Гібридні похідні індолу та 1,2,4-тріазолу: синтез, біологічна активність і взаємозв'язок «структура – активність»

С. О. Федотов[A–D], А. С. Гоцуля[E,F]

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Поєднання індольного та 1,2,4-тріазольного гетероциклічних фрагментів є перспективним напрямом конструювання біологічно активних сполук. Різноманітність структурних модифікацій і широкий спектр встановлених фармакологічних ефектів зумовлюють доцільність систематизації експериментальних даних і визначення основних закономірностей взаємозв'язку «структура – активність».

Мета роботи – узагальнити відомості щодо синтезу та біологічної активності індоліл-1,2,4-тріазольних похідних, встановити вплив структурних особливостей на їхні фармакологічні властивості та визначити перспективні напрями подальшої хімічної модифікації.

Матеріали і методи. Проведено структурований аналіз оригінальних наукових публікацій, відібраних із баз даних Scopus, Web of Science та PubMed. Проаналізовано синтетичні підходи, результати експериментальних досліджень біологічної активності, особливості взаємодії сполук із молекулярними мішенями та закономірності впливу структурних модифікацій на їхню дію.

Результати. Встановлено, що провідним напрямом досліджень індоліл-1,2,4-тріазольних похідних є пошук протипухлинних агентів, що можуть впливати на VEGFR-2, EGFR, PARP-1, CDK4/6, ERK, AKT1, ароматазу та полімеризацію тубуліну. Окремі сполуки характеризувалися вираженою цитотоксичною активністю щодо пухлинних клітинних ліній із субмікромолярними значеннями IC_{50}. Встановлено також антиоксидантну, протизапальну, протигрибкову, антибактеріальну та фермент-інгібувальну активність. Аналіз взаємозв'язку «структура – активність» підтвердив істотний вплив S-заміщення тріазольного фрагмента, N-заміщення індольного ядра, природи ароматичних замісників і просторової організації молекули. Виявлені закономірності мають мішень-залежний характер і не можуть бути екстрапольовані на всі структурні класи. Інтерпретацію результатів обмежують відмінності експериментальних моделей, недостатність даних щодо селективності та переважно розрахункове обґрунтування окремих механізмів дії.

Висновки. Індоліл-1,2,4-тріазольні похідні становлять перспективну платформу для створення сполук із різноспрямованою біологічною активністю. Наступна оптимізація цих структур потребує врахування специфічності молекулярних мішеней, експериментального підтвердження механізмів дії та комплексного оцінювання селективності, фармакокінетичних характеристик і безпеки.

Ключові слова: індол, 1,2,4-тріазол, гетероциклічні сполуки, протипухлинна активність, протигрибкова активність, молекулярний докінг, взаємозв'язок «структура – активність».

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 311-323

Indole–1,2,4-triazole hybrids: synthesis, biological activity, and structure–activity relationships

S. O. Fedotov, A. S. Hotsulia

The combination of indole and 1,2,4-triazole heterocyclic moieties represents a promising approach to the design of biologically active compounds. The structural diversity of these derivatives and their broad spectrum of reported pharmacological activities warrant a comprehensive evaluation of experimental findings and associated structure–activity relationships.

Aim. To summarize the available evidence on the synthesis and biological activity of indolyl-1,2,4-triazole derivatives, elucidate how structural features influence their pharmacological properties, and identify promising directions for further chemical modification.

Materials and methods. A structured analysis of original research articles retrieved from Scopus, Web of Science, and PubMed was conducted. Synthetic approaches, experimental findings on biological activity, molecular target interactions, and the influence of structural modifications on pharmacological effects were examined.

Results. Anticancer drug discovery was identified as the predominant research direction, with indolyl-1,2,4-triazole derivatives exhibiting activity associated with VEGFR-2, EGFR, PARP-1, CDK4/6, ERK, AKT1, aromatase, and tubulin polymerization. Selected compounds demonstrated pronounced cytotoxic effects against malignant cell lines, including submicromolar IC_{50} values. Antioxidant, anti-inflammatory,

ARTICLE INFO

UDC 547.758+547.79].057:615.015.011
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.373899

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):311-323

Keywords: indoles, triazoles, heterocyclic compounds, antineoplastic agents, antifungal agents, molecular docking simulation, structure-activity relationship.

Received: 18.08.2026 // 05.10.2026 // 15.10.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

antifungal, antibacterial, and enzyme-inhibitory activities were also reported. Structure–activity relationship analysis revealed substantial effects of sulfur substitution within the triazole moiety, nitrogen substitution of the indole nucleus, the nature of aromatic substituents, and molecular conformation. These relationships were strongly dependent on the molecular target and could not be generalized across distinct structural classes. Interpretation of the available evidence is constrained by differences in experimental models, limited selectivity data, and the predominantly computational characterization of certain proposed mechanisms of action.

Conclusions. Indolyl-1,2,4-triazole derivatives represent a promising structural scaffold for the development of compounds with diverse biological activities. Further optimization requires consideration of molecular target specificity, experimental validation of proposed mechanisms, and comprehensive assessment of selectivity, pharmacokinetic properties, and safety to identify candidates suitable for subsequent preclinical investigation.

Keywords: indoles, triazoles, heterocyclic compounds, antineoplastic agents, antifungal agents, molecular docking simulation, structure-activity relationship.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):311-323

Похідні 1,2,4-тріазолу та індолу характеризуються широким спектром біологічних властивостей, що підтверджено постійним впровадженням інноваційних лікарських засобів, створених на їхній основі, у практику. Науковий інтерес викликає поєднання в межах цільового продукту зазначених гетероциклів, про що свідчать опубліковані оригінальні статті та огляди [1,2].

Окремим напрямом досліджень є систематизація та узагальнення результатів дослідження біологічної активності гібридів 1,2,4-тріазолу та індолу. Дослідження цього питання є багатовекторним, адже кожен із цих циклів створює сприятливі передумови для формування відповідної фармакологічної активності.

Підтверджено, що 1,2,4-тріазол входить до структури протигрибкових, противірусних, антимігренозних, протиракових, анксіолітичних, кардіо- та гепатопротекторних засобів, а похідні індолу містяться в структурі протизапальних, противірусних, бронхолітичних, протиракових, нейролептичних, протипаркінсонічних, протиблювотних і гіпотензивних засобів [3,4,5].

Мета роботи

Узагальнити відомості щодо синтезу та біологічної активності індоліл-1,2,4-тріазольних похідних, встановити вплив структурних особливостей на їхні фармакологічні властивості та визначити перспективні напрями подальшої хімічної модифікації.

Матеріали і методи дослідження

Проведено наративний огляд наукової літератури, присвяченої синтезу, біологічній активності та закономірностям взаємозв'язку «структура – активність» похідних, що поєднують індольний і 1,2,4-тріазольний гетероциклічні фрагменти. Для пошуку релевантних наукових публікацій використано бази даних Scopus, Web of Science та PubMed.

Основний критерій відбору джерел – наявність у досліджених сполуках індольного та 1,2,4-тріазольного структурних фрагментів, а також висвітлення експериментальних даних щодо їхньої біологічної активності. До огляду залучали оригінальні наукові праці, у яких наведено відомості про одержання відповідних похідних, результати біологічних випробувань та особливості впливу хімічної структури на фармакологічні властивості.

Систематизацію відомостей фахової літератури здійснили за напрямами біологічної активності, враховуючи особливості синтезу та структурної модифікації досліджених сполук. Порівняльний аналіз передбачав оцінювання впливу природи та положення замісників, типу лінкерів, S- та N-заміщення і конденсації гетероциклічних систем на показники біологічної активності. Окрему увагу приділено результатам ферментних і клітинних досліджень, характеристиці молекулярних мішеней і даним молекулярного моделювання.

Під час узагальнення результатів враховували відмінності експериментальних моделей, методик визначення біологічної активності та використаних референтних сполук, що обмежує можливість безпосереднього кількісного порівняння результатів незалежних досліджень.

Результати

Біологічна активність індоліл-1,2,4-тріазольних похідних

Антиоксидантна активність. Турецькі науковці Hanif Shirinzadeh, Elif Ince, Hande Gurer-Orhan & Sibel Suzen разом із британським дослідником Andrew D. Westwell синтезували 31 індольний аналог мелатоніну шляхом заміни ацетиламіноетильного фрагмента у положенні 3 індольного ядра на гідразинкарботіоамідний з наступним перетворенням на 1,3,4-тіадіазольний та 1,2,4-тріазол-3-тіольний. Гідразинкарботіоаміди одержано взаємодією індолілацетогідразиду з ізотіоціанатами; циклізація в кислому середовищі дала змогу отримати тіадіазоли, а в лужному – 1,2,4-тріазол-3-тіоли, які додатково *S*-алкілували [6].

Антиоксидантну активність дослідники оцінили в клітинах CHO-K1 та за допомогою DPPH-тесту. Найактивнішими в клітинній моделі були *N*-пропілгідразинкарботіоамід 1b і 2,4-дифторофенілзаміщений тіадіазол **2e,** дія яких у концентраціях 1 мкМ і 10 мкМ перевищувала ефект мелатоніну. Сполуки з гідразинкарботіоамідним й 1,2,4-тріазол-3-тіольним фрагментами загалом характеризувалися вираженою радикалпоглинальною активністю, а *S*-алкілпохідні виявились найменш активними. Це підтверджує сприятливу роль вільної тіоамідної або тіольної групи та негативний вплив її блокування на безпосереднє зв'язування радикалів *(рис. 1)* [6].

