

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ Т. 79, № 2

FARMATSEVTYCHNYI  
ZHURNAL

Науково-практичний  
рецензований журнал  
Виходить шість разів на рік  
ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

БЕРЕЗЕНЬ  
2024•Київ  
ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України»

## З М І С Т

## C O N T E N T

### ПОДІЇ, ФАКТИ

### EVENTS, FACTS

До 100-річчя від дня народження  
Конєва Федора Андрійовича  
(1924–2005)..... 3

On the occasion of the 100 years  
Anniversary birthday of the professor  
Konev F. A (1924–2005).....

### ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

### ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PHARMACY

Назаркіна В. М., Бабенко М. М.,  
Немченко А. С., Коба Т. М.  
Нормативно-правове регулювання  
та моніторинг закупівель лікарських  
засобів та медичних виробів в умовах  
воєнного стану..... 5

Nazarkina V. M., Babenko M. M.,  
Nemchenko A. S., Koba T. M.  
Regulatory and legal regulation and  
monitoring of procurement of medicines  
and medical devices under a state of  
martial law .....

Барчук О. З., Максимович Н. М.,  
Заліська О. М. Маркетингові  
дослідження українського фармацев-  
тичного ринку лікарських засобів при  
когнітивних порушеннях..... 21

Barchuk O. Z., Maksymovych N. M.,  
Zaliska O. M. Marketing research  
of the Ukrainian pharmaceutical  
market of medicines for cognitive  
impairment .....

### СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

### SYNTHESIS AND ANALYSIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Прутула Р. Л., Парченко В. В.,  
Бушуєва І. В. Трохимчук В. В.  
Протигрибкові властивості нових  
похідних 1,2,4-триазолу (огляд  
літератури)..... 33

Prytula R. L., Parchenko V. V.,  
Bushuieva I. V., Trokhymchuk V. V.  
Antifungal properties of new  
1,2,4-triazole derivatives (literature  
review) .....

Р. Л. ПРИТУЛА <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-6588-5688>), канд. фарм. наук, доцент,  
В. В. ПАРЧЕНКО <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>), д-р фарм. наук, проф.,  
І. В. БУШУЄВА <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,  
В. В. ТРОХИМЧУК <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>), д-р фарм. наук, проф.

<sup>1</sup> Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

<sup>2</sup> Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

<sup>3</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

## ПРОТИГРИБКОВІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол, протигрибкова активність, взаємозв'язок «будова—дія», біологічна дія, лікарські препарати

### АНОТАЦІЯ

В Україні існує цільова науково-технічна програма щодо розроблення технологій створення сучасних вітчизняних ліків. Одним із найперспективніших шляхів у цій програмі є розроблення і провадження лікарських препаратів для боротьби з різними мультирезистентними хворобами. Дослідження впливу біологічно активних речовин на структурні компоненти грибів зумовлює можливість пошуку нових високоефективних протигрибкових сполук.

Метою роботи стали аналіз та систематизація існуючих нових даних щодо протигрибкової активності в ряді похідних 1,2,4-триазолу та обрання за результатами комплексного аналізу джерел літератури перспективного напрямку подальших наукових досліджень.

Використано методи: інформаційного пошуку, синтетичний, аналітичний, бібліографічний, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали джерела літератури, які містять інформацію щодо протигрибкової активності в ряді похідних 1,2,4-триазолу.

Автори неодноразово стверджують, що значний протигрибковий потенціал демонструють похідні 1,2,4-триазолу із фрагментом 1,2,3-бензотриазин-4-ону щодо *Candida albicans* і *Cryptococcus neoformans*. Закордонні дослідники довели, що серія триазолвмісних ізоксазолових сполук має протигрибкову активність проти восьми патогенних для людини грибів. Іншим колективом науковців доведено високу протигрибкову активність піримідинпохідних 1,2,4-триазолу. Вітчизняними авторами встановлено, що саме моделювання 1,2,4-триазолу за рахунок введення атому сульфору та подальші перетворення за цим атомом призводять в багатьох випадках до появи у молекул антигрибкової активності. Науковцями Запорізького державного медико-фармацевтичного університету доведено високу протигрибкову активність деяких амінопохідних 1,2,4-триазолу.

Аналіз наукових публікацій, присвячених дослідженню протигрибкових властивостей похідних 1,2,4-триазолу, за останні роки доводить безперечну перспективу пошуку нових біологічно активних агентів серед заміщених 1,2,4-триазолу. Численні публікації вказують на те, що за останні роки з'явилися нові молекули в ряді похідних 1,2,4-триазолу, які мають протигрибкові властивостями. Авторами чітко та аргументовано доведено перспективність напрямку щодо створення нових оригінальних ліків для лікування різних грибових патологій.

R. L. PRYTULA <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-6588-5688>),  
V. V. PARCHENKO <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>),  
I. V. BUSHUIEVA <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),  
V. V. TROKHYMCHUK <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-9994-8931>)

<sup>1</sup> National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital», Kyiv

<sup>2</sup> Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

<sup>3</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

## ANTIFUNGAL PROPERTIES OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES (LITERATURE REVIEW)

**Key words:** 1,2,4-triazole, antifungal activity, «structure–activity» relationship, biological action, medicines

### ABSTRACT

In Ukraine, there is a targeted scientific and technical program for the development of technologies for the creation of modern domestic medicines. One of the most promising ways in this program is the development and implementation of drugs to combat various multi-resistant diseases. The study of the effect of biologically active substances on the structural components of mushrooms determines the possibility of finding new highly effective antifungal compounds.

