

ПРОТИМІКРОБНА ТА ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ФТОРФЕНІЛВМІСНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ**Ключові слова:** похідні 1,2,4-триазолу, протимікробна та протигрибкова активність, взаємозв'язок «будова–дія»О. А. BIHDAN (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)*Zaporizhzhia State Medical University***ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW FLUOROPHENYL-CONTAINING 1,2,4-TRIAZOLES****Key words:** 1,2,4-triazole derivatives, antimicrobial and antifungal activity, interconnection «structure–action»

Досягнення світової органічної хімії найяскравіше представлено науковими публікаціями, які доводять перспективність саме гетероциклічних речовин. Гетероциклічні сполуки являють собою найпоширеніший клас органічних речовин. Деякі з них входять до складу природних сполук, таких як нуклеїнові кислоти, хлорофіл, гем крові, алкалоїди, пеніциліни, вітаміни. Також вони відіграють важливу роль у процесах проходження метаболізму, мають високу біологічну активність. Окрім того, значна частина активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) сучасних ліків у хімічному відношенні містить у своєму складі структуру гетероциклу.

Серед гетероциклічних сполук особливу увагу привертають похідні 1,2,4-триазолу. Вони добре відомі в науковому світі як біологічно активні сполуки, маючи при цьому незначні показники токсичності [1]. Деякі з них є діючими речовинами безпечних ліків [2, 3]. Серед науковців користується популярністю можливість поєднання різних фармакофорних фрагментів та 1,2,4-триазолу в одній молекулі. Подібні структури можуть виявитись перспективними у разі розроблення нових ліків, створення засобів захисту рослин, антикорозійних компонентів тощо. У 2018 р. на ветеринарному ринку України з'явився препарат «Трифузол-НЕО» (РП АВ-07793-01-18 від 27.07.2018 р.), який зайняв гідне місце серед синтетичних імуномодуляторів для різних груп непродуктивних тварин [3]. Також на стадії реєстрації знаходиться новий оригінальний протигрибковий ветеринарний препарат у вигляді лініменту «Ветмікодерм», діюча речовина якого належить до похідних 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-тіолу [4]. Крім цього, аналіз джерел літератури свідчить, що багато досліджень присвячено пошуку протимікробних молекул на різних етапах серед похідних 1,2,4-триазолу [5, 6]. Отже, подальші дослідження нових перспективних сполук серед заміщених 1,2,4-триазолу, які можуть бути використані як об'єкти для створення нових оригінальних вітчизняних протимікробних та протигрибкових засобів, залишаються актуальними, мають теоретичну та практичну значимість.

Метою нашої роботи було дослідити протимікробну та протигрибкову активність ряду нових фторфенілвмісних похідних 1,2,4-триазолу та в деяких випадках простежити наявність певних закономірностей між будовою–дією.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження протимікробної та протигрибкової активності нових фторфенілвмісних похідних 1,2,4-триазолу здійснювали на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету. Введення до фрагмента

1,2,4-триазолу фторфенілвмісних замісників може позитивно впливати на появу протимікробних та протигрибкових властивостей молекул. Сполуки, що досліджували, було нами синтезовано раніше [8].

Відповідно чутливість зазначених нових фторфенілвмісних похідних 1,2,4-триазолу вивчали за методом серійних розведень відомих методичних рекомендацій. Із вихідної концентрації нових синтезованих сполук 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень у бульйоні Мюлер–Хінтона в об'ємі 1 мл. Після чого до кожної пробірки додавали по 0,1 мл мікробної завісі (10^6 м. к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну концентрацію (МБ_цК) – за відсутністю росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. Як розчинник сполук в дослідженнях використовували диметилсульфоксид.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням параметричного критерію t – Стьюдента. Достовірними вважали відмінності з рівнем значущості понад 95%, 99%, 99,99% ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

Експериментальна частина

Як стандартні (еталонні) штами мікроорганізмів та грибів нами на першому (скринінговому) етапі досліджень було використано найбільш типові їх види. Зумовлено це значенням їх в інфекційній патології людини та у госпітальному середовищі. За властивостями вони схожі з більшістю мікроорганізмів, але є більш чутливими до хімічних субстанцій. Тому використання саме еталонних штамів, а не клінічних, є вимогою уніфікації умов експериментів, що, в свою чергу, підвищує достовірність та порівняльність результатів подібних досліджень.

