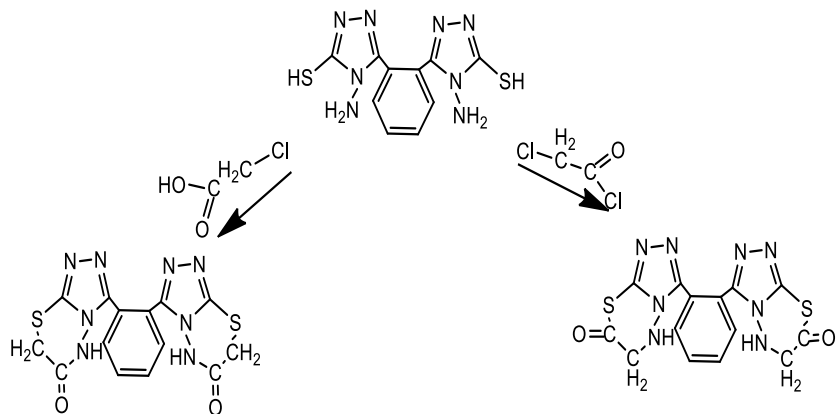


Рис 2.74. 1,2-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол-3-іл)бензену з хлорацетатною кислотою або хлорацетил хлоридом

Індійськими вченими описані методи синтезу N-(3-меркапто-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)гідразинкарботіоамідів та їх подальша взаємодія з ароматичними альдегідами та 1Н-індол-2,3-діоном [179]. Реакцію отримання гідразинкарботіоамідів проводили додаванням до 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу розчину гідроксиду натрію в диметилформаміді з подальшим додаванням сірковуглецю. Після чого додавали водний розчин гідразин гідрату. Синтез основ Шиффа проводили двома методами (звичайного нагрівання і мікрохвильового випромінювання). Як розчинник використовували етанол з додаванням каталітичної кількості ацетатної кислоти.

Встановлено, що при використанні мікрохвильового методу більші кількісні виходи речовин, менший час проходження реакції, ніж при звичайному нагріванні (рис. 2.75). Будова синтезованих сполук підтверджена використанням ¹Н ЯМР-, ¹³С ЯМР-, ІЧ-спектроскопії.

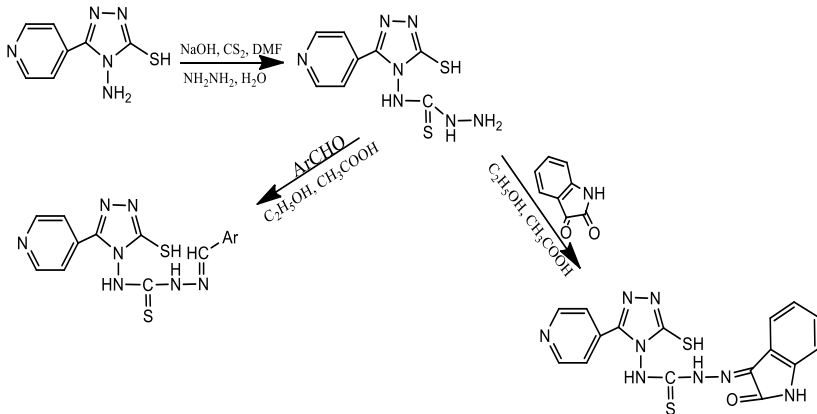


Рис. 2.75. Схема синтезу N-(3-меркапто-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-4-іл)гідразинкарботіамідів та їх взаємодія з ароматичними альдегідами та 1H-індол-2,3-діоном

В роботі [172] приділена увага взаємодії 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів з арилізоціанатами та N-(4-бромфеніл)-N,N-диметилтіоуреатом. Для отримання N-арил-N₍₁₎-(5-меркапто-3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)тіоуреатів 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіоли кип'яють з еквімолекулярною кількістю арилізоціанату в бензолі, охолоджують, а осад фільтрують (рис. 2.76). Отримані речовини з високими кількісними виходами.

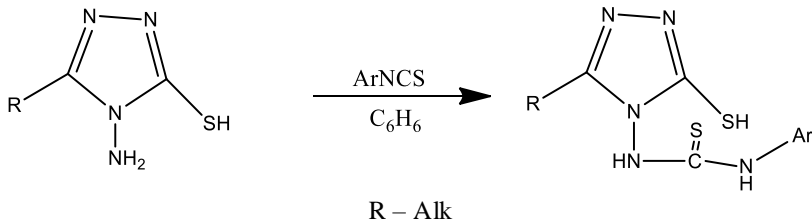


Рис. 2.76. Схема синтезу N-арил-N₍₁₎-(5-меркапто-3-метил-4H-1,2,4-триазол-4-іл)тіоуреатів

При додаванні 4-аміно-5-R-1,2,4-триазол-3-тіолу до N-(4-бромфеніл)-N,N-диметилтіоуреатом в середовищі диметилформаміду та подальшому нагріванні протягом 30 годин при температурі 110°C утворюються відповідні 6-(4-бромфеніламіно)-3-R[1,2,4]-триазоло

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазоли (рис. 2.77). Отримані(о) речовини з середніми кількісними виходами. Будова всіх синтезованих речовин підтверджена спектрально та елементним аналізом.

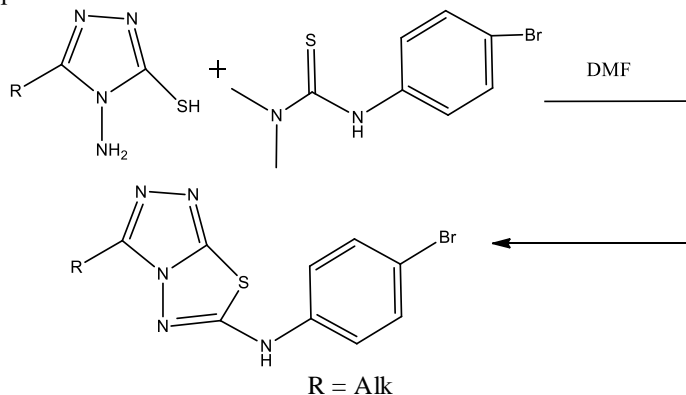


Рис. 2.77. Схема взаємодії 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів з N-(4-бром-феніл)-N,N-диметилтіоуреатом

Вітчизняними вченими [180] описана взаємодія алкілованих похідних 4-аміно-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолу з ацетилацетоном. Реакції проводили кип'ятінням еквімолекулярних кількостей реагентів у середовищі ацетатної кислоти впродовж 3-х годин. При цьому утворювалась (6,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пирідазин-3-ілтію) ацетатна кислота та її відповідні аміни (рис. 2.78). Структуру синтезованих сполук доведено УФ-, ІЧ-, ¹Н ЯМР-спектроскопії.

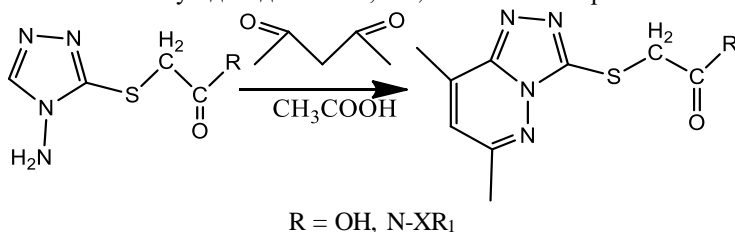


Рис. 2.78. Взаємодія алкілованих похідних 4-аміно-3-меркапто-4Н-1,2,4-триазолу з ацетил ацетоном

Оригінальною є робота індійських вчених [181], в якій описаний синтез N-(6-бром-2-метил-4-оксохіназолін-3(4Н)-іл)-2-((4-(3-хлор-2-(арил)-4-оксо-ацетидин-1-іл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тію)ацетамідів та N-(6-бром-2-метил-4-оксохіназолін-3(4Н)-іл)-2-((4-

(арил)-4-оксогіазолідін-3-іл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамідів. Отримання N-(6-бром-2-метил-4-оксохіназолін-3(4Н)-іл)-2-((4-(3-хлор-2-(арил)-4-оксоацетидин-1-іл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамідів проводили взаємодією відповідних (6-бром-2-метил-4-оксохіназолін-3(4Н)-іл)-2-(4-(ариліденаміно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-3-ілтіо)ацетамідо-1,2,4-триазолів з хлорацетилхлоридом в середовищі безводного діоксану та триетиламіну при температурі 0-5°C та подальшим кип'ятінням (рис. 2.79).

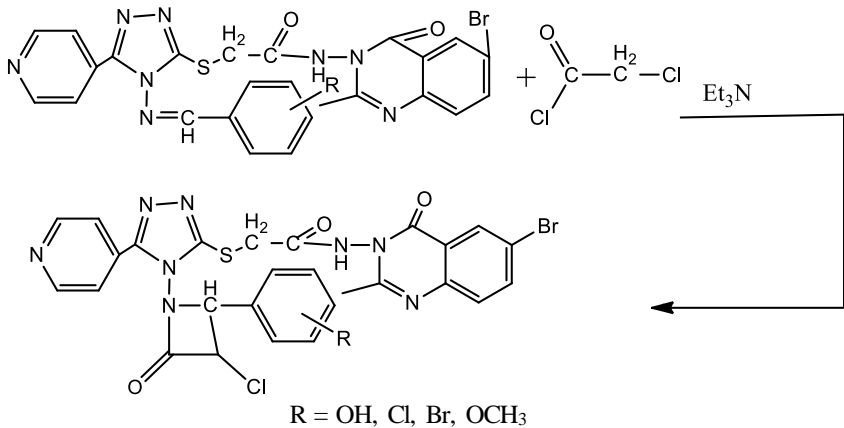


Рис 2.79. Схема синтезу N-(6-бром-2-метил-4-оксохіназолін-3(4Н)-іл)-2-((4-(3-хлор-2-(арил)-4-оксоацетидин-1-іл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетамідів

2.4. Синтез координаційних сполук за участю похідних 1,2,4-триазолу

Цими ж авторами [181] N-(6-Бром-2-метил-4-оксохіназолін-3(4Н)-іл)-2-((4-(арил)-4-оксогіазолідін-3-іл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо) ацетаміди синтезовано з 6-бром-2-метил-4-оксохіназолін-3(4Н)-іл)-2-(4-(ариліденаміно)-5-(піридин-4-іл)-4Н-3-ілтіо)ацетамідо-1,2,4-триазолів взаємодією з кислотою тіоглікової в присутності безводного цинку хлориду в середовищі етилового спирту та кип'ятінні протягом 15 годин (рис. 2.80). Будова синтезованих сполук підтверджена комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

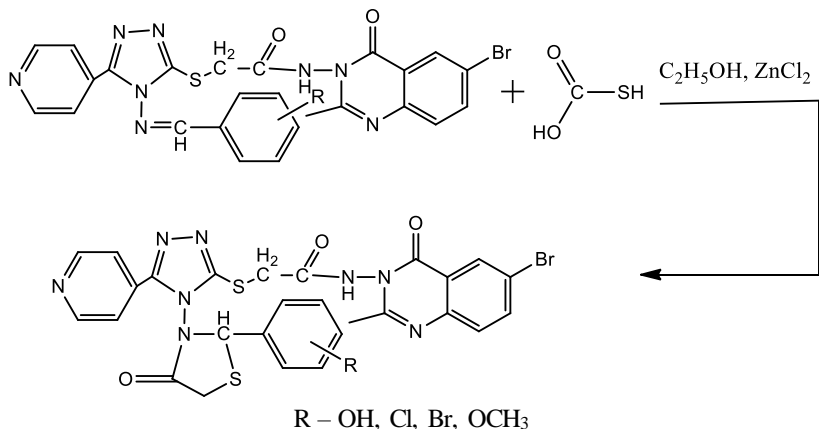


Рис. 2.80. Схема синтезу N-(6-бром-2-метил-4-оксохіназолін-3(4H)-іл)-2-((4-(арил)-4-оксогіазолідін-3-іл)-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетаміди

Аналізуючи літературні джерела, увагу привернули роботи [182], в яких описані реакції комплексоутворення 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів з важкими металами.

В роботі [183] описані реакції 4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів з утворенням комплексів зі станумом або аргентумом. Реакцію проводили в середовищі метилового спирту при кип'ятінні. Отримано сполуки з високими виходами, будова яких підтверджена за допомогою елементного аналізу, ІЧ-, ¹H ЯМР-, ¹³C ЯМР-, ³¹P ЯМР-спектроскопією та рентгеноструктурним аналізом (рис. 2.81).

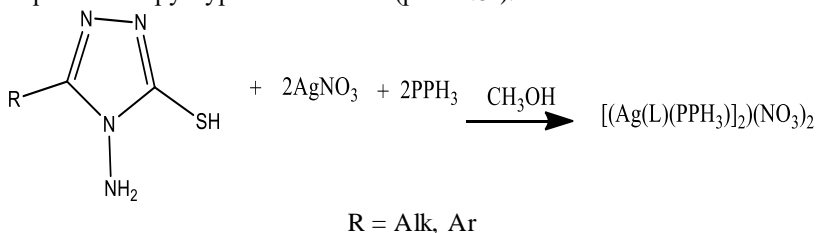


Рис. 2.81. Схема утворення комплексних сполук, в яких комплексоутворювач атом аргентуму (Ag)

Іноземними вченими [184] запропонований метод синтезу металокомплексів з основами Шиффа. Реакції проводять взаємодією 2-

((3-меркапто-5-феніл-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенолу з хлоридами або перхлоратами Cr(III), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Mn(II) з утворенням різних продуктів біс(2-((3-меркапто-5-феніл-4Н-1,2,4-триазол-4-іл)іміно)метил)фенокси)манганату та моноядерного комплексу з іншими комплексоутворювачами (рис. 2.82). Будова комплексних сполук підтверджена комплексним використанням фізико-хімічних методів аналізу.

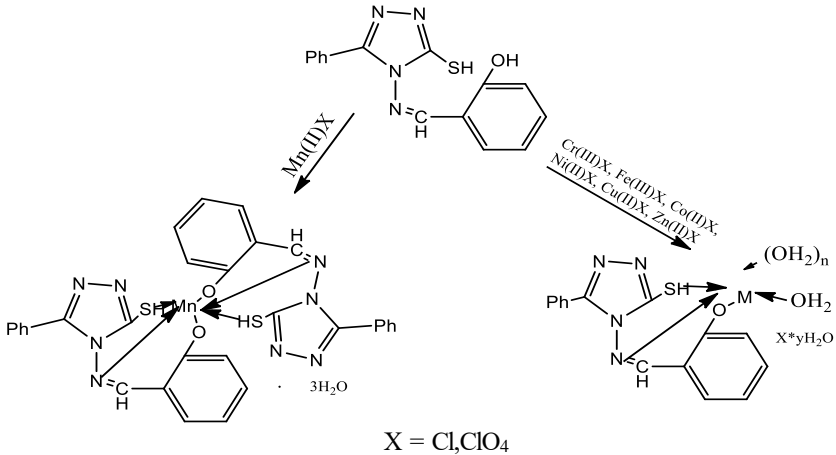


Рис. 2.82. Схема синтезу комплексних сполук з основами Шиффа

Авторами наукової праці [185] виявлено ряд хімічних сполук зі спіновим переходом, що реагують на перехід температурного порогу, комплекси з металами (рутений, родій, паладій) застосовуються в реакції Гекка при гідруванні олефінів, альдегідів, кетонів, кислот еноламідів і нітроароматичних сполук [186], високоенергетичних окислювачів у вибухових композиціях [187]. Цікаві факти описуються дослідниками нових люмінофорів, як компонентів оптично-електронних приладів. У роботі [188] досліджено фактори, що визначають фотолюмінесценцію комплексу цинку з 3-(піридин-2-іл)-5-(2-саліциліденім інофеніл)-1,2,4-триазолом.

Встановлено, що фотолюмінесценція комплексу, що утворюється при цьому (рис. 2.83) в твердому стані залежить від розміру зерен і ступеня кристалічності зразка. Доведено, що агрегація суспензії комплексу у системі ДМСО-вода призводить до значного підвищення інтенсивності люмінесценції.

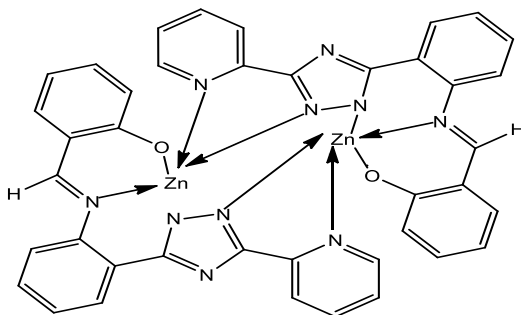
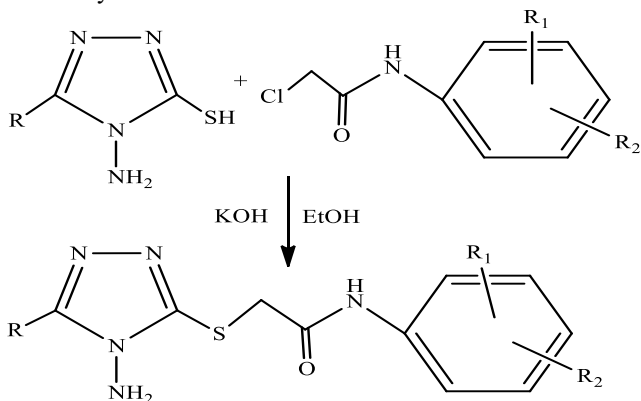


Рис. 2.83. Комплекс цинку з 3-(піридин-2-іл)-5-(2-саліциліденімінофеніл)-1,2,4-триазолом

Вітчизняними та іноземними дослідниками запропоновано методику алкілювання похідних 4-аміно-3-тіо-1,2,4-триазолу хлорацетанілідами [189, 190]. Як вихідні сполуки використовують 4-аміно-5-циклогесил-1,2,4-триазол-3-тіол та 4-аміно-5-(3'-метокси-феніл)-1,2,4-триазол-3-тіол, які розчиняють при нагріванні в етанолі з додаванням еквівалентної кількості калій гідроксиду, після чого додають еквівалент відповідного хлорацетаніліду (рис. 2.84) з високими виходами отримують 4-аміно-5-(R)-1,2,4-триазол-3-ітіоацетаніліди. Структура синтезованих сполук у всіх випадках підтверджена спектральними методами аналізу.



R = циклогесил, метоксифеніл; R₁ = 2-, 3-, 4-Alk, 3-CH₃, 2-, 3-Hal;
R₂ = 2-, 4-Alk, 2-, 3-, 4-Hal;

Рис. 2.84. Схема отримання 4-аміно-5-(R)-1,2,4-триазол-3-ітіоацетанілідів

Іноземні вчені [191] пропонують методику отримання нових біс похідних 4-аміно-1,2,4-Триазолу. До 4-аміно-5-метил-1,2,4-триазол-3-тіону додають еквівалентну кількість спиртово-водного розчину калій гідроксиду та розчиняють. Після розчинення до реакційної суміші по краплям додають спиртовий розчин α,α' -дибром-*m*-ксилолу та нагрівають зі зворотним холодильником протягом 24 годин (рис. 2.85).

Отриманий осад відфільтровують, промивають водою і очищують для аналізу з ДМФА. Структура отриманої сполуки підтверджена спектрально, а також за допомогою елементного аналізу. В подальшому продукт реакції використовують для отримання комплексної сполуки, до складу якої входить паладій.

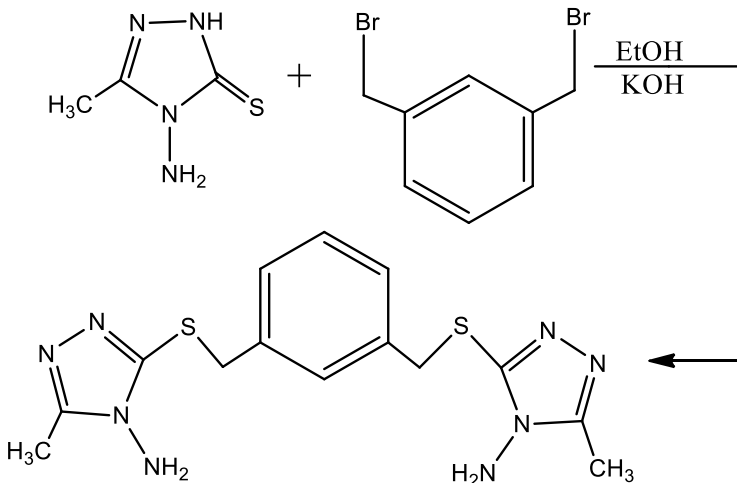
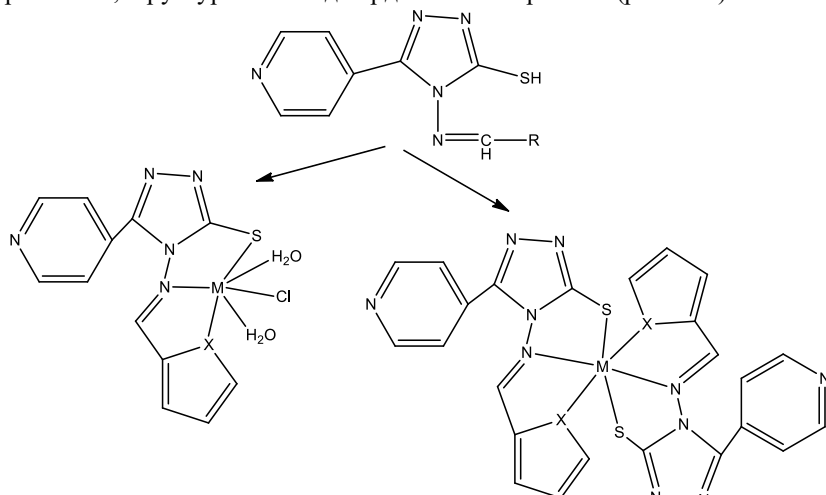


Рис. 2.85. Схема отримання 5,5'-((1,3-фенілбис(метилен))біс(сульфанедил))біс(3-метил-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну)

З літературних джерел відомо, що фрагменти молекул 1,2,4-Триазол-3-тіонів можуть виступати як ліганди, утворюючи координаційні зв'язки із катіонами металів за рахунок сульфгідрильних груп, NH-груп ядра 1,2,4-Триазолу, а також за наявності аміногруп. Тому, варто відзначити реакції комплексоутворення, в яких приймають участь похідні 4-аміно-1,2,4-Триазол-3-тіолів. Так, індійські науковці [192] отримують комплексні сполуки взаємодією солей Co (II), Ni (II) або Cu (II) з 5-(піридин-4-іл)-4-((тіофен-2-ілметилен)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолом та 5-(піридин-4-іл)-4-((фуран-2-ілметилен)аміно)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолом (рис. 2.86). Автори пропонують до нагрітого

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

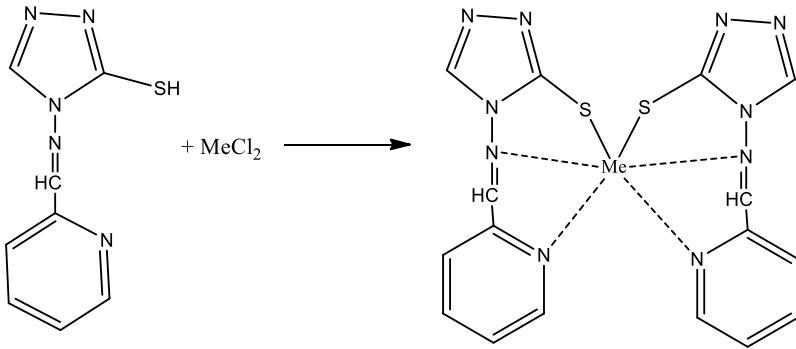
розчину відповідної солі Co (II), Ni (II), Cu (II) в метанолі при перемішуванні магнітною мішалкою додавати по краплям розчин 5-(піридин-4-іл)-4-((тіофен-2-ілметил)аміно)-4Н-1,2,4-Триазол-3-тіолу або 5-(піридин-4-іл)-4-((фуран-2-ілметил)аміно)-4Н-1,2,4-Триазол-3-тіолу попередньо розчинених в метанолі. Після змішування реакційну суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 4 годин, а потім залишають охолоджуватися при кімнатній температурі. Осад, який утворюється, фільтрують, промивають метанолом, дістиловим ефіром і висушують у присутності P_4O_{10} . Отримано нові біологічно активні речовини, структура яких підтверджена спектрально (рис. 2.86).



R = тіофен-2-ілметил, фуран-2-ілметил; X = S, O; M = Co (II), Ni (II), Cu (II)

Рис. 2.86. Отримання комплексних сполук 5-(піридин-4-іл)-4-(R-іламіно)-1,2,4-Триазол-3-тіолів з Co (II), Ni (II) та Cu (II)

Також іноземними дослідниками проведено реакції комплексоутворення за участю 4-(піридин-2-іламіно)-1,2,4-Триазол-3-тіолу та солей Co (II), Ni (II), Cu (II), Mn (II) та Zn (II) [193]. Так, до двох еквівалентів 4-(піридин-2-іламіно)-1,2,4-Триазол-3-тіолу додають один еквівалент відповідної солі металу та кип'яють зі зворотним холодильником в середовищі тетрагідрофурану протягом 3 годин. Отримують кристалічні речовини, які фільтрують у гарячому стані, промивають дістиловим ефіром і висушують у присутності безводного $CaCl_2$ (рис. 2.87).



M = Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II)

Рис. 2.87. Синтез комплексних сполук за участю 4-(піридин-2-іламіно)-1,2,4-Триазол-3-тіолу та іонів Mn (II), Co (II), Ni (II), Cu (II) та Zn (II)

РОЗДІЛ 3.

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Серед різних азаетероциклічних систем азоли загалом і 1,2,4-триазоли зокрема перебувають у центрі глибокого інтересу хіміків-біоорганіків і хіміків-синтетиків, оскільки на основі підходу молекулярної гібридизації було синтезовано кілька нових гібридів із ширшим спектром [194, 195]. Серед азолів триазоли є найбільш стійкими сполуками і важко розщеплюються. 1,2,4-Триазол, що має молекулярну формулу $C_2H_3N_3$, діє як ізостери аміду, складного ефіру та карбонової кислоти. Формально він може бути отриманий з піразолу заміщенням вуглецю в положенні-4 на атом Нітрогену.

1,2,4-Триазоли діють як важливі фармакофори, взаємодіючи з біологічними рецепторами з високою спорідненістю завдяки їх дипольному характеру, здатності до водневих зв'язків, жорсткості та розчинності. Цей мотив є невід'ємною частиною різноманітних препаратів, доступних у клінічній терапії, включаючи протигрибкові (флуконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, равуконазол), протисудомні та снодійні (естазолам, алпразолам), анксиолітики та релаксанти скелетних м'язів (етизолам), протимігренозний (ризатриптан), антиагрегантний (трапідил), антидепресант (тразодон), протипухлинний (анастрозол), інгібітор ароматази (летрозол), противірусний (рибавірин) і протисудомний (лореклезол) (рис. 3.1) [196, 197]. Деякі комерційні фунгіциди для захисту рослин містять триазольну складову, наприклад, протіокназол, тріадімефон, метконазол, пропіконазол, тебуконазол, епоксіконазол, тріадіменол і ципроконазол [198].

Повідомлялося, що 1,2,4-триазоли та їх конденсовані гетероциклічні похідні володіють широким спектром біоактивності, наприклад, нейропротекторною [199], антиоксидантною [200], протималарійною [201], антилейшманіальною [202], антиуреазною [203], противірусні ліки [204, 205], протисудомний [206], антагоністи канабіноїдних рецепторів CB1 [207], інгібітори PDE4A [208] і антагоністи рецепторів, що містять γ -аміномасляну кислоту-A (ГАМК-A) α -2, α -3 і α -5 [209]. Крім того, вони знаходять застосування в юнних рідинах, інгібіторах корозії, агрохімікатах, полімерах, супрамолекулярних і матеріалознавчих науках [210-214].

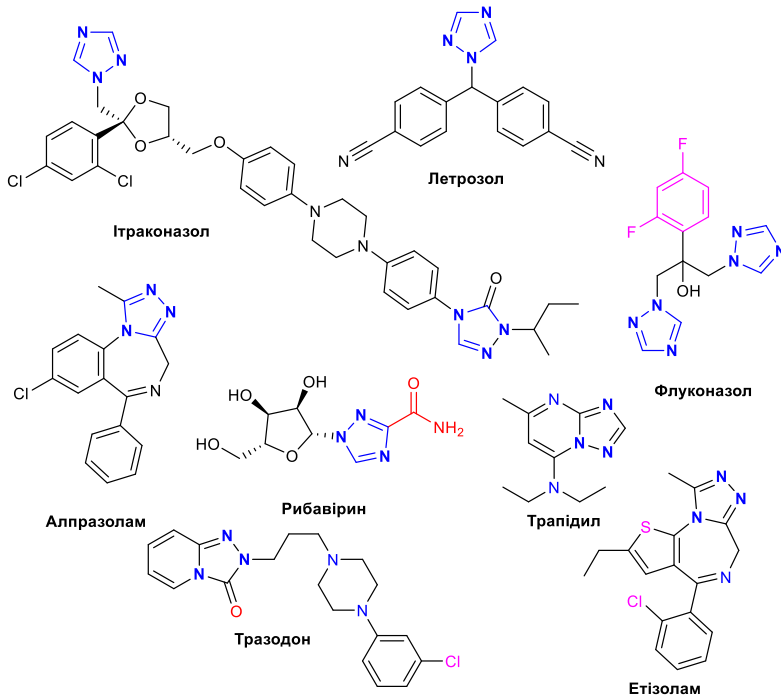


Рис. 3.1. Клінічні препарати, що містять 1,2,4-триазоловий каркас

Зважаючи на зростаючу важливість 1,2,4-триазолів у нових сферах, планується провести комплексний огляд цієї привілейованої структури в медичному профілі, починаючи з 2010-го року.

3.1 Протигрибкові засоби

Поява мультирезистентних патогенів спонукала дослідників до розробки нових триазолів широкого спектру дії, які мають сильний вплив, легкість введення та низьку токсичність для подолання резистентності. Триазолові протигрибкові препарати потужно діють шляхом інгібування активності цитохром Р450-залежного ферменту, ланостерол 14 α -деметилази (CYP51), який є ключовим ферментом у біосинтезі ергостеролу в грибах [215].

Розробка, синтез і протигрибкова активність великої кількості 1-(2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл)-4-заміщені похідні **3.1-3.15**, такі як флуконазол або аналоги вориконазолу

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

або равуконазолу, були розроблені китайською групою (рис. 3.2) [216-228].

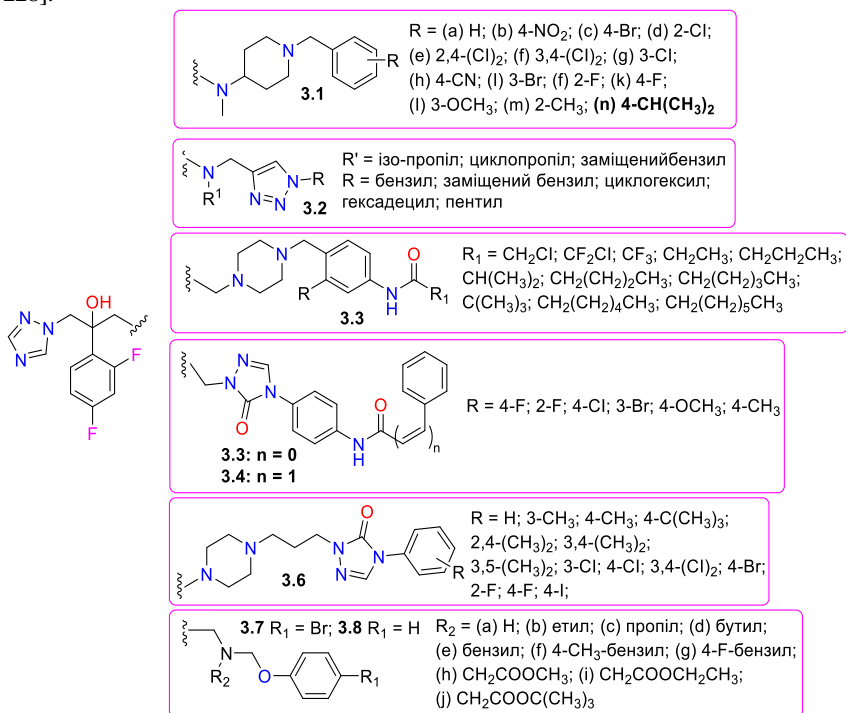


Рис. 3.2. SAR та профілі протигрибкової активності 1-(2-(2,4-дифлуорофеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл)-4-заміщених похідних **3.1-3.8**.

Сполука **3.1n** (MIC₈₀ = 0,0156 мг/мл) проявила в 16 разів більшу протигрибкову активність, ніж флуконазол, проти *Candida albicans* [216]. Докінг-дослідження сполуки **3.2** виявило значення 1,2,3-триазольної групи та заміщеного бензилу як бічних ланцюгів для протигрибкової активності [217, 218]. Сполука **3.3**, що має групу R₁=CF₃, показала широкий протигрибковий спектр зі значеннями MIC₈₀ у діапазоні 0,00097–0,0156 мг/мл проти патогенних для людини грибів (*C. albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton rubrum*, *Fonsecaea compacta* і *Microsporum gypseum*) [219]. Він продемонстрував у 64 рази більшу ефективність, ніж референтні препарати флуконазол і вориконазол, проти *Aspergillus*

fumigatus (MIC₈₀ = 1 мг/мл). Дослідження молекулярного докінгу **3.4** (R = 3-Cl) в активному центрі SACYP51 показали численні молекулярні взаємодії дифторфенільної групи та кінцевого бічного ланцюга триазолону з гідрофобною областю, а також утворення координатного зв'язку триазольного кільця із залізом гемової групи [220]. Подовження бічного ланцюга подвійним зв'язком впливає на просторову орієнтацію сполук **3.5** у цільовому ферменті, що призводить до низької протигрибкової активності.

Сполуки **6** продемонстрували хорошу протигрибкову активність (МК: 0,0625-1 мг/мл) для *C. albicans* [221]. Серед сполук **3.7** і **3.8** аналог **3.7a** (R₁ = Br і R₂ = H) продемонстрував чудову ефективність (МК: 0,0313-1 мг/мл) проти всіх протестованих штамів грибів [222].

Похідні триазолу **3.9** і **3.10** (рис. 3.3), що мають біоізостерну заміну гетероцикл-бензолу, показали чудову протигрибкову активність із покращенням пероральним всмоктуванням. Дослідження SAR показало, що заміщені похідні піперазину **3.10** порівнювалися або переважали відповідні *N*-метилпохідні **3.9**, а гетероциклічні заміни по-різному впливали на активність сполук **3.9** і **3.10** [223]. Значення MIC₈₀ для сполук **3.11a-m** проти *C. albicans* змінювалися в наномольних рівнях (0,009–0,480 нмоль/мл) [224].

Дитіокарбаматні похідні флуконазолу **3.12** виявляють високу активність (МК₈₀: <0,125-2 мг/мл) проти *C. albicans*, *C. neoformans*, *C. parapsilosis* і *Candida glabrata* [225]. SAR показало, що серед сполук **3.13** дві сполуки **3.13e** і **3.13f**, що мають R = 2-Cl і R = 3-Cl відповідно, показали найвищу активність проти *C. albicans* з МК₈₀ 0,0039 мг/мл і були 16-, 64-, 128- і в 2051 разів сильніше, ніж вориконазол, і траконазол, флуконазол і кетоконазол відповідно [226]. Ізоксазол, що містить триазол, аналоги равуконазолу **3.14a-c** показали вищу активність, ніж равуконазол, проти 8 грибкових ізолятів [227]. Ву та ін. синтезували та оцінили аналоги вориконазолу **3.15** із заміщеними амінами або гетероциклами як бічний ланцюг щодо їх протигрибкової активності *in vitro* та *in vivo* проти кількох патогенних для людини грибів [228]. За результатами скринінгу та експерименту з докінгу було виявлено, що сполука, що містить морфолінову частину, демонструє найсильнішу активність щодо інгібування росту десяти грибкових патогенів (МК₈₀ = 0,0156–0,5 мг/мл).

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

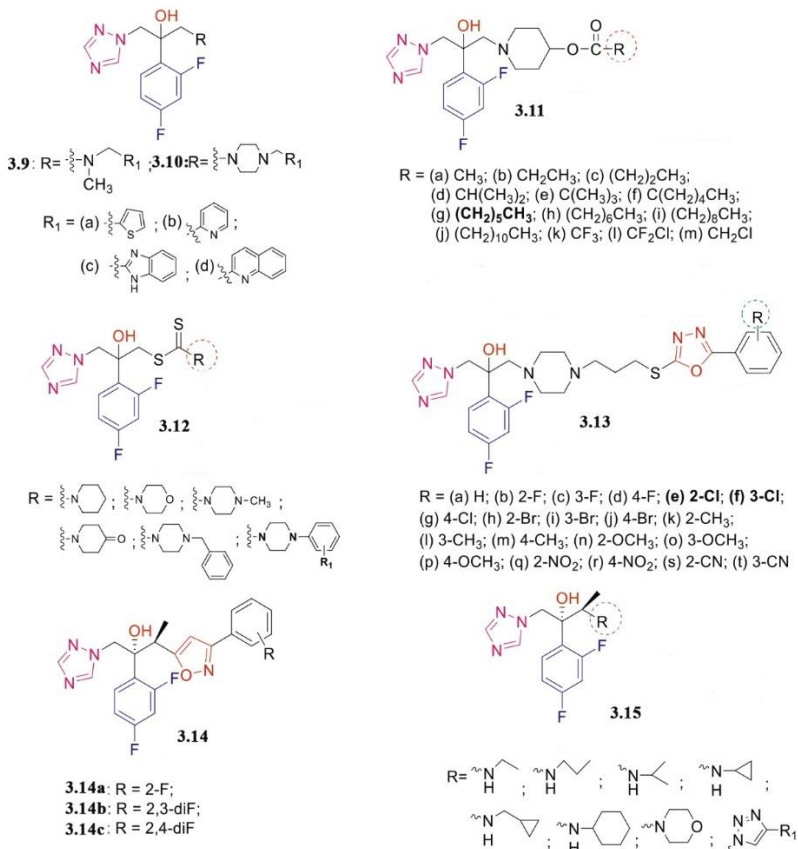


Рис. 3.3. Протигрибкова активність 1-(2-(2,4-дифлуорофеніл)-2-гідрокси-3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)пропіл)-4-зам іщени хпо хідних **3.9-3.8**.

В іншому супутньому дослідженні було синтезовано низку триазольних спиртів із бічним ланцюгом **3.16** 4-(заміщеного-1*H*-ін дол-3-ілметил)піперазинилу та оцінено їх протигрибкову активність проти *C. lbican*, *C. neoformans*, *C. krusei* та *A. fumigatus* від Young Min Na [229]. Дослідження SAR показало, що мультигалогеновані індолні похідні триазолу були в 4 рази активніші проти *C. albicans*, *A. fumigatus* і *C. krusei* (рис. 3.4). Кілька триазолів зі злитими гетероциклічними ядрами були розроблені та синтезовані Cao та ін. [230], серед яких

найпотужніша сполука **3.17** (Рис. 4) продемонструвала чудову активність проти видів *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* та окремих штамів, стійких до флуконазолу. Шреста та ін. [231] синтезував серію алкілованих похідних флуконазолу **3.18**, які демонстрували низьку гемолітичну активність, низьку цитотоксичність і хорошу активність проти штамів *C. albicans*, *Candida* та *Aspergillus*, що не є *albicans* (рис. 3.4).

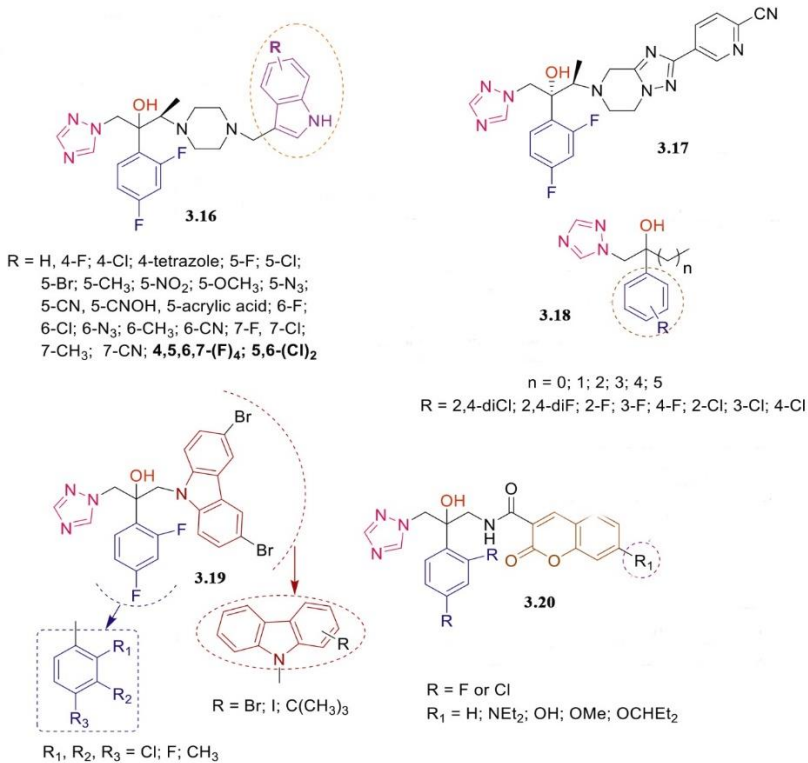


Рис. 3.4. Протигрибкова активність 1-(2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідрокси-3-(1H-1,2,4-тріазол-1-іл)пропіл)-4-заміщених похідних **3.16-3.20**.

Кілька карбазол-тріазолових кон'югатів **3.19** (рис. 3.4) були синтезовані та перевірені на їх протигрибкову активність проти *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* та *A. fumigatus* Zhangetal. [232]. Попереднє механістичне дослідження показало, що найбільш активні сполуки **3.19**, що містить 3,6-дибромкарбазол, може деполаризувати

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

потенціал мембрани грибка та вставлятися в ДНК, щоб виявляти протигрибкову дію. Кумарин-заміщені триазолові протигрибкові препарати **3.20** були перевірені на панель збудників *Candida Eliasetal.* [233] та зображення живих клітин показали, що флуоресцентні триазоли на основі 7-диетиламінокумарину локалізуються в ендоплазматичному ретикулумі клітин грибів (рис. 3.4).

Луо та ін. синтезували серію похідних 1,3,4-тіадіазолу, що містять 1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідиновий фрагмент **3.21** (рис. 3.5) і оцінили їх протигрибкову активність проти *Fusarium oxysporumf.sp. vasinfectum*, *Gibberella sanbinetti*, *Cercospora beticola Sacc.*, *Physalospora piricola* and *Rhizoctonia solani* [234]. Дослідження SAR показали, що сполуки (**3.21d**, **3.21f**, **3.21h**, **3.21i**, **3.21k**, **3.21o**, **3.21t** і **3.21u**), які мають електронноакцепторні групи (Cl, Br, F, NO₂) у положеннях 2 і 4 бензольного кільця, виявляють кращу активність, ніж інші проти *P. piricola*. Серед них сполука **3.21t**, що містить два електронноакцепторних атоми F у положеннях 2 і 4, продемонструвала найкращу активність із 86% інгібування проти *P. piricola*, яке виявилось більшим, ніж карбендазим (74%).

Ряд похідних триазол-оксадіазолу **3.22** (рис. 3.5) був синтезований та оцінений щодо протигрибкової та апоптотичної активності проти *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* та *C. glabrata* Qavusoglu та ін. [235].

Дослідження виявило, що сполука **3.22i** була еквівалентною кетоконазолу проти *C. albicans* і *C. glabrata* та виявляла протигрибковий ефект через апоптотичний шлях. Серед синтезованих хінолінів на основі бензотіазоліл-1,2,4-триазолів **3.23** (рис. 3.5), сполуки **3.23f** і **3.23j** (МІК: 6,25 мг/мл) були вдвічі сильнішими, ніж стандартний флуконазол (МІК: 12,5 мг/мл) проти *C. albicans*, тоді як сполуки **3.23g** і **3.23i** (МІК: 6,25 мг/мл) мали високу дію активності проти *Aspergillusniger* і були еквівалентними флуконазолу (МІК: 6,25 мг/мл) [236].

Lin та ін. повідомили про синтез та протигрибкову активність *in vitro* серії похідних миртеналу, що містять 1,2,4-триазольну частину **24** при 50 мг/мл [237]. Дослідження показало, що більшість сполук продемонстрували підвищену активність, ніж міртенал, що вказує на те, що включення фрагмента 1,2,4-триазол-тіоефіру в молекулу міртеналу сприяло підвищенню протигрибкової активності (рис. 3.5). Деякі з цих сполук показали чудову активність проти *P. piricola* зі швидкістю інгібування 90-98%, порівнянню з комерційним фунгіцидом азоксистробіном 96%.

