

DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2025.3.15579>

УДК 547.78/79:547.94

СИНТЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОДЕРЖАННЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ОСНОВІ [1,2,4]ТРІАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТІАДІАЗОЛЬНОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД)**М. І. Лелюх, О. Ю. Касянчук, І. Г. Чабан, І. І. Мирко, Т. І. Чабан**

Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
lelyukh.m@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
20.06.2025

Після доопрацювання / Revised:
02.09.2025

Прийнято до друку / Accepted:
04.09.2025

Ключові слова:

тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолі,
синтез,
хімічна модифікація.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи – здійснити аналіз літературних даних щодо методів синтезу гетероциклічних систем на основі [1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу як перспективних об'єктів для сучасної біоорганічної та медичної хімії.

Матеріали і методи. Інформаційний пошук, системний та контент-аналіз, узагальнення результатів.

Результати й обговорення. Проведено огляд актуальних літературних джерел, у результаті якого проаналізовано дані щодо синтетичних підходів до отримання та спектр фармакологічної активності гетероциклічних систем на основі [1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів. Встановлено, що зазначений каркас як основний структурний компонент входить до складу сполук з антимікробною, протитуберкульозною, протизапальною, анальгетичною, протипухлинною та протівірусною дією. Таким чином, зазначений біциклічний скафолд можна по праву вважати важливим гетероциклічним фрагментом, перспективним у плані структурної матриці для конструювання нових лікоподібних молекул.

Висновки. Здійснено аналіз синтетичних можливостей та окремих напрямів хімічної модифікації похідних тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів, за результатами якого підтверджено їхній різносторонній синтетичний та фармакологічний потенціал, що свідчить про перспективу практичного застосування в медицині і фармації.

Вступ. 1,2,4-Тріазолі та 1,3,4-тіадіазолі становлять важливий клас гетероциклічних сполук, які мають широкий спектр біологічної активності. Зокрема, тріазолі привернули значну увагу за останні десятиліття в галузі медичної хімії завдяки своїм різноманітним біологічним властивостям, таким як протипухлинна [1–3], антибактеріальна [4; 5], протигрибкова [6; 7], протитуберкульозна [8; 9], протівірусна [10; 11], антитрипаносомна [12; 13], протизапальна [14], антиоксидантна [15] та протисудомна [16] дії. Крім того, аміногрупа та меркаптогрупа

1,2,4-тріазолів слугують легко доступними нуклеофільними центрами для синтезу *N*-зв'язаних гетероциклів.

Зокрема, ядро 1,2,4-тріазолу входить до складу широкого спектру перспективних з терапевтичної точки зору потенційних кандидатів у лікарські засоби, зокрема до селективних антагоністів канабіноїдних рецепторів CB1 [17], інгібіторів катепсину В та катепсину Н ссавців [18], інгібіторів рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) [19], антагоністів рецепторів ангіотензину II першого типу

[20], інгібіторів метіонін-амінопептидази II типу [21]. Крім того, відомо чимало лікарських засобів, що містять фрагмент 1,2,4-тріазолу, зокрема ризатріпан, трапідил, тразодон, анастразол, рибавірин і лореклезол [22].

З іншого боку, було досліджено різноманітні класи 1,3,4-тіадіазолвмісних сполук, багато з яких виявилися важливими компонентами структур з широким спектром фармакологічної активності. Заміщені 1,3,4-тіадіазоли відомі завдяки їх широкому спектру біологічної дії, включаючи протипухлинну [23], протизапальну [24], протівірусну [25], антибактеріальну [26], протигрибкову [27], протитуберкульозну [28], протитрипаносомну [29], антиоксидантну [30], антидіабетичну [31] та протисудомну активність [32]. Крім того, за останні кілька років з'явилася значна кількість оглядових робіт, присвячених хімічним особливостям, основним підходам до синтезу, модифікації та фармакологічному потенціалу похідних 1,3,4-тіадіазолу [33–35]. Тому поєднання двох фармакологічно привабливих гетероциклів в одній конденсованій системі можна вважати привабливим як з хімічної, так і з фармакологічної точки зору.

У сучасній медичній хімії особливу увагу привертають нові конденсовані гетероциклічні системи, які поєднують у собі два або більше фармакофорні фрагменти. Такий підхід дає можливість отримати сполуки з розширеним спектром біологічної активності або підвищеною селективністю взаємодії з біомішенями. Зокрема, комбінація тріазольного та тіадіазольного циклів у межах однієї молекули створює перспективні умови для пошуку нових біологічно активних речовин, здатних проявляти синергічний ефект.

Метою роботи було узагальнення літературних даних щодо основних синтетичних підходів до одержання та деякі напрями хімічної модифікації сполук на основі конденсованої тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольної системи.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження слугували інформаційні наукові джерела щодо методів синтезу функціонально заміщених тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів. У роботі використовували інформаційний пошук, системний та контент-аналіз, узагальнення результатів.

Результати й обговорення. Відомо, що аміно- та меркаптозаміщені тріазоли є зручними стартовими сполуками для побудови конденсованих систем завдяки їхній високій реакційній здатності та можливості утворювати стабільні гетероциклічні структури. Використання ароматичних кислот як реагентів відкриває шлях до варіативного введення арильних замісників, що дозволяє спрямовано змінювати електронні та стеричні характеристики отриманих продуктів.

Так, шляхом конденсації 2,6-біс-(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-тріазол-2-іл)піридину **1** з різноманітними ароматичними кислотами у середовищі оксохлориду фосфору (Схема 1) здійснено синтез ряду 2,6-біс-(6-арил-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)піридинів **2** [36]:

У результаті гідролізу 3-хлорбензо[*b*]тіофен-2-карбонілхлориду під дією метанольного розчину калію гідроксиду утворюється відповідна карбонова кислота **3**. Подальша взаємодія сполуки **3** з різноманітними 3-заміщеними 4-аміно-1,2,4-тріазолами (Схема 2) призводить до утворення бензо[*b*]тіофен-заміщених тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **4** [37]:

Конденсація 5-метилпіримідин-2-карбонової кислоти з 4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3,5-дитіолом у середовищі оксохлориду фосфору призводить до утворення 5-піримідин-заміщеного тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-тіолу **5** (Схема 3). Подальша взаємодія сполуки **5** з різними бромоацетофенонами у середовищі етанолу дає відповідні *S*-алкільовані похідні **6** [38]:

Синтез 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу **7** здійснено на основі ізоніазиду в результаті

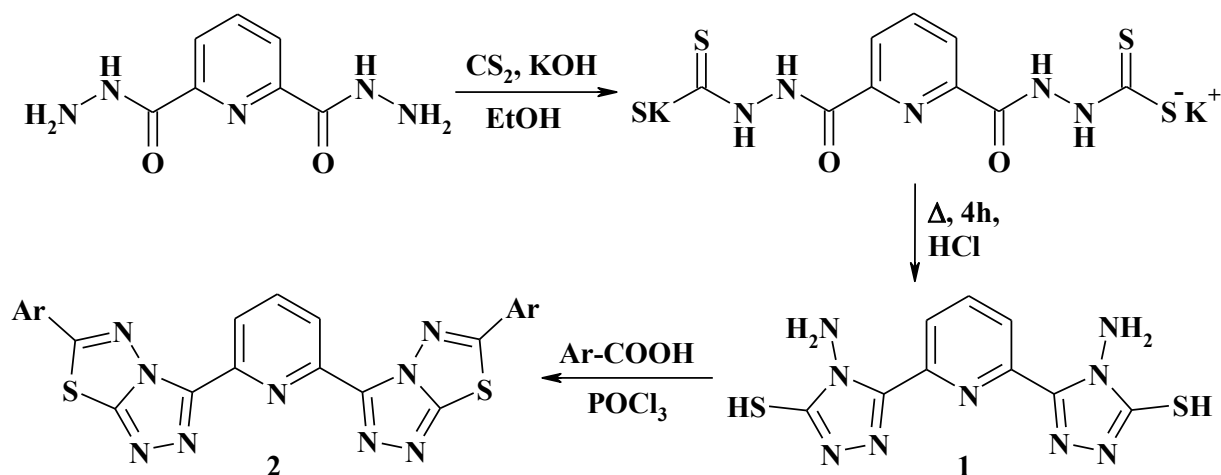


Схема 1. Конденсація 2,6-біс(4-аміно-5-меркапто-1,2,4-тріазол-2-іл)піридину з ароматичними кислотами в присутності оксохлориду фосфору

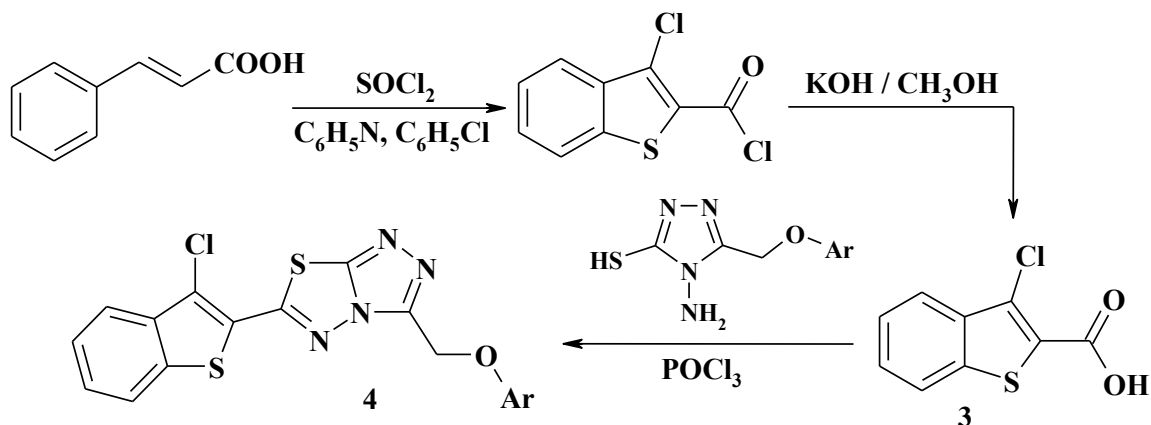


Схема 2. Взаємодія 3-заміщених 4-аміно-1,2,4-тріазолів з 3-хлор-бензо[*b*]тіофен-2-карбоною кислотою

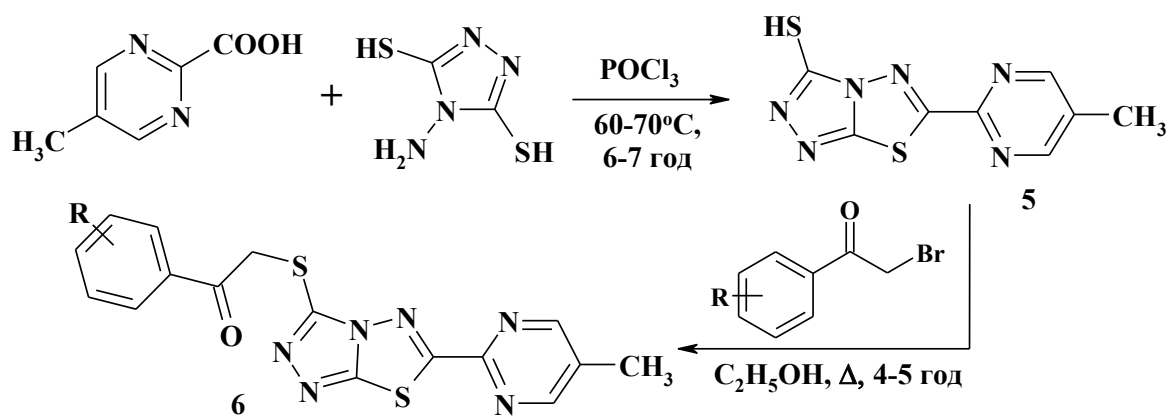


Схема 3. Конденсація 4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3,5-дитіолу з 5-метил-піримідин-2-карбоною кислотою у середовищі оксохлориду фосфору

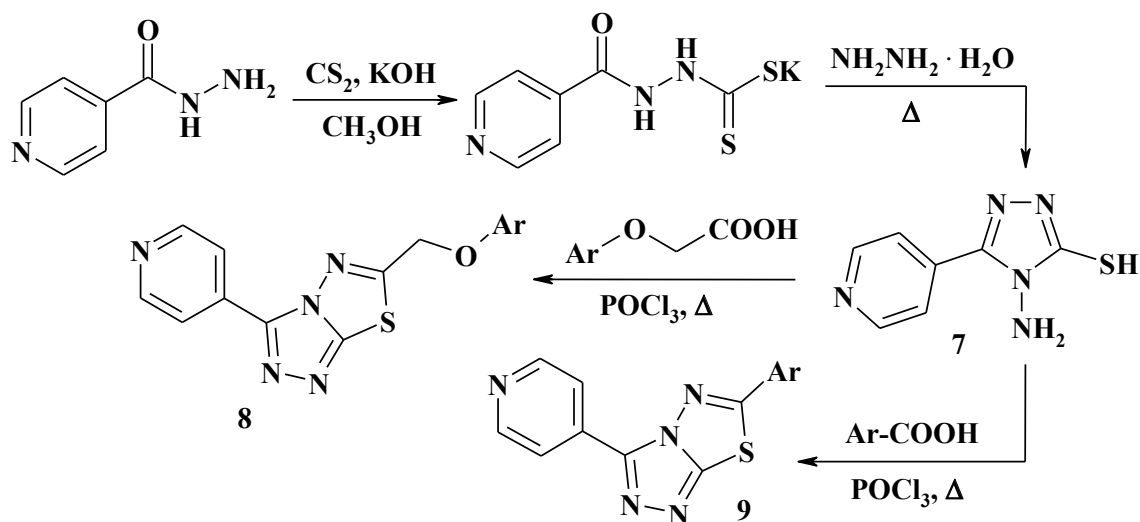


Схема 4. Взаємодія 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу з різними ароматичними карбоновими кислотами

