ПОЛУСЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ КЛАССА ПИРАЗОЛА ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ 1,2,4-ТРИАЗОЛИЛЭТАНОНОВ

PREPARATION OF PYRAZOLE CLASS DERIVATIVES BY HETEROCYCLIZATION OF 1,2,4-TRIAZOLYLETHANONES

CZU: 547.77:547.79 **https://doi.org/10.59295/spd2024n.93**

Марина ЗВЯГИНЦЕВА,
ORCID: 0000-0003-1553-5246
e-mail: marina.zveaghinteva@sti.usm.md
Институт Химии, Государственный Университет Молдовы
Наталья СУКМАН,
ORCID: 0000-0001-8733-3040
e-mail: natalia.sucman@sti.usm.md
Институт Химии, Государственный Университет Молдовы
Флюр МАКАЕВ,
ORCID: 0000-0002-3094-1990
e-mail: fliur.macaev@sti.usm.md
Институт Химии, Государственный Университет Молдовы

Abstract: *In this work the peculiarities of the heterocyclization reaction of vinyltriazoles with the participation of hydrazine hydrate in ethanol and acetic acid are considered. Within the framework of this work it was found that the nature of the formed reaction products of the interaction of vinyltriazoles with hydrazine hydrate depends on the nature of the solvent. In boiling ethanol, 4,5-dihydro-1H-pyrazolinfunctionalized 1H-1,2,4-triazole is formed. Under acetic acid conditions, along with the formation of a pair of diastereomeric substances 4,5-dihydro-1H-pyrazoline series diastereomeric substances undergoing acylation, the formation of triazolium salt of acetic acid undergoes decomposition with cleavage of 1H-1,2,4-triazole fragment and formation of 3,5-disubstituted pyrazole. The structure of the obtained compounds was confirmed by spectral data and elemental analysis*

Ключевые слова: *винилтриазол, гидразин-гидрат, гетероциклизации,* 4,5-дигидро-1*H*-пиразол, ацилирование.

ВВЕДЕНИЕ

Исследования произволных класса 1,2,4-триазолов обусловлены широким применением их в как в медицинской практике (противогрибковые, противовирусные, противоопухолевые препараты и т.д.), так и в сельском хозяйстве в качестве системных фунгицидов и росторегулирующих препаратов [1-12]. С другой стороны, производные пиразола также проявляют широкий спектр биологической активности [13,14]. Гетероциклических соединений, в молекуле которых наряду с триазольным фрагментом содержится и фрагмент пиразола потенциально обла-

дают биологическую активностью, что стимулировало поиск новых производных этого ряда.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Винилтриазолы, содержащие в качестве второй функции галоген, карбонильную, нитро или алкильную группу являются доступными веществами [15]. Наш интерес к химии этой группы веществ связан с исследованием возможности введения в их молекулы фрагмента пиразолина или пиразолона, представляющих важные классы биологически активных пятичленных гетероциклических соединений.

В рамках данной работы установлено, что природа образующихся продуктов реакции взаимодействия кетона **1а,б** с гидразин-гидратом зависит от природы растворителя (схема 1).

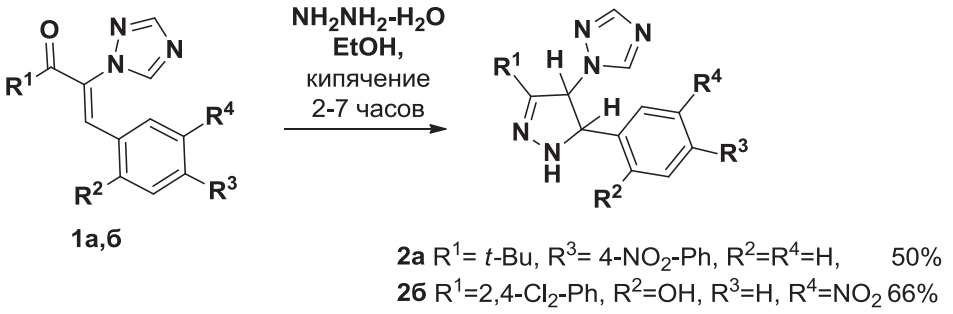
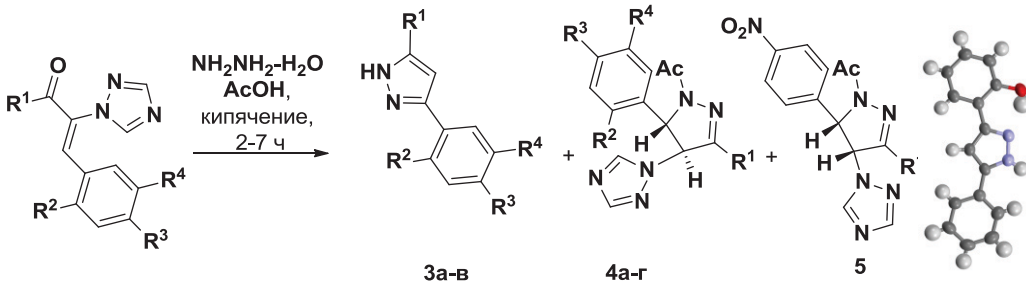