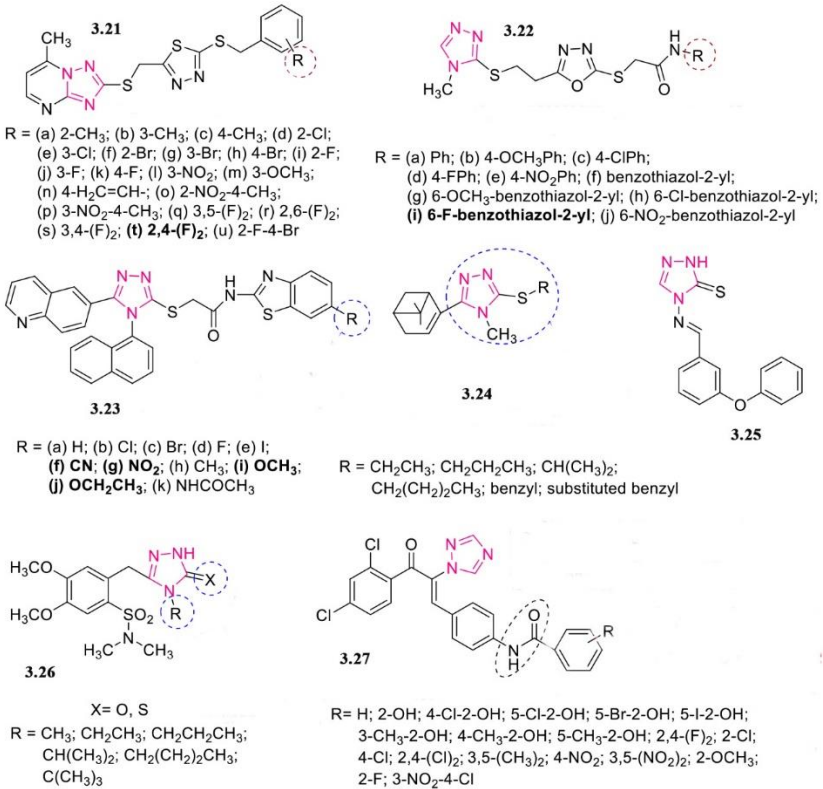


Рис. 3.5. Похідні 1,2,4-триазолу з протигрибковою активністю.

1,2,4-Триазольні основи Шиффа **3.25** ($EC_{50} = 0,0087-0,0309$ г/л) демонструє вищу протигрибкову активність, ніж триадимефон ($EC_{50} = 0,0195-0,0620$ г/л) проти *Gibberllanicotiancola* та *Gibberllasubinetii* (рис. 3.5) [238]. Зумпулакис та ін. повідомили про синтез і протигрибкову активність похідних сульфоамід-1,2,4-триазолу **3.26** (МК: 0,01–0,27 ммоль/мл) проти кількох штамів грибів (рис. 3.5) [239]. З деякими грибами (наприклад, *A. niger*, *Trichodermaviride* та *Aspergillusflavus*) ця активність була в 10-70 разів вищою, ніж комерційні протигрибкові засоби біфоназол і кетоконазол. Ряд амідних похідних 1,2,4-триазолу **3.27** (рис. 3.5), як повідомляється, демонструє помірну або високу протигрибкову активність проти *Gibberellaazeae*, *Fusariumtoxysporum*, *Cytosporamandshurica*, *Pelliculariasasaki* та

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Phytophthora infestans при 50 мг/л [240]. Дослідження SAR виявило значення групи R, як показано на рис. 3.5.

3.2. Антибактеріальні засоби

Більшість синтезованих гібридів клінафлоксацину та триазолу **3.28** (МІК: 0,25-2 мг/мл), наділених хорошою антибактеріальною та протигрибковою активністю, були порівняними або більш потужними, ніж референтні препарати хлорамfenікол, клінафлоксацин і флуконазол [241]. Дослідження SAR показали, що сполука **3.28g** з 2,4-дифтором у фенільному кільці показала найпотужнішу антимікробну ефективність (МІК: 0,25-1 мг/мл), зокрема проти метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) серед протестованих сполук, як показано на рис. 3.6.

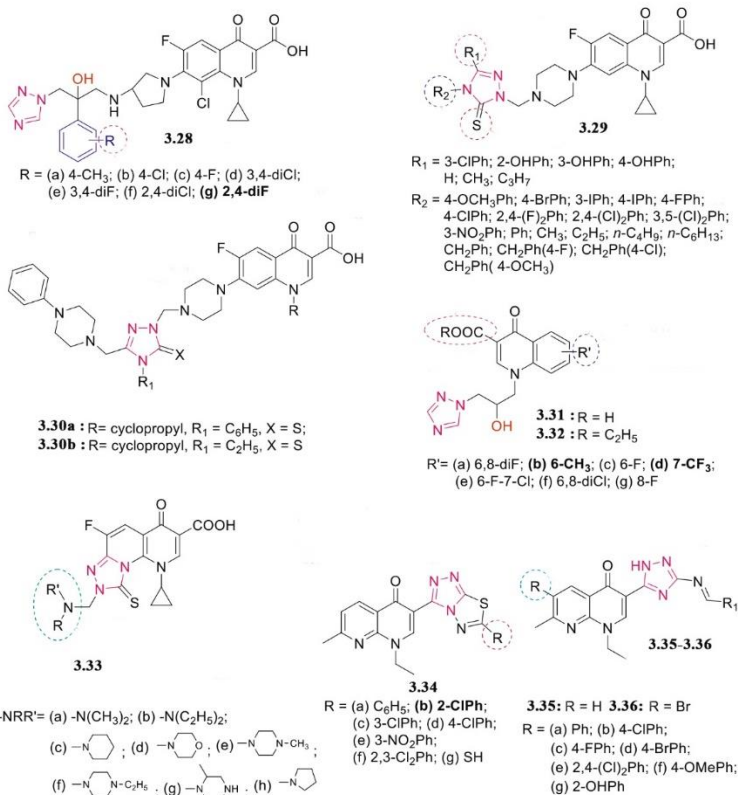


Рис. 3.6. 1,2,4-Триазол-хінолонові гібриди з антибактеріальною дією

Більшість гібридів ципрофлоксацин-1,2,4-триазол-5(4*H*)-тіону **3.29** (МІК: 0,046–3,11 мМ) були протестовані проти панелі патогенів і виявили вищу ефективність проти MRSA, ніж еталонний ванкоміцин (МІК: 0,68 мМ) і ципрофлоксацин (МІК: 2,96 мМ) [242, 243]. SAR аналіз гібридів **3.29** (рис. 3.6) розкрив, що фенільні групи в положенні С-3 відіграють вирішальну роль у прояві високої активності та електронодонорних груп, зокрема –ОН у фенільному кільці сприяють активності; тоді як заміщена фенільна група в положенні *N*-4 фрагмента 1,2,4-триазол-5(4*H*)-тіону не була істотною для активності; довжина алкільного ланцюга в положенні *N*-4 впливала на активність, а довший алкільний ланцюг значно знижував активність.

Мермер та ін. синтезували хінолонтриазолові гібриди **3.30** (рис. 3.6) і оцінили їхню антибактеріальну активність, інгібіторну дію на ДНК-гіразу та топоізомеразу IV [244]. Серед них сполуки **3.30a** і **3.30b** показали найвищу антибактеріальну активність (МІК: 0,125–8 мг/мл) проти *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* та *Acinetobacter haemolyticus*.

Два набори хінолонових триазолів **3.31** і **3.32** (рис. 3.6) були перевірені на антимікробну активність проти панелі бактеріальних і грибкових штамів, у яких **3.31d**, що має трифторметильну групу у фенільному кільці (МІК: 1–8 мг/мл), демонстрував ширший спектр біоактивності проти всіх бактеріальних штамів (*Micrococcus luteus*, MRSA, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Shigella dysenteriae* та *Eberthella typhosa*), ніж норфлоксацин і хлороміцин. Сполука **3.31b** продемонструвала відмінну протигрибкову дію проти *A. flavus*, *C. albicans* і *B. yeast* (МІК: 0,5, 2 і 4 мг/мл відповідно) порівняно з флуконазолом (МІК: 256, 1 і 16 мг/мл відповідно) [245].

Конденсовані з триазолом флуорохінолони **3.33** з функціональним фрагментом основи Манніху в положенні С-8 (рис. 3.6) виявляє значну антибактеріальну активність [246]. Налідиксова кислота на основі 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]похідних тіадіазолу **3.34** оцінювали на їх антимікробну активність проти двох грамположитивних бактерій (*S. aureus* і *Bacillus subtilis*), трьох грамнегативних бактерій (*P. aeruginosa*, *E. coli* і *K. pneumoniae*) і двох грибів (*A. niger* і *F. oxysporum*) [247]. Дослідження SAR показало, що сполука **3.34b** з МІК 16 мг/мл має такі ж антибактеріальні властивості, як і стрептоміцин (МІК: 2–15 мг/мл) проти всіх досліджуваних мікроорганізмів, тоді як **3.34e** з нітро та феніл-групою негативно впливало на активність (рис. 3.6).

Антимікробна активність гібридів 1,2,4-триазол-нафтиридинону **3.35** і **3.36** як структурних сурогатів налідиксової кислоти (рис. 3.6)

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

проти резистентних штамів грампозитивних, грамнегативних та *Mycobacterium phlei* показало, що гібриди **3.35a**, **3.35f**, **3.35g**, **3.36a** та **3.36d** (МІК: 3,68–5,30 мМ/мл) показали значну селективність проти *B. subtilis*, який був стійким до налідиксової кислоти [248]. Подальші дослідження показали, що сполуки **3.35c** і **3.36d** (IC₅₀: 3,67 і 3,21 мг/мл відповідно) викликали більш потужну інгібіторну активність проти ДНК-гірази *E. coli*.

Пракаш та ін. синтезували дигідроіндено та індено[1,2-е][1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин (**3.37** і **3.38**) (рис. 3.7) і профілювали їхню антибактеріальну активність проти *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* та *P. aeruginosa* та протигрибкову активність проти двох штамів грибів, а саме *A. niger* та *A. flavus* [249]. Сполуки **3.37g**, **3.37i** та **3.37k** показали найсильніший інгібуючий ефект (МІК: 2-32 мг/мл) на досліджувані бактерії. Крім того, сполуки **3.37a-l** володіли більш сильною антибактеріальною активністю, ніж сполуки **3.38a-l**.

1,2,4-Триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазини **3.39** (Рис. 3.7) були перевірені на антибактеріальну активність проти штамів бактерій *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *Bacillus cereus* Sumangala et al. [250]. Серед протестованих сполук **39c** і **39h** (МІК: 3,125 мг/мл) показали чудову антибактеріальну активність проти *E. coli* та *P. aeruginosa* відповідно. 1,2,4-Триазоло[3,4-b][1,3,4]похідні тіадіазину **3.40** (рис. 3.7) при концентрації 100 мг/мл виявляє помірну або хорошу антибактеріальну активність проти чотирьох патогенних для людини бактерій (*E. coli*, *K. pneumonia*, *S. dysenteriae* і *Shigella flexnei*) [251]. Серед них сполука **3.40d** із зоною інгібування, більшою за стандартний неоміцин і рівною стрептоміцину, продемонструвала потенційну інгібіторну активність проти всіх бактерій.

Похідні тіосечовини **3.41** з триазолопіримідиновим ядром (рис. 3.7) продемонстрували помірну або високу антимікробну активність проти різних бактерій, таких як *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* та *E. coli*, а також грибів, таких як *A. fumigatus*, *Geotrichum candidum*, *C. albicans* та *Syncephalastrum racemosum* [252]. 1,2,4-Триазоло[1,5-a]піримідини, що містять фрагмент тіоєфіру хіназоліну **3.42** (рис. 3.7) володіли значною активністю проти досліджуваних фітопатогенних бактерій, серед яких сполука **3.42a** виявилася найактивнішою і була в 12 разів сильнішою проти *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* зі значенням EC₅₀ 7,2 мг/мл, ніж бісмертіазол (EC₅₀: 89,8 мг/мл) [253].

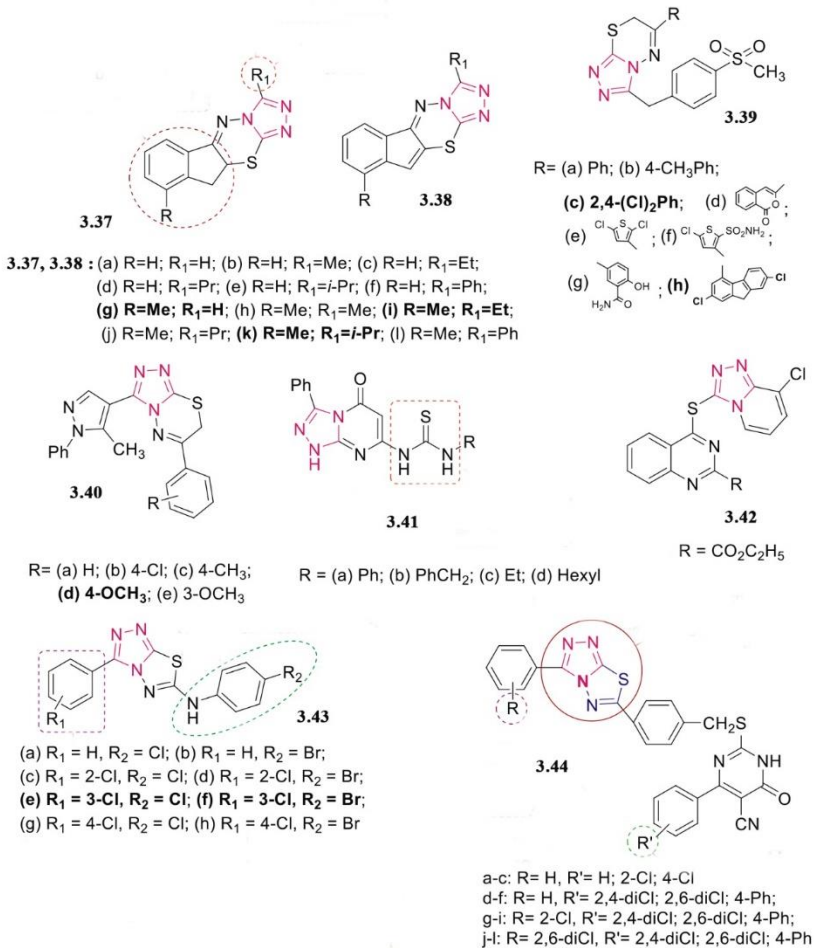


Рис. 3.7. Антибактеріальна активність конденсованих похідних 1,2,4-триазолу

In vitro антибактеріальна активність 1,2,4-триазоло[3,4-*b*] [1,3,4]гіадіазоли **3.43a-h** (рис. 3.7) показали високу активність щодо грампозитивних бактерій як чутливих, так і резистентних до ліків, яка була в 16 разів більшою, ніж ампіцилін [254]. Похідні тіоурацилу, що містять триазоло-гіадіазольний фрагмент **3.44a-l** (рис. 3.7) продемонстрували хорошу або потужну активність проти *Vacillus*

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

amyloliquefaciens, *S. aureus* і *B. subtilis* [255]. Цікаво, що синтезована сполука **3.44d** проявила інгібіторну активність проти SecA АТФази.

Барбучану та ін. повідомили про синтез та антибактеріальну активність меркапто-1,2,4-триазолів, що містять дифенілсульфон **3.45**, проти *S. aureus*, *B. cereus*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* та *P. aeruginosa* [256]. Серед них одна зі сполук, що містить бромдифенілсульфонову частину в положенні-3 та 3,4,5-триметоксифенільний фрагмент при атомі азоту *N*-4 триазольного кільця, продемонструвала найсильнішу дію проти *B. cereus* (МІК: 8 мг/мл) (рис. 3.8).

Ряд основ Шиффа 1,2,4-триазолу **3.46-47** (рис. 3.8) були синтезовані Mange та ін. і оцінені *in vitro* щодо антимікробного потенціалу проти бактерій (*S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* та *P. aeruginosa*) та грибків (*C. albicans*) [257]. Усі синтезовані сполуки **3.46-3.47** (МІК: 3,125 мг/мл) були еквівалентними стандартному препарату цефтріаксон проти *S. aureus*, тоді як сполуки **3.46a** і **3.3.47d** були більш потужними (МІК: 3,125 мг/мл), ніж цефтріаксон, проти *C. albicans*.

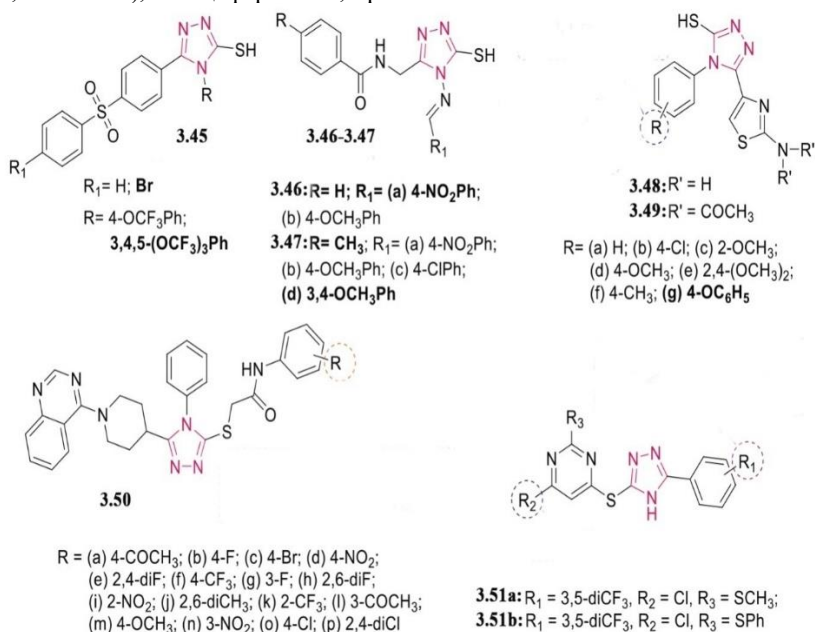


Рис. 3.8. Меркапто/тіон/тіозаміщені похідні 1,2,4-триазолу з антибактеріальною активністю.

Серія 5-(2-аміноіазол-4-іл)-4-заміщених феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів **3.48** і **3.49** (рис. 3.8) були синтезовані та оцінені щодо їх антибактеріальної активності проти *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli* та *P. aeruginosa* [258]. SAR вказує на те, що сполука **3.48g**, яка має феноксігрупу в пара-положенні фенільного кільця, демонструє антибактеріальну активність широкого спектру (МІК: 0,5-1 мМ), яку можна порівняти з гентаміцином і ципрофлоксацином.

Янг і Бао синтезували похідні 1,2,4-триазолу **3.50**, що містять хіназолініліпеперидиніловий фрагмент і *N*-(заміщений феніл) ацетамідний блок (рис. 3.8) і оцінив їхню антимікробну активність [259]. Сполуки **3.50e**, **3.50g**, **3.50i**, **3.50l** та **3.50n** (EC₅₀: 34,5-47,5 мг/мл) мали кращу бактерицидну активність, ніж контрольний бісмертіазол (85,6 мг/мл) проти фітопатогенної бактерії *X.oryzae pv. oryzae*. Дослідження SAR представило значення сильно електроноакцепторних замісників (таких як 2,4-ди-*F*, 3-*F*, 3-*NO*₂, 3-*COCH*₃, 2-*NO*₂, 2-*CF*₃ і 4-*COCH*₃) та їх позиції щодо бензольного кільця для посилення антибактеріальної активності. 1,2,4-триазол-піримідинові гібриди **3.51a** і **3.51b** (МІК: 1,8-4,7 мМ, рис. 3.8) продемонстрував чудову активність проти *S. aureus* та *E. coli* [260]. Крім того, сполука **3.51a** (МІК: 0,75 мг/мл) і **3.51b** (МІК: 0,43 мг/мл) виявилися в 1600 разів ефективнішими, ніж більшість клінічно використовуваних антибіотиків проти штаму *MRSA*.

1,2,4-Триазоли **3.52** і **3.53** на основі кумарину (рис. 3.9) були перевірені на антибактеріальну активність *in vitro* проти чотирьох грампозитивних (*S.aureus*, *MRSA*, *B. subtilis* і *M. luteus*) і чотирьох грамнегативних бактерій (*E. coli*, *Proteusvulgaris*, *Salmonellatyphi* і *S. dysenteriae*) та протигрибкову активність проти *C. albicans*, *Saccharomycescerevisiae* і *A. fumigatus* за Шві Жау [261]. Було припущено, що включення триазолу в кумарин посилює активність. SAR триазолів кумарину **3.52a-c** і **3.53a-c** (МІК: 1-32 мг/мл) показав, що сполуки з алкілним замісником як спейсером були більш активними, ніж аналоги з ароматичним спейсером **3.52d** і **3.53d** (МІК: 32-64 мг/мл). Крім того, біс-триазоли **3.53** показали кращу антимікробну активність, ніж моно-триазоли **3.52**.

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

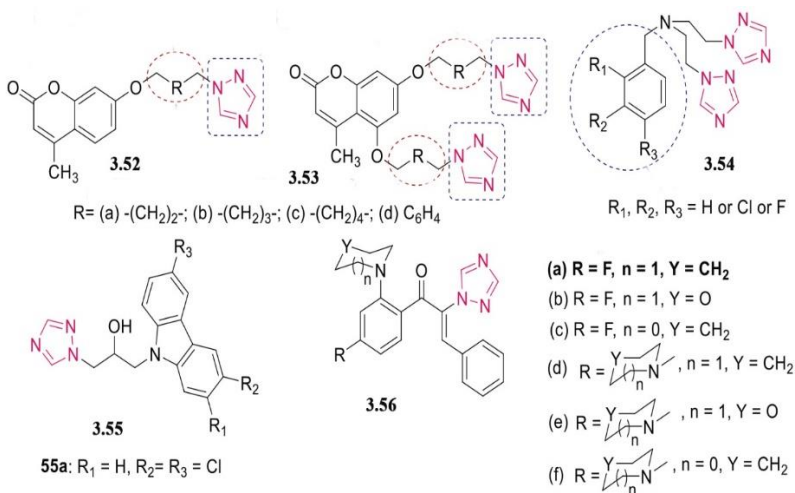


Рис. 3.9. Похідні 1,2,4-триазолів **3.52-3.56** з антибактеріальною активністю

Антимікробна оцінка похідних біс-1,2,4-триазолу **3.54** показала, що похідне триазолу з 3,4-дихлорбензильною групою демонструє більш потужну антибактеріальну активність проти *B. proteus* (МІК: 0,5 мг/мл), ніж стандартні препарати норфлоксацин і хлорамфенікол [262]. Дослідження SAR показало, що дигалогенбензилкові групи більш корисні для підвищення антибактеріальної та протигрибкової ефективності порівняно з моногалогенбензилковими (рис. 3.9).

Серія карбазолтриазолів із ізопропаноловим містком **3.55** (рис. 3.9) були оцінені щодо їх антибактеріальної активності проти *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli* [263]. Серед них сполука **3.55a** (рис. 3.9) продемонстрував найвищу ефективність проти *E. faecalis* (МІК: 2 мг/мл), що могло бути наслідком інтеркаляції в ДНК. Серед а-триазолілхалконів **3.56** сполука **3.56a** виявилася багатообіцяючим кандидатом, який продемонстрував чудову активність (МІК: 4 мг/мл) проти *MRSA* та *M. luteus*, ніж хлороміцин (рис. 3.9) [264].

3.3. Протиракові засоби

Протипухлинні хімотерапевтичні засоби можуть мати різноманітні механізми дії, такі як зупинка клітинного циклу, інгібітори ферментів, модулятори тубуліну, інгібітори ангіогенезу, інтеркалятори ДНК і зв'язувачі канавок, регулятори транскрипції та гени тощо. [265]. Велика

кількість хімічних речовин, що мають мотиви 1,2,4-триазолу, виявилися багатообіцяючими протираковими агентами, такими як ворозол, летрозол і анастрозол.

3.3.1. Інгібітори ферментів

Інгібітори кінazi. Кінazi – це клас ферментів, які каталізують активацію багатьох білків шляхом фосфорилювання переважно амінокислот серину, треоніну або тирозину. Дерегуляція кіназ може призвести до зростання раку. Інгібітори кінazi досліджуються як протипухлинні агенти завдяки їх специфічній дії. Родина P1M-кіназ (P1M-1, P1M-2 і P1M-3), клас серин/треонінкінazi, є ключовими молекулярними мішенями для розробки селективних інгібіторів, що мають терапевтичний потенціал при лікуванні раку.

Мартмез-Гонсалес та ін. повідомили про синтез ряду нових похідних триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілхіноліну **3.57** (рис. 3.10) як інгібітори P1M [266]. Провідні методи оптимізації ідентифікували сполуку **3.57q** як селективний інгібітор P1M-1/3 (IC₅₀: 7 нМ/70 нМ) і антипроліферативний агент проти кількох ліній пухлинних клітин зі значеннями GI₅₀= 1,48-25,4 мМ.

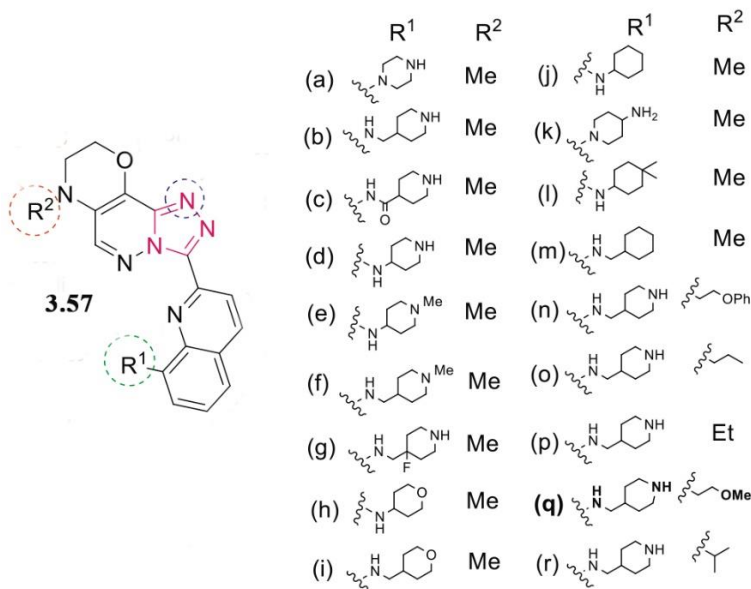


Рис. 3.10. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори P1M.

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Хан та ін. повідомили про синтез та антипроліферативну оцінку серії гідразид-гідразонів, що містять 1,2,4-триазол **3.58** (рис. 3.11), отримані з (S)-напроксену [267]. Сполука **3.58a** показала найкращу активність зі значеннями IC₅₀: 26,0, 34,5 і 48,8 мМ проти клітинних ліній раку простати PC-3, DU-145 і LNCaP відповідно. Дослідження молекулярного докінгу **3.58a** на метіонінамінопептидазі-2 людини показали Н-зв'язки та взаємодії галогенів (рис. 3.11). Молекулярний механізм протипухлинного потенціалу **3.58a** в PC-3 клітин виявляється шляхом зниження EGFR, фосфорилювання Akt і фосфорилювання PI3K.

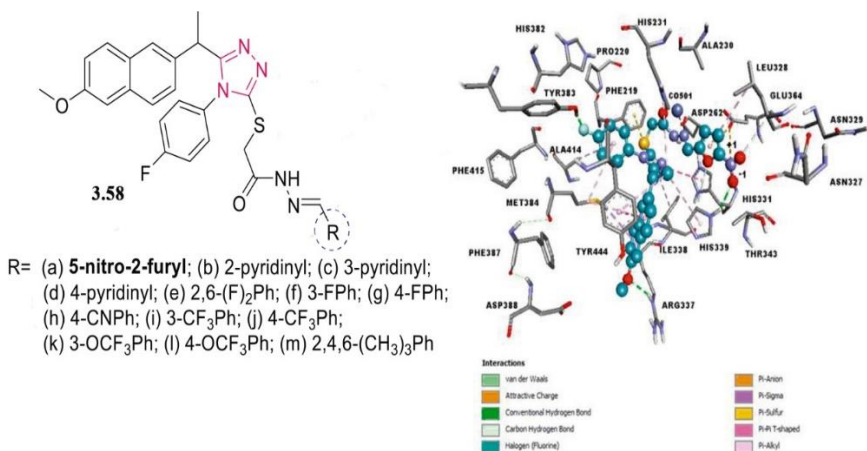


Рис. 3.11. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори РЕФР. 3D взаємодії сполуки **3.58** з амінокислотними залишками в каталітичному каналі ферменту MetAP2.

Батран та ін. повідомили про інгібіторну активність пентациклічних кумаринилтриазолопіримідинових похідних **3.59a-c** VEGFR-2 та p38a MAPK (рис. 3.12) поряд з антипроліферативною активністю [268]. Серед них було задокументовано, що сполука **3.59a** демонструє найпотужнішу інгібіторну активність проти VEGFR-2 (94% інгібування при 117 нг/мл) і протиракову активність проти ракових клітин MCF-7 зі значенням IC₅₀ 7,9 мг/мл, ніж тамоксифен (IC₅₀: 8,38). мг/мл). Докінг-дослідження показали, що сполука **3.59a** зв'язується з активним центром VEGFR-2 через Н-зв'язки, арен-катион і гідрофобні взаємодії.

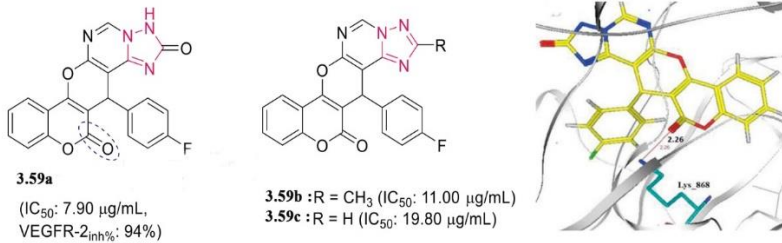


Рис. 3.12. Похідні триазолу як інгібітори VEGFR. Прогнозований спосіб зв'язування сполуки **3.59a** в активному центрі VEGFR-2, який демонструє Н-зв'язок між групою С=О та Lys868.

Цинь та ін. повідомляли про синтез похідних 2-(4-(2-(диметиламіно)етил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридину **3.60** і **3.61** (рис. 3.13) поряд із протипухлинною активністю [269]. Сполука **3.60g** продемонструвала вищу цитотоксичність проти клітин МKN-45, H460 і HT-29 зі значеннями IC₅₀: 51, 72 і 130 нМ відповідно, які були в 45,5, 30,4 і 27,8 разів сильнішими, ніж сорафеніб, проти цих клітинних ліній. Дослідження SAR показало, що диметиламіноетильна група була важливою для високої активності.

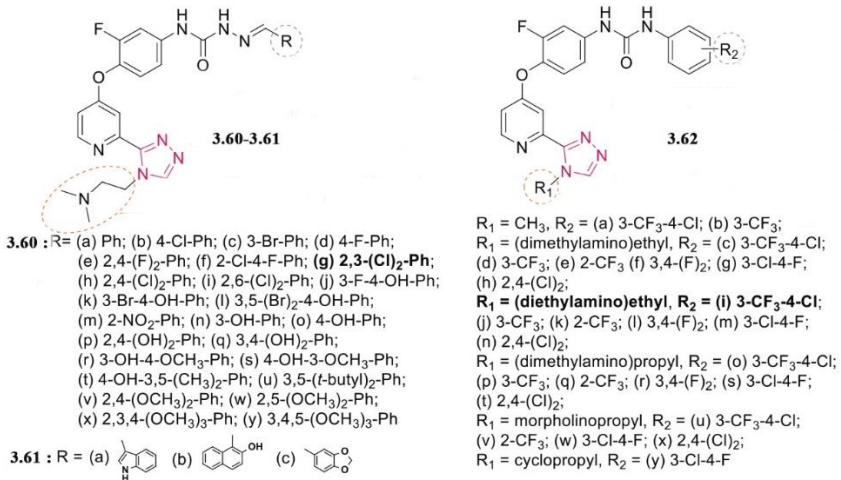


Рис. 3.13. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори тирозинкіназ.

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

В іншому дослідженні серія похідних діарили сечовини, що містять триазольну частину **3.62** (рис. 3.13) оцінювали на протипухлинну активність [270]. Найпотужніша сполука **3.62i** продемонструвала значне інгібування (>80%) тирозинкіназ, включаючи c-Kit, RET і FLT3, і антипроліферативну активність проти ракових клітин HT-29, H460 і MDA-MB-231 зі значеннями IC₅₀ : 0,90, 0,85 і 1,54 мМ відповідно. Він був більш потужним, ніж еталонний сорафеніб (IC₅₀: 2,25–3,37 мМ), а також істотно індукував апоптоз клітин HT-29.

Лю та ін. синтезували 41 сполуку, що містить 1,2,4-триазолоновий фрагмент **3.63** (рис. 3.14) і вивчали їх цитотоксичну активність [271]. Вибрані сполуки **3.63a-k** показали чудову інгібіторну активність проти c-Met кінази (IC₅₀: 1,57–31,52 нМ). Сполука **3.63g** показала помірну селективність (306,03 раза) до кінази VEGFR-2 і значну цитотоксичність проти клітинних ліній HT-29, H460, A549 і MKN-45 зі значеннями IC₅₀: 0,08 мМ, 0,14 мМ, 0,11 мМ і 0,031 мМ відповідно. Протипухлинна активність **3.63** була в 1,1–2,3 рази вищою, ніж форетиніб. Дослідження SAR показали, що введення електроноакцепторних груп на кінцеві фенільні кільця посилює протипухлинну активність.

Сю та ін. синтезували нову похідну [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразину **3.64** (рис. 3.14), який був потужним антипроліферативним засобом (IC₅₀: 1,30 мМ для Vewo, 1,45 мМ для HL-60 і 2,24 мМ для MCF-7) і інгібував c-Met кіназу (IC₅₀: 11,77 мМ) [272]. Док-аналіз раціоналізував зв'язування сполуки **3.64** до c-Met кінази через три взаємодії водневих зв'язків.

Egile та ін. повідомляли про похідне триазолопіридазину **3.65** (рис. 3.14), який сильно інгібував кіназну активність ферменту MET дикого типу зі значенням IC₅₀= 4,2 нмоль/л, а також мутантів домену кінази H1094Y, Y1235D, M1250T, L1195V і D1228H зі значеннями IC₅₀ : 0,22, 1,7, 6,5, 65, та 81 нмоль/л відповідно [273]. Він також пригнічував ріст пухлини в MET-ампліфікованій моделі ксенотрансплантата, аутофосфорилування AXL і клітинну проліферацію лінії клітин KM12 із надмірною експресією TPM-NTRK1 зі значеннями IC₅₀= 110 і 1400 нмоль/л відповідно.

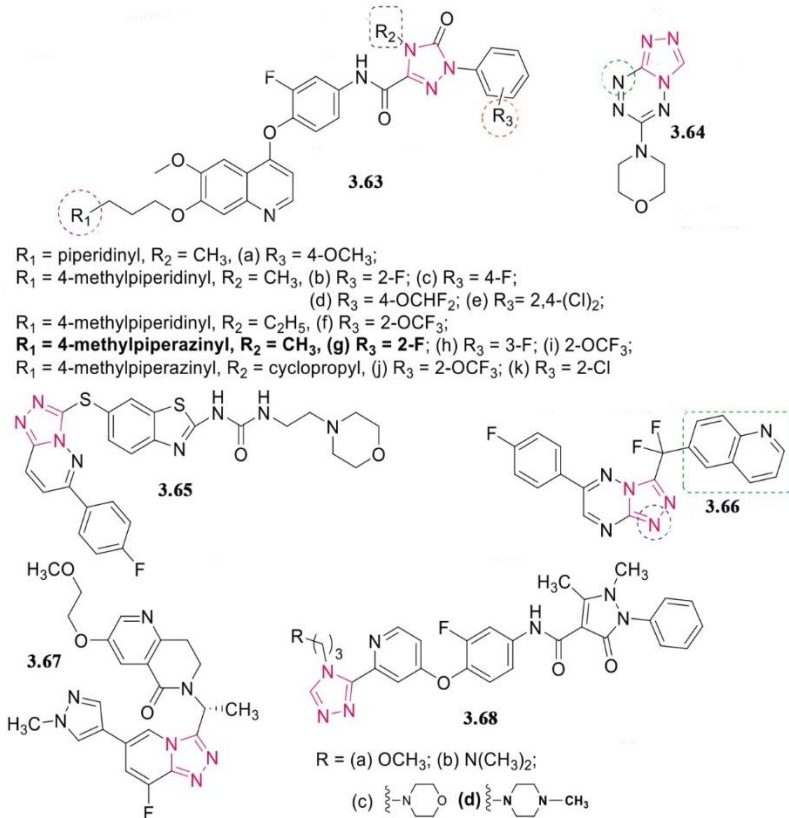


Рис. 3.14. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори с-MET кінazi

Жан та ін. синтезували серію CH_2 -/ CF_2 -зв'язаних похідних триазолотриазинів, серед яких сполука **3.66** (рис. 3.14) демонструє найпотужнішу інгібіцію зі значенням $\text{IC}_{50} = 0,24$ нМ проти с-Met кінazi та зі значенням $\text{IC}_{50} = 0,85$ нМ проти лінії ракових клітин EBC-1 [274]. Крім того, сполука **66** показала чудову ефективність *in vivo* з 97,1% інгібування росту пухлини на моделі ксенотрансплантата мишей EBC-1 у дозі 25 мг/кг. Рентгенівська кристалографія виявила, що сполука **66** зв'язується в місці зв'язування АТФ с-Met з U-формою.

Сполуку **3.67** (AMG 337) (рис. 3.14) визначено як селективний інгібітор с-Met кінazi (IC_{50} : 1 нМ), який продемонстрував чудовий профіль селективності для 402 кінaz і тривале інгібування

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

фосфорилування MET у фармакодинамічній моделі печінки миші [275]. Крім того, AMG 337 у дозах 3 і 10 мг/кг продемонстрував >90% інгібування росту пухлини в моделі ксенотрансплантата NIH-3T3/TPR-Met.

Гу та ін. синтезували ряд похідних 2-заміщених-4-(2-фторфенокси)піридину **3.68** (рис. 3.14), що містить фрагменти піразолону та триазолу як подвійні інгібітори с-Met/VEGFR-2 [276]. Сполука **3.68d** показала найбільш потужне інгібування зі значеннями IC₅₀ 0,11 мМ і 0,19 мМ для с-Met і VEGFR-2 відповідно. Синтезовано різні похідні 8-флуоротриазолопіридинів/триазоло[4,3-*b*]піридазину як інгібітори активності с-Met [277,278].

Інгібітори тимідинфосфорилази. Шахзад та ін. синтезували ряд аналогів 3-меркапто-1,2,4-триазолу **3.69** та 3-меркапто-1,2,4-триазолкарбонових кислот **3.70** (рис. 3.15) як інгібітори тимідинфосфорилази (TP) [279]. Сполуки **3.70b-g** виявили хороший інгібуючий потенціал з IC₅₀ в діапазоні 43,86–163,43 мМ, а ангіогенний потенціал сполуки **3.70c** був виявлений за допомогою аналізу алантоїсної мембрани курчати (CAM).

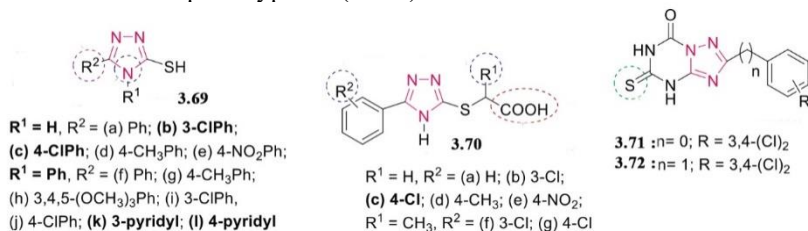


Рис. 3.15. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори тимідинфосфорилази.

Різні синтезовані 1,2,4-триазоло[1,5-*a*][1,3,5]похідні триазину були оцінені щодо їх інгібуючої дії на TP [280]. Сполуки **3.71** (IC₅₀: 10,84 мМ) і **3.72** (IC₅₀: 2,95 мМ) (рис. 3.15) виявили найбільш перспективну активність як інгібітори TP змішаного типу.

Інгібітори топоізомерази. Eissa та ін. синтезували два набори триазолохіноксалінів **3.73** і **3.74** (рис. 3.16) і вивчали їх цитотоксичну активність проти ліній ракових клітин HepG2, Hep-2 і Saso-2 [281]. Найбільш багатообіцяюча сполука **3.73d** істотно індукувала апоптоз у клітинах HepG2 шляхом зниження рівня Bcl-2 і призупинення клітинного циклу G2/M. Результати також показали, що сполуки **3.73d** і **3.73e** виявляють потужну інгібіторну активність щодо топоізомерази II (IC₅₀: 0,97 і 1,10 мМ відповідно).

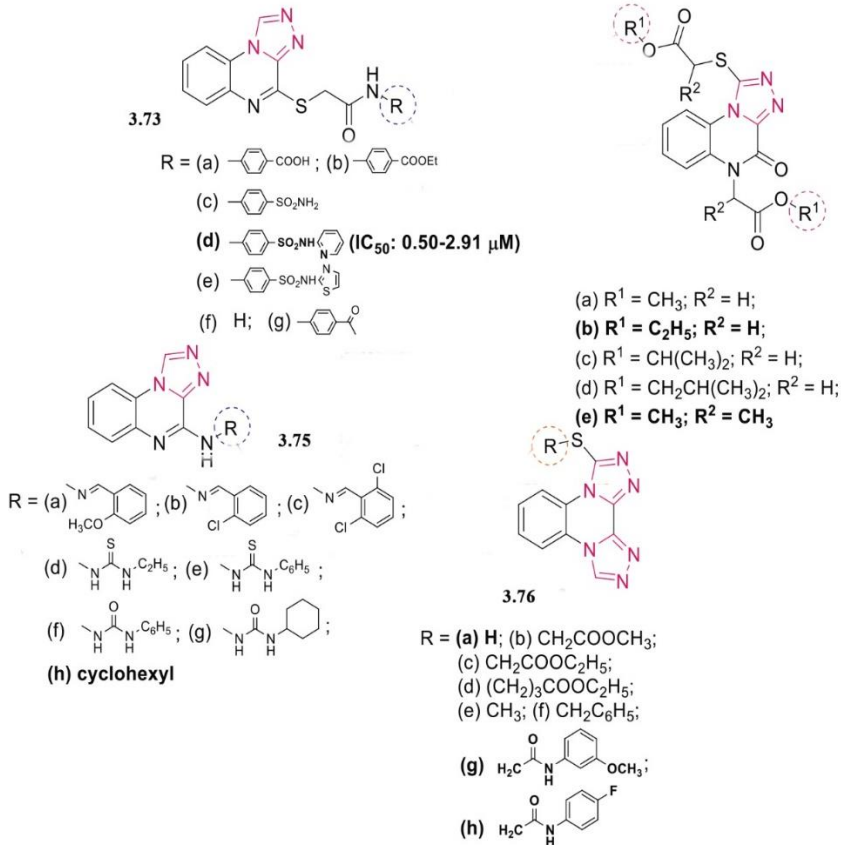


Рис. 3.16. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори топоізомерази.

Ібрагім та ін. синтезували новий ряд похідних 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]хіноксаліну **3.75** та біс-1,2,4-триазоло[4,3-*a*:3',4'-*c*]похідних хіноксаліну **3.76** (рис. 3.16) і оцінили їхню інгібуючу дію на топоізомеразу II і цитотоксичну дію проти НерG2, Нер-2 і Сасо-2 [282]. SAR показало, що біс-1,2,4-триазоло[4,3-*a*:3',4'-*c*]хіноксалінові похідні **3.76a**, **3.76g** і **3.76h** покращують активність, ніж 1,2,4-Триазоло[4,3-*a*] похідні хіноксаліну **3.75**. Сполуки **3.75f-h**, **3.76a**, **3.76g** і **3.76h** показали хорошу інгібіторну активність щодо топоізомерази-II (IC₅₀: 0,68-1,22 мМ) і значно індукували інтеркаляцію ДНК. Обробка клітин Сасо-2 **3.76g** викликала апоптоз і призвела до зупинки клітинного циклу G2/M.

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Інгібітори метіонінамінопептидази II типу. Хоу та ін. синтезовано похідні 1,2,4-триазолу, що містять 1,4-бензодіоксановий фрагмент **3.77** (рис. 3.17) і оцінили їх інгібіторну активність метіонінамінопептидази типу II (MetAP2) у ферментному аналізі [283]. Під час біологічного дослідження протестованих сполук було виявлено, що більшість сполук виявляють потужний інгібуючий ефект MetAP2, а **3.77k** найбільш ефективно пригнічує ріст клітин HepG2 і MetAP2.



- (a) $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$; (b) $R_1 = NO_2$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$
(c) $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = NO_2$; (d) $R_1 = R_2 = R_4 = H$ $R_3 = NO_2$
(e) $R_1 = Cl$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$; (f) $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = Cl$
(g) $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = Cl$; (h) $R_1 = R_3 = R_4 = H$; $R_2 = OCH_3$
(i) $R_1 = CH_3$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$; (j) $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = CH_3$
(k) $R_1 = F$; $R_2 = R_3 = R_4 = H$ (IC_{50} : HepG2= 0.81 μM , MetAP2= 0.93 μM); (l) $R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = F$

Рис. 3.17. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори метіонінамінопептидази II типу.