двостадійних перетворень (Схема 4). Подальша модифікація сполуки **7** здійснювалася шляхом одностадійної взаємодії з різними ароматичними карбоновими кислотами в присутності оксохлориду фосфору

з утворенням 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **8** та **9**, що містять піридиновий фрагмент [39]:

У результаті конденсації 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу **7** з різними ароматичними

карбоновими кислотами у середовищі оксихлориду фосфору були одержані відповідні 6-арил-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли **10** (Схема 5). Синтез 6-метилтріазолотіадіазолу **11** було здійснено шляхом нагрівання сполуки **7** з оцтовим ангідридом. Крім того, реакція сполуки **7** з різними арилізотіоціанатами в піридині протягом 2–3 годин до повного виділення сірководню (визначалось за допомогою папірця, змоченого ацетатом свинцю) призводила до утворення 6-ариламіноаналогів **12** [40]:

6-(Арил-1-етил)-заміщені 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли **14** були одержані в результаті реакції відповідних 4-аміно-1,2,4-тріазол-2-тіолів **13** з бензоїлхлоридом або його пара-заміщеними похідними у середовищі фосфору оксихлориду (Схема 6). Водночас взаємодія сполуки **13** з дисульфідом карбону в етанольному розчині КОН під час кип'ятіння

під зворотнім холодильником дозволила отримати цільові 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-тіоли **15** з виходами від 75% до 80% [41]:

Відповідні 3-заміщені 4-аміно-5-меркапто-(4*H*)-1,2,4-тріазоли **16** були отримані на основі гідразидів 2-(4-ізобутилфеніл)пропаноатної та (дифеніл-4-іл)оксиацетатної кислот шляхом двостадійних перетворень згідно зі Схемою 7. Подальша взаємодія сполук **16** з різними ароматичними карбоновими кислотами в киплячому оксихлориді фосфору або з арил/алкіл ізотіоціанатами у середовищі ДМФА призводила до утворення 6-арил- або 6-арил(алкіл)аміно-заміщених 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **17** та **18**, відповідно [42]:

Синтез нових 6-арил(арил-2-фурил)заміщених 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів з метилтіобензильним фрагментом **20** та **21** (Схема 8) здійснено

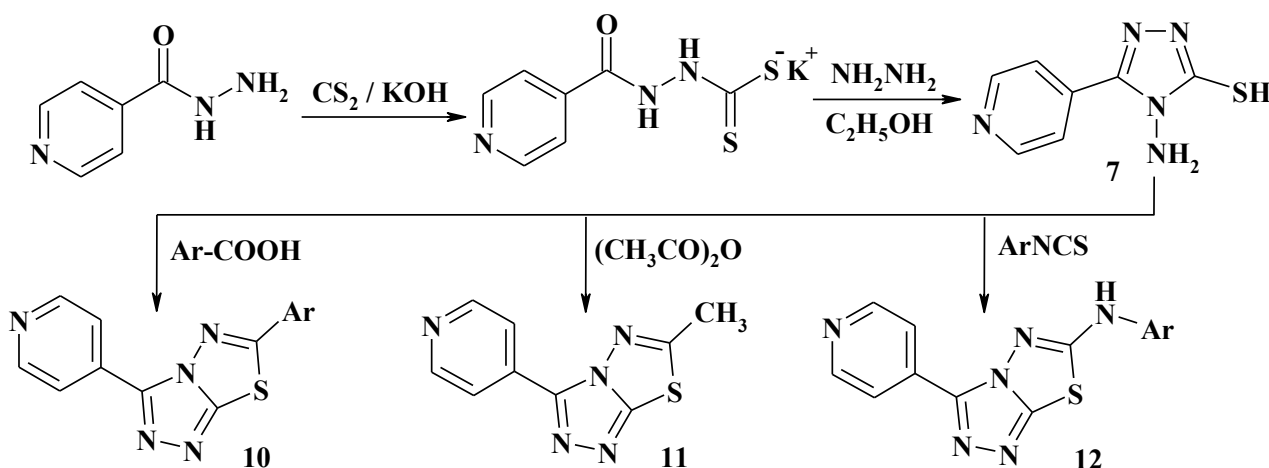
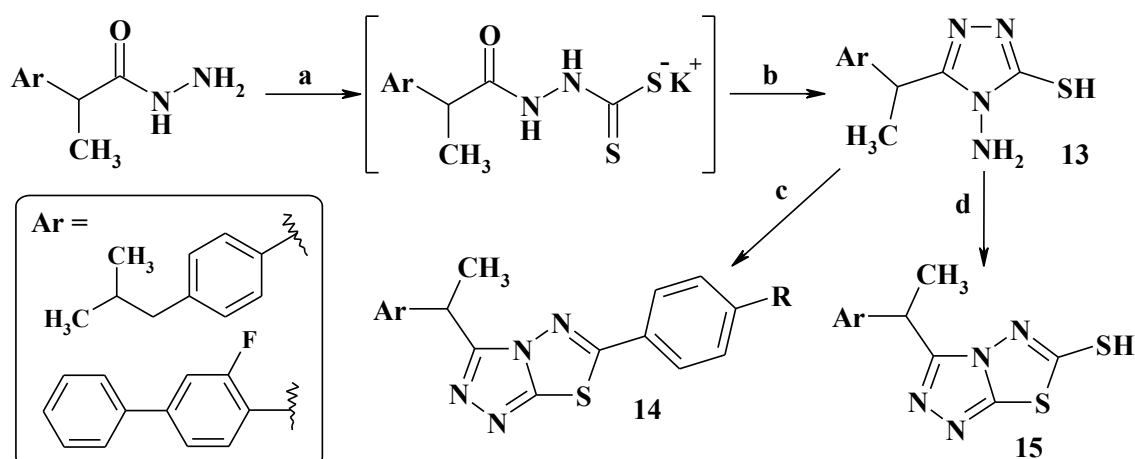


Схема 5. Конденсація 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з карбоновими кислотами, оцтовим ангідридом або арилізотіоціанатами



(a) CS_2 , KOH , EtOH , кімн. темп.; (b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$;

(c) $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ або 4-заміщені похідні, POCl_3 , Δ ; (d) CS_2 , KOH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Δ .

Схема 6. Взаємодія 4-аміно-5-меркапто-1,2,4-тріазолів з бензоїлхлоридом або дисульфідом карбону в етанольному розчині КОН

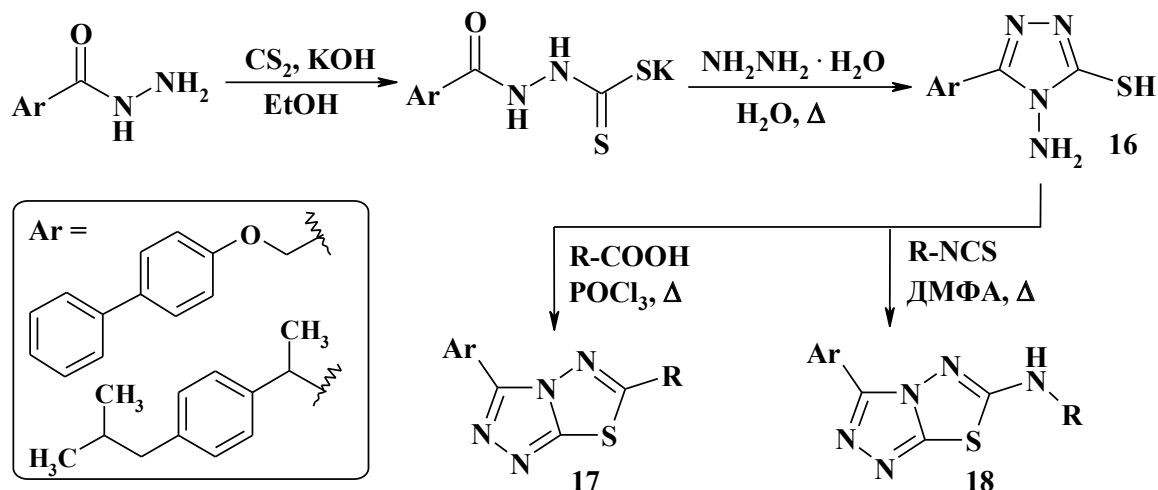


Схема 7. Реакція 4-аміно-3-заміщених 5-меркапто-(4H)-1,2,4-тріазолів з ароматичними карбоновими кислотами або арил/алкіл ізотіоціанатами

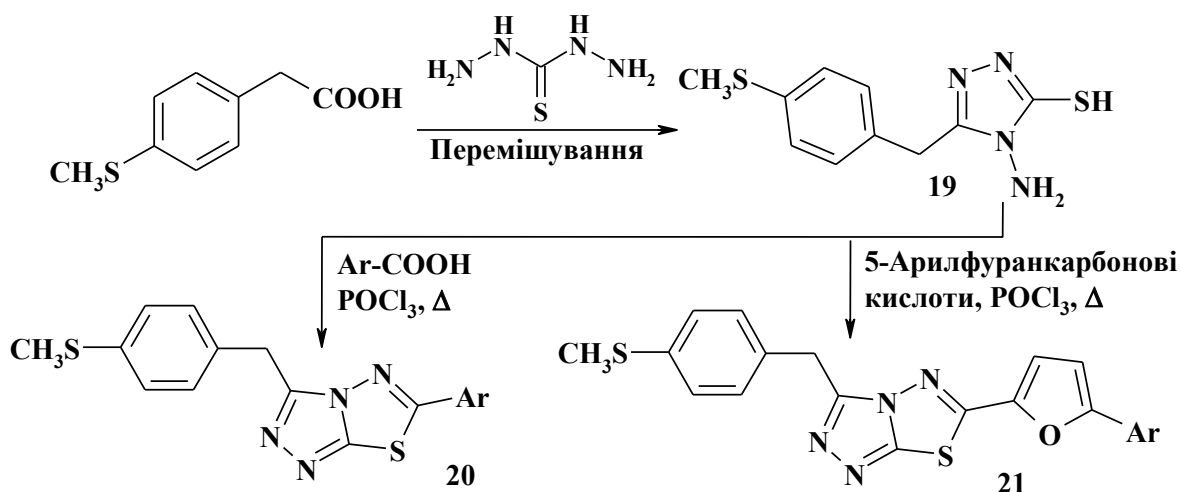


Схема 8. Конденсація 4-аміно-3-(4-метилтіобензил)-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолу із заміщеними ароматичними або 5-арилфуранкарбоновими кислотами

шляхом конденсації 4-аміно-3-(4-метилтіобензил)-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолу **19** із заміщеними ароматичними або 5-арилфуранкарбоновими кислотами в умовах кип'ятіння з оксихлоридом фосфору [43]:

Ряд 3,6-дизаміщених тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **23** та **24** (Схема 9) отримано в результаті реакції вихідного 5-заміщеного 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу **22** з 4-амінобензойною кислотою або (2-імінотіазол-4-он-5-іл)ацетатою кислотами шляхом нагрівання в поліфосфорній кислоті [44]:

Отриману внаслідок послідовних реакцій естерифікації, гідразінолізу, утворення дитіокарбазинату та циклізації 4-аміно-3-(3,4,5-триметоксифеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіон **25** трансформовано у відповідні основи Шиффа **26** шляхом конденсації із заміщеними бензальдегідами (Схема 10). Подальша взаємодія сполук **26** з фенілбромідом або етиловим естером 2-бромацетатної кислоти в умовах кип'ятіння у середовищі ацетону призводить до утворення цільових 5,6-дигідро-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*]

[1,3,4]тіадіазолів, що містять 3,4,5-триметоксифенільний фрагмент **27** [45]:

У взаємодії 4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолів **25** дисульфідом карбону у середовищі піридину у разі нагрівання отримано відповідні похідні 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-тіолу **28** (Схема 11). Подальше алкілювання сполуки **28** алкілгалогенідами в присутності луку супроводжується утворенням S-алкільних похідних **29**, які легко реагують з гідразингідратом з утворенням 6-гідразино-3-заміщених 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **30** [44]:

Циклоконденсація 3-заміщеного 4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолу **31** з ароматичними карбоновими кислотами або щавлевою кислотою в присутності фосфорилхлориду (Схема 12) приводить до утворення відповідних 3-((2,4-дихлорфенокси)метил)заміщених 6-арил-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **32** та біс-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу **33**. Натомість взаємодією сполуки **31** з етилхлорформіатом