Схема 1. Схема реакции гетероциклизации с участием гидразин-гидрата в этаноле

Структура полученных продуктов **2а,б** установлена на основании данных физико-химического анализа вещества. В его ИК-спектре наблюдаются характерные полосы ν(NH) при 3334-3331 $см^{-1}$. ПМР-спектр характеризуется наличием характерных синглетных сигналов протонов СН групп пиразолинового цикла появляются в виде пары дублетов в области $\delta_Н$ 5.02 м.д., $\delta_Н$ 6.03 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия *J*= 8.8 Гц для соединения **2а**, что характерно для *цис*-расположенных протонов и для соединения **2б** - метинных протонов при δН 5.32 м.д., δН 6.41 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия равной *J*= 7.4 Гц. В спектре $^{13}С$ ЯМР атомы углерода метиновых групп исследованных веществ резонируют при $\delta_С$ 64.77 м.д., 66.90 м.д и $\delta_С$ 64.93 м.д., $\delta_С$ 70.67 м.д..

Замена этанола на уксусную кислоту при нагревании кетонов **1а-г** с гидразин-гидратом приводит к получению смеси веществ, из которой было выделенно три типа соединений (схема 2). Рассмотрим на примере взоимодействия (*Z*)-4,4-Диметил-1-(4-нитрофенил)-2-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)пент-1-ен-3-она **1а** с гидразин-гидратом в уксусной кислоте. Соединения были выделены методом колоночной хроматографии.



3а	R^1= *t*-Bu, R^2= 4-NO_2-Ph, R^2=R^4=H	19%
3б	R^1=2,4-Cl_2-Ph, R^2=OH, R^3=R^4=H	27%
3в	R^1= Ph, R^2=OH, R^3=R^4=H	29%
4а	R^1= *t*-Bu, R^3= 4-NO_2-Ph, R^2=R^4=H	18%
4б	R^1=2,4-Cl_2-Ph, R^2=OH, R^3=R^4=H	13%
4в	R^1= *t*-Bu, R^2=R^3=Cl, R^4=H	45%
4г	R^1= Ph, R^2=OH, R^3=R^4=H	11%
5		1.4%

Схема 2. Схема реакции гетероциклизации с участием гидразин-гидрата в уксусной кислоте

Характерной особенностью ИК-спетров 3,5-замещенного пиразола, образующегося по прафилу Гофмана (наименее замещенный алкен) является усиление интенсивности полосы NH группы (3247 $см^{-1}$) в сравнении с 3,4,5-замещенный циклом (наиболее замещенный алкен по правилу Зайцева). В спектре ^{1}H ЯМР –в слабом поле при δ_H 6.68 м.д. резонирует синглетный однопротонный сигнал винильной группы. То, что продуктом реакции является производное пиразола без фрагмента триазола, также подтверждается данными спектра ^{13}C ЯМР, в котором наблюдается единственный сигнал атома углерода группы C=N при δ_C 147.65 м.д. Эти данные приводят к структуре **3а** для исследуемого вещества и указывает на то, что в условиях реакции имело место отщепление фрагмента 1,2,4-триазола с образованием C=C-углеродной связи.

Вторым по полярности, вымытым с колонки, оказался (±)-1-((4*R*,5*R*)-3-*трет*-бутил-5-(4-нитрофенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил) этанон **4а** (выход 18%). В спектре ПМР проявляются характерные сигналы ацильной группы (δ_H 2.40 м.д.), метинных протонов (δ_H 5.47 м.д., δ_H 5.51 м.д.), и триазольных протонов (δ_H 8.02 м.д., δ_H 8.16 м.д.). Константа спин-спинового взаимодействия метинных протонов составила J = 3.4 Гц, что указывает на их *транс*-ориентацию.