Інгібітори ЦОГ. Суї та ін. досліджували гібриди діарил-1,2,4-Триазол-кавової кислоти як подвійні інгібітори COX-2/5-LOX для терапії раку [284]. Протираковий SAR гібридів **3.78** (рис. 3.18) показали, що амідні похідні **3.78e-g** з вищою активністю інгібування ЦОГ-2 були менш потужними (IC_{50} : 16,37–26,14 мМ), ніж складноєфірні похідні (**3.78d**, IC_{50} : 9,52–11,16 мМ) проти A549, Saso-2, PC-3 і лінії ракових клітин V16eF10. Введення електроноакцепторних груп у параположення *N*-1 фенільного кільця (R_1) покращило антипроліферативну активність. Найпотужніша сполука **3.78j** (IC_{50} : 6,78–9,05 мМ) також продемонструвала значне пригнічення росту пухлини *in vivo*. Попередні дослідження механізму показали, що гібрид **3.78d** призупиняє клітинний цикл у фазі G2 та індукує апоптоз у клітинах A549 залежно від дози.

Серія некарбонних аналогів напроксену, що містять триазолове кільце **3.79-3.81** (рис. 3.18), була синтезована El-Husseiny та ін., серед яких похідні арилідену **3.81b-c** виявляли потужну протипухлинну активність проти клітинних ліній MCF-7, MDA-231, HeLa та HCT-116, з IC_{50} у діапазоні 4,83-12,07 мМ [285]. Сполука **81c** також продемонструвала найпотужнішу інгібіторну активність щодо ЦОГ-2 зі значенням $IC_{50} = 0,40$ мМ і значенням індексу селективності (SI) >62,50 і продемонструвала сильну взаємодію в місці зв'язування ЦОГ-2.

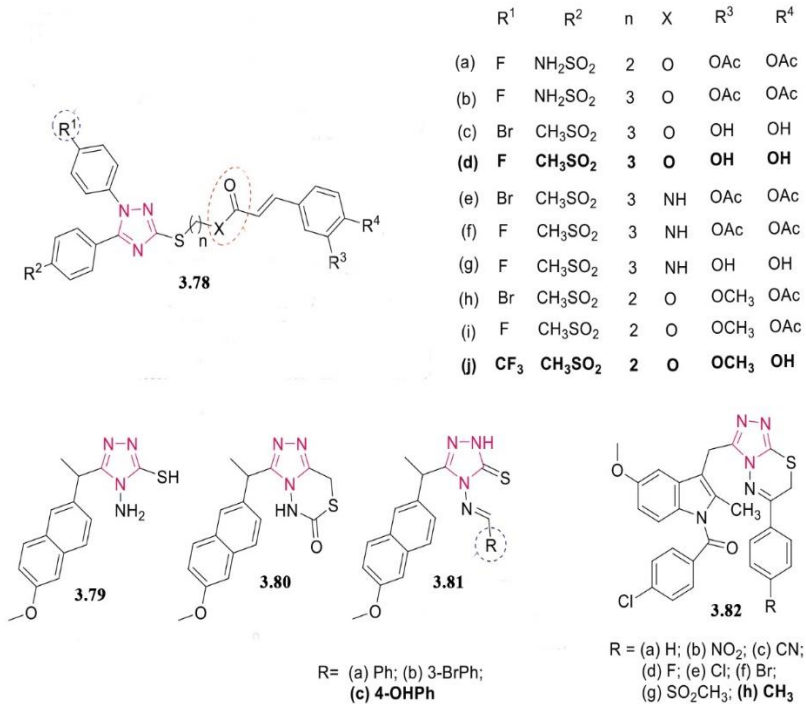


Рис. 3.18. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори ЦОГ-2.

Север та ін. вивчав цитотоксичну дію 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]похідні тіадіазину **3.82** (рис. 3.18) проти лінії клітин гліоми людини T98 [286]. Дослідження показало, що найпотужніша сполука **82h** демонструє залежну від дози протипухлинну дію через інгібування рівнів мРНК ЦОГ-2 і подібну схему зв'язування, як індометацин, в активному центрі ферменту ЦОГ-2.

Інгібітори карбоангідрази. SitaRam та ін. синтезував серію нових бензолсульфонамідів, що містять 1,2,4-триазолові каркаси **3.83-3.85** (рис. 3.19) і вивчили їх інгібіторну активність проти чотирьох ізомерів α-класу карбоангідраз (CAs, EC 4.2.1.1), що включає hCAs I і II (цитозольні, повсюдні ізоферменти) і hCAs IX і XII (трансмембранні, пухлиноасоційовані ізоферменти) [287].

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

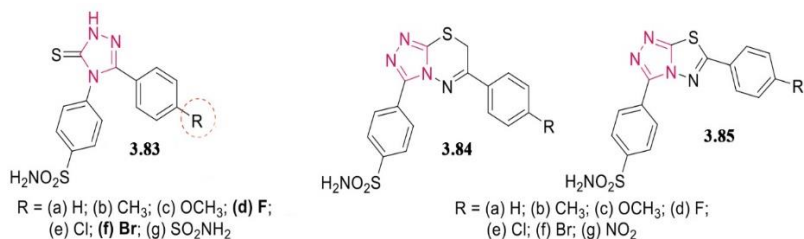


Рис. 3.19. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори карбоангідази.

Сполуки **3.83d**, **3.83f** і **3.84f** продемонстрували відмінний інгібувальний потенціал проти всіх чотирьох ізоферментів hCA I, II, IX і XII зі значеннями K_i в діапазоні 2,8-170 нМ, 1,3-132 нМ і 3-89 нМ, відповідно, навіть краще, ніж стандартний препарат ацетазоламід (K_i: 5,7-250 нМ).

Інгібітори ароматази. Пісня та ін. синтезовано похідні 4-N-нітрофенільзамішених аміно-4H-1,2,4-триазолу **3.86** (рис. 3.20) як інгібітори ароматази [288]. Дослідження SAR показало, що сполуки, які містять заміщену бензильну групу на аміні, мають покращену інгібіторну активність ароматази. Сполука **3.86g** була найбільш активною з IC₅₀ = 9,02 нМ.

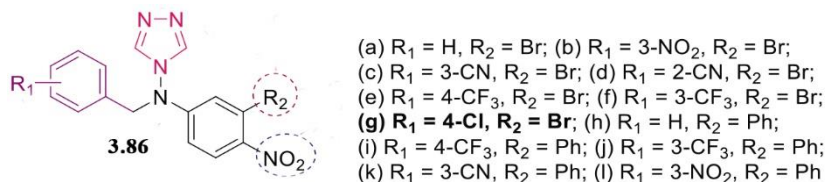


Рис. 3.20. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори ароматази.

Лізін-специфічні інгібітори гістондеметилази 1 (LSD1/KDM1A). Wang та ін. розроблено та синтезовано похідні піразоло[1,5-a]піримідину як потужні інгібітори LSD1/KDM1A [289]. Сполуки **3.87a-c** і **3.88a-b** (рис. 3.21) вибірково інгібували ріст клітин A549 з IC₅₀ в діапазоні 3,23–10,58 мМ. Сполуки **3.87d** і **3.87e** були дуже потужними інгібіторами LSD1 (IC₅₀: 0,154 і 1,19 мМ відповідно). Крім того, сполука **3.87d** істотно пригнічувала міграцію клітин A549 і PC-9 залежно від концентрації. Після цієї роботи Wangetal. розроблені нові інгібітори LSD1 **3.89** (рис. 3.21). З серії сполука **3.89a**, що має селективність порівняно з MAO-A/B, оборотно інгібувала LSD1 (IC₅₀: 1,72 мМ) і

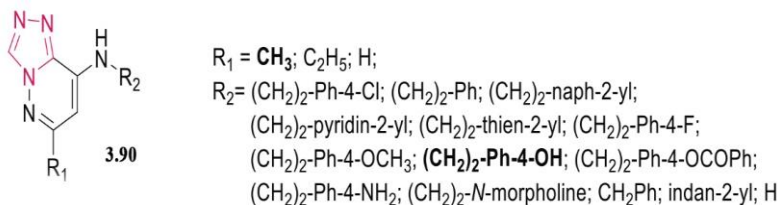


Рис. 3.22. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори TNKS.

3.3.2. Регулятори транскрипції та регулятори генів

Протеїн 4, що містить бромодомен (BRD4), транскрипційний та епігенетичний регулятор, розпізнає ацетиловані залишки лізину в гістонах і став ключовою мішенню для лікування раку. Ряд 4,5-дигідро-[1,2,4]триазоло[4,3-f]птеридину похідні **3.91** (рис. 3.23) були розроблені та синтезовані як інгібітори BRD4 [292], серед яких найпотужніша сполука **3.91r** виявила антипроліферативну активність проти MV4; 11 (біфенотипічний В мієломоноцитарний лейкоз) з $\text{IC}_{50} = 1,53 \text{ мМ}$ через індукцію апоптозу шляхом зниження регуляції c-Мус.

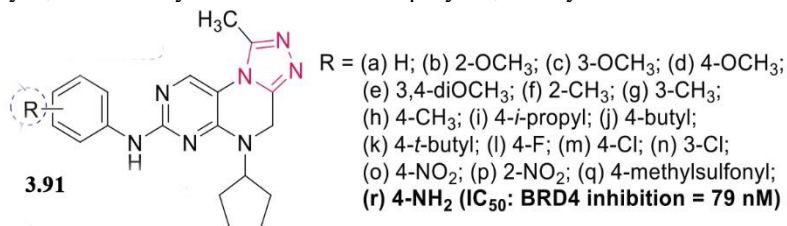


Рис. 3.23. Похідні 1,2,4-триазолу як інгібітори BRD4

3.3.3. Модулятори тубуліну

Тубулін і мікротрубочки є основними молекулярними мішенями для хіміотерапії раку, які відіграють фундаментальну роль у мітозі та поділі клітин. Саяз-Кальво та ін. повідомили про антимітотичний ефект 1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинів **3.92** проти клітин карциноми легенів A549 [293]. Було виявлено, що сполуки діють як агенти стабілізації мікротрубочок барвінку, які опосередковують поздовжні контакти тубуліну і на які не впливає надмірна експресія *p*-глікопротеїну. Зв'язування сполуки **3.92a** з сайтом вінбластину є близьким до зв'язаного нуклеотиду GDP субодиниці β 1-тубуліну, як показано на рис. 3.24.

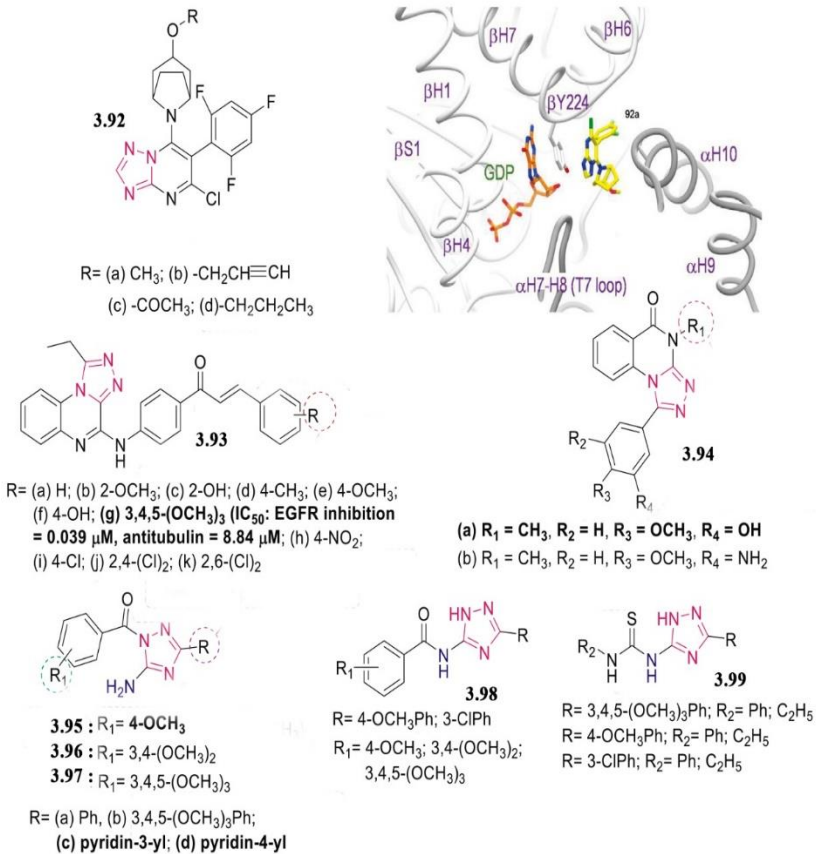


Рис. 3.24. Похідні 1,2,4-триазолу **3.92-3.99** як інгібітори полімеризації тубуліну.

Alswah та ін. розробили та синтезували нові похідні халкону, що містять триазоло[4,3-а]хіноксаліновий фрагмент **3.93** (рис. 3.24) як антипроліферативні агенти з подвійною інгібіторною дією на кіназу EGFR і ефекти полімеризації тубуліну [294]. Сполука **3.93g** була найбільш активною проти клітинних ліній MCF-7, HCT-116 і HerG2 зі значенням IC₅₀: 1,65, 3,61 і 8,58 мМ відповідно. Молекулярний док-

аналіз **3.93g** продемонстрував різноманітні взаємодії в кишені зв'язування колхіцину тубуліну. Триазолохіназоліон **3.94a** (рис. 3.24) показали потенційну інгібіторну активність до полімеризації тубуліну (IC_{50} : 0,15 мМ) і продемонстрували цитотоксичну активність проти ракових клітинних ліній людини, включаючи HL-60(TB), NCIeH522, MDA-MD-435 і OVCAR-3 зі значеннями GI_{50} в наномолярному діапазоні [295]. Дослідження молекулярного докінгу показали, що *N*-метильована амідна група в сполуці **3.94a** може утворювати гідрофобний контакт з Leu248, який відповідає за його потужну антитубулінову активність.

Ель-Шеріф та ін. синтезували нові 1,2,4-триазолові каркаси **3.95-99** (рис. 3.24) і більшість досліджених сполук показали помітну антипроліферативну дію проти панелі ліній ракових клітин зі значеннями $IC_{50} < 2,0$ мМ [296]. Дослідження SAR показали, що сполуки **3.95-3.97**, які містять вільну групу NH_2 у триазольному кільці, були більш ефективними, ніж сполуки **3.98** і **3.99**, у яких 5-аміногрупа була заміщена *N*-ацилом та ізотіоціанатом відповідно. Механістичне дослідження ферментів кінази тубуліну, EGFR і BRAFV600E показало, що дві сполуки **3.95c** і **3.95d** мають здатність сильно інгібувати тублін (957 і 872 відповідно), EGFR (IC_{50} : 3,6 і 4,6 мМ відповідно) і BRAFV600E (IC_{50} : 1,9) і 1,8 мМ відповідно).

Ян та ін. синтезували триазолітіоацетаміди, що містять 3,4,5-триметоксифенільний фрагмент **3.100** (рис. 3.25) і десять вибраних сполук були оцінені як інгібітори полімеризації тубуліну [297]. Сполуки **3.100c** і **3.100f** показали найбільш багатообіцяючу протиракову активність проти клітинних ліній MCF-7, HeLa і HT-29 з IC_{50} в діапазоні 0,05-26,83 мМ. Дослідження SAR показали, що заміщення *N*-4 і *N*-заміщеного ацетамідного фрагмента в 3-положенні 1,2,4-триазольного кільця відіграє значну роль у ефективності. Сполука **3.100f** може індукувати значну зупинку клітинного циклу на фазі G2/M у клітинних лініях HeLa та мати антитубулінову активність зі значенням $IC_{50} = 5,9$ мМ.

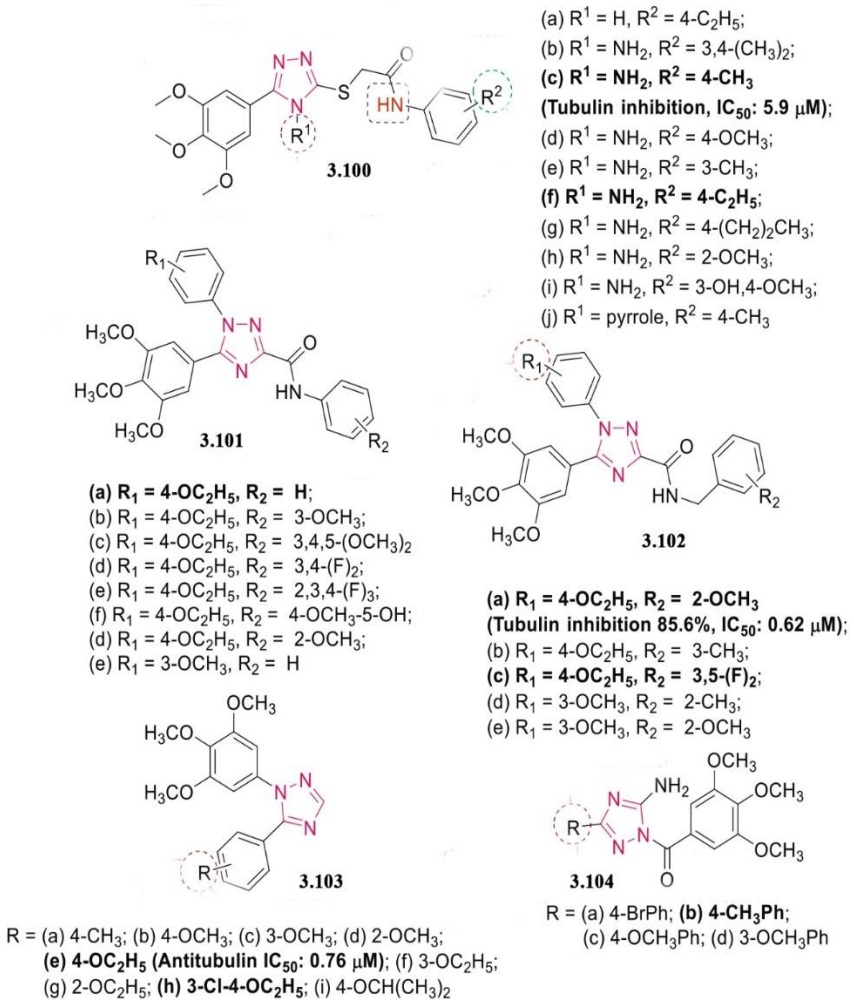


Рис. 3.25. Похідні 1,2,4-триазолу **3.100-3.104** як інгібітори полімеризації тубуліну

Мустафа та ін. синтезували нові аналоги комбретастатинуА4, що містять 1,2,4-триазол **3.101-3.102** (рис. 3.25) та оцінювали їх протиракову активність проти різних видів раку, включаючи лейкемію,

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

рак легенів, товстої кишки, ЦНС, меланому, рак яєчників, нирок, простати та молочної залози [298]. Сполуки **3.101a**, **3.102a** і **3.102c** показали найбільш багатообіцяючу протиракову активність, а сполука **3.102c** призупинила клітинний цикл у фазі G2/M у клітинах HepG2. Вибрані сполуки **3.101a**, **3.101b**, **3.101e**, **3.102a** і **3.102c** також показали *in vitro* інгібторну активність до полімеризації тубуліну, проявляючи майже таку саму властивість зв'язування з тубуліном, як CA-4.

Романьолі та ін. синтезували ряд регіоізомерних похідних 1,5-діарил-1,2,4-триазолу **3.103** (рис. 3.25) [299]. Серед них сполуки **3.103e** (IC₅₀: 5-100 нМ) і **3.103h** (IC₅₀: 3-20 нМ) мають найвищу антипроліферативну активність проти шести ліній пухлинних клітин, а саме HeLa, A549, HL-60, Jurkat, K562 і MCF-7. Дослідження SAR виявило значення структури замісників у фенольному кільці в 5-положенні 1,2,4-триазольного кільця для інгібування полімеризації тубуліну та антипроліферативної активності. Сполуки **3.103e** та **3.103h** індукували зупинку фази G2/M у клітинах Jurkat та індукували апоптоз шляхом активації каспази-3 та зниження регуляції Bcl-2.

1-(3',4',5'-Триметоксibenзоїл)-5-аміно-1,2,4-триазолу **3.104** були оцінені щодо їх протипухлинної дії проти п'яти ліній ракових клітин людини, Jurkat, RS4; 11, HeLa, HT29 і MCF-7 [300]. Дослідження SAR виявило вплив різних замісників та їх положення на фенольному кільці на антипроліферативну активність. Тільки чотири сполуки **3.104a-d** (рис. 3.25) виявляють потужну антипроліферативну дію (IC₅₀ < 1 мМ) проти вибраних ракових клітин. Сполуки **3.104b** і **3.104c** діють як більш потужні інгібітори полімеризації тубуліну зі значенням IC₅₀: 0,66 мМ і 0,97 мМ відповідно, ніж CA-4 (IC₅₀: 1,2 мМ).

3.3.4. Антипроліферативні засоби

Wang та ін. синтезували ряд [1,2,4]триазоло[1,5-а]-піридиніпіридинів **3.105-3.106** (рис. 3.26) і вивчали їх протиракову дію проти трьох ліній ракових клітин людини – HCT-116, U-87 MG і MCF-7 [301].

Серед протестованих серій сполука **3.105d** (IC₅₀: 0,84-1,82 мМ) і **3.106d** (IC₅₀: 0,82-1,77 мМ) виявили потенційну активність і могли інгібувати шлях PI3K/AKT/mTOR. Сполука **3.105d** також продемонструвала інгібуючу дію *in vivo* на ріст пухлини у мишей із моделлю саркоми S-180.

Сю та ін. проведено тривимірну кількісну структурно-активну залежність (3D-QSAR) на [1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5] похідні тетразину з протипухлинною активністю проти клітини MCF-7 [302].

Результати CoMFA (q_2 : 0,716, r_2 : 0,985) і CoMSIA (q_2 : 0,723, r_2 : 0,976) створили моделі з хорошими прогнозними можливостями. Сполуки **3.107** і **3.108** (рис. 3.26) показали значну ефективність проти клітин MCF-7, Vewo та HL-60 зі значеннями IC_{50} у 0,63–13,12 мМ.

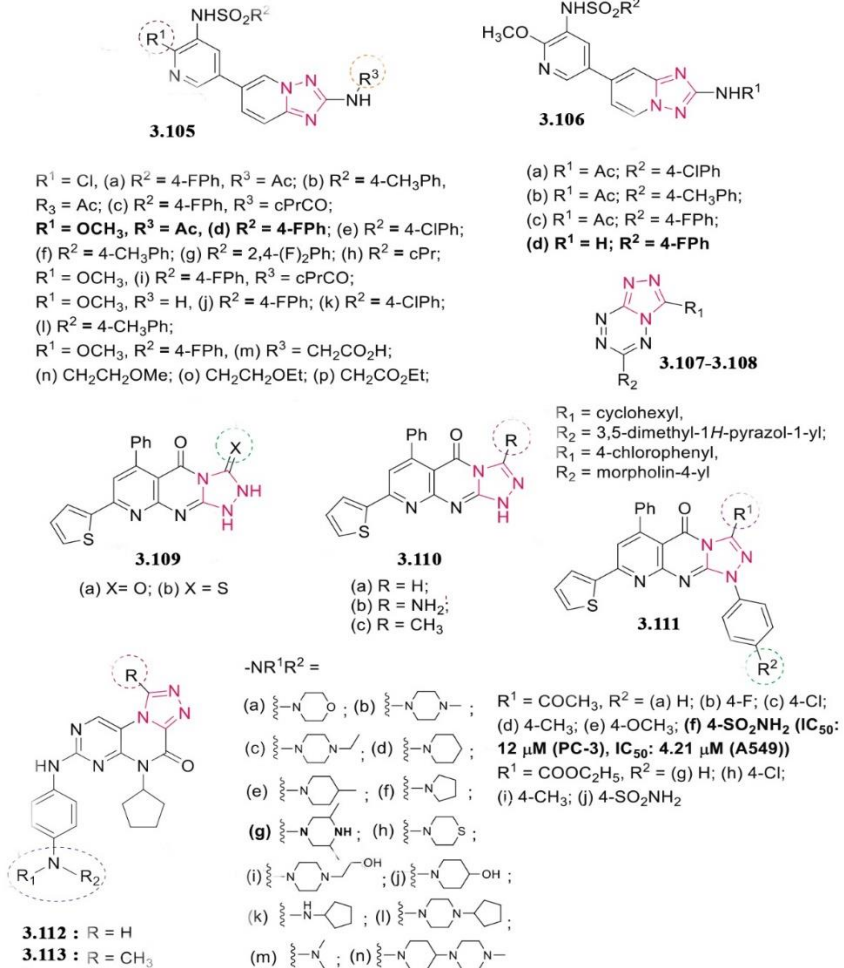


Рис. 3.26. Конденсовані похідні 1,2,4-триазолу **3.105-3.113** як протипухлинні засоби

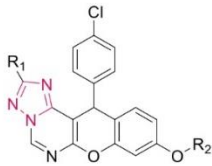
Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Фарес та ін. синтезували ряд піридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-a]піримідини **3.109-3.111** (рис. 3.26) і досліджували їх антипроліферативну активність *in vitro* проти клітинних ліній PC-3 і A549 за допомогою колориметричного аналізу сульфо-родаміну В (SRB) [303]. SAR дослідження 3-заміщених похідних **3.109-3.110** виявили, що ліпофільна група (тіотаметил) у положенні С-3 1,2,4-триазольного кільця значно знижує протипухлинну активність. Серед 1,3-дизаміщених триазолопохідних **3.111** сполуки **3.111a**, **3.111c**, **3.111d** і **3.111f** з ацетильним фрагментом у 3-положенні 1,2,4-триазольного кільця були більш ефективними, ніж відповідні аналоги **3.111g-j**, що мають 3-етилкарбоксилатний фрагмент і введення сульфоамідної групи на N-1 фенільному кільці підвищувало активність. Механістичне дослідження показало, що сполука **3.111f** продемонструвала хороший профіль як індуктора апоптозу через залежний від caspase-3 шлях і зупинила клітинний цикл у фазі G1 у ліній клітин PC-3.

Серія нових 7-аміно-[1,2,4]триазоло[4,3-f]похідні птеридинону **3.112-3.113** були розроблені, синтезовані та оцінені щодо їх протипухлинної активності(рис. 3.26) [304]. SAR показало, що наявність різних гідрофільних аміногруп у фенільному кільці в положенні С-7 мала значний вплив на ефективність. З цих 28 сполук сполука **3.113g** з 2,6-диметилпіперазином виявила найпотужнішу антипроліферативну активність проти клітинних ліній A549, PC-3, HCT116, MCF-7 і MDA-MB-231 зі значеннями IC₅₀ : 0,16 мМ, 0,30 мМ, 0,51 мМ, 0,30 мМ і 0,70 мМ відповідно.

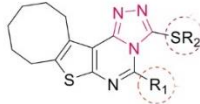
Молекулярний докінг і ферментативні дослідження продемонстрували, що сполука **3.113g** пригнічує PLK1 (86,4%) і ріст ракових клітин шляхом індукції значного зниження потенціалу мітохондріальної мембрани, що призводить до апоптозу та зупинки фази G1 клітин A549.

Kandeel та ін. синтезували сполуки **3.114**, що містять як хроменові, так і триазолопіримідинові фрагменти (рис. 3.27) і оцінили їх цитотоксичну активність (IC₅₀: 0,007–0,039 мМ) проти лінії клітин MCF-7 [305].



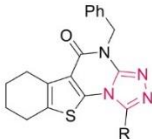
3.114

- (a) $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$; (b) $R_1, R_2 = CH_3$;
 (c) $R_1 = COOEt$, $R_2 = C_2H_5$; (d) $R_1 = CH_2CN$, $R_2 = CH_3$;
 (e) $R_1 = CH_2CN$, $R_2 = C_2H_5$; (f) $R_1 = (CH_2)_3Cl$, $R_2 = C_2H_5$;
 (g) $R_1 = 4-OCH_3Ph$, $R_2 = CH_3$; (h) $R_1 = 4-OCH_3Ph$, $R_2 = C_2H_5$



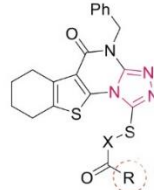
3.115

- (a) $R_1 = 3\text{-pyridyl}$, $R_2 = C_2H_5$;
 (b) $R_1 = 1\text{-naphthyl}$, $R_2 = C_2H_5$;
 (c) $R_1 = 3\text{-pyridyl}$, $R_2 = CH_2Ph$;
 (d) $R_1 = 1\text{-naphthyl}$, $R_2 = CH_2Ph$



3.116

- R = (a) H, (b) CH_3 ; (c) SCH_3 ; (d) SCH_2CH_3
 (e) $CH_2COOC_2H_5$; (f) $NHCH_3$;
 (g) $NHCH_2CH_3$; (h) $NHCH_2(CH_2)_2CH_3$;
 (i) $NHCH_2CH=CH_2$;
 (j) $H_2C-N(CH_2)_2-N(CH_2)_2-CH_3$; (k) $H_2C-N(CH_2)_2-N(CH_2)_2-Ph$;
 (l) $H_2C-N(CH_2)_2-N(CH_2)_2-4-Cl-Ph$

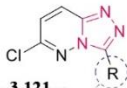


3.117: X = CH_2

3.118: X = $CH(CH_3)$

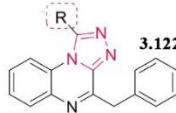
3.119: X = CH_2CH_2

- R = (a) $-N(CH_2)_2-4-Cl-Ph$; (b) $-N(CH_2)_2-Ph$;
 (c) $-N(CH_2)_2-4-Cl-Ph$; (d) $-N(CH_2)_2-4-COCH_3-Ph$



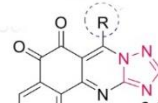
3.121

- R = (a) 4-ClPh; (b) 4-BrPh;
 (c) indole-3-yl



3.122

- R = (a) CH_3 ; (b) 2-ClPh; (c) H;
 (d) CH_2CH_2COOH ; (e) 2-COOH-Ph;
 (f) $COOC_2H_5$; (g) $CH_2COOC_2H_5$



3.123

- R = Ph; 4-ClPh; 4-FPh;
 2,4-(Cl)₂Ph; 3-NO₂Ph;
 4-NO₂Ph; 4-CH₃Ph;
 4-OCH₃Ph; thiophen-2-yl;
 3,4,5-(OCH₃)₃Ph

Рис. 3.27. Конденсовані похідні 1,2,4-триазолу 3.114-3.122 як протипухлинні засоби

Більшість активних сполук **3.114c** (IC_{50} : 0,007 мМ), **3.114g** і **3.114h** (кожна має IC_{50} : 0,008 мМ) продемонстрували в 1,5-2 рази вищу активність, ніж колхіцин (IC_{50} : 0,013 мМ). Крім того, протиракова активність похідних тієно[3,2-е]триазоло[4,3-с]піримідину **3.115** (рис. 3.27) оцінювали на панелі з 59 клітинних ліній пухлин людини, що представляють лейкемію, меланому та рак легенів, товстої кишки, центральної нервової системи (ЦНС), яєчників, нирок, простати, а також молочної залози [306]. Серед них сполука **3.115c**, яка має

широкий спектр протипухлинної активності (GI_{50} : 0,495–5,57 мМ) проти 56 ліній ракових клітин людини, була високоселективною проти клітинних ліній Т-47D і MDA-MB-468 з GI_{50} 0,495 і 0,568 мМ відповідно. Молекулярні механізми продемонстрували, що сполука **3.115c** може індукувати зупинку клітинного циклу у фазі G2/M і показати накопичення клітин у фазі перед G1 у клітинній лінії MDA-MB-468.

Ботрос та ін. синтезували з ряду заміщених бензотієно[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідинів **3.116-3.119** (рис. 3.27) і деякі відібрані сполуки були перевірені на їх цитотоксичну активність *in vitro* проти двох ліній ракових клітин людини, РС-3 і НСТ-116 [307]. Дві сполуки **3.116l** і **3.119c** виявилися найбільш активними проти лінії клітин НСТ-116 зі значеннями IC_{50} : 6,56 і 6,12 мМас порівняно з доксорубіцином (IC_{50} : 15,82 мМ), а одна сполука **117c** (IC_{50} : 5,48 мМ) продемонструвала найвищу активність проти клітинної лінії РС-3. Дослідження SAR продемонструвало значення фенілпіперазинового фрагмента (R) і розширеного бічного ланцюга (X) для біоактивності.

Нещодавно наша група синтезувала серію 6-хлоро-3-заміщених-[1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазинів **3.120** (рис. 3.27) і оцінила їхню протипухлинну активність [308]. Серед протестованих серій три сполуки **3.120a-c** продемонстрували потенційну активність і 2-9-кратну селективність проти клітинних ліній SB-ALL і NALM-6 порівняно з клітинами MCF-7. Крім того, ці сполуки ефективно індукували апоптоз клітин NALM-6 через активацію каспази 3/7. SAR дослідження виявило значення пара-заміщеної фенільної групи над орто- та метапохідними.

Ісса та ін. повідомляють про похідні 1,2,4-триазоло[4,3-а]хіноксалінів **3.121** (рис. 3.27) як антипроліферативні засоби [309]. Серед них найбільш активна сполука **3.121b** була додатково оцінена на 60 лініях клітин людини та виявила значну протипухлинну активність проти лейкемії SR, недрібноклітинного раку легенів HOP-92, NCIeH460, раку товстої кишки НСТ-116, НСТ-15, раку ЦНС U251, клітинні лінії меланоми LOXIMVI, раку нирки A498, раку простати РС-3 і раку молочної залози MDA-MB-468 (GI_{50} : 3,91, 3,45, 3,49, 3,21, 1,96, 5,18, 3,69, 1,80, 5,19 і 5,55 мМ, відповідно). Кілька 6-арил-бензо[*H*][1,2,4]-триазоло[5,1-b]хіназолін-7,8-діони **3.122** (рис. 3.27) були перевірені на їх цитотоксичність проти лінії клітин карциноми шлунка людини SCG7901 і лінії клітин гепатоми HepG2 [310]. Дослідження SAR показало, що ортохінонова частина та присутність багатого електронами ароматичного кільця в положенні С-6 покращують цитотоксичність.

Сюе та ін. синтезували ряд похідних 1,2,4-триазоло[3,4-а]фталазину **3.123** (рис. 3.28) і вивчали їх цитотоксичну активність ($IC_{50} = 1,7-124,5$ мМ) проти чотирьох ліній ракових клітин людини (MGC-803, EC9706, HeLa та MCF-7) [311]. Серед серії найактивніша сполука **3.123h** була сильнішою, ніж 5-флуороурацил, і виявляла цитотоксичність через індукцію апоптозу в клітинах EC-9706.

Хусейн та ін. перевірили серію триазологідазолів **3.124** і триазологідазанив **3.125** (рис. 3.28) за їх протиракову активність *in vitro* для 60 панелей клітинних ліній, що представляють повні дев'ять систем людини, як-от лейкемія, меланома та рак легенів, товстої кишки, мозку, грудей, яєчників, нирок і передміхурової залози [312]. Одна сполука, **3.124i**, продемонструвала чудову протиракову активність проти всіх досліджених клітинних ліній ($IC_{50}: 0,20-2,58$ мМ) і виявилася багатообіцяючим лідером із широким спектром протипухлинної активності проти клітинних ліній пухлин.

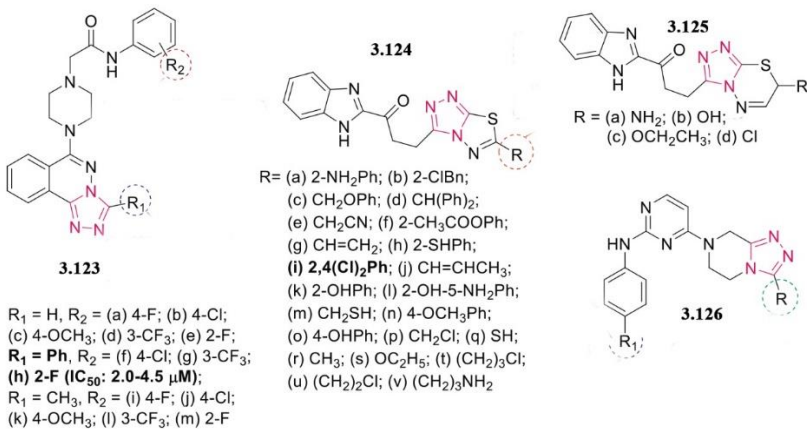


Рис. 3.28. Конденсовані похідні 1,2,4-триазолу **3.123-3.126** як протипухлинні засоби

Ху та ін. синтезували нові похідні 2,4-діамінопіримідину, що володіють триазолопіперазиновими каркасами **3.126** (рис. 3.28) і скринінгували їх проти панелі кіназ (CDK4, JAK2, VEGFR2, PI3Ka і FLT3) і чотирьох ліній пухлинних клітин [313]. Серед них сполука **3.126** виявила найсильнішу протипухлинну активність проти клітинних ліній A549, HCT-116, PC-3 і MCF-7 зі значеннями $IC_{50}: 2,14$ мМ, $3,59$ мМ, $5,52$ мМ і $3,69$ мМ відповідно. Значення групи R у фенільному кільці та

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу

аміногруп (R_1) кінцевого аніліну в піримідиновому ядрі показано на рис. 3.28. Крім того, механічні дослідження показали, що сполука **3.126** може пригнічувати міграцію пухлинних клітин, індукувати апоптоз і подовжувати розподіл клітинного циклу A549, представляючи блокування у фазі G2-M і накопичення у фазі S.

Чжан та ін. розробили ряд 1,2,4-тріазоло[3,4-b][1,3,4]гіадіазини **3.127**, що містять фуранові та тіофенові ядра (рис. 3.29) і оцінили їх на протипухлинну активність [314]. Серед серій сполука **3.127a** продемонструвала одинадцяти-, три- та двократне покращення порівняно з позитивним контролем фторурацилу щодо інгібування проліферації клітин НерG2, РС-3 та А549 зі значеннями IC_{50} : 5,09, 3,70 та 12,74 мМ відповідно та зупинкою G2 /M клітинного циклу в клітинах РС-3.

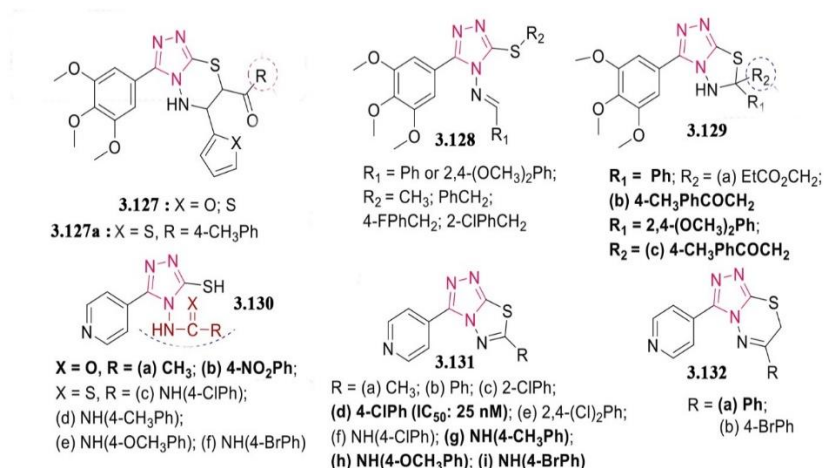


Рис. 3.29. Конденсовані похідні 1,2,4-тріазолу **3.127-3.132** як протипухлинні засоби

Чжао та ін. повідомили про синтез і протиракову активність 3,4-дизаміщених-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4Н-1,2,4-тріазолів **3.128** і деяких нових 5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]гіадіазоли **3.129** (рис. 3.29) [315]. Серед них сполука **3.129b** показала багатообіцяючу активність проти клітинної лінії НерG2 зі значенням $IC_{50} = 0,58$ мМ, тоді як сполука **3.129c** (IC_{50} : 3,17–13,79 мМ) продемонструвала широкий спектр протипухлинної активності проти НерG2, MCF-7 і MKN45. Дослідження SAR показали, що 1,2,4-тріазоли, конденсовані з

тіадіазоловим кільцем **3.129**, були дуже потужними порівняно з похідними 1,2,4-триазолу **3.128**, що містять іміноацильний фрагмент у 4-положенні.

Камел і Абдо повідомили про синтез і протиракову активність ряду *N*-заміщених-3-меркапто-1,2,4-Триазолів **3.130**, триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **3.131** і триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазини **3.132** (рис. 3.29) проти шести клітинних ліній раку людини, раку шлунка (NUGC), раку товстої кишки людини (DLD1), раку печінки людини (HA22T і HepG2), карциноми носоглотки (HONE1), раку молочної залози людини (MCF) і нормальних клітин фібробластів (WI38) [316]. Сім досліджених сполук (**3.130a**, **3.130b**, **3.131d**, **3.131g-i** та **3.132a**) показали значну активність зі значеннями $IC_{50} < 800$ нМ. Сполука **3.131d** показала еквівалентну цитотоксичну дію стандарту CHS 828 проти лінії клітин раку шлунка.

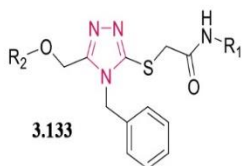
Фармакологічна оцінка синтезованих похідних 2-(4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетаміду **3.133** (рис. 3.30) було проведено проти повної панелі з 60 ліній ракових клітин людини. Результати показали, що сполуки **3.133a**, **3.133b** і **133c** виявляють антипроліферативну активність проти клітин PC-3 (IC_{50} : 5,96 мМ), клітин A549/ATCC (IC_{50} : 7,90 мМ) і клітин K-562 (IC_{50} : 7,71 мМ), відповідно [317]. Сполуки **3.133a-c** виявили значне збільшення активності каспази-3 залежно від дози і знизили потенціал мітохондріальної мембрани та експресію Bcl-2.

Чжао та ін. синтезували серію ізоіндолін-1,3-діонів, що містять 1,2,4-триазольний фрагмент і три репрезентативні сполуки **3.134a-c** (рис. 3.30) виявив більш сильну протипухлинну дію проти чотирьох ліній ракових клітин людини (HepG2, A549, PC-3M і MKN45), ніж еталонний 5-фторурацил [318]. Примітно, що аналіз сортування клітин, активований потоком, показав, що сполука **3.134b** залежно від дози інгібує проліферацію клітин HepG2 шляхом індукції апоптозу. Крім того, серію нових 3-алкілсульфаніл-4-аміно-1,2,4-триазолів **3.135** (рис. 3.30) було розроблено та оцінено на протипухлинну активність [319]. Було виявлено, що сполука **3.135d** має найвищу ефективність зі значеннями IC_{50} : 0,37, 2,94 і 31,31 мМ проти HCT116, HeLa і PC-3 відповідно. Дослідження механізмів показали, що він не тільки індукує зупинку клітинного циклу залежно від дози в клітинах HeLa у фазі G2/M, але також індукує апоптоз.

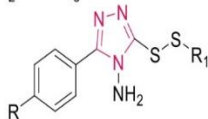
Wang та ін. синтезовані несиметричні дисульфіди, що містять 1,2,4-триазольний фрагмент **3.136-3.137** (рис. 3.30) і оцінили їх антипроліферативну активність проти клітинних ліній раку людини

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

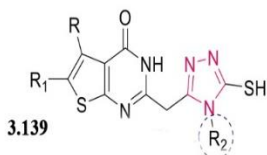
SMMC-7721, HeLa, A549 і нормальних клітинних ліній L929 за допомогою аналізу ССК-8 [320].



- (a) $R_1 = 4-(SO_2NH_2)Ph$,
 $R_2 = 5-CH_3-2-(i-C_3H_7)Ph$;
 (b) $R_1 = 4-ClPh$,
 $R_2 = 5-CH_3-2-(i-C_3H_7)Ph$;
 (c) $R_1 = 4-BrPh$,
 $R_2 = 4-CH_3CONHPh$



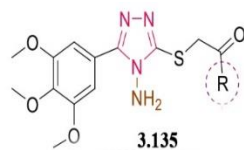
- $R_1 =$ (a) C_2H_5 ; (b) $n-C_3H_7$; (c) $i-C_3H_7$;
 (d) $n-C_4H_9$; (e) $i-C_4H_9$; (f) $n-C_5H_{11}$;
 (g) $n-C_6H_{13}$; (h) CH_2Ph ; (i) $CH_2Ph(4-Cl)$



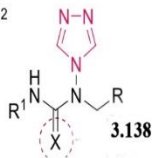
- (a) $R = R_1 = (CH_2)_4$, $R_2 = C_2H_5$;
 (b) $R = CH_3$, $R_1 = COOC_2H_5$, $R_2 = C_2H_5$;
 (c) $R = R_1 = (CH_2)_4$, $R_2 = Ph$;
 (d) $R = CH_3$, $R_1 = COOC_2H_5$, $R_2 = Ph$



- (a) $R = 4-ClPhCOCH_2$;
 (b) $R = 4-CH_3PhCOCH_2$
 (IC_{50} : 6.76 μM , A549);
 (c) $R_2 = 4-BrPhCOCH_2$



- $R =$ (a) Ph; (b) 4-ClPh;
 (c) 4-BrPh; (d) 4- CH_3Ph ;
 (e) 4- CF_3Ph ; (f) 4-FPh;
 (g) 3-BrPh; (h) 3,4-(F) $_2Ph$;
 (i) 2-FPh; (j) 4- OCH_3Ph



- (a) $R = 3-Methiophen-2-yl$, $R^1 = 4-Cl-3-(CF_3)Ph$, $X = O$;
 (b) $R = pyridin-2-yl$, $R^1 = 4-methylcyclohexyl$, $X = O$;
 (c) $R = pyridin-2-yl$, $R^1 = 4-CH_3Ph$, $X = O$;
 (d) $R = 3,4,5-trimethoxyphenyl$, $R^1 = 4-C_2H_5Ph$, $X = S$;
 (e) $R = 3,4-dimethoxyphenyl$, $R^1 = 3,5-(CF_3)_2Ph$, $X = S$;
 (f) $R = 3,4,5-trimethoxyphenyl$, $R^1 = 3,5-(CF_3)_2Ph$, $X = S$;
 (g) $R = 4-cyanophenyl$, $R^1 = 3,5-(CF_3)_2Ph$, $X = S$;
 (h) $R = 3,4-dimethoxyphenyl$, $R^1 = 3-Cl-4-FPh$, $X = S$

Рис. 3.30. Тіозаміщені похідні 1,2,4-триазолу як протипухлинні засоби.