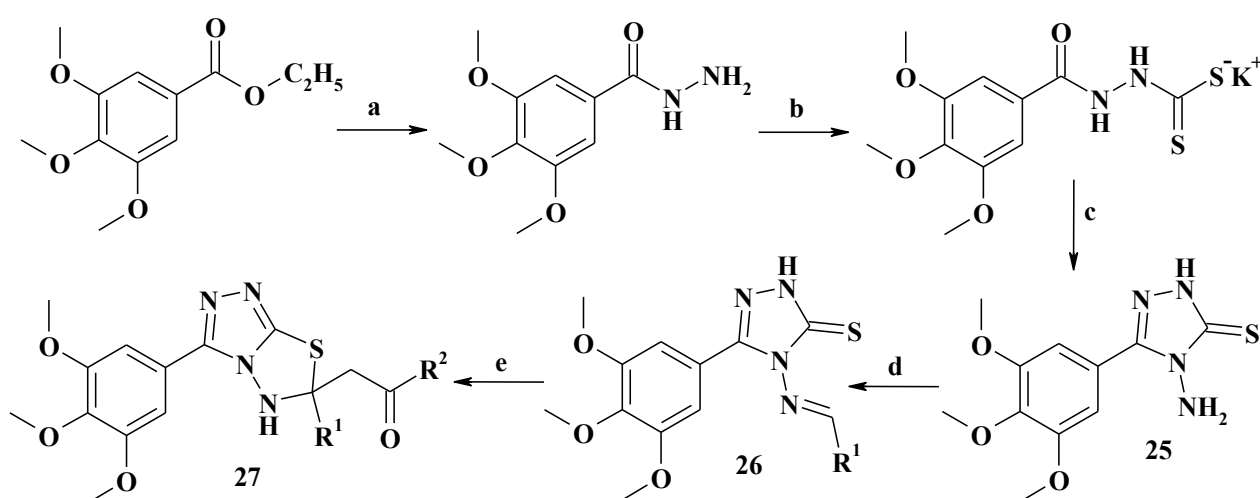
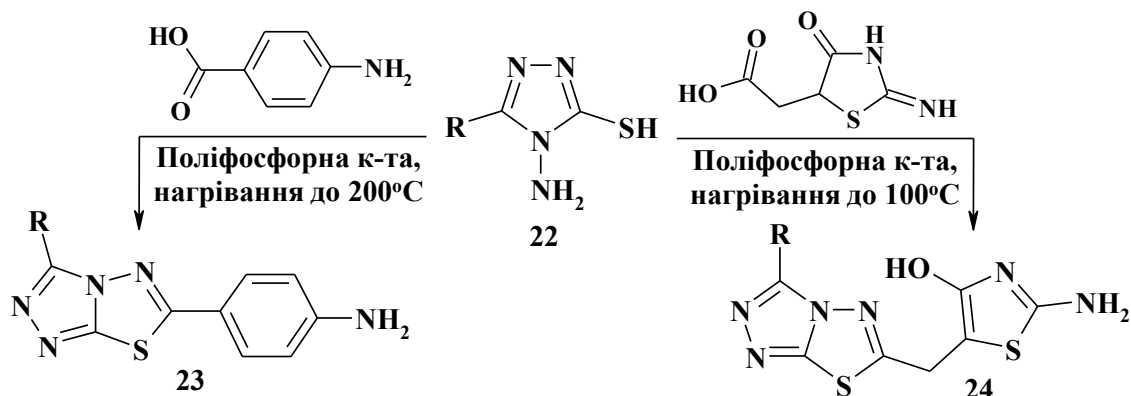


Схема 10. Конденсація основ Шиффа 4-аміно-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіону з фенацилбромідом або етиловим естером 2-бромоацетатної кислоти

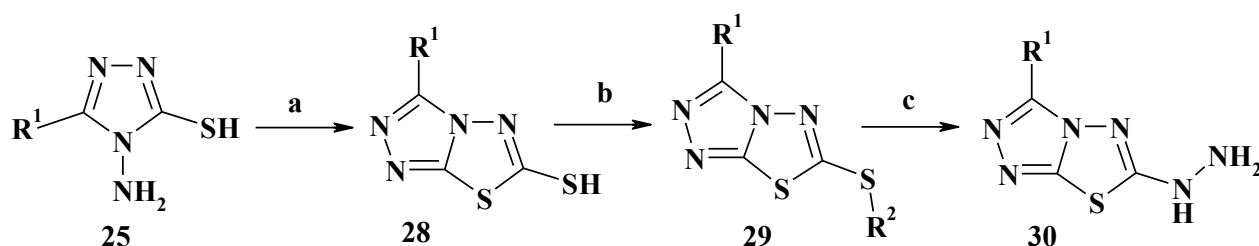


Схема 11. Реакція 4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолу з дисульфідом карбону у піридині у разі кип'ятіння з подальшим алкілюванням алкілгалогенідами

у присутності метоксиду натрію було отримано циклізований продукт – 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6(5H)-он **34** з хорошим виходом. Реакція сполуки **31** з етилціаноацетатом у поліфосфорній кислоті дала 2-карбетиксиметилпохідне **35**, тоді як

подальше нітрузування сполуки **35** нітритом натрію в присутності ацетатної кислоти призвело до утворення гідроксіміно похідного **36** [46]:

Серію селенофено[2,3-*d*]піримідинів **38**, що вміщують 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольний

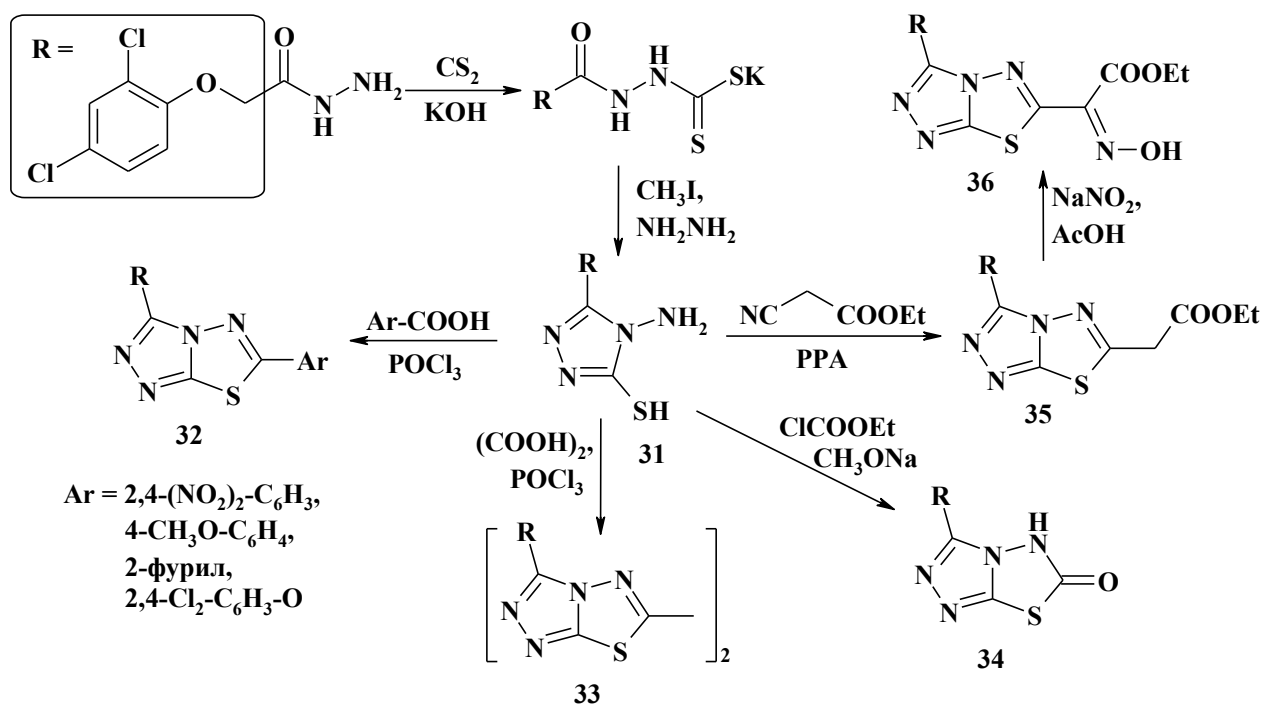
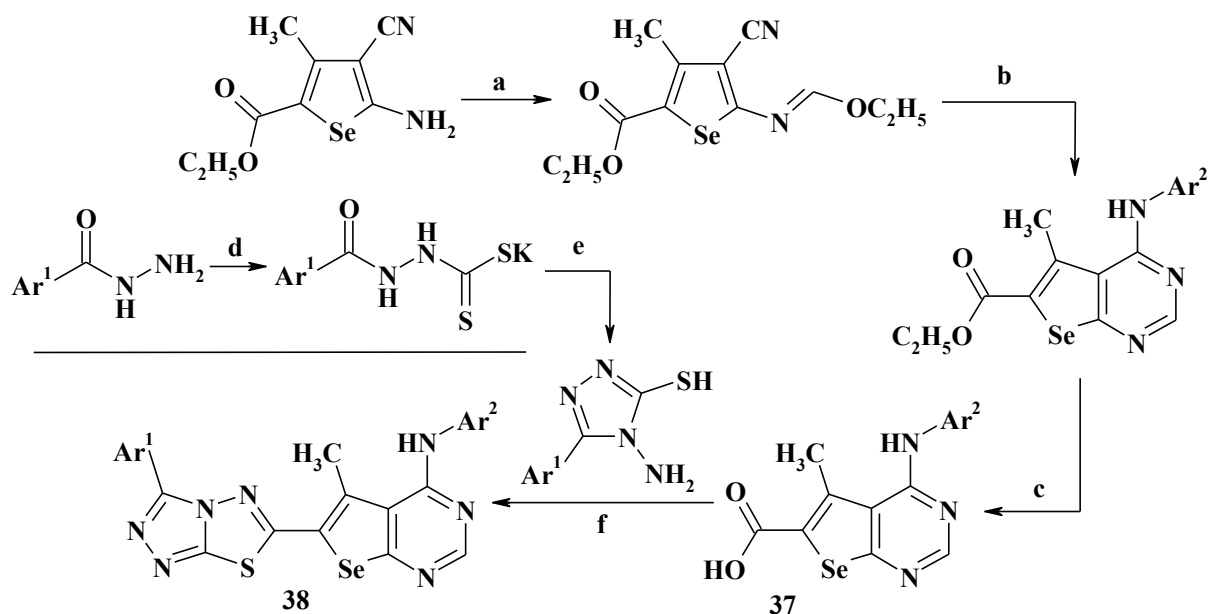


Схема 12. Циклоконденсація 3-заміщеного 4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-5-тіолу з ароматичними карбоновими кислотами або щавлевою кислотою



(a) (C₂H₅O)₃CH, Δ, 6 год; (b) ароматичні аміни, AcOH, Δ, 4 год; (c) NaOH, CH₃OH, 16 год;
(d) CS₂, KOH, Δ, 12 год; (e) NH₂NH₂ · H₂O, Δ, 12 год; (f) POCl₃, Δ, 5-6 год.

Схема 13. Взаємодія 4-аміно-5-арил-1,2,4-тріазол-3-тіолів із селенофено[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислотами

фрагмент **38**, синтезовано шляхом реакції попередньо отриманих відповідно до Схеми 13 селенофено[2,3-*d*]піримідин-2-карбонових кислот **37** з відповідними 4-аміно-5-арил-1,2,4-тріазол-3-тіолами в присутності оксохлориду фосфору у нагріванні [47]:

Кип'ятінням етилового естеру 2,10-діоксо-2H-хромено[2,3-*b*]піримідин-3-карбонової кислоти з тіокарбогідрозидом у ДМФА отримано відповідний 4-аміно-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-тіон **39** (Схема 14). Взаємодія сполуки **39** з хлорацетилхлоридом або

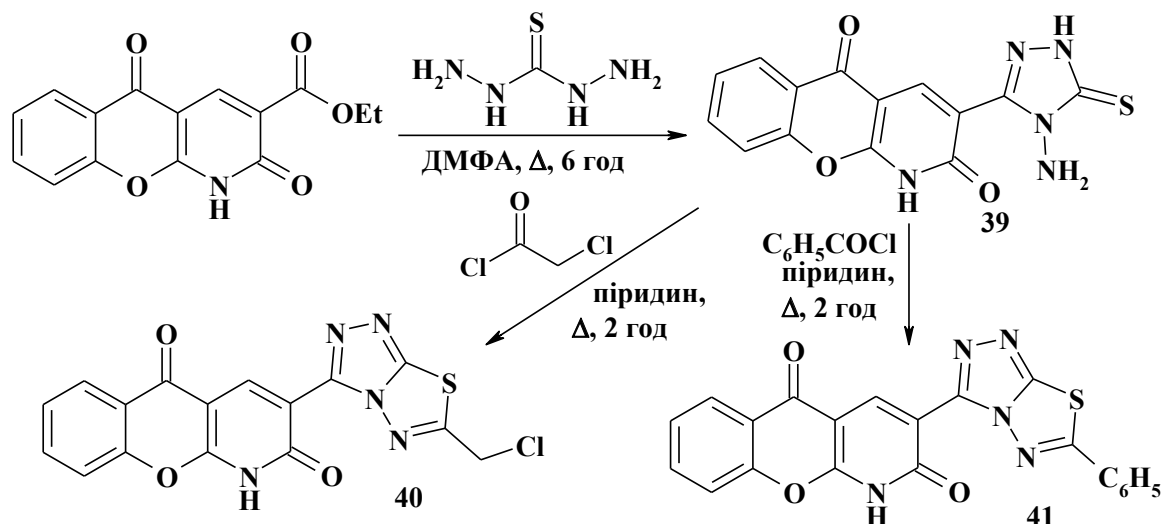


Схема 14. Взаємодія хромено[2,3-*b*]піридин-заміщеного 4-аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіону з хлорацетилхлоридом або бензоїлхлоридом