Протизапальна активність. Колектив авторів під керівництвом Pramod K. Sharma синтезував серію 1,2,4-тріазоліл-ізатинових гібридів, у яких ізатинове ядро поєднували

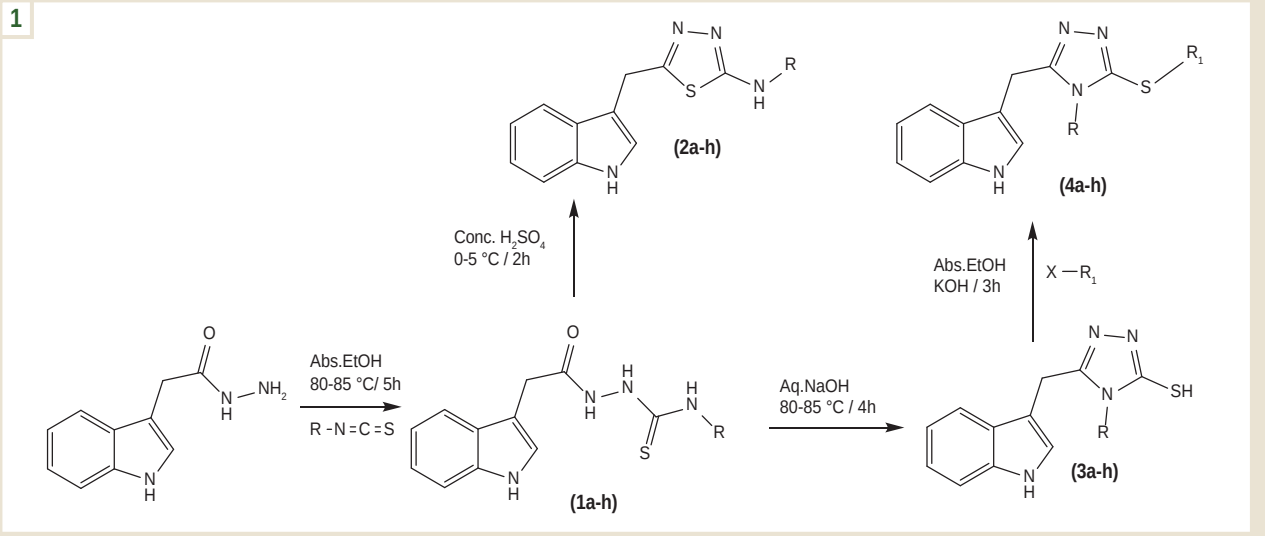


Рис. 1. Синтез індольних аналогів мелатоніну (адаптовано за [6], Scheme 1 оригінальної статті).

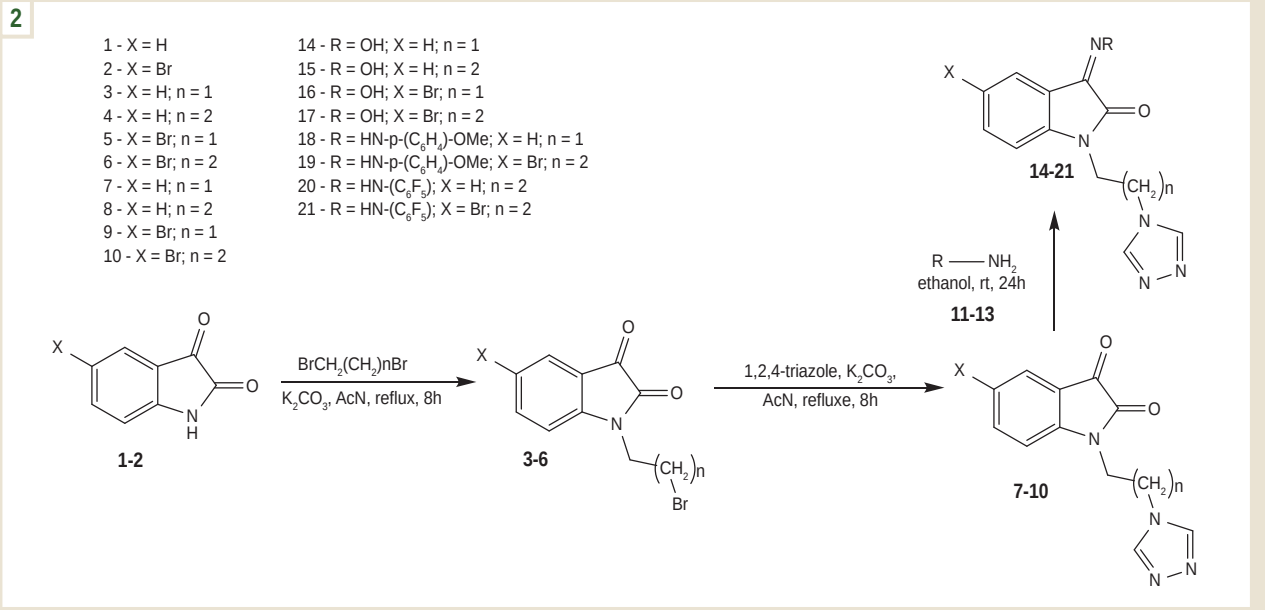


Рис. 2. Синтез ізатинових похідних 1,2,4-тріазолу (адаптовано за [7], Scheme 1 оригінальної статті).

з 1,2,4-тріазольним фрагментом етиленовим або пропіленовим лінкером. Подальша взаємодія тріазолілізатинів із гідроксиламіном і заміщеними фенілгідразинами дала відповідні оксими та арилгідразони **14–21** із виходами 68–72 %. Спектральні дані підтвердили переважне утворення *Z*-ізомерів, стабілізованих внутрішньомолекулярним водневим зв'язком [7].

Протизапальну активність 16 сполук оцінено за їхньою здатністю пригнічувати TNF-α-індуковану експресію ICAM-1 в ендотеліальних клітинах людини. Найактивнішим був 5-бромозаміщений 4-метоксифенілгідразон **19**, який інгібував експресію ICAM-1 на 89 % з IC_{50} 20 мкМ і перевищував піперин. Посиленню активності сприяли атом Брому в положенні 5 ізатинового ядра, пропіленовий лінкер, 1,2,4-тріазольний цикл і метоксигрупа в арилгідразонному залишку; пентафторофенільний замісник, навпаки, знижував дію *(рис. 2)* [7].

Протипухлинна активність

Інгібітори протеїнкіназ, ангіогенезу та сигнальних каскадів. Колектив дослідників під керівництвом Sami A. Al-Hussain і Thoraya A. Farghaly синтезував серію індоліл-1,2,4-тріазольних гібридних сполук як потенційних інгібіторів VEGFR-2. Вихідний 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіон конденсували з *пара*-заміщеними бензальдегідами з утворенням ариліденпохідних **5a–d**, які далі піддавали *S*-алкілуванню гідразоноїлхлоридами або заміщеними фенацилбромідами, з утворенням відповідних похідних **8a–d**, **9a–d**, **11a–d** та **12a–c** [8].

Усі досліджені похідні характеризувалися субмікромолярною інгібувальною активністю щодо VEGFR-2.

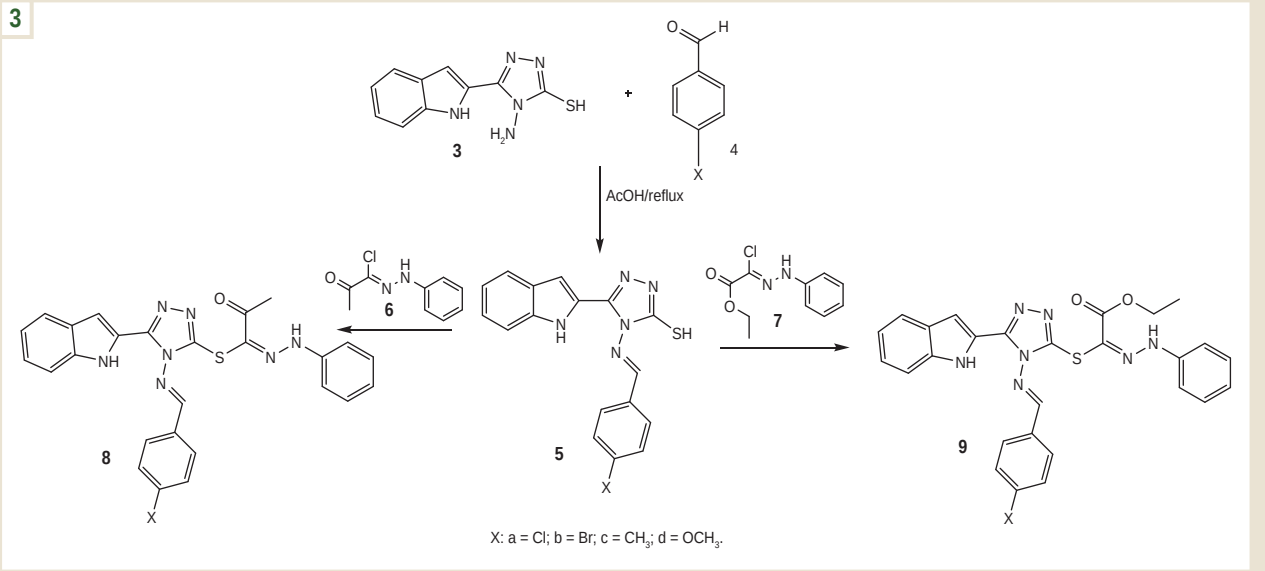


Рис. 3. Синтез сполук **5a–d**, **8a–d** і **9a–d** (адаптовано за [8], Scheme 2 оригінальної статті).

Найвищу активність виявлено для сполук **5c**, **5d** та **9b** зі значеннями IC_{50} 0,034 мкМ, 0,064 мкМ та 0,046 мкМ відповідно, що перевищувало інгібувальну активність референтного препарату сунітинібу. У дослідженнях на клітинній лінії CAKI-1 найвищу цитотоксичну активність мали сполуки **12c** та **5b**, а щодо клітинної лінії A498 найбільш активною виявилася сполука **9d**. Аналіз взаємозв'язку «структура – активність» показав, що введення ариліденового фрагмента сприяло підвищенню інгібувальної активності щодо VEGFR-2, тоді як подальша *S*-заміщена модифікація переважно супроводжувалася її зниженням. Водночас у низці випадків *S*-заміщення спричиняло підвищення цитотоксичної активності щодо пухлинних клітинних ліній. Результати молекулярного докінгу додатково підтвердили потенційну здатність досліджених сполук взаємодіяти з ключовими залишками Glu917 та Cys919 активного центру VEGFR-2 *(рис. 3)* [8].

Mohamed S. Nafie & Ahmed T. A. Boraei синтезували серію з 11 індоліл-1,2,4-тріазольних похідних, спрямованих на інгібування VEGFR-2. На першому етапі шляхом конденсації 4-аміно-5-(1*H*-індол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону з індол-3-карбальдегідом та похідними піридинкарбальдегіду було одержано відповідні основи Шиффа **6–9**. Подальша функціоналізація сполуки **6** за реакціями глікозилювання, Міхаеля та алілювання дала низку *S*- та *N*-заміщених похідних, зокрема *S*- і *N*-глікозиди, ціаноетильний, *S*-алільний і поліалільний продукти [9].