Більшість досліджених сполук показали кращу активність, ніж позитивний контроль 5-фторурацил. Сполука **3.136d** продемонструвала найкраще інгібування проти клітин A549 (IC_{50} : 2,79 мМ), а **3.137c** виявилось найпотужнішим проти клітин SMMC-7721 (IC_{50} : 2,97 мМ).

Токала та ін. повідомили, що з двадцяти п'яти 1,2,4-триазолпов'язаних кон'югатів сечовини та тіосечовини, перевірених на протипухлинну активність проти п'яти ліній ракових клітин, сполуки

3.138a-h (рис. 3.30) показали хорошу цитотоксичність (IC_{50} : <50 мМ) проти клітин молочної залози (MCF-7, MDA-MB-231), легенів (A549), простати (DU-145) та однієї лінії клітин мишачої меланоми (B16F10) [321]. SAR виявив, що конгенери тіосечовини **3.138d-h** були порівняно більш потужними, ніж похідні сечовини **3.138a-c**. Було виявлено, що сполука **3.138g** (IC_{50} : 4,51–11,75 мМ) має значну активність проти всіх клітинних ліній і є більш потужною, ніж 5-флуороурацил. Крім того, сполука **3.138g** індукувала апоптоз клітин MCF-7, пригнічувала утворення колоній у клітинах MCF-7 і зупиняла цикл пухлинних клітин у фазі G0/G1.

Маврова та ін. синтезовано тієно[2,3-d]піримідин-4(3H)-они, що містять 1,2,4-триазоли **3.139** (рис. 3.30) і оцінено їх цитотоксичність проти чотирьох ліній ракових клітин людини (HT-29, MDA-MB-231, HeLa, HepG2) і нормальних диплоїдних клітин (Lep3) [322]. Серед них сполука **3.139c** з IC_{50} : 9,5 і 10 4 мМ виявилася найбільш токсичною для клітин HeLa.

Вогаєт та ін. розроблено, синтезовано та оцінено гібриди індолілітриазолу **3.140-3.142** (рис. 3.31) за протипухлинну активність [323].

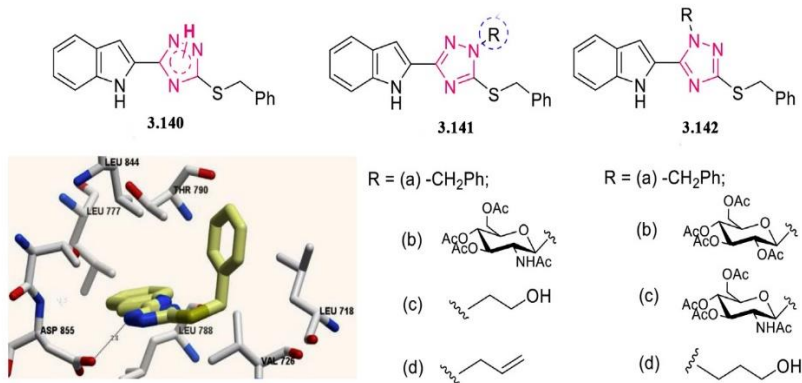


Рис. 3.31. Тіозаміщені похідні 1,2,4-триазолу як протипухлинні засоби. Взаємодія сполуки **3.140** з ключовими залишками в активному центрі ферменту EGFR.

N-незаміщений триазол **3.140** продемонстрував вищу активність з IC_{50} : 3,58 мг/мл і 4,53 мг/мл проти HepG2 і MCF-7 відповідно, ніж відповідні *N*-2 заміщені аналоги **3.141** (10,8–>100 мг/мл) і *N*-1 заміщені аналоги **3.142** (11,5-16,6 мг/мл). Гібрид **3.141b** (IC_{50} : >100 мг/мл)

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

продемонстрував нижчу активність, ніж його аналоги та позиційний ізомер **3.142с**, що означає, що фрагмент цукру в положенні *N*-1 був руйнівним для активності. Молекулярний докінг-аналіз підтвердив, що гібрид **3.140** інгібує EGFR через утворення водневих зв'язків з Asp 855 і кілька взаємодій з ключовими амінокислотами в активному центрі EGFR (рис. 3.31).

Серія похідних триазол-піразолілкумарину **3.143** (IC₅₀:0,42-4,54 мМ) (рис. 3.32) продемонстрував інгібуючий ефект проти клітинних ліній раку простати людини LNCaPіPC-3 [324].

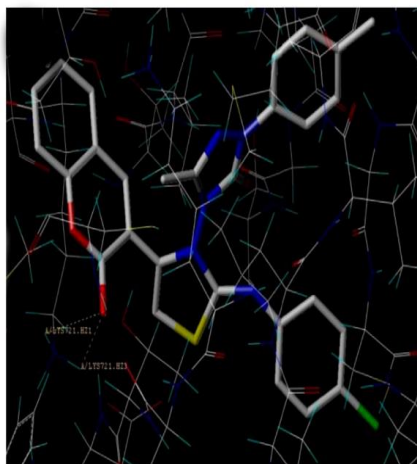
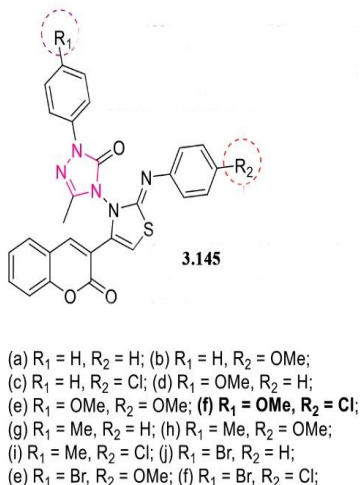
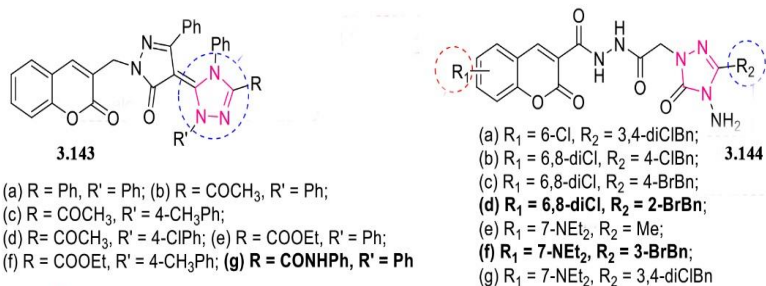


Рис. 3.32. Похідні кумарин-1,2,4-триазолу як протипухлинні засоби

Стереографія сполуки **3.145i**, прикріпленої до активного центру EGFR-TKD, яка демонструє взаємодію зв'язування двох водневих зв'язків атома Оксигену карбонільної групи в кумариновому кільці з атомом Гідрогену амінокислотного залишку Lys721.

Сполука **3.143g** виявила більш потужну активність як інгібітор 5α-редуктази з ED₅₀ = 0,15 мм, ніж анастозол (ED₅₀ = 1,09 мм). Протипухлинну активність кумарин-триазолових гібридів **3.144** (IC₅₀: 3,1–37,9 мг/мл) оцінювали проти чотирьох ліній ракових клітин (BT-20, SK-Mel-128, DU-145 і A549, МТТ аналіз) [325]. Гібриди **3.144d і f** (Мал. 32) показали краще значення індексу селективності (SI: 5,2 і 2,7) проти лінії клітин BT-20, ніж цисплатин (SI: 2).

Кумарин-3-іл-тіазол-3-іл-1,2,4-триазолін-3-они **3.145** (IC₅₀: 0,16–1,12 мМ) (рис. 3.32) показали багатообіцяючу активність проти ракових клітинних ліній MDA-MBA-231, A549, K562 і HeLa [326]. Дослідження SAR показують, що електронодонорна група в положенні R₁ і електроноакцепторна група в положенні R₂ значно підвищили ефективність, як це видно у випадку сполуки **3.145f** (IC₅₀: 0,16–0,31 мг/мл). Дослідження приєднання сполук **3.145i** до активного центру EGFR-TKD виявили полярні та гідрофобні взаємодії (рис. 3.32).

Серед синтезованих гібридів 4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)бензойної кислоти **3.146–3.148** (рис. 3.33), сполуки **3.148b** (IC₅₀: 15,6 мМ) і **3.148c** (IC₅₀: 23,9 мМ) показали потужну активність проти ліній ракових клітин MCF-7 і HCT-116 відповідно в порівнянні з доксорубіцином (IC₅₀: 19,7 і 22,6 мМ відповідно) [327]. Механістичне дослідження показало, що сполуки **3.146b** і **3.148b** індукують апоптоз у клітинах MCF-7.

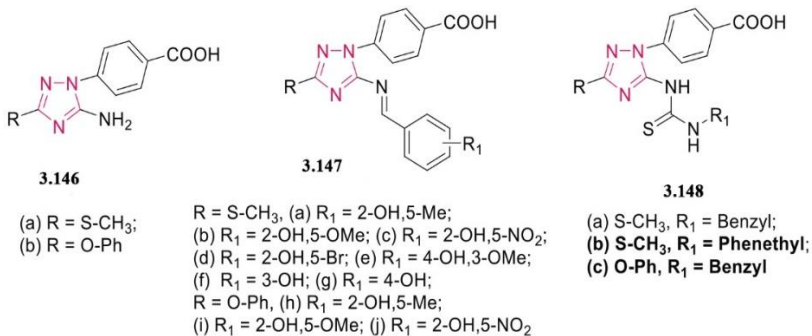


Рис. 3.33. Гібриди 4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)бензойної кислоти як протипухлинні засоби

3.4. Протисудомні засоби

Deng та ін. підтвердили синтез кількох триазоло[1,5-а]піримідин-5(4*H*)-онів **3.149** (рис. 3.34) як протисудомні засоби [328].

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

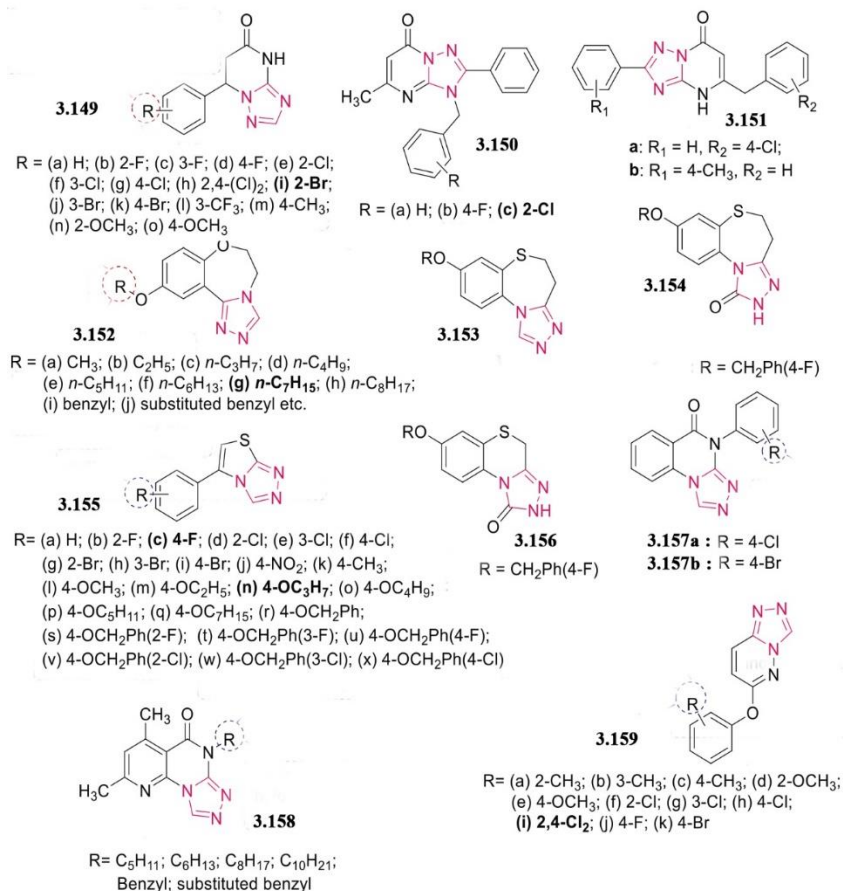


Рис. 3.34. Конденсовані похідні 1,2,4-триазолу як протисудомні засоби.

Дослідження SAR показало значення положення галогену на фенільному кільці для протисудомної активності. Сполука **3.149i** продемонструвала найбільш багатообіцяючу активність у тесті на максимальний електрошок (MES) зі значенням ED₅₀ = 19,7 мг/кг і PI = 34,8 через інгібування напругозалежних іонних каналів і модулювання ГАМКергічної активності проти кількох хімічно індукованих судом.

Біологічна оцінка 1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідинонів **3.150** як нових агоністів бензодіазепінових рецепторів показала, що більшість сполук мають вищу спорідненість до сайту зв'язування бензодіазепіну в аналізі зв'язування радіолігандного рецептора, ніж діазепам [329]. Зокрема, сполука **3.150c** (рис. 3.34) з найвищою афінністю зв'язування (K_i : 0,42 нМ та IC_{50} : 0,68 нМ) виявляли значну гіпнотичну та слабку протисудомну дію без порушення навчання та пам'яті *in vivo*.

Протисудомна активність похідних 2,5-дизаміщених [1,2,4]-триазоло[1,5-а]піримідин-7(4*H*)-ону **3.151** (рис. 3.34) як позитивних модуляторів GABA_A1 було оцінено за допомогою MES і пентилентетразолу (PTZ) і ротародного тесту на нейротоксичність Huangetal. [330]. Результати показали, що сполуки **3.151a** і **3.151b** показали значну протисудомну активність у моделі епілепсії, індукованої PTZ, зі значеннями ED_{50} 31,81 мг/кг і 40,95 мг/кг відповідно. Обидві сполуки показали вищі значення PI : 17,22 і 9,09, ніж чотири стандартні препарати.

Кілька 10-алкокси-5,6-дигідро-триазоло[4,3d]бензо[*f*][1,4]оксазепінів **3.152** і 8-алкокси-4,5 дигідробензо[*b*][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]-похідні тіазепіну (**3.153** і **3.154**) (рис. 3.34) були синтезовані та їх *in vivo* протисудомну активність оцінювали за допомогою скринінгу MES[331,332]. Дослідження SAR сполуки **3.152** виявило роль алкільних груп та їх розміру на протисудомну активність. Серед них сполука **3.152g** (R = *n*-гептан) була найпотужнішою (ED_{50} : 6,9 мг/кг і PI: 9,5) і виявляла протисудомну активність через ГАМК-модулюючі механізми в sc-PTZ, ізоніазиді, 3-MP, тіосемікарбазиді та тести на судоми, викликані бікукуліном. Сполука **3.154a** продемонструвала багатообіцяючу активність проти MES з ED_{50} 26,3 мг/кг і вищим значенням PI = 12,6.

Deng та ін. синтезовано набір похідних 6-(заміщеного феніл)іазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолу **3.155** (рис. 3.34) для перевірки їх протисудомної активності [333]. Результати показали, що сполука **3.155c** виявилася більш селективною в тесті MES зі значеннями ED_{50} і PI : 49,1 і 1,9 відповідно, тоді як було виявлено, що **3.155n** є активним як у тесті MES, так і в тесті PTZ. Під час скринінгу PTZ сполука **3.155n** показала значення ED_{50} = 63,4мг/кг і TD_{50} = 105,6 мг/кг, що призвело до високого значення PI = 1,7 у порівнянні зі стандартним карбамазепіном (PI <0,44). Крім того, нейротоксичність сполук вимірювали за допомогою ротаційного тесту, який показав, що більшість сполук демонстрували високий рівень нейротоксичності.

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

Цао та ін. синтезували ряд 7-алкокси-2,4-дигідро-1Н-бензо[b][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]-тіазин-1-онів **3.156** (рис. 3.34) та оцінюють їхню протисудомну активність [334]. Сполука **156a** виявила значну протисудомну активність у тесті MES зі значенням $ED_{50} = 9,2$ мг/кг і значенням $PI = 15,4$, що перевищувало стандартний карбамазепін (значення ED_{50} і PI : 11,8 і 6,4 відповідно).

Кілька триазоло[4,3-а]хіназолін-5(4H)-онів **3.157** та піrido[3,2-е][1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-5(6H)-онів **3.158** (рис. 3.34) були синтезовані як протисудомні засоби [335, 336]. Виходячи з даних скринінгу антиконвульсантів і нейротоксичності, сполуки **3.157a** і **3.157b** показали широкі межі безпеки зі значенням $PI > 25,5$ і $> 26,0$, а також значну активність при пероральному прийомі проти MES-індукованих судом у мишей з ED_{50} : 88,0 і 94,6 мг/кг, відповідно. Дослідження SAR сполук **3.158** показало, що присутність атома галогену (F і Cl) і положення атома галогену в бензильній групі впливають на активність, і в N-алкільних похідних протисудомна активність поступово знижується зі збільшенням довжини алкільного ланцюга.

Guan та ін. повідомили про синтез і протисудомну дію 6-алкокси-[1,2,4]триазоло[4,3-b]похідні піридазину **3.159** (рис. 3.34), у якому сполука **3.159i** показала протисудомну активність із середньою ефективною дозою (ED_{50}) 17,3 мг/кг і середньою дозою токсичності (TD_{50}) 380,3 мг/кг і PI 22,0 у тесті проти MES [337].

Гібриди фенітоїну-1,2,4-триазолу **3.160** (рис. 3.35) були синтезовані та оцінені на їхню протисудомну активність за допомогою скринінгу MES та scPTZ у мишей [338]. Гібриди **3.160b-e**, що містять ароматичне кільце в положенні N-4 триазолу, показали більш високий захист на екрані MES проти електрично індукованих судом, ніж етилзаміщений аналог **3.160a** в дозі 100 мг/кг.

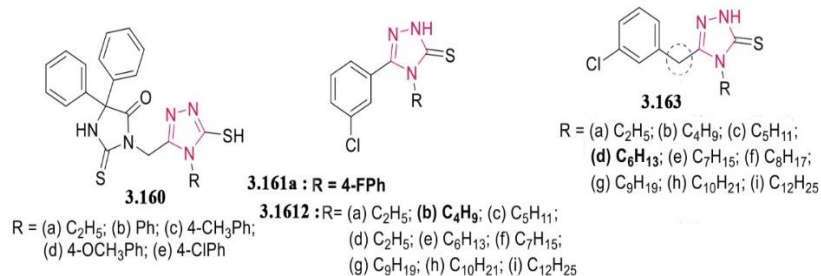


Рис. 3.35. Заміщені триазоліони з протисудомною дією.

Кілька похідних 1,2,4-Триазол-3-тіону, що мають 4-арильну групу **3.161** і 4-алкільну групу **3.162** (рис. 3.35) були оцінені щодо їх протисудомної активності Plech та ін. [339,340]. MES і тести на нейротоксичність продемонстрували, що сполука **3.161a** з $ED_{50} = 35,2$ мг/кг, $TD_{50} = 136,7$ мг/кг і $PI = 3,9$ володіє найпотужнішою активністю. Сполуки **3.162a-g** показали кращу активність порівняно зі стандартним препаратом вальпроатом. Результати показали, що подовження алкільного фрагмента від $-C_2H_5$ до $-C_4H_9$ у положенні 4 1,2,4-триазолу збільшило активність приблизно в 4 рази (від 152 мг/кг до 38,5 мг/кг) через підвищення ліпофільності молекула. Хроматографічні тести показали, що аналоги **3.162h** і **3.162i** з C_{10} і C_{12} алкільними ланцюгами відповідно не мають протисудомної дії через нездатність долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ).

Щоб отримати більше інформації про SAR, Plech та ін. синтезували декілька 4-алкіль-1,2,4-триазол-3-тіонів шляхом заміни 5-(3-хлорфенілової) групи на 5-(3-хлорбензил/2,3-дихлорфеніл). В аналогах, що містять 5-(3-хлорбензил) групу **3.163** (рис. 3.35), наявність $-CH_2-$ лінкера покращує ефективність, профіль тривалості та безпеку завдяки збільшенню гнучкості молекули [341]. Виходячи з профілю активності та токсичності, сполука **3.163d** продемонструвала найбільш багатообіцяючий потенціал як протисудомний засіб (ED_{50} : 72,1 мг/кг, TD_{50} : >1000 мг/кг та PI : >13,9 через 15 хв). Аналіз зв'язування радіолігандів показав, що ці сполуки виключають можливість прямої або алостеричної модуляції рецепторів GABA_A.

Deng та ін. повідомили про синтез деяких нових триазолвмісних хінолінонів **3.164** (рис. 3.36) і перевірено на їх протисудомну та антидепресивну активність за допомогою MES і тесту на примусове плавання (FST) [342].

Сполука **3.164a** показала найсильнішу антидепресивну дію та вищу ефективність, ніж препарат порівняння флуоксетин. Дослідження SAR показало, що сполуки **3.164b** і **3.164c**, які мають *n*-пентильний і гексильний ланцюги, приєднані до основного хінолінонового фрагмента, відповідно, показали найвищу протисудомну активність і забезпечували 100% захист у дозі 100 мг/кг.

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

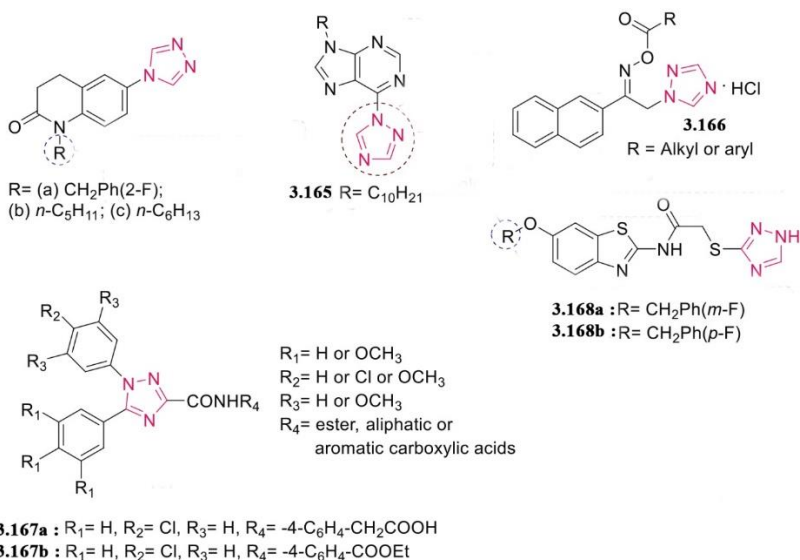


Рис. 3.36. Похідні 1,2,4-триазолів **3.164-3.168** з протисудомною дією.

Ряд пуриновмісних триазолів **3.165** (рис. 3.36) були синтезовані та оцінені на протисудомну активність за допомогою моделей MES та scPTZ на мишах [343]. Серед протестованих сполук **3.165a** був найактивнішим з ED₅₀ = 23,4 мг/кг і значенням PI > 25,6, що вище, ніж препарат порівняння, карбамазепін, значення PI якого становило 6,4. Крім того, сполука **3.165a** виявила значну активність при пероральному прийомі проти судом, спричинених MES (ED₅₀: 39,4 мг/кг). Дослідження SAR показало важливість триазольного кільця, як показано нарис. 3.36.

Сарі та ін. синтезували серію складноєфірних похідних 1-(2-нафтил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)етанону оксиму **3.166** (рис. 3.36) і оцінювали їх *in vivo* щодо протисудомних і нейротоксичних ефектів за допомогою MES, судом, спричинених scMET, і тестів із ротаційною паличкою [344]. Докінг-дослідження з використанням гомологічних моделей внутрішньої пори Na⁺-каналу та GABAAR показало, що сполуки виявляють протисудомну дію шляхом інгібування напругозалежних натрієвих каналів (VGSC) та алостеричної модуляції GABAAR.

Абуельхасан та ін. повідомили про протисудомну активність похідних 1,5-диарил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбоксаміду **3.167** (рис. 3.36)

проти MES, scPTZ і методів скринінгу тварин на вміст стрихніну [345]. Більшість сполук показали паралельну структуру активності зі стандартним фенітоїном і вальпаратом. Сполука **3.167a** і **3.167b** показали 100% активності вальпроату натрію та активності фенітоїну відповідно через 0,5 та 4 години в моделі scPTZ. Фармакофорні результати для вибраних сполук показали, що сполуки добре відповідають фармакофорному запиту з хорошими результатами RMSDX.

Лю та ін. синтезували та оцінили похідні 1,2,4-триазол-3-тіолу **3.168** (рис. 3.36) для їх протисудомної активності та нейротоксичності за допомогою тестів MES, scPTZ та rotarod. Серед них сполуки **3.168a** і **3.168b** виявляли значну протисудомну активність із значенням ED₅₀ : 50,8 та 54,8 мг/кг у тесті MES та 76,0 та 52,8 мг/кг у тесті судом scPTZ відповідно [346].

3.5. Протитуберкульозні засоби

Ізоніазид (гідрозид ізонікотинової кислоти) є найефективнішим протигрибковим препаратом, який використовується для лікування туберкульозу (ТБ) вже більше 5 десятиліть. На жаль, побічна дія ізоніазиду та поява стійкого до ліків туберкульозу спонукали хіміків-медиків до створення нових протитуберкульозних засобів. Кілька похідних 1,2,4-триазолу були синтезовані з метою дослідження нових протитуберкульозних засобів.

Кришана та ін. повідомили про синтез ряду дифеніламінів, що містять 1,2,4-триазоли **3.169-3.172** (рис. 3.37) і перевірено на види *Mycobacterium tuberculosis*H37RV (*Mtb*H37Rv) за допомогою стандартного мікропланшетного аналізу AlamarBlue (MABA) і методу розведення агару [347]. Серед досліджених сполук сполуки **3.169a**, **3.169d** і **3.169e** показали потужну антимікобактеріальну активність зі значенням MIC в діапазоні 0,2-3,125 мМ. Сполука **3.169a** показала більш значну активність, порівнянню зі стандартним препаратом ізоніазид. Дослідження SAR показало, що основи Манніху **3.169** і **3.170** демонструють кращу активність порівняно з триазолохіназолінонами **3.171** і триазолотіазолідинонами **3.172**. Цитотоксичність найбільш активних сполук оцінювалася відносно Vero (епітеліальних клітин нирок африканської зеленої мавпи) і лінії клітин HerG2. Було виявлено, що сполуки не були цитотоксичними.

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

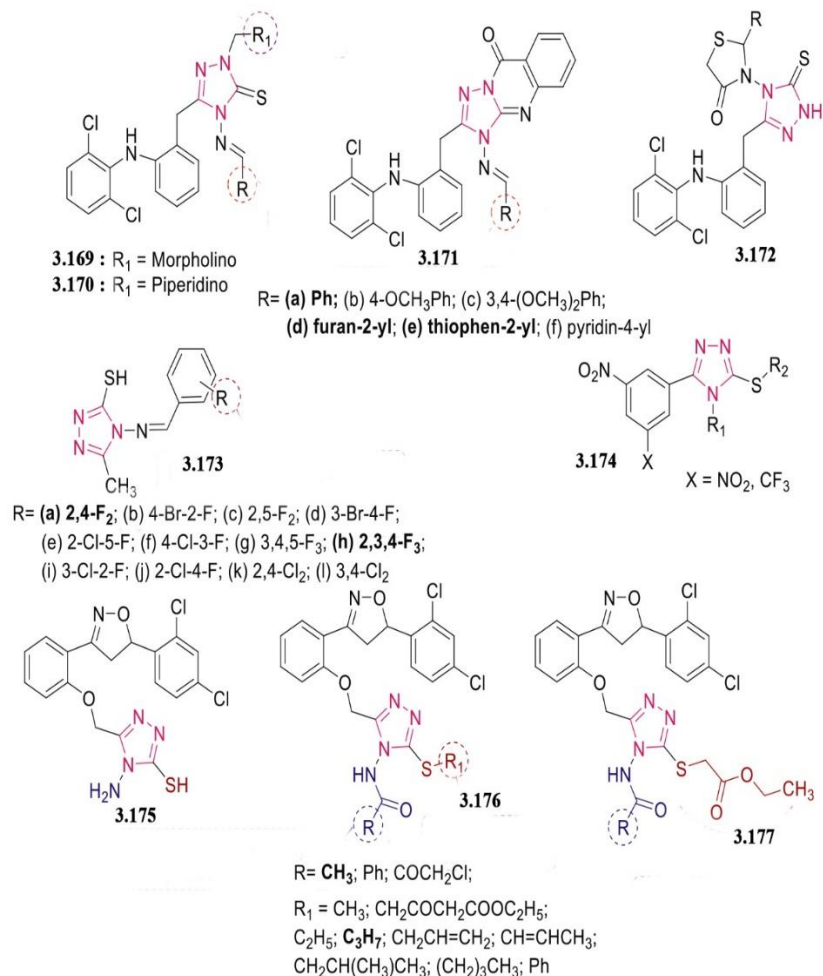


Рис. 3.37. Заміщені триазоліони **3.169-3.177** із протитуберкульозним потенціалом

Кастеліно та ін. повідомили про розробку та синтез основ Шиффа 1,2,4-триазолвмісного галогенаренового фрагмента **3.173** (рис. 3.37) і перевірено на протитуберкульозні властивості *in vitro* за допомогою методу дискової дифузії (тест ZOI) і методу аналізу AlamarBlue (MABA) на мікропланшеті (тест MIC) щодо штаму MtbH37Rv [348].

Сполуки **3.173a** і **3.173h**, що містять два атоми флуору в положеннях 2 і 4, виявляють найвищу активність для протитуберкульозного скринінгу, а також для перевірки функції нейтрофілів. Дослідження гострої пероральної токсичності показали, що деякі сполуки були безпечними навіть у дозі 2000 мг/кг маси тіла.

S-заміщені 4-алкіл-5-(3,5-динітрофеніл)-4H-1,2,4-триазол-3-тіоли та їх 3-нітро-5-(трифторметил)фенільні аналоги **3.174** (МІК: 0,03-2 мМ) (рис. 3.37) були наділені відмінною та селективною антимікобактеріальною активністю проти штамів *Mtb*, включаючи клінічно ізольовані штами MDR [349]. Дослідження SAR показали вирішальну роль положення 3,5-динітрофенільного фрагмента на протитуберкульозну активність.

Кілька гібридних триазолів **3.175-3.177** (рис. 3.37) були розроблені, синтезовані та оцінені Діксітом та ін. [350] як інгібітор росту та ефлюксу туберкульозу проти *Mtb* H37Rv та *M. smegmatis* mc2155. Фармакологічно активні сполуки були додатково перевірені на їх цитотоксичність проти моноцитів людини, щоб оцінити їх цитотоксичність *ex vivo* щодо еукаріотичних клітин. Крім того, сполуки, які демонстрували більш високий рівень інгібування та меншу токсичність, піддавали вторинній оцінці інгібування росту та витоку *Mtb* H37Rv та синергічної дії з протитуберкульозними препаратами першого та другого ряду. Одна зі сполук **3.176**, що має R = CH₃ і R₁ = C₃H₇, продемонструвала потужний інгібуючий ріст як у *M. tuberculosis*, так і в *M. smegmatis* mc2155, а також ефлюкс (в 5 разів краще, ніж тіоридазин (TZ)), виявилось дуже меншою токсичністю порівняно з TZ по відношенню до людських макрофагів (у 16 разів) і показав себе як кращий подвійний інгібітор, який кращий, ніж TZ, позбавлений будь-яких побічних ефектів, пов'язаних з ЦНС.

Оцінка серії нових 3-заміщених триазолофталазинів **3.178** (рис. 3.38) для протитуберкульозної активності показало, що сполуки **3.178a-d** демонструють від помірної до чудової активності *in vitro* (МІК: 0,5-4 мг/мл) проти *Mtb* H37Rv [351]. Крім того, найбільш активні сполуки **3.178b-d** показали однакову активність проти різних штамів MDR-*Mtb*, таким чином виявивши відмінний спосіб дії.

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

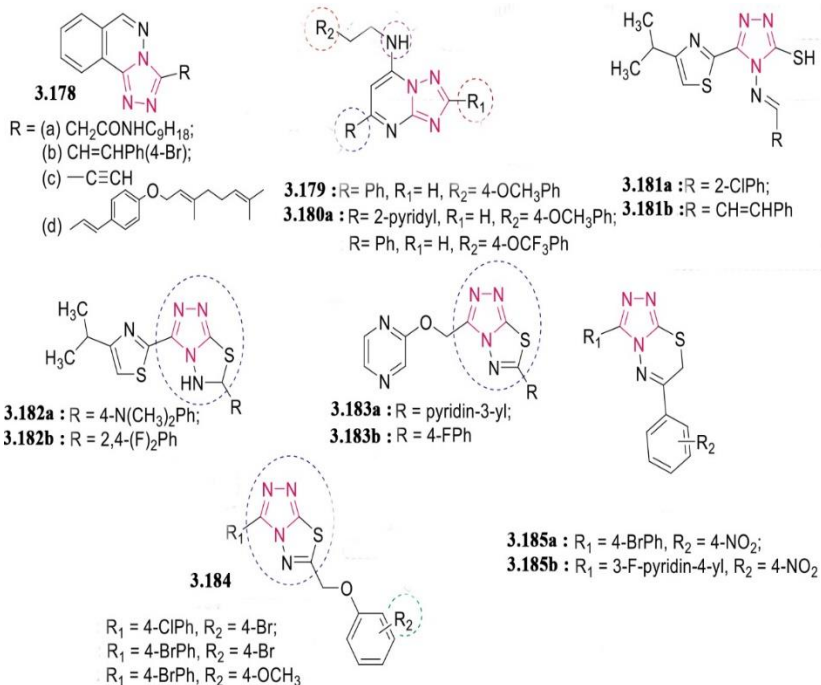


Рис. 3.38. Протитуберкульозний потенціал конденсованих 1,2,4-триазолів

Різні триазолопіримідини **3.180** (рис. 3.38) були розроблені та синтезовані як протитуберкульозні засоби Zuniga та ін. [352] шляхом модифікації сполуки **3.179**, ідентифікованої за допомогою скринінгу цілої клітини проти *M. tuberculosis*, уположеннях C-5, C-7 та C-2. Ряд сполук виявляли субмікромолярну активність проти *M. tuberculosis* зі значенням MIC90 у діапазоні 0,52–10 мМ без цитотоксичності проти клітин HerG2. Три сполуки **3.179**, **3.180a** і **3.180b** продемонстрували селективність зі значеннями MIC99 3,1, 13 і 1,6 мМ відповідно для *M. tuberculosis* порівняно з *M. smegmatis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* і дріжджами *S. cerevisiae*.

Ряд ізопропілтіазолових похідних триазолу **3.181** та дигідротриазолодіазолів **3.182** були синтезовані та досліджені на їх протитуберкульозну активність [353, 354]. Сполуки **3.181a**, **3.181b**, **3.182a** і **3.182b** показали сильну активність *in vitro* проти штаму Mtb H37Rv при МІК 4 мг/мл (рис. 3.38). Бонде та ін. повідомили, що серед

десяти перевірених 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли, що містять піразин-2-ілоксиметильний фрагмент **3.183**, дві сполуки **3.183a** (МІК: 0,4 мг/мл) і **3.183b** (МІК: 1,0 мг/мл) продемонстрували значну антимікобактеріальну активність проти штаму H37Rv (рис. 3.38) [355].

Кілька триазолотіадіазолів і триазолотіадіазинів **3.184** і **3.185** (рис. 3.38) зі структурними модифікаціями в положеннях С-3 і С-6 злитої системи, як повідомляється, пригнічують ріст Mtb H37Rv, MDR-TB (штами, стійкі до ізоніазиду та рифампіну) та DR-TB (штами, стійкі до рифампіну) [356, 357]. SAR виявив, що електроноакцепторні групи в *para*-положенні фенільного кільця в 3-положенні та *n*-бромфеноксиметильна група в 6-положенні триазолотіадіазолу **3.184** показали значне посилення ефективності. Дві високоактивні сполуки свинцю **3.184a** і **3.184b** (МІК для H37Rv: 0,5 мг/мл; МР-ТБ: 4,0 мг/мл; ЛР-ТБ: 0,5-1,0 мг/мл) також показали потенційну інгібіторну активність щодо шикімаатдегідрогенази *M. tuberculosis* (MtbSD) зі значенням IC₅₀ : 6,82 мг/мл і 14,42 мг/мл відповідно. SAR триазолотіадіазинів **3.185** щодо протитуберкульозної активності призвело до ідентифікації двох високоактивних сполук **3.185a** (МІК для штамів Mtb H37Rv, DR-TB і MDR-TB: 0,25, 0,25 і 2,0 мг/мл) і **3.185b** (МІК для штамів Mtb H37Rv, DR-TB і MDR-TB: 1,0, 2,0 і 4,0 мг/мл), які мали потужні інгібуючі властивості Mtb SD зі значеннями IC₅₀ : 86,39 і 73,57 мг/мл відповідно. Триазолотіадіазол ІМВ-SD62 **3.184c**, інгібітор Mtb SD, продемонстрував протитуберкульозну активність *in vivo* проти гострої інфекції Mtb H37Rv у мишей зі зниженням кількості КУО в легенях на 1,7 log і біодоступністю при пероральному прийомі на 14% у попередньому фармакокінетичному дослідженні [358].

Пападопулу та ін. провели скринінг протитуберкульозного потенціалу 3-нітро-1,2,4-триазол-пов'язаних сульфонамідів **3.186** та амідів **3.187-3.188** (рис. 3.39) проти Mtb H37Rv в аеробних або гіпоксичних умовах [359, 360]. Серед них сполуки **3.186a** і **3.186b** продемонстрували чудову активність МІК : 1,56 і 3,13 мг/мл відповідно, перевищуючи етамбутол (МІК : 6,25 мг/мл). Дослідження виявило зниження аеробної протитуберкульозної активності зі зменшенням довжини лінкера від 4-метиленового до 3-метиленового та 2-метиленового лінкерів між нітротриазоловим кільцем і сульфамідогрупою. Серед амідів сполуки **3.187a** і **3.187b**, активні проти аеробного та гіпоксичного Mtb, виявляють бактерицидну та внутрішньоклітинну протитуберкульозну дію. Крім того, сполука **3.188** була селективно активною проти аеробного Mtb і демонструвала хороші характеристики ADMET *in vitro*, демонструючи чудову проникність

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

сасо-2, коефіцієнт витоку 0,39, хорошу мікросомальну стабільність і відсутність гепатотоксичності (рис. 3.39).

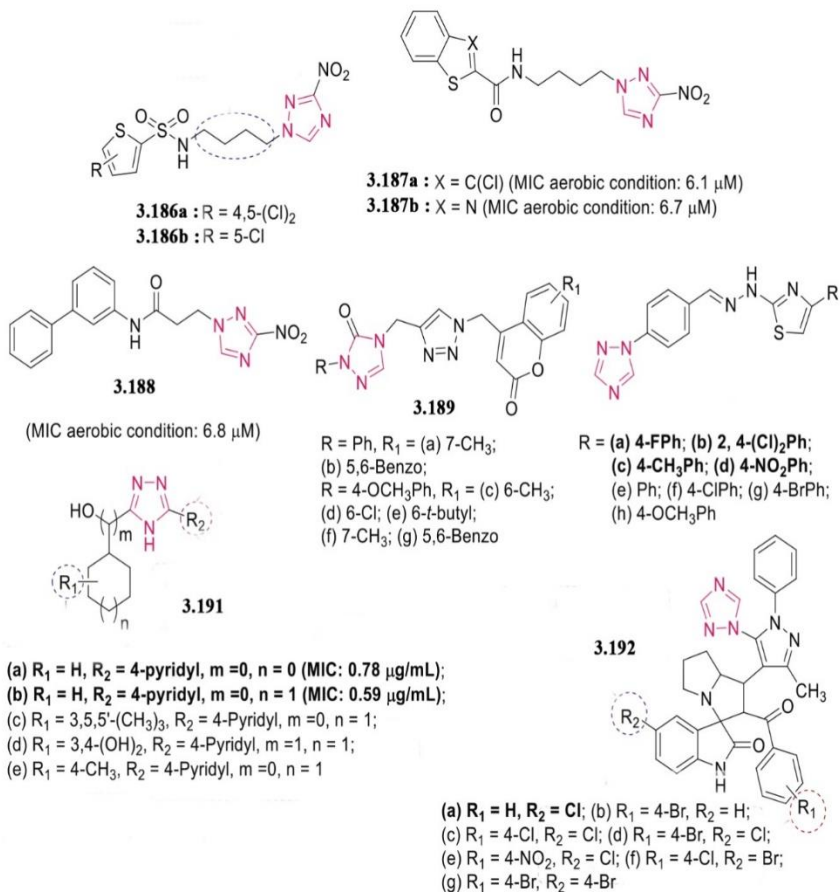


Рис. 3.39. Різні 1,2,4-триазоли з протитуберкульозним потенціалом.

Набір кумарин-3-іл-метил-1,2,3-триазол-1-ил-1,2,4-триазол-3(4H)-онів **3.189** (рис. 3.39) були синтезовані та перевірені на їхню протитуберкульозну активність за допомогою аналізу Microplate Alamar Blue [361]. Попередні результати *in vitro* показали, що сполуки **3.189a-g** виявили чудову протитуберкульозну активність проти Mtb H37Rv з МІК 1,60 мг/мл і були приблизно в 2 рази активнішими, ніж

стандартний препарат піразинамід (МІК: 3,12 мг/мл). Дослідження стикування показали, що **3.189d** і **3.189g** добре вписуються в кишеню зв'язування InhA-D148G (4DQU).

Озадалі та ін. синтезували деякі тіазолілгідрозони **3.190** (рис. 3.39) і повідомили про їх протитуберкульозну активність [362]. Встановлено, що сполуки **3.190a-d** зі значенням МІК = 3,76-4,33 мМ однаково активні, як етамбутол (МІК: 7,65 мМ) і ципрофлоксацин (МІК: 4,71 мМ). Загалом виявлено, що присутність атомів NO₂, Cl і F у фенільному кільці помітно підвищує антимікобактеріальну активність.

Серія нових заміщених 4*H*-1,2,4-триазол-3-ілциклоалканолів **3.191** (рис. 3.39) був розроблений і перевірений на протитуберкульозну активність проти Mtb H37Rv за допомогою аналізу мікротитрації резазурину [363]. SAR показало, що сполуки **3.191a-e** з 4-піридинільним замісником у триазольному кільці демонструють чудову протитуберкульозну активність із значенням МІК у діапазоні 0,59–0,95 мг/мл і низькою цитотоксичністю щодо лінії клітин Vero C1008 з SI > 28.

Двадцять 1,2,4-триазол-1-іл-піразолонів на основі спірооксидолопіролідидинів **3.192** (рис. 3.39) були синтезовані та оцінені щодо їх протитуберкульозного потенціалу проти Mtb H37Rv Pogaku та ін. [364].

Серед усіх найбільш активна сполука **3.192a** була в 2 рази сильнішою (МІК: 0,78 мг/мл), ніж стандартний препарат етамбутол, а сполуки **3.192b-g** були такими ж сильними, як етамбутол (МІК: 1,56 мг/мл). Дослідження SAR показало важливість замісників у 5-му положенні ізатинового кільця та замісників у пара- та мета-положеннях арильного кільця, приєднаного до піролідидинового кільця (рис. 3.39). Сполуки **3.192a-g** показали низьку цитотоксичність проти клітин RAW 264.7.

3.6. Протівірусні засоби

Goma'a та ін. створили і синтезували кілька похідних 1,2,4-триазолу з етил-2-((5-аміно-1*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатом як вихідною речовиною. Серед досліджених сполук сполука **3.193** (рис. 3.40) було виявлено найпотужнішою сполукою, яка може зменшити кількість вірусних бляшок на 50% у дозі 80 мМ проти вірусу простого герпесу-1 (HSV-1), вирощеного на клітинах нирок африканської зеленої мавпи Vero.

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

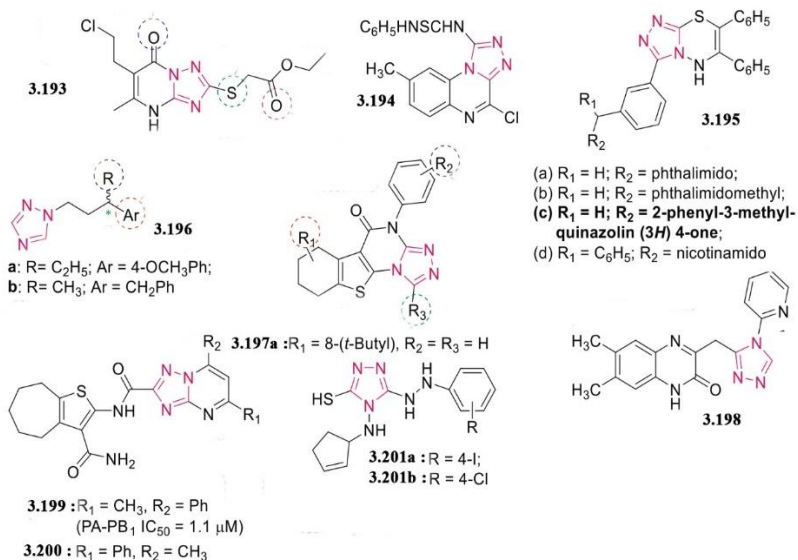


Рис. 3.40. Похідні 1,2,4-триазолу як противірусні засоби.

