

**СИНТЕЗ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ В РЯДУ НОВИХ S-ПОХІДНИХ (1,2,4-ТРИАЗОЛ-3(2H)-ІЛ)МЕТИЛ)ТІОПІРИМІДИНІВ****Карпенко Ю.В.<sup>1</sup>, Панасенко О.І.<sup>1</sup>, Сирота П.С.<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна<sup>2</sup> Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

**Вступ.** Актуальність дослідження похідних 1,2,4-триазолу з піримідиновим фрагментом обумовлена синтезом потенційних антибактеріальних лікарських препаратів широкого спектру дії, низькомолекулярних індукторів інтерферону та протипухлинних агентів, пошуком молекулярних дескрипторів їх структури, важливих для встановлення закономірностей «структура – біологічна активність».

**Мета роботи** – комп'ютерний пошук антибактеріальної дії нових гібридів 1,2,4-триазол-3(2H)-тіолів з піримідиновим фрагментом щодо 4 тест-культур, встановити залежність «структура-дія».

**Матеріали та методи.** Для дослідження сполук використано сучасний комплекс фізико-хімічних методів дослідження. Для поглибленого вивчення антибактеріальної дії похідних гібридів 1,2,4-триазол-3(2H)-тіолу з піримідиновим фрагментом відібрали 3 тест-культури музейних штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій.

**Результати.** Похідні гібридів 1,2,4-триазол-3(2H)-тіолу з піримідиновим фрагментом показали високу антибактеріальну активність, щодо грамнегативних мікроорганізмів (*E. coli*, *Ps. aeruginosa*). Отримані експериментальні результати дозволили встановити не тільки роль основних структурних особливостей сполук у прояві антимікробних властивостей. Значною антибактеріальною активністю відрізняються 2-(((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)тіо)піримідин, який блокує ріст *E. coli* 125 мкг/мл і *S. aureus* за 125 мкг/мл відповідно. Також варто відзначити похідні 1,2,4-триазолу, що є активними проти *E. coli* та *S. aureus*.

**Висновки.** За допомогою реакції гетероциклізації проміжного карботіоаміду отримано нові гібриди 1,2,4-триазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів. Для зниження показників гострої токсичності та підвищення їх біологічної активності синтезовано S-похідні цього ряду. Алкільне угруповування у вигляді децилу в структурі синтезованих сполук призводить до посилення антибактеріальної активності. Введення алкільного залишку та його збільшення карбонового ланцюга до деканового незначно збільшує антибактеріальну активність.

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол, піримідин, антибактеріальна активність, *E. coli*, *S. aureus*.

**Вступ.** Ядро 1,2,4-триазолу є дуже цікавим азольним гетероциклом, і сполуки його хімічного перетворення знаходять різні біологічні, фармацевтичні та клінічні застосування.

На сучасному етапі розвитку органічної хімії розроблено багато основних синтетичних підходів до синтезу 1,2,4-триазолу [1, 2], який виявляє високу антибактеріальну [3], фунгіцидну [4] активність. На сьогоднішній день відомо, що модифікація азольних гетероциклів призводить до підвищення ефективності та зниження токсичності.

Похідні 1,2,4-триазолу широко відомі як антибактеріальні, фунгіцидні та протипротозойні препарати, тому цікаво відібрати та проаналізувати сполуки з високою антибактеріальною активністю.

Відомо, що найбільш біологічно активними є ті сполуки, розміри молекул яких забезпечують їм оптимальну біодоступність. У цьому плані найбільш перспективними є солі

та складні етери. Солі - завдяки особливостям їх фармакокінетики (добра дисоціація, швидке всмоктування), а складні етери з низькомолекулярними спиртовими залишками - завдяки відносно міцному складноестерному зв'язку і хорошій проникності в клітину.

Актуальність вивчення похідних 1,2,4-триазолу з піримідиновим фрагментом зумовлена синтезом потенційних антибактеріальних препаратів широкого спектру дії, низькомолекулярних індукторів інтерферону та протипухлинних засобів, пошуком молекулярних дескрипторів їх структури, важливих для встановлення закономірностей «структура – біологічна активність».

Таким чином, **метою** нашої роботи є синтез та пошук антибактеріальної дії нових гібридів 1,2,4-триазол-3(2H)-тіолів з піримідиновим фрагментом по відношенню до

З тест-культур, встановлення залежності «структури-дія».