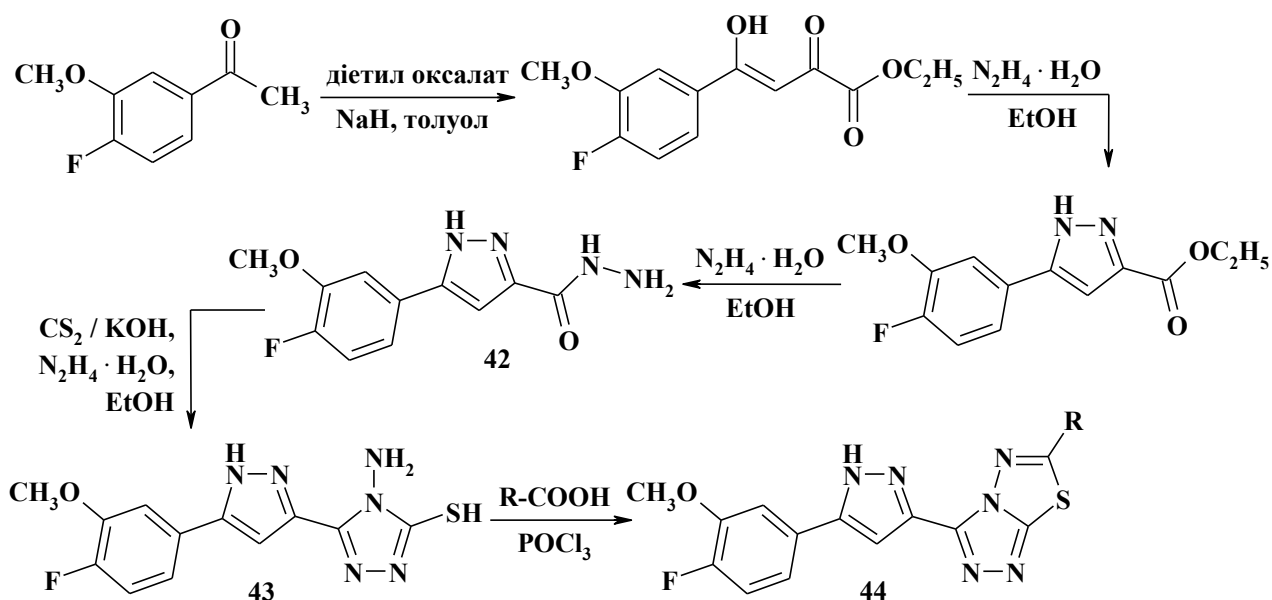


Схема 15. Циклоконденсація 5-піразолзаміщеного 4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу з похідними бензоатної піридинкарбоної кислотами

бензоїлхлоридом у піридині у разі кип'ятіння призводить до утворення нових похідних 6-хлорометил-/феніл-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **40** та **41** з хромено[2,3-*b*]піридиновим фрагментом у молекулах [48]:

У результаті каскаду перетворень починаючи з 4-метокси-3-фторацетофенону отримано піразол-3-карбогідрозид **42**, який у наступній взаємодії з дисульфідом карбону в етанольному розчині гідроксиду калію у разі кип'ятіння протягом 6 годин утворював 5-піразолзаміщений 4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол **43** (Схема 15). Подальша циклоконденсація сполуки **43** із заміщеними бензоатними або піридиновими кислотами у середовищі POCl₃ призводила до утворення нових 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **44** з піразольним фрагментом [49]:

Взаємодією гідрозиду 4-оксо-4*H*-хіназолін-3-оцтової кислоти **45**, отриманого в результаті мультистадійних перетворень (Схема 16), з дисульфідом карбону у середовищі етанольного розчину KOH отримано калійну сіль дитіокарбазинату **46**, яка в результаті реакції з гідразиним гідратом утворювала відповідний 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол **47**. Подальша конденсація сполуки **47** із заміщеними бензоатними кислотами у разі кип'ятіння у середовищі оксохлориду фосфору призводить до утворення цільових похідних 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу **48**, що містять фрагмент хіназолін-4(3*H*)-ону з виходами від 56,9% до 81,8% [50]:

Шляхом конденсації 4-аміно-5-(бензотіазол-6-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу **49** з 4-ацетилбензоатною

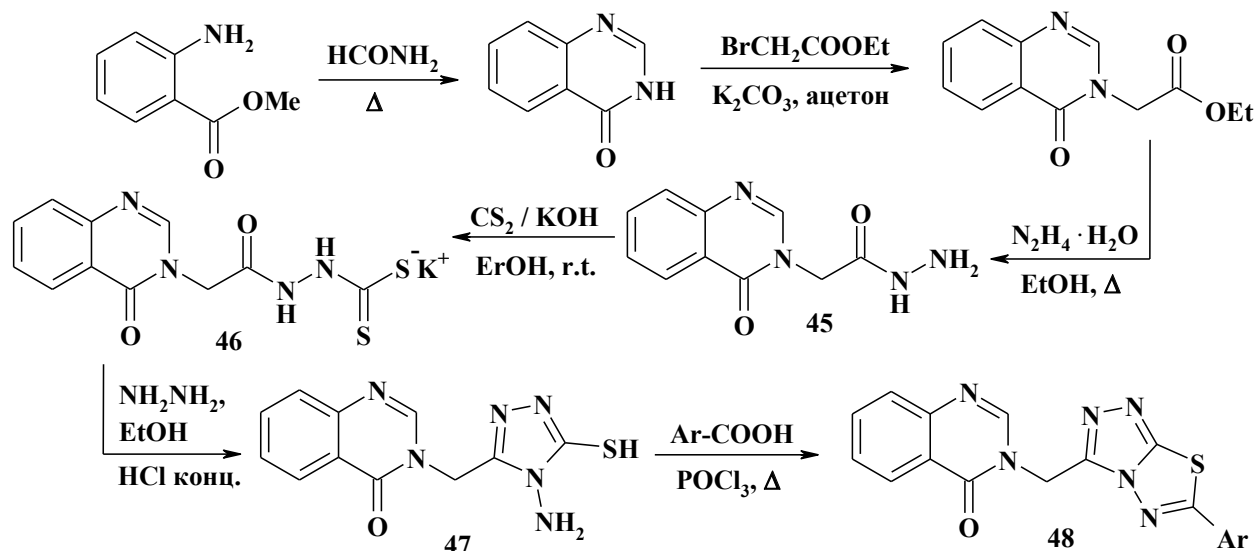


Схема 16. Конденсація хіназолін-4(3H)-он-заміщеного 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу із заміщеними бензойними кислотами

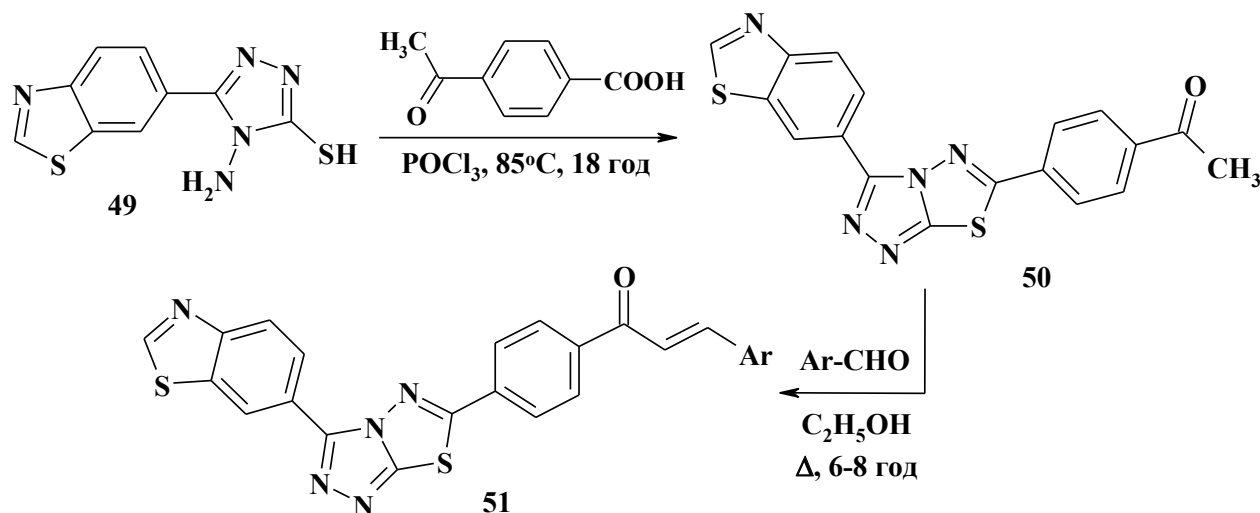


Схема 17. Конденсація 4-аміно-5-(бензотіазол-6-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 4-ацетилбензоатною кислотою в присутності фосфору оксохлориду

кислотою в присутності фосфору оксохлориду та сульфолану у разі нагрівання до 85°C протягом 18 год отримано бензотіазол-заміщений 6-ацетил-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол **50** (Схема 27). Подальша взаємодія сполуки **50** з різними ароматичними альдегідами згідно з процедурою Кляйзена-Шмідта в присутності каталітичної кількості основи піперидину в етанолі у разі кип'ятіння призводить до утворення серії нових 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-зв'язаних халконів **51** [51]:

У результаті реакції *N*-(2,2,2-трихлор-1-ізоціанатоетил)-карбоксамідів з 4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу синтезовано *N*-амідоалкільовані тіосечовини **52** (Схема 18). Цільові *N*-амідоалкільовані похідні 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-6-аміну **54** були отримані шляхом дегідросульфурізації

тіосечовини **52** в ацетатній кислоті під дією 20% надлишку HgO протягом 1–1,5 години через проміжну стадію утворення карбдіміду **53**, який не виділяли з реакційного середовища [52]:

Взаємодією калійної солі дитіокарбазинату 1H-індазол-3-карбонової кислоти **55**, отриманої шляхом багатостадійного синтезу із етилового естеру 1H-індазол-3-карбонової кислоти (Схема 19) з гідрозин гідратом синтезовано відповідні 4-аміно-5-(1H-індазол-3-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолі **56**. Своєю чергою серію 1H-індазолзаміщених 3-арил-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів **57** отримано шляхом конденсації сполук **56** із заміщеними арилкарбоновими кислотами у киплячому POCl₃ [53]:

3,6-дизаміщені тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли **59** з піридиновим фрагментом у молекулах

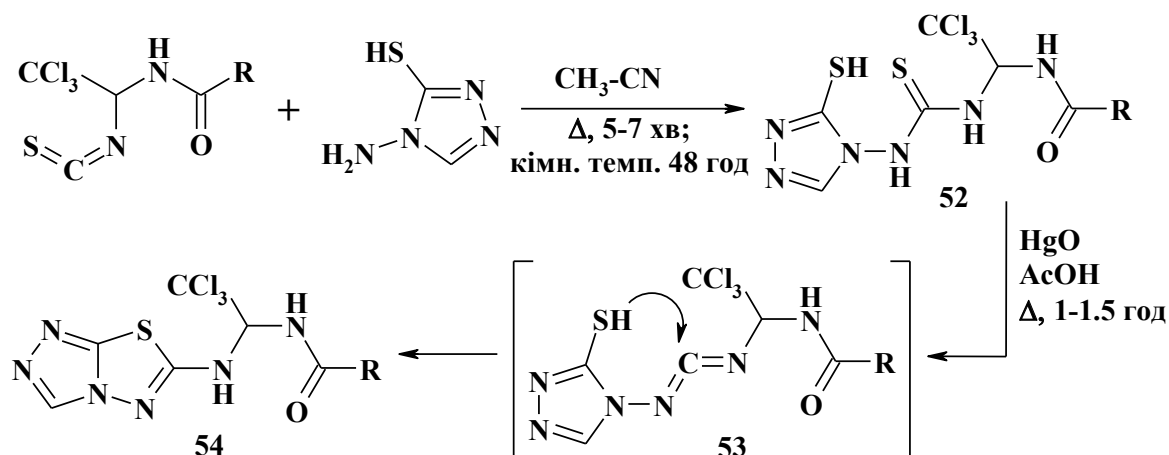


Схема 18. Дегідросульфурізація *N*-амідоалкільованої тіосечовини в льодяній ацетатній кислоті з 20% надлишком оксиду ртуті (HgO)

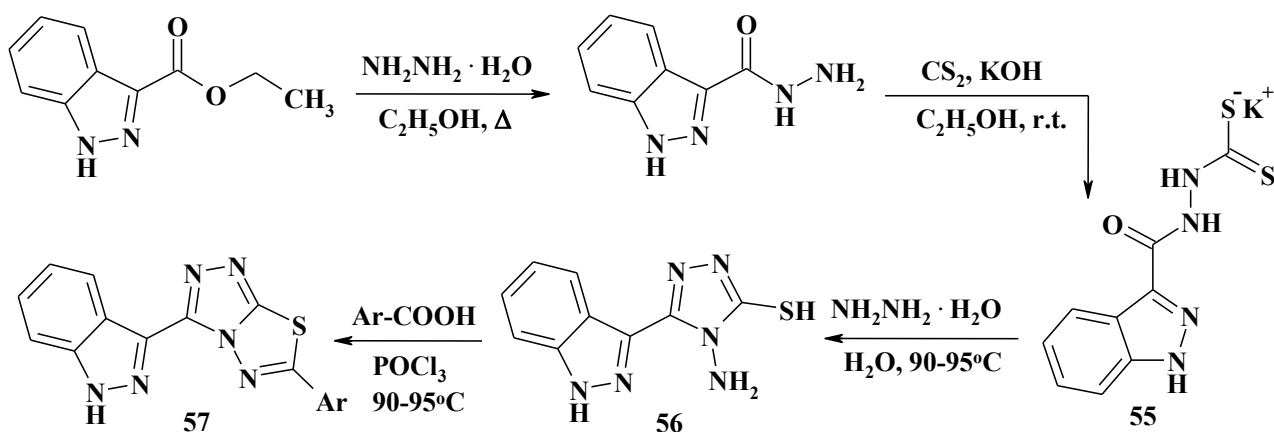


Схема 19. Конденсація 4-аміно-5-(1*H*-індазол-3-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолу із заміщеними арилкарбоновими кислотами

синтезовані шляхом окиснювальної циклізації *N*-арилідензаміщених гідрозонів **58** (Схема 20), яка проходить за кімнатної температури під дією хлораміну Т [54]:

Одноетапна циклоконденсація 5-(5-(бензофуран-2-іл)-1-феніл-1*H*-піразол-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолу **60** із заміщеними арилізотіоціанатами у середовищі ДМФА за присутності K_2CO_3 (Схема 21) дозволила одержати серію похідних 6-ариламіно-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу **61**, що містять фрагменти бензофурану та піразолу [55]:

Ефективний та швидкий метод синтез нових функціоналізованих похідних 6-феніл-3-(1*H*-піразол-1-іл)-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу **62** (Схема 22) здійснено шляхом одноетапної послідовної трикомпонентної реакції між 4-аміно-5-гідразино-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолом (Purpald), ацетилацетоном або дибензоїлметаном та заміщеними бензоатними кислотами [56]:

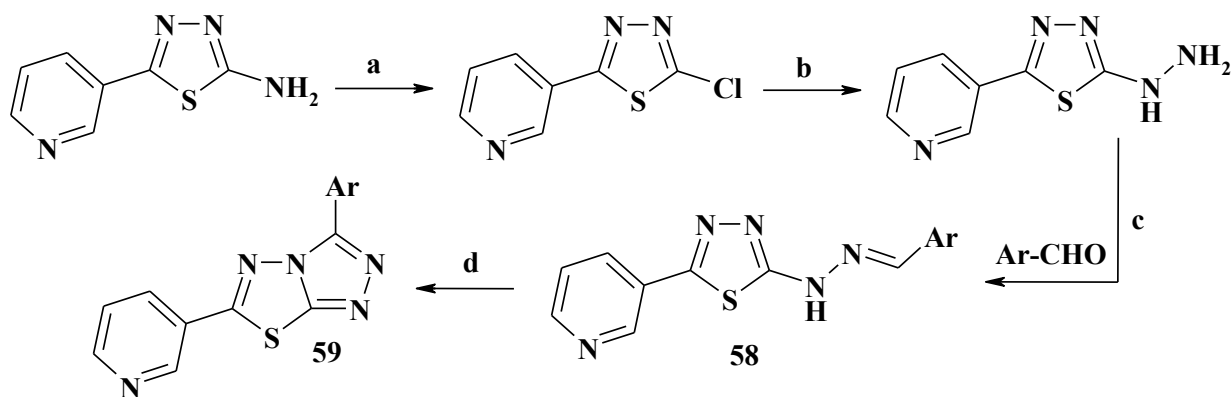
Циклізація 1,2,3-тріазол-заміщеного 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іолу **63** з арилізотіоціанатами, 2,2-дибромо-5,5-диметилциклогексан-1,3-діоном або етилхлорформіатом у середовищі ДМФА без

каталізатора або за присутності м'якого каталізатора (метоксиду натрію або триетиламіну) під дією мікрохвильового опромінення (Схема 23) дозволила отримати 1,2,3-тріазол-заміщені похідні тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу **64-66** [57]:

Взаємодією попередньо отриманих 5-метил-4-ариламініотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот **67** (Схема 24) з різними 5-арил-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолами в киплячому оксохлориді фосфору синтезовано серію 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолвмісних тієнопіримідинів **68** [58]:

Синтез нових індоло[3,2-*c*]ізоіндолінів, що містять 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольні фрагменти **70** (Схема 25) здійснено шляхом конденсації індоло[3,2-*c*]ізоіндолін-5(1*H*)-он-заміщених 4,5-дигідро-4-аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іолів **69** з похідними ароматичних кислот у присутності оксохлориду фосфору у разі нагрівання протягом 3–5 годин [59]:

Реакція гідразиду 4-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-4-оксобутаноатної кислоти **71** з дисульфідом карбону та калію гідроксиду у середовищі етанол-вода (1:1) призводила до утворення бензо[*d*]



(a) HCl конц., NaNO_2 , AcOH , Cu , 0°C ; (b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Δ , 1 год;
(c) CH_3OH , кімн. т., 20-30 хв.; (d) хлорамін Т, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, кімн.т., 5-6 хв.

Схема 20. Окиснювальна циклізація 1,3,4-тіадіазолвісних *N*-ариліденгідрозонів під дією хлораміну Т

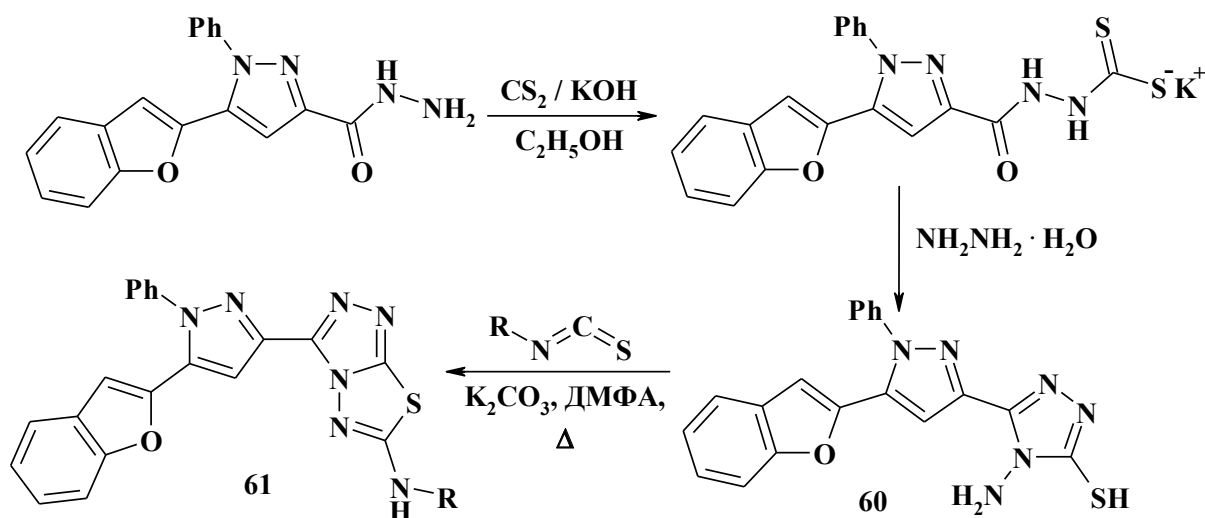


Схема 21. Циклоконденсація 5-(5-(бензофуран-2-іл)-1-феніл-1*H*-піразол-3-іл)-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу із заміщеними арилізотіоціанатами

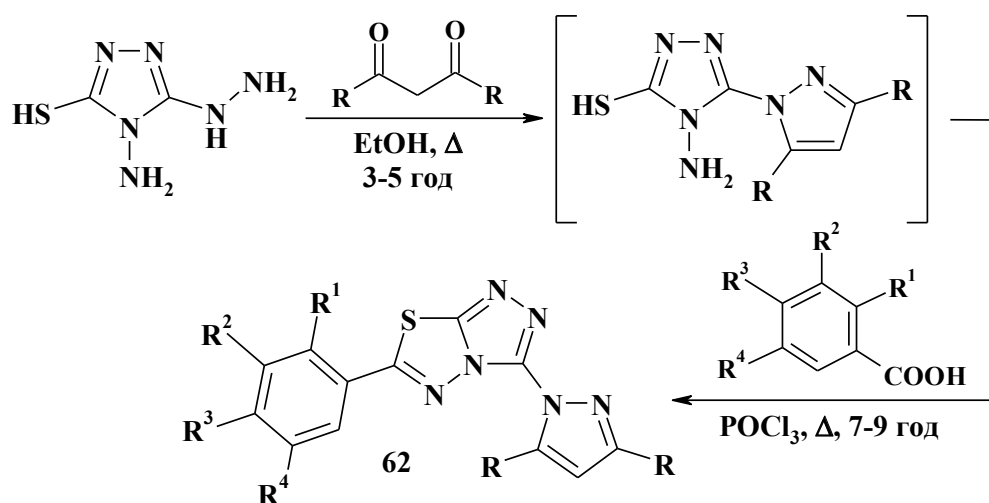


Схема 22. Взаємодія 4-аміно-5-гідразино-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу з ацетилацетоном або дибензоїлметаном та ароматичними кислотами

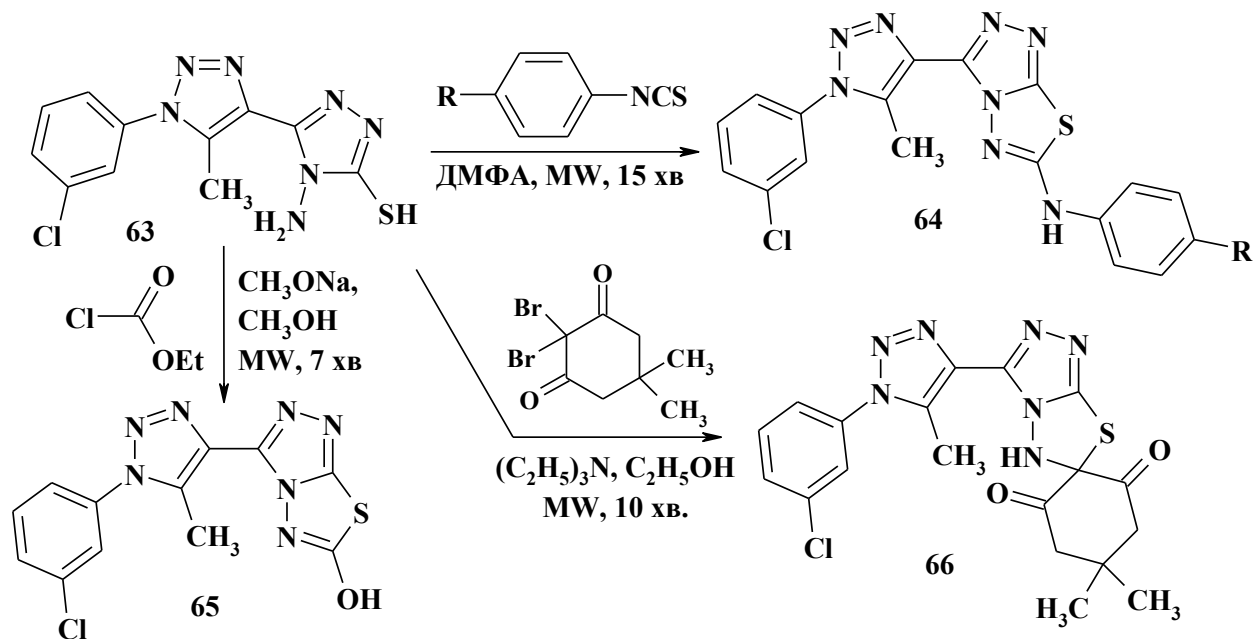
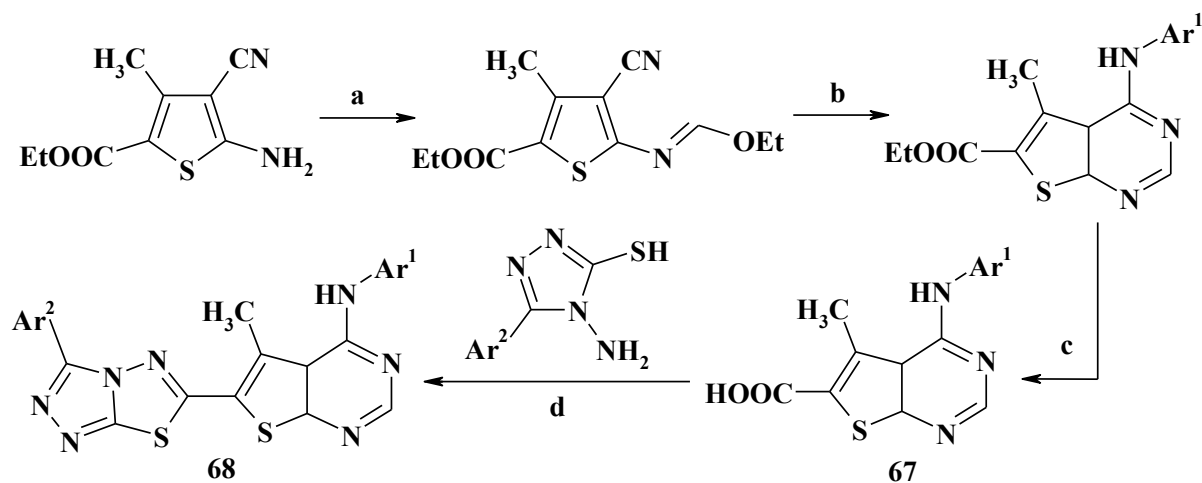


Схема 23. Циклізація 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу з арилізотіоціанатами, етилхлорформіатом або 2,2-дібром-5,5-диметилциклогексан-1,3-діоном



(а) 10 екв. $CH(OEt)_3$, Δ , 8 год; (б) замінені аніліни, $AcOH$, Δ , 6-8 год;
(с) $NaOH$, CH_3OH , перемішування 12 год; (д) $POCl_3$, Δ , 6 год.