Наиболее полярным оказался продукт (±)-1-((4*R*,5*S*)-3-*трет*-бутил-5-(4-нитрофенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон **5** (выход 1,4%) (схема 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на нагревательном столике Boetius. ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum100 FT-IR. Спектры ЯМР ^{1}H, ^{13}C записывали на спектрометре Avance III Bruker 400 (400, 100 МГц). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проводили при помощи экспериментов ^{1}H/^{13}C DEPT, ^{1}H/^{1}H COSY - 45, ^{1}H/^{13}C HMQC,^{1}H/^{13}C HMBCи^{1}H/^{1}H NOESY. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol, проявление – парами I_2. Для выделения продуктов реакций применяли колоночную хроматографию на силикагеле Fluka-60. Данные элементного анализа всех соединений отвечали вычисленным.

Общая методика гетероциклизации винилтриазолов при участии гидразин-гидрата в этаноле/ уксусной кислоте.

В колбу помещали (0,01 моль) триазолил кетона и (0,02моль) гидразин-гидрата в 10 мл этанола/ уксусной кислоты. Смесь кипятили в течение 2-7ч (контроль ТСХ) охлаждали до комнатной температуры, отгоняли растворитель, добавляли этилацетат, промывали органический слой водой, отделяли органический слой и сушили над Na_2SO_4. Растворитель отгоняли, остаток кристаллизовали.

1-(3-*трет*-Бутил-5-(4-нитрофенил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазол 2а. Выход 50%. Желые кристаллы, т. пл. 205°С (бензол). ИК-спектр (ν/см$^{-1}$):3334, 3103, 2975, 1599, 1516, 1500, 1429, 1352, 1292, 1272, 1191, 1134, 1112, 1005, 953, 908, 885, 859, 775, 675 Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6, δ, м.д., *J*/ Гц) 8.09 с(1H), 8.02 д (2H, *J*= 8.5), 7.69 с(1H), 7.54 д(2H, *J*= 8.5), 6.03 д(1H, *J* = 8.8), 5.02 д(1H, *J*= 8.8), 1.01 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , ДМСО-d_6, δ, м.д.) 158.18, 151.46, 147.10, 144.17, 143.94, 129.27, 123.16, 66.90, 64.77, 34.08, 28.76. Вычислено, %: .C, 57.31; H, 5.77; N, 26.74; O, 10.18. $C_{15}H_{18}N_6O_2$. Получено, %: C, 56.92; H, 5.34; N, 26.27.

2-(3-(2,4-Дихлорфенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-5-ил)-4-нитрофенол 2б. Выход 66%. Белые кристаллы (ацетон), т. пл. выше 250°С. ИК-спектр (ν/см$^{-1}$):3331, 3131, 2976, 1617, 1588, 1527, 1514, 1498, 1438, 1384, 1336, 1296, 1286, 1131, 1081, 1051, 1007, 977, 875, 825, 750, 658. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО- d_6, δ, м.д., *J*/ Гц): 8.61 с(1H), 8.45 с(1H), 8.26 д(1H, *J*= 2.9), 8.13дд (1H, *J*= 9.0, 2.9), 7.98 с(1H), 7.55 д(1H, *J*= 2.1), 7.50 д(1H, *J*= 8.5), 7.36 дд(1H, *J*= 8.7, 2.0), 7.01 д(1H, *J*= 9.0), 6.41 д(1H, *J*= 7.4), 5.32 д(1H, *J*= 7.4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , ДМСО- d_6, δ, м.д.): 162.4, 152.52, 145.09,142.5, 139.95, 134.0, 129.47, 70.67, 64.93. Вычислено, %: C, 48.71; H, 2.89; Cl, 16.91; N, 20.05; O, 11.45. $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O_3$. Получено, %: C, 48.43; H, 2.51; N, 19.65.