#### Матеріали і методи дослідження.

Спектри  $^1\text{H}$  записували на спектрометрі Bruker AC-400 (400 МГц відповідно) в  $\text{DMCO-d}_6$ , внутрішній стандарт – ТМС. РХ-МС реєстрували на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC System та за допомогою діодно-матричного детектора з протонною іонізацією. Елементний аналіз (C, H, N, S) проводиться на кубі ELEMENTAR vario EL (стандарт – сульфаніламід). Температури плавлення визначаються капілярним методом в «Stanford Research Systems Melting Point Apparatus 100» (SRS, США). Використані реагенти були придбані у Sigma-Aldrich (Merck).

Сполуки **1.1**, **1.2**, **1.3** синтезовано за відомою методикою [6, 7] з константами, що відповідають літературним даним.

#### **N-methyl-2-(2-(pyrimidin-2-ylthio)acetyl)hydrazine-1-carbothioamide (1.4).**

Yield 92 %, yellow powder, Mp 278 °C (DMF).  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 2,93 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,86 (s, 2H), 7,21 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,54 (m, 1H), 8,56 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 9,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H). Mass spectrum, m/z ( $I_{\text{rel}}$ , %) 258 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 37,31; H 4,33; N 27,20; S 24,95.  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}_2$ . Calculated, %: C 37,34; H 4,31; N 27,22; S 24,92.

#### **Одержання 4-метил-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу 1.5 (загальна методика).**

Суміш 0,01 моль 2-(піримідин-2-ілтіо)ацетогідразиду, 0,01 моль гідроксиду натрію і 50 мл води очищеної кип'ятять 2 год, після повного охолодження додають 2 мл етанової кислоти концентрованої. додають до фільтрату. Отриманий осад фільтрують, промивають очищеною водою. Для аналізу його очищали перекристалізацією з ДМФА. Світло-жовтий порошок, розчинний у водних розчинах лугів, ДМФ і 1,4-діоксану.

#### **4-methyl-5-((pyrimidin-2-ylthio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol (1.5).**

Yield 72 %, light yellow powder, Mp 266 °C (DMF).  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 3,55 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 7,19 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 12,83 (s, 1H). Mass spectrum, m/z ( $I_{\text{rel}}$ , %) 240 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 40,11; H 3,82; N 29,35; S 26,71.  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5\text{S}_2$ . Calculated, %: C 40,15; H 3,79; N 29,26; S 26,79.

#### **Одержання S-алкілпохідних 4-метил-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів 1,6-1,15 (загальна**

**методика).** Суміш 0,005 моль 4-метил-5-((піримідин-2-ілтіо)метил)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу і 0,005 моль гідроксиду натрію розчиняють у 50 мл пропан-2-ол, додайте 0,005 моль галогеналкану (йодметан, бромоетан, 1-бромпропан, 1-бромобутан, 1-бромопентан, 1-бромгексан, 1-бромгептан, 1-бромоктан, 1-бромононан, 1-бромодекан). Нагрівають 2 год, охолоджують, відфільтровують осад, промивають очищеною водою. Для аналізу кристалізують з метанолу. Кристалічні речовини (1,6-1,15) жовтого або коричневого кольору, нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках.

#### **2-(((4-methyl-5-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine (1.6).**

Yield 86 %, yellow powder, Mp 251 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 2,71 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 7,5 Hz, 2H). Mass spectrum, m/z ( $I_{\text{rel}}$ , %) 254 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 42,63; H 4,29; N 27,67; S 25,38.  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{S}_2$ . Calculated, %: C 42,67; H 4,38; N 27,64; S 25,31.

#### **2-(((5-(ethylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine (1.7).**

Yield 93 %, yellow powder, Mp 246 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 1,39 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 3,16 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 7,5 Hz, 2H). Mass spectrum, m/z ( $I_{\text{rel}}$ , %) 268 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 44,87; H 4,98; N 26,17; S 24,05.  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S}_2$ . Calculated, %: C 44,92; H 4,90; N 26,19; S 23,98.

#### **2-(((4-methyl-5-(propylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine (1.8).**

Yield 82 %, yellow powder, Mp 245 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 1,05 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,72 – 1,76 (m, 2H), 3,13 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H). Mass spectrum, m/z ( $I_{\text{rel}}$ , %) 282 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 46,91; H 5,41; N 24,82; S 22,81.  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}_2$ . Calculated, %: C 46,95; H 5,37; N 24,89; S 22,79.

