

М. В. ОГЛОБЛІНА <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>), канд. фарм. наук, доцент,  
І. В. БУШУЄВА <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,  
В. В. ПАРЧЕНКО <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>), д-р фарм. наук, проф.

<sup>1</sup> *Медичний інститут Чорноморського національного університету  
імені Петра Могили, м. Миколаїв*

<sup>2</sup> *Запорізький державний медичний університет*

## **ОГЛЯД ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО ВПЛИВУ РІЗНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАМІСНИКІВ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ НА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СПОЛУК**

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол, функціональні замісники, біологічна активність  
сполук

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

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

V. V. PARCHENKO <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

<sup>1</sup> *Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv*

<sup>2</sup> *Zaporizhzhia State Medical University*

## **REVIEW OF THE RESEARCH ON THE INFLUENCE OF DIFFERENT FUNCTIONAL SUBSTITUENTS OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES ON THE COMPOUNDS BIOLOGICAL PROPERTIES**

**Key words:** 1,2,4-triazole, functional substituents, biological activity of compounds

На думку багатьох учених, похідні 1,2,4-триазолу є перспективним класом органічних сполук. Зумовлено це, перш за все, можливістю різної хімічної модифікації фрагмента 1,2,4-триазолу за рахунок приєднання типових фармакофорів, що сприяє розширенню арсеналу нових молекул. Значна кількість похідних 1,2,4-триазолу виявляє біологічні властивості, що позитивно впливає на подальший процес впровадження найперспективніших речовин. Серед похідних 1,2,4-триазолу знайдено сполуки, які мають протизапальну, протимікробну, антивірусну, антидепресивну активність тощо. Цілеспрямований синтез нових молекул за рахунок комп'ютерного прогнозу допомагає скоротити як синтетичні, так і біологічні випробування зазначених похідних.

Триазоли та їх гетероциклічні аналоги представляють сполуки, які містять у своєму складі певну кількість атомів нітрогену, виявляючи при цьому властивості типових фармакофорів. Їх похідні легко синтезуються, можуть перетворюватися на різні біологічно активні молекули [1]. Хімічне моделювання похідних 1,2,4-триазолу дає змогу цілеспрямовано отримувати сполуки з необхідними біологічними властивостями, враховуючи також показники токсичності нових молекул [2, 10]. Поступове прогнозоване введення до молекули похідних 1,2,4-триазолу різних замісників зумовлює появу нових видів біологічної активності [3], у деяких випадках це призводить до збільшення вже існуючих показників активності [4]. Хімічна модифікація сполук за рахунок зміни замісників навколо фрагмента 1,2,4-триазолу принципово змінює вид біологічної активності нових молекул [2, 5]. Саме такий підхід було обрано більшістю науковців як перспективний щодо пошуку нових біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-триазолу [6].

**Метою** роботи було здійснення аналізу впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на показники біологічної активності зазначених сполук.

## Матеріали та методи дослідження

У роботі було використано методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий, узагальнення. Матеріалами досліджень стали джерела літератури, які містять інформацію щодо впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на показники біологічної активності зазначених сполук.

## Результати дослідження та обговорення

На підставі аналізу джерел літератури встановлено, що багато науковців займаються дослідженнями впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на показники біологічної активності зазначених сполук.