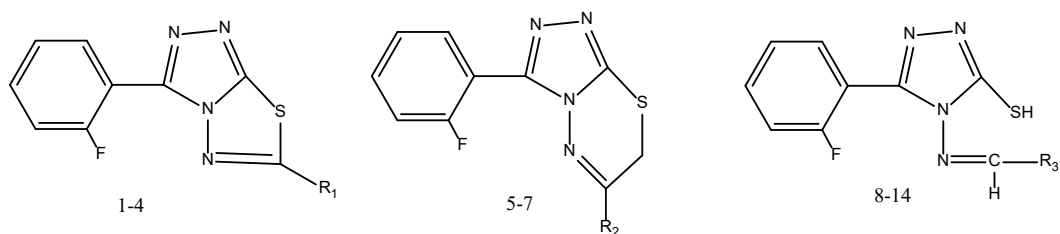
Первинні скринінгові випробування протимікробної та протигрибкової активності ряду нових похідних 1,2,4-триазолу ми виконували на еталонних тест-культурах грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Candida albicans*. Паралельно скринінговим дослідженням зазначених сполук нами зроблено контроль поживних середовищ і розчинника з використанням загальноприйнятих методик [7]. Як препарат порівняння використовували Хлоргексидин-Здоров'я[®] розчин 0,5мг/мл (Україна).

Результати дослідження та обговорення

Нами раніш повідомлялось, що синтез 3-(2-фторфеніл)-6- R_1 -[1,2,4]триазол[3,4- b][1,3,4]тіадіазолів (1–4, табл. 1) може бути здійснено реакцію 5-(2-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу за присутності ароматичних карбонових кислот у середовищі $POCl_3$, а 3-(2-фторфеніл)-6- R_2 -7Н[1,2,4]триазоло[3,4- b][1,3,4]тіадіазини (5–7, табл. 1) нами було отримано реакцією 5-(2-фторфеніл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу з відповідними бромкетонами в спиртовому середовищі [8]. Синтез та фізико-хімічні константи відповідних 5-(2-фторфеніл)-4-((арил-, гетерил)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів (8–14, табл. 1) нами також було описано раніше [9].

Аналізуючи результати дослідження чутливості ряду фторфенілвмісних похідних 1,2,4-триазолу, слід зазначити, що сполуки проявляють помірну протимікробну активність та досить високі показники щодо протигрибкової дії (табл. 2).

Похідні фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів



№ сполук	R ₁	R ₂	R ₃
1	4-Фторфеніл	–	–
2	2-Бром-4-фторфеніл	–	–
3	Трет-бутилфеніл	–	–
4	Фуран-2-іл	–	–
5	–	Метил	–
6	–	Феніл	–
7	–	4-Метоксифеніл	–
8	–	–	4-Бромфеніл
9	–	–	4-Фторфеніл
10	–	–	3-Нітрофеніл
11	–	–	2-Гідроксифеніл
12	–	–	2,3-Диметоксифеніл
13	–	–	3,4-Диметоксифеніл
14	–	–	4-Нітрофуран

Особливості будови фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів (табл. 1) передбачали можливість прояву протимікробних та протигрибкових властивостей у зазначених класів сполук. Аналізуючи результати вивчення чутливості речовин до *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, слід зазначити, що практично всі сполуки виявились активними до бактерій (табл. 2). Потрібно зазначити, що сполуки 3, 8, 10 та 14 (табл. 2) виявились найбільш активними щодо *Staphylococcus aureus*. Заміна ароматичних замісників за аміногрупою 1,2,4-триазолу на фрагмент нітрофурану (14, табл. 2) сприяє підвищенню показників активності в декілька разів відносно препарату порівняння (МІК 1,95 мкг/мл, МБЦК 3,9 мкг/мл) щодо *Staphylococcus aureus*.

Більшість сполук виявились досить активними до *Candida albicans* (табл. 2). Серед відповідних 5-(2-фторфеніл)-4-((арил)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів найбільшу активність щодо *Candida albicans* проявляють 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіол (8) та 5-(2-фторфеніл)-4-((2,3-диметоксифеніл)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіол (12). Заміна ароматичних фрагментів по четвертому положенню 1,2,4-триазолу на гетероциклічний призводить до незначного зниження активності – сполука 14.

