

М. В. ОГЛОБЛІНА ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>), канд. фарм. наук, доцент,
І. В. БУШУЄВА ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,
В. В. ПАРЧЕНКО ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.

¹ *Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв*

² *Запорізький державний медичний університет*

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Ключові слова: органічні сполуки, 1,2,4-триазол, властивості похідних, протимікробна активність, протигрибкова активність

M. V. OGLOBLINA ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>),

I. V. BUSHUEVA ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),

V. V. PARCHENKO ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>)

¹ *Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv*

² *Zaporizhzhia State Medical University*

MODERN APPROACHES TO STUDYING THE ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES

Key words: organic compounds, 1,2,4-triazole, derivatives, antimicrobial activity, antifungal activity

1,2,4-Триазол та його похідні є перспективним класом органічних сполук. Упродовж тривалого часу вони залишаються у центрі уваги завдяки низці унікальних властивостей: високій здатності до хімічних перетворень, наявності різних видів біологічної активності та, безумовно, незначній токсичності. Також певну кількість похідних 1,2,4-триазолу на сьогодні добре вивчено і впроваджено в різні сфери життєдіяльності людини як ефективні лікарські препарати, різні засоби захисту рослин (стимулятори росту, фунгіциди, гербіциди), антикорозійні матеріали, пластифікатори пластмас тощо.

1,2,4-Триазол є одним із найвідоміших класів біологічно активних сполук, який має широкий спектр біологічної дії. Для похідних 1,2,4-триазолу характерна наявність антибактеріальної, протигрибкової, гіпоглікемічної, антигіпертензивної, знеболювальної, протизапальної, протипухлинної, протівірусної активності. У комбінації з іншими гетероциклами 1,2,4-триазол здатен утворювати фармакологічно активні молекули, які мають велике значення для практичного впровадження у різні сфери господарства. Тенденції створення нових ефективних ліків на основі похідних 1,2,4-триазолу зростають. Азоли є важливими п'ятичленними гетероциклічними сполуками для створення нових сучасних препаратів (рисунки).

Деякі з ліків є похідними 1,2,4-триазолу: рибавірін (протівірусний засіб), ризатриптан (селективний агоніст 5HT₁-рецепторів серотоніну), алпразолам (анксиолітичний засіб), флуконазол та ітраконазол (протигрибкові препарати). Похідні цієї сполуки добре зарекомендували себе і в ветеринарній медицині. Такі препарати як Авесстим, Трифузол, Трифузол-нео є імуностимуляторами і їх у різних лікарських формах (1%-й, 2%-й розчини, супозиторії) застосовують як у ветеринарних господарствах, у приватному тваринницькому секторі, так і для домашніх улюбленців.

Ці факти є найкращим прикладом для розуміння перспективності пошуку нових молекул серед похідних 1,2,4-триазолу.

Метою роботи стали аналіз та систематизація нових даних стосовно протимікробної та протигрибкової активності похідних 1,2,4-триазолу та обрання за результатами аналізу перспективного напрямку подальших наукових досліджень на підставі накопичення за останні роки великого масиву інформації щодо властивостей нових похідних 1,2,4-триазолу.