Колективом науковців Запорізького державного медичного університету доведено, що в ряду алкілпохідних 7-((3-тіо-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)теофіліну більшість сполук виявили протимікробну та протигрибкову активність [5]. Уведення за четвертим положенням 1,2,4-триазолу фенільного радикала та приєднання карбоксильної групи підвищує протимікробну активність. Встановлено, що амоній 2-(5-((теофілін-7-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетат виявився активним щодо *Staphylococcus aureus* [5]. Іншим колективом авторів досліджено протимікробну та протигрибкову активність оригінальних молекул на основі триазолу, β-лактамів та жовчних кислот [1]. Більшість сполук виявились активними. Також слід зазначити перспективний напрям пошуку протимікробних агентів серед S-заміщених 4-алкіл-5-((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазолів [6]. Вітчизняними авторами доведено, що наявність двох фрагментів 1,2,4-триазолу в одній молекулі суттєво підвищує антимікробну активність. Поєднання 1,2,4-триазолу з фрагментом фурану призводить до появи серії нових молекул, які мають протимікробну активність, при цьому додаткове введення атома бром за фурановим фрагментом підсилює антимікробну дію [7]. Окремої уваги заслуговують сполуки, утворені за рахунок поєднання 1,2,4-триазолу та фторфенільних замісників [8]. Ними також доведено, що саме 2-фторфенільний залишок зумовлює найвищу протимікробну активність сполук [8]. Щодо інших похідних 1,2,4-триазолу, привертає увагу 4-((5-децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін, який виявляє високу протимікробну та протигрибкову активність та може використовуватися при лікуванні дерматомікозів у тварин [9].

Оригінальні молекули було синтезовано колективом закордонних науковців [2]. Встановлено, що у ряду 6-заміщених-[3-R-проп-2-енамідо]бензотіазолів знайдено сполуки з високими показниками протисудомної дії [2]. Доведено, що саме перехід до біциклічних похідних сприяє підвищенню активності. Цікаві структурні перетворення у ряду нових похідних 1,2,4-триазолу пропонують науковці з Індії [3]. Автори доводять, що саме хлоро-, нітро-, метокси-, гідрокси- та бромозаміщені 1,2,4-триазолів виявляють високу аналгетичну активність, а диметиламіно-, фуран- та фенілзаміщені мають помірну аналгетичну дію [3]. Колективом корейських науковців синтезовано серію нових похідних 1,2,4-триазолу, які містять сульфамідні фрагменти та здатні інгібувати фермент 11β-HSD1, а це, відповідно, вказує на можливість антидіабетичної активності [4]. Заслугове на увагу оригінальний метод поєднання синтонів 1,2,4-триазол-3-тіолу та теофіліну щодо синтезу нових похідних 7>-((3-тіо-4-метил-4H-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну [10]. За результатами дослідження актопротективних властивостей синтезованих сполук встановлено, що найперспективнішими виявились дві сполуки: 7>-((5-(2-гідроксіетілтіо)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)метил)теофілін та 2-((5-((теофілін-7>-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N>-(3,4-дифлуоробензіліден)ацетогідразид, які збільшували тривалість примусового плавання шурів із навантаженням порівняно з контрольною групою на 14,31% та 12,14% відповідно [10].

Модифікація похідних 7>-((3-тіо-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-5-іл)метил)теофіліну до N>-(2-(5-((теофілін-7>-іл)метил)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетил)ізонікотиногідазину сприяє появі протитуберкульозних властивостей у сполуки [11]. Вітчизняними науковцями у 2018 р. у ряді дослідів встановлено, що підшкірне введення N>-(2-(5-((теофілін-7>-іл)метил)-4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетил)ізонікотиногідазу у дозі 10 мг/кг маси тварини призводить до зникнення специфічних і неспецифічних проявів запалення в легенях, печінці, нирках, селезінці [11]. Зміна функціональних замісників навколо 1,2,4-триазолу на піразол замість теофіліну впливає на появу антирадикальних властивостей у відповідних S-похідних 5-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів [12]. Поєднання двох фрагментів 1,2,4-триазолу в одній молекулі позитивно впливає на біологічні властивості сполук [13]. Науковцями досліджено антигіпоксичну активність біс-похідних 1,2,4-триазолу [13]. Доведено, що 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1Н-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он перевищує антигіпоксичну активність мексидолу та збільшує тривалість життя щурів [13]. Серед нових хіральних 1,2,4-триазолів знайдено серію сполук із протипухлинною активністю [14]. Колектив науковців із Туреччини довів, що поєднання 1,2,4-триазолу з ароматичними та аліфатичними замісниками сприяє появі протизапальних властивостей у сполук [15]. Таким чином, 5-арил-3-алкілтіо-1,2,4-триазоли та відповідні їм сульфони виявили найкращі показники протизапальної активності [15]. Деякі похідні 1,2,4-триазолу, які містять фторфенільні замісники, виявились потужними регуляторами росту рослин і впливають на показники врожайності різних сільськогосподарських культур [16].