Результати протимікробної та протирибкової активності фторфенілвімісних 1,2,4-триазолів

Сполука	Результати досліджень											
	Протимікробна активність						Протирибкова активність					
	<i>Escherichia coli</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Candida albicans</i>		
	МПК, мкг/мл	МБцК мкг/мл	МПК, мкг/мл	МБцК мкг/мл	МПК, мкг/мл	МБцК мкг/мл	МПК, мкг/мл	МБцК мкг/мл	МПК, мкг/мл	МБцК мкг/мл	МПК, мкг/мл	МБцК мкг/мл
К	62,5 ± 1,01	125 ± 3,05	62,5 ± 1,01	125 ± 2,87	62,5 ± 1,08	125 ± 2,83	62,5 ± 1,32	62,5 ± 1,32	62,5 ± 1,32	62,5 ± 1,32	62,5 ± 0,96	
1	62,5 ± 1,24**	125 ± 1,03*	31,25 ± 0,58**	31,25 ± 1,03***	31,25 ± 1,52*	62,5 ± 1,45**	15,6 ± 0,25***	15,6 ± 0,25***	15,6 ± 0,25***	15,6 ± 0,25***	31,25 ± 1,06*	
2	62,5 ± 0,98**	125 ± 2,04*	62,5 ± 1,05***	125 ± 1,15***	31,25 ± 0,55***	62,5 ± 1,33**	31,25 ± 1,03*	31,25 ± 1,03*	31,25 ± 1,03*	31,25 ± 1,03*	31,25 ± 1,23*	
3	62,5 ± 1,31**	125 ± 2,03*	15,6 ± 0,22***	31,25 ± 1,56*	31,25 ± 0,23**	62,5 ± 1,46**	1,95 ± 0,09***	1,95 ± 0,09***	1,95 ± 0,09***	1,95 ± 0,09***	1,95 ± 0,07***	
4	62,5 ± 1,78*	125 ± 2,16*	62,5 ± 1,11***	125 ± 2,78***	31,25 ± 1,13*	62,5 ± 1,52**	125 ± 1,05*	125 ± 1,05*	125 ± 1,05*	125 ± 1,05*	250 ± 1,03***	
5	62,5 ± 1,56*	125 ± 2,78*	31,25 ± 1,43**	31,25 ± 1,05*	31,25 ± 2,06*	62,5 ± 1,24**	7,8 ± 0,19***	7,8 ± 0,19***	7,8 ± 0,19***	7,8 ± 0,19***	7,8 ± 0,55*	
6	62,5 ± 1,23**	125 ± 3,13**	31,25 ± 1,24**	31,25 ± 1,05*	31,25 ± 1,10*	62,5 ± 1,11*	1,95 ± 0,13***	1,95 ± 0,13***	1,95 ± 0,13***	1,95 ± 0,13***	1,95 ± 0,013***	
7	62,5 ± 1,05***	125 ± 1,98*	31,25 ± 1,13**	31,25 ± 1,13*	31,25 ± 0,54***	62,5 ± 1,9*	1,95 ± 0,03***	1,95 ± 0,03***	1,95 ± 0,03***	1,95 ± 0,03***	1,95 ± 0,014***	
8	62,5 ± 1,72*	125 ± 1,63*	15,6 ± 0,53**	31,25 ± 1,26*	31,25 ± 0,53***	62,5 ± 1,44**	1,95 ± 0,07***	1,95 ± 0,07***	1,95 ± 0,07***	1,95 ± 0,07***	1,95 ± 0,012***	
9	62,5 ± 1,66*	125 ± 1,93*	31,25 ± 0,43**	31,25 ± 1,62*	31,25 ± 1,96*	62,5 ± 1,47**	31,25 ± 0,87**	31,25 ± 0,87**	31,25 ± 0,87**	31,25 ± 0,87**	31,25 ± 0,84*	
10	62,5 ± 1,35*	125 ± 2,87*	7,8 ± 0,14***	15,6 ± 0,21**	31,25 ± 1,08*	62,5 ± 1,49**	7,8 ± 0,17***	7,8 ± 0,17***	7,8 ± 0,17***	7,8 ± 0,17***	15,6 ± 0,22***	
11	31,25 ± 0,67*	62,5 ± 2,44*	31,25 ± 0,53***	31,25 ± 0,53**	31,25 ± 1,43*	62,5 ± 1,66**	3,9 ± 0,05***	3,9 ± 0,05***	3,9 ± 0,05***	3,9 ± 0,05***	3,9 ± 0,03***	
12	62,5 ± 1,21**	125 ± 3,53*	31,25 ± 0,61**	62,5 ± 1,51**	31,25 ± 1,78*	62,5 ± 1,65**	1,95 ± 0,02***	1,95 ± 0,02***	1,95 ± 0,02***	1,95 ± 0,02***	1,95 ± 0,008***	
13	62,5 ± 1,59*	125 ± 3,43**	31,25 ± 0,56**	31,25 ± 1,98*	31,5 ± 1,03*	62,5 ± 1,68**	1,95 ± 0,009***	1,95 ± 0,009***	1,95 ± 0,009***	1,95 ± 0,009***	3,8 ± 0,011***	
14	62,5 ± 1,17**	125 ± 1,65*	1,95 ± 0,07***	3,9 ± 0,004***	31,25 ± 1,54*	62,5 ± 1,59**	7,8 ± 0,58**	7,8 ± 0,58**	7,8 ± 0,58**	7,8 ± 0,58**	15,6 ± 0,17***	