The aim of the work was the analysis and systematization of existing new data on the antifungal activity of a number of 1,2,4-triazole derivatives and the selection, based on the results of a comprehensive analysis of literary sources, of promising directions for further scientific research.

Methods used: information search, synthetic, analytical, bibliographic, descriptive, generalization. The research materials were literary sources that contain information on the antifungal activity of a number of 1,2,4-triazole derivatives.

The authors repeatedly claim that 1,2,4-triazole derivatives with a 1,2,3-benzotriazin-4-one fragment show significant antifungal potential against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. Foreign researchers proved that a series of triazole-containing isoxazole compounds has antifungal activity against eight fungi pathogenic to humans. Another team of scientists proved the high antifungal activity of pyrimidine derivatives of 1,2,4-triazole. Domestic authors found that the modeling of 1,2,4-triazole due to the introduction of a Sulfur atom and subsequent transformations by this atom lead in many cases to the emergence of antifungal activity in molecules. Scientists of the Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University have proven the high antifungal activity of some amino derivatives of 1,2,4-triazole.

The analysis of scientific publications dedicated to the study of antifungal properties of 1,2,4-triazole derivatives in recent years proves the indisputable prospect of finding new biologically active agents among substituted 1,2,4-thiazoles. Numerous publications indicate that in recent years, new molecules have appeared in a number of 1,2,4-triazole derivatives that have antifungal properties. The authors clearly and argumentatively proved the perspective of the direction of creating new original drugs for the treatment of various fungal pathologies.

---

## Вступ

Досить актуальними в умовах розвитку сучасної медицини і фармації є дослідження щодо впровадження нових ефективних протигрибкових препаратів на фармацевтичний ринок України. На сьогодні проблема грибової патології залишається пріоритетною і знаходиться у центрі уваги науковців різних галузей знань. В Україні існує цільова науково-технічна програма щодо розроблення технологій створення сучасних вітчизняних ліків. Стратегічні пріоритетні напрями стосуються впровадження нових технологій та обладнання під час створення

оригінальних ліків. Одним із найперспективніших шляхів у цій програмі є розроблення і провадження лікарських препаратів для боротьби з різними мультирезистентними хворобами [1]. Тому не викликає жодних сумнівів намагання вітчизняних науковців постійно розробляти і проваджувати найперспективніші оригінальні сполуки для лікування грибкових патологій.

Дослідження впливу біологічно активних речовин на структурні компоненти грибів зумовлює можливість пошуку нових високоефективних протигрибкових сполук. Цьому є декілька причин. По-перше, поширення грибової резистентності – з кожним роком стає все більш поширеною поява грибів, стійких до антигрибкових препаратів. Вивчення протигрибкової активності нових сполук та встановлення актуальних стратегій щодо забезпечення ефективного лікування захворювань, спричинених відповідними штамми. По-друге, нестача нових протигрибкових засобів, які можна використовувати для боротьби з високорезистентними штамми. Це пов'язано з тим, що процес розроблення та впровадження нових препаратів є затратним і тривалим, а також із тим, що ринок антигрибкових препаратів не є привабливим для інвесторів. По-третє, ризик для громадського здоров'я – неконтрольоване поширення інфекцій та можливість появи епідемій та пандемій є серйозним ризиком для громадського здоров'я. Вивчення протигрибкової активності має велике значення для запобігання поширенню інфекцій та зниження ризику виникнення епідемій та пандемій. По-четверте, оптимізація лікування – вивчення антигрибкової активності має оптимізувати лікування відповідних інфекцій. Знання чутливості різних штамів грибів до препаратів дає змогу підібрати найбільш ефективне лікування та зменшити ризик розвитку ускладнень. Все це разом свідчить про важливість вивчення антигрибкової активності у сучасних умовах розвитку фармацевтичної науки.

Хімія гетероциклічних сполук дуже різноманітна. Природа походження цих речовин теж буває різна, деякі синтезуються у природних умовах, інші мають синтетичне походження. У повсякденному житті людини ці сполуки відіграють виключно важливу роль, торкаючись багатьох сфер її життєдіяльності. Досягнення сучасної органічної хімії доводять практично безмежні можливості щодо створення нових оригінальних молекул з унікальними властивостями [2]. Хімічна модифікація існуючих і добре відомих сполук створює сприятливі умови для отримання оригінальних молекул із цінними властивостями [3, 4]. Особливої уваги серед різноманіття органічних речовин заслуговують похідні 1,2,4-триазолу завдяки їхній біологічній активності, високій реакційній здатності, відносно низькій токсичності [4, 5]. Протягом багатьох років 1,2,4-триазолу приваблюють зацікавлених науковців різних напрямів досліджень, відіграючи дуже важливу роль на шляху впровадження нових біологічно активних молекул у практичну діяльність [6]. Добре відомо, що похідні 1,2,4-триазолу мають широкий спектр біологічних властивостей. Нашу увагу привернули похідні, які мають виключно протигрибкові властивості, тому що ця проблема, незважаючи на досить різні існуючі ліки, залишається актуальною та науково обґрунтованою. Протигрибкові препарати поділяють на фунгіцидні та фунгістатичні залежно від механізму

дії. Наявні на ринку України протигрибкові ліки переважно мають іноземне походження, а ті, що виробляє вітчизняна фармацевтична промисловість, містять у своєму складі активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) виключно іноземних виробників.