Єгипетським колективом дослідників у 2019 р. вперше було розроблено та синтезовано серію похідних 1,2,4-триазолу, де як вихідну речовину було використано етил 2-((5-аміно-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат [17]. Сполуки виявились досить активними щодо вірусу простого герпесу-1 (HSV-1) [17]. Перехід до 1,2,4-триазоло[3,4-*b*] [1,3,4]гіадіазинів за рахунок хімічної модифікації молекул [18] сприяє появі противірусної активності до вірусу японського енцефаліту (JEV) та HSV-1 [18]. Науковцями із Сианьського університету Цзяотун Китаю також синтезовано серію нових похідних 2-(2-(2,4-дихлорфеніл)-2Н-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-N-арилацетаміду як потужних інгібіторів ВІЛ-1 [19].

Як відомо, рак підшлункової залози є агресивним раком, оскільки він переважно виявляється на пізніх стадіях розвитку, що ускладнює лікування [20]. Авторами створено моделі QSAR із використанням двадцяти трьох молекул похідних 1,2,4-триазолу щодо протиракової активності. Одержані результати свідчать про валідацію та добру якість моделей 2D-QSAR [20]. Серед похідних 1,2,4-тіадіазол-1,2,4-триазолів за допомогою QSAR-аналізу знайдено серію сполук, які потенційно можуть мати протиракову активність щодо раку легенів людини [21]. Використання молекулярного докінга дало змогу встановити афінність відповідних похідних 1,2,4-триазолу щодо кінази ракової клітини [21]. Високі показники протигрибкової активності щодо збудників хвороб рослин демонструють нові похідні 1,2,4-триазолу у концентрації 50 мкг/мл [22]. Щоб розробити нові та перспективні протигрибкові сполуки, авторами було проведено аналіз 3D-QSAR зв'язку структура-активність за допомогою методу CoMFA на основі даних про їхню протигрибкову дію [22]. Теоретичне дослідження молекулярного докінга показало, що цільові сполуки можуть зв'язуватися та взаємодіяти з комплексом цитохрому *bcl* [22].

## **Висновок**

Аналіз сучасних джерел літератури щодо вивчення біологічної активності нових похідних 1,2,4-триазолу дає змогу встановити певні особливості впливу різних

функціональних замісників на види біологічної активності та переконливо доводить перспективність подальших синтетичних випробувань у зазначеному ряду сполук.