Примітки: * – $p < 0,05$ відносно контролю; ** – $p < 0,01$ відносно контролю; *** – $p < 0,001$ відносно контролю;

К – контроль, хлоргексидин.

Висновки

1. Вперше для нових фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів досліджено протимікробну та протигрибкову активність. Встановлено, що більшість сполук виявляють помірну протимікробну та досить високу протигрибкову дію.

2. Найбільш чутливим виявився штам *S. aureus* по відношенню до 5-(2-фторфеніл)-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, *Candida albicans* виявилась дуже чутливою до 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу та 5-(2-фторфеніл)-4-((2,3-диметоксифеніл)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу. В деяких випадках встановлено закономірності впливу замісників на показники активності.

Список використаної літератури

1. Парченко В. В. Нові S-похідні 1,2,4-триазолу, як потенційні оригінальні вітчизняні ветеринарні лікарські засоби // Фармац. журн. – 2012. – № 3. – С. 42–48.
2. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні і біологічні властивості 1,2,4-триазол-3-тіону 5-фурилпохідних: Дис. д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
3. Парченко В. В., Пархоменко Л. І., Іздепський В. Й. та ін. Фармакобіохімічні характеристики піперидиний 2-(5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіоацетату // Запоріж. мед. журн. – 2013. – № 1 (76). – С. 39–41.
4. Мартинишин В. П. Фармако-токсикологічна оцінка та лікувальна ефективність препарату на основі S-похідної 1,2,4-триазолу за дерматомікозів у собак: Дис. ... д-ра філософії. – Львів, 2020. – 150 с.
5. Haihua X., Pingliang Li, Donggai G. et al. Synthesis and antibacterial activity evaluation of 2,6-bis(6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-3-yl)pyridine derivatives // Med. Chem. Res. – 2014. – V. 23, N 4. – P. 1941–1949.
6. Sokmen B. B., Gumrukcuoglu N., Ugras S. et al. Synthesis, antibacterial, antiurease, and antioxidant activities of some new 1,2,4-triazole Schiff base and amine derivatives // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2015. – V. 175, N 2. – P. 705–714. <https://doi.org/10.1007/s12010-014-1307-2>
7. Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Ширококов В. П. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів (Метод. реком.). – К.: ДФЦ МОЗ України, 2004. – 38 с.
8. Кarpun E. O., Parchenko V. V. Синтез, фізико-хімічні властивості та антигіпоксична активність деяких S-похідних 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
9. Bihdan O., Parchenko V., Zazharskyi V. et al. Studying of Physico-Chemical Properties of 5-(2-,3-Fluorophenyl)-4-((Aryl-, Geteryl) Yliden)Amino-1,2,4-Triazole-3-Thiols and Any of Their Retrievalproducts // Res. J. Pharmac., Biol. Chem. Sci. – 2019. – N 10(1). – P. 464–474. https://www.researchgate.net/publication/331100455_Studying_Of_Physico-Chemical_Properties_Of_5-2-3-Fluorophenyl-4-Aryl-Geteryl_Yliden_Amino-124-Triazole-3-Thiols_And_Any_Of_Their_Retrievalproducts

