

УДК 547.792:615.31.015.4

DOI <https://doi.org/10.32782/umv-2023.2.4>

АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Кальченко В.В.

старший лаборант кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2709-1148>

Щербина Р.О.

доктор фармацевтичних наук,
доцент кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

В сучасних умовах розвитку та становлення фармацевтичної промисловості, нові синтетичні лікарські засоби потребують постійного контролю якості та безпеки їх застосування. Серед синтетичного класу речовин особливу увагу привертають малотоксичні, безпечні та ефективні препарати, які залишаються найважливішим засобом профілактики та боротьби із різними захворюваннями. Нещодавні наукові публікації підтверджують перспективність пошуку нових біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-тріазолу з фрагментами різних гетероциклічних систем. Вчені стверджують, що поєднання кількох гетероциклів в одній молекулі може призвести до появи нових видів біологічної дії, а іноді й до посилення відомих фармакологічних ефектів. При цьому, синтезовані сполуки належать до класу малотоксичних або практично нетоксичних речовин.

Мета. Ми зосереджені на проведенні аналізу зарубіжних та вітчизняних джерел щодо біологічної активності 1,2,4-тріазольних похідних та визначення їхніх характеристик.

Матеріали та методи. У роботі були використані наступні методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий та узагальнення. Для отримання даних ми переглянули наукову літературу, щоб дослідити методи синтезу та вивчити біологічну активність похідних 1,2,4-тріазолів, що містять ароматичний та гетероциклічний замісники.

Результати. Ми провели пошук, аналіз та узагальнення інформації, що стосується методів синтезу та дослідження біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолів з ароматичними та гетероциклічними замісниками. Після вивчення різних джерел фахової інформації та проведення наукового пошуку було встановлено, що дослідження цих похідних 1,2,4-тріазолу з ароматичними та гетероциклічними замісниками відіграють важливу роль у фармацевтичній галузі України. Ці сполуки відзначаються широким спектром фармакологічної активності, мають низькі показники гострої токсичності і є перспективними для розробки нових активних фармацевтичних інгредієнтів.

Висновок. У виявлених похідних було виявлено молекули з широкими спектрами активності, такими як протигрибкова та протимікробна, протитуберкульозна, антигіпоксична, противірусна та знеболювальна дія. Аналіз відомих даних дозволив встановити закономірності «структура-дія». Отримані результати можуть бути актуальними для подальших досліджень.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, біологічні властивості, активність.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, середня тривалість життя людей збільшилася протягом останніх п'ятдесяти років завдяки досягненням в галузі медицини та фармації. З розвитком хімії настала якісна зміна, оскільки з'явилася можливість встановлювати активні компоненти багатьох ліків і використовувати перші синтетичні препарати. Пізніше хіміки-синтетики почали вдосконалювати вже наявні активні молекули за допомогою різних хімічних модифікацій. Проте, незважаючи на ці наукові досягнення, пошук нових вискоелективних біологічно активних речовин залишається актуальним завданням. Це пояснюється тим, що відомі лікарські засоби, що застосовуються для профілактики та лікування різних патологічних станів, мають низьку ефективність або мають побічні ефекти.

Мета. Ми зосередилися на узагальненні останніх наукових досліджень, що стосуються біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу. Наша робота буде корисною для хіміків-синтетиків, які займаються розробкою нових сполук, що містять 1,2,4-тріазольний фрагмент, з метою створення більш ефективних та безпечних лікарських засобів.

Матеріали та методи. У роботі були використані наступні методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий та узагальнення. Для отримання даних ми переглянули наукову літературу, щоб

дослідити методи синтезу та вивчити біологічну активність похідних 1,2,4-тріазолів, що містять ароматичний та гетероциклічний замісники.

Результати. Наукові дослідження показали, що хімічні речовини, які включають фрагменти 1,2,4-тріазолу та хіноліну, мають широкий спектр хіміотерапевтичних властивостей [1]. Вони демонструють високу ефективність як проти чутливих, так і проти стійких до лікування бактерій. Для подальшої розробки синтетичних систем, що містять 1,2,4-тріазольне ядро для боротьби з чутливими та резистентними патогенними мікроорганізмами, необхідно встановити взаємозв'язок «структура-активність» (SAR). Експериментально було показано, що додавання невеликої кількості іонів металів до структури 1,2,4-тріазолу підвищує активність молекул [2]. Зокрема, основи Шиффа з нуклеофільними замісниками OH, -SH та -NH₂ в орто-положенні азометинової групи мають відповідні структури для координації з іонами металів, утворюючи більш стійкі металохелати.