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

#### Список використаної літератури

1. *Vatmurge N. S., Hazra B. G., Pore V. S. et al.* Synthesis and antimicrobial activity of beta-lactam-bile acid conjugates linked via triazole // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – N 18 (6). – P. 2043–2047. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.01.102>
2. *Amnerkar N. D., Bhusari K. P.* Synthesis, anticonvulsant activity and 3D-QSAR study of some prop-2-eneamido and 1-acetyl-pyrazolin derivatives of aminobenzothiazole // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – N 45 (1). – P. 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.09.037>
3. *Khanage S. G., Analgesic A. R.* Activity of Some 1,2,4-Triazole Heterocycles Clubbed with Pyrazole, Tetrazole, Isoxazole and Pyrimidine // *Adv. Pharm. Bull.* – 2013. – N 3 (1) – P. 13–18. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.003>
4. *Kim S. H., Bok J. H., Lee J. H. et al.* Synthesis and biological evaluation of cyclic sulfamide derivatives as  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors // *ACS Med. Chem. Letters.* – 2012 – N 3 (2) – P. 88–93. <https://doi.org/10.1021/ml200226x>
5. *Gotsulya A. S., Kamyshnyi O. M., Polishchuk N. M. et al.* Research of the antimicrobial and antifungal activity of 7-((3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline S-derivatives // *Запорізький мед. журн.* – 2015. – № 4 (91). – С. 95–100. <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50302>
6. *Karpun Y., Parchenko V., Nahornyi V., Nahorna N.* The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones // *Pharmacia.* – 2021. – N 68 (4) – P. 797–804. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761>
7. *Zazharskyi V., Bigdan O., Parchenko V., Parchenko M.* Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles // *Archives of Pharmacy Practice Volume.* – 2021. – V. 12, Iss. 2. – P. 60–65. <https://doi.org/10.51847/RbJb3waUBB>
8. *Bigdan O. A., Parchenko V. V., Kyrychko B. P.* 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. – N 10 (3). – P. 201–207. [https://doi.org/10.15421/2020\\_155](https://doi.org/10.15421/2020_155)
9. *Hunchak V. M., Martynyshyn V. P., Gutyj B. V. et al.* Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2020. – N 11 (2). – P. 294–298. <https://doi.org/10.15421/022044>
10. *Gotsulya A. S.* Actoprotective properties of 7'-((3-thio-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline derivatives. // *Запорізький мед. журн.* – 2016. – № 3 (96). – С. 104–107. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76926>
11. *Gotsulia A. S., Zazharskyi V. V., Davydenko P. O.* Synthesis and antituberculosis activity of N'-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides // *Запорізький мед. журн.* – 2018. – № 4 (109). – С. 578–583. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135677>
12. *Gotsulya A. S.* Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol // *J. Faculty of Pharmacy of Ankara University.* – 2020. – N 44 (2). – P. 211–219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>
13. *Карпун Є. О., Парченко В. В.* 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>
14. *Xiang L., Xue-Qiang L., He-Mei L. et al.* Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety // *Org. Med. Chem. Lett.* – 2012. – N 2. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-2-26>
15. *Tozkoparan B., Küpeli E., Yeşilada E., Ertan M.* Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity // *Bioorganic & medicinal chemistry.* – 2007. – N 15 (4). – P. 1808–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.029>
16. *Bihdan O., Gotsulya A., Parchenko V. et al.* Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain Sorghum // *Res. J. Pharmac. Biol. Chem. Sci.* – 2019. – N 10 (2). – P. 1156–1160.
17. *Goma'a H. A., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al.* Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antihyperlipidemic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
18. *Pandey V. K., Tusi Z., Tusi S. et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 5-[(3-Aralkyl Amido/Imidoalkyl)Phenyl]-1,2,4-Triazol[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazines as Antiviral Agents // *ISRN Org. Chem.* – 2012. – V. 2012. – P. 1–7. <https://doi.org/10.5402/2012/760517>

19. Zhan P., Chen X., Li X. et al. Arylazolythioacetanilide. Part 8\*: Design, synthesis and biological evaluation of Novel 2-(2-(2,4-Dichlorophenyl)-2H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-N-arylacetamides As Potent HIV-1 inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46, N 10. – P. 5039–5045. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.01>
20. El Mchichia L., Belhassana A., Aouidate A. et al. QSAR Study of New Compounds Based on 1,2,4-Triazole as Potential Anticancer Agents // *Phys. Chem. Res.* – 2020. – V. 8, N 1. – P. 125–137. <https://doi.org/10.22036/PCR.2019.204753.1685>
21. Oyebamiji A. K., Akinteluc S. A., Amao O. P. et al. Dataset on theoretical bio-evaluation of 1,2,4-thiadiazole-1,2,4-triazole analogues against epidermal growth factor receptor kinase down regulating human lung cancer // *Data in Brief.* – 2021. – V. 37. – P. 107234. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.107234>
22. Wang X., Duan W., Lin G. et al. Synthesis, 3D-QSAR and Molecular Docking Study of Nopol-Based 1,2,4-Triazole-Thioether Compounds as Potential Antifungal Agents // *Front. Chem.* – 2021. – V. 9. – P. 757584. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.757584>