За результатами цитотоксичних досліджень, сполуки **6**, **17** та **18** характеризувалися вибірковою активністю щодо клітинної лінії MCF-7 зі значеннями IC_{50} 3,06 мкМ, 1,18 мкМ та 3,02 мкМ відповідно. Найбільш перспективною виявилася сполука **17**, яка мала виражену інгібувальну активність щодо VEGFR-2 зі значенням IC_{50} 19,8 нМ та перевищувала за цим показником активність референтних препаратів сорафенібу і сунітинібу. Аналіз взаємозв'язку «структура – активність» показав, що наявність *S*-алільного фрагмента спричиняє формування гідрофобних взаємодій у ліпофільній ділянці активного центру VEGFR-2, тоді як вільні NH-групи індольних фрагментів мають важливе значення для реалізації високої інгібувальної активності. Натомість додаткове *N*-алілювання та глікозилювання супроводжувалися зниженням активності сполук. Для сполуки **17** також було встановлено здатність індукувати апоптоз, а в ксенографтній моделі вона спричиняла пригнічення росту пухлини на 54,2 % *(рис. 4)* [9].

Mohamed F. Youssef et al. синтезували індоліл-1,2,4-тріазольні гібриди з глікозильними й гідроксиалкільними замісниками. Глікозилювання 4-арилтріазолтіонів за наявності K_2CO_3 давало суміші β-S- і β-N-глікозидів, а $NaHCO_3$ забезпечував хемоселективне S-глікозилювання. Термічна обробка спричиняла міграцію вуглеводного залишку S→N. *S*-Алкілування 2-бромоетанолом і 1-бромопропан-2-олом дало змогу отримати похідні **12a,b** та **13a,b** [10].

Найактивнішим був 4-хлорофенілзаміщений вторинний спирт **13b**, який пригнічував MCF-7 і HepG2 з IC_{50} 1,07 мкМ та 0,32 мкМ. Він інгібував EGFR і PARP-1 з IC_{50} 62,40 нМ та 1,24 нМ, перевершуючи ерлотиніб і олапариб. Поєднання *пара*-хлорофенільного замісника із S-зв'язаним вторинним спиртовим фрагментом було сприятливішим за первинний гідроксиетильний або глікозидний залишок. Сполука індукувала апоптоз, блокувала клітинний цикл і пригнічувала ріст пухлини *in vivo* на 66,7 % *(рис. 5)* [10].

У спільному дослідженні науковців з Єгипту, ОАЕ, Саудівської Аравії та Японії синтезовано функціоналізовані S-заміщені індоліл-1,2,4-тріазоли. Алкілування вихідного тріазол-3-тіону різними галогенопохідними дало сполуки **2a–e**. Естер **2a** послідовно перетворювали на

4

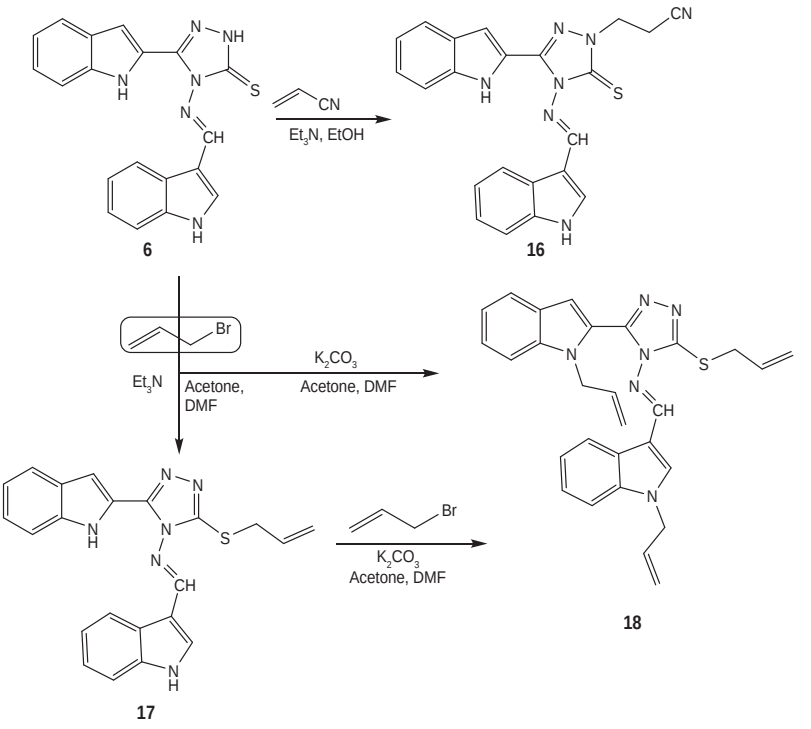
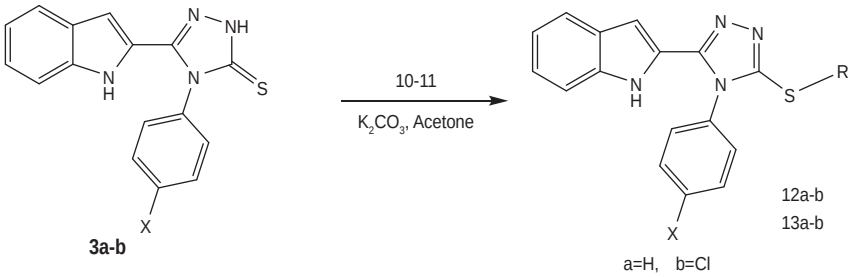


Рис. 4. Реакція Міхаеля та алілування індоліл-тріазольної основи Шиффа **6** (адаптовано за [9], Scheme 3 оригінальної статті).

5



10 = 3-bromopropan-1-ol
11 = 4-bromobutan-2-ol
12a-b, R = 1-methyl-3-hydroxypropyl
13a-b, R = 2-hydroxy-1-methylpropyl

Рис. 5. *S*-Алкілування сполук **3a,b** бромоалканолами з утворенням похідних **12a,b** та **13a,b** (адаптовано за [10], Scheme 2 оригінальної статті).

гідразид **3**, тіосемікарбазид **4** і *біс*-1,2,4-тріазольний тіон **5**, *S*-алкілуванням якого етилхлороацетатом одержували сполуку **6** [11].

Біс-тріазольна сполука **6** пригнічувала клітини A549 і Jurkat з IC_{50} 11,0 мкМ та 8,5 мкМ і характеризувалася низькою токсичністю щодо WI-38. Поєднання двох тріазольних циклів, *S*-метиленових лінкерів, 4-хлорофенільного та естерного фрагментів істотно посилювало активність. Сполука збільшувала апоптоз, блокувала клітинний цикл у *S*-фазі й пригнічувала сигнальний каскад EGFR/AKT/ERK/p38-MAPKα. Докінг підтвердив мультимішеневе зв'язування з відповідними кіназами [11].

Mohamed G. Abouelenein, Yasmin K. Elsersy et al. синтезували структурно різноманітні похідні індол-1,2,4-тріазолу як потенційні інгібітори ERK. Вихідний 5-(2-(1*H*-індол-3-іл)етил)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол модифікували з утворенням *S*-ацетамідних похідних **3a–d**, *біс*-індолілтріазолу **4**, тріазолотіадіазолів **5–7** і тріазолотіадіазинів **8a,b** [12].

Лідером став 4-метоксифенілацетамід **3b** з IC_{50} 2,3 мкМ щодо MCF-7 і 2,6 мкМ щодо HCT-116, що перевищувало доксорубіцин; IC_{50} щодо нормальних BJ-1 становила 23,7 мкМ. Сприятливим було поєднання індольного ядра, *S*-ацетамідного лінкера та 4-метоксифенільного заміс-

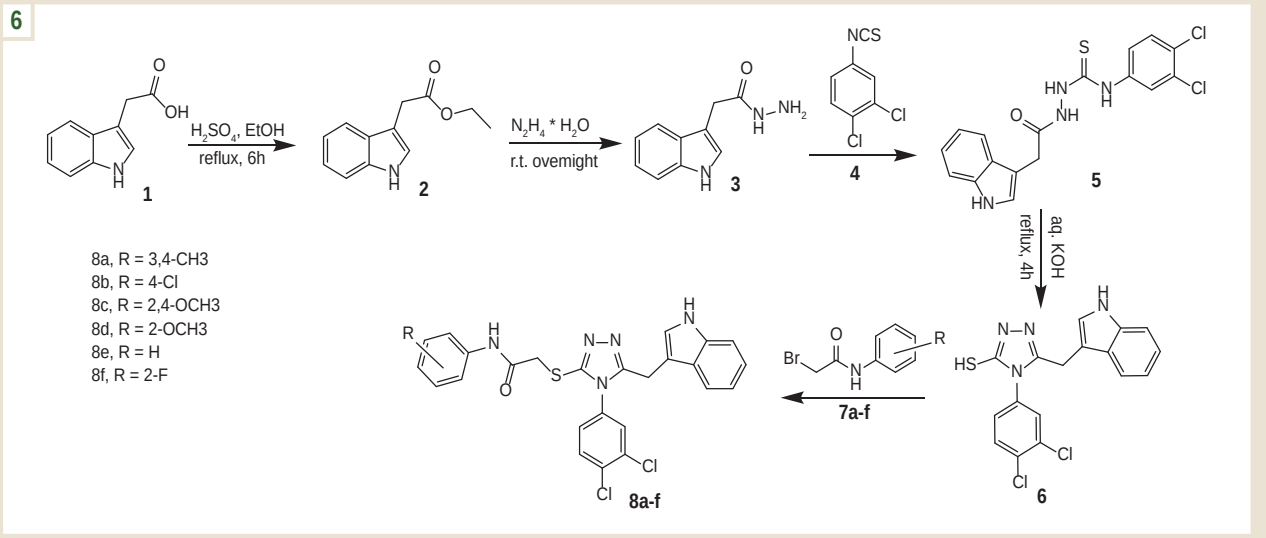


Рис. 6. Синтетичний маршрут до *S*-алкілованих N-арилацетамідів **8a–f** (адаптовано за [14], Scheme 1 оригінальної статті).