Крім того, сполука **3.193** мала вищу селективність, ніж ацикловір (>200 мМ проти 80 мМ) [365]. Докінг-дослідження показали, що сполука **3.193** взаємодіє з активним центром тимідинкінази HSV-1 головним чином шляхом утворення багатьох водневих зв'язків.

Ненен та ін. повідомили про синтез ряду похідних 1,2,4-триазоло[4,3-а]хіноксаліну як противірусних та протимікробних засобів. Серед них сполука **3.194** (рис. 3.40) виявилися найбільш перспективними, активність проти HSV-1 із зменшенням нальоту на 25% при 20 мг/мл [366]. Pandey та ін. синтезували 1,2,4-триазоло[3,4-б][1,3,4]гіадіазини **3.195** (рис. 3.40) і перевірили їх на противірусну активність проти вірусу японського енцефаліту (JEV) і HSV-1 [11]. Серед них сполука **3.195c** (ED₅₀ = 7,8 мг/мл) показала помірну активність проти JEV з 50% інгібуванням і значенням терапевтичного індексу (TI) = 32.

Цао та ін. синтезували сорок чотири хіральні похідні триазолу **3.196** і перевірили їх *in vitro* на противірусну активність проти ентеровірусу 71 (EV71) і вірусу Коксакі В3 (CVB3) [205]. У цьому дослідженні сполуки **3.196a** і **3.196b** (рис. 3.40) продемонстрував значну ефективність проти тестованих вірусів з SI 21,7 і 24,7, відповідно, більш

активним, ніж рибавірин (SI: 15) для EV71. Сполука **3.196a** (16 мг/мл) продемонструвала 88,1% інгібування проти EV71. SAR показало, що короткий алкільний ланцюг (R) і 4-метоксифенільні або бензильні одиниці (Ar) сприятливі для протівірусної активності.

Оцінка серії синтезованих [1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-5(4H)-они **3.197** (рис. 3.40) для антивірусного потенціалу проти типових ентеровірусів людини, включаючи вірус Коксакі В1 (Cox В1), вірус Коксакі В3 (Cox В3), поліовірус 3 (PV3), риновірус людини 14 (HRV14), риновірус людини 21 (HRV 21) і риновірус людини 71 (HRV 71).), робить сполуку **3.197a** (1,6-8,85 мМ) перспективною провідною сполукою для розробки антиентеровірусних препаратів широкого спектру [367].

Дев'ять похідних хіноксаліну були виготовлені та оцінені на їх протівірусну активність проти вірусу гепатиту С (ВГС), вірусу гепатиту В (ВГВ), ВПГ-1 та цитомегаловірусу людини HCMV Ель-Захабі [368]. Дані скринінгу *in vitro* показали, що похідне піридинілітриазолу **3.198** (рис. 3.40) продемонстрували високу активність проти HCMV з IC₅₀ <0,05 мМ, ніж у контрольного препарату ганцикловіру (IC₅₀: 0,59 мМ). Крім того, він також продемонстрував в одинадцять разів вищий SI (>3000 мМ) проти HCMV, ніж ганцикловір (SI> 256 мМ).

Массарі та ін. за допомогою досліджень оптимізації hit-to-lead ідентифікували дві гібридні молекули **3.199** і **3.200** (рис. 3.40), що мають триазолопіримідиновий і циклогептатіофеновий каркас, як потужні інгібітори субодниць полімерази грипу PA-PB1 [369]. Поряд з інгібітором взаємодії PA-PB1, **3.199** також демонстрував широку активність проти грипу без цитотоксичності.

Шістнадцять похідних триазолу **3.201** (рис. 3.40) були оцінені на їх активність проти MERS-CoV через інгібування активності гелікази та АТФ-ази за допомогою аналізу FRET[370]. Серед них сполуки **3.201a** і **3.201b** були найпотужнішими інгібіторами гелікази MERS-CoV зі значеннями IC₅₀ АТФази 0,47 і 0,51 ммоль/л відповідно.

Жан та ін. створив і синтезував ряд похідних 2-(2-(2,4-дихлорфеніл)-2H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-N-арилацетаміду **3.202** як потужних інгібіторів ВЛІ-1 [371]. Серед них шість сполук **3.202a-f** (рис. 3.41) продемонстрували краще інгібування дикого типу ВЛІ-1 (ШВ) зі значенням ED₅₀ від 2,78 до 6,21 мМ, ніж референтний препарат дидезоксініозин. Сполука **3.202c** продемонструвала найбільш багатобіщуючу дію зі значенням EC₅₀ 2,78 мМ і SI 67 проти ВЛІ-1(ШВ) і значенням EC₅₀= 7,42 мМ проти мутантного штаму K103N.

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

В іншій роботі дві серії похідних [1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідину **3.203** і **3.204** (рис. 3.41) були раціонально розроблені за допомогою підходу до уточнення ядра на основі структури, синтезовані та оцінені на предмет їх активності проти ВІЛ тією ж групою [372, 373]. Серед серії **3.203** сполука **3.203a** була найбільш активною проти дикого типу та подвійно резистентного мутантного штаму (K103N + Y181C) ВІЛ-1 зі значенням EC_{50} : 0,02 мМ та 7,61 мМ відповідно. Серед серії **3.204** сполука **3.204a** зі значенням EC_{50} = 8,1 нМ проти ВІЛ-1 має в 38-2800 разів більшу активність, ніж диданозин, ламівудин, невірапініделавірдинмезилат.

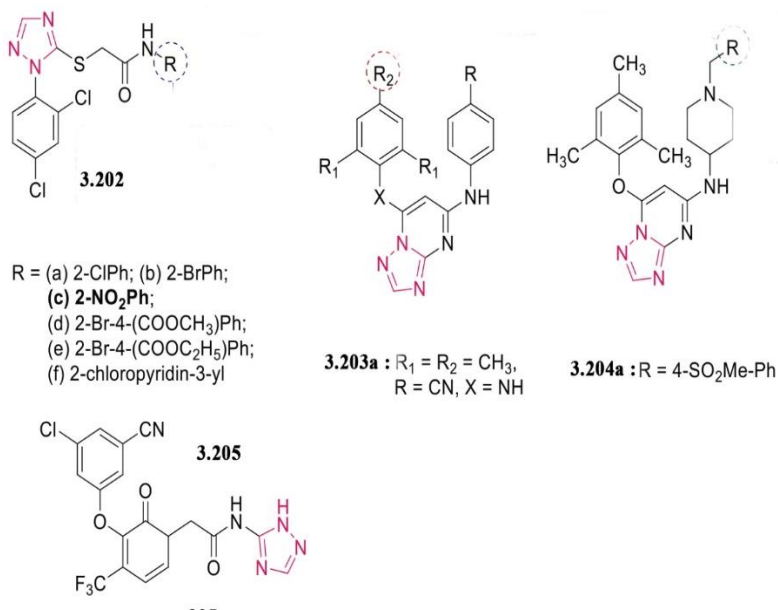


Рис. 3.41. Похідні 1,2,4-триазолу як засоби проти ВІЛ.

Набір ацетамідних похідних доравіріну було синтезовано як потужні ННІЗТ ВІЛ-1 з використанням структурної стратегії розробки лікарських засобів Wang et al. [374]. Дослідження показало, що найбільш активна сполука **3.205** (рис. 3.41) з EC_{50} = 54,8 нМ щодо маси ВІЛ-1 був більш сильним, ніж еталонний ламівудин (EC_{50} : 12,8 мМ) і порівнянним з доравірином (EC_{50} : 13 нМ).

3.7. Протипаразитарні засоби

Бхатт та ін. повідомили *in vitro* про протималарійну ефективність гібридів триазоло-піримідину, пов'язаних із піразолом **3.206** (рис. 3.42) та активних гібридів (IC_{50} : 0,034–0,09 мг/мл) для інгібування дигідрофолатредуктази *Plasmodium falciparum* (PDHFR) за допомогою докінгу та досліджень *in vitro* [375].

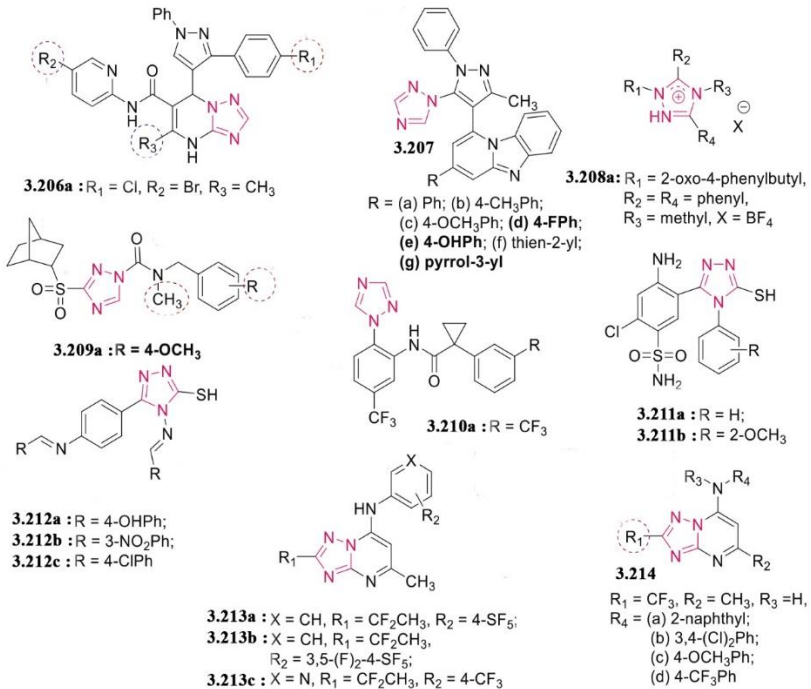


Рис. 3.42. Похідні 1,2,4-триазолу як протималарійні засоби.

SAR гібридів **3.206** вказує на значимість електроноакцепторної групи в положенні R_1 ; Група $-Br$ у положенні R_2 і заміна метильною групою в положенні R_3 для протималарійної активності. Сполука **3.206a** зі значенням $IC_{50} = 0,023$ мг/мл і $SI = 652$ показала хорошу інгібіторну активність в аналізі інгібування DHFR, ніж контрольний піриметамін.

Прасад та ін. повідомили, що триазол-піразолові гібриди **3.207** (IC_{50} : 0,041–1,50 мг/мл) (рис. 3.42) виявили значну антиплазмодіальну активність. Серед них сполуки **3.207d**, **3.207e** та **3.207g** (IC_{50} : 0,041,

0,054 та 0,092 мг/мл) показали більш сильну активність проти штаму *P. falciparum* порівняно з еталонним хініном (IC_{50} : 0,286 мМ) [376].

Антиплазмодіальна активність солей триазолію **3.208** (рис. 3.42) були оцінені проти стійкого до хлорохіну штаму ItG *P. falciparum* [377]. Серед них було виявлено, що сполука **3.208a** є високоактивною зі значенням $IC_{50} = 100$ нМ та $SI = 1430$. Вони припустили, що ефективність сполук у культурах паразитів зумовлена наявністю ядра з дефіцитом електронів, приєднаного до гідрофобних бічних груп, які негативно взаємодіють із зарядженою частиною на мерозоїті паразита.

McConville та ін. використали раціональний підхід для дослідження карбамоїлтриазолів **3.209**, відомих інгібіторів серинової протеази, як перспективних протималарійних агентів [378]. Серед них сполука **3.209a** виявила потужну антиплазмодіальну активність *in vitro* (IC_{50} : 10 нМ) проти штаму 3D7 *P. falciparum* з ефективною при пероральному прийомі *in vivo* на мишачій моделі SCID *P. falciparum* з ED_{50} і ED_{90} приблизно 100 і 150 мг/кг відповідно. Дослідження SAR виявило значення *N*-метилу та групи R у бензильному кільці, як показано на рис. 3.42.

Вибір із антималярійного набору Tres Cantos (TCAMS) і широке дослідження SAR трьох серій карбоксамідів, проведене Rueda та ін. [379] призвело до утворення циклопропілкарбоксамідів **3.210** (рис. 3.42) з покращеним профілем. Подальша оптимізація шаблону заміщення (R) у фенільному кільці, прилеглому до циклопропілового кільця, виявила сполуку **3.210a** (IC_{50} : 3 нМ) як високопотужний *in vitro* інгібітор штаму *P. falciparum* 3D7. Примітно, що сполука **3.210a** показала 55% біодоступність при пероральному прийомі у мишей CD-1 та активність *in vivo* з $ED_{50} = 12$ мг/кг у мишачій моделі *P. falciparum* без мієлодеплету.

Серед кількох похідних триазолсульфонамідів **211** (рис. 3.42), сполуки **3.211a** та **3.211b** з IC_{50} : 0,023 та 0,025 мг/мл, відповідно, проти стійкого до хлорохіну штаму *P. falciparum*, були порівняні з хлорохіном (IC_{50} : 0,020 мг/мл) і в 10 разів сильніші за хінін (IC_{50} : 0,268). мг/мл [380].

Серед синтезованих триазолових основ Шиффа **3.212** (рис. 3.42), сполуки **3.212a-c** (IC_{50} : 0,230–0,282 мМ) показали вищу протималарійну дію проти *P. falciparum*, ніж піриметамін (IC_{50} : 1,005 мМ) [381]. Подальше дослідження інгібування ферменту *in vitro* показало, що **3.212b** з $IC_{50} = 0,0259$ мМ виявився найпотужнішим DHFRінгібітором порівняно з хлорохіном (IC_{50} : 0,0301 мМ) і піриметаміном (IC_{50} : 0,1007 мМ).

Дигідрооротатдегідрогеназа (DHODH), фермент у шляху біосинтезу *de novo*, стала перспективною мішенню для розробки нових протималарійних засобів. Філіпс і його колеги [382-386] синтезували бібліотеку похідних триазолопіримідину **3.213** (рис. 3.42) як потужні інгібітори *P. falciparum* DHODH (PfDHODH). Структурно керована оптимізація схеми заміщення на каркасі [1,2,4]триазоло-[1,5-а]піримідину визначила найбільш перспективний і селективний інгібітор **3.213a** (DSM265, IC₅₀: 33 нМ), який виявляв протималарійну активність зі значення EC₅₀ у діапазоні 15-57 нМ проти чутливих до ліків та резистентних штамів через інгібування DHODH, тривалий період напіврозпаду після перорального введення гризунам та ефективність *in vivo* проти *P. falciparum* на моделі миші SCID зі значенням ED₉₀ 8,1 мг/кг [383]. Подальша оптимізація показала, що сполука **3.213b** з обома мета-фторами в аніліновому кільці та фторетиллом у С-2 триазолопримідинового кільця має низьку селективність щодо DHODH [384]. Подальше дослідження препарату проти малярії **3.213a** шляхом заміни SF5-фенільного фрагмента серією CF₃-піридинілів виявило перспективну сполуку **3.213c** (DSM421, рис. 3.42) з більш посиленими властивостями, подібними до ліків, які продемонстрували в 2 рази вищу активність з IC₅₀ 0,053 мМ на PfDHODH, ніж для *P. vivax* DHODH (IC₅₀: 0,094 мМ) [386]. Примітно, що він також продемонстрував еквівалентну активність проти польових ізолятів *P. falciparum* і *P. vivax*.

Протималарійна оцінка двадцяти шести похідних [1,2,4]триазоло [1,5-а]піримідину **3.214** (рис. 3.42) проти стійкого до хлорохіну штаму W2 *P. falciparum* виявили, що сполуки **3.214a-d** виявляють найбільш ефективну протималарійну активність з IC₅₀ в діапазоні 0,023–0,55 мМ [387].

Запущені захворювання (33) – це група різноманітних захворювань, якими страждають мільйони людей. До них відносяться хвороба Шагаса, африканський трипаносомоз людини (НАТ), лейшманіоз, гелмінтоз, що передається через ґрунт і викликається *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*, *Leishmania spp.* і гелмінтами відповідно. Аналіз літератури також показує актуальність похідних 1,2,4-триазолу при запущених захворюваннях [388, 389].

Франклім та ін. розробив і синтезував похідні 1,2,4-триазолу шляхом оптимізації раніше знайденого N₄-циклогексил-1,2,4-триазолу **3.215**, що має анти-*T. cruzi* активність [390]. Дослідження показало, що S-алкільовані триазоли **3.216a-c** (рис. 3.43) демонструє значний трипаносоміцидний профіль зі значеннями IC₅₀: 3,18–3,52 та 3,61–4,15

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу

ммоль/л проти епімастиготної та амастиготної форм *T. cruzi*, відповідно, у порівнянні зі сполукою свинцю **3.215** (IC₅₀: 18,30 та 8,87 ммоль/л проти епімастиготи та амастиготної форми відповідно) [391].

Сільва та ін. синтезували похідні 1,2,4-тріазолу **3.217** (рис. 3.43) із застосуванням підходів біозостерії та молекулярної гібридизації як аналогів нітрофуразону, які показали селективність проти внутрішньоклітинних амастигот штаму *T. cruzi* Y [392]. Сполука **3.217a** з IC₅₀ = 5,53 мМ і SI > 36 була еквіпотенційною препарату бензнідазолу, але продемонструвала нижчу ефективність. Крім того, було виявлено, що **3.217a** є в 26 разів потужнішим, ніж аналог **3.217b**, що підкреслює вплив нітрогрупи на антитрипаносомну активність.

Пападопулу та ін. повідомили про протриазову активність аліфатичних та ароматичних амінів на основі 3-нітро-1*H*-1,2,4-тріазолу [393-395]. Сполуки **3.218-3.227** (рис. 3.43) продемонстрували високу ефективність проти амастиготних форм *T. cruzi* (IC₅₀: 0,04–0,57 мМ, SI: 208-1725) і були в 33,8 разів сильнішими за стандартний препарат бензнідазол. SAR показало, що присутність нітрогрупи в триазольному кільці позитивно корелює з антипаразитарною активністю. Сполуки **3.218-3.220** також виявляли значну активність проти форми кровотоку (BSF) *Trypanosoma brucei rhodesiense* *trypomastigotes* з IC₅₀ у межах від 0,117 до 0,435 мМ і SI 220-973. Крім того, піперазин **3.225a** на основі 3-нітротріазолу, бензотіазолі (**3.226a** і **3.226b**) і похідне хіноліну **227** продемонстрували значну анти-НАТ активність проти *T. b. rhodesiense* *threepomastigotes* з IC₅₀: 0,231, 0,204, 0,355 і 0,038 мМ відповідно [394, 395].

Більшість синтезованих амідів і сульфонамідів на основі 3-нітро-1*H*-1,2,4-тріазолу (IC₅₀: 28 нМ-3,72 мМ, SI: 66-2782) також виявили значну активність *in vitro* проти внутрішньоклітинних амастигот *T. cruzi* Paradoroulou та ін. [396]. Серед них сполуки **3.228** і **3.229** (рис. 3.43) виявилися найбільш активними проти *T. cruzi* і в 36-58 разів сильнішими за бензнідазол (IC₅₀: 1,562 мМ). Крім того, деякі нітротріазолі показали помірний профіль активності проти аксенічної форми *L. donovani*. SAR гетероариламідів/сульфонамідів на основі 3-нітротріазолу показало, що хлоровані тіофенсульфонаміди та бензотіофенаміди **3.230** (рис. 3.43) були найактивнішим і антигазичними сполуками, демонструючи до 14 разів вищу ефективність, ніж стандартний бензнідазол [397].

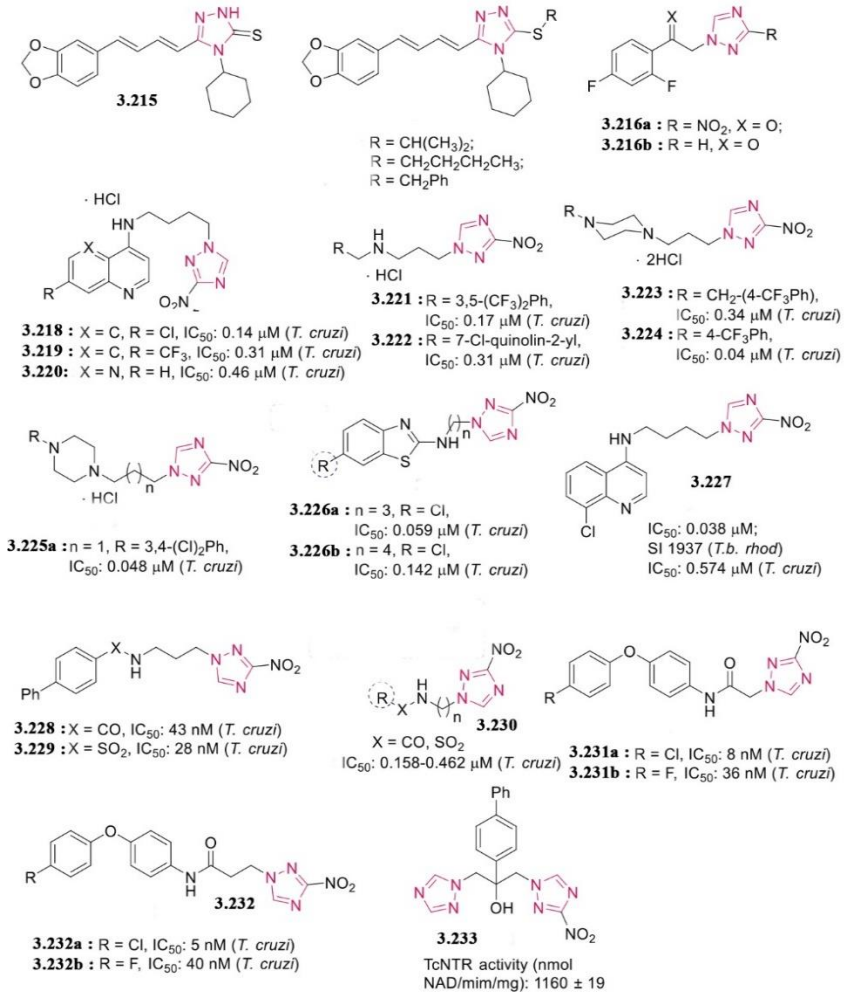


Рис. 3.43. Похідні 1,2,4-тріазолу як антитрипаносомні засоби.

Пападопулу та ін. розроблені арилоксифеніламіді на основі 3-ніпротриазолу **3.231** (рис. 3.43) як потужний і селективний анти-*T.* агенти крузі [398]. Примітно, що дві найпотужніші сполуки **3.231a** і **3.231b** зменшили паразитарне навантаження після 5 днів лікування в

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу

дозі 13 мг/кг/день (внутрішньовенно) у інфікованих мишей. Крім того, сполуки **3.231** виявляли селективну активність проти аксенових амастигот *L. donovani*. Подальша оптимізація арилоксифенілацетамідів на основі 3-нітротріазолу **3.231** шляхом введення однієї додаткової метиленової групи між нітротріазоловим кільцем і амідним карбонілом призвела до відповідних пропанамідів **3.232** (рис. 3.43) з широким спектром антитрипаносомної дії [399]. Оцінка *in vitro* сполук **3.232** виявила чудову та порівнянну антигазову активність, 4-214-кратну більшу анти-НАТ активність і меншу антилейшманіальну активність у порівнянні з відповідними ацетамідами **3.231**.

Кілька лінійних жорстких амідів на основі 3-нітротріазолу та карбінолів (аналогів флуконазолу) були синтезовані як потужні антитрипаносомні агенти через їхню подвійну функцію як чудових субстратів для нітроредуктази трипаносомального типу I (NTR) та як інгібіторів стерол-14а-деметилази (*T. cruzi*CYP51) фермент [400]. Карбіноли **3.233** (рис. 3.43) показали чудову активність *in vitro* з IC₅₀ = 33 нМ та SI= 3308 проти амастигот *T. cruzi*, а також активність *in vivo* на мишачій моделі, інфікованій *T. cruzi*.

Khare та ін. з використанням підходу оптимізації «hit-to-lead» повідомили про селективний інгібітор кінетопластидної протеасоми **3.234** (GNF6702, рис. 3.44), що не пригнічує людську протеасому [401]. Він також продемонстрував ефективність *in vivo*, яка видаляла паразитів у мишачих моделях лейшманіозу, хвороби Шагаса та НАТ. Інгібування хімотрипсиноподібної активності протеасом продемонстровано як основний механізм інгібування росту паразитів GNF6702.

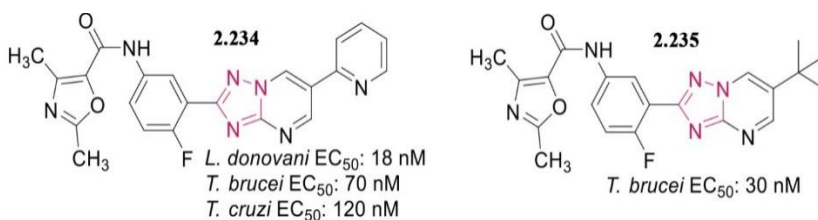


Рис. 3.44. Інгібітори протеасоми кінетопластиду.

Сполука **3.234** (GNF6702) та її аналог **3.235** (NITD689, рис. 3.44) показали трипаноцидну активність, залежну від концентрації *in vitro*, зі сприятливою фармакокінетикою *in vivo* та значним проникненням у мозок [402]. Важливо, що обидві сполуки, діючи шляхом інгібування активності хімотрипсину протеасоми 20S у *T. brucei*, є ефективними для досягнення повного лікування в гемолімфатичних (1 і 10 мг/кг

відповідно, один раз на день протягом чотирьох днів) і менінгоенцефалічних мишачих моделях (при дозах 30 і 60 мг/кг відповідно).

Серія 1,2,4-триазолів, пов'язаних з амінокислотами **3.236** (рис. 3.45) оцінювали їх *in vitro* антилейшманіозну активність щодо промастигот *L. major* [202].

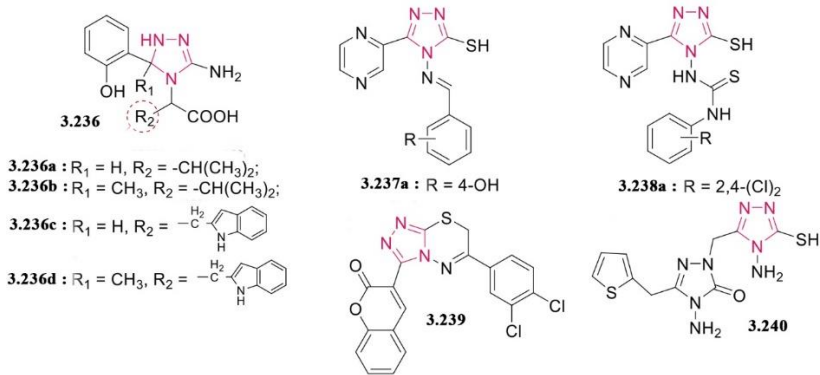


Рис. 3.45. Похідні 1,2,4-триазолу як антилейшманіозні засоби

Серед них сполуки **3.236a-d** (IC_{50} : 0,0312-0,0866 мг/мл) були в 36-100 разів сильнішими, ніж еталонний мілтефозин (IC_{50} : 3,1924 мг/мл) і порівняні з дезоксихолатом амфотерицину В (IC_{50} : 0,0472 мг/мл). Підхід зворотного докінгу продемонстрував мітоген-активовану протеїнкіназу (МАРК) як можливу передбачувану антилейшманіозну мішень. Аналіз SAR показав, що гідрофобна частина з певною топологією, як-от ізопропілові та індолільні групи, сприятлива для антилейшманіальної активності.

Оцінка серії похідних 5-(піразин-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіо лу **3.237** і **3.238** (IC_{50} : 79,0-382,4 мМ, рис. 3.45) щодо антилейшманіозної активності *in vitro* проти промастигот *L. donovani* робить сполуки **3.237a** (IC_{50} : 79,0 мМ) і **3.238a** (IC_{50} : 79,0 мМ) найперспективнішим антилейшманіозним агентом порівняно зі стандартним стибоглюконатом натрію (IC_{50} : 490,0 мМ) [403].

Серед кумарин-триазолотіадиазинових гібридів **3.239** (рис. 3.45) продемонстрували найвище інгібування (IC_{50} : 0,89 мМ) *in vitro* проти промастиготної форми *L. major* [404]. Сулейманоглу та ін. повторно повідомили, що похідне 4-аміно-1,2,4-триазолу **3.240** (рис. 3.45) має

антилейшманіозну активність із МК 625 мг/мл у дослідженні *in vitro* проти *L. infantum* (MON-183) методом мікророзведення бульйону [405].

3.8. Знеболюючі та протизапальні засоби

Набір гідразонопохідних 1,2,4-триазолу **3.241** (рис. 3.46) було оцінено на поглинання радикалів і протизапальну активність *in vitro* та *in vivo* [406]. Найпотужніша сполука **3.241a** з інгібуванням набряку на 64,44% і дією 0,92 при 20 мг/кг маси тіла після 5 годин індукції запалення була порівнянна з еталонним індометацином (активність 1,00). Докінг-дослідження показало, що сполука **3.241a** займає місце зв'язування целекоксибу в ЦОГ із високою спорідненістю (рис. 3.46) і вільною енергією зв'язування -10,5 і -11,2 ккал/моль для ЦОГ-1 і ЦОГ-2 відповідно.

Абдель-Азіз та ін. повідомили про синтез і протизапальну активність похідних 1,2,4-триазол-3-карбоксамідів **3.242** і **3.243** (рис. 3.46) [407, 408]. Сполуки **3.242** і **3.243** показали хорошу протизапальну активність (52-78%) через 3 години з меншим ульцерогенним ризиком порівняно з індометацином (активність 78%). Дослідження інгібування та докінгу ЦОГ-1/ЦОГ-2 *in vitro* показали, що сполуки **3.242f** і **3.242g** мають менш об'ємну групу на амідному азоті як найпотужніші інгібітори ЦОГ. Сполуки **3.243** продемонстрували чудову селективність щодо ЦОГ-2 людини з індексами селективності (ЦОГ-1 IC₅₀/ЦОГ-2 IC₅₀) у діапазоні від 62,5 до 2127 [408].

Цікаво, що *NO*-Триазолові гібриди **3.244** (рис. 3.46) виявилися більш потужними протизапальними засобами, ніж відповідні кетоніві проміжні продукти [409]. Серед синтезованих оксимів сполука **3.244a** показала високу протизапальну активність (79%) через 4 години та меншу ульцерогенність (виразковий індекс 0,25). В іншому дослідженні хінолін, що включає гібриди 1,2,4-триазолу/оксиму **3.245a-c** (рис. 3.46) продемонстрував значну протизапальну активність порівняно з індометацином з % інгібування набряку 100%, 101% і 111% відповідно [410].

Ламіе та ін. перевірили серію триазолових основ Шиффа, що містять *N*-заміщений індол **3.246** (рис. 3.46) за їх протизапальну активність *in vitro* [411]. Встановлено, що сполука **3.246a** є найпотужнішим інгібітором цитокіну еселектину та ферменту ЦОГ-2 (IC₅₀: 0,98 мМ та SI: 8,05).

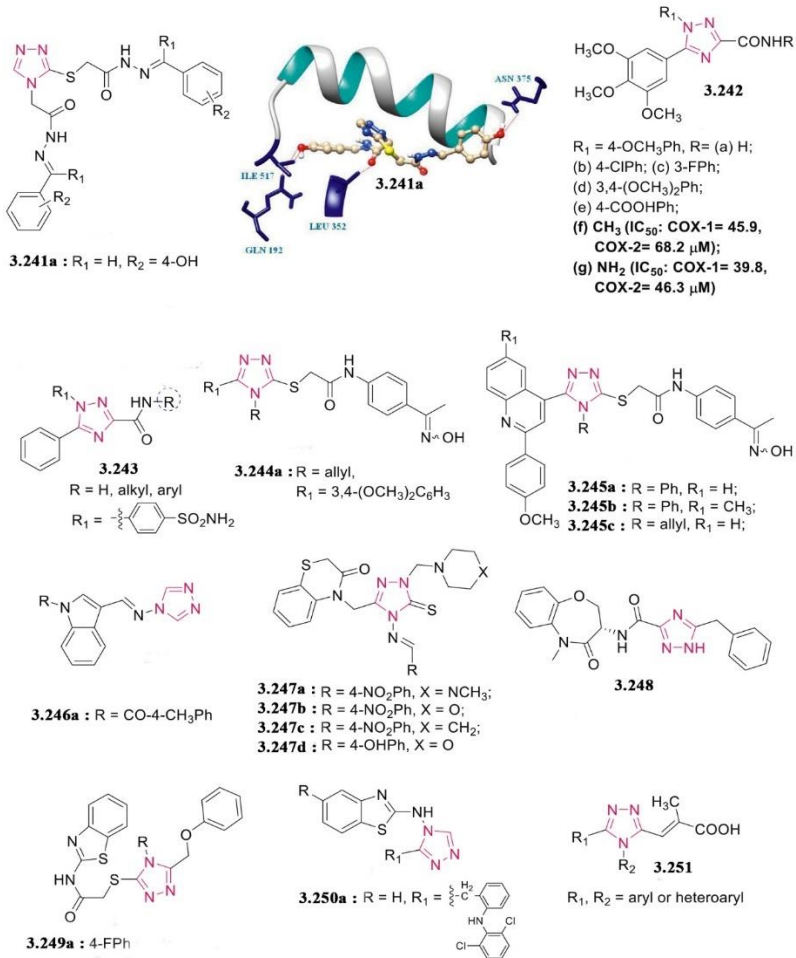


Рис. 3.46. Похідні 1,2,4-триазолу як протизапальні засоби та ілюстрація зв'язування сполуки **3.241a** в активному центрі ЦОГ-2

Біологічний скринінг похідних основ Шиффа та Манніха менших або полярних груп; знизив потенціал 1,2,4-триазолів **3.247** (рис. 3.46) у дозі 20 мг/кг у щурів. Gowda та ін. виявили, що сполуки **3.247c** і **3.247d** показали хорошу протизапальну активність порівняно з індометацином,

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

тоді як сполуки **3.247a**, **3.247b** і **3.247d** показали значні знеболювальні ефекти [412].

Протеїн 1 (RIP1) кіназа, що взаємодіє з рецепторами, є критичним регулятором некроптозу та запалення. Скринінг ДНК-кодованої бібліотеки (DEL) та оптимізація відведення призвели до ідентифікації клінічного кандидата GSK2982772 (**3.248**, рис. 3.46) як перший у своєму класі інгібітор RIP1, який зараз проходить доклінічні випробування для запальних захворювань, включаючи псоріаз, ревматоїдний артрит і виразковий коліт [413].

Дві серії похідних бензотіазолу на основі 1,2,4-триазолу **3.249** і **3.250** (рис. 3.46) були синтезовані та оцінені на їх протизапальну активність *in vitro* та інгібування кінази p38αMAP[414, 415]. Серед відібраних сполук для оцінки *in vivo* сполуки **3.249a** і **3.250a** виявилися найпотужнішими сполуками з інгібуванням набряку 84,43% і 85,31% відповідно.

Папроцька та ін. повідомили, що похідні 1,2,4-триазолу **3.251** (рис. 3.46), що містить фрагмент метакрилової кислоти, виявляв протизапальну активність шляхом модуляції активації моноцитів [416]. Нова серія похідних целекоксибу з триазольною частиною була перевірена на їх протизапальний потенціал за допомогою тесту CPE і більшість із них продемонстрували вищу активність порівняно з целекоксибом [417].

Фармакологічний скринінг серії 6-заміщених тіазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазол-5(6*H*)-он похідних ібупрофену показав, що сполуки **3.252a-c** (рис. 3.47) проявили потенційну анальгетичну/протизапальну активність *in vivo* без шлунково-кишкового побічного ефекту [418].

Різні похідні тієно[3,2-*e*]триазоло[4,3-*a*]піримідину були оцінені щодо протизапальної активності [419]. Сполуки **3.253-3.255** (рис. 3.47) показали виражену протизапальну активність, яку можна порівняти з диклофенакомNa у моделях гострого та підгострого запалення. Набір тієно[2,3-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідинів**3.256** (рис. 3.47) був синтезований та оцінений щодо їх протизапальної та знеболювальної активності [420]. Сполуки **3.256a-c** (ED₅₀: 23,45–28,15 мг/кг) продемонстрували еквівалентну до помірної протизапальну активність при пероральній дозі 20 мг/кг у гострих і підгострих моделях порівняно з еталонним диклофенаком, а також хороший анальгетичний профіль з відстрочений початок дії.

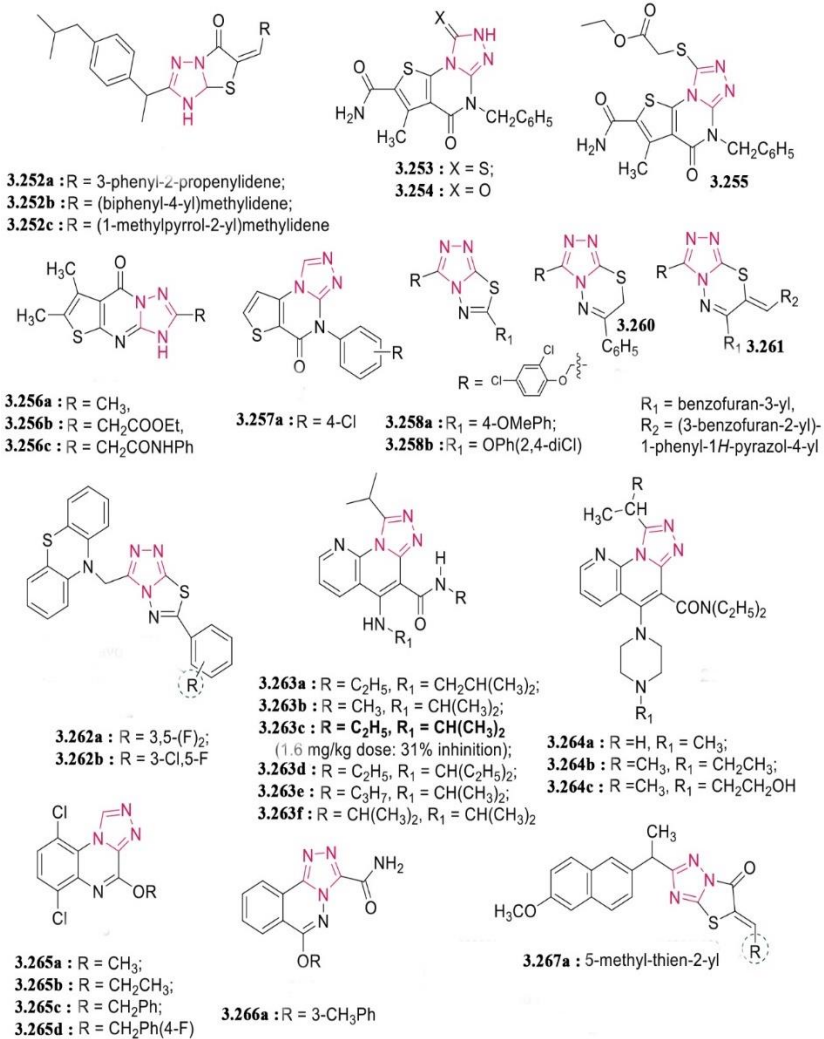


Рис. 3.47. Конденсовані похідні 1,2,4-триазоло як протизапальні засоби.

Пан та ін. синтезували ряд 4-фенілпієно[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-а]піримідин-5(4H)-онів **3.257** (рис. 3.47) і перевірено на їх протизапальну активність за допомогою тесту на набряк вуха,

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

індукованого ксилолом [421]. Дослідження показало, що найпотужніша сполука **3.257a** з активністю 50,48% через 30 хвилин після внутрішньочеревинного введення була більш активною, ніж препарат порівняння індометацин.

Ель Шері та ін. синтезовано ряд 3-(2,4-дихлорфенокси)метил)-1,2,4-триазоло (тіадіазолів і тіадіазинів) і перевірено на їх протизапальну активність [422]. Серед них сполуки **3.258-3.261** (рис. 3.47) показали 36-56% протизапальну активність, порівнянну зі стандартним індометацином.

Мадділа та ін. повідомили, що серед похідних триазоло[3,4-*b*]тіадіазолу **3.262** (рис. 3.47) перевірено на їх протизапальний потенціал у тесті СРЕ при пероральній дозі 10 мг/кг, сполуки **3.262a** (82,24%) і **3.262b** (83,06%) показали потужну протизапальну активність, ніж індометацин (81,55%) [423].

Дослідження SAR на [1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,8]нафтиридинового каркасу були проведені Врассі та ін. з метою покращення протизапальної та/або знеболюючої дії [424]. Результати показали, що сполука **3.263b-f** (рис. 3.47) демонструє хорошу протизапальну активність у діапазоні від 34% до 80%, а сполука **3.263c** виявилася більш потужною та ефективною, ніж вихідна сполука **3.263a** [425]. Тоді як сполуки **3.264a-c** (рис. 3.47) були наділені переважною болезаспокійливою активністю (74%-96% інгібування в тесті на звивання у мишей, $P < 0,01$, доза 50 мг/кг), що часто асоціювалося із седативним ефектом.

Guirado та ін. синтезували ряд триазоло[4,3-*a*]хіноксалінів **3.265** (рис. 3.47) і оцінювали їхню протизапальну активність як інгібіторів прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6 [426]. Результати показали, що сполука **3.265c** виявилася найпотужнішою, тоді як сполуки **3.265a-d** показали хороший рівень інгібування обох цитокінів.

Лю та ін. синтезували ряд похідних триазоло[3,4-*a*]фталазін-3-карбоксаміду **3.266** (рис. 3.47) як потужні протизапальні агенти, які діяли на фактор некрозу пухлин (TNF- α) як інгібітори активації NF- κ B [427]. Крім того, сполука **3.266a** продемонструвала чудову протизапальну активність із 58,19% інгібуванням при 50 мг/кг (внутрішньовенно) проти набряку вуха, спричиненого ксилолом, з такою ж ефективністю, як і стандартний препарат індометацин (100 мг/кг внутрібрюшинно; 59,21% інгібування).

Кілька тіазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазолів, отриманих з напроксену **3.267** (рис. 3.47), виявляли значну знеболювальну та протизапальну дію з низьким шлунковим ризиком [428]. Крім того, виявлено, що сполука

3.267a є найбільш селективним інгібітором ЦОГ-2 з $IC_{50} = 20,5$ мМ і $SI > 4,87$. Деякі інші похідні 1,2,4-триазолу були синтезовані та перевірені на протизапальну та знеболювальну дію [429-431].

3.9. Різне

Aggarwal та ін. повідомили про похідні 1,2,4-триазоло[4,3-а]хіноксаліну **3.268** та 1,2,4-триазоло[4,3-а]хіноксалін-4(5H)-они **269** (рис. 3.48) як ефективні фотовідщеплювачі ДНК [432, 433]. Серед усіх синтезованих молекул сполуки **3.268c** і **3.269k** показали значне фоторозщеплення суперскрученої плазмиди FX174 і рMaxGFP відповідно під УФ-опроміненням при $I_{max} = 312$ нм. Встановлено, що ефективність розщеплення ДНК **3.269** залежить від її структури, концентрації та строго від часу фотоопромінення. Механічні дослідження сполуки **3.269k** показали, що реакція фоторозщеплення ДНК включає супероксидні аніонні радикали (O_2^-) (шлях типу I).

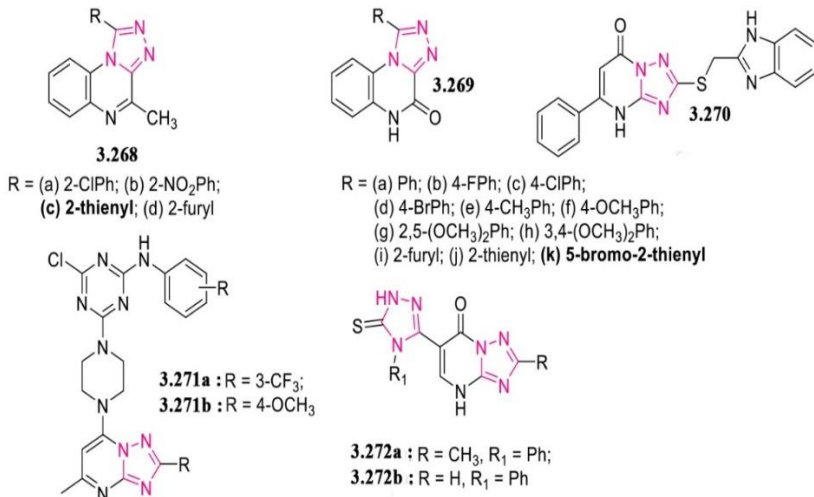


Рис. 3.48. Похідні 1,2,4-триазола з різноманітною активністю.