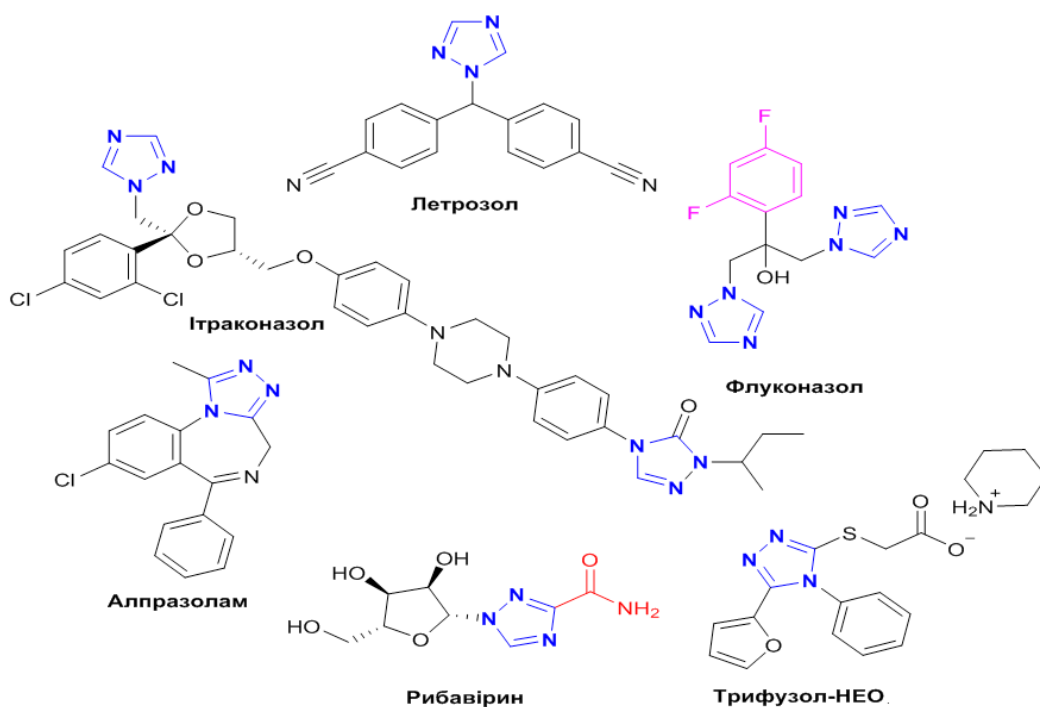


Рис. Деякі препарати, діючі речовини які є похідними 1,2,4-триазолу

Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано методи: синтетичний, аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали літературні джерела, які містять інформацію щодо актуальності та перспектив подальшого хімічного моделювання 1,2,4-триазолу.

Результати дослідження та обговорення

Виконане дослідження показало актуальність пошуку, так як доволі багато публікацій закордонних авторів присвячено саме розробленню методів синтезу нових похідних 1,2,4-триазолу. Аналізуючи та систематизуючи дані літературних джерел щодо цього питання, було знайдено сотні статей як закордонних, так і вітчизняних авторів, присвячених проблемі створення нових серій 1,2,4-триазолів, що свідчить про науковий інтерес сучасних дослідників до подальшого пошуку зі створення перспективних сполук класу триазолів із протимікробною та протигрибковою активністю.

Ірадж Рахаві Езабаді та автори [1] синтезували серію з десяти нових сульфоамілопохідних 1,2,4-триазолу та оцінили їх антигрибкову активність *in vitro*. Всі сполуки виявились активнішими за еталонний препарат Біфоназол. Цзяньмін Сюй разом із колегами [2] розробили новий підхід до одержання піперазинвмісних похідних 1,2,4-триазолу. Їх протигрибкова активність проти патогенних грибів людини оцінена *in vitro*. За результатами дослідження встановлено, що сполуки більш чутливі до *Candida albicans* ніж препарат-контроль Флуконазол. Нурай Улусой Гузельдемірчі з науковцями [3] послідовно синтезували низку нових протимікробних та протигрибкових похідних ряду 4-алкіл-, арил-2,4-дигідро-5-((6-(4-бромфеніл)імідазо[2,1-*b*]тіазол-3-іл)метил)-3Н-1,2,4-триазол-3-тіонів.

Xiaoynun Chai разом із колегами [4] одержали серію 1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)-3-заміщених бензиламіно-2-пропанолів як аналогів флуконазолу. Результати попереднього тестування їхньої протигрибкової активності показали відмінні результати з широким спектром дії. Інший колектив науковців разом з Ніша Аггарвал [5] синтезували серію похідних 1,2,4-триазолу на основі налідиксової кислоти. Сполуки виявились активними проти п'яти штамів бактерій і двох штамів патогенних грибів. Більшість синтезованих сполук показали кращу антимікробну дію, ніж вихідна речовина – 4-аміно-5-меркапто-1,2,4-триазол. Sumesh Eswaran з колегами [6] синтезували новий клас похідних хіноліну, які містять 1,2,4-триазольний фрагмент. Більшість сполук виявились активнішими порівняно з препаратами першої лінії.

Сереф Деміряк зі своїм колективом [7] синтезували деякі 3-ариламіно-5-[2-(імідазол-1-іл-, бензімідазол-1-іл)етил]-1,2,4-триазоли. Сполуки виявились активними до *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli* B, *Pseudomonas aeruginosa* та грибів *Candida albicans* і *Candida glabrata*. Колектив науковців під керівництвом Yatin J. Mange [8] синтезували серію нових протимікробних сполук ряду основ Шиффа конденсацією N-[(4-аміно-5-сульфаніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил]-4-заміщених бензамідів. Насер С. А. та М. Халіл [9] вперше запропонували синтетичний метод поєднання в одній молекулі деяких похідних 4-аміно- і 4-аріліденаміно-5-(піридин-3-іл)-2,4-дигідро-[1,2,4]-триазол-3-тіонів із 2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопіранозил бромідом. Антимікробний скринінг чотирнадцяти сполук виявив їх активність до *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium italicum*, *Syncephalastrum racemosum*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, та *Escherichia coli*.