Схема 24. Взаємодії 5-метил-4-ариламінотієно[2,3-*d*]піримідин-6-карбонових кислот з 5-арил-4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолами

імідазол-заміщеного 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу **72** (Схема 26). Подальша взаємодія сполуки **72** з гідразингідратом у киплячому етанолі утворювала 4-аміно-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіол **73**, який у реакції з різноманітними ароматичними або аліфатичними кислотами в присутності $POCl_3$ модифіковано у відповідні 6-арил/алкіл-заміщені 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тіадіазоли з бензо[*d*]імідазольним фрагментом у молекулах **74** [60; 61]:

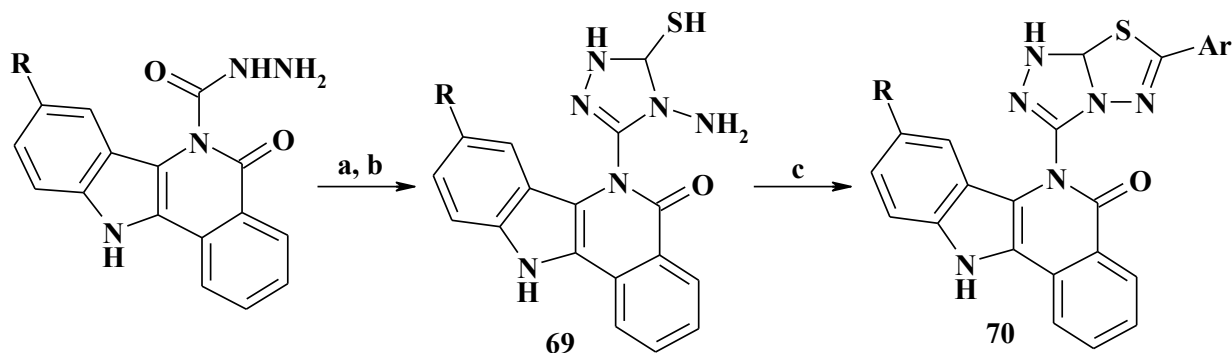
Синтез ряду цільових 3-арил-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тіадіазолів **76**, що вміщують ядро піразину (Схема 27), здійснено на основі циклоконденсації

4-аміно-5-арил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів **75** з піразин-2-карбоною кислотою в киплячому $POCl_3$ [62]:

У результаті одностадійної взаємодії 4-аміно-5-арил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів **77** з *N*-фталойл-*L*-амінокислотами **78** у присутності оксохлориду фосфору (Схема 28) синтезовано відповідні 3-арил-1,2,4-тріазоло[3,4-*b*] [1,3,4]тіадіазоли **79** із залишками амінокислот у молекулах [63]:

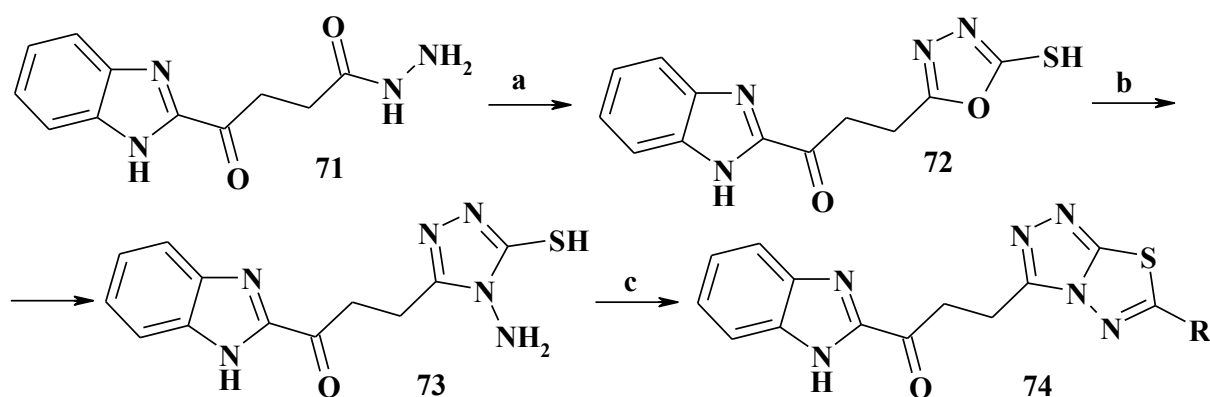
Висновки

1. Проведено огляд літературних джерел, на основі якого систематизовано дані про методи



a) CS_2 , KOH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Δ ; c) Ar-COOH , POCl_3 , Δ , 3-5 год.

Схема 25. Конденсація індоло[3,2-с]ізоіндолінзаміщених 4-аміно-1H-1,2,4-тріазол-5-тіолів з похідними ароматичних кислот



a) CS_2 , KOH , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ -вода (1:1), Δ , 6 год; b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Δ , 5 год;
c) R-COOH , POCl_3 , Δ , 5-6 год.

Схема 26. Взаємодія бензо[*d*]імідазол-заміщеного 4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу з ароматичними або аліфатичними кислотами

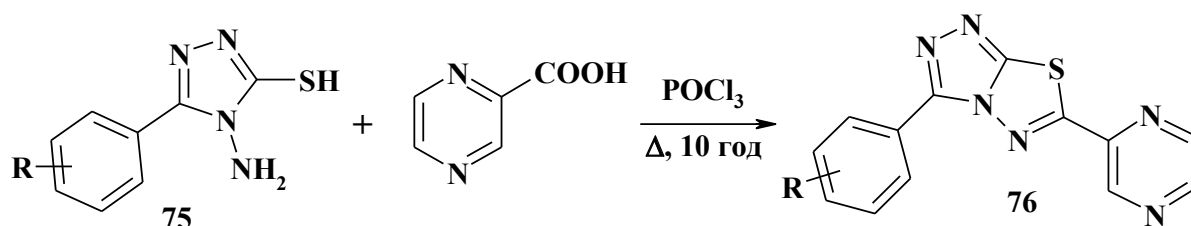


Схема 27. Циклоконденсація 4-аміно-5-арил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів з піразин-2-карбоною кислотою

одержання та деякі можливі напрями хімічної модифікації гетероциклічних систем на основі 1,2,4-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів.

2. Встановлено, що тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазольний скафолд є одним із важливих гетероциклічних фрагментів, котрі розглядаються як перспективні структурні матриці для конструювання нових лікопідних молекул.

3. Результати проведеного аналізу літературних даних підтверджують різноплановість синтетичних підходів до одержання та структурної оптимізації похідних тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу, що є безперечним обґрунтуванням для подальших досліджень зазначеного класу сполук з метою їх практичного застосування в медицині та фармації.

Конфлікт інтересів: відсутній.

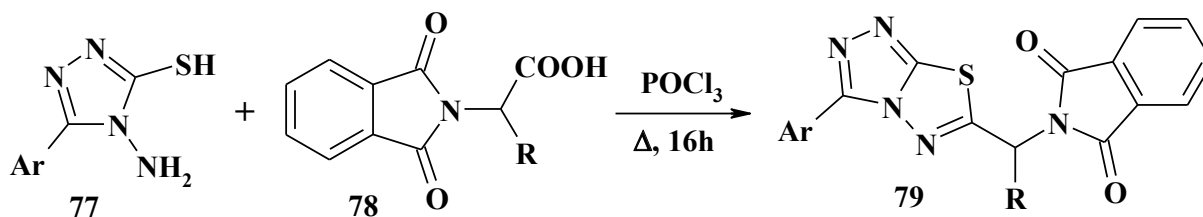


Схема 28. Взаємодія 4-аміно-5-арил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів з *N*-фталойл-*L*-амінокислотами в присутності оксохлориду фосфору

SYNTHETIC APPROACHES TO OBTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS BASED ON THE [1,2,4]TRIAZOLO[3,4-*b*][1,3,4]THIADIAZOLE SYSTEM (A REVIEW)

M. I. Leliukh, O. Yu. Kasianchuk, I. H. Chaban, I. I. Myrko, T. I. Chaban

State Non-Profit Enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University"
lelyukh.m@gmail.com

The aim of the work – to analyze the literature data on methods for the synthesis of heterocyclic systems based on [1,2,4] triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]thiadiazole as promising objects for modern bioorganic and medicinal chemistry.

Materials and Methods. Information search, system and content analysis, generalization of results.

Results and Discussion. A review of modern literature sources was conducted which resulted in analyzing data on synthetic approaches to obtaining and the spectrum of pharmacological activity of heterocyclic systems based on [1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles. It was established that the specified framework as the main structural component is included in the composition of compounds with antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, antitumor, anti-tuberculosis and antiviral effects. Thus, the specified bicyclic scaffold can be considered an important heterocyclic fragment, promising in terms of structural matrix for the construction of new drug-like molecules.

Conclusions. An analysis of the synthetic capacity and individual directions of chemical modification of triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]thiadiazole derivatives was carried out, which confirmed their versatile synthetic and pharmacological potential. Thus, it indicates the prospect of practical application in medicine and pharmacy.

Keywords: triazolo [3,4-*b*] [1,3,4] thiadiazoles, synthesis, chemical modification.

Перелік бібліографічних посилань

1. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies / H. A. M. El-Sherief et al. *Bioorg Chem.* 2018. Iss. 76. P. 314–325.
2. Recent development of 1,2,4-triazole-containing compounds as anticancer agents / X. Wen et al. *Curr Top Med Chem.* 2020. Vol. 20, No. 16. P. 1441–1460.
3. Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols as an anticancer agent / K. R. Patel et al. *J Mol Struct.* 2021. Vol. 1231. Article ID 130000.
4. Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives / F. Gao et al. *Eur J Med Chem.* 2019. Vol. 173. P. 274–281.
5. Design, synthesis and mechanistic study of new 1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents / N. H. Amin et al. *Bioorg Chem.* 2021. Vol. 111. Article ID 104841.
6. Biological exploration of a novel 1,2,4-triazole-indole hybrid molecule as antifungal agent / F. Pagniez et al. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020. Vol. 35, Iss. 1. P. 398–403.
7. Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1,2,3- and 1,2,4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents / S. Bitla et al. *Bioorg Med Chem Lett.* 2021. Vol. 41. Article ID 128004.
8. Antitubercular potential of novel isoxazole encompassed 1,2,4-triazoles: Design, synthesis, molecular docking study and evaluation of antitubercular activity / N. Ganesh et al. *Anti-Infect Agents.* 2021. Vol. 19, No. 2. P. 147–161.
9. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,4-triazole derivatives as potent antitubercular agents / Y. Wen et al. *Chin Chem Lett.* 2024. Vol. 35, Iss. 3. Article ID 108464.
10. Synthesis and antibacterial and antiviral activities of myricetin derivatives containing a 1,2,4-triazole Schiff base / Y. Chen et al. *RSC Adv.* 2019. Vol. 9. P. 23045–23052.
11. Simurova N. V., Maiboroda O. I. Antiviral activity of 1,2,4-triazole derivatives (microreview). *Chem Heterocycl Compd.* 2021. Vol. 57. No. 4. P. 420–422.
12. Design, synthesis and antitrypanosomal activity of heteroaryl-based 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives / M. Sh. Shaykoon et al. *Bioorg Chem.* 2020. Vol. 100. Article ID 103933.
13. Triazole-containing heterocycles: Privileged scaffolds in anti-*Trypanosoma Cruzi* drug development / K. B. Pone et al. *Curr Drug Targets* 2022. Vol. 23, Iss. 1. P. 33–59.
14. 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 / B. Khan et al. *J Biomol Struct Dyn.* 2021. Vol. 39, Iss. 2. P. 457–475.
15. Design and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as cyclooxygenase-2 inhibitors