#### **2-(((5-(butylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine (1.9).**

Yield 91 %, yellow powder, Mp 241 °C (MeOH).  $^1\text{H}$  NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 1,36 – 1,50 (m, 2H), 1,64 – 1,76 (m, 2H), 3,10 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H). Mass spectrum, m/z ( $I_{\text{rel}}$ , %) 296 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 48,81; H 5,78; N 23,76; S 21,65.  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}_2$ . Calculated, %: C 48,79; H 5,80; N 23,71; S 21,70.

#### **2-(((4-methyl-5-(pentylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine (1.10).**

Yield 94 %, yellow powder, Mp 238 °C (MeOH).  $^1\text{H}$

NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 0,83 – 0,94 (m, 3H), 1,29 – 1,39 (m, 1H), 1,34 – 1,45 (m, 3H), 1,67 – 1,78 (m, 2H), 3,18 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7,5 Hz, 2H). Mass spectrum, m/z ( $I_{rel}$ , %) 310 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 50,43; H 6,14; N 22,69; S 20,76. C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Calculated, %: C 50,46; H 6,19; N 22,63; S 20,72.

**2-(((5-(hexylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine (1.11).** Yield 88 %, yellow powder, Mp 237 °C (MeOH). <sup>1</sup>H NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 0,84 – 0,95 (m, 3H), 1,24 – 1,36 (m, 6H), 1,65 – 1,76 (m, 2H), 3,15 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 7,21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7.5 Hz, 2H). Mass spectrum, m/z ( $I_{rel}$ , %) 254 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 51,95; H 6,58; N 21,66; S 19,80. C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Calculated, %: C 51,98; H 6,54; N 21,65; S 19,82.

**2-(((5-(heptylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine (1.12).** Yield 78 %, yellow powder, Mp 232 °C (MeOH). <sup>1</sup>H NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 0,84 – 0,95 (m, 3H), 1,23 – 1,38 (m, 8H), 1,65 – 1,76 (m, 2H), 3,16 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7.5 Hz, 2H). Mass spectrum, m/z ( $I_{rel}$ , %) 338 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 53,46; H 6,82; N 20,81; S 18,91. C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Calculated, %: C 53,38; H 6,87; N 20,75; S 19,00.

**2-(((4-methyl-5-(octylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine (1.13).** Yield 82 %, light brown powder, Mp 228 °C (MeOH). <sup>1</sup>H NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 0,83 – 0,96 (m, 3H), 1,21 – 1,46 (m, 10H), 1,65 – 1,76 (m, 2H), 3,16 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7.5 Hz, 2H). Mass spectrum, m/z ( $I_{rel}$ , %) 352 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 54,73; H 7,12; N 19,97; S 18,18. C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Calculated, %: C 54,67; H 7,17; N 19,92; S 18,24.

**2-(((4-methyl-5-(nonylthio)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine (1.14).** Yield 91 %, light brown powder, Mp 227 °C (MeOH). <sup>1</sup>H NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 0,83 – 0,96 (m, 3H), 1,20 – 1,46 (m, 12H), 1,65 – 1,76 (m, 2H), 3,14 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 7,20 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7.5 Hz, 2H). Mass spectrum, m/z ( $I_{rel}$ , %) 366 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 55,91; H 7,40; N 19,11; S 17,59. C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Calculated, %: C 55,86; H 7,45; N 19,16; S 17,54.

**2-(((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine (1.15).** Yield 91 %, brown powder, Mp 225 °C (MeOH). <sup>1</sup>H NMR spectrum,  $\delta$ , ppm. (J, Hz): 0,84 – 0,95 (m, 3H), 1,20 – 1,32 (m, 10H), 1,28 – 1,40 (m, 2H), 1,35 – 1,47 (m, 2H), 1,70 – 1,74 (m, 2H), 3,14 (t, J = 7.1 Hz,

2H), 3,67 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 7,18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 7.5 Hz, 2H). Mass spectrum, m/z ( $I_{rel}$ , %) 380 [M+H]<sup>+</sup> (100). Found, %: C 56,92; H 7,74; N 18,52; S 16,82. C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>S<sub>2</sub>. Calculated, %: C 56,96; H 7,70; N 18,45; S 16,89.