5-*трет*-Бутил-3-(4-нитрофенил)-1H-пиразол 3а.Выход 19%. Белые кристаллы (ацетон), т. пл. 195-197°С. ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 3247, 3098, 2966, 1603,1510, 1445, 1332, 1314, 1272, 1246, 1188, 1107, 1060, 1002, 963, 854, 798, 755, 702, 691,

670. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО- d_6, δ, м.д., *J*/ Гц) 12.98 с(1H), 8.24 д(2H, *J*= 8.4), 8.05 д(2H, *J*= 8.4), 6.68 с(1H), 1.32 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , ДМСО- d_6, δ, м.д.) 155.01, 148.23, 146.59, 141.12, 126.10, 124.51, 99.94, 31.13, 30.43. Вычислено, %: C, 63.66; H, 6.16; N, 17.13; O, 13.05. $C_{13}H_{15}N_3O_2$. Получено, %: C, 63.47; H, 5.86; N, 16.73.

1-(3-*трет*-Бутил-5-(4-нитрофенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон 4а. Выход 18%. Белые кристаллы (этанол), т. пл. 161-165°C. ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 3115, 2973, 1671, 1602, 1516, 1412, 1348, 1273, 1241, 1197, 1135, 1108, 1003, 956, 872, 854, 801, 749, 675. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д., *J*/ Гц):8.16 с(1H), 8.14д (2H, *J*= 8.6), 8.02 с(1H), 7.25 д(2H, *J*= 8.6), 5.51 д(1H, *J*= 3.4), 5.47 д(1H, *J*= 3.4), 2.40 с(3H), 1.06 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , $CDCl_3$, δ, м.д.) 168.92, 159.29, 153.31, 147.74, 142.72, 126.43, 124.63, 69.62, 66.80, 34.37, 28.26, 21.49. Вычислено, %: C, 57.29; H, 5.66; N, 23.58; O, 13.47. $C_{17}H_{20}N_6O_3$. Получено, %: C, 56.89; H, 5.27; N, 23.18.

1-(3-*трет*-Бутил-5-(4-нитрофенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон 5. Выход 1.4%, белые кристаллы, т. пл. 224-226°C (этанол). ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 3126, 2977, 1654, 1614, 1518, 1437, 1408, 1349, 1275, 1134, 1019, 988, 870, 748, 714, 676, 664. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$, δ, м.д., J/ Гц) 7.98 д(2H, *J*= 8.4), 7.7 с(1H), 7.66 с(1H), 7.20 д(2H, *J*= 8.4), 5.99 д(1H, *J*= 10.1), 5.46 д(1H, *J*= 10.1), 2.46 с(3H), 1.13 с(9H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , $CDCl_3$, δ, м.д.) 171.14, 159.05, 152.18, 147.35, 143.21, 139.97, 127.55, 123.24, 66.20, 65.19, 34.61, 28.59, 22.30. Вычислено, %: C, 57.29; H, 5.66; N, 23.58; O, 13.47. $C_{17}H_{20}N_6O_3$. Получено, %: C, 56.88; H, 5.24; N, 23.19.

2-(5-(2,4-Дихлорфенил)-1*H*-пиразол-3-ил)фенол 3б. Выход 27%. Белые кристаллы (ацетон), т. пл. 197-199°C. ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 3363, 3051, 2826, 1626,1591,1553, 1517, 1480, 1453, 1392, 1271, 1249, 1199, 1110, 973, 827, 805, 735, 723, 679. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМФА-d_7, δ, м.д., *J*/ Гц): 8.09 д(1H, *J*= 8.4), 8.05дд (1H, *J*= 7.8, 1.7), 7.94 д(1H, *J*= 2.1), 7.77 дд(1H, *J*= 8.4, 2.2), 7.54 с(1H), 7.47–7.38 м(1H), 7.27–7.20 м(1H), 7.17–7.09 м(1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , ДМФА-d_7, δ, м.д.) 162.15, 155.74, 147.3, 134.12, 132.80, 132.15, 130.15, 129.87, 129.35, 127.95, 127.44, 119.61, 117.08, 116.82, 104.31. Вычислено, %: C, 59.04; H, 3.30; Cl, 23.24; N, 9.18; O, 5.24. $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$. Получено, %: C, 58.73; H, 2.91; N, 8.86.