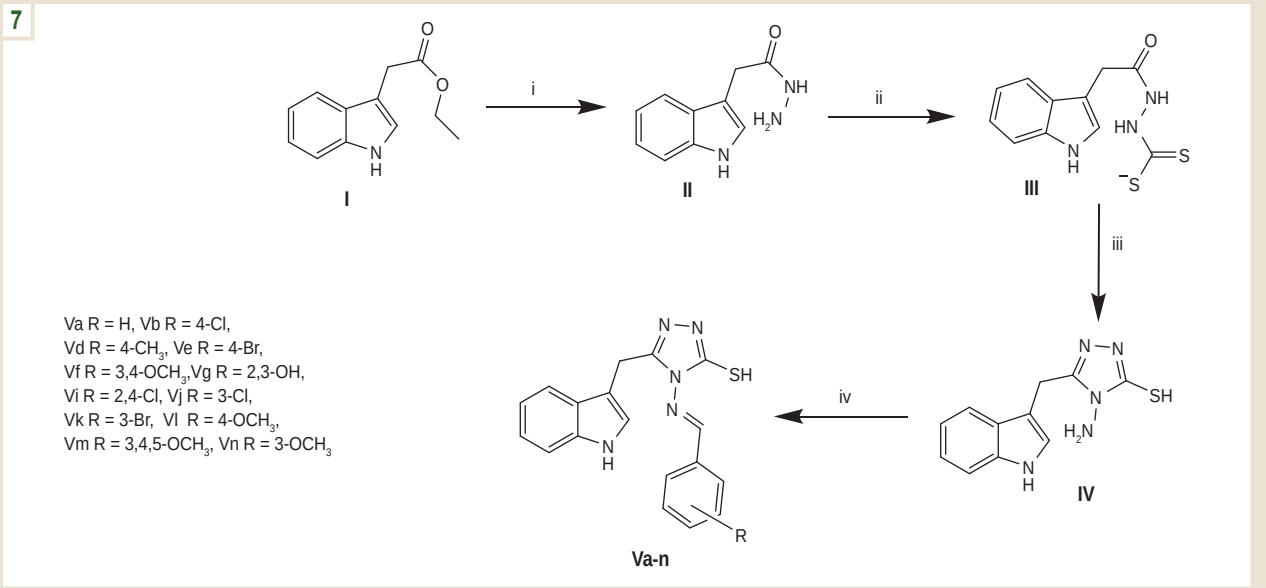


Рис. 7. Синтез ариліденпохідних **Va–n** (адаптовано за [15], Scheme 1 оригінальної статті).

ника. Сполука **3b** найбільш виражено знижувала рівень фосфорильованого ERK, а докінг показав зв'язування з Cys164, Ser151 і Asp16 та енергію -9,0 ккал/моль [12].

Науковці із Саудівської Аравії, Єгипту та США синтезували індоловмісні системи, що поєднують 1,2,4-тріазольні, 1,3,4-оксадіазольні та тіадіазинові фрагменти. *S*-Алкілування вихідного індоліл-тріазол-3-тіону дало змогу отримати естери **2**, **3** і кислоту **4**; безрозчинниковим сплавленням одержали тріазолотіадіазин **5**. Гідразид **6** циклізували з карбон дисульфідом до оксадіазолтіону **7**, а через тіосемікарбазид **9** отримували *біс*-тріазольну похідну сполуку **10** [13].

Найактивнішими проти HepG2 були сполуки **4**, **5** і **9** з IC_{50} 0,27 мкМ, 0,32 мкМ та 0,41 мкМ, а щодо MCF-7 – **5** і **10** з IC_{50} 0,24 мкМ та 0,25 мкМ. Кислота **4** і тіосемікарбазид **9** пригнічували VEGFR-2 на 97,9 % і 96,4 % з IC_{50} 0,59 мкМ та 1,23 мкМ. Похідні **5** і **9** спричиняли накопичення клітин у G0/G1, підвищували експресію BAX і знижували Bcl-2, що свідчить про активацію мітохондріального шляху апоптозу [13].

Пакистанські дослідники Ameer Fawad Zahoor, Sadaf Saeed, Azhar Rasul, Razia Noreen et al. у співпраці з науковцями інших країн синтезували *S*-алкіловані індол-1,2,4-тріазольні N-арилацетаміди **8a–f**. Індол-3-оцтову кислоту послідовно перетворювали на естер, гідразид і 4-(3,4-дихлорофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіол, який алкілували 2-бромо-N-арилацетамідами в дихлорометані за наявності піридину. Виходи цільових продуктів становили 69–82 % [14].

Найактивнішим щодо HepG2 був 4-хлорофенілацетамід **8b**, який при концентрації 100 мкг/мл знижував життєздатність клітин до 10,99 %, перевершуючи еліптицин

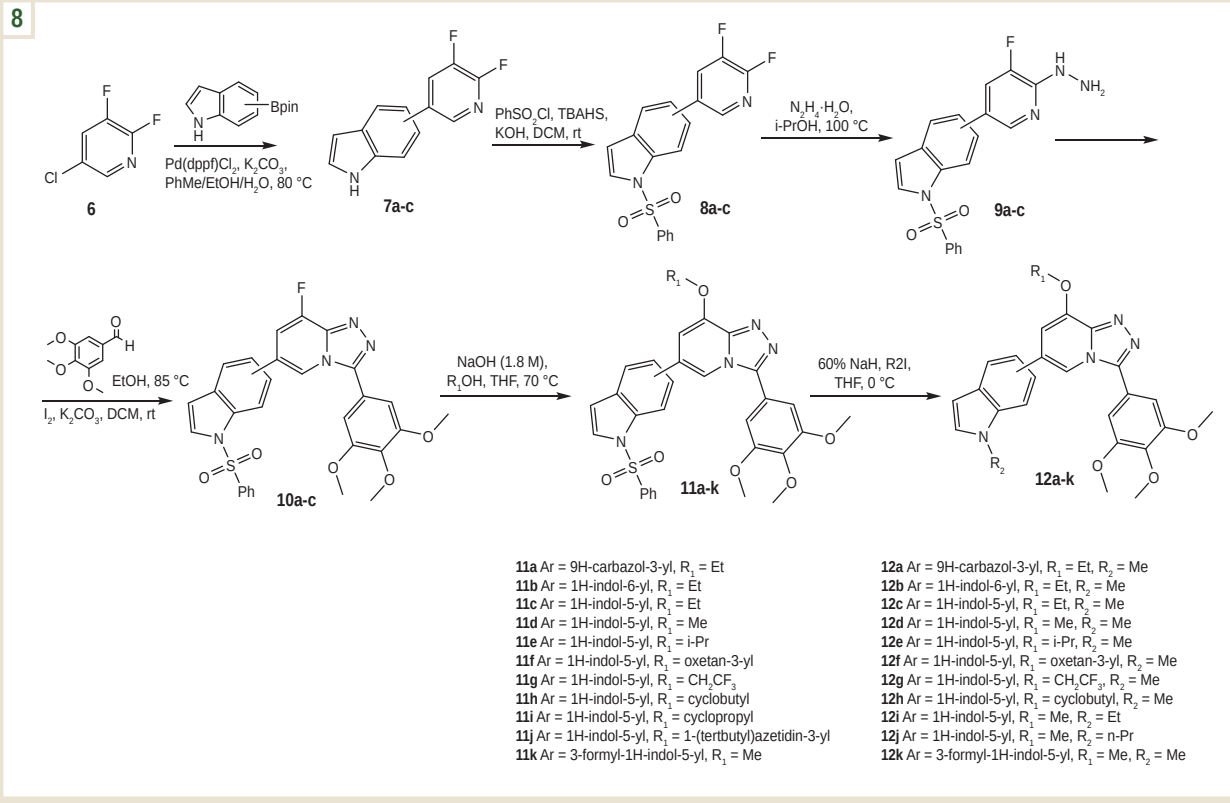


Рис. 8. Синтез індол-вмісних [6,7,9]тріазоло[4,3-a]піридинів **11a–k** та **12a–k** (адаптовано за [16], Scheme 1 оригінальної статті).

і демонструючи зіставну з доксорубіцином дію. Високу активність мали 3,4-диметил- і 2-фторозаміщені аналоги, а незаміщений N-фенілацетамід був неактивним. Докінг визначив AKT1 як найбільш імовірну мішень; молекулярна динаміка, DFT і ADMET-прогнозування підтримали вибір **8b** як сполуки-лідера *(рис. 6)* [14].

Інгібітори CDK4/6 і регулятори клітинного циклу. Sarah A. Ghobish, Khaled O. Mohamed, Nahla Farag & Doaa B. Farag синтезували 14 ариліденпохідних індоліл-1,2,4-тріазолу **Va–n** як інгібітори CDK4/6. Індол-3-карбогідразид перетворювали на калієву сіль гідразинкарбодитіоату та 4-аміно-5-(1*H*-індол-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол, конденсацією якого з ароматичними альдегідами одержували основи Шиффа. Дизайн відповідав моделі «гетероциклічна головка – тріазольний лінкер – ароматичний хвіст» [15].

Найактивнішими інгібіторами CDK4 були **Vk**, **Vb** і **Vm** з IC_{50} 0,049–0,073 мкМ, а CDK6 – **Vd** і **Vh** з IC_{50} 0,075 мкМ та 0,095 мкМ. Найкращою цитотоксичністю щодо MCF-7 і MDA-MB-231 характеризувалися 3,4-диметоксипохідна сполука **Vf** і 2,3-дигідроксипохідна **Vg**. Електронно-донорні групи в термінальному арильному фрагменті були сприятливими, тоді як об'ємне потрійне заміщення переважно знижувало дію. **Vf** і **Vg** індукували апоптоз і блокували клітинний цикл *(рис. 7)* [15].

Інгібітори полімеризації тубуліну. Cheng-Jun Wu, Jia-Qiang Wu, Yunfei Hu et al. синтезували 24 індоловмісні [6,7,9]тріазоло[4,3-a]піридини як інгібітори полімеризації тубуліну. Дизайн передбачав конформаційне обмеження структури комбретастатину A-4 шляхом заміни нестабільного лінкера на конденсований гетероцикл. Синтез включав реакцію Сузукі, гідразиноліз, конденсацію з 3,4,5-триметоксибензальдегідом, окиснювальну циклізацію I_2 та N-алкілування індольного фрагмента [16].