**Метою** роботи стали аналіз та систематизація існуючих нових даних щодо протигрибкової активності в ряді похідних 1,2,4-триазолу та обрання за результатами комплексного аналізу джерел літератури перспективного напрямку подальших наукових досліджень.

### Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано методи: інформаційного пошуку, синтетичний, аналітичний, бібліографічний, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали джерела літератури, які містять інформацію щодо протигрибкової активності в ряді похідних 1,2,4-триазолу.

### Результати дослідження та обговорення

Для оцінки протигрибкового потенціалу нових похідних 1,2,4-триазолу науковцями були виконані дослідження *in silico* щодо подібності до лікарських засобів та молекулярний докінг [7]. *In vitro* протигрибкову активність досліджували проти *Candida albicans* та *Aspergillus niger* методом дифузії. Встановлено, що деякі сполуки виявили найвищу активність у концентрації 100 мкг/мл (рис. 1).

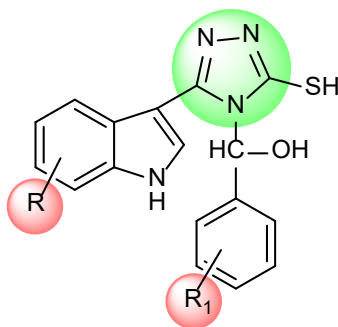


Рис. 1. Структурні формули деяких (R)-(3-(1H-індол-3-іл)-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-4-іл)(феніл)метанолів

Як стверджують автори [8], значний протигрибковий потенціал демонструють похідні 1,2,4-триазолу із фрагментом 1,2,3-бензотриазин-4-ону щодо *Candida albicans* і *Cryptococcus neoformans*. Значення мінімальної інгибуючої концентрації (МІК) знаходиться в межах від 0,0156 до 2,0 мкг/мл.

Колективом науковців досліджено фунгіцидну активність деяких гібридів тіазоло[4,5-d]піримідину з 1,2,4-триазолом [9]. Оцінка протигрибкової активності *in vitro* похідних 1,2,4-триазолу з алкілпіперазинілом демонструє схожість із препаратом порівняння. Інша робота присвячена дослідженню протигрибко-

вих властивостей сполук щодо патогенних видів *Candida in vitro* на основі пірролотриазинонового каркасу [10]. Деякі з цих сполук також продемонстрували активність *in vitro* щодо нитчастих грибів, включаючи *Aspergillus fumigatus*.

Хіе та ін. довели, що серія триазолвмісних ізоксазолових сполук має протигрибкову активність проти восьми патогенних для людини грибів [11]. Вони виявили високу інгібуючу активність щодо *Candida parasilosis* і *Candida albicans* зі значенням МІС 0,0313 мкг/мл. Цікаві дослідження щодо сполук із протигрибковими властивостями висвітлено у роботах [12, 13]. Автором встановлено низку речовин, які проявляють помірну протимікробну активність та досить високі показники протигрибкової дії. Щодо особливостей будови фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів, вони передбачали наявність високих показників протигрибкової дії у зазначених молекул [14].

Sadeghpour та ін. повідомляють про синтез нових похідних на основі флуконазолу, які містять фрагменти нітротриазолу та 2-(піперазин-1-іл)етанолу [15]. Fan та ін. досліджували протигрибкову активність хіназолінвмісних 1,2,4-триазолів проти шести фітопатогенних грибів [16]. Cheng та ін. наводять оцінку серії 4,5-дизаміщених 3-S-( $\beta$ -D-ацетилглікозил)-1,2,4-триазолів щодо їх протигрибкової дії [17]. Сполуки виявили активність у концентрації 50 мкг/мл. Sidhu та Kukreja повідомляють про синтез нових сполук на основі гібридизації 1,2,4-триазолів із фторованим бензотіазол-2-ілом [18]. Сполуки було протестовано на фунгіцидну активність проти *P. striiformis*, *D. oryzae*, *U. hordei* порівнюючи зі звичайними фунгіцидами. Сполуки, утворені за рахунок поєднання флуконазолу і 5-флуцитозину показали помірну протигрибкову активність (рис. 2). Гібрид, який містить фрагмент 3,4-дихлорбензолу, може інгібувати клінічно стійкий штам *C. albicans* зі значенням МІК 0,02 і 0,008 мМ відповідно [19].