Кшиштоф Штанке з іншими авторами [10] синтезували 7-(4-метилфеніл)-3-метилтіо-5H-6,7-дигідроімідазо[2,1-с][1,2,4]триазол та встановили мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) цієї сполуки до різних бактерій. Активність виявилася кращою за активність Ампіциліну. Іншому колективу науковців [11] вдалось синтезувати 1,2,4-триазолвмісні сполуки на основі ланостеролу. Речовини виявились із широким спектром антигрибкової активності. Заслуговеє на увагу робота колективу під керівництвом Xiaoynun Chai [12]. Авторам вдалося синтезувати серію 1-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-(2,4-дифторфеніл)-3-[(4-трифторметилфеніл)-піперазин-1-іл]-пропан-2-олів – типових протигрибкових агентів. Хасер Байрак із колегами [13] синтезували серію потенційних антимікробних похідних 4-аміно-5-піридин-4-іл-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу, а колективом під керівництвом Haythem A. Saadeh [14] було одержано ряд похідних 1,2,4-триазол-3-тіолу з метронідазолом. Для них досліджена протипаразитарна активність проти *Entamoeba histolytica* і *Giardia intestinalis*.

Оригінальний підхід щодо синтезу нових похідних 1,2,4-триазолу запропоновано Зафер Асим Капланджиклом із колегами [15]. Їм вдалося синтезувати нові 1,2,4-триазол- і 1,2,4-триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин похідні, а їх колеги провели синтез біс-1,3,4-оксадіазолів, біс-1,3,4-тіадіазолів і біс-N-аміно-1,2,4-триазолів та довели їх високу активність проти *Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* [16]. Експериментально доведено протимікробну активність нових піридинвмісних 1,2,4-триазолів, які було синтезовано Шигаре з колегами [17]. Іншим колективом доведено протигрибкову активність нових основ Шиффа до п'яти рослинних грибів [18]. Також сполуки додатково оцінювали на ефективність інгібування ферменту проти рецептора CYP51. Колективу науковців вдалося синтезувати [3-аміно-4-[1H-1,2,4-триазол-3-ілдіазеніл]-1H-піразол-5-ол, 3-[(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)діазеніл]-1H-1,2,4-триазол і 4-[1H-1,2,4-триазол-3-ілдіазеніл]бензол-1,3-діол] та експериментально довести їх активність до золотистого стафілокока [19]. Окрім цього, було проведено дослідження молекулярного докінгу для вивчення антибактеріальної дії.

1,2,4-Триазоли добре відомі в літературі через їхню значну біологічну активність, хінолінове ядро, яке міститься в деяких природних продуктах, теж характеризується різноманітністю біологічної дії. Зважаючи на ці особливості, колективом науковців запропонована серія нових похідних 2-[(5-((4-хлорфенокси)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]хінолін-3-карбальдегіду та 2-[(5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо]хінолінкарбальдегіду [20], які синтезовано конденсацією 5-(4-хлорфеноксиметил)-2,4-дигідро-1,2,4-триазол-3-тіона та 5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіона зі заміщеними 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду. Сполуки виявились активними до патогенних штамів бактерій. Оригінальний метод синтезу похідних 5-аміно-1,2,4-триазолу та їх циклізованих аналогів пропонує іншій колектив вчених [21]. Сполуки тестували на п'яти штамів бактерій (метицилінрезистентний *S. aureus* (MRSA), *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* та *P. aeruginosa*) із використанням ципрофлоксацину як позитивного контролю та проти двох штамів грибів (*C. albicans* і *C. neoformans*) із застосуванням флуконазолу та амфотерицину – препаратів порівняння. Синтезовані речовини виявляли протигрибкову дію від високої до помірної проти *Candida albicans* (MIC = 4–32 мкг/мл).

Колективом науковців (Сампат Бітла, Аккіраджу Анджіні Гаятрі, Муралідхар Редді Пучакаяла, Віджая Кумар Бхукья, Джагадешвар Ваннада, Рамулу Дханават, Бхаскар Куттхаті, Девендер Котула Рао, Сомсча Рао Атхам) розроблено метод синтезу циклізованих аналогів 1,2,4-триазол[1,5-а]піримідину [22]. Сполуки виявили значну інгібуючу активність щодо ланстерол-14 α -деметилази (IC₅₀ = 0,27 мкМ), порівняно з референтним препаратом флуконазолом (IC₅₀ = 0,25 мкМ). Незважаючи на наявність великої кількості протимікробних та протигрибкових засобів, у світі зростає потреба у нових антибіотиках і протигрибкових препаратах для боротьби з патогенними бактеріями і грибами. Для розроблення потенційних протимікробних засобів авторами синтезовано нові похідні 1,2,4-триазол-3-тіону [23]. Блокуючі властивості синтезованих сполук оцінювали на різних грампозитивних і грамнегативних бактеріях, а також грибкових збудниках. Інгібуючий ефект, особливо проти грибів, спостерігали у всіх синтезованих сполук. Можливий механізм взаємодії синтетичних 1,2,4-триазолів із ферментом IYLY *Aspergillus fumigatus* досліджували методом молекулярного докінгу [23].