Сполукою-лідером став N-метил-5-індолілзаміщений аналог **12d** з IC_{50} 15–69 нМ щодо HeLa, A549, MCF-7 і HCT116. Він інгібував полімеризацію тубуліну з IC_{50} 1,64 мкМ, зв'язувався з колхіциновою ділянкою, спричиняв блокування клітинного циклу у фазі G2/M, апоптоз, руйнування мікротрубочкової мережі та пригнічення міграції. Сприятливими були 5-індольний фрагмент, метоксигрупа при C-8, N-метилювання і 3,4,5-триметоксифенільний замісник; об'ємні групи та формілювання знижували активність *(рис. 8)* [16].

Дослідники з Єгипту, Саудівської Аравії та Німеччини синтезували 20 індол-1,2,4-тріазольних гібридів як інгібітори полімеризації тубуліну. *S*-Алкілування 4-аліл- або 4-фенілзаміщених тріазол-3-тіолів похідними фенацилброміду дало змогу отримати кетони **6a–j**, які взаємодією з гідроксиламіном перетворювали на оксими **7a–j**. Молекули відтворювали фармакофорні елементи комбретастатину A-4: індольне кільце, заміщений фенільний фрагмент і тріазольний лінкер [17].

Оксими загалом перевищували вихідні кетони, а N-фенілзаміщені тріазоли були активнішими за N-алільні. Сполука **7i** мала GI_{50} 2,10–3,23 мкМ і найсильніше пригнічувала полімеризацію тубуліну – IC_{50} 3,03 мкМ проти

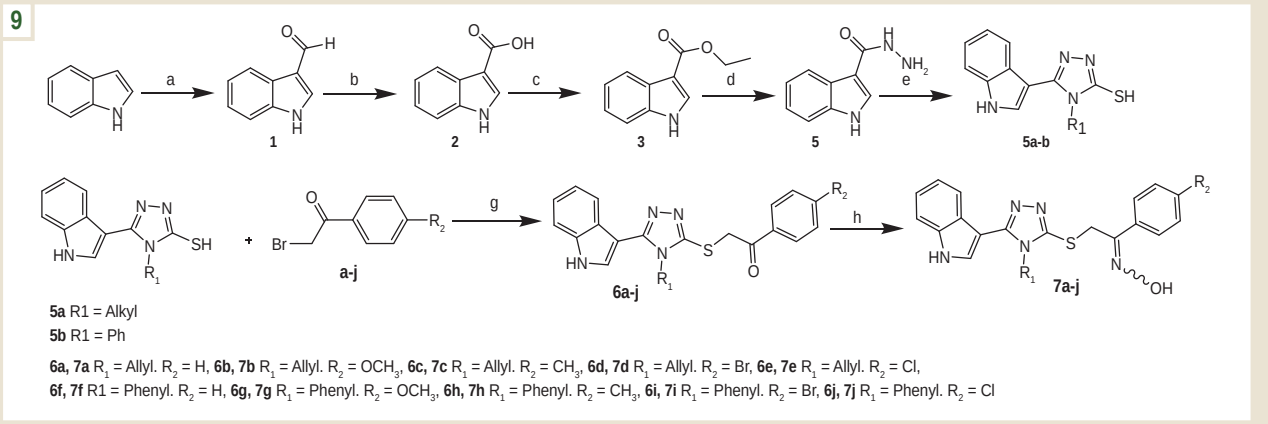


Рис. 9. Синтез кетонів **6a–j** та відповідних оксимів **7a–j** (адаптовано за [17], Scheme 1 оригінальної статті).

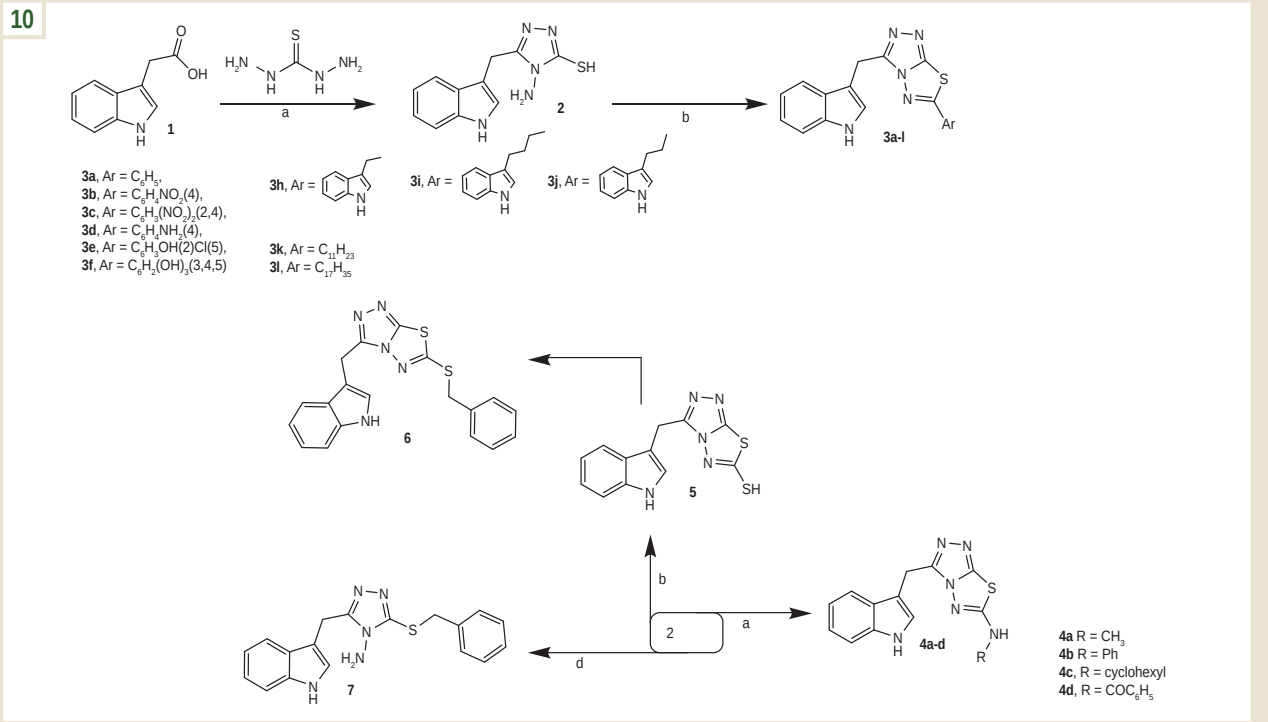


Рис. 10. Синтез тріазолотіадіазольних похідних **3a–l**, **4a–d** і сполуки **5** (адаптовано за [18], Schemes 1–2 оригінальної статті).

8,33 мкМ для комбретастатину А-4. Сприятливими були оксимна група, N-фенільний замісник і *пара*-бромофенільний фрагмент; активність змінювалася Br > Cl > CH_3. Сполука **7i** індукувала апоптоз і накопичення 83 % клітин MDA-MB-231 у G0/G1 *(рис. 9)* [17].

Інгібітори ароматази. Ahmed Elrashedy, Noha E. Ibrahim, Heba Abo-Salem, Mahmoud Mohamed Elaasser & Eslam R. El-Sawy синтезували індол-1,2,4-тріазольні похідні як потенційні інгібітори ароматази. Вихідний 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол одержано сплавленням індол-3-оцтової кислоти з тіокарбогідразидом. Його циклоконденсацією синтезували тріазолотіадіазоли **3a–l**, реакціями з ізотіоціанатами й ізоціанатом – амінопохідні **4a–d**, а взаємодією з CS_2 у лужному середовищі – тріазолотіадіазол-6-тіол 5 [18].

Найвираженішою цитотоксичністю щодо MCF-7 характеризувалися бензамід **4d** і тіол **5** з IC_{50} 17,67 мкМ та 17,01 мкМ, що було зіставним із цисплатином. Сполука **5** інгібувала ароматазу з IC_{50} 0,026 мкМ, майже не поступаючись летрозолу (0,024 мкМ). SAR засвідчив важливість вільної SH-групи, конденсованого тріазолотіадіазольного циклу та гідрофобного індольного фрагмента. Молекулярна динаміка підтвердила стабільність комплексу **5** з ароматазою та участь Leu433 у зв'язуванні *(рис. 10)* [18].

Інші цитотоксичні та гетероарильні похідні. Ahmed T. A. Boraei, Mohamed S. Gomaa & El Sayed H. El Ashry спільно з Axel Duerkop синтезували три серії алкілованих і глікозильованих індоліл-1,2,4-тріазолів. Піридин забезпечував селективне *S*-алкілування вихідного тріазол-3-тіону, а K_2CO_3 дав змогу отримати суміш *S*,*N*-діалкілованих

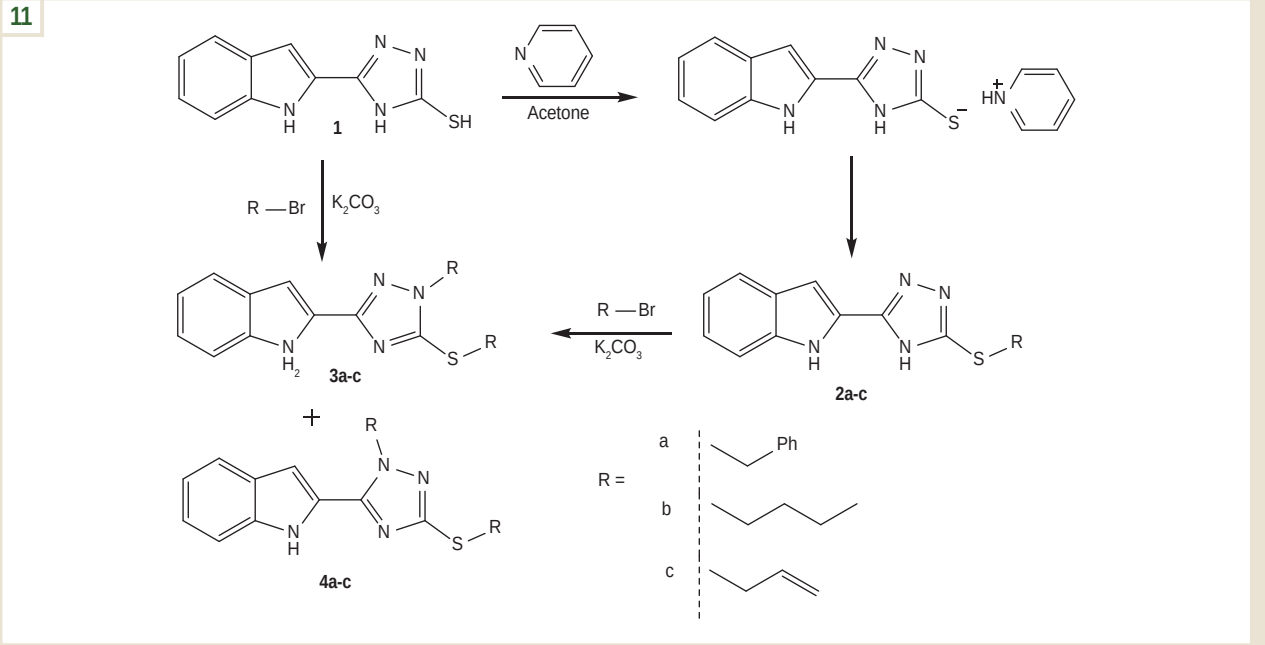


Рис. 11. Алкілування індоліл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його S-бензильних похідних (адаптовано за [19], Scheme 1 оригінальної статті).