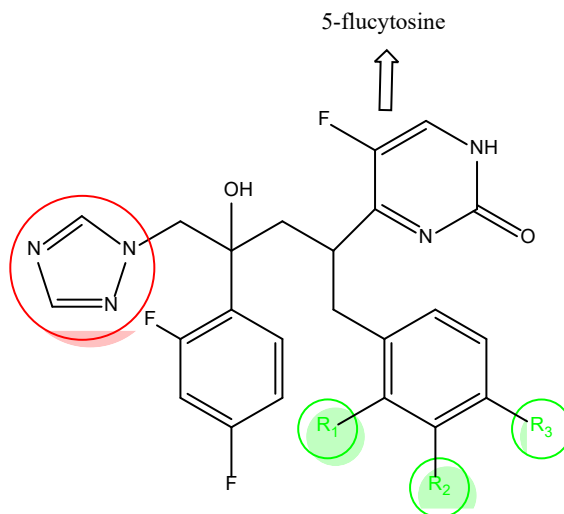


Рис. 2. Структурна формула нових гібридів на основі 5-флуцитозину і флуконазолу

Як зазначають автори, введення до структури похідних 1,2,4-триазолу електронегативних замісників у *para* та *ortho* положення бензольного кільця призводить до появи сполук із високою протигрибковою активністю (рис. 3) [20].

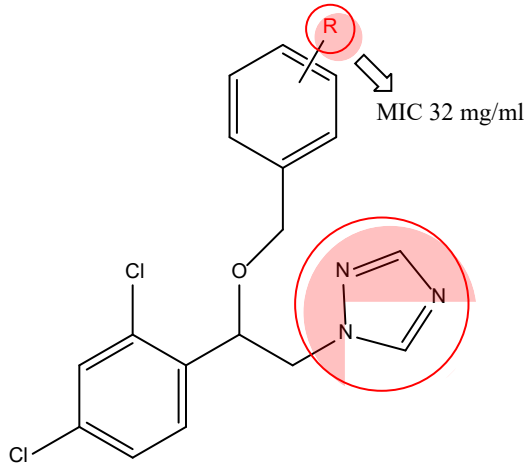


Рис. 3. Структурна формула деяких похідних 1,2,4-триазолу

До похідних 1,2,4-триазолу належить багато субстанцій різних протигрибкових препаратів [21, 22], структурні формули деяких із них наведено на рис. 4.

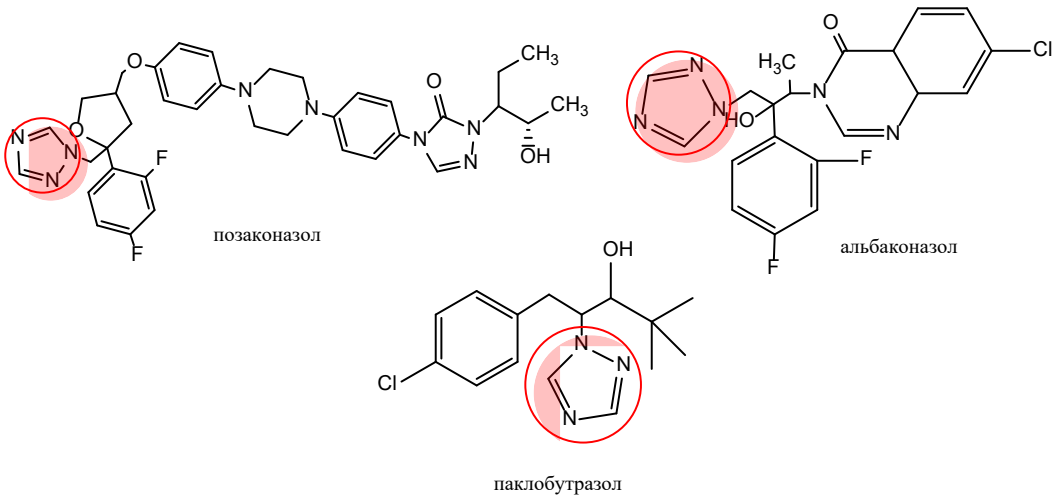


Рис. 4. Структурні формули деяких похідних 1,2,4-триазолу – активних фармацевтичних інгредієнтів протигрибкових ліків

Хімічне моделювання 1,2,4-триазолу, яке дає змогу додатково цілеспрямовано вводити до структури сполук різні фармакофорні замісники, суттєво «покрощує» властивості молекул щодо наявності протигрибкової активності [23, 24]. Ядро 1,2,4-триазолу та його похідні є важливим «каркасом» у відкритті нових сполук

із широким спектром протигрибкової дії [25]. Зумовлено це невеликими розмірами і достатньою стабільністю циклічної кільцевої структури 1,2,4-триазолу, де атоми нітрогену можуть діяти як донори водневих зв'язків і як акцептори в активному центрі, уможливаючи виконання різних хімічних перетворень [26].

Колективом науковців було синтезовано ряд біс-похідних 1,2,4-триазолу [4]. Доведено, що найвищий показник протигрибкової активності щодо *S. aureus* мають сполуки, де замісником у *meta*- і *para*-положенні ароматичного радикала є атоми бром та хлору (МІК  $3,9 \pm 0,05$  мкг/мл). Оригінальні дослідження щодо синтезу координаційних сполук пропонує колектив науковців [27]. Авторами було одержано ряд нових речовин, де в якості лігандів виступає 3-(3,5-диметил-1Н-піразол-1-іл)-1Н-1,2,4-триазол. Доведено значну протигрибкову активність зазначених сполук щодо *Fusarium oxysporum f. sp. albedinis*. Інший колектив науковців пропонує ряд нових сполук на основі дегідроабіетіл-1,2,4-триазолу для боротьби з грибовими захворюваннями рослин [28]. Оцінку протигрибкової активності робили *in vitro* з використанням деяких штамів *Valsa mali*, *Colletotrichum orbiculare*, *Fusarium graminearum*, *Sclerotinia sclerotiorum* та *Gaeumannomyces graminis*.