Іншим колективом науковців розроблено та синтезовано нову серію біс-1,2,3- та 1,2,4-триазолів із використанням метилсаліцилатів як потенційних протимікробних агентів [24]. Кінцеві сполуки піддавали скринінгу *in vitro* на окремих штамів *Staphylococcus aureus*, *Aspergillus niger* і *Saccharomyces cerevisiae*. Більшість синтезованих сполук виявляли високу протимікробну активність (МК 3,9 мкг/мл) і помірну протигрибкову дію – зона гальмування (ZOI) 1,5–8,2 мм. Молекулярний докінг-аналіз також продемонстрував перспективність зазначених сполук як типових протимікробних агентів. У роботі [25] представлено синтез та дослідження протигрибкової активності гібридів тіазоло[4,5-d]піримідинів із 1Н-1,2,4-триазолами. Оцінено розчинність та ліпофільність сполук та встановлено, що речовини з піперазиновим лінкером виявляли значну протигрибкову активність щодо ниткоподібних та дріжджових грибів. Автори іншої наукової роботи розробили серію нових похідних 1,4-пентадієн-3-ону, що містять 1,2,4-триазоловий фрагмент [26]. Доведено їхню ліпшу активність проти *Ralstonia solanacearum*, *Xanthomonas oryzae* pv, *Xanthomonas axonopodis* pv відносно еталонного препарату Бісмертіазолу. Оригінальні дослідження щодо вивчення антимікробних властивостей похідних 4-((5-(піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)метил)бензенаміну запропоновано науковцями [27]. Авторами іншої роботи аргументовано доведено ефективність гібридизації 1,2,4-триазолу з іншими антибактеріальними сполуками [28]. Подібна гібридизація демонструє ви-

сокий потенціал для розроблення нових ліків, здатних подолати резистентність до ліків, зменшити токсичність та поліпшити фармакокінетичні профілі.

Резистентність до β -лактамних антибіотиків у грамнегативних бактерій, що продукують метало- β -лактамази (MBL), є серйозною медичною загрозою, і існує надзвичайно нагальна потреба у розробленні клінічно корисних інгібіторів. Тому авторами [29–31] запропоновано оригінальний спосіб зв'язування 5-заміщеного-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіону з карбонільними сполуками. Таким чином отримано серію нових інгібіторів MBL широкого спектра дії. У роботі [30] проведено антибактеріальний скринінг методом дискової дифузії проти грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* і *Staphylococcus epidermidis*) і грамнегативні (кишкова паличка) штамів бактерій. Результати доводять помітну інгібуючу активність щодо грампозитивних штамів бактерій у дозі 250 мкг/мл і 500 мкг/мл. Окрім того, деякі сполуки виявились активними проти *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis* у дозі 500 мкг/мл.

Висновок

Аналіз сучасних джерел інформації за останні роки аргументовано та доказово доводить перспективність пошуку нових біологічно активних сполук у ряді похідних 1,2,4-триазолу. Систематизація інформації, яка має значення для подальшого обрання напряму наукових досліджень, чітко вказує на можливість використання як об'єктів дослідження саме 1,2,4-триазолів, які містять у своєму складі атом сульфуру. Подібне хімічне поєднання позитивно впливає на наявність протимікробної та протигрибкової активності у нових похідних 1,2,4-триазолу.

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та науковому журналу «Фармацевтичний журнал» за можливість працювати та публікувати результати досліджень.

Список використаної літератури

1. Ezabadi I. R., Camoutsis C., Zoumpoulakis P. et al. Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – V. 16, N 3. – P. 1150–1161. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.082>
2. Xu J., Cao Y., Zhang J. et al. Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – N 46. – P. 3142–3148. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.042>
3. Guzeldemirci N., Kucukbasmac O. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – N 45. – P. 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.09.024>
4. Chai X., Xu J., Cao Y. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1H1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – N 19. – P. 1811–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.048>
5. Aggarwal N., Kumar R., Dureja P., Khurana J. M. Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – V. 46, N 9. – P. 4089–4099. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.06.009>
6. Eswaran S., Vasudeva A., Shetty S. N. Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – N 44. – P. 4637–4647. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.06.031>
7. Bigdan O. A., Parchenko V. V., Kyrychko B. P. et al. Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats // Ukr. J. Ecology. – 2020. – V. 10, N 3. – P. 201–207. https://doi.org/10.15421/2020_155
8. Demirayaka S., Benkila K., Guvenb K. Synthesis and antimicrobial activities of some 3-arylamino-5-[2-(substituted-1-imidazolyl)ethyl]-1,2,4-triazole derivatives // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – N 35. – P. 1037–1040. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(00\)01178-8](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(00)01178-8)
9. Mange Y. J., Isloor A. M., Malladi S., Isloor S. Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives // Arabian J. Chem. – 2013. – V. 6, N 2. – P. 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.01.033>
10. Nasser S. A., Khalil M. Efficient synthesis, structure, and antimicrobial activity of some novel N- and S-b-Dglucosides of 5-pyridin-3-yl-1,2,4-triazoles // Carbohydrate Res. – 2006. – N 341. – P. 2187–2199. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2006.06.007>
11. Sztanke K., Tuzimski T., Rzymowska J. et al. Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – N 14. – P. 3635–3642. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.033>