ізомерів. Двовимірна ЯМР-спектроскопія та рентгеноструктурний аналіз показали переважне утворення S,2-N-заміщених похідних із вищими виходами порівняно з S,1-N-ізомерами [19].

Найактивнішим був 3-бензилсульфанілпохідний **2a** з IC_{50} 3,58 мкг/мл щодо HEPG-2 і 4,53 мкг/мл щодо MCF-7, що було зіставним із доксорубіцином. Заміщення атомів Нітрогену тріазольного циклу та введення вуглеводних фрагментів не посилювали активність; глікозид **7** був найменш активним. Докінг дав змогу встановити можливу взаємодію з Akt і EGFR, а збереження вільної NH-групи тріазольного фрагмента спричиняло водневе зв'язування та цитотоксичність *(рис. 11)* [19].

Abdou O. Abdelhamid, Sobhi M. Gomha, Nadia A. Abdelriheem & Saher M. Kandeel синтезували серії 3-гетероариліндолів, представлених арилдіазенілтіазолами **12a–e**, піридо[3,2-e][6,7,9]тріазоло[4,3-a]піримідинонами **19a–l** та 1,3,4-тіадіазолами **27a–c**. Як вихідну сполуку використано 3-ацетиліндол, який через піразолкарботіоамідні, піридопіримідинтіонові й ціаноацетогідразидні інтермедіати перетворювали на цільові гетероциклічні системи [20].

Протипухлинну активність оцінювали щодо MCF-7. Найактивнішим був 4-метилфенілдіазенілтіазол **12b** з IC_{50} 0,95 мкМ, близьким до доксорубіцину. Високу активність також виявили тіадіазоли **27b** і **27c** з IC_{50} 1,01 мкМ та 1,27 мкМ. Електроннодонорні метильні та метоксильні замісники посилювали цитотоксичність, тоді як атом Хлору її знижував. Для тіадіазольної серії активність змінювалася в ряду COOEt > CONHPh > $COCH_3$ [20].

Протигрибкова та антибактеріальна активність

Протигрибкові похідні та інгібування CYP51. Nicolas Lebouvier, Fabrice Pagniez, Patrice Le Pape, Marc Le Borgne et al. синтезували 20 2-арил-3-азоліл-1-індолілпропан-2-олів як аналоги флуконазолу, в яких один азольний цикл замінено індольним фрагментом. Перший семистадійний маршрут включав одержання кетонів, епоксидування та розкриття оксиранового циклу імідазолом або 1,2,4-тріазолом. Оптимізований тристадійний мікрохвильовий метод скоротив синтез і підвищив загальний вихід **8g** з 5 % до 29 % [21].

Тринадцять похідних пригнічували *Candida albicans* за MIC <0,027 мкг/мл. Найактивнішим був 2,4-дихлорофенілзаміщений тріазол **8g**; його (S)-енантіомер мав MIC 0,000256 мкг/мл і майже у 80 разів перевищував флуконазол. 1,2,3-Тріазольні аналоги були неактивними через нездатність координувати гемове залізо CYP51. Докінг показав розташування (S)-**8g** у гемовій і вхідній ділянках ферменту, а слабке інгібування людських CYP підтвердило селективність *(рис. 12)* [21].

Французька група науковців, очолювана Fabrice Pagniez, провела поглиблене біологічне дослідження індол-1,2,4-тріазольного аналога флуконазолу **8g** з 2,4-дихлорофенільним замісником. Протигрибкову активність оцінено щодо 81 клінічного ізоляту п'яти видів *Candida*. Сполука мала широкий спектр дії та перевищувала флуконазол щодо слабкочутливих і резистентних *C. glabrata* та *C. krusei*; MIC_{90} становили 0,25 мкг/мл і 0,125 мкг/мл проти 64 мкг/мл для флуконазолу [22].

Сполука **8g** блокувала CYP51, зменшуючи вміст ергостеролу та спричиняючи накопичення ланостеролу й токсичних 14α-метилстеролів. У чутливого штаму *C. albicans* аналогічний до флуконазолу ефект визначено при нижчій у 1000 разів концентрації. У моделі системного кандидозу введення 20 мг/кг тричі на добу забезпечувало 100 % виживаність інфікованих мишей. Помірна

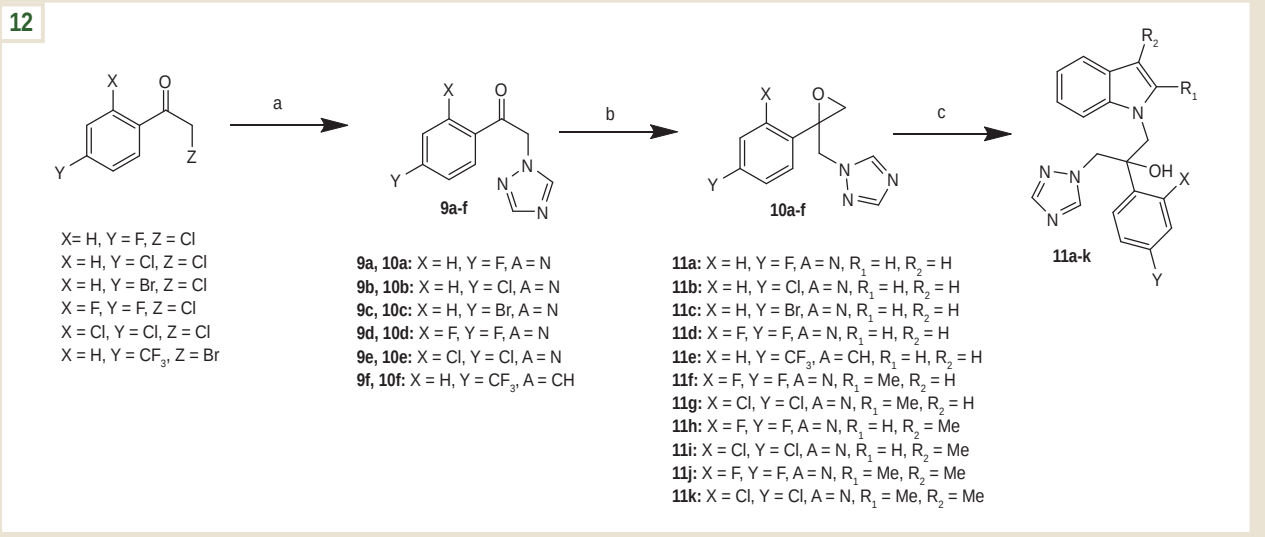


Рис. 12. Оптимізований маршрут одержання сполук **8g** та **11a–k** (Route 2; адаптовано за [21], Scheme 2 оригінальної статті).

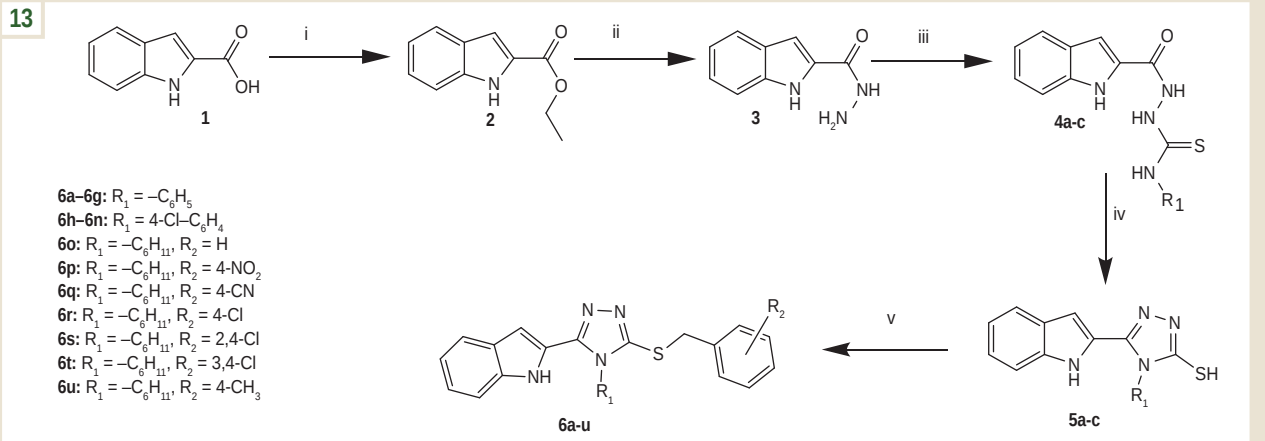


Рис. 13. Синтез індол-1,2,4-тріазольних кон'югатів **6a–u** (адаптовано за [23], Scheme 1 оригінальної статті).

цитотоксичність щодо MRC5 і високий терапевтичний індекс підтвердили перспективність **8g** [22].

Антимікробні кон'югати широкого спектра. Reem I. Al-Wabli, Mona A. Alsulami, Sarah I. Bukhari et al. синтезували 21 індол-1,2,4-тріазольний кон'югат **6a–u**. Індол-2-карбонову кислоту послідовно перетворювали на естер, гідразид і N-заміщені тіосемікарбазиди, циклізацією яких у 10 % NaOH одержували 4-феніл-, 4-(4-хлорофеніл)- та 4-циклогексилзаміщені тріазол-3-тіоли. *S*-Алкілування бензилгалогенідами в сухому ацетоні за наявності K_2CO_3 давало цільові кон'югати [23].