References

1. Parchenko V. V. Novi S-pokhidni 1,2,4-tryazolu, yak potentsiyni oryihalni vitchyznyani veterynarni likarski zasoby // Farmats. zhurn. – 2012. – № 3. – S. 42–48.
2. Parchenko V. V. Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli pokhidnykh 1,2,4-tryazol-3-tionu 5-furyl: Dis. ... Dr. of Pharm. Nauk. – Zaporizhzhya, 2014. – 361 s.
3. Parchenko V. V., Parkhomenko L. I., Izdepskyi V. Y. ta in. Farmakobiokhimichni kharakterystyky piperydyniy 2-(5-furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltioatsetatu // Zaporozh. med. zhurn. – 2013. – № 1 (76). – S. 39–41.
4. Martynyshyn V. P. Farmako-toksykologichna otsinka ta likuvalna efektyvnist preparatu na osnovi S-pokhidnoyi 1,2,4-triazolu za dermatomikoziv u sobak: Dys. ... D-ra filosofiyi. – Lviv, 2020. – 150 s.
5. Haihua X., Pingliang Li, Donggai G. et al. Synthesis and antibacterial activity evaluation of 2,6-bis(6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-3-yl)pyridine derivatives // Med. Chem. Res. – 2014. – V. 23, N 4. – P. 1941–1949.
6. Sokmen B. B., Gumrukcuoglu N., Ugras S. et al. Synthesis, antibacterial, antiurease, and antioxidant activities of some new 1,2,4-triazole Schiff base and amine derivatives // Appl. Biochem. Biotechnol. – 2015. – V. 175, N 2. – P. 705–714. <https://doi.org/10.1007/s12010-014-1307-2>
7. Volyanskyi Yu. L., Hrytsenko I. S., Shyrobokov V. P. Vyvchennya spetsyfichnoyi aktyvnosti protymikrobnikh likarskykh zasobiv (Metod. rekom.). – K.: DFTS MOZ Ukrayiny, 2004. – 38 s.
8. Karpun E. O., Parchenko V. V. Syntez, fizyko-khimichni vlastyvoli ta antyhipoksychna aktyvnist' deyakykh S-pokhidnykh 4-alkil-5-(((3-(pyridyn-4-il)-1N-1,2,4-tryazolu -5-il)tio)metyl)-4N-1,2,4-tryazol-3-tiol // Farmats. zhurn. – 2020. – Т. 75, № 6. – P. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
9. Bihdan O., Parchenko V., Zazharskyi V. et al. Studying of Physico-Chemical Properties of 5-(2-,3-Fluorophenyl)-4-((Aryl-, Geteryl) Yliden)Amino-1,2,4-Triazole-3-Thiols and Any of Their Retrievalproducts // Res. J. Pharmac., Biol. Chem. Sci. – 2019. – N 10(1). – P. 464–474. https://www.researchgate.net/publication/331100455_Studying_Of_Physico-Chemical_Properties_Of_5-2-3-Fluorophenyl-4-Aryl-Geteryl_Yliden_Amino-124-Triazole-3-Thiols_And_Any_Of_Their_Retrievalproducts

Надійшла до редакції 15 лютого 2021 р.
Прийнято до друку 05 березня 2021 р.

О. А. Бигдан (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Запорізький державний медичний університет

ПРОТИМИКРОБНА ТА ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ФТОРФЕНІЛВМІСНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛІВ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, протимікробна та протигрибкова активність, взаємозв'язок «будова–дія»

А Н О Т А Ц І Я

Досить велику популярність викликає можливість поєднання різних фармакофорних фрагментів та 1,2,4-триазолу в одній молекулі. У 2018 році на ветеринарному ринку України з'явився препарат «Трифузол-НЕО», який зайняв гідне місце серед синтетичних імунomodляторів для різних груп непродуктивних тварин. Отже, подальші дослідження нових перспективних сполук серед заміщених 1,2,4-триазолу, які можуть бути використані як об'єкти для створення нових оригінальних вітчизняних протимікробних та протигрибкових засобів, залишаються актуальними, мають теоретичну та практичну значимість.