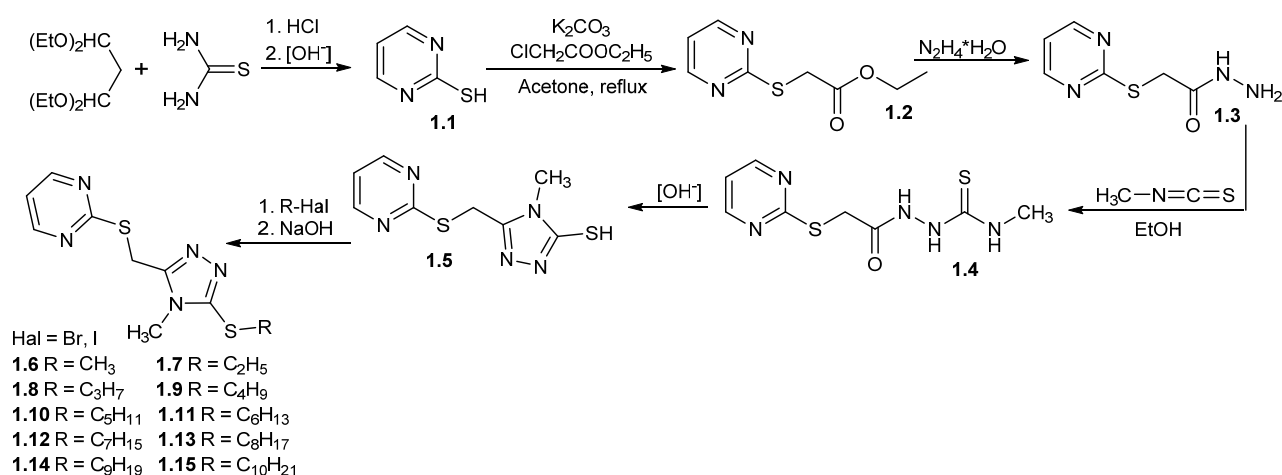
*Дослідження антибактеріальної активності.* Спочатку проводилися дослідження сполук при концентрації 500 мкг в 1 мл поживного середовища (Середовище поживне сухе, ТУ У 20.5-24367290-015:2012). Далі, якщо сполуки проявляли антимікробну активність, виконувалися дослідження при наступних двократних розведеннях речовини (250 мкг, 125 мкг і т.д.).

Дослідження проводилися на 4-х штаммах бактерій, з яких 1 культура були грампозитивними (*Staphylococcus aureus*), а інші 2 – грамнегативними (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*). Усі варіанти досліду обов'язково робили в трьох повторюваннях.

Мікробне навантаження готувалося відповідно до оптичного стандарту мутності та складало 500 тис. мікробних тіл в 1 мл завісі добової культури бактерій. Щільність суспензії бактеріальної культури становила 10<sup>6</sup> кл/мл. Всі операції проводили в стерильних умовах, зі стерильним посудом, з дотриманням вимог проведення мікробіологічного досліду. Після засіву пробірки ставили в термостат при температурі 37 °C на 18-24 години. Облік результатів проводили двічі (через 24 та 48 годин) [8].

Оцінку результатів здійснювали в залежності від інтенсивності пригнічування росту тієї чи іншої культури бактерій речовиною з максимальною концентрацією 500 мкг/мл в поживному середовищі. Як еталон порівняння використовували триметоприм.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Один із відомих методів синтезу 5-заміщених-1,2,4-триазол-3(2H)-тіонів полягає в синтезі проміжних карботіоамідів з наступною гетероциклізацією в лужному середовищі [9, 10]. Тому попередньо отриманий гідрозид **1.3** реагували з метилізотіоціанатом у середовищі етанолу з утворенням проміжного продукту карботіоаміду **1.4** і проводили подальшу циклізацію під дією водного розчину гідроксиду натрію протягом 2 годин при перемішуванні на магнітній мішалці. Отриманий розчин підкислювали крижаною оцтовою кислотою з випаданням в осад сполуки **1.5** (рис. 1).



**Рисунок 1.** Синтез молекулярних гібридів 1,2,4-тріазолу та піримідин-2-тіолу як потенційних поліфункціональних агентів із низькою токсичністю.

Алкілпохідні (**1.6-1.15**) отримано реакцією вихідного тіону **1.5** і відповідного галогеналкану в середовищі полярного розчинника -- етанолу з додаванням еквімолярної кількості натрій гідроксиду.