## References

1. Vatmurge N. S., Hazra B. G., Pore V. S. et al. Synthesis and antimicrobial activity of beta-lactam-bile acid conjugates linked via triazole // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – N 18 (6). – P. 2043–2047. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.01.102>
2. Amnerkar N. D., Bhusari K. P. Synthesis, anticonvulsant activity and 3D-QSAR study of some prop-2-eneamido and 1-acetyl-pyrazolin derivatives of aminobenzothiazole // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – N 45 (1). – P. 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.09.037>
3. Khanage S. G., Analgesic A. R. Activity of Some 1,2,4-Triazole Heterocycles Clubbed with Pyrazole, Tetrazole, Isoxazole and Pyrimidine // *Adv. Pharm. Bull.* – 2013. – N 3 (1) – P. 13–18. <https://doi.org/10.5681/apb.2013.003>
4. Kim S. H., Bok J. H., Lee J. H. et al. Synthesis and biological evaluation of cyclic sulfamide derivatives as  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors // *ACS Med. Chem. Letters.* – 2012 – N 3 (2) – P. 88–93. <https://doi.org/10.1021/ml200226x>
5. Gotsulya A. S., Kamyshnyi O. M., Polishchuk N. M. et al. Research of the antimicrobial and antifungal activity of 7-(3-thio-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline S-derivatives // *Zaporizkyi med. zhurn.* – 2015. – № 4 (91). – S. 95–100. <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2015.4.50302>
6. Karpun Y., Parchenko V., Nahornyi V., Nahorna N. The investigation of antimicrobial activity of some s-substituted bis-1,2,4-triazole-3-thiones // *Pharmacia.* – 2021. – N 68 (4) – P. 797–804. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e65761>
7. Zazharskyi V., Bigdan O., Parchenko V., Parchenko M. Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles // *Archives of Pharmacy Practice Volume.* – 2021. – V. 12, Iss. 2. – P. 60–65. <https://doi.org/10.51847/RbJb3waUBB>
8. Bigdan O. A., Parchenko V. V., Kyrychko B. P. 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. – N 10 (3). – P. 201–207. [https://doi.org/10.15421/2020\\_155](https://doi.org/10.15421/2020_155)
9. Hunchak V. M., Martynshyn V. P., Gutyj B. V. et al. Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2020. – N 11 (2). – P. 294–298. <https://doi.org/10.15421/022044>
10. Gotsulya A. S. Actoprotective properties of 7'-((3-thio-4-methyl-4H-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline derivatives. // *Zaporizkyi med. zhurn.* – 2016. – № 3 (96). – S. 104–107. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76926>
11. Gotsulia A. S., Zazharskyi V. V., Davydenko P. O. Synthesis and antituberculosis activity of N'-(2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazides // *Zaporizkyi med. zhurn.* – 2018. – № 4 (109). – S. 578–583. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135677>
12. Gotsulya A. S. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol // *J. Faculty of Pharmacy of Ankara University.* – 2020. – N 44 (2). – P. 211–219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>
13. Karpun Ye. O., Parchenko V. V. Syntez, fizyko-khimichni vlastyivosti ta antyhipoksychna aktyvnist' deyakykh s-pokhidnykh 4-R-5-(((3-(pirydyn-4-il)-1N-1,2,4-triazol-5-il)tio)metyl)-4N-1,2,4-triazol-3-tioliv // *Farmats. zhurn.* – 2020. – T. 75, № 6. – S. 56–64. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
14. Xiang L., Xue-Qiang L., He-Mei L. et al. Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety // *Org. Med. Chem. Lett.* – 2012. – N 2. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1186/2191-2858-2-26>
15. Tozkoparan B., K peli E., Yeşilada E., Ertan M. Preparation of 5-aryl-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and corresponding sulfones with antiinflammatory-analgesic activity // *Bioorganic & medicinal chemistry.* – 2007. – N 15 (4). – P. 1808–1814. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.029>
16. Bihdan O., Gotsulya A., Parchenko V. et al. Influence of different determination of 1,2,4-triazols on the growth, development and yield of grain Sorghum // *Res. J. Pharmac. Biol. Chem. Sci.* – 2019. – N 10 (2). – P. 1156–1160.
17. Goma'a H. A., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al. Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antihyperlipidemic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>