12. He Q. Q., Liu C. M., Li K., Cao Y. B. Design, synthesis of novel antifungal triazole derivatives with high activities against *Aspergillus fumigatus* // *Chin. Chem. Lett.* – 2007. – N 18. – P. 421–423. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2007.02.011>
13. Chai X., Zhang J., Cao Y. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, N 6. – P. 1811–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.048>
14. Bayrak H., Demirbas A., Demirbas N., Karaoglu S. A. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – N 44. – P. 4362–4366. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.05.022>
15. Saadeh H. A., Mosleh I. M., Al-Bakri A. G., Mubarak M. S. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives // *Monatsh Chem.* – 2010. – N 141. – P. 471–478. <https://doi.org/10.1007/s00706-010-0281-9>
16. Kaplancikli Z. A., Turan-Zitouni G., Ozdemir A., Revial G. New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – N 43. – P. 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.019>
17. Kudari S. M., Mathapti V. V., Lagali K. V. Synthesis and antimicrobial activity of some heterocycles // *Indian J. Heterocyclic Chem.* – 1996. – N 5. – P. 203. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.12.009>
18. Shingare M. S., Tore S. N., Mane D. V. et al. Synthesis of dihydro-pyridinotriazoles // *Indian J. Heterocyclic Chem.* – 1995. – N 5. – P. 161. <https://doi.org/10.20546/ijcrar.2016.402.031>
19. Shaojie Wu, Wenhui Zhang, Le Qi et al. Investigation on 4-amino-5-substituent-1,2,4-triazole-3-thione Schiff bases as antifungal drug by characterization (spectroscopic, XRD), biological activities, molecular docking studies and electrostatic potential (ESP) // *J. Molecular Structure.* – 2019. – P. 171–182. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.013>
20. Merve Gokalp, Bülent Dede, Tahir Tilki, Çiğdem Karabacak Atay. Triazole based azo molecules as potential antibacterial agents: Synthesis, characterization, DFT, ADME and molecular docking studies // *J. Molecular Structure.* – 2020. – V 1212, N 15. – P. 128–140. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128140>
21. Vineetha Telma D'Souza, Janardhana Nayak, Desmond Edward D'Mello. Synthesis and characterization of biologically important quinoline incorporated triazole derivatives // *J. Molecular Structure.* – 2020. – V. 1212, N 15. – P. 128140. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129503>
22. Amin N. H., El-Saadi M. T., Ibrahim A. A., Abdel-Rahman H. M. Design, synthesis and mechanistic study of new 1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 111. – P. 104841. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104841>
23. Beyzaei H., Kudeyani M. G., Delarami H. S., Aryan R. Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones // *J. Molecular Structure.* – 2020. – V. 1215, N 5. – P. 128273. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128273>
24. Sampath Bitta, Akkiraju Anjini Gayatri, Muralidhar Reddy Puchakayala. 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. – V. 41, N 1. – P. 128004. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128004>
25. Blokhina S. V., Sharapova A. V., Ol'khovich M. V. Synthesis and antifungal activity of new hybrids thiazolo[4,5-d]pyrimidines with (1H-1,2,4)triazole // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2021. – V. 40, N 15. – P. 127944. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127944>
26. Mei Chen, Yihui Wang, Shijun Su, Ying Chen. Synthesis and biological evaluation of 1,4-pentadien-3-one derivatives containing 1,2,4-triazole // *J. Saudi Chemical Society.* – 2020. – V. 24, N 10. – P. 765–776. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2020.08.005>
27. Dewangan D., Vaishnav Y., Mishra A. Synthesis, molecular docking, and biological evaluation of Schiff base hybrids of 1,2,4-triazole-pyridine as dihydrofolate reductase inhibitors // *Current Res. Pharmacol. Drug Discovery.* – 2021. – V. 2. – P. 100024. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100024>
28. Feng Gao, Tengfei Wang, Jiaqi Xiao. Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 173, N 1. – P. 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
29. Gavara L., Seville L., De Luca F. 4-Amino-1,2,4-triazole-3-thione-derived Schiff bases as metallo-lactamase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 208, N 15. – P. 112720. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112720>
30. Gavara L., Legru A., Verdirosa F. 4-Alkyl-1,2,4-triazole-3-thione analogues as metallo-β-lactamase inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 113. – P. 105024. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105024>
31. Md. Mahadi Hasan, Habib Md. Ahsan, Prianka Saha. Antioxidant, antibacterial and electrochemical activity of (E)-N-(4 (dimethylamino) benzylidene)-4H-1,2,4-triazol-4-amine ligand and its transition metal complexes // *Results in Chemistry.* – 2021. – V. 3. – R. 100115. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100115>
32. Бігдан О. А., Парченко В. В. Фізико-хімічні властивості S-похідних 5-(3-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу // *Актуал. Питання фармац. мед. науки та практики.* – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 135–140. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103517>
33. Бігдан О. А. Протимікробна та протигрибкова активність нових фторфенілвмісних 1,2,4-тріазолів // *Фармац. журн.* – 2021. – Т. 76, № 2. – С. 87–93. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09>
34. Мартинишин В. П. Фармако-токсикологічна оцінка та лікувальна ефективність препарату на основі S-похідної 1,2,4-тріазолу за дерматомікозів у собак / *Дис. ... д-ра філософії.* – Львів, 2020. – 150 с.