Метою роботи було дослідити протимікробну та протигрибкову активність ряду нових фторфенілвмісних похідних 1,2,4-триазолу та в деяких випадках простежити наявність певних закономірностей між будовою–дією.

Чутливість нових фторфенілвмісних похідних 1,2,4-триазолу вивчали за методом серійних розведень відповідно до методичних рекомендацій. З вихідної концентрації нових синтезованих сполук 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень у бульйоні Мюллер–Хінтона в об'ємі 1 мл. Після чого у кожен пробірник додавали по 0,1 мл мікробної завісі (10^6 м. к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну концентрацію (МБ_цК) – за відсутністю росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид. Дослідження здійснювали на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету.

Потрібно зазначити, що ряд сполук виявились найбільш активними щодо *Staphylococcus aureus*, а 5-(2-фторфеніл)-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)ен)аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол взагалі перевищив у декілька разів показники активності препарату порівняння (МІК 1,95 мкг/мл, МБ_цК 3,9 мкг/мл) щодо *Staphylococcus aureus*.

Більшість сполук виявились досить активними до *Candida albicans*. Серед відповідних 5-(2-фторфеніл)-4-((арил)ілден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолів найбільшу активність щодо *Candida albicans* проявляють 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)ілден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіол та 5-(2-фторфеніл)-4-((2,3-диметоксифеніл)ілден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіол.

Встановлено, що більшість сполук проявляють помірну протимікробну та досить високу протигрибкову дію.

Найбільш чутливим виявився штамп *Staphylococcus aureus* по відношенню до 5-(2-фторфеніл)-4-(((5-нітрофуран-2-іл)метил)ен)аміно-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу, *Candida albicans* виявилась дуже чутлива до 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)ілден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу та 5-(2-фторфеніл)-4-((2,3-диметоксифеніл)ілден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіолу.

А. А. Бигдан (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Запорожский государственный медицинский университет

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ФТОРФЕНИЛСОДЕРЖАЩИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОВ

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, противомикробная и противогрибковая активность, взаимосвязь «строение–действие»

А Н Н О Т А Ц И Я

Достаточно большую популярность приобретает возможность сочетания различных фармакофорных фрагментов и 1,2,4-триазола в одной молекуле. В 2018 году на ветеринарном рынке Украины появился препарат «Трифузол-НЕО», который занял достойное место среди синтетических иммуномодуляторов для различных групп непродуктивных животных.

Итак, дальнейшие исследования новых перспективных соединений среди замещенных 1,2,4-триазола, которые могут быть использованы как объекты для создания новых оригинальных отечественных противомикробных и противогрибковых средств, остаются актуальными, имеют теоретическую и практическую значимость.

Целью работы было исследовать противомикробную и противогрибковую активность ряда новых фторфенилсодержащих производных 1,2,4-триазола и в некоторых случаях проследить наличие определенных закономерностей между строением–действием.

Чувствительность новых фторфенилсодержащих производных 1,2,4-триазола изучали методом серийных разведений в соответствии с методическими рекомендациями. Из исходной концентрации новых синтезированных соединений 1 мг/мл готовили ряд двократных серийных разведений в бульоне Мюллер–Хинтона в объеме 1 мл. После чего в каждую пробирку добавляли по 0,1 мл микробной взвеси (10^6 м. к./мл). Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли по отсутствию видимого роста в пробирке с минимальной концентрацией препарата, минимальную бактерицидную концентрацию

(МБцК) – по отсутствию роста на агаре после посева из прозрачных пробирок. В качестве растворителя соединений в исследованиях использовали диметилсульфоксид. Исследования выполняли на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Запорожского государственного медицинского университета.

Нужно отметить, что ряд соединений оказались наиболее активны к *Staphylococcus aureus*, а 5-(2-фторфенил)-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол вообще превысил в несколько раз показатели активности препарата сравнения (МИК 1,95 мкг/мл, МБцК 3,9 мкг/мл) к *Staphylococcus aureus*.