18. Pandey V. K., Tusi Z., Tusi S. et al. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel 5-[(3-Aralkyl Amido/Imidoalkyl)Phenyl]-1,2,4-Triazol[3,4-b]-1,3,4-Thiadiazines as Antiviral Agents // ISRN Org. Chem. – 2012. – V. 2012. – P. 1–7. <https://doi.org/10.5402/2012/760517>

19. Zhan P., Chen X., Li X. et al. Arylazolythioacetanilide. Part 8\*: Design, synthesis and biological evaluation of Novel 2-(2-(2,4-Dichlorophenyl)-2H-1,2,4-triazol-3-ylthio)-N-arylacetamides As Potent HIV-1 inhibitors // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – V. 46, N 10. – P. 5039–5045. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.01>

20. El Mchichia L., Belhassana A., Aouidate A. et al. QSAR Study of New Compounds Based on 1,2,4-Triazole as Potential Anticancer Agents // Phys. Chem. Res. – 2020. – V. 8, N 1. – P. 125–137. <https://doi.org/10.22036/PCR.2019.204753.1685>

21. Oyebamiji A. K., Akinteluc S. A., Amao O. P. et al. Dataset on theoretical bio-evaluation of 1,2,4-thiadiazole-1,2,4-triazole analogues against epidermal growth factor receptor kinase down regulating human lung cancer // Data in Brief. – 2021. – V. 37. – P. 107234. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.107234>

22. Wang X., Duan W., Lin G. et al. Synthesis, 3D-QSAR and Molecular Docking Study of Nopol-Based 1,2,4-Triazole-Thioether Compounds as Potential Antifungal Agents // Front. Chem. – 2021. – V. 9. – P. 757584. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.757584>

Надійшла до редакції 30 серпня 2022 р.

Прийнято до друку 24 вересня 2022 р.

М. В. Оглобліна <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>),

І. В. Бушуєва <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),

В. В. Парченко <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

<sup>1</sup> Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, м. Миколаїв

<sup>2</sup> Запорізький державний медичний університет

ОГЛЯД ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО ВПЛИВУ РІЗНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАМІСНИКІВ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ НА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СПОЛУК

**Ключові слова:** 1,2,4-триазол, функціональні замісники, біологічна активність сполук

А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні похідні 1,2,4-триазолу є перспективним класом органічних сполук. Зумовлено це, перш за все, можливістю різної хімічної модифікації фрагмента 1,2,4-триазолу за рахунок присднання типових фармакофорів, що сприяє розширенню арсеналу нових молекул. Значна кількість похідних 1,2,4-триазолу виявляє біологічні властивості, що позитивно впливає на подальший процес впровадження найбільш перспективних речовин.

Метою роботи було проведення аналізу впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на показники біологічної активності зазначених сполук.

Матеріалами досліджень стали джерела літератури, які містять інформацію щодо впливу різних функціональних замісників нових похідних 1,2,4-триазолу на показники біологічної активності зазначених сполук. У роботі було використано методи: аналітичний, бібліосемантичний інформаційного пошуку, узагальнення.

Триазоли та їх гетероциклічні аналоги представляють сполуки, які містять у своєму складі певну кількість атомів нітрогену, виявляючи при цьому властивості типових фармакофорів. Їх похідні легко синтезуються, можуть перетворюватись на різні біологічно активні молекули.