Встановлено, що антибактеріальна активність переважно помірна, а протигрибкова дія значно вираженіша. Для більшості сполук MIC щодо *C. tropicalis* становила 2–16 мкг/мл. Найактивнішим проти *C. albicans* була N-фенілзаміщена 3,4-дихлоробензильна похідна сполука **6f** з MIC 2 мкг/мл, а для флуконазолу – 250 мкг/мл. Дихлорозаміщені бензильні фрагменти були сприятливими, а 4-хлорофенільна група при N_4 тріазолу знижувала активність щодо *C. albicans* та *C. glabrata (рис. 13)* [23].

Турецькі науковці Hanif Shirinzadeh, Sibel Suzen і Nurten Altanlar спільно з Andrew D. Westwell дослідили 31 індольну похідну сполуку: гідразинкарботіоаміди, 1,3,4-тіадіазоли, 1,2,4-тріазол-3-тіоли та *S*-алкілпохідні. Антибактеріальну та протигрибкову активність визначено методом серійних розведень щодо *S. aureus*, MRSA, *E. coli*, *B. subtilis*, *C. albicans* і *C. krusei* [24].

Значення MIC становили 3,125–50 мкг/мл. Індол-тріазол **3d** пригнічував MRSA та *C. krusei* при MIC 3,125 мкг/мл і *S. aureus* при 6,25 мкг/мл; тіадіазол **2c** був активним щодо MRSA і *B. subtilis*. Майже всі похідні перевищували флуконазол щодо *C. krusei*. Найперспективнішими були тріазольні похідні, а хлорофенільні й інші галогеновані замісники загалом сприяли посиленню антимікробної дії [24].

Антидіабетична фермент-інгібувальна активність

Ramesh S. Gani et al. синтезували 11 *біс*-гетероциклічних похідних **5a–k**, у яких індольне ядро поєднано з арилзаміщеним 1,2,4-тріазольним фрагментом. Цільові сполуки одержували конденсацією індолвмісного гідра-

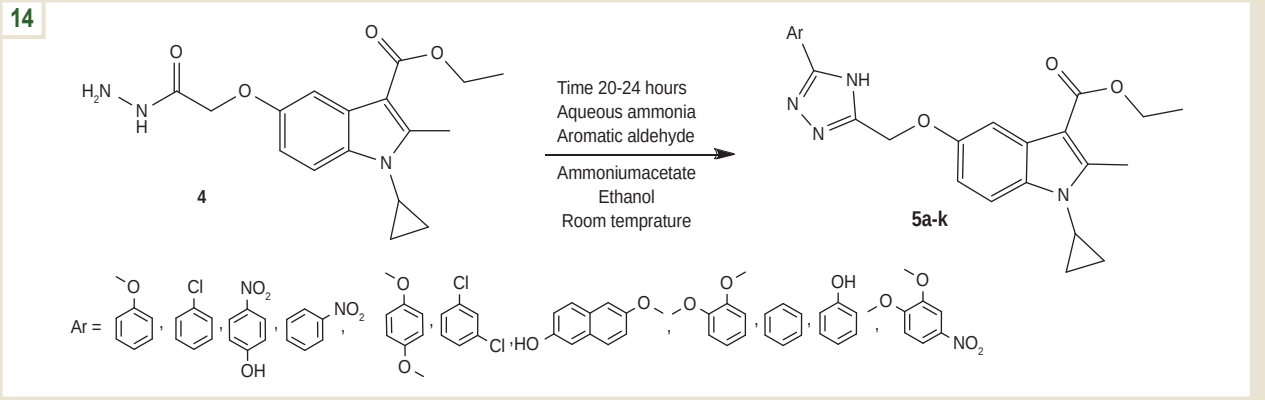


Рис. 14. Синтез індол-1,2,4-тріазольних похідних **5a–k** (адаптовано за [25], Scheme 1 оригінальної статті).

зиду з ароматичними альдегідами за наявності амоній ацетату та водного аміаку в етанолі. Реакція відбувалася за кімнатної температури протягом 20–24 год і забезпечувала помірні та високі виходи [25].

Найвираженіше інгібування α-амілази та α-глюкозидази виявляли **5e** і **5j**. За концентрації 100 мкг/мл вони пригнічували α-глюкозидазу на 70,24 % і 71,02 %, а α-амілазу – приблизно на 63 % і 71 % відповідно, поступаючись акарбозі. Докінг із мальтаза-глюкоамілазою підтвердив розміщення обох похідних у зв'язувальній ділянці ферменту. 2,5-Диметоксифенільний фрагмент у **5e** та гідроксиарильний замісник у **5j** сприяли активності сполук *(рис. 14)* [25].

Обговорення

Узагальнення проаналізованих досліджень свідчить, що біологічний потенціал індоліл-1,2,4-тріазольних похідних визначається сукупним впливом індольного ядра, 1,2,4-тріазольного циклу, характеру заміщення атома Сульфуру, природи ароматичних замісників, типу лінкерів і ступеня конденсації гетероциклічної системи. Індольний фрагмент у більшості серій виконує роль гідрофобного та ароматичного якоря, бере участь у π–π-, π-катіонних і гідрофобних взаємодіях із ділянками зв'язування біомішеней, тоді як незаміщена NH-група може формувати водневі зв'язки. Водночас вплив N-заміщення індольного атома Нітрогену є мішень-залежним: у деяких серіях N-алкілування сприяло підвищенню афінності до тубуліну, а у VEGFR-2-орієнтованих похідних блокування NH-групи супроводжувалося зниженням активності [9,16].

Важливе значення для реалізації біологічної дії має також 1,2,4-тріазольний цикл. Атоми Нітрогену цього гетероциклу формують акцепторні центри для воднев их зв'язків і можуть брати участь у координаційній взаємодії з гемовим залізом ферментів, зокрема CYP51 та ароматази. Саме здатність азольного Нітрогену до координації може бути одним із чинників, що визначають високу протигрибкову активність 1,2,4-тріазольних аналогів порівняно з відповідними 1,2,3-тріазольними похідними. У протеїнкіназних інгібіторах 1,2,4-тріазольний цикл виконує функцію жорсткого полярного лінкера, який забезпечує просторову орієнтацію індольного та арильного фрагментів у межах активного центру [8,9,10,11,12,18,21,22].

Одним із найпоширеніших напрямів структурної модифікації досліджених сполук є *S*-заміщення 1,2,4-тріазол-3-тіольного фрагмента. *S*-Алкілування дає змогу вводити бензильні, алільні, ацетамідні, гідроксиалкільні, естерні та інші фармакофорні залишки, змінюючи ліпофільність, просторову організацію молекули та характер її взаємодій із біомішенню. Разом з тим ефект такого заміщення не є універсальним. Блокування SH-групи супроводжувалося зниженням радикалпоглинальної активності, а для окремих інгібіторів ароматази саме наявність вільної тіольної групи була важливою для високої активності. Натомість у низці протипухлинних і протигрибкових серій введення ліпофільних S-замісників асоціювалося з підвищенням активності. Отже, доцільність S-модифікації визначається конкретним механізмом дії та характером взаємодії з відповідною біомішенню [6,10,11,14,18,19,23].

Аналіз впливу ароматичних замісників також показав виражену залежність ефекту від їхньої природи та положення в молекулі. Галогензаміщення нерідко сприяло підвищенню протигрибкової та протипухлинної активності: 2,4-дихлорофенільний фрагмент був сприятливим для інгібування CYP51, 3,4-дихлоробензильні залишки підвищували активність щодо представників роду *Candida*, а *пара*-бромофенільний фрагмент позитивно впливав на активність оксимних інгібіторів тубуліну. В інших серіях сприятливий ефект мали метокси-, диметокси- та гідроксизамісники. Водночас не виявлено універсальної залежності між введенням певного замісника та підвищенням активності: атом Хлору в окремих 3-гетероариліндолах супроводжувався її зниженням, а надмірно об'ємне або множинне заміщення могло погіршувати взаємодію з CDK4/6. Важливим структурним фактором є також довжина та гнучкість лінкера: пропіленовий місток в окремих серіях був сприятливішим для протизапальної активності, тоді як жорсткі конденсовані системи забез-

печували більш вигідну орієнтацію молекул у ділянці зв'язування тубуліну [7,15,16,17,20,21,22,23,24].

Окрему групу становлять конденсовані та *біс*-гетероциклічні системи, у яких анелювання тіадіазольного, тіадіазинового, оксадіазольного або тріазолопіридинового циклу обмежує конформаційну рухливість молекули та може сприяти підвищенню афінності до певної біомішені. Такі похідні продемонстрували виражену активність щодо тубуліну, ERK, ароматази та пухлинних клітин. Водночас збільшення структурної складності саме по собі не гарантує покращення фармакологічного профілю, оскільки може супроводжуватися змінами розчинності, селективності та метаболічної стабільності [12,13,16,18,20].

Загалом результати проаналізованих робіт свідчать, що для індоліл-1,2,4-тріазольних похідних неможливо сформулювати єдине універсальне правило взаємозв'язку «структура – активність». Ефект окремих модифікацій значною мірою залежить від типу біологічної мішені, способу зв'язування та загальної просторової організації молекули. Одна й та сама структурна зміна може бути сприятливою для однієї групи мішеней і небажаною для іншої. Це особливо чітко простежується на прикладі N-заміщення індольного фрагмента та *S*-алкілування тріазол-3-тіолів.

Разом із тим слід враховувати обмеження доказової бази. Зокрема, у проаналізованих дослідженнях використовували різні клітинні лінії, ферментні системи та експериментальні протоколи, тому пряме порівняння значень IC_{50}, MIC та інших показників між окремими серіями має бути обережним. Не для всіх сполук наведено дані щодо селективності до нормальних клітин, а механізм дії частини похідних обґрунтований переважно результатами молекулярного докінгу. Тому результати *in silico* досліджень доцільно визначити як такі, що підтримують запропонований механізм взаємодії, але потребують експериментальної верифікації.