1-(3-(2,4-Дихлорфенил)-5-(2-гидроксифенил)-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон 4b. Выход 13%. Белые кристаллы (ацетон), т. пл. 204-206°C. ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 3051, 2710, 2342, 1677, 1607,1585, 1508, 1461, 1437, 1409, 1367, 1291, 1248, 1157, 1134, 1100 997, 870, 825, 803, 751. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО- d_6, δ, м.д., *J*/ Гц) 10.12 с(1H), 8.71 с(1H), 8.04 с(1H), 7.69 д(1H, *J*= 2.1), 7.64 д(1H, *J*= 8.4), 7.44 дд(1H, *J*= 8.5, 2.1), 7.18 тд(1H, *J*= 7.7, 1.7), 6.98 дд(1H,

J= 7.7, 1.7), 6.91 д(1H, *J*= 8.0), 6.80 т(1H, *J*= 7.4), 6.51 д(1H, *J*= 3.7), 5.55 д(1H, *J*= 3.7), 2.40 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , ДМСО- d_6, δ, м.д.): 168.83, 155.05, 153.27, 148.05, 145.15, 135.81, 133.58, 132.53, 130.86, 129.68, 128.15, 127.26, 127.19, 124.10, 119.54, 116.06, 70.01, 63.66, 21.89. Вычислено, %: C, 54.82; H, 3.63; Cl, 17.03; N, 16.82; O, 7.69. $C_{19}H_{15}Cl_2N_5O_2$. Получено, %: C, 54.43; H, 3.25; N, 16.55.

2-(5-Фенил-1*H*-пиразол-3-ил)фенол 3в Выход 29%. Белые кристаллы (ацетон), т. пл. 145°C. ИК-спектр (ν/см$^{-1}$): 3258, 3028, 2611, 1625,1593,1584, 1514, 1472, 1457, 1433, 1391, 1255, 1239, 1197, 1116, 1050, 975, 820, 799, 748, 692. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМФА-d_7, δ, м.д., J/ Гц): δ 11.77 с(1H, OH), 8.15 дд(2H, *J*= 8.2, 1.3), 8.06 дд(1H, *J*= 7.8, 1.5), 7.71 тд(1H, *J*= 7.5), 7.61 тд(1H, *J*= 7.5), 7.43 тд(1H, *J*= 7.7, 1.7), 7.20 дд(1H, *J* = 8.2, 1.0), 7.14 тд (1H, *J*= 7.5, 1.). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц ,ДМФА-d_7, δ, м.д.) 155.5, 150.5, 145.5, 129.30, 129.3, 129.25, 128.69, 127.22, 125.83, 119.58, 117.33, 116.81, 100.07. Вычислено, %: C, 76.25; H, 5.12; N, 11.86; O, 6.77. $C_{15}H_{12}N_2O$. Получено, %: C, 75.83; H, 4.73; N, 11.49. Вычислено m/z $[C_{15}H_{12}N_2O]^+$ 236.27, получено 236.1.

1-(5-(2-Гидроксифенил)-3-фенил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-1-ил)этанон 4в Белые кристаллы (ацетон). Выход 11%, т. пл. 250°C. ИК-спектр (ν/см$^{-1}$):3671, 3127, 2972, 1669, 1598, 1510, 1452, 1435, 1410, 1379, 1360, 1375, 1239, 1225, 1129, 1102, 1036, 995, 879, 8/24, 793, 754, 694. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО- d_6, δ, м.д., *J*/ Гц) 10.14 с(1H, OH), 8.86 с(1H), 8.02 с(1H), 7.82–7.73 м(2H), 7.45–7.34 м(3H), 7.17 тд(1H, *J* = 7.6, 1.7), 6.92 д(1H, *J*= 7.5), 6.91 д(1H, *J*= 7.3), 6.78 т(1H, *J*= 7.5), 6.50 д(1H, *J*= 3.2), 5.54 д(1H, *J*= 3.2), 2.45 с(3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц , ДМСО- d_6, δ, м.д.) 168.38, 155.07, 153.12, 150.42, 145.10, 130.98, 129.60, 129.57, 129.43, 126.99, 126.62, 123.99, 119.45, 115.95, 68.04, 63.81, 21.89. Вычислено, %: C, 65.69; H, 4.93; N, 20.16; O, 9.21. $C_{19}H_{17}N_5O_2$. Получено, %: C, 65.25; H, 4.54; N, 19.77.

ВЫВОДЫ

Предложен подход к синтезу 3,5-дизамещенных-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазолов и 3,5-дизамещенныхпиразолов с потенциальной биологической активностью. На основании полученных данных можно сделать заключение, что разработан селективный метод гетероциклизации нитрозамещенных триазолилвинилкетонов в кипящем этаноле с образованием устойчивых 4,5-дигидро-(1*H*-пиразол-4-ил)-1*H*-1,2,4-триазолов с потенциальной биологической активностью.