1,2,4-Триазоло[1,5-а]піримідин-7-он **3.270** (WS-10, рис. 3.48) було ідентифіковано як нетоксичний та селективний модулятор транспортера ABCB1, який відіграє ключову роль у розвитку множинної резистентності до хімотерапевтичних препаратів [434]. WS-10 посилював внутрішньоклітинне накопичення паклітакселу в

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

клітинах SW620/Ad300 із надмірною експресією ABCB1, не впливаючи на експресію або локалізацію білка ABCB1.

Серія триазолопіримідинових гібридів була розроблена та синтезована як багатофункціональні засоби проти Альцгеймера [435, 436]. Сполуки **3.271a** і **3.271b** (рис. 3.48) демонструють більш потужний інгібуючий потенціал ацетилхолінестерази (AChE) з IC₅₀ значенням 0,065 і 0,092 мМ відповідно, і висока селективність для AChE порівняно з BuChE приблизно в 28 разів. Примітно, що ці сполуки продемонстрували кращу інгібиторну здатність до агрегації Ab1-42, індукованої Cu²⁺.

Ель-Алеам та ін. повідомили про бронхолітичну активність набору похідних 1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідину **3.272** (рис. 3.48) як інгібітори фосфодіестерази 4В [437]. Дослідження показало, що сполуки **3.272a** і **272b** зі значеннями EC₅₀: 18,6 і 57,1 мМ відповідно показали кращу бронхолітичну активність, ніж еталонний теофілін (EC₅₀: 425 мМ).

Сучасна медична хімія стикається з багатьма проблемами кількох напрямків, включаючи потребу у потенціалі будь-якого терапевтичного засобу. Таким чином, у теперішній перспективі 1,2,4-триазол із широким спектром біологічного профілю перетворився у незамінний гетероциклічний каркас. Висновки щодо 1,2,4-триазолів як привілейованих скафолдів, наділених широкою потенційною терапевтичною корисністю, окрім застосування в інгібуванні корозії, полімерах, супрамолекулярній хімії та матеріалознавстві. Клінічні препарати, що містять ядро триазолу, використовуються для лікування кількох захворювань. Розвиток резистентності *Candida spp* до флуконазолу, найефективнішого протикандидозного комерційного препарату, спонукав фармаколога синтезувати триазольні спирти як аналоги флуконазолу для лікування стійких до флуконазолу штамів грибів. 1,2,4-Триазоловий фрагмент через водневі зв'язки та дипольну взаємодію може покращити розчинність і спорідненість сполук із біомолекулярними мішенями. Серед широкого спектру біологічної активності ми всебічно розглянули досягнення в протигрибковій, антибактеріальній, протипухлинній, протисудомній, протитуберкульозній, противірусній, протипаразитарній, болезаспокійливій та протизапальній активності похідних 1,2,4-Триазолу, особливо про які повідомлялося за останнє десятиліття.

Похідні 1,2,4-триазолу опосередковують лікувальні ефекти, діючи як багатообіцяючі селективні інгібітори білків/ферментів, модулятори та антагоністи рецепторів. Це допоможе науковому співтовариству в раціональному проектуванні та розробці нових, цільових,

оптимізованих та різноманітних препаратів на основі 1,2,4-триазолу для лікування багатофакторних захворювань. Збагачений SAR може прокласти шлях для подальшого дослідження та розробки нових похідних 1,2,4-триазолу з покращеною дією для подолання резистентності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Соколов А. В. Синтез и гетеролизация азол-1-илкарбоксамидразонов: дис. на соискание ученой степени канд хим. наук / А. В. Соколов. – Самара, 2003. – 159 с.
2. Каплаушенко А. Г. Методи синтезу та біологічна активність 1,2,4-триазол-3-тіонів / А. Г. Каплаушенко // Український біофармацевтичний журнал, №4(4) – Запоріжжя, 2009. – С. 48 – 53.
3. Новые подходы к синтезу низкомолекулярных производных 1,2,4-триазола / Чудинов М.В., Матвеев А.В., Журило Н.И. [и др.]; Вестник МИТХТ, 2011, т. 6, №2. – С. 66 – 70.
4. Матвеев А.В. Аналоги нуклеозидов, содержащие 1,2,4-триазольный фрагмент: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. хим. наук / А.В. Матвеев. – Москва, 2013 – 22 с.
5. Демидчук Б. А. Нові перетворення хлоровмісних енамідів та 2-аза-1,3-дієнів у похідні азотистих гетероциклів: автореф. дис. канд. хім. наук: 02.00.03 / Б. А. Демидчук; Ін-т орган. хімії НАН України. – К., 2009. – 20 с.
6. Namratha B., Santosh L. Gaonkar. 1,2,4-Triazoles: synthetic strategies and pharmacological profiles // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – Manipal, 2014. – P. 73-80.
7. Wafa W. N. Al-Kaisy. Synthesis of some new derivatives of 1,2,4-triazoles and thiazole from 1,2,3,4-tetrahydrocarbazol and study their biological activity / Wafaa W. N. Al-Kaisy // Journal of Al-Nahrain University, 2010. – Vol. 13(2). – P. 54-52.
8. Efficient Methodology for the Synthesis of 3-Amino-1,2,4-triazoles / Romain N., Xinyi S., Rong J. et al. // J. Org. Chem., 2009. – Vol. 74 (19). – P. 7595-7597.
9. Current biological and synthetic profile of Triazoles: a review / Priyanka P., Gadhavel N. S., Dighel S. R. et al. // Annals of Biological Research, 2010. – Vol.1 (1). – P. 82-89.
10. Pat. US 2011/212994 (2011), [C07D401/12](#), [A61K31/426](#), [A61K31/4709](#). Small molecule choline kinase inhibitors, screening assays, and methods for safe and effective treatment of neoplastic disorders / United States of America; Clem B., Telgan S., Trent J.
11. Mild and convenient one-pot synthesis of 2-amino-1,3,4-thiadiazoles using trimethylsilyl isothiocyanate / [H. Cho, D. Guda, M. Lee et al.]-Tetrahedron Letters, 2012.– Vol. 53. – P. 5238 – 5242.

12. Pat. US2007/197532 (2007), [C07D249/14](#), [C07D417/12](#), [C07D249/08](#). Glucokinase activators / United states of America; Cao S. X., Feng J.; Imaeda Y.

13. Important methods of synthesis and biological significance of 1,2,4-triazole derivatives/ Tozkoparan B., Kuepeli E., Yesilada E., Ertan M. // Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2014. – Vol. 15 (8). –P. 874-906.

14. Synthesis of new surfactants mono and bipolar derived from 1,2,4-triazole-5-thione / [Chebabe D., Dermaj A., Chikh Z. et al.]. – Synthetic Communications, 2004. – Vol. 34 (22). – P. 4189 – 4198.

15. Tautomerism of azacycles: III. Molecular and crystal structures of 3*H*- and 2-phenyl-1*H*,4*H*-4,5-dihydro-1,2,4-triazole-5-thiones / [Buzykin B. I., Mironova E. V., Nabiullin V. N. et al.]. – Journal of General Chemistry, 2006.–Vol. 76 (9). – P. 1471 – 1486.

16. Tautomerism of azacycles: III. Molecular and crystal structures of 3*H*- and 2-phenyl-1*H*,4*H*-4,5-dihydro-1,2,4-triazole-5-thiones / [Buzykin B. I., Mironova E. V., Nabiullin V. N. et al.]. – ZhurnalObshcheiKhimii, 2006. – Vol. 76 (9). – P. 1534 – 1550.

17. Tautomerism of azacycles: III. Molecular and crystal structures of 3*H*- and 2-phenyl-1*H*,4*H*-4,5-dihydro-1,2,4-triazole-5-thiones / [Buzykin B. I., Mironova E. V., Nabiullin V. N. et al.]. – Russian Journal of General Chemistry, 2008.–Vol. 78 (3). – P. 461 – 479.

18. Tautomerism of azacycles: III. Molecular and crystal structures of 3*H*- and 2-phenyl-1*H*,4*H*-4,5-dihydro-1,2,4-triazole-5-thiones / [Buzykin B. I., Mironova E. V., Nabiullin V. N. et al.]. – Zhurnal Obshchei Khimii, 2008.–Vol. 78 (3). – P. 476 – 494.

19. Solvent free regioselective cyclization of 3-allylmercapto-1,2,4-triazoles to thiazolo[3,2-*b*]1,2,4-triazoles over sulfuric acid adsorbed on silica gel / [Heravi M. M., Khademalfoghara H. R., Sadeghi M. M. Et al.]. – Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2006. – Vol. 2. – P. 377 – 380.

20. 1,2,4-Triazole derivatives and their antimycobacterial activity / [Chaudhary P. M., Chavan S. R., Maybhate S. P. et al.]. - Magnetic Resonance in Chemistry, 2008.– Vol. 46 (12). – P. 1168 – 1174.

21. Synthesis and mesomorphic behavior of some novel compounds containing 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole rings / [TommaJ., Al-DujailiA., Rou'li I. et al.]. – Molecular Crystals and Liquid Crystals, 2009.–Vol. 501. – P. 3 – 19.

22. Synthesis and antibacterial activities of new *s*-glycosides bearing 1,2,4-triazole/ [Song C., Kim J., Cho J. et al.]– Journal of the Korean Chemical Society, 2010.– Vol. 54 (6). – P. 731 – 736.

23. Synthesis and antioxidant activity of new 1,2,4-triazole derivatives / [Kochikyuan T. V., Harutyunyan E. V., Harutyunyan V. S.et al.]. - Russian Journal of Organic Chemistry, 2005.-Vol. 41 (6).-P. 894 – 897.

24. Synthesis and antioxidant activity of new 1,2,4-triazole derivatives / [Kochikyuan T. V., Harutyunyan E. V., Harutyunyan V. S.et al.]. – Zhurnal Organicheskoi Khimii, 2005.-Vol. 41 (6).-P. 913 – 916.

25. Synthesis and antioxidant activity of new 1,2,4-triazole derivatives / [Kochikyuan T. V., Harutyunyan E. V., Harutyunyan V. S.et al.]. – Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2006. – Vol. 42 (1). – P. 109 – 114.

26. Synthesis and antioxidant activity of new 1,2,4-triazole derivatives / [Kochikyuan T. V., Harutyunyan E. V., Harutyunyan V. S.et al.]. – Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 2006.-Vol. 1. – P. 123 – 129.

27. Synthesis and characterization of some novel quinolinothiazines of biological interest / [Kalluraya B., Nayak J., Adhikari A.et al.]. – Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2008. – Vol. 183 (8). – P. 1870 – 1883.

28. Synthesis of 1,2,4-triazolo[5,1-b]-1,3,5-thiadiazepin-5-ylamine derivatives / [Song C., Kim J., Cho J. Et al.]. – Heterocycles, 1999. – Vol. 51 (1). – P. 161 – 168.

29. Karthikeyan R. Synthesis characterization and anticancer activity studies on some mannich bases derived from 1, 2, 4-triazoles / Karthikeyan R., Sithambaram M. et al. // European Journal of Medicinal Chemistry, 2009.-Vol. 41 (2). – P. 827 – 833.

30. Pat. US20050176701 A1, Int. Cl. C07D471/04, C07D417/02, C07D407/10. Inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase, and compositions and treatments using the same / A. Borchardt, J. Gonzalez, H. Li et al. – Заявл. – 19.11.2003; Опубл. – 11.08.2005.

31. Kumar P. Synthesis of 2-aryl-5-(benzofuran-2-yl)-thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles using green procedures and their antibacterial activity / P. Kumar, J. Mohan, J. K. Makrandi // Indian Journal of Chemistry Including Medicinal Chemistry, 2012. – Vol. 51B. – P. 531-536.

32. Pat. DE102010015123 A1, Int. Cl. A61K31/22, A61K31/366, A61K31/397. Benzylamidische diphenylazetidione, diese verbindungen enthaltende arzneimittel und deren verwendung / H. Huber, H. Wolfgang, J. Gerhard et al. – Заявл. – 16.04.2010; Опубл. – 16.10.2011.

33. Pat. US20050176701 A1, Int. Cl. A61K31/4427, A61P25/28, A61P7/02. Multisubstituted aromatic compounds as inhibitors of thrombin / S. Datta, S. Pham, K. Michael et al. – Заявл.– 30.03.2011; Опубл. – 23.02.2012.

34. Dharampal P. Synthesis and spectroscopic studies of some new organometallic chelates derived from bidentate ligands / P. Dharampal/ Turkish Journal of Chemistry, 2010. – Vol. 34. – P. 499 – 507.
35. Aminolysis of 2-Aryl-5-R-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones / [Britsun V. N., Esipenko A. N., Pirozhenko V. V. et al.]. – Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2005. – Vol. 41 (10). – P. 1334 – 1338.
36. Aminolysis of 2-Aryl-5-R-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones / [Britsun V. N., Esipenko A. N., Pirozhenko V. V.]. – Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii, 2005. – Vol. 41 (10). – P. 1587 – 1592.
37. Aminolysis of 2-aryl-5-R-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones / [Britsun V. N., Esipenko A. N., Pirozhenko V. V. et al.]. – Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2005. – Vol. 41 (6). – P. 782 – 786.
38. Aminolysis of 2-aryl-5-R-5,6-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones / [Britsun V. N., Esipenko A. N., Pirozhenko V. V. et al.]. – Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii, 2005. – Vol. 41 (6). – P. 905 – 909.
39. Mild and efficient method to obtain glycosyl sulfones of mercaptotriazole / [Lascu A., Sisu I., Sisu E. et al.]. – Revue Roumaine de Chimie, 2010. – Vol. 55(3). – P. 205 – 210.
40. Synthesis, cytotoxicity by bioluminescence inhibition, antibacterial and antifungal activity of ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-2-ylthio)carboxylic acid amides / [Antipenko L. N., Karpenko A. V., Kovalenko S. I. et al.]. – Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2009. – Vol. 57 (6). – P. 580 – 585.
41. Pat. WO2011130661 A1, Int.Cl. C07D237/30, C07D237/26, A61K33/24. Methods of using dihydropyridophthalazinone inhibitors of poly(adribose)polymerase (pap) / B. Wang, D. Chu. – Заявл. – 15.04.2011; Опубл. – 20.10.2011.
42. Regioselective Synthesis of 2-Substituted [1,2,4]Triazolo[5,1-b][1,3]thiazin-7-ones by Heteropolyacids / [Motamedi R., Nazari Z., Heravi M. et al.]. – Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2010. – Vol. 185. – P. 1672 – 1675.
43. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону : дис. ... д-ра фарм. наук / А. Г. Каплаушенко. – Запоріжжя, 2012. – 387 с.
44. Synthesis, reaction and tuberculostatic activity of N-methyl-N'-(pyrazine-2-carbonyl)-hydrazinecarbodithionic acid methyl ester / Gobis K.,

Foks H., Zwolska Z., Augustynowicz-Kopec E. // Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 2006. – Vol. 181, N 5. – P. 965–975.

45. Synthesis and antitumor evaluation of some 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione and 1,2,4-triazole-5(1H)-thione derivatives / ChengTao Feng, LingDong Wang, YuGang Va [et al.] // Med. Chem. Res. – 2012. – Vol. 21, issue 3. – P. 315 – 320.

46. Hunashal Rajesh D. One pot synthesis of 3-(substituted phenoxy)methyl-6-phenyl/substituted phenoxy)methyl-1,2,4-triazolo[3,4-B][1,3,4]triazole derivatives as antimicrobial agents / Hunashal Rajesh D. // Int. J. of Pharma and Bio Sciences. – 2012. – Vol. 3 (4). – P. 183–192.

47. Tumosiene I. Synthesis of Azoles from 3-[(3-hydrazino-3-oxopropyl)aniline]- and 3-[(3-hydrazino-3-oxopropyl)-4-methylanilino] propane hydrazines / Tumosiene I., Beresnevičius Z. J. // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2007. – Vol. 43, N 9. – P. 1148–1149.

48. Use of Tetramethylthiourea Disulfide in Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds / Demchenko A. M., Yanchenko V. A., Kisly V. V., Lozinskii M. O. // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2005. – Vol. 41, N 5. – P. 25–28.

49. Синтез ряду ліденпохідних 4-аміно-3-(морфолінометил)-4H-1,2,4-триазол-5-тіолу / Р. О. Щербина, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Фармацевтичний журнал. – 2014. – № 5. – С. 63-69.

50. Synthesis of 5-(6-methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)methyl-4-amino-1,2,4-triazole-3-thione and its reactions with polyfunctional electrophiles / Vainilavicius Povilas, Smicius Romualdas, Jakubkiene Virginija, Tumkevicius Sigitas // Monatsh. Chem. – 2001. – Vol. 132, № 7. – P. 825-831.

51. Tumosiene I. Preparation of aminotriazole-thione derivatives from N-aryl-N-carboxyethyl-β-alanines / Tumosiene I., Beresnevičius Z. J. // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2009. – Vol. 45, N 10. – P. 1257-1261

52. New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents / Zafer Asim Kaplancıkl, Gu Ihan Turan-Zitouni, Ahmed Özdemir, Gilbert Revial // European J. of Medicinal Chemistry. – Vol. 43. – P. 155-159.

53. Synthesis and antifungal activity of some new miscellaneous S-triazoles / Ghorab M. M., El-Sharief A. M Sh., Ammar Y A., Mohamed Sh. I. // Phosph. Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 2001. – Vol. 173. – P. 223-233.

54. Metri R. M., Yadawe M. S., Patil S. A. Synthesis of biologically active p,p-bis-3(4-amino-5-metcapto-1,2,4-triazolyl)benzene and its Schiff's bases:

A new class of bis-triazole //Oriental J. Chem – 1996. – Vol. 12, № 1. – P. 101-102.

55. New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents /Shivarama Holla B., Narayana Poojary K., Sooryanarayana Rao B., Shivananda M. K. //Eur. J. Med. Chem. – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 511-517.

56. Batchelor, D. V., Beal, D. M., Brown, T. B., таін. A convenient synthesis of highly substituted 3-N,N-dialkylamino-1,2,4- triazoles. Synlett. 2008. No. 16. C. 2421–2424. doi.10.1055/S-2008-1078208.

57. Bogolyubsky, A. V., Savych, O., Zhemera, A. V., таін. Facile One-Pot Parallel Synthesis of 3-Amino-1,2,4-triazoles. ACS Combinatorial Science. 2018. Vol. 20, No. 7. C. 461–466. doi. 10.1021/ACSCOMBSCI.8B00060/SUPPL_FILE/CO8B00060_SI_001.PDF.

58. Guin, S., Rout, S. K., Khatun, N., таін. Tandem synthesis of [1,2,4]-triazoles mediated by iodine—a regioselective approach. Tetrahedron. 2012. Vol. 68, No. 25. C. 5066–5074. doi.10.1016/J.TET.2012.04.042.

59. Chaudhari, P. S., Pathare, S. P., Akamanchi, K. G. O -iodoxybenzoic acid mediated oxidative desulfurization initiated domino reactions for synthesis of azoles. Journal of Organic Chemistry. 2012. Vol. 77, No. 8. C. 3716–3723. doi. 10.1021/JO2025509/SUPPL_FILE/JO2025509_SI_001.PDF.

60. Komar, M., Kraljević, T. G., Jerković, I., таін. Application of Deep Eutectic Solvents in the Synthesis of Substituted 2-Mercaptoquinazolin-4(3H)-Ones: A Comparison of Selected Green Chemistry Methods. Molecules 2022, Vol. 27, Page 558. 2022. Vol. 27, No. 2. C. 558. doi.10.3390/MOLECULES27020558.

61. Hassan, G. S., El-Messery, S. M., Al-Omary, F. A. M., таін. Nonclassical antifolates, part 4. 5-(2-Aminothiazol-4-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as a new class of DHFR inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study. European Journal of Medicinal Chemistry. 2013. Vol. 66. C. 135–145. doi.10.1016/j.ejmech.2013.05.039.

62. Bechara, W. S., Khazhieva, I. S., Rodriguez, E., таін. One-pot synthesis of 3,4,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles via the addition of hydrazides to activated secondary amides. Organic Letters. 2015. Vol. 17, No. 5. C. 1184–1187. doi. 10.1021/ACS.ORGLETT.5B00128/SUPPL_FILE/OL5B00128_SI_003.CIF.

63. Demange, L., Boeglin, D., Moulin, A., таін. Synthesis and pharmacological in vitro and in vivo evaluations of novel triazole derivatives as ligands of the ghrelin receptor. 1. Journal of Medicinal Chemistry. 2007. Vol. 50, No. 8. C. 1939–1957. doi. 10.1021/JM070024H/SUPPL_FILE

/JM070024HSI20070219_023555.PDF.

64. Sangshetti, J. N., Kalam Khan, F. A., Chouthe, R. S., та ін. Synthesis, docking and ADMET prediction of novel 5-((5-substituted-1-H-1,2,4-triazol-3-yl) methyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine as antifungal agents. Chinese Chemical Letters. 2014. Vol. 25, No. 7. C. 1033–1038. doi. 10.1016/J.CCLET.2014.04.003.

65. Yunusova, S. N., Bolotin, D. S., Suslonov, V. V., та ін. 3-dialkylamino-1,2,4-triazoles via ZnII-catalyzed acyl hydrazide-dialkylcyanamide coupling. ACS Omega. 2018. Vol. 3, No. 7. C. 7224–7234. doi.

10.1021/ACSOMEGA.8B01047/SUPPL_FILE/AO8B01047_SI_002.CIF.

66. Present, M. A., Daeva, E. D., Baranin, S. V., та ін. A new synthesis of 2-(aminoalkyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines. Mendeleev Communications. 2017. Vol. 27, No. 2. C. 169–171. doi. 10.1016/J.MENCOM.2017.03.021.

67. Kotipalli, T., Kavala, V., Konala, A., та ін. Reagent/Substituent Switching Approach for the Synthesis of Substituted 1,3,4-Oxadiazole/1,3,4-Oxadiazoline and 1,2,4-Triazole Derivatives from N-Substituted Hydrazides. Advanced Synthesis & Catalysis. 2016. Vol. 358, No. 16. C. 2652–2660. doi. 10.1002/ADSC.201600274.

68. Hassan, A. A., Mohamed, N. K., Aly, A. A., та ін. Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4H)-thione Derivatives. ChemistrySelect. 2019. Vol. 4, No. 2. C. 465–468. doi. 10.1002/SLCT.201802870.

69. Bongers, A., Ranasinghe, I., Lemire, P., та ін. Synthesis of Cyclic Azomethine Imines by Cycloaddition Reactions of N-Isocyanates and N-Isothiocyanates. Organic Letters. 2016. Vol. 18, No. 15. C. 3778–3781. doi.10.1021/ACS.ORGLETT.6B01788/SUPPL_FILE/OL6B01788_SI_002.CIF.

70. Vlaminck, L., Voorde, B. Van De, Prez, F. E. Du. Sustainable synthesis routes towards urazole compounds. Green Chemistry. 2017. Vol. 19, No. 23. C. 5659–5664. doi. 10.1039/C7GC02027A.

71. Chen, Z., Li, H., Dong, W., та ін. I2-Catalyzed Oxidative Coupling Reactions of Hydrazones and Amines and the Application in the Synthesis of 1,3,5-Trisubstituted 1,2,4-Triazoles. Organic Letters. 2016. Vol. 18, No. 6. C. 1334–1337. doi. 10.1021/acs.orglett.6b00277.

72. Prieto, A., Uzel, A., Bouyssi, D., та ін. Thiocyanation of N,N-Dialkylhydrazonoyl Bromides: An Entry to Sulfur-Containing 1,2,4-Triazole Derivatives. European Journal of Organic Chemistry. 2017. Vol. 2017, No. 28. C. 4201–4204. doi. 10.1002/EJOC.201700819.

73. Mondal, S., Samanta, S., Hajra, A. Synthesis of Triazolium Inner Salts by Thiocyanation of Aldehyde-Derived Hydrazones. *European Journal of Organic Chemistry*. 2018. Vol. 2018, No. 8. C. 1060–1066. doi. 10.1002/EJOC.201701722.

74. Guru, M. M., Punniyamurthy, T. Copper(II)-catalyzed aerobic oxidative synthesis of substituted 1,2,3- and 1,2,4-triazoles from bisarylhydrazones via C-H functionalization/C-C/N-N/C-N bonds formation. *Journal of Organic Chemistry*. 2012. Vol. 77, No. 11. C. 5063–5073. doi. 10.1021/JO300592T/SUPPL_FILE/JO300592T_SI_007.PDF.

75. Wang, L. Y., Tsai, H. J., Lin, H. Y., та ін. One-flask synthesis of 1,3,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles from nitriles and hydrazonoyl chlorides via 1,3-dipolar cycloaddition. *RSC Advances*. 2014. Vol. 4, No. 27. C. 14215–14220. doi. 10.1039/C4RA00113C.

76. Sharma, P., Bhat, S. V., Prabhath, M. R. R., та ін. Synthesis of 1,2,4-Triazol-3-imines via Selective Stepwise Cycloaddition of Nitrile Imines with Organo-cyanamides. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, No. 14. C. 4263–4266. doi. 10.1021/ACS.ORGLETT.8B01673.

77. Bayrak, H., Demirbas, A., Karaoglu, S. A., та ін. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 44, No. 3. C. 1057–1066. doi. 10.1016/J.EJMECH.2008.06.019.

78. Maiti, D. K., Chatterjee, N., Pandit, P., та ін. Generation of azomethine imine and metal-free formal 1,3-dipolar cycloaddition of imine with PhIO: reaction, scope, and synthesis. *Chemical Communications*. 2010. Vol. 46, No. 12. C. 2022–2024. doi. 10.1039/B924761K.

79. Kun, S., Bokor, É., Varga, G., та ін. New synthesis of 3-(β -D-glucopyranosyl)-5-substituted-1,2,4-triazoles, nanomolar inhibitors of glycogen phosphorylase. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 76. C. 567–579. doi. 10.1016/J.EJMECH.2014.02.041.

80. Joshi, M. S., Pigge, F. C. Construction of 1,2,4-Triazole Derivatives via Cyclocondensation of Alkylidene Dihydropyridines and Aryldiazonium Salts. *Organic Letters*. 2016. Vol. 18, No. 22. C. 5916–5919. doi. 10.1021/ACS.ORGLETT.6B03019.

81. Liu, J. Q., Shen, X., Wang, Y., та ін. Cycloaddition of Isocyanides with Aryl Diazonium Salts: Catalyst-Dependent Regioselective Synthesis of 1,3- and 1,5-Disubstituted 1,2,4-Triazoles. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, No. 21. C. 6930–6933. doi. 10.1021/acs.orglett.8b03069.

82. Neuhaus, W. C., Moura-Letts, G. Alumina-promoted synthesis of N-aryl-1,2,4-triazoles from substituted hydrazines and imides. *Tetrahedron Letters*. 2016. Vol. 57, No. 45. C. 4974–4977. doi. 10.1016/J.TETLET.

2016.09.086.

83. Li, Y., He, Y., Shao, T., та ін. Modification and Biological Evaluation of a Series of 1,5-Diaryl-1,2,4-triazole Compounds as Novel Agents against Pancreatic Cancer Metastasis through Targeting Myoferlin. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 62, No. 10. С. 4949–4966. doi. 10.1021/ACS.JMEDCHEM.9B00059/SUPPL_FILE/JM9B00059_SI_002.CSV.

84. Guirado, A., López-Caracena, L., López-Sánchez, J. I., та ін. A new, high-yield synthesis of 3-aryl-1,2,4-triazoles. *Tetrahedron*. 2016. Vol. 72, No. 49. С. 8055–8060. doi. 10.1016/j.tet.2016.10.045.

85. Бігдан О. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів, які містять фторфенільні замісники: дис. ... канд. фармацевт. наук. – Запоріжжя, 2015. – 205 с.

86. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-триазолу: дис. ... д-ра фармацевт. наук. – К., 2005. – 396 с.

87. Дьячкова К. А. Синтез та дослідження властивостей алкіл- та арилпохідних 5-R-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу / Дьячкова К. А. // Матеріали III регіон. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» 29 листоп. 2014 р. – Запоріжжя, 2014. – С. 166.

88. Дьячкова К. А. Синтез та дослідження властивостей 7-((3-тіо-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну / Дьячкова К. А. // Збірник тез доповідей II Регіон. наук.-практ. конф. «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» 21 груд. 2013 р. – Запоріжжя, 2013. – С. 8–9.

89. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону : дис. ... д-ра фармацевт. наук / А. Г. Каплаушенко. – Запоріжжя, 2012. – 396 с.

90. Отримання ряду потенційних фармакологічно активних сполук на основі 5-(2-, 3-, 4-фторфеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів / О. А. Бігдан, А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш // Український біофармац. журн. – 2012. – № 4 (21). – С. 56–61.

91. Ворошило Ю. В. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 3-R-4-R1-1,2,4-триазол-5-тіолу / Ю. В. Ворошило, О. І. Вовнянко, Р. О. Щербина // Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я», 26-27 берез. 2015 р. – Запоріжжя, 2015. – С. 73.

92. Щербина Р. О. Синтез і фізико-хімічні властивості 2-((4-*R*-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот / Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. [та ін.] // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2014. – № 3 (16). – С. 18–21.

93. Щербина Р. О. Синтез та фізико-хімічні властивості 3-(морфолінометилен)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-5-тіолів / Щербина Р. О., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // Materiály X mezinárodní vědecko-praktická konference «Efektivní nástroje Moderních věd – 2014», 27 dubna - 05 května 2014 roku. – Прага, 2014. – С. 75–76.

94. Synthesis, Crystal Structure and Antitumor Activity of 2-(3-Methyl-5-(methylthio)-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)isoindoline-1,3-dione / ZHAO Pei-Liang, HU Meng-Jin, DUAN An-Ma [et al.] // Chinese J. Struct. Chem. – 2015. – Т. 34. – № 3. – С. 359–364.

95. Ulloora S. New 6-bromoinimidazo [1,2-*a*]pyridine-2-carbohydrazide derivatives: synthesis and anticonvulsant studies / Ulloora S., Shabaraya R., Adhikari A. V. // Medicinal Chemistry Research. – 2014. – Т. 23. – № 6. – С. 3019–3028.

96. El-Sayed H. A. Synthesis of some fused heterocyclic systems and their nucleoside candidates / El-Sayed H. A., Said S. A., Amr A. E. G. E. // Research on Chemical Intermediates. – 2014. – Т. 40. – № 2. – С. 833–845.

97. Koparir M., Cetin A., Cansiz A. 5-Furan-2-yl-(1,3,4)-oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2-yl-4*H*-(1,2,4)-triazole-3-thiol and their thiol-thion tautomerism. *Molecules*. 2005. № 10 (2). P. 475-480.

98. Synthesis and pharmacological properties of 3-(2-methylfuran-3-yl)-4-substituted-1,2,4-triazoline-5-thiones / A. Siweket al. *Cent. Eur. J. Chem.* 2008. № 6(1). P. 45-73.

99. Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл, арил та 4-амінопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В. В. Парченко та ін. *Запоріж. мед. журн.* 2010. № 4 (12). С. 83-87.

100. Саліонов В. О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-тієніл-4-(алкіл, арил)-1,2,4-триазол-3-тіонів: дис. ... канд. фарм. наук. Запоріжжя, 2016. 195 с.

101. Сугак О. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості *S*-похідних 4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіонів: дис. ... канд. фарм. наук. Запоріжжя, 2019. 195 с.

102. Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез, фізико-хімічні властивості 2-(4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх солей. *Фармац. журн.* 2017. № 2. С. 48-54.

103. Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез, фізико-хімічні властивості похідних 2-((4-*R*-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразидів. *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики*. 2017. № 1. С. 20-25.

104. Xiao-Dong Y., Yu-Ye Yu. Synthesis, crystal structure and fungicidal activity of 1-(4-chlorophenyl)-2-(5-((3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)methyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylthio)ethanone. *Struct. Chem.* 2008. № 219. P. 693-696.

105. Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents / G. V. Suresh Kumar et al. *Eur. J. of Med. Chem.* 2010. № 45. P. 2063-2074.

106. Synthesis and biological activities of novel 1,2,4-triazole derivatives containing 1,2,3-thiadiazole ring / Y. Li et al. *Chem. Res. Chin. Univ.* 2014. № 30 (3). P. 390-395.

107. Synthesis, crystal structure and fungicidal activity of 5-(cyclopropyl-5-((3-fluorobenzyl)thio)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-4-vinyl-1,2,3-thiadiazole / X. H. Liu et al. *Hindawi Publ. Corp. J. of Chem.* Vol. 2013. 5 p.

108. Preparation and antimicrobial activity evaluation of some new bi- and triheterocyclic azoles / S. Demirci et al. *Med. Chem. Res.* 2013. № 22. P. 4930-4945.

109. Abdo N. Y. M., Kamel M. M. Synthesis and anticancer evaluation of 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 1,2,4-triazoles and Mannich bases. *Chem. Pharm. Bull.* 2015. № 5 (63). P. 369-376.

110. Efficient synthesis and insecticidal activity of novel pyridine-3-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles / Q. Qian et al. *Monatsh Chem.* 2013. Vol. 144. P. 231-236.

111. Synthesis and antibacterial activity evaluation of 2,6-bis(6-substituted-1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazol-3-yl)pyridine derivatives / H. Xiao et al. *Med. Chem. Res.* 2014. № 23. P. 1941-1949.

112. Dyusebaeva M. A., Kalugin S. N. Thiosemicarbazides of piperidyl acetic acid in the synthesis of bis-heterocyclic compounds. *Rus. J. of General Chem.* 2015. Vol. 85, № 7. P. 1775-1778.

113. Green synthesis and evaluation of the antitumor activity of a novel series of 3-(4-bis(4-fluorophenyl)methylpiperazinyl)-4-amino-5-thion-1,2,4-triazole Schiff bases / Y. Ding et al. *Res. Chem. Intermed.* 2016. Vol. 42, № 4. P. 3105-3116.

114. Chemistry and biological activities of 1,2,4-triazolethiones - antiviral and anti-infective drugs / A. A. Aly et al. *Molecules*. 2020. № 25. DOI : 10.3390/molecules25133036.

115. Ravindra K. C., Vagdevi H. M., Vaidya V. P. Synthesis, characterization and pharmacological studies on some triazolothiadizines triazolothiadiazoles containing naphtha(2,b)furan. *Ind. J. of Chem.* 2008. Vol. 47B. P. 1271-1276.

116. Studying synergism of methyl linked cyclohexyl thiophenes with triazole: Synthesis and their cdk5/p25 inhibition activity / Shiradkar Mahendra et al. *Eur. J. of Med. Chem.* 2011. Vol. 46, № 6. P. 2066-2074.

117. Microwave-assisted synthesis and biological activity of new Schiff bases derived from dimers of 4-amino-3-[3-(1-benzyl)indole]-5-thiomethyl-1,2,4-triazole / Y. Peng et al. *Res. Chem. Intermed.* 2013. Vol. 39. P. 1897-1905.

118. Reactions of substituted furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxhydrazides and their biological activity / R. Gasparova et al. *Centr. Eur. J. Chem.* 2005. Vol. 3 (4). P. 622-646.

119. Shrikanth Ullora, Ramakrishna Shabaraya, Airodi Vasudeva Adhikari. *Med. Chem. Res.* 2013. DOI. 10.1007/s00044-013-0887-7

120. Design synthesis and docking studies of 2-benzoxazolinone-based 1,2,4-triazoles as proinflammatory cytokine inhibitors / S. Haider et al. *Med. Chem. Res.* 2014. DOI 10.1007/s00044-014-0989-x

121. Synthesis and biological activities of novel quinazolinone derivatives containing a 1,2,4-triazolylthioether moiety / B. Yan et al. *Chemical Papers*. DOI : 10.1515/chempap-2016-0034

122. Synthesis of novel 1,2,4-triazole derivatives containing the quinazolinylpiperidinyll moiety and N-(substituted)acetamide group as efficient bactericides against the phytopathogenic bacterium *Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae* / Lan Yang et al. *The Royal Society of Chem.* 2017. № 7. P. 34005-340011.

123. Karpun Y, Fedotov S, Khilkovets A, Karpenko Y, Parchenko V, Klochkova Y, Bila Y, Lukina I, Nahorna N, Nahorni 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>

124. Karpun, Ye., Polishchuk, N. (2021). Synthesis and antimicrobial activity of s-substituted derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (31), 64–69. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235976>

(PDF) *Synthesis and antimicrobial activity of s-substituted derivatives of 1,2,4-triazol-3-thiol.* Available from:

https://www.researchgate.net/publication/352934795_Synthesis_and_antimicrobial_activity_of_s-substituted_derivatives_of_124-triazol-3-thiol

[accessed Jan 10 2024].

125. Британова Т. С. Синтез, хімічні та біологічні властивості похідних 4-бензилденаміно- та 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-1-*R*-4*H*-1,2,4-триазолію галогенідів : дис. ... канд. фарм. наук / Т. С. Британова. – Запоріжжя, 2012. – 207 с.

126. Гоцуля А. С. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості *S*-заміщених 4-(2-метоксифеніл)-5-алкіл(арил)-2*H*-1,2,4-триазол-3(4*H*)-тіонів : дис. ... канд. фарм. наук / А. С. Гоцуля. – Запоріжжя, 2011. – 231 с.

127. Куліш С. М. Антиоксидантні властивості солей 5-*R*-2*H*-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетатних кислот / Куліш С. М., Панасенко Т. О., Павлов С. В. // Тези доп. до III Нац. з'їзду фармакологів України «Фармакологія 2006 - крок у майбутнє». – Одеса, 2006. – С. 131.

128. Нейротропна активність *S*-похідних 5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-тіонів / В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармац. часопис. – 2009. – Вип. 3 (9). – С. 34–37.

129. Парченко В. В. Дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей нових 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів / Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. // VII Междунар. науч.-практ. конф. «Achievementofhighschool - 2011», 17-25 Nov. 2011. – София, 2011. – С. 39–41.

130. Пат. 100355 Україна, МПК C07D 413/12 (2006.01) C07D 249/12 (2006.01) C07D 295/037 (2001.01) C07D 403/12 (2006.01). Спосіб отримання морфолінію 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату / Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Вінниченко Т. Ю. [та ін.] ; власник НВО «Фарматрон». – № а2012 11317. – заявл. 01.10.12 ; опубл. 12.11.12, Бюл. № 23.

131. Crystal, molecular structure and tautomerism of (5-methyl-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid / Zubatyuk R. I., Shishkina S. V., Kucherenco L. I. [et al.] // Struct Chem. – 2008. – Vol. 19. – P. 407–412.

132. Пат. 40918 Україна, МПК (2009) C07D 235/00. ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-ілсульфаніл)карбонові кислоти, що проявляють антирадикальну, антиоксидантну, гепатопротекторну та протигрибкову дію / Антипенко Л. М., Коваленко С. І., Карпенко О. В. [та ін.] ; Запорізький держ. мед. ун-т. – № u200814448. – заявл. 15.12.08 ; опубл. 27.04.09, Бюл. № 8.

133. Пат. 18863 Україна, МКИ C07D 249/08 A61K 31/41. Піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-2H-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетат, який проявляє протівірусну активність / Книш С. Г., Парченко В. В., Панасенко Т. О. [та ін.]. – № u200606560. – заявл. 13.06.06 ; опубл. 15.11.06, Бюл. № 11.

134. Pat. US 8252828 B2. МКИ A61K31/4196, C07D249/08. S-triazoly1 α -mercapto acetanilides as inhibitors of HIV reverse transcriptase/ Jean-Luc Girardet, Yung Huo Koh, Martha de la Rosa [et al.]. – № 13/174,538 ; заявл. 30.06.11 ; опубл. 28.08.12, приор. 25.08.04.

135. Антиоксидантна активність солей 2-(4-R-5-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їх похідних при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло, І. М. Білай, А. Г. Каплаушенко [та ін.] // Матеріали XXVII наук.-практ. конф. з міжнар. участю: «Ліки-людині». – X., 2010. – С. 105.

136. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-триазолу : дис. ... д-ра фарм. наук / О. І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.

137. Пругло Є. С. Гіполіпідемічна активність солей 2-(4-R-5-R₁-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтових кислот та їх похідних при експериментальній гіперліпідемії : дис. ... канд. фарм. наук / Є. С. Пругло. – X., 2012. – 184 с.

138. Чепель П. В. Синтез, перетворення та біологічна активність у ряді похідних 1,2,4-триазолу : дис. ... канд. фарм. наук / П. В. Чепель. – К., 2003. – 155 с.

139. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дис. ... канд. фарм. наук / В. В. Парченко. – К., 2006. – 207 с.

140. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону : дис. ... д-ра фарм. наук / А. Г. Каплаушенко. – Запоріжжя, 2012. – 387 с.

141. Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів : дис. ... канд. фарм. наук / А. Г. Каплаушенко. – К., 2006. – 201 с.

142. Пат. 97200 Україна, МПК C07D 231/00, A61K 31/41. 2-(5-Гетерил-, арил-4R-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетати, що знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету 1 типу / Колесник Ю. М., Панасенко О. І., Абрамов А. В. [та ін.]. – заявл. 02.11.10 ; опубл. 10.01.12, Бюл. № 1.

143. Пат. 99584 Україна, МПК C07D 249/08 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01). Спосіб одержання (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-

Синтез, перетворення, хімічна модифікація та біологічна активність похідних 1,2,4-триазолу

метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату / Мазур І. А., Кучеренко Л. І., Калашнікова О. Є., Авраменко М. О. ; власник ТОВ «НВО «Фарматрон». – № а2012 05360. – заявл. 03.05.12 ; опубл. 27.08.12, Бюл. № 16.

144. Пат. 44692 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41. Солі похідних 2-(5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, які виявляють гіпо- β -ліпопротеїнемічну активність / Білай І. М., Пругло Є. С., Книш Є. Г. [та ін.]. – № u200904683. – заявл. 12.05.09 ; опубл. 12.10.09, Бюл. № 19.

145. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства *N*- и *S*-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д-ра фарм. наук / Е. Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.

146. Куліш С. М. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості *s*-заміщених 2,4-дигідро-4-*R*-5-(2-піридил)-3Н-1,2,4-триазол-3-тіонів : дис. ... канд. фарм. наук / С. М. Куліш. – Запоріжжя, 2010. – 227 с.

147. Маковик Ю. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості *S*-похідних 5-(3-піридил)- та 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазоліл-3-тіону : дис. ... канд. фарм. наук / Ю. В. Маковик. – К., 2008. – 223 с.

148. Purohit M. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and anti-microbial studies of 1,4-bis(4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)butanes / Purohit M., Mayur Y. C. // Med. Chem. Research. – 2010. – Vol. 11. – P. 170–175.

149. Studies on pyrasine derivatives. XL. Synthesis, reactivity, and tuberculostatic activity of 4-hydroxyalkyl-5-pyrazinyl-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiones / Foks H., Janowiec M., Zwolska Z., Augustynowics-Kopec E // Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 2004. – Vol. 179, N 12. – P. 2519–2526.

150. Synthesis, radioiodination and biological evaluation of novel dipeptide attached to triazole-pyridine moiety / I. Y. Abdel-Ghany, K. A. Moustafa, H. M. Abdel-Bary, H. A. Shamsel-Din // J. of Radioanalytical and Nuclear Chem. – 2013. – Vol. 295, issue 2. – P. 1273–1281.

151. Suresh Kumar G. V. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents / G. V. Suresh Kumar, Y. Rajendra Prasad, S. M. Chandrashekar // Med. Chem. Res. – 2013. – Vol. 22, issue 2. – P. 938–948.

152. Компендиум 2012 - лекарственные препараты /под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Морион, 2012. – 2320 с.

153. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – [15-е изд.], перераб., испр. и доп. – М. : ООО «Изд-во Новая Волна», 2005. – 1200 с.

154. Пат. US 20120309622 A1. МКИ A01P13/00, A01N43/84, A01N37/40, A01N47/30, A01N37/10, A01N43/50, A01N43/78, A01N57/20, A01N47/10, A01N37/32, A01N43/80, A01N47/22, A01N25/32, A01N47/24, A01N43/54, A01N57/22, A01N43/653, A01N43/70, A01N43/58, A01N37/18, A01N47/38, A01N37/22, A01N43/76, A01N37/34, A01N39/02, A01N43/824, A01N43/56, A01N43/72, A01N39/04, A01N33/22, A01N47/12, A01N37/48, A01N43/86, A01N43/713, A01N43/12, A01N47/34, A01N43/90, A01N43/40, A01N35/10, A01N43/88, A01N47/36, A01N43/707, A01N43/08, A01N41/10. Herbicides containing substituted thien-3-yl-sulphonylamino(thio)carbonyl-triazolin(ethi)ones / Dieter Feucht, Peter Dahmen, Mark Wilhelm Drewes [et al.]. – № 13/588,000 ; заявл. 17.08.12 ; опубл. 06.12.12, приор. 21.09.01.

155. Общая органическая химия. Т 8 : Азотистые гетероциклы / под ред. Н. К. Кочеткова. – М. : Химия, 1995. – 443 с.

156. Синтез амідів і гідразидів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіо)ацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармац. часопис. – 2008. – № 4 (8). – С. 6–9.

157. Вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей ідентгідразидів 2-(5-(піридин-2-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-ілтіо) ацетатних кислот / Куліш С. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І., Лісничка А. М. // Запорозж. мед. журн. – 2006. – № 5, т. 1. – С. 144–146.