- with anti-inflammatory and antioxidant activity in LPS-stimulated RAW264.7 Macrophages / M. M. S. Hamoud et al. *Bioorg Chem.* 2022. Vol. 124. Article ID 105808.
16. Lingappa M., Guruswamy V., Bantal V. Synthesis and characterization of 4-amino-4H-1,2,4-triazole derivatives: Anticonvulsant activity. *Curr Chem Lett.* 2021. Vol. 10. No. 1. 33–42.
 17. Design, synthesis, biological evaluation, and comparative docking study of 1,2,4-triazolones as CB1 receptor selective antagonists / S. Han et al. *Eur J Med Chem.* 2014. Vol. 74. P. 73–84.
 18. Raghav N., Singh M. Acyl hydrazides and triazoles as novel inhibitors of mammalian cathepsin B and cathepsin H. *Eur J Med Chem.* 2014. Vol. 77. P. 231–242.
 19. Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors / H. A. M. El-Sherief et al. *Eur J Med Chem.* 2018. Vol. 156. P. 774–789.
 20. Ligand-based drug design studies using predictive pharmacophore model generation on 4H-1,2,4-triazoles as AT1 receptor antagonists / S. Paliwal et al. *Med Chem Res.* 2012. Vol. 21. P. 2307–2315.
 21. Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors / Y.-P. Hou et al. *Bioorg Med Chem.* 2011. Vol. 19. Iss. 20. P. 5948–5954.
 22. Aggarwal R., Sumran G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem.* 2020. Vol. 205. Article ID 112652.
 23. Design, synthesis, and molecular docking study of novel heterocycles incorporating 1,3,4-thiadiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents / M. El-Naggar et al. *Molecules* 2019. Vol. 24. Iss. 6. Article ID 1066.
 24. Omar M., Abdel-Moty S. G., Abdu-Allah H. H. M. Further insight into the dual COX-2 and 15-LOX anti-inflammatory activity of 1,3,4-thiadiazole-thiazolidinone hybrids: The contribution of the substituents at 5th positions is size dependent. *Bioorg Chem.* 2020. Vol. 97. Article ID 103657.
 25. Serban G. Synthetic compounds with 2-amino-1,3,4-thiadiazole moiety against viral infections. *Molecules* 2020. Vol. 25. Iss. 4. Article ID 942.
 26. Synthesis and antibacterial and antiviral activities of myricetin derivatives containing a 1,2,4-triazole Schiff base / Y. Chen et al. *RSC Adv.* 2019. Vol. 9. P. 23045–23052.
 27. Antifungal activity of novel indole derivatives containing 1,3,4-thiadiazole / He B. Bangcan et al. *J Agric Food Chem.* 2024. Vol. 72, Iss. 18. P. 10227–10235.
 28. Synthesis, characterization, antituberculosis activity and computational studies on novel Schiff bases of 1,3,4-thiadiazole derivatives / S. Türk et al. *J Res Pharm.* 2020. Vol. 24. Iss. 6. P. 793–800.
 29. Synthesis of 5-aryl/hetarylidene substituted 2-imino-4-thiazolidinones possessing 1,3,4-thiadiazole moiety and their antitrypanosomal activity / M. Lelyukh et al. *Curr Chem Lett.* 2023. Vol. 12. No. 2. P. 413–420.
 30. Exploring of antioxidant and antibacterial properties of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives: Facile synthesis, structural elucidation and DFT approach to antioxidant characteristic / H. Muğlu et al. *Comput Biol Chem.* 2022. Vol. 96. Article ID 107618.
 31. Multicomponent reaction for the synthesis of new 1,3,4-thiadiazole-thiazolidine-4-one molecular hybrids as promising antidiabetic agents through α -glucosidase and α -amylase inhibition / L. Gummidi et al. *Bioorg Chem.* 2021. Vol. 115. Article ID 105210.
 32. Synthesis and radioligand-binding assay of 2,5-disubstituted thiadiazoles and evaluation of their anticonvulsant activities / M. Toolabi et al. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2020. Vol. 353. Iss. 12. Article ID 2000066.
 33. 1,3,4-Thiadiazole: A privileged scaffold for drug design and development / X. Han et al. *Curr Top Med Chem.* 2021. Vol. 21. Iss. 28. P. 2546–2573.
 34. Synthetic and anti-cancer activity aspects of 1,3,4-thiadiazole containing bioactive molecules: A concise review / V. A. Obakachi et al. *J Sulphur Chem.* 2021. Vol. 42, Iss. 6. P. 670–691.
 35. Anthwal T., Paliwal S., Nain S. Diverse biological activities of 1,3,4-thiadiazole scaffold. *Chemistry* 2022. Vol. 4. Iss. 4. P. 1654–1671.
 36. Tan C. X., Feng R. F., Peng X. X. Synthesis and electrochemical properties of 2,6-bis(6-aryl-[1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]-thiadiazole-3-yl)pyridines. *Chin Chem Lett.* 2007. Vol. 18. P. 505–508.
 37. Isloor A. M., Kalluraya B., Sridhar K. P. Synthesis, characterization and biological activities of some new benzo[*b*]thiophene derivatives. *Eur J Med Chem.* 2010. Vol. 45. P. 825–830.
 38. Marupati S. Development of an efficient protocol for the synthesis and molecular docking studies of pyrimidine containing 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazol-3-yl-thio-1-phenylethanone derivatives as promising anticancer agents. *Vietnam J Chem.* 2022. Vol. 60. Iss. 2. P. 169–182.
 39. Synthesis, crystal structure and biological evaluation of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]thiadiazines / I. Khan et al. *Eur J Med Chem.* 2014. Vol. 78. P. 167–177.
 40. Kamel M. M., Megally Abdo N. Y. Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2014. Vol. 86. P. 75–80.
 41. Non-carboxylic analogues of arylpropionic acids: Synthesis, anti-inflammatory activity and ulcerogenic potential / K. A. Metwally et al. *Eur J Med Chem.* 2007. Vol. 42. Iss. 2. P. 152–160.
 42. Amir M., Kumar H., Javed S. A. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: Synthesis and pharmacological activities of 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid. *Eur J Med Chem.* 2008. Vol. 43. Iss. 10. P. 2056–2066.
 43. Synthesis and antimicrobial activities of some new triazolothiadiazoles bearing 4-methylthiobenzyl moiety / D. J. Prasad et al. *Eur J Med Chem.* 2009. Vol. 44, Iss. 2. P. 551–557.
 44. Ibrahim D. A. Synthesis and biological evaluation of 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as novel class of potential anti-tumor agents. *Eur J Med Chem.* 2009. Vol. 44. Iss. 7. P. 2776–2781.
 45. 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 / P.-L. Zhao et al. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012. Vol. 22. Iss. 13. P. 4471–4474.
 46. El Shehry M. F., Abu-Hashem A. A., El-Telbani E. M. Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents. *Eur J Med Chem.* 2010. Vol. 45. Iss. 5. P. 1906–1911.
 47. Synthesis, docking and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl) selenopheno[2,3-*d*]pyrimidines / Y. Kotaiah et al. *Eur J Med Chem.* 2014. Vol. 75. P. 195–202.

48. First synthesis of the novel triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines linked chromeno[2,3-*b*]pyridine / M. A. Ibrahim et al. *Polycycl Aromat Compd.* 2024. Vol. 44. Iss. 1. P. 361–374.
49. Synthesis, antimicrobial evaluation and docking study of some pyrazole bearing [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives / R. M. Shingare et al. *ChemistrySelect* 2018. Vol. 3. P. 3899–3903.
50. Synthesis and antimicrobial activities of novel quinazolin-4(3H)-one derivatives containing a 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole moiety / X. Lv et al. *J Saudi Chem Soc.* 2018. Vol. 22. Iss. 1. P. 101–109.
51. Bujji S., Edigi P. K., Subhashini N. J. P. Synthesis and evaluation of novel 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole tethered chalcone hybrids as potential anticancer agents. *J Heterocycl Chem.* 2020. Vol. 57. Iss. 9. P. 3318–3325.
52. Synthesis and spectral characteristics of N-(1-([1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-ylamino)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides / P. V. Zadorozhnyi et al. *Heterocycl Commun.* 2019. Vol. 25. P. 130–137.
53. Raut S., Hadi A., Pathan M. A. The efficient synthesis of 3-[6-(substituted)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-3-yl]-1*H*-indazole. *J Heterocycl Chem.* 2020. Vol. 57. Iss. 3. P. 1291–1305.
54. Himaja M., Prathap K. J., Mali S. V. Facile synthesis of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles via oxidative cyclization of *n*-heteroaryl-substituted hydrazones and their biological activity. *J Heterocycl Chem.* 2012. Vol. 49. Iss. 4. P. 823–828.
55. Idrees M., Kola S. S., Siddiqui N. J. Facile synthesis, characterization and antimicrobial activities of novel 6-amino triazolo-thiadiazoles integrated with benzofuran and pyrazole moieties. *Orient J Chem.* 2019. Vol. 35. No. 6. P. 1712–1717.
56. An efficient one-pot synthesis of 6-phenyl-3-(1*H*-pyrazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives and their antimicrobial evaluation and molecular docking studies / P. C. Jilloju et al. *Polycycl Aromat Compd.* 2022. Vol. 42. Iss. 7. P. 4240–4254.
57. El-Sayed H. A., Assy M. G., Mohamed A. S. An efficient synthesis and antimicrobial activity of *N*-bridged triazolo[3,4-*b*]thiadiazine and triazolo[3,4-*b*]thiadiazole derivatives under microwave irradiation. *Synth Commun.* 2020. Vol. 50. Iss. 7. P. 997–1007.
58. Design, synthesis, neuroprotective and antibacterial activities of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole linked thieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives and *in silico* docking studies / T. Settyapalli et al. *ChemistrySelect* 2019. Vol. 4. P. 1627–1634.
59. Novel indolo [3,2-*c*]isoquinoline-5-one-6-yl [1,2,4]triazolo [3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole analogues: Design, synthesis, anticancer activity, docking with SARS-CoV-2 Omicron protease and MESP/TD-DFT approaches / V. A. Verma et al. *J Mol Struct.* 2022. Vol. 1264. P. 133153.
60. Benzimidazole bearing oxadiazole and triazolo-thiadiazoles nucleus: Design and synthesis as anticancer agents / A. Husain et al. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012; 22. Iss. 17. P. 5438–5444.
61. Benzimidazole clubbed with triazolo-thiadiazoles and triazolo-thiadiazines: New anticancer agents / A. Husain et al. *Eur J Med Chem.* 2013. Vol. 62. P. 785–798.
62. Synthesis and antimicrobial activity of some new [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives / M. M. Mudgal et al. *Pharmacologyonline* 2009. Vol. 2. P. 188–193.
63. A simple and efficient procedure for synthesis of optically active 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole derivatives containing L-amino acid moieties / N. Foroughifar et al. *J Chin Chem Soc.* 2009. Vol. 56. Iss. 5. P. 1043–1047.

References

1. El-Sherief HAM, Youssif BGM, Bukhari SNA, Abdel-Aziz M, Abdel-Rahman HM. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies. *Bioorg Chem.* 2018;76:314–25. doi: 10.1016/j.bioorg.2017.12.013
2. Wen X, Yongqin Z, Junhao Z, Xinyue L. Recent development of 1,2,4-triazole-containing compounds as anticancer agents. *Curr Top Med Chem.* 2020;20(16):1441–60. doi: 10.2174/1568026620666200128143230
3. Patel KR, Brahmbhatt JG, Pandya PA, Daraji DG, Patel HD, Rawal RM, Baran SK. Design, synthesis and biological evaluation of novel 5-(4-chlorophenyl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols as an anticancer agent. *J Mol Struct.* 2021;1231:130000. doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130000
4. Gao F, Wang T, Xiao J, Huang G. Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives. *Eur J Med Chem.* 2019;173:274–81. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.04.043
5. Amin NH, El-Saadi MT, Ibrahim AA, Abdel-Rahman HM. Design, synthesis and mechanistic study of new 1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents. *Bioorg Chem.* 2021;111:104841. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.104841
6. Pagniez F, Lebouvier N, Na YM, Ourliac-Garnier I, Picot C, Le Borgne M. 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
7. Bitla S, Gayatri AA, Puchakayala MR, Bhukya VK, Vananada J, Dhanavath R, Kuthathi B, Kothula D, Sagurthi SR, Atcha KR. Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1,2,3- and 1,2,4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2021;41:128004. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128004
8. Ganesh N, Arun KS, Singh M, Chandrashekar VM, Pujar GV. Antitubercular potential of novel isoxazole encompassed 1,2,4-triazoles: Design, synthesis, molecular docking study and evaluation of antitubercular activity. *Anti-Infect Agents.* 2021;19(2):147–61. doi: 10.2174/2211352518999200711163714
9. Wen Y, Lun S, Jiao Y, Zhang W, Hu T, Liu T, Yang F, Tang J, Zhang B, Bishai WR, Yu L-F. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,4-triazole derivatives as potent antitubercular agents. *Chin Chem Lett.* 2024; 35(3):108464. doi: 10.1016/j.ccl.2023.108464
10. Chen Y, Li P, Su S, Chen M, He J, Liu L, Ming H, Wang H, Xue W. Synthesis and antibacterial and antiviral activities of myricetin derivatives containing a 1,2,4-triazole Schiff base. *RSC Adv.* 2019;9:23045–52. doi: 10.1039/C9RA05139B
11. Simurova NV, Maiboroda OI. Antiviral activity of 1,2,4-triazole derivatives (microreview). *Chem Heterocycl Compd.* 2021;57:420–2. doi: 10.1007/s10593-021-02919-1
12. Shaykoon MSh, Marzouk AA, Soltan OM, Wanas AS, Radman MM, Gouda AM, Youssif BGM, Abdel-Aziz M. Design, synthesis and antitrypanosomal activity of heteroaryl-based 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorg Chem.* 2020;100:103933. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103933
13. Pone KB, Dalhatou S, Paumo HK, Katata-Seru LM, Ferreira EI. Triazole-containing heterocycles: Privileged scaffolds in anti-*Trypanosoma Cruzi* drug development.