Інвазійні грибові інфекції (ГІ) стають основними інфекційними захворюваннями в усьому світі, а обмежена ефективність існуючих ліків призводить до значної захворюваності та смерті пацієнтів через відсутність ефективних протигрибкових препаратів і серйозну стійкість до ліків. Впроваджуючи нові біологічно активні сполуки, авторами досліджено вплив *in vitro* ряду похідних бензімідазол-1,2,4-триазолу на деякі штами грибів: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* та *C. Parapsilopsis* [29]. Синтезовані сполуки продемонстрували значний протигрибковий потенціал, особливо проти *C. glabrata*. Три сполуки показали найвищу протигрибкову активність зі значеннями МІК (0,97 мкг/мл) порівнюючи з вориконазолом і флуконазолом. Колективом науковців доведено високу протигрибкову активність піримідинпохідних 1,2,4-триазолу, сполуки виявились ефективними протигрибковими агентами проти антракнозу винограду, їх ефективність була вищою, ніж у флуконазолу (стандартний препарат) [30]. Оригінальний метод одержання 4-((5-децилтіо-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну пропонує колектив вітчизняних науковців [32]. 4-((5-децилтіо-4-метил-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін є активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) ветеринарного препарату «Ветмікодерм»<sup>®</sup> у вигляді лініменту, який застосовують як ефективний протигрибковий засіб для лікування мікроспорії та трихофітії у домашніх тварин.

Вітчизняними авторами в оглядовій статті проаналізовано сучасні джерела літератури, які стосуються вивчення протигрибкової та антимікробної активності похідних 1,2,4-триазолу [31]. Встановлено, що саме моделювання 1,2,4-триазолу за рахунок введення атому сульфуру та подальші перетворення за цим атомом призводять у багатьох випадках до появи у молекул антигрибкової активності. Іншому колективу дослідників вдалося синтезувати і дослідити протигрибкову активність нових біс-похідних 1,2,4-триазолу [32]. Авторами встановлено, що саме 4-(5-((5-(алкілтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридини та 4-(5-((5-(алкілтіо)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1Н-1,2,4-триазол-



3-іл)піридини мають протигрибкову активність. Науковцями Запорізького державного медико-фармацевтичного університету доведено високу протигрибкову активність деяких амінопохідних 1,2,4-триазолу [33].

## Висновок

Аналіз наукових публікацій, присвячених дослідженню протигрибкових властивостей похідних 1,2,4-триазолу, за останні роки доводить безперечну перспективу пошуку нових біологічно активних агентів серед заміщених 1,2,4-триазолу. Численні публікації вказують на можливості постійної модифікації і оригінального вдосконалення молекул на предмет наявності протигрибкової активності. Перспективним напрямом є модифікація похідних 1,2,4-триазолу за рахунок введення до їхньої структури галогенароматичних фрагментів, які можуть сприяти не лише появі протигрибкових властивостей або їх збільшенню, але і зменшенню токсичності сполук загалом. Таким чином, авторами проаналізовано стан наявності нових похідних 1,2,4-триазолу з протигрибковими властивостями, доведено перспективність напряму щодо створення нових оригінальних лікарських засобів для лікування грибкових патологій.

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

## Список використаної літератури

1. Головенко М. Я. Високопродуктивні технології вивчення та створення лікарських засобів. Синтез біологічно активних сполук // Вісн. фармакології та фармації. – 2002. – № 3. – С. 2–8.
2. Данільченко Д. М., Парченко В. В. Протимікробна активність нових похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів // Запорізький мед. журнал. – 2017. – № 19 (1). – Р. 105–107. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91735>
3. Bihdan O. A., Parchenko V. V. Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6-R2-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazines // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. – 2018. – V. 9, N 3. – P. 463–470.
4. Sampath B., Akkiraju A. G., Muralidhar R. P. et al. Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1,2,3- and 1,2,4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2021. – V. 41. – P. 128004. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128004>
5. Chen M., Wang Y., Su Sh., Chen Y. 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>
6. 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 Research in Pharmacology and Drug Discovery. – 2021. – V. 2. – P. 100024. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100024>
7. Godge R. K., Nalawade A. K., Kolhe P. V. Exploring the Antifungal Potential of 1,2,4-Triazole Derivatives: A Comprehensive Study on Design and Synthesis // Eurasian J. Chemistry. – 2023. – N 4 (112). – P. 4–19. <https://doi.org/10.31489/2959-0663/4-23-1>
8. Ding Z., Ni T., Xie F. et al. Design, synthesis, and structure activity relationship studies of novel triazole agents with strong antifungal activity against *Aspergillus fumigatus* // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2020. – V. 30, N 4. – P. 126951. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.126951>