Показано, что в уксусной кислоте наряду с процессом гетероциклизации проходит образование ацетамидов или отщепление триазольного заместителя с изомеризацией положения NH-группы, что открывает путь к специфично построенным веществам ряда пиразола.

Работа выполнена в рамках проекта “Chemical study of secondary metabolites from local natural sources and valorization of their application potential basing on broadening molecular diversity with multiple functionality (MetNatVal)”), № 010601,

ЛИТЕРАТУРА

1. STRZELECKA, M., SWIATEK, P. 1,2,4-Triazoles as important antibacterial agents. In: *Pharmaceuticals*. 2021, nr. 14(3), pp. 224. ISSN: 1424-8247.
2. SHARMA, V et al. Recent advancement in the discovery and development of cox-2 inhibitors: insight into biological activities and sar studies (2008–2019). In: *Bioorganic Chemistry.* 2019, nr. 89, pp.103007. ISSN: 0045-2068.
3. JHA, M. et al.. Recent advancement in the discovery and development of anti-epileptic biomolecules: an insight into structure activity relationship and docking. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020, nr. 153, pp. 105494. ISSN: 0928-0987.
4. SAVELIEFF, M.G., NAM, G., KANG, J., LEE, H.J., LEE, M., LIM, M.H. Development of multifunctional molecules as potential therapeutic candidates for alzheimer’s disease, parkinson’s disease, and amyotrophic lateral sclerosis in the last decade. In: *Chemical Reviews.* 2019, nr. 119(2), pp. 1221-1322. ISSN: 0009-2665.
5. OTHMAN, A.A., KIHEL, M., AMARA, S. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives as potential antibacterial agents. In: *Arabian Journal of Chemistry*. 2019, nr. 12, pp. 1660–1675. ISSN: 1878-5352.
6. MAKAR, S., SAHA, T., SINGH, S.K. Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: sky-high perspective. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019, nr.161, pp.252-276. ISSN: 0223-5234.
7. PA, J.J., MANJUA, S.L., ETHIRAJA, K.R., ELIASB, G. Safer anti-inflammatory therapy through dual cox-2/5-lox inhibitors: A structure-based approach. In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018, nr. 121, pp. 356-381. ISSN: 0928-0987.
8. AKHTAR, J., KHAN, A.A., ALI, Z., HAIDER, R., YAR, M.S. Structure-activity relationship (sar) study and design strategies ofnitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, nr. 125, pp.143-189. ISSN: 0223-5234.
9. SAHOO, J., SAHOO, R.C., NANDINI SARANGI, P.K., PRUSTY, S.K., PADHY, R.N., PAIDESETTY, S.K. Molecules with versatile biological activities bearing antipyrinyl nucleus as pharmacophore. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020, nr. 186, pp. 111911. ISSN: 0223-5234.
10. СИМУРОВА, Н.В., МАЙБОРОДА, Е.И. Противовирусная активность производных 1,2,4-триазола. В: *Химия гетероциклических соединений*. 2021, nr. 57(4), с.420-422. ISSN: 0132-6244

11. BANERJEE, S., GANGULY, S., SEN, K. K.A. Review on 1,2,4-triazoles. In: *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research.* 2013, nr. 3(3), p.102-115. ISSN: 0019-5464
12. ABDUL, R., FARSHORI, N.N. *Microwave-induced synthesis of aromatic heterocycles*. SpringerBriefs in Molecular Science book series (BRIEFSMOLECULAR, vol. 3). 2012, pp.57-64. ISBN: 978-94-007-1484-7.
13. FROTA de FARIASA, I. et al. Synthesis, characterization and molecular docking study of pyrazolines synthesized from chalcones: Antioxidant and acetylcholinesterase activities. In: *Journal of Molecular Structure.* 2023, nr. 1291(5), pp.135961. ISSN 0022-2860.
14. ELGOHARYA, M.K. et al. Fragment merging approach for the design of thiazole/thiazolidine clubbed pyrazoline derivatives as anti-inflammatory agents: Synthesis, biopharmacological evaluation and molecular modeling studies. In: *Bioorganic Chemistry.* 2023, nr. 139, pp. 106724. ISSN: 0045-2068.
15. STINGACI, E., et al. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. In: *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2020, nr. 30 (17), pp. 127368. ISSN: 0960-894X.