Проаналізовано та узагальнено інформацію щодо хімічного моделювання похідних 1,2,4-триазолу, яке дає змогу цілеспрямовано одержувати сполуки з необхідними біологічними властивостями, враховуючи також показники токсичності нових молекул. Авторами доведено, що поступове прогнозоване введення до молекули похідних 1,2,4-триазолу різних замісників зумовлює появу нових видів біологічної активності, в деяких випадках це призводить до збільшення вже існуючих показників активності. Встановлено хімічну модифікацію сполук за рахунок зміни замісників навколо фрагменту 1,2,4-триазолу, що принципово змінює вид біологічної активності нових молекул. Саме такий підхід було обрано більшістю науковців як перспективний щодо пошуку нових біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-триазолу.

Пріоритетність, актуальність та перспективність таких досліджень довели колективи не тільки вітчизняних вчених. Активним пошуком нових біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-триазолу в останній час займаються закордонні дослідники з Туреччини, Індії, Кореї, Китаю, Єгипту тощо.

Аналіз сучасних джерел літератури щодо вивчення біологічної активності нових похідних 1,2,4-триазолу дає змогу встановити певні особливості впливу різних функціональних замісників на види біологічної активності та переконливо доводить перспективність подальших синтетичних випробувань у зазначеному ряді сполук.

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

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

V. V. Parchenko <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>)

<sup>1</sup> *Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv*

<sup>2</sup> *Zaporizhzhia State Medical University*

## REVIEW OF THE RESEARCH ON THE INFLUENCE OF DIFFERENT FUNCTIONAL SUBSTITUENTS OF NEW 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES ON THE COMPOUNDS BIOLOGICAL PROPERTIES

**Key words:** 1,2,4-triazole, functional substituents, biological activity of compounds

### ABSTRACT

Today, 1,2,4-triazole derivatives are a promising class of organic compounds. This is caused, first of all, by the possibility of various chemical modifications of the 1,2,4-triazole fragment due to the addition of typical pharmacophores, which contributes to the expansion of the new molecules' arsenal. A significant number of the 1,2,4-triazole derivatives show biological properties, that positively affects the further process of the most promising substances' introduction.

The aim of the work was to analyze the influence of various functional substituents of the new 1,2,4-triazole derivatives on the indicators of the mentioned compounds' biological activity.

Literature sources containing information on the influence of various functional substituents of the new 1,2,4-triazole derivatives on the indicators of these compounds' biological activity became the research materials. Methods were used in the work: analytical, bibliosemantic information search, generalization.

Triazoles and their heterocyclic analogues are compounds that contain a certain amount of Nitrogen atoms in their composition, showing the properties of typical pharmacophores. Their derivatives are easily synthesized and can be transformed into various biologically active molecules.

Information on the 1,2,4-triazole derivatives' chemical modeling, which allows for purposefully obtaining compounds with the necessary biological properties, taking into account the toxicity indicators of new molecules, has been analyzed and summarized. The authors have proved, that the gradual and predicted introduction of various substituents into the molecule of 1,2,4-triazole derivatives leads to the appearance of new types of biological activity, in some cases it gives an increase in already existing activity indicators. Chemical compounds' modification due to the substituents' changing around the 1,2,4-triazole fragment fundamentally changes the type of biological activity of new molecules. This approach was chosen by the majority of scientists as promising one for the new biologically active substances' search among the 1,2,4-triazole derivatives.

The priority, relevance and perspective of such researches have been proved by not only domestic scientists' teams. Recently, foreign investigators from Turkey, India, Korea, China, Egypt, etc. have been actively searching for new biologically active substances among the 1,2,4-triazole derivatives.

The analysis of modern literary sources on the study of the new 1,2,4-triazole derivatives' biological activity allows us to establish certain features of the various functional substituents' influence on the types of biological activity and convincingly proves the outlook of further synthetic tests in the compounds' specified series.

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

*(Бушуєва І. В.)*