158. Синтез та біологічна активність ідентгідразидів 2-(5-R-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / Гоцуля А. С., Панасенко Т. О., Парченко В. В. [та ін.] // Матеріали IV міжнар. наук. конф. студентів та молодих вчених «Молодь та перспективи сучасної медичної науки». – Вінниця, 2007. – С. 153.

159. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / Łukasz Popiołek, Urszula Kosikowska, Liliana Mazur [et al.]. // Med. Chem. Res. – 2013. – Vol. 22, issue 7. – P. 3134–3147.

160. Пат. 61715 Україна, МПК (2011.01) C07D 473/00. Амід 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-1,2,4-триазоліл-3-тіо)ацетатної кислоти, який виявляє діуретичну, протизапальну та анагетичну дії / Юрченко Д. М., Александрова К. В., Романенко М. І. [та ін.] ; власник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u201100457. – завл. 17.01.11 ; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14.

161. Synthesis, Characterization, and Evaluation of Antimicrobial Activity of Some 1,2,4-Triazole Derivatives Bearing an Antipyryl Moiety / Nuray Ulusov, Öznur Ateş, Ömer Küçükbasmacı [et al.] // Monatshefte für Chemie. – 2003. – Bd. 134. – S. 465–474.

162. Wang Y.-P. N-(4-Bromophenyl)-2-[(1-cyclohexylmethyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetamide [Електронний ресурс] / Yue-Ping Wang, Wan-Lu Yan, Yan-Ping He // Acta Crystallographica. Section E : Structure Reports Online. – 2012. – E. 68, pt. 5. – o1495. – Режим доступу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3344604>.

163. Пат. 78048 Україна, МПК (2013.01) C07D 251/00. 6,8-заміщені N-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіоацетаміди, що проявляють протисудомну активність / Деміденко А. М., Янченко В. О., Георгіянц В. А. [та ін.] ; власник ДУ «Ін-т фармакології та токсикології НАМН України». – № и 2012 08923 ; заявл. 19.07.12 ; опубл. 11.03.13, Бюл. № 5.

164. Yang X.-D. Synthesis, crystal structure and fungicidal activity of 1-(4-chlorophenyl)-2-(5-((3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)ethanone / Yang X.-D., Yu Y.-Y. // Struct Chem. – 2008. – Vol. 19. – P. 693–696.

165. Syntheses Based on 8-Substituted 3-Bromoacetyl-3,8-Dimethyl-2,7-Dioxaspiro[4,4]Nonane-1,6-Diones / Kochikyuan T. V., Harutyunyan E. V., Harutyunyan V. S., Avetisyan A. A. // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2006. – Vol. 42, N 1. – P. 24–26.

166. Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил- та 4-амінопохідних 1,2,4-триазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В. В. Парченко, В. Є. Єрохін, О. І. Панасенко, Е. Г. Книш // Запорозж. мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 83–87.

167. Antioxidant Activity of Some Substituted 1,2,4-Triazo-5-thione Schiff base / P. Valentina, K. Pango, P. Harusha [et al.] // J. Pharm. Sci. & Res. – 2009. – Vol. 1 (2). – P. 74–77.

168. Haggam Reda A. Heterocyclization and functionalization of 1,2-bis-(4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)benzene [Електронний ресурс] / Haggam Reda A. // Res. Chem. Intermed. – Режим доступу: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11164-013-1259-0>.

169. Microwave-assisted synthesis and biological activity of new Schiff bases derived from dimers of 4-amino-3-[3-(1-benzyl)indoле]-5-thiomethyl-1,2,4-triazole [Електронний ресурс] / Yongle P., Zhigang Zhao, Xingli Liu, Guohua Li. // Res. Chem. Intermed. – Режим доступу : <http://link.springer.com/article/10.1007%2F%20s11164-012-0723-6>.

170. Synthesis and antibacterial activity of some new pyridinyl/quinazolinyl/azetidionyl/thiazolidinonyl triazoles [Електронний ресурс] / Singh Indu, Kaur Hemlata, Kumar Sunil [et al.] // Int. J. of Pharma and Bio Sciences. – 2010. – Vol. 1, issue 1, p. 1. – Режим доступу: <http://www.ijpbs.net/55.pdf>.

171. Synthesis and biological evaluation of some Schiff bases of 4-amino-5-(4-methylsulfonyl)benzyl-2,4-dihydro-3*H*-[1,2,4]-triazole-3-thione / Sumangala V., Poojary B., Chidananda N. [et al.] // Med. Chem Res. – 2013. – Vol. 22, issue 6. – P. 2921–2928.

172. Use of Tetramethyltriam Disulfide in Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds / Demchenko A. M., Yanchenko V. A., Kisly V. V., Lozinskii M. O. // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2005. – Vol. 41, N 5. – P. 25–28.

173. Microwave-assisted synthesis and biological activity of new Schiff bases derived from dimers of 4-amino-3-[3-(1-benzyl)indole]-5-thiomethyl-1,2,4-triazole [Електронний ресурс] / Yongle P., Zhigang Zhao, Xingli Liu, Guohua Li. // Res. Chem. Intermed. – Режим доступу : <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11164-012-0723-6>.

174. Kolodina A. A. Synthesis and opening of the thiadiazine ring in 6,7-dihydro-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines / Kolodina A. A., Gaponenko N. I., Lesin A. V. // Russian Chem. Bull. Int. Edition. – 2008. – Vol. 57, N 6. – P. 1273–1276.

175. Synthesis and bioevaluation of Schiff and Mannich bases of isatin derivatives with 4-amino-5-benzyl-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione / Y. L. N. Murthy, B. Govindh, B. S. Diwakar [et al.] // Med. Syem. Res. – 2012. – Vol. 21, issue 10. – P. 3104–3110.

176. Efficient synthesis and insecticidal activity of novel pyridin-3-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles / Q. Qian, Y. Zhu, M. Zhang [et al.] // Monatsh Chem. – 2013. – Vol. 144, issue 2. – P. 231–236.

177. Hunashal Rajesh D. One pot synthesis of 3-(substituted phenoxyethyl)-6-phenyl/substituted phenoxyethyl-1,2,4-triazolo[3,4-*B*][1,3,4]thiadiazole derivatives as antimicrobial agents / Hunashal Rajesh D. // Int. J. of Pharma and Bio Sciences. – 2012. – Vol. 3(4). – P. 183–192.

178. Haggam Reda A. Heterocyclization and functionalization of 1,2-bis-(4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)benzene [Електронний ресурс] / Haggam Reda A. // Res. Chem. Intermed. – Режим доступу: <http://link.springer.com/article/10.1007/s11164-013-1259-0>.

179. Synthesis, anti-inflammatory activity, and QSAR study of some Schiff bases derived from 5-mercapto-3-(4'-pyridyl)-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl-thiosemicarbazide [Електронний ресурс] / H. Saehdeva, D. Dwivedi, K.

Arya [et al.] // *Med. Chem. Res.* – Режимдоступу : <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00044-013-0507-6>.

180. Северіна Г. І. Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність похідних 3-аміно- та 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу та продуктів їх хімічних перетворень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук / Г. І. Северіна. – Х., 2010. – 21 с.

181. Synthesis of some new 4-amino-1,2,4-triazole derivatives as potential anti-HIV and anti-HBV / El-Barbary A. A., Abou-El-Ezz A. Z., Abdel-Kader A. A. [et al.] // *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* – 2004. – Vol. 179, N 8. – P. 1497–1508.

182. Synthesis and special studies of organotin (IV) 4-amino-3-alkyl-1,2,4-triazole-5-thionates: In vitro antimicrobial activity / Nath Mala, Sulaxna, Song Xueqing [et al.] // *Spectrochim. acta. A.* – 2008. – Vol. 70, N 4. – P. 766–774.

183. Synthesis, characterization, and biological activity of some transition metal complexes with Schiff base ligands derived from 4-amino-5-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol and salicaldehyde / F. M. A. Altalbawy, G. G. Mohamed, M. Abou El-Ela Saved, M. I. A. Mohamed // *Monatsh. Chem.* – 2012. – Vol. 143, issue 1. – P. 79–89.

184. Synthesis, characterization, and molecular structure of a new dimeric silver(I) complex containing 1,2,4-triazole moiety / M. Ghassenzadeh, F. Akhoumpour, S. Bahcnimat, B. Neumüller // *Monatsh. Chem.* – 2013. – Vol. 144, issue 7. – P. 963–967.

185. Заявка 2755697 Франція, МПК⁶ С 09 В 57/10, G 09 F 9/00. Composes chimiques a transition de pin et dispositifs d'affichage de depassement de seuil de temperature omprenant un milieu actif incluant aimoins un de ces composes/Kohn O., Jay Charlotte, Garcia Vann, Codjovi Eriphane. – № 9613902; заявл. 14.11. 96; опубл. 15. 05. 98.

186. Заявка 2778916 Франція, МПК⁶ С 07 F 15/00, 1/10. Nouveaux complexes organometalliques comprenant des carbenes heterocycliques cationiques et leur precede de preparation /Bertrand Guy, Stelzig Lutz, Guerret Olivier et al.–№ 9806558; заявл. 20.5.98; опубл. 26.11.99.

187. Pat. 6096774 USA, МПК⁷ A31/4196, Energetic mtroamme-lmked azoles and hydroxylammonium salts as oxidizers, initiators and gas generators/Bottaro Jeffrey., Schrmftf Robert J. Petne Mark A., Pencil Paul E. – № 09/168308; заявл. 07.10.1998; опубл. 01.08.2000; НПК514/383.

188. Синтез, люминесцентные и термические свойства координационных соединений цинка с функционализированными 1,2,4-

триазолами / А. Н. Гусев, С. Б. Мешкова, З. М. Топилова, В. Ф. Шульгин // Укр. хим. журн. – 2012. – Т. 76, № 9/10. – С. 80-84.

189. Саидов Н. Б. Синтез новых биологически активных веществ в ряду производных 3-меркапто-4-амино-5-(3-метилфенил)-1,2,4-триазола-4Н и продуктов их превращений / Н. Б. Саидов, В. А. Георгиянц // Український медичний альманах. – 2014. – Т. 17, № 1. – С. 46-49.

190. Saidov N.B. The search for new biologically active substances among derivatives of 3-mercapto-4-amino-5-cyclohexyl-1,2,4-triazole(4H) / N.B.Saidov, V.A.Georgiyants, N.V.Garna // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Т. 11, вип. 4 (44). – С. 33-37.

191. Bahemmat S.Synthesis, characterization and crystal structure of a Pd(II) complex containing a new bis-1,2,4-triazole ligand: A new precursor for the preparation of Pd(0) nanoparticles / S. Bahemmat, M. Ghassemzadeh, M. Afsharpour, K. Harms // Polyhedron. – 2015. – Vol. 89. – P. 196-202.

192. Prateek Tyagi. Design, spectral characterization, thermal, DFT studies and anticancer cell line activities of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes of Schiff bases derived from 4-amino-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol / Prateek Tyagi, Sulekh Chandra, B S Saraswat, Deepak Yadav // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2015. – Vol. 145. – P. 155-164

193. Alaghaz A.M.A.Synthesis, spectroscopic identification, thermal, potentiometric and antibacterial activity studies of 4-amino-5-mercapto-S-triazole Schiff's base complexes / A.M.A. Alaghaz, M.E. Zayed, S.A. Alharbi, R.A.A. Ammar // Journal of Molecular Structure – 2015. – Vol. 1087. – P. 60-67.

194. Y.L. Fan, X. Ke, M. Liu, Coumarin-triazole hybrids and their biological activities, J. Heterocycl. Chem. 55 (2018) 791-802.

195. J.R. Cox, S. Woodcock, I.H. Hillier, M.A. Vincent, Tautomerism of 1,2,3- and 1,2,4-triazole in the gas phase and in aqueous solution: a combined ab Initio quantum mechanics and free energy perturbation study, J. Phys. Chem. 94 (1990) 5499-5501.

196. L.R. Peyton, S. Gallagher, M. Hashemzadeh, Triazole antifungals: a review, Drugs Today 51 (2015) 705-718.

197. C.-H. Zhou, Y. Wang, Recent researches in triazole compounds as medicinal drugs, Curr. Med. Chem. 19 (2012) 239-280.

198. P.E. Russell, A century of fungicide evolution, J. Agric. Sci. 143 (2005) 11-25.

199. L. Liao, C. Jiang, J. Chen, J. Shi, X. Li, Y. Wang, J. Wen, S. Zhou, J. Liang, Y. Lao, J. Zhang, Synthesis and biological evaluation of 1,2,4-

triazole derivatives as potential neuroprotectant against ischemic brain injury, *Eur. J. Med. Chem.* 190 (2020) 112114.

200. S. Pokuri, R.K. Singla, V.G. Bhat, G.G. Shenoy, Insights on the antioxidant potential of 1, 2, 4-triazoles: synthesis, screening and QSAR studies, *Curr. Drug Metabol.* 15 (2014) 389-397.

201. X.-M. Chu, C. Wang, W.-L. Wang, L.-L. Liang, W. Liu, K.-K. Gong, K.-L. Sun, Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities, *Eur. J. Med. Chem.* 166 (2019) 206-223.

202. A.M. El-Saghier, M.A. Mohamed, O.A. Abd-Allah, A.M. Kadry, T.M. Ibrahim, A.A. Bekhit, Green synthesis, antileishmanial activity evaluation, and in silico studies of new amino acid-coupled 1,2,4-triazoles, *Med. Chem. Res.* 28 (2019) 169-181.

203. O. Bekircan, E. Mentese, S. Ulker, C. Kucuk, Synthesis of some new 1,2,4- triazole derivatives starting from 3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)- 4H-1,2,4-triazol with anti-lipase and anti-urease activities, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 347 (2014) 387-397.

204. V.K. Pandey, Z. Tusi, S. Tusi, M. Joshi, Synthesis and biological evaluation of some novel 5-[(3-aralkyl amido/imidoalkyl) phenyl]-1,2,4-triazolo[3,4-b]- 1,3,4-thiadiazines as antiviral agents, *ISRN Org. Chem.* (2012) 1e7, <https://doi.org/10.5402/2012/760517>.

205. X. Cao, W. Wang, S. Wang, L. Bao, Asymmetric synthesis of novel triazole derivatives and their in vitro antiviral activity and mechanism of action, *Eur. J. Med. Chem.* 139 (2017) 718-725.

206. B. Kapron, R. Czamomysy, M. Wysokinski, R. Andrys, K. Musilek, A. Angeli, C.T. Supuran, T. Plech, 1,2,4-Triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging activity are effective in a model of pharmacor- esistant epilepsy, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 35 (2020) 993-1002.

207. S. Han, F.-F. Zhang, X. Xie, J.-Z. Chen, Design, synthesis, biological evaluation, and comparative docking study of 1,2,4-triazolones as CB1 receptor selective antagonists, *Eur. J. Med. Chem.* 74 (2014) 73-84.

208. Y.S. Li, H. Tian, D.S. Zhao, D.K. Hu, X.Y. Liu, H.W. Jin, G.P. Song, Z.N. Cui, Synthesis and bioactivity of pyrazole and triazole derivatives as potential PDE4 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 26 (2016) 3632-3635.

209. R.W. Carling, K.W. Moore, L.J. Street, D. Wild, C. Isted, P.D. Leeson, S. Thomas, D. Connor, R.M. McKernan, K. Quirk, S.M. Cook, J.R. Atack, K.A. Wafford, S.A. Thompson, G.R. Dawson, P. Ferris, J.L. Castro, 3-Phenyl-6-(2-pyridyl) methoxy-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazines and analogues: high-affinity g- aminobutyric acid-A benzodiazepine receptor

ligands with α_2 , α_3 , and α_5 - subtype binding selectivity over α_1 , *J. Med. Chem.* 47 (2004) 1807-1822.

210. W. Zhang, J. Yuan, Poly(1-vinyl-1,2,4-triazolium) poly(ionic liquid)s: synthesis and the unique behavior in loading metal ions, *Macromol. Rapid Commun.* 37 (2016) 1124-1129.

211. N.P. Swathi, V.D.P. Alva, S. Samshuddin, A Review on 1,2,4-triazole derivatives as corrosion inhibitors, *J. Bio Tribo Corros.* 3 (2017) 42.

212. N.J. Bello-Vieda, R.A. Murcia, A. Munoz-Castro, M.A. Madas, J.J. Hurtado, Coordination polymers containing 1,3-phenylenebis-((1H-1,2,4-triazol-1-yl) methanone) ligand: synthesis and ϵ -caprolactone polymerization behaviour, *Molecules* 22 (2017) 1860.

213. D. Caceres, C. Cebrian, A.M. Rodriguez, J.R. Carrillo, T.A. Daz-Ortiz, P. Prieto, F. Aparicio, F. Garda, L. Sanchez, Optical waveguides from 4-aryl-4H-1,2,4-triazole-based supramolecular structures, *Chem. Commun.* 49 (2013) 621-623.

214. L.D. Rodrigues, D. Sunil, D. Chaithra, P. Bhagavath, 1,2,3/1,2,4-Triazole containing liquid crystalline materials: an up-to-date review of their synthetic design and mesomorphic behaviour, *J. Mol. Liq.* 297 (2020) 111909.

215. S. Campoy, J.L. Adrio, Antifungals, *Biochem. Pharmacol.* 133 (2017) 86-96.

216. W. Wang, S. Wang, Y. Liu, G. Dong, Y. Cao, Z. Miao, J. Yao, W. Zhang, C. Sheng, Novel conformationally restricted triazole derivatives with potent antifungal activity, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 6020-6026.

217. S. Yu, X. Chai, H. Hu, Y. Yan, Z. Guan, Y. Zou, Q. Sun, Q. Wu, Synthesis and antifungal evaluation of novel triazole derivatives as inhibitors of cytochrome P450 14 α -demethylase, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 4435-4445.

218. K. Xu, L. Huang, Z. Xu, Y. Wang, G. Bai, Q. Wu, X. Wang, S. Yu, Y. Jiang, Design, synthesis, and antifungal activities of novel triazole derivatives containing the benzyl group, *Drug Des. Dev. Ther.* 9 (2015) 1459-1467.

219. J. Xu, Y. Cao, J. Zhang, S. Yu, Y. Zou, X. Chai, Q. Wu, D. Zhang, Y. Jiang, Q. Sun, Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 3142-3148.

220. Y. Jiang, J. Zhang, Y. Cao, X. Chai, Y. Zou, Q. Wu, D. Zhang, Y. Jiang, Q. Sun, Synthesis, in vitro evaluation and molecular docking studies of new triazole derivatives as antifungal agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 4471-4475.

221. C. Sheng, X. Che, W. Wang, S. Wang, Y. Cao, Z. Miao, J. Yao, W. Zhang, Design and synthesis of novel triazole antifungal derivatives by structure-based bioisosterism, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 5276-5282.
222. S. Wang, G. Jin, W. Wang, L. Zhu, Y. Zhang, G. Dong, Y. Liu, C. Zhuang, Z. Miao, J. Yao, W. Zhang, C. Sheng, Design, synthesis and structure-activity relationships of new triazole derivatives containing N-substituted phenoxypropylamino side chains, *Eur. J. Med. Chem.* 53 (2012) 292-299.
223. Z. Jiang, Y. Wang, W. Wang, S. Wang, B. Xu, G. Fan, G. Dong, Y. Liu, J. Yao, Z. Miao, W. Zhang, C. Sheng, Discovery of highly potent triazole antifungal derivatives by heterocycle-benzene bioisosteric replacement, *Eur. J. Med. Chem.* 64 (2013) 16-22.
224. S. Yu, X. Chai, Y. Wang, Y. Cao, J. Zhang, Q. Wu, D. Zhang, Y. Jiang, T. Yan, Q. Sun, Triazole derivatives with improved in vitro antifungal activity over azole drugs, *Drug Des. Dev. Ther.* 8 (2014) 383-390.
225. Y. Zou, S. Yu, R. Li, Q. Zhao, X. Li, M. Wu, T. Huang, X. Chai, H. Hu, Q. Wu, Synthesis, antifungal activities and molecular docking studies of novel 2-(2,4-difluorophenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl dithiocarbamates, *Eur. J. Med. Chem.* 74 (2014) 366-374.
226. L. Li, H. Ding, B. Wang, S. Yu, Y. Zou, X. Chai, Q. Wu, Synthesis and evaluation of novel azoles as potent antifungal agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 24 (2014) 192-194.
227. F. Xie, T. Ni, J. Zhao, L. Pang, R. Li, Z. Cai, Z. Ding, T. Wang, S. Yu, Y. Jin, D. Zhang, Y. Jiang, Design, synthesis, and in vitro evaluation of novel anti-fungal triazoles, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 27 (2017) 2171-2173.
228. J. Wu, T. Ni, X. Chai, T. Wang, H. Wang, J. Chen, Y. Jin, D. Zhang, S. Yu, Y. Jiang, Molecular docking, design, synthesis and antifungal activity study of novel triazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 143 (2018) 1840-1846.
229. Y.M. Na, Synthesis and activity of novel indole linked triazole derivatives as antifungal agents, *Bull. Kor. Chem. Soc.* 31 (2010) 3467-3470.
230. X. Cao, Z. Sun, Y. Cao, R. Wang, T. Cai, W. Chu, W. Hu, Y. Yang, Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of novel fused heterocycles-linked triazoles with good activity and water solubility, *J. Med. Chem.* 57 (2014) 3687-3706.
231. S.K. Shrestha, A. Garzan, S. Garneau-Tsodikova, Novel alkylated azoles as potent antifungals, *Eur. J. Med. Chem.* 133 (2017) 309-318.
232. Y. Zhang, V.K.R. Tangadanchu, R.R.Y. Bheemanaboina, Y. Cheng, C.H. Zhou, Novel carbazole-triazole conjugates as DNA-targeting membrane

active potentiators against clinical isolated fungi, *Eur. J. Med. Chem.* 155 (2018) 579-589.

233. R. Elias, R.I. Benhamou, Q.Z. Jaber, O. Dorot, S.L. Zada, K. Oved, E. Pichinuk, M. Fridman, Antifungal activity, mode of action variability, and subcellular distribution of coumarin-based antifungal azoles, *Eur. J. Med. Chem.* 179 (2019) 779-790.

234. Y. Luo, S. Zhang, Z.J. Liu, W. Chen, J. Fu, Q.F. Zeng, H.L. Zhu, Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1,3,4-thiadiazole: derivatives bearing 1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine moiety, *Eur. J. Med. Chem.* 64 (2013) 54-61.

235. B.Kavusoglu, L. Yurttas, Z. Canturk, The synthesis, antifungal and apoptotic effects of triazole-oxadiazoles against *Candida* species, *Eur. J. Med. Chem.* 144 (2018) 255-261.

236. R.V. Patel, S.W. Park, Access to a new class of biologically active quinoline based 1,2,4-triazoles, *Eur. J. Med. Chem.* 71 (2014) 24-30.

237. G.S. Lin, W.G. Duan, L.X. Yang, M. Huang, F.H. Lei, Synthesis and antifungal activity of novel myrtenal-based 4-methyl-1,2,4-triazole-thioethers, *Molecules* 22 (2017) 1-10.

238. R.-Y. Jin, C.-Y. Zeng, X.-H. Liang, X.-H. Sund, Y.-F. Liu, Y.-Y. Wang, S. Zhou, Design, synthesis, biological activities and DFT calculation of novel 1,2,4- triazole Schiff base derivatives, *Bioorg. Chem.* 80 (2018) 253-260.

239. P. Zoumpoulakis, C. Camoutsis, G. Pairas, M. Sokovic, J. Glamoclija, C. Potamitis, A. Pitsas, Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4- thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies, *Bioorg. Med. Chem.* 20 (2012) 1569-1583.

240. R. Tang, L. Jin, C. Mou, J. Yin, S. Bai, D. Hu, J. Wu, S. Yang, B. Song, Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety, *Chem. Cent. J.* 7 (2013) 30, <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-30>.

241. Y. Wang, G.L.V. Damu, J.S. Lv, R.X. Geng, D.C. Yang, C.H. Zhou, Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 22 (2012) 5363-5366.

242. T. Plech, M. Wujec, U. Kosikowska, A. Malm, B. Rajtar, M. Polz-Dacewicz, Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria, *Eur. J. Med. Chem.* 60 (2013) 128-134.

243. T. Plech, B. Kapron, A. Paneth, U. Kosikowska, A. Malm, A. Strzelczyk, P. Staczek, L. Swiatek, B. Rajtar, M. Polz-Dacewicz, Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids, *Eur. J. Med. Chem.* 97 (2015) 94-103.

244. A. Mermer, O. Faiz, A. Demirbas, N. Demirbas, M. Alagumuthu, S. Arumugam, Piperazine-azole-fluoroquinolone hybrids: conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity screening and molecular docking studies, *Bioorg. Chem.* 85 (2019) 308-318.

245. S.F. Cui, Y. Ren, S.L. Zhang, X.M. Peng, G.L.V. Damu, R.X. Geng, C.H. Zhou, Synthesis and biological evaluation of a class of quinolone triazoles as potential antimicrobial agents and their interactions with calf thymus DNA, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 23 (2013) 3267-3272.

246. L.Z. Gao, Y.S. Xie, T. Li, W.L. Huang, G.Q. Hu, Synthesis and antibacterial activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-h][1,8]naphthyridine-7-carboxylic acid derivatives, *Chin. Chem. Lett.* 26 (2015) 149-151.

247. N. Aggarwal, R. Kumar, P. Dureja, J.M. Khurana, Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 4089-4099.

248. N.G. Mohamed, M.M. Sheha, H.Y. Hassan, L.J.M. Avdel-Hafez, F.A. Omar, Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling study of 3-(5-amino-(2H)-1,2,4-triazol-3-yl)-naphthyridinones as potential DNA-gyrase inhibitors, *Bioorg. Chem.* 81 (2018) 599-611.

249. O. Prakash, D.K. Aneja, K. Hussain, P. Lohan, P. Ranjan, S. Arora, C. Sharma, K.R. Aneja, Synthesis and biological evaluation of dihydroindeno and indeno [1,2-e] [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines as antimicrobial agents, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 5065-5073.

250. V. Sumangala, B. Poojary, N. Chidananda, T. Arulmoli, S. Shenoy, 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, *Eur. J. Med. Chem.* 54 (2012) 59-64.

251. C.S. Reddy, L.S. Rao, B. Sunitha, A. Nagaraj, Synthesis and antibacterial activity of N-substituted-[1,2,4]triazoles and 1,2,4-triazole[3,4-b][1,3,4]thiadiazines, *Indian J. Chem.* 54B (2015) 1283-1289.

252. A.A. Abu-Hashem, H.A.R. Hussein, K.M. Abu-zied, Synthesis of novel 1,2,4-triazolopyrimidines and their evaluation as antimicrobial agents, *Med. Chem. Res.* 26 (2017) 120-130.

253. Z. Fan, J. Shi, N. Luo, M. Ding, X. Bao, Synthesis, crystal structure, and agricultural antimicrobial evaluation of novel quinazoline thioether derivatives incorporating the 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridine moiety, *J. Agric. Food Chem.* 67 (2019) 11598-11606.

254. T. Plech, M. Wujec, U. Kosikowska, A. Malm, B. Kapron, Studies on the synthesis and antibacterial activity of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b] 1,3,4-thiadiazoles, *Eur. J. Med. Chem.* 47 (2012) 580-584.
255. P. Cui, X. Li, M. Zhu, B. Wang, J. Liu, H. Chen, Design, synthesis and antimicrobial activities of thiouracil derivatives containing triazolo-thiadiazole as SecA inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* 127 (2017) 159-165.
256. S.F. Barbuceanu, G. Saramet, G.L. Almajan, C. Draghici, F. Barbuceanu, G. Bancescu, New heterocyclic compounds from 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole class bearing diphenylsulfone moieties. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation, *Eur. J. Med. Chem.* 49 (2012) 417-423.
257. Y.J. Mange, A.M. Isloor, S. Malladi, S. Isloor, H.K. Fun, Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives, *Arab. J. Chem.* 6 (2013) 177-181.
258. G.S. Hassan, S.M. El-Messery, F.A.M. Al-Omary, S.T. Al-Rashood, M.I. Shabayek, Y.S. Abulfadl, E.-S.E. Habib, S.M. El-Hallouty, W. Fayad, K.M. Mohamed, B.S. El-Menshawi, H.I. El-Subbagh, Nonclassical antifolates, Part 4. 5-(2-Aminothiazol-4-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiols as a new class of DHFR inhibitors: synthesis, biological evaluation and molecular modeling study, *Eur. J. Med. Chem.* 66 (2013) 135-145.
259. L. Yang, X.P. Bao, Synthesis of novel 1,2,4-triazole derivatives containing the quinazolinylpiperidiny moiety and N-(substituted phenyl)acetamide group as efficient bactericides against the phytopathogenic bacterium *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, *RSC Adv.* 7 (2017) 34005-34011.
260. J. Cui, J. Jin, A.S. Chaudary, Y. Hsieh, H. Zhang, C. Dai, K. Damera, W. Chen, P.C. Tai, B. Wang, Design, synthesis and evaluation of triazole-pyrimidine analogues as SecA inhibitors, *ChemMedChem* 11 (2016) 43-56.
261. Y. Shi, C.H. Zhou, Synthesis and evaluation of a class of new coumarin triazole derivatives as potential antimicrobial agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 21 (2011) 956-960.
262. B. Fang, C.H. Zhou, X.C. Rao, Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 4388-4398.
263. Y. Zhang, V.K.R. Tangadanchu, Y. Cheng, R.-G. Yang, J.-M. Lin, C.-H. Zhou, Potential antimicrobial isopropanol-conjugated carbazole azoles as dual targeting inhibitors of *Enterococcus faecalis*, *ACS Med. Chem. Lett.* 9 (2018) 244-249.

264. B.T. Yin, C.Y. Yan, X.M. Peng, S.L. Zhang, S. Rasheed, R.X. Geng, C.H. Zhou, Synthesis and biological evaluation of a-triazolyl chalcones as a new type of potential antimicrobial agents and their interaction with calf thymus DNA and human serum albumin, *Eur. J. Med. Chem.* 71 (2014) 148-159.

265. N.H. Nam, K. Parang, Current targets for anticancer drug discovery, *Curr. Drug Targets* 4 (2003) 159-179.

266. S. Martinez-Gonzalez, S. Rodriguez-Anstegui, C.A.G. de la Oliva, A.I. Hernandez, E.G. Cantalapiedra, C. Varela, A.B. Garda, O. Rabal, J. Oyarzabal, J.R. Bischoff, J. Klett, M.I. Albarran, A. Cebria, N. Ajenjo, B. Garda-Serelde, E. Gomez-Casero, M. Cuadrado-Urbano, D. Cebrian, C. Blanco-Aparicio, J. Pastor, Discovery of novel triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl-quinoline derivatives as PIM inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* 168 (2019) 87-109.

267. M.I. Han, H. Bekçi, A.I. Uba, Y. Yildirim, E. Karasulu, A. Cumaoglu, H.Y. Karasulu, K. Yelekçi, O. Yilmaz, S.G. Kuşkguzel, Synthesis, molecular modeling, in vivo study, and anticancer activity of 1,2,4-triazole containing hydrazide-hydrazones derived from (S)-naproxen, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 352 (2019), 1800365.

268. R.Z. Batran, D.H. Dawood, S.A. El-Seginy, M.M. Ali, T.J. Maher, K.S. Gugnani, A.N. Rondon-Ortiz, New coumarin derivatives as anti-breast and anti-cervical cancer agents targeting VEGFR-2 and p38a MAPK, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 350 (2017), 1700064.

269. M. Qin, X. Zhai, H. Xie, J. Ma, K. Lu, Y. Wang, L. Wang, Y. Gu, P. Gong, Design and synthesis of novel 2-(4-(2-(dimethylamino)ethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl) pyridines as potential antitumor agents, *Eur. J. Med. Chem.* 81 (2014) 47-58.

270. M. Qin, S. Yan, L. Wang, H. Zhang, Y. Zhao, S. Wu, D. Wu, P. Gong, Discovery of novel diaryl urea derivatives bearing a triazole moiety as potential antitumor agents, *Eur. J. Med. Chem.* 115 (2016) 1-13.

271. J. Liu, M. Nie, Y. Wang, J. Hu, F. Zhang, Y. Gao, Y. Liu, P. Gong, Design, synthesis and structure-activity relationships of novel 4-phenoxyquinoline derivatives containing 1,2,4-triazolone moiety as c-Met kinase inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* 123 (2016) 431-446.

272. F. Xu, Z. Yang, J. Jiang, W. Pan, X. Yang, J. Wu, Y. Zhu, J. Wang, Q.-Y. Shou, H. Wu, Synthesis, antitumor evaluation and molecular docking studies of [1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4,5]tetrazine derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 26 (2016) 3042-3047.

273. C. Egile, M. Kenigsberg, C. Delaisi, F. Begassat, V. Do-Vale, J. Mestadier, F. Bonche, T. Benard, J.P. Nicolas, S. Valence, C. Lefranc, E.

Francesconi, C. Castell, A.M. Lefebvre, C. Nemecek, L. Calvet, H. Goulaouic, The selective intravenous inhibitor of the MET tyrosine kinase SAR125844 inhibits tumor growth in MET-amplified cancer, *Mol. Canc. Therapeut.* 14 (2015) 384-394.

274. Z. Zhan, X. Peng, Q. Liu, F. Chen, Y. Ji, S. Yao, Y. Xi, Y. Lin, T. Chen, Y. Xu, J. Ai, M. Geng, W. Duan, Discovery of 6-(difluoro(6-(4-fluorophenyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-b][1,2,4]triazin-3-yl)methyl)quinoline as a highly potent and selective c-Met inhibitor, *Eur. J. Med. Chem.* 116 (2016) 239-251.

275. A.A. Boezio, K.W. Copeland, K. Rex, B.K. Albrecht, D. Bauer, S.F. Bellon, C. Boezio, M.A. Broome, D. Choquette, A. Coxon, I. Dussault, S. Hirai, R. Lewis, M.-H.J. Lin, J. Lohman, J. Liu, E.A. Peterson, M. Potashman, R. Shimanovich, Y. Teffera, D.A. Whittington, K.R. Vaida, J.-C. Harmange, Discovery of (R)-6-(1-(8-fluoro-6-(1-methyl-1H-pyrazolo[4,3-a]pyridin-3-yl)ethyl)-3-(2-methoxyethoxy)-1,6-naphthyridin-5(6H)-one (AMG 337), a potent and selective inhibitor of MET with high unbound target coverage and robust in vivo antitumor activity, *J. Med. Chem.* 59 (2016) 2328-2342.

276. W. Gu, Y. Dai, H. Qiang, W. Shi, C. Liao, F. Zhao, W. Huang, H. Qian, Discovery of novel 2-substituted-4-(2-fluorophenoxy) pyridine derivatives possessing pyrazolone and triazole moieties as dual c-Met/VEGFR-2 receptor tyrosine kinase inhibitors, *Bioorg. Chem.* 72 (2017) 116-122.

277. E.A. Peterson, Y. Teffera, B.K. Albrecht, D. Bauer, S.F. Bellon, A. Boezio, C. Boezio, M.A. Broome, D. Choquette, K.W. Copeland, I. Dussault, R. Lewis, M.-H.J. Lin, J. Lohman, J. Liu, M. Potashman, K. Rex, R. Shimanovich, D.A. Whittington, K.R. Vaida, J.-C. Harmange, Discovery of potent and selective 8-fluorotriazolopyridine c-Met inhibitors, *J. Med. Chem.* 58 (2015) 2417-2430.

278. Y. Yang, Y. Zhang, L. Yang, L. Zhao, L. Si, H. Zhang, Q. Liu, J. Zhou, Discovery of imidazopyridine derivatives as novel c-Met kinase inhibitors: synthesis, SAR study, and biological activity, *Bioorg. Chem.* 70 (2016) 126-132.

279. S.A. Shahzad, M. Yar, Z.A. Khan, L. Shahzadi, S.A.R. Naqvi, A. Mahmood, Ullah, A.J. Shaikh, T.A. Sherazi, A.T. Bale, J. Kukutowicz, M. Bajda, Identification of 1,2,4-triazoles as new thymidine phosphorylase inhibitors: future anti-tumor drugs, *Bioorg. Chem.* 85 (2019) 209-220.

280. H. Bera, B.J. Tan, L. Sun, A.V. Dolzhenko, W.-K. Chui, G.N.C. Chiu, A structure activity relationship study of 1,2,4-triazolo[1,5-a][1,3,5]triazin-5,7-dione and its 5-thioxo analogues on anti-thymidine

phosphorylase and associated anti-angiogenic activities, *Eur. J. Med. Chem.* 67 (2013) 325-334.

281. I.H. Eissa, A.M. Metwaly, A. Belal, A.B.M. Mehany, R.R. Ayyad, K. El-Adl, H.A. Mahdy, M.S. Taghour, K.M.A. El-Gamal, M.E. El-Sawah, S.A. Elmetwally, M.A. Elhendawy, M.M. Radwan, M.A. ElSohly, Discovery and antiproliferative evaluation of new quinoxalines as potential DNA intercalators and topo-isomerase II inhibitors, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 352 (2019), 1900123.

282. M.K. Ibrahim, M.S. Taghour, A.M. Metwaly, A. Belal, A.B.M. Mehany, M.A. Elhendawy, M.M. Radwan, A.M. Yassin, N.M. El-Deeb, E.E. Hafez, M.A. ElSohly, I.H. Eissa, Design, synthesis, molecular modeling and anti-proliferative evaluation of novel quinoxaline derivatives as potential DNA intercalators and topoisomerase II inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* 155 (2018) 117-134.

283. Y.P. Hou, J. Sun, Z.H. Pang, P.C. Lv, D.D. Li, L. Yan, H.J. Zhang, E.X. Zheng, J. Zhao, H.L. Zhu, Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine amino-peptidase type II inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* 19 (2011) 5948-5954.

284. H. Cai, X. Huang, S. Xu, H. Shen, P. Zhang, Y. Huang, J. Jiang, Y. Sun, B. Jiang, X. Wu, H. Yao, J. Xu, Discovery of novel hybrids of diaryl-1,2,4-triazoles and caffeic acid as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase for cancer therapy, *Eur. J. Med. Chem.* 108 (2016) 89-103.

285. W.M. El-Husseiny, M.A.-A. El-Sayed, N.I. Abdel-Aziz, A.S. El-Azab, Y.A. Asirig, A.A.-M. Abdel-Aziz, Structural alterations based on naproxen scaffold: synthesis, evaluation of antitumor activity and COX-2 inhibition, and molecular docking, *Eur. J. Med. Chem.* 158 (2018) 134-143.

286. B. Sever, M.D. Altintop, G. Ku's, M. Ozkurt, A. Ozdemir, Z.A. Kaplancikli, Indomethacin based new triazolothiadiazine derivatives: synthesis, evaluation of their anticancer effects on T98 human glioma cell line related to COX-2 inhibition and docking studies, *Eur. J. Med. Chem.* 113 (2016) 179-186.

287. G. Celik SitaRam, P. Khloya, D. Vullo, C.T. Supuran, P.K. Sharma, Benzene-sulfonamide bearing 1,2,4-triazole scaffolds as potent inhibitors of tumor associated carbonic anhydrase isoforms hCA IX and hCA XII, *Bioorg. Med. Chem.* 22 (2014) 1873-1882.

288. Z. Song, Y. Liu, Z. Dai, W. Liu, K. Zhao, T. Zhang, Y. Hu, X. Zhang, Y. Dai, Synthesis and aromatase inhibitory evaluation of 4-N-nitrophenyl substituted amino-4H-1, 2, 4-triazole derivatives, *Bioorg. Med. Chem.* 24 (2016) 4723-4730.

289. S. Wang, L.-J. Zhao, Y.-C. Zheng, D.-D. Shen, E.-F. Miao, X.-P. Qiao, L.-J. Zhao, Y. Liu, R. Huang, B. Yu, H.-M. Liu, Design, synthesis and biological evaluation of [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines as potent lysine specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A) inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* 125 (2017) 940-951.

290. S. Wang, Z.-R. Li, F.-Z. Suo, X.-H. Yuan, B. Yu, H.-M. Liu, Synthesis, structure-activity relationship studies and biological characterization of new [1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidine-based LSD1/KDM1A inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* 167 (2019) 388-401.

291. P. Liscio, A. Carotti, S. Ascitti, T. Karlberg, D. Bellocchi, L. Llacuna, A. Macchiarulo, S.A. Aaronson, H. Schuler, R. Pellicciari, E. Camaioni, Design, synthesis, crystallographic studies, and preliminary biological appraisal of new substituted triazolo[4,3-b]pyridazin-8-amine derivatives as tankyrase inhibitors, *J. Med. Chem.* 57 (2014) 2807-2812.

292. X. Bi, J. Li, J. Li, W. Shi, Y. Dai, Q. Li, W. Zhang, W. Huang, H. Qian, C. Jiang, Design, synthesis and biological evaluation of novel 4,5-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-f]pteridine derivatives as potential BRD4 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.* 27 (2019) 2813-2821.

293. G. Saez-Calvo, A. Sharma, F.A. Balaguer, I. Barasoain, J. Rodriguez-Salarichs, N. Olieric, H. Munoz-Hernandez, M.A. Berbis, S. Wendeborn, M.A. Penalva, R. Matesanz, A. Canales, A.E. Prota, J. Jimenez-Barbero, J.M. Andreu, C. Lamberth, M.O. Steinmetz, J.F. Diaz, Triazolopyrimidines are microtubule stabilizing agents that bind the vinca inhibitor site of tubulin, *Cell Chem. Biol.* 24 (2017) 737-750.

294. M. Alswah, A.H. Bayoumi, K. Elgamal, A. Elmorsy, S. Ihmaid, H.E.A. Ahmed, Design, synthesis and cytotoxic evaluation of novel chalcone derivatives bearing triazolo[4,3-a]-quinoxaline moieties as potent anticancer agents with dual EGFR kinase and tubulin polymerization inhibitory effects, *Molecules* 23 (2018) 48.

295. M. Driowya, J. Leclercq, V. Verones, A. Barczyk, M. Lecoeur, N. Renault, N. Flouquet, A. Ghinet, P. Berthelot, N. Lebegue, Synthesis of triazoloquinazolinone based compounds as tubulin polymerization inhibitors and vascular disrupting agents, *Eur. J. Med. Chem.* 115 (2016) 393-405.

296. H.A.M. El-Sherief, B.G.M. Youssif, S.N.A. Bukhari, M. Abdel-Aziz, H.M. Abdel-Rahman, Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies, *Bioorg. Chem.* 76 (2018) 314-325.

297. F. Yang, C.-P. He, P.-C. Diao, K.H. Hong, J.-J. Rao, P.-L. Zhao, Discovery and optimization of 3,4,5-trimethoxyphenyl substituted

triazolylthioacetamides as potent tubulin polymerization inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 29 (2019) 22-27.

298. M. Mustafa, D. Abdelhamid, E.M.N. Abdelhafez, M.A.A. Ibrahim, A.M. Gamal- Eldeen, O.M. Aly, Synthesis, antiproliferative, anti-tubulin activity, and docking study of new 1,2,4-triazoles as potential combretastatin analogues, *Eur. J. Med. Chem.* 141 (2017) 293-305.

299. R. Romagnoli, P.G. Baraldi, O. Cruz-Lopez, C.L. Cara, M.D. Carrion, A. Brancale, E. Hamel, L. Chen, R. Bortolozzi, G. Basso, G. Viola, Synthesis and antitumor activity of 1,5-disubstituted 1,2,4-triazoles as cis-restricted combretastatin analogues, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 4248-4258.

300. R. Romagnoli, F. Prencipe, P. Oliva, S. Baraldi, P.G. Baraldi, A. Brancale, S. Ferla, E. Hamel, R. Bortolozzi, G. Viola, 3-Arylheteroaryl-5-amino-1-(30,40,50 -tri-methoxybenzoyl)-1,2,4-triazoles as antimicrotubule agents. Design, synthesis, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization, *Bioorg. Chem.* 80 (2018) 361-374.

301. X.M. Wang, J. Xu, Y.P. Li, H. Li, C.S. Jiang, G.D. Yang, S.M. Lu, S.Q. Zhang, Synthesis and anticancer activity evaluation of a series of [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridinylpyridines in vitro and in vivo, *Eur. J. Med. Chem.* 67 (2013) 243-251.

302. F. Xu, Z.-Z. Yang, Z.-L. Ke, L.-M. Xi, Q.-D. Yan, W.-Q. Yang, L.-Q. Zhu, F.-L. Lin, W.-K. Lv, H.-G. Wu, J. Wang, H.-B. Li, Synthesis, antitumor evaluation and 3D-QSAR studies of [1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,4,5]tetrazine derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 26 (2016) 4580-4586.

303. M. Fares, S.M. Abou-Seri, H.A. Abdel-Aziz, S.E.-S. Abbas, M.M. Youssef, R.A. Eladwy, Synthesis and antitumor activity of pyrido [2,3-*d*]pyrimidine and pyrido[2,3-*d*] [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine derivatives that induce apoptosis through G1 cell-cycle arrest, *Eur. J. Med. Chem.* 83 (2014) 155-166.

304. Y. Hou, L. Zhu, Z. Li, Q. Shen, Q. Xu, W. Li, Y. Liu, P. Gong, Design, synthesis and biological evaluation of novel 7-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-*f*]pteridinone, and 7-aminotetrazolo[1,5-*f*]pteridinone derivative as potent antitumor agents, *Eur. J. Med. Chem.* 163 (2019) 690-709.