References

1. *Ezabadi I. R., Camoutsis C., Zoumpoulakis P. et al.* Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16, N 3. – P. 1150–1161. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.082>
2. *Xu J., Cao Y., Zhang J. et al.* Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – N 46. – P. 3142–3148. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.02.042>
3. *Guzeldemirci N., Kucukbasmac O.* Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – N 45. – P. 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.09.024>
4. *Chai X., Xu J., Cao Y. et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1H1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – N 19. – P. 1811–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.048>
5. *Aggarwal N., Kumar R., Dureja P., Khurana J. M.* Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, N 9. – P. 4089–4099. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.06.009>
6. *Eswaran S., Vasudeva A., Shetty S. N.* Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – N 44. – P. 4637–4647. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.06.031>
7. *Bigdan O. A., Parchenko V. V., Kyrzychko B. P. et al.* Test of antimicrobial activity of morpholine 2-(5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats // *Ukr. J. Ecology.* – 2020. – V. 10, N 3. – P. 201–207. https://doi.org/10.15421/2020_155
8. *Demirayaka S., Benklia K., Guvenb K.* Synthesis and antimicrobial activities of some 3-aryl amino-5-[2-(substituted-1-imidazolyl)ethyl]-1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2000. – N 35. – P. 1037–1040. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(00\)01178-8](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(00)01178-8)
9. *Mange Y. J., Isloor A. M., Malladi S., Isloor S.* Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives // *Arabian J. Chem.* – 2013. – V. 6, N 2. – P. 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.01.033>
10. *Nasser S. A., Khalil M.* Efficient synthesis, structure, and antimicrobial activity of some novel N- and S-b-Dglucosides of 5-pyridin-3-yl-1,2,4-triazoles // *Carbohydrate Res.* – 2006. – N 341. – P. 2187–2199. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2006.06.007>
11. *Sztanke K., Tuzimski T., Rzymowska J. et al.* Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – N 14. – P. 3635–3642. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.033>
12. *He Q. Q., Liu C. M., Li K., Cao Y. B.* Design, synthesis of novel antifungal triazole derivatives with high activities against *Aspergillus fumigatus* // *Chin. Chem. Lett.* – 2007. – N 18. – P. 421–423. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2007.02.011>
13. *Chai X., Zhang J., Cao Y. et al.* Design, synthesis, and biological evaluation of novel 1-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-substituted benzylamino-2-propanols // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19, N 6. – P. 1811–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.048>
14. *Bayrak H., Demirbas A., Demirbas N., Karaoglu S. A.* Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – N 44. – P. 4362–4366. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.05.022>
15. *Saadeh H. A., Mosleh I. M., Al-Bakri A. G., Mubarak M. S.* Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives // *Monatsh Chem.* – 2010. – N 141. – P. 471–478. <https://doi.org/10.1007/s00706-010-0281-9>
16. *Kaplancikli Z. A., Turan-Zitouni G., Ozdemir A., Revial G.* New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – N 43. – P. 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.019>
17. *Kudari S. M., Mathapati V. V., Lagali K. V.* Synthesis and antimicrobial activity of some heterocycles // *Indian J. Heterocyclic Chem.* – 1996. – N 5. – P. 203. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.12.009>
18. *Shingare M. S., Tore S. N., Mane D. V. et al.* Synthesis of dihydro-pyridinotriazoles // *Indian J. Heterocyclic Chem.* – 1995. – N 5. – P. 161. <https://doi.org/10.20546/ijer.2016.402.031>
19. *Shaojie Wu, Wenhui Zhang, Le Qi et al.* Investigation on 4-amino-5-substituent-1,2,4-triazole-3-thione Schiff bases as antifungal drug by characterization (spectroscopic, XRD), biological activities, molecular docking studies and electrostatic potential (ESP) // *J. Molecular Structure.* – 2019. – P. 171–182. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.013>
20. *Merve Gokalp, Bilent Dede, Tahir Tilki, Çigdem Karabacak Atay.* Triazole based azo molecules as potential antibacterial agents: Synthesis, characterization, DFT, ADME and molecular docking studies // *J. Molecular Structure.* – 2020. – V. 1212, N 15. – P. 128–140. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128140>
21. *Vineetha Telma D'Souza, Janardhana Nayak, Desmond Edward D'Mello.* Synthesis and characterization of biologically important quinoline incorporated triazole derivatives // *J. Molecular Structure.* – 2020. – V. 1212, N 15. – P. 128140. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129503>
22. *Amin N. H., El-Saadi M. T., Ibrahim A. A., Abdel-Rahman H. M.* Design, synthesis and mechanistic study of new 1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 111. – P. 104841. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104841>