9. *Blokhina S. V., Sharapova A. V., Olkhovich M. V. et al.* Synthesis and antifungal activity of new hybrids thiazolo[4,5-d]pyrimidines with (1H-1,2,4)triazole // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2021. – V. 40. – P. 127944. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127944>
10. *Montoir D., Guillon R., Gazzola S. et al.* New azole antifungals with a fused triazinone scaffold // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 189. – P. 112082. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127944>
11. *Xie F., Ni T., Ding Z. et al.* Design, synthesis, and *in vitro* evaluation of novel triazole analogues featuring isoxazole moieties as antifungal agents // *Bioorg. Chem.* – 2020. – V. 101. – P. 103982. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.062>
12. *Бігдан О. А.* Протимікробна та протигрибкова активність нових фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів // *Фармац. журн.* – 2021. – Т. 76, № 2 – С. 87–93. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09>
13. *Bihdan O. A.* Syntez, khimichna modyfikatsiia ta biolohichni vlastyvoli 3-,4-,5- tryzamyshchenykh-1,2,4-triazol-3-tioniv (Dis. dokt. farm. nauk). – 2023. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia.
14. *Sadeghpour H., Khabnadideh S., Zomorodian K. et al.* Design, synthesis, and biological activity of new triazole and nitro-triazole derivatives as antifungal agents // *Molecules*. – 2017. – V. 22, N 7. – P. 1150. <https://doi.org/10.3390/molecules22071150>
15. *Fan Z., Shi J., Luo N., Bao X.* Synthesis, crystal structure and antimicrobial activity of 2-((2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)oxy)-N-phenylacetamide derivatives against phytopathogens // *Molecular Diversity*. – 2019. – V. 23, N 3. – P. 615–624. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9896-2>
16. *Cheng D., Wei W., Li Y. et al.* Design, synthesis and biological activities of novel 4,5-disubstituted-3-S-(β-D-acetylglucosyl)-1,2,4-triazole derivatives // *Chemical Research in Chinese Universities*. – 2017. – V. 33, N 5. – P. 758–764. <https://doi.org/10.1007/s40242-017-7053-6>
17. *Sidhu A., Kukreja S.* Synthesis of novel fluorinated benzothiazol-2-yl-1,2,4-triazoles: Molecular docking, antifungal evaluation and *in silico* evaluation for SAR // *Arabian J. Chem.* – 2019. – V. 12, N 8. – P. 2118–2127. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.01.009>
18. *Fang X.-F., Li D., Tangadanchu V. K. R. et al.* Novel potentially antifungal hybrids of 5-flucytosine and fluconazole: design, synthesis and bioactive evaluation // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – V. 27, N 22. – P. 4964–4969. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.020>
19. *Li B., Zhang D., Zhang Y. et al.* Synthesis and evaluation of novel benzene-ethanol bearing 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial agents // *Medicinal Chemistry Research*. – 2017. – V. 26, N 1. – P. 44–51. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1724-6>
20. *Meyer W. C., Greenfield S. A., Seidel M. C.* Wheat leaf rust: control by 4-n-butyl-1, 2, 4-triazole, a systemic fungicide // *Science*. – 1970. – V. 169, N 3949. – P. 997–998. <https://doi.org/10.1126/science.169.3949.997>
21. *Tombo G. M. R., Belluš D.* Chirality and crop protection // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1991. – V. 30, N 10. – P. 1193–1215. <https://doi.org/10.1002/anie.199111933>
22. *Bai H., Liu X., Chenzhang P. et al.* Design, synthesis and fungicidal activity of new 1, 2, 4-triazole derivatives containing oxime ether and phenoxy pyridinyl moiety // *Molecules*. – 2020. – V. 25, N 24. – P. 5852. <https://doi.org/10.3390/molecules25245852>
23. *Wu W. N., Jiang Y. M., Fei Q., Yang M. F.* Synthesis and antifungal activity of novel 1,2,4-triazole derivatives containing an amide moiety // *J. Heterocyclic Chemistry*. – 2020. – V. 57, N 3. – P. 1379–1386. <https://doi.org/10.1002/jhet.1656>
24. *Dincel E. D., Ulusoy-Güzeldemirci N., Şatana D., Küçükbasmaçlı Ö.* Design, synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some novel hydrazinecarbothioamide, 4-thiazolidinone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives // *J. Heterocyclic Chemistry*. – 2021. – V. 58, N 1. – P. 195–205. <https://doi.org/10.1002/jhet.4159>
25. *Zoidis G., Kritsi E., Lecinska P. et al.* The triazole ring as a privileged scaffold for putative antifungals: synthesis and evaluation of a series of new analogues // *Chem. Med. Chem.* – 2021. – V. 16, N 1. – P. 134–144. <https://doi.org/10.1002/cmde.202000312>
26. *Draoui Y., Radi S., El Massaoudi M. et al.* Coordination Complexes Built from a Ditopic Triazole-Pyrazole Ligand with Antibacterial and Antifungal Performances // *Molecules*. – 2023. – N 28. – P. 6801. <https://doi.org/10.3390/molecules28196801>