Подальша оптимізація індоліл-1,2,4-тріазольних похідних має бути спрямована не лише на підвищення біологічної активності, але й на комплексне оцінювання селективності щодо нормальних клітин, метаболічної стабільності, розчинності, проникності та потенційних міжлікарських взаємодій. Для сполук, механізм дії яких обґрунтований переважно результатами молекулярного докінгу, необхідне експериментальне підтвердження відповідних біомішеней за допомогою ферментних, клітинних або біофізичних методів. Найперспективніші сполуки-лідери потребують подальших *in vivo* досліджень, фармакокінетичного профілювання та розширеного оцінювання безпеки.

Висновки

1. Найбільш поширеними синтетичними підходами є циклізація тіосемікарбазидів або тіокарбогідразидів, *S*-алкілування тріазол-3-тіолів, конденсація аміногрупи з альдегідами та формування конденсованих гетероциклічних систем.

2. Провідним напрямом біологічних досліджень є протипухлинна активність, пов'язана з інгібуванням VEGFR-2, EGFR, PARP-1, CDK4/6, ERK, AKT1, тубуліну й ароматази.

3. Протигрибковий потенціал найбільш активних азольних аналогів зумовлений координацією гемового заліза CYP51; особливо сприятливим є 2,4-дихлорофенільний фрагмент і визначена стереохімічна конфігурація.

4. Модифікація атома Сульфуру має мішень-залежний характер: *S*-алкілування часто посилює протипухлинну та протигрибкову дію, а вільна SH-група є важливою для антиоксидантної активності й інгібування ароматази.

5. Галогенні, метокси- та гідроксизамісники можуть істотно впливати на активність, проте їхній ефект визначається розташуванням у молекулі та особливостями конкретної біомішені.

6. Індоліл-1,2,4-тріазольний каркас є перспективною платформою для раціонального дизайну лікарських кандидатів, але перехід до доклінічної розробки потребує системного оцінювання селективності, ADME-параметрів і безпеки.

Декларація щодо використання ШІ

Під час підготовки рукопису автори використовували інструменти штучного інтелекту (ChatGPT) для мовного та стилістичного редагування тексту, перевірки граматики, уніфікації бібліографічних посилань і технічного оформлення матеріалу. Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Фінансування

Дослідження виконано в межах НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Створення похідних 1,2,4-триазолу з поліфармакологічною активністю для потреб військової медицини та постраждалих від бойових дій», державний реєстраційний № 0126U001480 (2026–2028), що фінансується за договором (замовленням) з міністерством, іншим центральним органом виконавчої влади, академією наук (головним розпорядником бюджетних коштів на проведення ДіР) коштом загального фонду державного бюджету.

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

Відомості про авторів:

Федотов С. О., старший викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0421-5303

Гоцуля А. С., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9696-221X

Information about the authors:

Fedotov S. O., Senior Lecturer of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hotsulia A. S., PhD, DSc, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Андрій Гоцуля (Andrii Hotsulia)
andrey.goculya@gmail.com

References

1. Dovbnia D, Kaplaushenko A, Panasenko O, Panasenko M, Salionov V, Ihnatova T, Georgiev K, Slavov I. Structural modification of the 1,2,4-triazole core as a strategy for the design of biologically active compounds (literature review). ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2026;(2):14-44. doi: 10.15587/2519-4852.2026.356807
2. Dovbnia DV, Kaplaushenko AG, Shcherbyna RO, Solomenna OO, Belozerova OV, Trokhymchuk VV. Searching for antioxidants and antihypoxants among 1,2,4-triazole-3-thione derivatives as promising agents for the correction of pathological conditions induced by military hostilities. Ukrainian Journal of Military Medicine. 2026;7(1):133-45. doi: 10.46847/ujmm.2026.1(7)-133
3. Kalchenko VV, Shcherbyna RO. [Analysis of biological potential of 1,2,4-triazole derivatives (literature review)]. Ukrainian Medical News. 2023;(3-4):19-24. Ukrainian. doi: 10.32782/umv-2023.2.4
4. Kalchenko VV, Shcherbyna RO. Modern approaches to the synthesis and biological screening of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives (literature review). Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(2):184-9. doi: 10.14739/2409-2932.2026.2.357016
5. Khilkovets AV, Parchenko VV. Analysis of biological properties of 1,2,4-triazole-containing compounds (literature review). Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2022;15(1):102-6. doi: 10.14739/2409-2932.2022.1.252392
6. Shirinzadeh H, Ince E, Westwell AD, Gurer-Orhan H, Suzen S. Novel indole-based melatonin analogues substituted with triazole, thiadiazole and carbothioamides: studies on their antioxidant, chemopreventive and cytotoxic activities. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016;31(6):1312-21. doi: 10.3109/14756366.2015.1132209
7. Sharma PK, Balwani S, Mathur D, Malhotra S, Singh BK, Prasad AK, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of novel triazolyl-isatin hybrids. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016;31(6):1520-6. doi: 10.3109/14756366.2016.1151015
8. Al-Hussain SA, Farghaly TA, Zaki M, Abdulwahab HG, Al-Qurashi NT, Muhammad ZA. Discovery of novel indolyl-1,2,4-triazole hybrids as potent vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) inhibitors with potential anti-renal cancer activity. Bioorg Chem. 2020;105:104330. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104330
9. Nafie MS, Boraei A. Exploration of novel VEGFR2 tyrosine kinase inhibitors via design and synthesis of new alkylated indolyl-triazole Schiff bases for targeting breast cancer. Bioorg Chem. 2022;122:105708. doi: 10.1016/j.bioorg.2022.105708
10. Youssef MF, Nafie MS, Salama EE, Boraei A, Gad EM. Synthesis of new bioactive indolyl-1,2,4-triazole hybrids as dual inhibitors for EGFR/PARP-1 targeting breast and liver cancer cells. ACS Omega. 2022;7(49):45665-77. doi: 10.1021/acsomega.2c06531
11. Boraei A, Nafie MS, Barakat A, Tanaka T, Kawano K, Tojo T, et al. Synthesis of new functionalized bioactive S-substituted indolyl-triazoles as cytotoxic and apoptotic agents through multi-targeted kinase inhibition. Bioorg Chem. 2025;156:108154. doi: 10.1016/j.bioorg.2025.108154
12. Abouelenein MG, Elsersy YK, Abd El Salam HA, Awad HM, El-Shahid ZA, Abdel-Aal MT, et al. Indole-1,2,4-triazole hybrids as selective ERK inhibitors: synthesis, anticancer evaluation, and molecular modeling. Curr Chem Lett. 2025;14(4):851-66. doi: 10.5267/j.ccl.2025.7.003
13. Salama EE, Alrayes AA, Alrashdi S, Boraei A, Ahmed NI, Eid S, et al. Exploration of novel indole compounds with potential activity against breast cancer: synthesis, characterization and anti-cancer activity evaluation. Pharmaceuticals. 2026;19(3):418. doi: 10.3390/ph19030418
14. Zahoor AF, Saeed S, Rasul A, Noreen R, Irfan A, Ahmad S, et al. Synthesis, cytotoxic, and computational screening of some novel indole-1,2,4-triazole-based S-alkylated N-aryl acetamides. Biomedicines. 2023;11(11):3078. doi: 10.3390/biomedicines11113078
15. Ghobish SA, Mohamed KO, Farag N, Farag DB. Novel indolyl 1,2,4-triazole derivatives as potential anti-proliferative agents: in silico studies, synthesis, and biological evaluation. RSC Med Chem. 2024;15(1):293-308. doi: 10.1039/d3md00524k
16. Wu CJ, Wu JQ, Hu Y, Pu S, Lin Y, Zeng Z, et al. Design, synthesis and biological evaluation of indole-based [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine derivatives as novel microtubule polymerization inhibitors. Eur J Med Chem. 2021;223:113629. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113629
17. Mahmoud E, Abdelhamid D, Mohammed AF, Almarhoon ZM, Brase S, Youssif BGM, et al. Design, synthesis, and antiproliferative activity of novel indole/1,2,4-triazole hybrids as tubulin polymerization inhibitors. Pharmaceuticals. 2025;18(2):275. doi: 10.3390/ph18020275
18. Elrashedy A, Ibrahim NE, Abo-Salem H, Elaasser MM, El-Sawy ER. Design, synthesis, and molecular modeling of new 1,2,4-triazole-containing indole compounds as aromatase antagonists for the treatment of breast cancer. Bioorg Chem. 2025;163:108677. doi: 10.1016/j.bioorg.2025.108677
19. Boraei A, Gomaa MS, El Ashry E, Duerkop A. Design, selective alkylation and X-ray crystal structure determination of dihydro-indolyl-1,2,4-triazole-3-thione and its 3-benzylsulfanyl analogue as potent anticancer agents. Eur J Med Chem. 2017;125:360-371. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.09.046
20. Abdelhamid AO, Gomha SM, Abdelriheem NA, Kandeel SM. Synthesis of new 3-heteroarylindoles as potential anticancer agents. Molecules. 2016;21(7):929. doi: 10.3390/molecules21070929
21. Lebouvier N, Pagniez F, Na YM, Shi D, Pinson P, Marchivie M, et al. Synthesis, optimization, antifungal activity, selectivity, and CYP51 binding of new 2-aryl-3-azolyl-1-indolyl-propan-2-ols. Pharmaceuticals. 2020;13(8):186. doi: 10.3390/ph13080186
22. Pagniez F, Lebouvier N, Na YM, Ourliac-Garnier I, Picot C, Le Borgne M, et al. Biological exploration of a novel 1,2,4-triazole-indole hybrid molecule as antifungal agent. J Enzyme Inhib Med Chem. 2020;35(1):398-403. doi: 10.1080/14756366.2019.1705292
23. Al-Wabli RI, Alsulami MA, Bukhari SI, Moubayed N, Al-Mutairi MS, Attia MI. Design, synthesis, and antimicrobial activity of certain new indole-1,2,4 triazole conjugates. Molecules. 2021;26(8):2292. doi: 10.3390/molecules26082292
24. Shirinzadeh H, Suzen S, Altanlar N, Westwell AD. Antimicrobial activities of new indole derivatives containing 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole and carbothioamide. Turk J Pharm Sci. 2018;15(3):291-7. doi: 10.4274/tjps.55707
25. Gani RS, Timanagouda K, Madhushree S, Joshi SD, Hiremath MB, Mujawar S, et al. Synthesis of novel indole, 1,2,4-triazole derivatives as potential glucosidase inhibitors. J King Saud Univ Sci. 2020;32(8):3388-99. doi: 10.1016/j.jksus.2020.09.026