23. *Beyzaei H., Kudeyani M. G., Delarami H. S., Aryan R.* Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation, and molecular docking study of 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thiones // *J. Molecular Structure*. – 2020. – V. 1215, N 5. – P. 128273. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128273>
24. *Sampath Bitla, Akkiraju Anjini Gayatri, Muralidhar Reddy Puchakayala.* 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. – V. 41, N 1. – P. 128004. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128004>
25. *Blokhina S. V., Sharapova A. V., Ol'khovich M. V.* Synthesis and antifungal activity of new hybrids thiazolo[4,5-d]pyrimidines with (1H-1,2,4)triazole // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2021. – V. 40, N 15. – P. 127944. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127944>
26. *Mei Chen, Yihui Wang, Shijun Su, Ying Chen.* Synthesis and biological evaluation of 1,4-pentadien-3-one derivatives containing 1,2,4-triazole // *J. Saudi Chemical Society*. – 2020. – V. 24, N 10. – P. 765–776. <https://doi.org/10.1016/j.jsccs.2020.08.005>
27. *Dewangan D., Vaishnav Y., Mishra A.* Synthesis, molecular docking, and biological evaluation of Schiff base hybrids of 1,2,4-triazole-pyridine as dihydrofolate reductase inhibitors // *Current Res. Pharmacol. Drug Discovery*. – 2021. – V. 2. – P. 100024. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100024>
28. *Feng Gao, Tengfei Wang, Jiaqi Xiao.* Antibacterial activity study of 1,2,4-triazole derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 173, N 1. – P. 274–281. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.043>
29. *Gavara L., Seville L., De Luca F.* 4-Amino-1,2,4-triazole-3-thione-derived Schiff bases as metallo-β-lactamase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 208, N 15. – P. 112720. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112720>
30. *Gavara L., Legru A., Verdirosa F.* 4-Alkyl-1,2,4-triazole-3-thione analogues as metallo-β-lactamase inhibitors // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 113. – P. 105024. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105024>
31. *Md. Mahadi Hasan, Habib Md. Ahsan, Prianka Saha.* Antioxidant, antibacterial and electrochemical activity of (E)-N-(4 (dimethylamino) benzylidene)-4H-1,2,4-triazol-4-amine ligand and its transition metal complexes // *Results in Chemistry*. – 2021. – V. 3. – R. 100115. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100115>
32. *Bihdan O. A., Parchenko V. V.* Fyzyko-khimichni vlastyivosti S-pokhidnykh 5-(3-ftorfenil)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tiolu // *Aktual. pytannya farmats. med. nauky ta praktyky*. – 2017. – T. 10, № 2. – S. 135–140. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.10351>
33. *Bihdan O. A.* Protymikrobnna ta protyhrybkova aktyvnyist' novykh ftorfenilvmisnykh 1,2,4-triazoliv // *Farmats. zhurn.* – 2021. – T. 76, № 2. – S. 87–93. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09>
34. *Martynyshyn V. P.* Farmako-toksykologichna otsinka ta likuval'na efektyvnyist' preparatu naosnovi S-pokhidnoyi 1,2,4-triazolu za dermatomikoziv u sobak // *Dys. ... d-ra filosofiyi*. – L'viv, 2020. – 150 s.

Надійшла до редакції 1 червня 2022 р.
Прийнято до друку 15 червня 2022 р.