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H сполуки характеризуються синглетним сигналом протонів групи -S-CH<sub>2</sub> у піримідиновому кільці при 4,51 м.д., а у випадку ядра 1,2,4-тріазолу – проявляється синглетом при 3,16 м.д. Наявність цих піків підтверджує проходження

реакції алкілювання саме на атомі Сульфуру. Протонний сигнал тіолової групи зареєстровано в спектрі сполуки **1.5** при 12,83 м.д. у вигляді синглету. Усі S-похідні (1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів характеризуються сигналами 3 протонів піримідинового кільця при 7,21 та 8,59 м.д. у вигляді дублетів і триплети з характеристичною константою зв'язку для ароматичних кілець.

Таблиця 1

**Антибактеріальна активність S-похідних нових молекулярних гібридів 1,2,4-тріазолу та піримідин-2-тіолу**

Сполука	Результати досліджень протимікробної активності					
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	
	МІК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК мкг/мл
<b>1.5</b>	250	500	125	250	250	500
<b>1.6</b>	250	500	125	250	250	500
<b>1.7</b>	250	500	125	250	250	500
<b>1.8</b>	250	500	125	250	250	500
<b>1.9</b>	250	500	125	250	250	500
<b>1.10</b>	250	500	125	250	250	500
<b>1.11</b>	250	500	125	250	250	500
<b>1.12</b>	250	500	125	250	250	500
<b>1.14</b>	250	500	125	250	250	500
<b>1.15</b>	125	250	125	250	250	500

Як показано в табл. 1, більшість синтезованих сполук достатньо добре проявляють антибактеріальну активність за досліджуваних концентрацій.

Значною антибактеріальною активністю відрізняються 2-(((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)тіо)піримідин (**1.15**), який блокує ріст *E. coli* 125 мкг/мл і *S. aureus* за 125 мкг/мл відповідно. Також варто відзначити похідні 1,2,4-тріазолу (**1.6-1.14**), що є активними проти *E. coli* та *S. aureus*.

#### Висновки.

За допомогою реакції гетероциклізації проміжного карботіоаміду отримано нові гібриди 1,2,4-тріазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів. Для зниження показників гострої токсичності та підвищення їх біологічної активності синтезовано S-похідні цього ряду.

Алкільне утворення у вигляді децилу в структурі синтезованих сполук

призводить до посилення антибактеріальної активності.

Введення алкільного залишку та його збільшення карбонового ланцюга до деканового незначно збільшує антибактеріальну активність.

### References

1. Varynsky, B.O., Parchenko, V.V., Knysh, E.H., & Panasenko, O.Y. (2017). Development and validation method for determination of the active ingredient of the drug "a vesstym" in the poultry eggs / Qus yumurtalarında "a vesstim" preparatının feal inqrediyentinin teyinat üsulunun işlenmesi ve validasiyasi. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*. 17(2), 10-17.
2. Zazharskyi, V., Parchenko, M., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., & Zazharska N. (2020). Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiols. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 6(6), 50-58. DOI: 10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58.
3. Gao, F., Wang, T., Xiao, J., & Huang G. (2019). Antibacterial activity study of 1,2,4-triazolee derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 173, 274-281. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.04.043.
4. Emami, S., Ghobadi, E., Saednia, S., & Mahdih Hashemi S. (2019). Current advances of triazolee alcohols derived from fluconazole: Design, in vitro and in silico studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 170, 173-194. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.03.020.
5. Sushko, I., Novotarskyi, S., Körner, R., Pandey, A.K., Rupp, M. et al. (2011). Online chemical modeling environment (OCHEM): Web platform for data storage, model development and publishing of chemical information. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 25(6), 533-554. DOI: 10.1007/s10822-011-9440-2.

### Перспективи подальших досліджень.

Планується продовжити дослідження нових гібридів 1,2,4-триазол-3(2H)-іл)метил)тіопіримідинів з метою створення нових вітчизняних лікарських засобів для потреб гуманної медицини та ветеринарії.

6. Küçükgülzel, G., & Çikla-Süzgün, P. (2015). Recent advances bioactive 1,2,4-triazolee-3-thiones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 97(1), 830-870. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.033>.
7. Karpenko, Y.V., Panasenko, O.I., Kulish, S.M., & Domnich, A.V. (2023). Synthesis and acute toxicity of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl) thiopyrimidines. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*. 16(2), 158-164. Retrieved from: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.2.274586>.
8. Odds, F.C., Brown, A.J.P., & Gow, N.A.R. (2003). Antifungal agents: Mechanisms of action. *Trends in Microbiology*, 11(6), 272-279. DOI: 10.1016/s0966-842x(03)00117-3.
9. Kummari, L.K., Butler, M.S., Furlong, E., Blundell, R., Nouwens, A., Silva A. et al. (2018). Antifungal benzo[b]thiophene 1,1-dioxide IMPDH inhibitors exhibit pan-assay interference (PAINS) profiles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 26(20), 5408-5419. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.09.004.
10. Karpun, Y., Fedotov, S., Khilkovets, A., Karpenko, Y., Parchenko, V., Klochkova, Y. et al. (2023). An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia*, 70(1), 139-153. Retrieved from: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>.

## SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF A NUMBER OF NEW S-DERIVATIVES (1,2,4-TRIAZOL-3(2H)-YL)METHYL)THIOPYRIMIDINES

Y. V. Karpenko<sup>1</sup>, O. I. Panasenko<sup>1</sup>, P.S. Syrota <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporozhye, Ukraine

<sup>2</sup> Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

**Introduction.** The relevance of the study of 1,2,4-triazole derivatives with a pyrimidine fragment is due to the synthesis of available broad-spectrum antibacterial drugs, low-molecular-weight interferon inducers and antitumor agents, the search for molecular descriptors of their structure, which are important for establishing the "structure-biological activity" laws.

**The purpose of the work** is computer search of the antibacterial action of new hybrids of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiols with a pyrimidine fragment in relation to 4 test cultures, to establish the "structure-activity" relationship.

**Materials and methods.** A modern set of physico-chemical research methods was used to study the compounds. For an in-depth study of the antibacterial effect of hybrid derivatives of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol with a pyrimidine fragment, 3 test cultures of museum strains of gram-positive and gram-negative bacteria were selected.

**The results.** Derivatives of 1,2,4-triazole-3(2H)-thiol hybrids with a pyrimidine fragment showed high antibacterial activity against gram-negative microorganisms (*E. coli*, *Ps. aeruginosa*). The obtained experimental results made it possible to establish not only the role of the main structural features of compounds in the manifestation

of antimicrobial properties. Significant antibacterial activity is distinguished by 2-(((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)thio)pyrimidine, which blocks the growth of *E. coli* 125 µg/ml and *S. aureus* at 125 µg/ml, respectively. It is also worth noting the derivatives of 1,2,4-triazole, which are active against *E. coli* and *S. aureus*.

**Conclusions.** New hybrids of 1,2,4-triazol-3(2H-yl)methylthiopyrimidines were obtained using the heterocyclization reaction of the intermediate carbothioamide. S-derivatives of this series were synthesized to reduce acute toxicity indicators and increase their biological activity. Alkyl formation in the form of decyl activity in the structure of synthesized compounds enhances antibacterial. The introduction of an alkyl residue and its increase in the carbon chain to decane slightly increases the antibacterial activity.

**Key words:** 1,2,4-triazole, pyrimidine, antibacterial activity, *E. coli*, *S. aureus*.

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.*

#### **Відомості про авторів:**

**Карпенко Юрій Вікторович** <sup>A, B, C, D</sup> – кандидат хімічних наук, ст.викладач кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, <https://orcid.org/0000-0002-4390-9949>.

**Панасенко Олександр Іванович** <sup>A, B, C, F</sup> – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, <https://orcid.org/0000-0002-6102-3455>.

**Сирота Петро Савелійович** <sup>A, C, E</sup> – кандидат фармацевтичних наук, професор, професор кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, <https://orcid.org/0000-0001-9393-4053>.

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

#### **Information about the authors:**

**Karpenko Yuriy Viktorovich** <sup>A, B, C, D</sup> – candidate of chemical sciences, senior lecturer of the department of natural sciences for foreign students and toxicological chemistry, Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, <https://orcid.org/0000-0002-4390-9949>.

**Panasenko Oleksandr Ivanovich** <sup>A, B, C, F</sup> – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the department of natural sciences for foreign students and toxicological chemistry, Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhia, <https://orcid.org/0000-0002-6102-3455>.

**Syrota Petro Saveliiovych** <sup>A, C, E</sup> – PhD in Pharmacy, Professor, Professor of the Military Pharmacy Department of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, <https://orcid.org/0000-0001-9393-4053>.

*A – research concept and design; B – data collection; C – data analysis and interpretation; D – writing an article; E – article editing; F – final approval of the article*

*Адреса для листування: вул. Князів Острозьких 45/1, буд. 33, м. Київ 01015*