- Curr Drug Targets. 2022;23(1):33–59. doi: 10.2174/1389450122666210412125643
14. Khan B, Naiyer A, Athar F, Ali S, Thakur SC. 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*. 2021;39(2):457–75. doi: 10.1080/07391102.2019.1711193
 15. Hamoud MMS, Osman NA, Rezq S, Abd El-Wahab HAA, Hassan AEA, Abdel-Fattah HA, Romero DG, Chanim AM. Design and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as cyclooxygenase-2 inhibitors with anti-inflammatory and antioxidant activity in LPS-stimulated RAW264.7 Macrophages. *Bioorg Chem*. 2022;124:105808. doi: 10.1016/j.bioorg.2022.105808
 16. Lingappa M, Guruswamy V, Bantal V. Synthesis and characterization of 4-amino-4H-1,2,4-triazole derivatives: Anti-convulsant activity. *Curr Chem Lett*. 2021;10(1):33–42. doi: 10.5267/j.ccl.2020.7.002
 17. Han S, Zhang F-F, Xie X, Chen J-Z. Design, synthesis, biological evaluation, and comparative docking study of 1,2,4-triazolones as CB1 receptor selective antagonists. *Eur J Med Chem*. 2014;74:73–84. doi: 10.1016/j.ejmech.2013.12.018
 18. Raghav N, Singh M. Acyl hydrazides and triazoles as novel inhibitors of mammalian cathepsin B and cathepsin H. *Eur J Med Chem*. 2014;77:231–42. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.03.007
 19. El-Sherief HAM., Youssif BGM., Bukhari SNA, Abdelazeem AH, Abdel-Aziz M, Abdel-Rahman HM. Synthesis, anticancer activity and molecular modeling studies of 1,2,4-triazole derivatives as EGFR inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2018;156:774–89. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.07.024
 20. Paliwal S, Pal M, Yadav D, Singh S, Yadav R. Ligand-based drug design studies using predictive pharmacophore model generation on 4H-1,2,4-triazoles as AT1 receptor antagonists. *Med Chem Res*. 2012;21:2307–15. doi: 10.1007/s00044-011-9756-4
 21. Hou Y-P, Sun J, Pang Z-H, Lv P-C, Li D-D, Yan L, Zhang H-J, Zheng EX, Zhao J, Zhu H-L. Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2011;19(20):5948–54. doi: 10.1016/j.bmc.2011.08.063
 22. Aggarwal R, Sumran G. An insight on medicinal attributes of 1,2,4-triazoles. *Eur J Med Chem*. 2020;205:112652. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112652
 23. El-Naggar M, Sallam HA, Shaban SS, Abdel-Wahab SS, Amr AE-GE, Azab ME, Nossier E, Al-Omar MA. Design, synthesis, and molecular docking study of novel heterocycles incorporating 1,3,4-thiadiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *Molecules*. 2019;24(6):1066. doi: 10.3390/molecules24061066
 24. Omar M, Abdel-Moty SG, Abdu-Allah HHM. Further insight into the dual COX-2 and 15-LOX anti-inflammatory activity of 1,3,4-thiadiazole-thiazolidinone hybrids: The contribution of the substituents at 5th positions is size dependent. *Bioorg Chem*. 2020;97:103657. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103657
 25. Serban G. Synthetic compounds with 2-amino-1,3,4-thiadiazole moiety against viral infections. *Molecules*. 2020;25(4):942. doi: 10.3390/molecules25040942
 26. Chen Y, Li P, Su S, Chen M, He J, Liu L, Ming H, Wang H, Xue W. Synthesis and antibacterial and antiviral activities of myricetin derivatives containing a 1,2,4-triazole Schiff base. *RSC Adv*. 2019;9:23045–52. doi: 10.1039/C9RA05139B
 27. Bangcan He B, Hu Y, Xing L, Qing Y, Meng K, Zeng W, Sun Z, Wang Z, Xue W. Antifungal activity of novel indole derivatives containing 1,3,4-thiadiazole. *J Agric Food Chem*. 2024;72(18):10227–35. doi: 10.1021/acs.jafc.3c09303
 28. Türk S, Karakuş S, Maryam A, Oruç-Emre EE. Synthesis, characterization, antituberculosis activity and computational studies on novel Schiff bases of 1,3,4-thiadiazole derivatives. *J Res Pharm*. 2020;24(6):793–800. doi: 10.35333/jrp.2020.232
 29. Lelyukh M, Halevykh H, Zhukrovskaya M, Semiion-Luchyshyn O, Kalytovska M. Synthesis of 5-aryl/heterylidene substituted 2-imino-4-thiazolidinones possessing 1,3,4-thiadiazole moiety and their antitrypanosomal activity. *Curr Chem Lett*. 2023;12(2):413–20. doi: 10.5267/j.ccl.2022.11.005
 30. Muğlu H, Akin M, Çavuş MS, Yakan H, Şaki N, Güzel E. Exploring of antioxidant and antibacterial properties of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives: Facile synthesis, structural elucidation and DFT approach to antioxidant characteristic. *Comput Biol Chem*. 2022;96:107618. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2021.107618
 31. Gummid L, Kerru N, Ebenezer O, Awolade P, Sanni O, Islam MdS, Singh P. Multicomponent reaction for the synthesis of new 1,3,4-thiadiazole-thiazolidine-4-one molecular hybrids as promising antidiabetic agents through α -glucosidase and α -amylase inhibition. *Bioorg Chem*. 2021;115:105210. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105210
 32. Toolabi M, Khoramjouy M, Aghcheli A, Ayati A, Moghimi S, Firoozpour L, Shahhosseini S, Shojaei R, Asadipour A, Divsalar K, Faizi M, Foroumadi A. Synthesis and radioligand-binding assay of 2,5-disubstituted thiadiazoles and evaluation of their anticonvulsant activities. *Arch Pharm Chem Life Sci*. 2020;353(12):2000066. doi: 10.1002/ardp.202000066
 33. Han X, Yu YL, Hu YS, Liu XH. 1,3,4-Thiadiazole: A privileged scaffold for drug design and development. *Curr Top Med Chem*. 2021;21(28):2546–73. doi: 10.2174/156802621666621111154342
 34. Obakachi VA, Kushwaha B, Kushwaha ND, Mokoena S, Ganai AM, Pathan TK, van Zyl WE, Karpoormath R. Synthetic and anti-cancer activity aspects of 1,3,4-thiadiazole containing bioactive molecules: A concise review. *J Sulphur Chem*. 2021;42(6):670–91. doi: 10.1080/17415993.2021.1963441
 35. Anthwal T, Paliwal S, Nain S. Diverse biological activities of 1,3,4-thiadiazole scaffold. *Chemistry*. 2022;4(4):1654–71. doi: 10.3390/chemistry4040107
 36. Tan CX, Feng RF, Peng XX. Synthesis and electrochemical properties of 2,6-bis(6-aryl-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole-3-yl)pyridines. *Chin Chem Lett*. 2007;18:505–8. doi: 10.1016/j.ccl.2007.03.001
 37. Isloor AM, Kalluraya B, Sridhar Pai K. Synthesis, characterization and biological activities of some new benzo[b]thiophene derivatives. *Eur J Med Chem*. 2010;45:825–30. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.11.015
 38. Marupati S, Kasula S, Satheesh B, Bireddy SR, Eppakayala L. Development of an efficient protocol for the synthesis and molecular docking studies of pyrimidine containing 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazol-3-yl-thio-1-phenylethanone derivatives as promising anticancer agents. *Vietnam J Chem*. 2022;60(2):169–82. doi: 10.1002/vjch.202100102
 39. Khan I, Zaib S, Ibrar A, Rama NH, Sjmpson J, Iqbal J. Synthesis, crystal structure and biological evaluation of some novel 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and

- 1,2,4-triazolo[3,4-*b*]thiadiazines. *Eur J Med Chem.* 2014;78:167–77. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.03.046
40. Kamel MM, Megally Abdo NY. Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2014;86:75–80. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.08.047
41. Metwally KA, Yaseen SH, Lashine E-SM, El-Fayomi HM, El-Sadek ME. Non-carboxylic analogues of arylpropionic acids: Synthesis, anti-inflammatory activity and ulcerogenic potential. *Eur J Med Chem.* 2007;42(2):152–60. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.09.001
42. Amir M, Kumar H, Javed SA. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic system: Synthesis and pharmacological activities of 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole derivatives of ibuprofen and biphenyl-4-yloxy acetic acid. *Eur J Med Chem.* 2008;43(10):2056–66. doi: 10.1016/j.ejmech.2007.09.025
43. Prasad DJ, Ashok M, Karegoudar P, Poojary B, Holla BS, Kumari NS. Synthesis and antimicrobial activities of some new triazolothiadiazoles bearing 4-methylthiobenzyl moiety. *Eur J Med Chem.* 2009;44(2):551–7. doi: 10.1016/j.ejmech.2008.03.025
44. Ibrahim DA. Synthesis and biological evaluation of 3,6-disubstituted [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives as novel class of potential anti-tumor agents. *Eur J Med Chem.* 2009;44(7):2776–81. doi: 10.1016/j.ejmech.2009.01.003
45. Zhao P-L, Duan A-N, Zou M, Yang H-K, You W-W, Wu S-G. Synthesis and cytotoxicity of 3,4-disubstituted-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-4*H*-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.* 2012;22(13):4471–4. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.03.023
46. El Shehry MF, Abu-Hashem AA, El-Telbani EM. Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents. *Eur J Med Chem.* 2010;45(5):1906–11. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.01.030
47. Kotaiah Y, Nagaraju K, Hari Krishna N, Venkata Rao C, Yamini L, Vijulatha M. Synthesis, docking and evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of novel 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-yl) selenopheno[2,3-*d*]pyrimidines. *Eur J Med Chem.* 2014;75:195–202. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.01.006
48. Ibrahim MA, Al-Harbi SA, Allehyani ES, Alqurashi EA, Alshareef FM. First synthesis of the novel triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines linked chromeno[2,3-*b*]pyridine. *Polycycl Aromat Compd.* 2024;44(1):361–74. doi: 10.1080/10406638.2023.2173621
49. Shingare RM, Patil YS, Sangshetty JN, Damale MG, Rajani DP, Madje BR. Synthesis, antimicrobial evaluation and docking study of some pyrazole bearing [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *ChemistrySelect* 2018;3:3899–903. doi: 10.1002/slct.201800373
50. Lv X, Yang L, Fan Z, Bao X. Synthesis and antimicrobial activities of novel quinazolin-4(3*H*)-one derivatives containing a 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole moiety. *J Saudi Chem Soc.* 2018;22(1):101–9. doi: 10.1016/j.jscs.2017.07.008
51. Bujji S, Edigi PK, Subhashini NJP. Synthesis and evaluation of novel 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole tethered chalcone hybrids as potential anticancer agents. *J Heterocycl Chem.* 2020;57(9):3318–25. doi: 10.1002/jhet.4047
52. Zadorozhnyi PV, Pokotylo IO, Kiselev VV, Kharchenko AV, Okhtina OV. Synthesis and spectral characteristics of *N*-(1-([1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-6-ylamino)-2,2,2-trichloroethyl)carboxamides. *Heterocycl Commun.* 2019;25:130–7. doi: 10.1515/hc-2019-0020
53. Raut S, Hadi A, Pathan MA. The efficient synthesis of 3-[6-(substituted)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazol-3-yl]-1*H*-indazole. *J Heterocycl Chem.* 2020;57(3):1291–305. doi: 10.1002/jhet.3866
54. Himaja M, Prathap KJ, Mali SV. Facile synthesis of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazoles via oxidative cyclization of *n*-heteroaryl-substituted hydrazones and their biological activity. *J Heterocycl Chem.* 2012;49(4):823–8. doi: 10.1002/jhet.870
55. Idrees M, Kola SS, Siddiqui NJ. Facile synthesis, characterization and antimicrobial activities of novel 6-amino triazolo-thiadiazoles integrated with benzofuran and pyrazole moieties. *Orient J Chem.* 2019;35(6):1712–7. doi: 10.13005/ojc/350612
56. Jilloju PC, Shyam P, Raju C, Vedula RR. An efficient one-pot synthesis of 6-phenyl-3-(1*H*-pyrazol-1-yl)-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives and their antimicrobial evaluation and molecular docking studies. *Polycycl Aromat Compd.* 2022;42(7):4240–54. doi: 10.1080/10406638.2021.1886127
57. El-Sayed HA, Assy MG, Mohamed AS. An efficient synthesis and antimicrobial activity of *N*-bridged triazolo[3,4-*b*]thiadiazine and triazolo[3,4-*b*]thiadiazole derivatives under microwave irradiation. *Synth Commun.* 2020;50(7):997–1007. doi: 10.1080/00397911.2020.1726397
58. Settypalli T, Chunduri VR, Kerru N, Nallapaneni HK, Chintha VR, Daggupati T, Yeguvapalli S, Wudayagiri R. Design, synthesis, neuroprotective and antibacterial activities of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole linked thieno[2,3-*d*]pyrimidine derivatives and *in silico* docking studies. *ChemistrySelect* 2019;4:1627–34. doi: 10.1002/slct.201803917
59. Verma VA, Saundane AR, Shamrao R, Meti RS, Shinde VM. Novel indolo [3,2-*c*]isoquinoline-5-one-6-yl [1,2,4]triazolo [3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole analogues: Design, synthesis, anticancer activity, docking with SARS-CoV-2 Omicron protease and MESP/TD-DFT approaches. *J Mol Struct.* 2022;1264:133153. doi: 10.1016/j.molstruc.2022.133153
60. Husain A, Rashid M, Mishra R, Parveen S, Shin D-S, Kumar D. Benzimidazole bearing oxadiazole and triazolo-thiadiazoles nucleus: Design and synthesis as anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22(17):5438–44. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.07.038
61. Husain A, Rashid M, Shaharyar M, Siddiqui AA, Mishra R. Benzimidazole clubbed with triazolo-thiadiazoles and triazolo-thiadiazines: New anticancer agents. *Eur J Med Chem.* 2013;62:785–98. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.07.011
62. Mudgal MM, Singla RK, Bhat VG, Shenoy GG. Synthesis and antimicrobial activity of some new [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Pharmacology-online.* 2009;2:188–93.
63. Foroughifar N, Mobinikhaledi A, Ebrahimi S, Fard MAB, Moghanian H. A simple and efficient procedure for synthesis of optically active 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole derivatives containing L-amino acid moieties. *J Chin Chem Soc.* 2009;56(5):1043–7. doi: 10.1002/jccs.200900151

Відомості про авторів

Лелюх М. І. – кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна. E-mail: lelyukh.m@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8123-0988>.

Касянчук О. Ю. – студентка фармацевтичного факультету, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна. E-mail: olyafoxy2fox@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0009-0004-9223-6498>.

Чабан І. Г. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна. E-mail: chabanihor@ukr.net. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>.

Мирко І. І. – магістр фармації, асистент кафедри загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна. E-mail: irynaoliinyk@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>.

Чабан Т. І. – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії, ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», Львів, Україна. E-mail: chabantaras@ukr.net. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>.

Information about the authors

Lelyukh M. I. – PhD (Pharmacy), Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine. E-mail: lelyukh.m@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8123-0988>.

Kasianchuk O. Yu. – Student, Pharmaceutical Faculty, State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine. E-mail: olyafoxy2fox@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0009-0004-9223-6498>.

Chaban I. H. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine. E-mail: chabanihor@ukr.net. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5146-5655>.

Myrko I. I. – Master of Pharmacy, Assistant, Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine. E-mail: irynaoliinyk@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3979-543X>.

Chaban T. I. – PhD (Pharmacy), Associate Professor, Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, State Non-Profit Enterprise “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”, Lviv, Ukraine. E-mail: chabantaras@ukr.net. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>.