М. В. Оглобліна¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>),
І. В. Бушуєва² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
В. В. Парченко² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>)

¹ Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв
² Запорізький державний медичний університет

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ВИВЧЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ

Ключові слова: органічні сполуки, 1,2,4-триазол, властивості похідних, протимікробна активність, протигрибкова активність

А Н О Т А Ц І Я

1,2,4-Триазол та його похідні є перспективним класом органічних сполук. Протягом тривалого часу вони залишаються у центрі уваги завдяки низці унікальних властивостей: високій здатності до хімічних перетворень, наявності різних видів біологічної активності та, безумовно, незначній токсичності. Також певна кількість похідних 1,2,4-триазолу на сьогодні добре вивчено і впроваджено в різні сфери життєдіяльності людини як ефективні лікарські препарати, різні засоби захисту рослин (стимулятори росту, фунгіциди, гербіциди), антикорозійні матеріали, пластифікатори пластмас тощо.

Метою роботи стали аналіз та систематизація нових даних стосовно протимікробної та протигрибкової активності похідних 1,2,4-триазолу та обрання за результатами аналізу перспективного напряму наукових досліджень на підставі накопичення за останні роки великого масиву інформації щодо властивостей нових похідних 1,2,4-триазолу.

Аналіз сучасних джерел інформації за останні роки аргументовано та доказово доводить перспективність пошуку нових біологічно активних сполук у ряді похідних 1,2,4-триазолу. Отримана інформація чітко вказує на можливість використання як об'єктів дослідження саме 1,2,4-триазолів, які містять в своєму складі атом сульфуру.

1,2,4-Триазол є одним із найвідоміших класів біологічно активних сполук, який має широкий спектр біологічної дії. Для похідних 1,2,4-триазолу характерна наявність антибактеріальної, протигрибкової, гіпоглікемічної, антигіпертензивної, знеболювальної, протизапальної, протипухлинної, противірусної активності. Тенденції створення нових ефективних ліків на основі похідних 1,2,4-триазолу зростають.

Деякі з ліків є похідними 1,2,4-триазолу: рибавірін (протівірусний засіб), ризатриптан (селективний агоніст 5HT₁-рецепторів серотоніну), алпразолам (анксіолітичний засіб), флуконазол та ітраконазол (протигрибкові препарати). Похідні цієї сполуки добре зарекомендували себе і в ветеринарній медицині. Такі препарати як Авесстим, Трифузол, Трифузол-нео є імуностимуляторами і їх у різних лікарських формах (1%-й, 2%-й розчини, супозиторії) застосовують як у ветеринарних господарствах, у приватному тваринницькому секторі, так і для домашніх улюбленців.

Ці факти є найкращим прикладом для розуміння перспективності пошуку нових молекул серед похідних 1,2,4-триазолу.

M. V. Ogloblina ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>),

I. V. Bushueva ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),

V. V. Parchenko ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>)

¹ *Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv*

² *Zaporizhzhia State Medical University*

MODERN APPROACHES TO THE STUDY OF ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOLE

Key words: organic compounds, 1,2,4-triazole, properties of derivatives, antimicrobial activity, antifungal activity

ABSTRACT

1,2,4-Triazole and its derivatives are a promising class of organic compounds. For a long time, they remain in the spotlight due to a number of unique properties: high ability to chemical transformations, the presence of various types of biological activity and, of course, low toxicity. Also, a number of 1,2,4-triazole derivatives are currently well studied and implemented in various spheres of human life as effective drugs, various plant protection products (growth stimulants, fungicides, herbicides), anti-corrosion materials, plasticizers, etc.

The aim of the work was to analyze and systematize new data on antimicrobial and antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives and to select a promising area of research based on the accumulation of a large amount of information on the properties of new 1,2,4-triazole derivatives.

The analysis of modern sources of information in recent years argues and proves the prospects for finding new biologically active compounds in a number of 1,2,4-triazole derivatives. The information obtained clearly indicates the possibility of using 1,2,4-triazoles, which contain a Sulfur atom, as objects of study.

1,2,4-Triazole is one of the most well-known classes of biologically active compounds, which has a wide range of biological action. Derivatives of 1,2,4-triazole are characterized by the presence of antibacterial, antifungal, hypoglycemic, antihypertensive, analgesic, anti-inflammatory, antitumor, antiviral activities. The trend of creating new effective drugs based on 1,2,4-triazole derivatives is growing.

Some of the drugs are 1,2,4-triazole derivatives: ribavirin (an antiviral agent), risatriptan (a selective 5HT₁ serotonin receptor agonist), alprazolam (an anxiolytic agent), fluconazole, and itraconazole (antifungal drugs). Derivatives of this compound have proven themselves well in veterinary medicine. Drugs such as Avesstim, Trifuzol, Trifuzol-neo are immunostimulants and in various dosage forms (1%, 2% solutions, suppositories) are used in veterinary farms, in the private livestock sector and for pets.

These facts are the best example for understanding the prospects of finding new molecules among 1,2,4-triazole derivatives.

Електронна адреса для листування з авторами: valery999@ukr.net

(Бушуєва І. В.)