305. M.M. Kandeel, A.M. Kamal, E.K.A. Abdelall, H.A.H. Elshemy, Synthesis of novel chromene derivatives of expected antitumor activity, *Eur. J. Med. Chem.* 59 (2013) 183-193.

306. M.M. Kandeel, H.M. Refaat, A.E. Kassab, I.G. Shahin, T.M. Abdelghany, Synthesis, anticancer activity and effects on cell cycle profile and apoptosis of novel thieno[2,3-*d*]pyrimidine and thieno[3,2-*d*]

e]triazolo[4,3-c]pyrimidine derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 90 (2015) 620-632.

307. S. Botros, O.M. Khalil, M.M. Kamel, Y.S. El-Dash, Synthesis, characterization and cytotoxicity of substituted [1]benzothieno[3,2-e][1,2,4]triazolo[4,3-a] pyrimidines, *Acta Chim. Slov.* 64 (2017) 102-116.

308. Mamta, R. Aggarwal, R. Sadana, J. Ilag, G. Sumran, Synthesis and bio-evaluation of 6-chloropyridazin-3-yl hydrazones and 6-chloro-3-substituted-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazines as cytotoxic agents, *Bioorg. Chem.* 86 (2019) 288-295.

309. D.A.E. Issa, N.S. Habiba, A.E.A. Wahab, Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazolo and 1,2,4-triazino[4,3-a]quinoxalines as potential anticancer and antimicrobial agents, *Med. Chem. Commun.* 6 (2015) 202-211.

310. L. Wu, C. Zhang, W. Li, Regioselective synthesis of 6-arylbenzo[h][1,2,4]- triazolo[5,1-b]quinazoline-7,8-diones as potent antitumoral agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 23 (2013) 5002-5005.

311. D.-Q. Xue, X.-Y. Zhang, C.-J. Wang, L.-Y. Ma, N. Zhu, P. He, K.-P. Shao, P.- J. Chen, Y.-F. Gu, X.-S. Zhang, C.-F. Wang, C.-H. Ji, Q.-R. Zhang, H.-M. Liu, Synthesis and anticancer activities of novel 1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazine derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 85 (2014) 235-244.

312. A. Husain, M. Rashid, M. Shaharyar, A.A. Siddiqui, R. Mishra, Benzimidazole clubbed with triazolo-thiadiazoles and triazolo-thiadiazines new anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 62 (2013) 785-798.

313. G. Hu, C. Wang, X. Xin, S. Li, Z. Li, Y. Zhao, P. Gong, Design, synthesis and biological evaluation of novel 2,4-diaminopyrimidine derivatives as potent antitumor agents, *New J. Chem.* 43 (2019) 10190.

314. B. Zhang, Y.-H. Li, Y. Liu, Y.-R. Chen, E.-S. Pan, W.-W. You, P.-L. Zhao, Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thia- diazines bearing furan and thiophene nucleus, *Eur. J. Med. Chem.* 103 (2015) 335-342.

315. P.L. Zhao, A.N. Duan, M. Zou, H.K. Yang, W.W. You, S.G. Wu, Synthesis and cytotoxicity of 3,4-disubstituted-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4H-1,2,4-triazoles and novel 5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives bearing 3,4,5-trimethoxyphenyl moiety, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 22 (2012) 4471-4474.

316. M.M. Kamel, N.Y.M. Abdo, Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 86 (2014) 75-80.

317. N. Kulabas, E. Tatar, O.B. Ozakpinar, D. Ozsavci, C. Pannecouque, E.D. Clercq, I. Kuukguzel, Synthesis and antiproliferative evaluation of novel 2-(4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetamide derivatives as inducers of apoptosis in cancer cells, *Eur. J. Med. Chem.* 121 (2016) 58-70.

318. P.L. Zhao, W.F. Mab, A.N. Duan, M. Zou, Y.C. Yan, W.W. You, S.G. Wu, One-pot synthesis of novel isoindoline-1,3-dione derivatives bearing 1,2,4-triazole moiety and their preliminary biological evaluation, *Eur. J. Med. Chem.* 54 (2012) 813-822.

319. P.-L. Zhao, P. Chen, Q. Li, M.-J. Hu, P.-C. Diao, E.-S. Pan, W.-W. You, Design, synthesis and biological evaluation of novel 3-alkylsulfanyl-4-amino-1,2,4-triazole derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 26 (2016) 3679-3683.

320. X.F. Wang, S. Zhang, B.L. Li, J.J. Zhao, Y.M. Liu, R.L. Zhang, B. Li, B.Q. Chen, Synthesis and biological evaluation of disulfides bearing 1,2,4-triazole moiety as antiproliferative agents, *Med. Chem. Res.* 26 (2017) 3367-3374.

321. R. Tokala, S. Bale, I.P. Janrao, A. Vennela, N.P. Kumar, K.R. Senwar, C. Godugu, N. Shankaraiah, Synthesis of 1,2,4-triazole-linked urea/thiourea conjugates as cytotoxic and apoptosis inducing agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 28 (2018) 1919-1924.

322. A.T. Mavrova, D. Wesselinova, J.A. Tsenov, L.A. Lubenov, Synthesis and antiproliferative activity of some new thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones containing 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole moiety, *Eur. J. Med. Chem.* 86 (2014) 676-683.

323. A.T.A. Boraie, M.S. Gomaa, E.S.H. El Ashry, A. Duerkop, Design, selective alkylation and X-ray crystal structure determination of dihydroindolyl-1,2,4-triazole-3-thione and its 3-benzylsulfanyl analogue as potent anti-cancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 125 (2017) 360-371.

324. S.M. Gomha, H.M. Abdel-aziz, M.G. Badrey, M.M. Abdulla, Efficient synthesis of some new 1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazoles linked to pyrazolylcoumarin ring system as potent 5a-reductase inhibitors, *J. Heterocycl. Chem.* 56 (2019) 1275-1282.

325. B. Kahveci, F. Yilmaz, E. Mentese, S. Ulker, Design, synthesis, and biological evaluation of coumarin-triazole hybrid molecules as potential antitumor and pancreatic lipase agents, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 350 (2017), 1600369.

326. S.K.J. Shaikh, M.S. Sannaikar, M.N. Kumbar, P.K. Bayannavar, R.R. Kamble, S.R. Inamdar, S.D. Joshi, Microwave-expedited green synthesis, photo-physical, computational studies of coumarin-3-yl-thiazol-3-

yl-1,2,4- triazol-3-ones and their anticancer activity, *Chemistry Select* 3 (2018) 4448-4462.

327. H.A. Abuelizz, H.M. Awad, M. Marzouk, F.A. Nasr, A.S. Alqahtani, A.H. Bakheit, A.M. Naglahgh, R. Al-Salahi, Synthesis and biological evaluation of 4-(1H- 1,2,4-triazol-1-yl)benzoic acid hybrids as anticancer agents, *RSC Adv.* 9 (2019) 19065.

328. X.Q. Deng, L.N. Quan, M.X. Song, C.X. Wei, Z.S. Quan, Zhe-Shan Quan, Synthesis and anticonvulsant activity of 7-phenyl-6,7-dihydro-[1,2,4]triazolo [1,5-a]pyrimidin-5(4H)-ones and their derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 2955-2963.

329. M. Faizi, S. Dabirian, H. Tajali, F. Ahmadi, E.R. Zavareh, S. Shahhosseini, S.A. Tabatabai, Novel agonists of benzodiazepine receptors: design, synthesis, binding assay and pharmacological evaluation of 1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidinone and 3-amino-1,2,4-triazole derivatives, *Bioorg. Med. Chem.* 23 (2015) 480-487.

330. L. Huang, J. Ding, M. Li, Z. Hou, Y. Geng, X. Li, H. Yu, Discovery of [1,2,4]- triazolo[1,5-a]pyrimidine-7(4H)-one derivatives as positive modulators of GABAA1 receptor with potent anticonvulsant activity and low toxicity, *Eur. J. Med. Chem.* 185 (2020) 111824.

331. X.Q. Deng, C.X. Wei, F.N. Li, Z.G. Sun, Z.S. Quan, Design and synthesis of 10- alkoxy-5,6-dihydro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oxazepine derivatives with anticonvulsant activity, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 3080-3086.

332. X.Q. Deng, M.X. Song, S.B. Wang, Z.S. Quan, Synthesis and evaluation of the anticonvulsant activity of 8-alkoxy-4,5-dihydrobenzo[b][1,2,4]triazolo[4,3- d][1,4]thiazepine derivatives, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 29 (2014) 272-280.

333. X.Q. Deng, M.X. Song, G.H. Gong, S.B. Wang, Z.S. Quan, Synthesis and anti-convulsant evaluation of some new 6-(substituted-phenyl)thiazolo[3,2-b] [1,2,4]triazole derivatives in mice,, *Iran. J. Pharm. Res.* 13 (2014) 459-469.

334. X. Cao, S.B. Wang, X.Q. Deng, D.C. Liu, Z.S. Quan, Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 7-alkoxy-2,4-dihydro-1H-benzo[b][1,2,4]triazolo [4,3-d][1,4]thiazin-1-ones in various murine experimental seizure models, *Med. Chem. Res.* 23 (2014) 1829-1838.

335. H.J. Zhang, P. Jin, S.B. Wang, F.N. Li, L.P. Guan, Z.S. Quan, Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 4-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-5(4H)-one and its derivatives, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 348 (2015) 564-574.

336. H.J. Zhang, S.B. Wang, X. Wen, J.Z. Li, Z.S. Quan, Design, synthesis, and evaluation of the anticonvulsant and antidepressant activities of pyrido[2,3- d]pyrimidine derivatives, *Med. Chem. Res.* 25 (2016) 1287-1298.
337. L.P. Guan, X. Sui, X.Q. Deng, Y.C. Quan, Z.S. Quan, Synthesis and anticonvulsant activity of a new alkoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 1746-1752.
338. S. Botros, N.A. Khalil, B.H. Naguib, Y. El-Dash, Synthesis and anticonvulsant activity of new phenytoin derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 60 (2013) 57-63.
339. T. Plech, B. Kapron, J.J. Luszczki, M. Wujec, A. Paneth, A. Siwek, M. Kolaczowski, M. Zolnierek, G. Nowak, Studies on the anticonvulsant activity and influence on GABAergic neurotransmission of 1,2,4-triazole-3-thione-based compounds, *Molecules* 19 (2014) 11279-11299.
340. T. Plech, J.J. Luszczki, M. Wujec, J. Flieger, M. Pizo, Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles, *Eur. J. Med. Chem.* 60 (2013) 208-215.
341. T. Plech, B. Kapron, J.J. Luszczki, A. Paneth, A. Siwek, M. Kolaczowski, M. Zolnierek, G. Nowak, Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones and their effect on GABAergic system, *Eur. J. Med. Chem.* 86 (2014) 690-699.
342. X.Q. Deng, M.X. Song, Y. Zheng, Z.S. Quan, Design, synthesis and evaluation of the antidepressant and anticonvulsant activities of triazole-containing quinolinones, *Eur. J. Med. Chem.* 73 (2014) 217-224.
343. S.B. Wang, P. Jin, F.N. Li, Z.S. Quan, Synthesis and anticonvulsant activity of novel purine derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 84 (2014) 574-583.
344. S. Sari, A. Karakurt, H. Uslu, F.B. Kaynak, U. Calis, S. Dalkara, New (arylalkyl)azole derivatives showing anticonvulsant effects could have VGSC and/or GABAAR affinity according to molecular modeling studies, *Eur. J. Med. Chem.* 124 (2016) 407-416.
345. A.H. Abuelhassan, M.M. Badran, H.A. Hassan, D. Abdelhamed, S. Elnabtity, O.M. Aly, Design, synthesis, anticonvulsant activity, and pharmacophore study of new 1,5-diaryl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide derivatives, *Med. Chem. Res.* 27 (2018) 928-938.
346. D.C. Liu, H.J. Zhang, C.M. Jin, Z.S. Quan, Synthesis and biological evaluation of novel benzothiazole derivatives as potential anticonvulsant agents, *Molecules* 21 (2016) 164.
347. K.M. Krishna, B. Inturi, G.V. Pujar, M.N. Purohit, G.S. Vijaykumar, Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing

1,2,4- triazoles as potential antitubercular agents, *Eur. J. Med. Chem.* 84 (2014) 516-529.

348. P.A. Castelino, J.P. Dasappa, K.G. Bhat, S.A. Joshi, S. Jalalpure, Some novel Schiff bases of [1,2,4]triazole bearing haloarene moiety synthesis and evaluation of antituberculosis properties and neutrophil function test, *Med. Chem. Res.* 25 (2016) 83-93.

349. G. Karabanovich, J. Dusek, K. Savkova, O. Pavlis, I. Pavkova, J. Korabecny, T. Kucera, H.K. Vlckova, S. Huszar, Z. Konyarikova, K. Konecna, O. Jand'ourek, J. Stolarikova, J. Kordulakova, K. Vavrova, P. Pavek, V. Klimesova, A. Hrabalek, K. Mikusova, J. Roh, Development of 3,5-dinitrophenyl-containing 1,2,4- triazoles and their trifluoromethyl analogues as highly efficient antitubercular agents inhibiting decaprenylphosphoryl-b-D-ribofuranose 20-oxidase, *J. Med. Chem.* 62 (2019) 8115-8139.

350. P.P. Dixit, P.P. Dixit, S.N. Thore, Hybrid triazoles: design and synthesis as potential dual inhibitor of growth and efflux inhibition in tuberculosis, *Eur. J. Med. Chem.* 107 (2016) 38-47.

351. D. Veau, S. Krykun, G. Mori, B.S. Orena, M.R. Pasca, C. Frongia, V. Lobjois, S. Chassaing, C. Lherbet, M. Baltas, Triazolophthalazines: easily accessible compounds with potent antitubercular activity, *ChemMedChem* 11 (2016) 1078-1089.

352. E.S. Zuniga, A. Korkegian, S. Mullen, E.J. Hembre, P.L. Ornstein, G. Cortez, K. Biswas, N. Kumar, J. Cramer, T. Masquelin, P.A. Hipskind, J. Odingo, T. Parish, The synthesis and evaluation of triazolopyrimidines as anti-tubercular agents, *Bioorg. Med. Chem.* 25 (2017) 3922-3946.

353. G.V.S. Kumar, Y. Rajendraprasad, B.P. Mallikarjuna, S.M. Chandrashekar, C. Kistayya, Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 2063-2074.

354. G.V.S. Kumar, Y. Rajendraprasad, B.P. Mallikarjuna, S.M. Chandrashekar, Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 5120-5129.

355. C.G. Bonde, A. Peepliwal, N.J. Gaikwad, Synthesis and antimycobacterial activity of azetidine-, quinazoline-, and triazolothiadiazole-containing pyrazines, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 343 (2010) 228-236.

356. Z. Li, Y. Liu, X. Bai, Q. Deng, J. Wang, G. Zhang, C. Xiao, Y. Mei, Y. Wang, SAR studies on 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles as inhibitors of Mtb shikimate dehydrogenase for the development of novel antitubercular agents, *RSC Adv.* 5 (2015) 97089-97101.

357. Z. Li, X. Bai, Q. Deng, G. Zhang, L. Zhou, Y. Liu, J. Wang, Y. Wang, Preliminary SAR and biological evaluation of antitubercular triazolothiadiazine derivatives against drug-susceptible and drug-resistant Mtb strains, *Bioorg. Med. Chem.* 25 (2017) 213-220.

358. Q. Deng, J. Meng, Y. Liu, Y. Guan, C. Xiao, IMB-SD62, a triazolothiadiazoles derivative with promising action against tuberculosis, *Tuberculosis* 112 (2018) 37-44.

359. M.V. Papadopoulou, W.D. Bloomer, H.S. Rosenzweig, A. Arena, F. Arrieta, J.C.J. Rebolledo, D.K. Smith, Nitrotriazole and imidazole-based amides and sulfonamides as antitubercular agents, *Antimicrob. Agents Chemother.* 58 (2014) 6828-6836.

360. M.V. Papadopoulou, W.D. Bloomer, H.S. Rosenzweig, The antitubercular activity of various nitro(triazole/imidazole)-based compounds, *Bioorg. Med. Chem.* 25 (2017) 6039-6048.

361. S.M. Somagond, R.R. Kamble, P.K. Bayannavar, S.K.J. Shaikh, S.D. Joshi, V.M. Kumbar, A.R. Nesaragi, M.Y. Kariduraganavar, Click chemistry based regioselective one-pot synthesis of coumarin-3-yl-methyl-1,2,3-triazolyl-1,2,4-triazol-3(4H)-ones as newer potent antitubercular agents, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 352 (2019), 1900013.

362. K. Ozadali, O.U. Tan, P. Yogeewari, S. Dharmarajan, A. Balkan, Synthesis and antimycobacterial activities of some new thiazolylylhydrazone derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 24 (2014) 1695-1697.

363. N.H.P. Desai, R. Bairwa, M. Kakwani, N. Tawari, M.K. Ray, M.G. Rajan, M. Degani, Novel 4H-1,2,4-triazol-3-yl cycloalkanols as potent antitubercular agents, *Med. Chem. Res.* 22 (2013) 401-408.

364. V. Pogaku, V.S. Krishna, D. Sriram, K. Rangan, S. Basavoju, Ultrasonication-ionic liquid synergy for the synthesis of new potent antituberculosis 1,2,4-triazol-1-yl-pyrazole based spirooxindolopyrrolizidines, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 29 (2019) 1682-1687.

365. H.A.M. Goma'a, M.A. Ghaly, L.A. Abou-zeid, F.A. Badria, I.A. Shehata, M.M. El-Kerdawy, Synthesis, biological evaluation and in silico studies of 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives as antiherpetic agents, *Chemistry Select* 4 (2019) 6421-6428.

366. M.A. Henen, S.A.A. El Bialy, F.E. Goda, M.N.A. Nasr, H.M. Eisa, [1,2,4]Triazolo [4,3-a]quinoxaline: synthesis, antiviral, and antimicrobial activities, *Med. Chem. Res.* 21 (2012) 2368-2378.

367. B.K. Biswas, Y.R. Malpani, N. Ha, D.H. Kwon, J.S. Shin, H.S. Kim, C. Kim, S.B. Han, C.K. Lee, Y.S. Jung, Enterovirus inhibitory activity of C-8-tert-butyl substituted 4-aryl-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[3,2-e][1,2,4]triazolo [4,3-a]pyrimidin-5(4H)-ones, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 27 (2017) 3582-3585.
368. H.S.A. El-Zahabi, Synthesis, characterization, and biological evaluation of some novel quinoxaline derivatives as antiviral agents, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 350 (2017), 1700028.
369. S. Massari, G. Nannetti, J. Desantis, G. Muratore, S. Sabatini, G. Manfroni, B. Mercorelli, V. Cecchetti, G. Palu, G. Cruciani, A. Loregian, L. Goracci, O. Tabarrini, A broad anti-influenza hybrid small molecule that potently disrupts the interaction of polymerase acidic protein-basic protein 1 (PAPB1) subunits, *J. Med. Chem.* 58 (2015) 3830-3842.
370. N.H. Zaher, M.I. Mostafa, A.Y. Altaher, Design, synthesis and molecular docking of novel triazole derivatives as potential CoV helicase inhibitors, *Acta Pharm.* 70 (2020) 145-159.
371. P. Zhan, X. Chen, X. Li, D. Li, Y. Tian, W. Chen, C. Pannecouque, E.D. Clercq, X. Liu, Arylazolythioacetanilide. Part 8: design, synthesis and biological evaluation of novel 2-(2-(2,4-dichlorophenyl)-2H-1,2,4-triazolo-3-ylthio)-N- arylacetamides as potent HIV-1 inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 5039-5045.
372. L. Wang, Y. Tian, W. Chen, H. Liu, P. Zhan, D. Li, H. Liu, E. De Clercq, C. Pannecouque, X. Liu, Fused heterocycles bearing bridgehead nitrogen as potent HIV-1 NNRTIs. Part 2: discovery of novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines using a structure-guided core-refining approach, *Eur. J. Med. Chem.* 85 (2014) 293-303.
373. B. Huang, C. Li, W. Chen, T. Liu, M. Yu, L. Fu, Y. Sun, H. Liu, E.D. Clercq, C. Pannecouque, J. Balzarini, P. Zhan, X. Liu, Fused heterocycles bearing bridgehead nitrogen as potent HIV-1 NNRTIs. Part 3: optimization of [1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidine core via structure-based and physicochemical property-driven approaches, *Eur. J. Med. Chem.* 92 (2015) 754-765.
374. Z. Wang, Z. Yu, D. Kang, J. Zhang, Y. Tian, D. Daelemans, E.D. Clercq, C. Pannecouque, P. Zhan, X. Liu, Design, synthesis and biological evaluation of novel acetamide-substituted doravirine and its prodrugs as potent HIV-1 NNRTIs, *Bioorg. Med. Chem.* 27 (2019) 447-456.
375. J.D. Bhatt, C.J. Chudasama, K.D. Patel, Microwave assisted synthesis of pyrimidines in ionic liquid and their potency as non-classical malarial antifolates, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 349 (2016) 791-800.

376. P. Prasad, A.G. Kalola, M.P. Patel, Microwave assisted one-pot synthetic route to imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives of imidazo/triazole clubbed pyr-azole and their pharmacological screening, *New J. Chem.* 42 (2018) 12666-12676.

377. J.Z. Vlahakis, C.C. Lazar, I.E. Crandall, W.A. Szarek, Anti-plasmodium activity of imidazolium and triazolium salts, *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 6184-6196.

378. M. McConville, J. Fernandez, I. Angulo-Barturen, N. Bahamontes-Rosa, L. Ballell-Pages, P. Castaneda, C. Cozar, B. Crespo, L. Gujjarro, M.B. Jimenez-Diaz, M.S. Martinez-Martinez, J. de Mercado, A. Santos-Villarejo, L.M. Sanz, M. Frigerio, G. Washbourn, S.A. Ward, G.L. Nixon, G.A. Biagini, N.G. Berry, M.J. Blackman, F. Calderon, P.M. O'Neill, Carbamoyl triazoles, known serine protease inhibitors, are a potent new class of antimalarials, *J. Med. Chem.* 58 (2015) 6448-6455.

379. L. Rueda, I. Castellote, J. Castro-Pichel, M.J. Chaparro, J.C. Rosa, A. Garcia-Perez, M. Gordo, M.B. Jimenez-Diaz, A. Kessler, S.J.F. Macdonald, M.S. Martinez, L.M. Sanz, F.J. Gamó, E. Fernandez, Cyclopropyl carboxamides: a new oral antimalarial series derived from the tres cantos anti-malarial set (TCAMS), *ACS Med. Chem. Lett.* 2 (2011) 840-844.

380. B.D. Mistry, K.R. Desai, S.M. Intwala, Synthesis of novel sulfonamides as potential antibacterial, antifungal and antimalarial agents, *Indian J. Chem. B* 54 (2015) 128-134.

381. S.S. Thakkar, P. Thakor, H. Doshi, A. Ray, 1,2,4-Triazole and 1,3,4-oxadiazole analogues: synthesis, MO studies, in silico molecular docking studies, anti-malarial as DHFR inhibitor and antimicrobial activities, *Bioorg. Med. Chem.* 25 (2017) 4064-4075.

382. R. Gujjar, F. El Mazouni, K.L. White, J. White, S. Creason, D.M. Shackelford, X. Deng, W.N. Charman, I. Bathurst, J. Burrows, D.M. Floyd, D. Matthews, F.S. Buckner, S.A. Charman, M.A. Phillips, P.K. Rathod, Lead optimization of aryl and aralkyl amine-based triazolopyrimidine inhibitors of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase with antimalarial activity in mice, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 3935-3949.

383. J.M. Coteron, M. Marco, J. Esquivias, X. Deng, K.L. White, J. White, M. Koltun, F. El Mazouni, S. Kokkonda, K. Katneni, R. Bhamidipati, D.M. Shackelford, I. Angulo-Barturen, S.B. Ferrer, M.B. Jimenez^az, F.-J. Gamó, E.J. Goldsmith, W.N. Charman, I. Bathurst, D. Floyd, D. Matthews, J.N. Burrows, P.K. Rathod, S.A. Charman, M.A. Phillips, Structure-guided lead optimization of triazolopyrimidine-ring substituents identifies potent

Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase inhibitors with clinical candidate potential, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 5540-5561.

384. X. Deng, S. Kokkonda, F. El Mazouni, J. White, J.N. Burrows, W. Kaminsky, S.A. Charman, D. Matthews, P.K. Rathod, M.A. Phillips, Fluorine modulates species selectivity in the triazolopyrimidine class of Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase inhibitors, *J. Med. Chem.* 57 (2014) 5381-5394.

385. S. Kokkonda, X. Deng, K.L. White, J.M. Coteron, M. Marco, L. de las Heras, J. White, F. El Mazouni, D.R. Tomchick, K. Manjаланagara, K.R. Rudra, G. Chen, J. Morizzi, E. Ryan, W. Kaminsky, D. Leroy, M.S. Martinez-Martinez, M.B. Jimenez-Diaz, S.F. Bazaga, I. Angulo-Barturen, D. Waterson, J.N. Burrows, D. Matthews, S.A. Charman, M.A. Phillips, P.K. Rathod, Tetrahydro-2-naphthyl and 2-indanyl triazolopyrimidines targeting Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase display potent and selective antimalarial activity, *J. Med. Chem.* 59 (2016) 5416-5431.

386. M.A. Phillips, K.L. White, S. Kokkonda, X. Deng, J. White, F. El Mazouni, K. Marsh, D.R. Tomchick, K. Manjаланagara, K.R. Rudra, G. Wirjanata, R. Noviyanti, R.N. Price, J. Marfurt, D.M. Shackleford, F.C. Chiu, M. Campbell, M.B. Jimenez-Diaz, S.F. Bazaga, I. Angulo-Barturen, M.S. Martinez, M. Lafuente-Monasterio, W. Kaminsky, K. Silue, A.M. Zeeman, C. Kocken, D. Leroy, B. Blasco, E. Rossignol, T. Rueckle, D. Matthews, J.N. Burrows, D. Waterson, M.J. Palmer, P.K. Rathod, S.A. Charman, A triazolopyrimidine based dihydroorotate dehydrogenase inhibitor with improved drug-like properties for treatment and prevention of malaria, *ACS Infect. Dis.* 2 (2016) 945-957.

387. L.C.S. Pinheiro, L.M. Feitosa, M.O. Gandi, F.F. Silveira, N. Boechat, The development of novel compounds against malaria: quinolines, triazolpyridines, pyrazolopyridines and pyrazolopyrimidines, *Molecules* 24 (2019) 4095.

388. S.T. de Macedo-Silva, G. Visbal, J.L.P. Godinho, J.A. Urbina, W. de Souza, J.C.F. Rodrigues, In vitro antileishmanial activity of ravuconazole, a triazole antifungal drug, as a potential treatment for leishmaniasis, *J. Antimicrob. Chemother.* 73 (2018) 2360-2373.

389. S.T. de Macedo-Silva, J.A. Urbina, W. de Souza, J.C.F. Rodrigues, In vitro activity of the antifungal azoles itraconazole and posaconazole against Leishmania amazonensis, *PLoS One* 8 (2013), 83247.

390. T.N. Franklin, L. Freire-de-Lima, J.N.S. Diniz, J.O. Previato, R.N. Castro, L. Mendonca-Previato, M.E.F. de Lima, Design, synthesis and trypanocidal evaluation of novel 1,2,4-triazoles-3-thiones derived from natural piperine, *Molecules* 18 (2013) 6366-6382.

391. T.N. Franklim, L. Freire-de-Lima, O.A. Chaves, I.F. LaRocque-de-Freitas, J.D. da Silva-Trindade, J.C. Netto-Ferreira, C.G. Freire-de-Lima, D. Decote-Ricardo, J.O. Previato, L. Mendonca-Previatob, M.E.F. de Lima, Design, synthesis, trypanocidal activity, and studies on human albumin interaction of novel S-alkyl-1,2,4-triazoles, *J. Braz. Chem. Soc.* 30 (2019) 1378-1394.

392. F.T. Silva, C.H. Franco, D.C. Favaro, L.H. Freitas-Junior, C.B. Moraes, E.I. Ferreira, Design, synthesis and antitrypanosomal activity of some nitro-furazone 1,2,4-triazolic bioisosteric analogues, *Eur. J. Med. Chem.* 121 (2016) 553-560.

393. M.V. Papadopoulou, B. Bourdin Trunz, W.D. Bloomer, C. McKenzie, S.R. Wilkinson, C. Prasittichai, R. Brun, M. Kaiser, E. Torreele, Novel 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-based aliphatic and aromatic amines as antichagasic agents, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 8214-8223.

394. M.V. Papadopoulou, W.D. Bloomer, H.S. Rosenzweig, M. Kaiser, E. Chatelain, J.-R. Ioset, Novel 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-based piperazines and 2-amino-1,3-benzothiazoles as antichagasic agents, *Bioorg. Med. Chem.* 21 (2013) 6600-6607.

395. M.V. Papadopoulou, W.D. Bloomer, H.S. Rosenzweig, M. Kaiser, The anti-trypanosomal and antitubercular activity of some nitro(triazole/imidazole)-based aromatic amines, *Eur. J. Med. Chem.* 138 (2017) 1106-1113.

396. M.V. Papadopoulou, W.D. Bloomer, H.S. Rosenzweig, E. Chatelain, M. Kaiser, S.R. Wilkinson, C. McKenzie, J.R. Ioset, Novel 3-nitro-1H-1,2,4-triazole-based amides and sulfonamides as potential antitrypanosomal agents, *J. Med. Chem.* 55 (2012) 5554-5565.

397. M.V. Papadopoulou, W.D. Bloomer, H.S. Rosenzweig, S.R. Wilkinson, M. Kaiser, Novel nitro(triazole/imidazole)-based heteroarylamides/sulphonamides as potential antitrypanosomal agents, *Eur. J. Med. Chem.* 87 (2014) 79-88.

398. M.V. Papadopoulou, W.D. Bloomer, H.S. Rosenzweig, I.P. O'Shea, S.R. Wilkinson, M. Kaiser, E. Chatelain, J.R. Ioset, Discovery of potent nitrotriazole-based antitrypanosomal agents: in vitro and in vivo evaluation, *Bioorg. Med. Chem.* 23 (2015) 6467-6476.

399. M.V. Papadopoulou, W.D. Bloomer, H.S. Rosenzweig, S.R. Wilkinson, J. Szular, M. Kaiser, Nitrotriazole-based acetamides and propanamides with broad spectrum antitrypanosomal activity, *Eur. J. Med. Chem.* 123 (2016) 895-904.

400. M.V. Papadopoulou, W.D. Bloomer, G.I. Lepesheva, H.S. Rosenzweig, M. Kaiser, B. Aguilera-Venegas, S.R. Wilkinson, E. Chatelain,

J.-R. Ioset, Novel 3-nitrotriazole-based amides and carbinols as bifunctional antichagasic agents, *J. Med. Chem.* 58 (2015) 1307-1319.

401. S. Khare, A.S. Nagle, A. Biggart, Y.H. Lai, F. Liang, L.C. Davis, S.W. Barnes, C.J.N. Mathison, E. Myburgh, M.-Y. Gao, J.R. Gillespie, X. Liu, J.L. Tan, M. Stinson, I.C. Rivera, J. Ballard, V. Yeh, T. Groessler, G. Federe, H.X.Y. Koh, J.D. Venable, B. Bursulaya, M. Shapiro, P.K. Mishra, G. Spraggon, A. Brock, J.C. Mottram, F.S. Buckner, S.P.S. Rao, B.G. Wen, J.R. Walker, T. Tuntland, V. Molteni, R.J. Glynnne, F. Supek, Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness, *Nature* 537 (2016) 229-233.

402. S.P. S Rao, S.B. Lakshminarayana, J. Jiricek, M. Kaiser, R. Ritchie, E. Myburgh, F. Supek, T. Tuntland, A. Nagle, V. Molteni, P. Mačser, J.C. Mottram, M.P. Barrett, T.T. Diagana, Anti-trypanosomal proteasome inhibitors cure hemolymphatic and meningoencephalic murine infection models of african trypanosomiasis, *Trav. Med. Infect. Dis.* 5 (2020) 28.

403. S.R. Patil, A. Asrondkar, V. Patil, J.N. Sangshetti, F.A.K. Khan, M.G. Damale, R.H. Patil, A.S. Bobade, D.B. Shinde, Antileishmanial potential of fused 5- (pyrazin-2-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols: synthesis, biological evaluations and computational studies, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 27 (2017) 3845-3850.

404. A. Ibrar, S. Zaib, F. Jabeen, J. Iqbal, A. Saeed, Unraveling the alkaline phosphatase inhibition, anticancer, and antileishmanial potential of coumarin- triazolothiadiazine hybrids: design, synthesis, and molecular docking analysis, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 349 (2016) 553-565.

405. [N. Suleymanoglu, Y. Unver, Resat Ustabas, S. Direkel, G. Alpaslan, Anti-leishmanial activity study and theoretical calculations for 4-amino-1,2,4- triazole derivatives, *J. Mol. Struct.* 1144 (2017) 80-86.

406. B. Khan, A. Naiyer, F. Athar, S. Ali, S.C. Thakur, Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity evaluation of 1,2,4-triazole and its derivatives as a potential scaffold for the synthesis of drugs against prostaglandin-endoperoxide synthase, *J. Biomol. Struct. Dyn.* (2020) 1-19, <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1711193>.

407. M. Abdel-Aziz, E.A. Beshr, I.M. Abdel-Rahman, K. Ozadali, O.U. Tan, O.M. Aly, 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, *Eur. J. Med. Chem.* 77 (2014) 155-165.

408. G.E.A.A. Abuo-Rahma, M. Abdel-Aziz, N.A. Farag, T.S. Kaoud, Novel 1-[4- (aminosulfonyl)phenyl]-1H-1,2,4-triazole derivatives with remarkable selective COX-2 inhibition: design, synthesis, molecular

docking, anti-inflammatory and ulcerogenicity studies, *Eur. J. Med. Chem.* 83 (2014) 398-408.

409. G.E.A.A. Abuo-Rahma, M. Abdel-Aziz, E.A.M. Beshr, T.F.S. Ali, 1,2,4-Triazole/ oxime hybrids as new strategy for nitric oxide donors: synthesis, anti-inflammatory, ulcerogenicity and antiproliferative activities, *Eur. J. Med. Chem.* 71 (2014) 185-198.

410. A.M. Mohassab, H.A. Hassan, D. Abdelhamid, M. Abdel-Aziz, K.N. Dalby, T.S. Kaoud, Novel quinoline incorporating 1,2,4-triazole/oxime hybrids: synthesis, molecular docking, anti-inflammatory, COX inhibition, ulcerogenicity and histopathological investigations, *Bioorg. Chem.* 75 (2017) 242-259.

411. P.F. Lamie, W.A.M. Ali, V. Bazgier, L. Rarova, Novel N-substituted indole Schiff bases as dual inhibitors of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase enzymes: synthesis, biological activities in vitro and docking study, *Eur. J. Med. Chem.* 123 (2016) 803-813.

412. J. Gowda, A.M.A. Khader, B. Kalluraya, Padma Shree, A.R. Shabaraya, Synthesis, characterization and pharmacological activity of 4-[[1-substituted aminomethyl-4-arylideneamino-5-sulfanyl-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl]methyl]-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-ones, *Eur. J. Med. Chem.* 46 (2011) 4100-4106.

413. P.A. Harris, S.B. Berger, J.U. Jeong, R. Nagilla, D. Bandyopadhyay, N. Campobasso, C.A. Capriotti, J.A. Cox, L. Dare, X. Dong, P.M. Eidam, J.N. Finger, S.J. Hoffman, J. Kang, V. Kasparcova, B.W. King, R. Lehr, Y. Lan, L.K. Leister, J.D. Lich, T.T. MacDonald, N.A. Miller, M.T. Ouellette, C.S. Pao, A. Rahman, M.A. Reilly, A.R. Rendina, E.J. Rivera, M.C. Schaeffer, C.A. Schon, R.R. Singhaus, H.H. Sun, B.A. Swift, R.D. Totoritis, A. VossenKemper, P. Ward, D.D. Wisnoski, D. Zhang, R.W. Marquis, P.J. Gough, J. Bertin, Discovery of a first-in-class receptor interacting protein 1 (RIP1) kinase specific clinical candidate (GSK2982772) for the treatment of inflammatory diseases, *J. Med. Chem.* 60 (2017) 1247-1261.

414. S. Tariq, P. Kamboj, O. Alam, Mohd Amir, 1,2,4-Triazole-based benzothiazole/ benzoxazole derivatives: design, synthesis, p38a MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity and molecular docking studies, *Bioorg. Chem.* 81 (2018) 630-641.

415. S. Tariq, O. Alam, Mohd Amir, Synthesis, p38a MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of 1,2,4-triazole-based benzothiazole-2-amines, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 351 (2018), 1700304.

416. R. Paprocka, M. Wiese, A. Eljaszewicz, A. Helmin-Basa, A. Gzella, B. Modzelewska-Banachiewicz, J. Michalkiewicz, Synthesis and

anti-inflammatory activity of new 1,2,4-triazole derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 25 (2015) 2664-2667.

417. G. Mustafa, A. Angeli, M. Zia-ur-Rehman, N. Akbar, S. Ishtiaq, C.T. Supuran, An efficient method for the synthesis of novel derivatives 4-{5-[4-(4-amino-5-mercaptop-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl}-benzenesulfonamide and their anti-inflammatory potential, *Bioorg. Chem.* 91 (2019) 103-110.

418. A. Uzgoren-Baran, B.C. Tel, D. Sarıçel, E.I. Ozturk, I. Kazkayasi, G. Okay, M. Ertan, B. Tozkoparan, Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-onesubstituted with ibuprofen: novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2012) 1906-1911.

419. O.H. Rizk, O.G. Shaaban, I.M. El-Ashmawy, Design, synthesis and biological evaluation of some novel thienopyrimidines and fused thienopyrimidines as anti-inflammatory agents, *Eur. J. Med. Chem.* 55 (2012) 85-93.

420. H.M. Ashour, O.G. Shaaban, O.H. Rizk, I.M. El-Ashmawy, Synthesis and bio-logical evaluation of thieno [2',3':4,5]pyrimido[1,2-b][1,2,4]triazines and thieno[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines as anti-inflammatory and analgesic agents, *Eur. J. Med. Chem.* 62 (2013) 341-351.

421. F.-J. Pan, S.-B. Wang, D.-C. Liu, G.-H. Gong, Z.-S. Quan, Synthesis of 4-phenylthieno[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidine-5(4H)-one derivatives and evaluation of their anti-inflammatory activity, *Lett. Drug Des. Discov.* 13 (2016) 141-148.

422. M.F. El Shehry, A.A. Abu-Hashem, E.M. El-Telbani, Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1, 2, 4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (2010) 1906-1911.

423. S. Maddila, S. Gorle, M. Singh, P. Lavanya, S.B. Jonnalagadda, Synthesis and anti-inflammatory activity of fused 1,2,4-triazolo-[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives of phenothiazine, *Lett. Drug Des. Discov.* 10 (2013) 977-983.

424. M.D. Braccio, G. Grossi, S. Alfei, V. Ballabeni, M. Tognolini, L. Flammini, C. Giorgio, S. Bertoni, E. Barocelli, 1,8-Naphthyridines IX. Potent anti-inflammatory and/or analgesic activity of a new group of substituted 5-amino[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,8]naphthyridine-6-carboxamides, of some their Mannich base derivatives and of one novel substituted 5-amino-10-oxo-10H-pyrimido[1,2-a][1,8]naphthyridine-6-carboxamide derivative, *Eur. J. Med. Chem.* 86 (2014) 394-405.

425. G. Roma, M.D. Braccio, G.C. Grossi, D. Piras, V. Ballabeni, M. Tognolini, S. Bertoni, E. Barocelli, 1,8-Naphthyridines VIII. Novel 5-aminoimidazo[1,2-a] [1,8]naphthyridine-6-carboxamide and 5-amino[1,2,4]triazolo[4,3-a] [1,8] naphthyridine-6-carboxamide derivatives showing potent analgesic or anti-inflammatory activity, respectively, and completely devoid of acute gastro-lesivity, Eur. J. Med. Chem. 45 (2010) 352-366.

426. A. Guirado, J.I. Lopez Sanchez, A.J. Ruiz-Alcaraz, D. Bautista, J. Galvez, Synthesis and biological evaluation of 4-alkoxy-6,9-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3- a]quinoxalines as inhibitors of TNF- α and IL-6 Eur. J. Med. Chem. 54 (2012) 87-94.

427. D.-C. Liu, G.-H. Gong, C.-X. Wei, X.-J. Jin, Z.-S. Quan, Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of a novel series of 6-phenoxy-[1,2,4]tri- azolo[3,4-a]phthalazine-3-carboxamide derivatives, Bioorg. Med. Chem. Lett 26 (2016) 1576-1579.

428. D. Sarigol, A. Uzgoren-Baran, B.C. Tel, E.I. Somuncuoglu, I. Kazkayasi, K. Ozadali-Sari, O. Unsal-Tan, G. Okay, M. Ertan, B. Tozkoparan, Novel thia- zolo[3,2-b]-1,2,4-triazoles derived from naproxen with analgesic/anti- inflammatory properties: synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies, Bioorg. Med. Chem. 23 (2015) 2518-2528.

429. J. Ahirwar, D. Ahirwar, S. Lanjhiyana, A.K. Jha, D. Dewangan, H. Badwaik, Analgesic and anti-inflammatory potential of merged pharmacophore containing 1,2,4-triazoles and substituted benzyl groups via thio linkage, J. Heterocycl. Chem. 55 (2018) 2130-2141.

430. S. Sert-Ozgur, B.C. Tel, E.I. Somuncuoglu, I. Kazkayasi, M. Ertan, B. Tozkoparan, Design and synthesis of 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3,5-thiadiazine derivatives as a novel template for analgesic/anti-inflammatory activity, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 350 (2017), 1700052.

431. N. Chidananda, B. Poojary, V. Sumangala, N.S. Kumari, P. Shetty, T. Arulmoli, 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, Eur. J. Med. Chem. 51 (2012) 124-136.

432. R. Aggarwal, G. Sumran, V. Kumar, A. Mittal, Copper(II) chloride mediated synthesis and DNA photocleavage activity of 1-aryl/heteroaryl-4-substituted-1,2,4-triazolo[4,3-a]quinoxalines, Eur. J. Med. Chem. 46 (2011) 6083-6088.

433. G. Sumran, R. Aggarwal, A. Mittal, A. Aggarwal, A. Gupta, Design, synthesis and photoinduced DNA cleavage studies of [1,2,4]-triazolo[4,3-a]quinoxalin- 4(5H)-ones, Bioorg. Chem. 88 (2019) 102932.

434. L. Chang, M. Xiao, L. Yang, S. Wang, S.-Q. Wang, A. Bender, A. Hu, Z.-S. Chen, B. Yu, H.-M. Liu, Discovery of a non-toxic [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-one (WS-10) that modulates ABCB1-mediated multidrug resistance (MDR), *Bioorg. Med. Chem.* 26 (2018) 5006-5017.

435. E. Jameel, P. Meena, M. Maqbool, J. Kumar, W. Ahmed, S. Mumtazuddin, M. Tiwari, N. Hoda, B. Jayaram, Rational design, synthesis and biological screening of triazine-triazolopyrimidine hybrids as multitarget anti-Alzheimer agents, *Eur. J. Med. Chem.* 136 (2017) 36-51.

436. J. Kumar, P. Meena, A. Singh, E. Jameel, M. Maqbool, M. Mobashir, A. Shandilya, M. Tiwari, N. Hoda, B. Jayaram, Synthesis and screening of triazolopyrimidine scaffold as multi-functional agents for Alzheimer's disease therapies, *Eur. J. Med. Chem.* 119 (2016) 260-277.

437. R.H.A. El-Aleam, R.F. George, K.J. Lee, A.B. Keeton, G.A. Piazza, A.A. Kamel, M.E. El-Daly, G.S. Hassan, H.M. Abdel-Rahman, Design and synthesis of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives as PDE 4B inhibitors endowed with bronchodilator activity, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 352 (2019), 1900002.

ДЛЯ ПОДАТОК

ДЛЯ ПОДАТОК

Навчальне видання

**Оглобліна Мирослава Володимирівна
Притула Руслан Леонідович
Карпенко Юрій Вікторович
Парченко Володимир Володимирович
Бушуєва Інна Володимирівна
Шматенко Олександр Петрович
Гутий Богдан Володимирович**

**СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ, ХІМІЧНА
МОДИФІКАЦІЯ ТА БІОЛОГІЧНА
АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ**

Монографія

Редактор *О. Михайлова*

Комп'ютерна верстка, дизайн обкладинки *К. Гросу-Грабарчук*
Друк *С. Волинець*. Фальцювальні-палітурні роботи *О. Мішалкіна*.

Підписано до друку 22.05.2024.

Формат 60x841 /16. Папір офсет.

Гарнітура «Times New Roman». Друк ризограф.

Ум. друк. арк. 12,3. Обл.-вид. арк. 7,8.

Тираж 100 пр. Зам. № 6793.

Видавець і виготовлювач: ЧНУ ім. Петра Могили.

54003, м. Миколаїв, вул. 68 Десантників, 10.

Тел.: 8 (0512) 50-03-32, 8 (0512) 76-55-81, e-mail: rector@chmnu.edu.ua.

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6124 від 05.04.2020