27. Xu R., Chen K., Han X. et al. Design and Synthesis of Antifungal Candidates Containing Triazole Scaffold from Natural Rosin against *Valsa mali* for Crop Protection // *J. Agricultural and Food Chemistry*. – 2023. – V. 71, N 25. – P. 9718–9727. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c02002>
28. Güzel E., Acar Ç. U., Evrim E. A. et al. Kaplancikli Synthesis of Benzimidazole-1,2,4-triazole Derivatives as Potential Antifungal Agents Targeting 14 $\alpha$ -Demethylase // *ACS Omega*. – 2023. – V. 8, N 4. – P. 4369–4384. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07755>
29. Li M., Ren Y., Han Y. et al. Novel Pyrimidine-Triazole Schiff Bases: Synthesis, Antifungal Activities, DFT and Molecular Docking // *Rev. Chim.* – 2021. – V. 72, N 4. – P. 65–74. <https://doi.org/10.37358/RC.21.4.8457>
30. Каталог товарів (Vettorg). – URL: <https://vettorg.info/atcvet/qd/qd08/l%D1%96n%D1%96mentvetm%D1%96koderm-10-ml>
31. Оглобліна М. В., Бушуєва І. В., Парченко В. В. Сучасні підходи щодо вивчення протимікробної та протигрибкової активності нових похідних 1,2,4-триазолу // *Фармац. журн.* – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 94–102. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.11>
32. Карпун Е. А., Полищук Н. Н. Противомикробная и противогрибковая активность новых 4-(5-(((5-(алкилтио)-4-Р-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридинов // *Акт. питання фармац. мед. науки та практики*. – 2020. – Т. 13, № 3 (34). <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216204>
33. Frolova Y., Kaplaushenko A., Yurii S., Romanina D., Morozova L. Investigation of the antimicrobial and antifungal activities of some 1,2,4-triazole derivatives // *Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti*. – 2022. – V. 71, N 4. – P. 151–160.

## References

1. Holovenko M. Ya. Vysokoproduktyvni tekhnolohii vyvchennia ta stvorennia likarskykh zasobiv. Syntez biolohichno aktyvnykh spoluk // *Visn. farmakolohii ta farmatsii*. – 2002. – № 3. – С. 2–8.
2. Danilchenko D. M., Parchenko V. V. Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives // *Zaporozhye Med. Journ.* – 2017. – № 19 (1). – P. 105–107. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.1.91735>
3. Bihdan O. A., Parchenko V. V. Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6-R2-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazines // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* – 2018. – V. 9, N 3. – P. 463–470.
4. Sampath B., Akkijaju A. G., Muralidhar R. P. et al. Design and synthesis, biological evaluation of bis-(1,2,3- and 1,2,4)-triazole derivatives as potential antimicrobial and antifungal agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2021. – V. 41. – P. 128004. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128004>
5. Chen M., Wang Y., Su Sh., Chen Y. 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>
6. 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 Research in Pharmacology and Drug Discovery*. – 2021. – V. 2. – P. 100024. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100024>
7. Godge R. K., Nalawade A. K., Kolhe P. V. Exploring the Antifungal Potential of 1,2,4-Triazole Derivatives: A Comprehensive Study on Design and Synthesis // *Eurasian J. Chemistry*. – 2023. – N 4 (112). – P. 4–19. <https://doi.org/10.31489/2959-0663/4-23-1>
8. Ding Z., Ni T., Xie F. et al. Design, synthesis, and structure activity relationship studies of novel triazole agents with strong antifungal activity against *Aspergillus fumigatus* // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – V. 30, N 4. – P. 126951. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.126951>
9. Blokhina S. V., Sharapova A. V., Olkhovich M. V. et al. Synthesis and antifungal activity of new hybrids thiazolo[4,5-d]pyrimidines with (1H-1,2,4)triazole // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2021. – V. 40. – P. 127944. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127944>
10. Montoir D., Guillon R., Gazzola S. et al. New azole antifungals with a fused triazinone scaffold // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 189. – P. 112082. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127944>