Большинство соединений оказались достаточно активными к *Candida albicans*. Среди соответствующих 5-(2-фторфенил)-4-((арил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолов наибольшую активность по отношению к *Candida albicans* проявляют 5-(2-фторфенил)-4-((4-бромфенил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиол и 5-(2-фторфенил)-4-((2,3-диметоксифенил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиол.

Установлено, что большинство соединений проявляют умеренное противомикробное и достаточно высокое противогрибковое действие.

Наиболее чувствительным оказался штамм *Staphylococcus aureus* по отношению к 5-(2-фторфенил)-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолу, *Candida albicans* оказалась очень чувствительна к 5-(2-фторфенил)-4-((4-бромфенил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолу и 5-(2-фторфенил)-4-((2,3-диметоксифенил)илиден)амино-1,2,4-триазол-3-тиолу.

O. A. Bihdan (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

Zaporizhzhia State Medical University

ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF NEW FLUOROPHENYL-CONTAINING 1,2,4-TRIAZOLES

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, antimicrobial and antifungal activity, interconnection «structure–action»

ABSTRACT

The achievements of the world organic chemistry are most clearly represented by scientific publications that prove the promising nature of heterocyclic substances. The possibility of combining various pharmacophore fragments and 1,2,4-triazole in one molecule is quite popular. In 2018, the drug Trifuzol-NEO appeared on the veterinary market of Ukraine, which took its rightful place among synthetic immunomodulators for various groups of unproductive animals.

So, further studies of new promising compounds among substituted 1,2,4-triazole, which can be used as objects for the creation of new original domestic antimicrobial and antifungal agents, remains relevant and has theoretical and practical significance.

The aim of our work was to investigate the antimicrobial and antifungal activity of a number of new fluorophenyl-containing derivatives of 1,2,4-triazole and, in some cases, to trace the presence of certain patterns between structure and action.

The sensitivity of new fluorophenyl-containing derivatives of 1,2,4-triazole was studied by the method of serial dilutions in accordance with the methodological recommendations. From the initial concentration of the new synthesized compounds of 1 mg/ml, a series of two-fold serial dilutions were prepared in Mueller–Hinton broth in a volume of 1 ml. Then, 0.1 ml of microbial curtain (10^6 m. c./ml) was added to each tube. MIC (MIC) was determined in the absence of visible growth in a test tube with the minimum concentration of the drug, the minimum bactericidal concentration (МБцК) – in the absence of growth on agar after inoculation from transparent tubes. Dimethyl sulfoxide was used as a solvent for the compounds in the studies. The research was carried out at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of Zaporizhzhia State Medical University.

Analyzing the results of studying the sensitivity of substances to *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, it should be noted that almost all compounds were active against the bacteria. It should be noted that a number of compounds were found to be the most active against *Staphylococcus aureus*, and 5-(2-fluorophenyl)-4-((5-nitrofurans-2-yl)methylene)amino-4Н-1,2,4-triazole-3-thiols generally exceeded several times the activity indices of the reference drug (MIC 1.95 µg/ml, МБцК 3.9 µg/ml) to *Staphylococcus aureus*.

Most of the compounds were found to be quite active against *Candida albicans*. Among the corresponding 5-(2-fluorophenyl)-4-((aryl)ylidene)амино-1,2,4-triazole-3-thiols, the highest activity for *Candida albicans* exhibit 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)амино-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-(2-fluorophenyl)-4-((2,3-dimethoxyphenyl)ylidene)амино-1,2,4-triazole-3-thiol.

It was found that most of the compounds exhibit a moderate antimicrobial and a fairly high antifungal effect.

The most sensitive strain was *S. aureus* in relation to 5-(2-fluorophenyl)-4-((5-nitrofurans-2-yl)methylene)амино-4Н-1,2,4-triazole-3-thiol, *Candida albicans* proved to be very sensitive to 5-(2-fluorophenyl)-4-((4-bromophenyl)ylidene)амино-1,2,4-triazole-3-thiol and 5-(2-fluorophenyl)-4-((2,3-dimethoxyphenyl)ylidene)амино-1,2,4-triazole-3-thiol

Електронна адреса для листування з автором: abigdana@gmail.com

(Бігдан О. А.)