11. Xie F, Ni T, Ding Z. *et al.* Design, synthesis, and *in vitro* evaluation of novel triazole analogues featuring isoxazole moieties as antifungal agents // *Bioorg. Chem.* – 2020. – V. 101. – P. 103982. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.03.062>
12. Bihdan O. A. Protymikrobna ta protyhyrbkova aktyvnist 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>
13. Bihdan O. A. Synteza, khimichna modifikatsiia ta biolohichni vlastyvoli 3-,4-,5- tryzamyshchenykh-1,2,4-triazol-3-tyoniv (Dis. dokt. farm. nauk). – 2023. Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia.
14. Sadeghpour H, Khabnadideh S, Zomorodian K. *et al.* Design, synthesis, and biological activity of new triazole and nitro-triazole derivatives as antifungal agents // *Molecules.* – 2017. – V. 22, N 7. – P. 1150. <https://doi.org/10.3390/molecules22071150>
15. Fan Z, Shi J, Luo N, Bao X. Synthesis, crystal structure and antimicrobial activity of 2-((2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)quinazolin-4-yl)oxy)-N-phenylacetamide derivatives against phytopathogens // *Molecular Diversity.* – 2019. – V. 23, N 3. – P. 615–624. <https://doi.org/10.1007/s11030-018-9896-2>
16. Cheng D, Wei W, Li Y. *et al.* Design, synthesis and biological activities of novel 4,5-disubstituted-3-S-( $\beta$ -D-acetylglycosyl)-1,2,4-triazole derivatives // *Chemical Research in Chinese Universities.* – 2017. – V. 33, N 5. – P. 758–764. <https://doi.org/10.1007/s40242-017-7053-6>
17. Sidhu A, Kukreja S. Synthesis of novel fluorinated benzothiazol-2-yl-1,2,4-triazoles: Molecular docking, antifungal evaluation and *in silico* evaluation for SAR // *Arabian J. Chem.* – 2019. – V. 12, N 8. – P. 2118–2127. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.01.009>
18. Fang X-F, Li D, Tangadanchu V. K. R. *et al.* Novel potentially antifungal hybrids of 5-fluorocytosine and fluconazole: design, synthesis and bioactive evaluation // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2017. – V. 27, N 22. – P. 4964–4969. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.020>
19. Li B, Zhang D, Zhang Y. *et al.* Synthesis and evaluation of novel benzene-ethanol bearing 1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial agents // *Medicinal Chemistry Research.* – 2017. – V. 26, N 1. – P. 44–51. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1724-6>
20. Meyer W. C., Greenfield S. A., Seidel M. C. Wheat leaf rust: control by 4-n-butyl-1, 2, 4-triazole, a systemic fungicide // *Science.* – 1970. – V. 169, N 3949. – P. 997–998. <https://doi.org/10.1126/science.169.3949.997>
21. Tombo G. M. R., Belluš D. Chirality and crop protection // *Angewandte Chemie International Edition in English.* – 1991. – V. 30, N 10. – P. 1193–1215. <https://doi.org/10.1002/anie.199111933>
22. Bai H, Liu X, Chenzhang P. *et al.* Design, synthesis and fungicidal activity of new 1, 2, 4-triazole derivatives containing oxime ether and phenoxy pyridinyl moiety // *Molecules.* – 2020. – V. 25, N 24. – P. 5852. <https://doi.org/10.3390/molecules25245852>
23. Wu W. N., Jiang Y. M., Fei Q., Yang M. F. Synthesis and antifungal activity of novel 1,2,4-triazole derivatives containing an amide moiety // *J. Heterocyclic Chemistry.* – 2020. – V. 57, N 3. – P. 1379–1386. <https://doi.org/10.1002/jhet.1656>
24. Dincel E. D., Ulusoy-Güzeldemirci N., Şatana D., Küçükbaşmacı Ö. Design, synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some novel hydrazinecarbothioamide, 4-thiazolidinone and 1,2,4-triazole-3-thione derivatives // *J. Heterocyclic Chemistry.* – 2021. – V. 58, N 1. – P. 195–205. <https://doi.org/10.1002/jhet.4159>
25. Zoidis G., Kritsi E., Lecinska P. *et al.* The triazole ring as a privileged scaffold for putative antifungals: synthesis and evaluation of a series of new analogues // *Chem. Med. Chem.* – 2021. – V. 16, N 1. – P. 134–144. <https://doi.org/10.1002/cmde.202000312>
26. Draoui Y, Radi S, El Massaoudi M. *et al.* Coordination Complexes Built from a Ditopic Triazole-Pyrazole Ligand with Antibacterial and Antifungal Performances // *Molecules.* – 2023. – N 28. – P. 6801. <https://doi.org/10.3390/molecules28196801>
27. Xu R, Chen K, Han X. *et al.* Design and Synthesis of Antifungal Candidates Containing Triazole Scaffold from Natural Rosin against *Valsa mali* for Crop Protection // *J. Agricultural and Food Chemistry.* – 2023. – V. 71, N 25. – P. 9718–9727. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c02002>
28. Güzel E, Acar Ç. U., Evrim E. A. *et al.* Kaplancikli Synthesis of Benzimidazole-1,2,4-triazole Derivatives as Potential Antifungal Agents Targeting 14 $\alpha$ -Demethylase // *ACS Omega.* – 2023. – V. 8, N 4. – P. 4369–4384. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07755>

29. Li M., Ren Y., Han Y. et al. Novel Pyrimidine-Triazole Schiff Bases: Synthesis, Antifungal Activities, DFT and Molecular Docking // *Rev. Chim.* – 2021. – V. 72, N 4. – P. 65–74. <https://doi.org/10.37358/RC.21.4.8457>

30. Kataloh tovariv (Vettorg). – URL: <https://vettorg.info/atcvet/qd/qd08/1%D1%96n%D1%96mentvetm%D1%96koderm-10-ml>

31. Ohloblina M. V., Bushuieva I. V., Parchenko V. V. Suchasni pidkhody shchodo vyvchennia protymikrobnoi ta protyhrybkovoi aktyvnosti novykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu // *Farmats. zhurn.* – 2022. – T. 77, № 3. – S. 94–102. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22.11>

32. Karpun E. A., Polyshchuk N. N. Protivomikrobnaia y protyvohribkovaia aktivnost novykh 4-(5-(((5-(alkiltio)-4-R-4N-1,2,4-triazol-3-il)tio)-1H-1,2,4-triazol-3-il)piridinov // *Akt. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky.* – 2020. – T. 13, № 3 (34). <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216204>

33. Frolova Y., Kaplaushenko A., Yurii S., Romanina D., Morozova L. Investigation of the antimicrobial and antifungal activities of some 1,2,4-triazole derivatives // *Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti.* – 2022. – V. 71, N 4. – P. 151–160.

Надійшла до редакції 21 лютого 2024 р.

Прийнято до друку 7 березня 2024 р.

*Електронна адреса для листування з авторами: [valery999@ukr.net](mailto:valery999@ukr.net)*

*(Бушуєва І. В.)*