Хелати є проміжним зв'язком між органічними та неорганічними сполуками, і їх унікальні властивості відкривають нові інноваційні можливості в фармацевтичній хімії. В галузі розробки нових лікарських засобів біоорганічні сполуки, такі як похідні фенілендіаміну, моно- та біс-шиффові основи, 2-[[[(4-амінофеніл)іміно]метил]-6-метоксифенол та 2,2'-{бензол-1,2-диілбіс-[нітрилометиліден]}біс(6-метоксифенол) мають потенційну біологічну активність, зокрема протигрибкову, антибактеріальну та антиоксидантну. Також вказані види активності проявляли сполуки 3-(етилтіо)-9-метилпіразоло[1,5-d][1,2,4]тріазоло[3,4-f][1,2,4]триазин-6-алкілтіо, 4-аміно-5-(3-метил-1H-піразол-5-іл)-4h-1,2,4-тріазол-3-алкілтіо, 9-метилпіразоло[1,5-d][1,2,4]тріазоло[3,4-f]-[1,2,4]триазин-3-алкілтіо. [3,4] Бактеріальні інфекції зазвичай викликаються грампозитивними та грамнегативними мікроорганізмами, які швидко розмножуються. Антибіотики є ефективною зброєю у боротьбі з бактеріальними інфекціями, порушуючи процеси, необхідні для росту і розмноження бактерій.

Неправильне та надмірне використання антибіотиків призводить до зростання рівня антибіотико-резистентності серед мікроорганізмів, що може мати серйозні наслідки. Це створює потребу в розробці нових ефективних препаратів для боротьби з резистентними штамми бактерій.

Група вчених створила нові комплекси, які містять молекули з триазольним фрагментом. Ці комплекси мають широкий спектр дії проти багатьох важливих бактерій, включаючи стійкі штами. Раціональний дизайн цих похідних може відкрити нові можливості для боротьби з резистентними штамми бактерій. Синтезовані похідні були тестовані на антибактеріальну активність проти п'яти бактеріальних штамів та біоаналіз інгібування ферментів, і було доведено їх ефективність.

Інша група науковців успішно синтезувала активні похідні, які належать до ряду 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетаміду та 5-піразин-2-іл-3H-[1,3,4]оксадіазолу з антитрипаносомною активністю [5]. Сполуки були помірно цитотоксичні, з індексами селективності від 12 до 102, а також демонстрували ефективну активність (IC₅₀ = 6,10 мкмоль та IC₉₀ = 8,66 мкмоль). Ці значення були вісім разів вищі, ніж у референтного препарату, стандартного водорозчинного тетразолію-8 (WST-8) (IC₅₀ 0,79 мкмоль та IC₉₀ 1,35 мкмоль), відповідно.

У всьому світі щодня від туберкульозу (ТБ) вмирає близько 4 000 осіб, інфікованих переважно мікобактерією туберкульозу. Однак науковці знайшли спосіб боротьби з цією хворобою за допомогою нових похідних тіазолу, тіотриазолу та напівкарбазонів. Дослідники також розробили гібриди 1,2,4-тріазол-норфлоксацин, які показали вищу ефективність в порівнянні з норфлоксацином щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій. Навіть при концентрації 64 мкг/мл не спостерігалось гемолізу, що свідчить про добру біосумісність молекул. Дослідження молекулярного докінгу показали найнижчу енергію зв'язування від -9,4 до -9,7 ккал/моль, а всі сполуки демонстрували відмінну афінність до бактеріальної топоізомерази IV.

Крім того, іншими науковцями було розроблено ряд 4-аміно-3-гідразино-5-меркапто-1,2,4-тріазолів на основі Шиффа, які виявилися ефективними протигрибковими засобами. Дослідження, що розглядають можливість комбінування кумаринового та 1,2,4-тріазольного фрагментів для створення інноваційних антибактеріальних похідних, також запропоновані вченими, що працюють у цій області. Ефективні протигрибкові засоби були розроблені іншим колективом, який синтезував ряд 4-аміно-3-гідразино-5-меркапто-1,2,4-тріазолів на основі Шиффа.

Вчені провели дослідження противірусної активності сполук, що містять 1,2,4-тріазольний фрагмент [19]. Вони перевірили їх ефективність проти різних вірусів, включаючи гепатит С, грип типу А та В, герпес першого та другого типів тощо. Для цього вони використовували вже відомий препарат рибавірин, який містить 1,2,4-тріазольний фрагмент, та його аналоги з вініларильним замісником у п'ятому положенні триазольного кільця (Е та Z ізомери). Виявилось, що лише Е-ізомери мають високу активність, тоді як Z-ізомери є неактивними. Аналіз структури-дії показав, що висока активність

E-ізомерів пов'язана з жорстким зв'язком між триазолом та арильним кільцем, а також з наявністю ліпофільного замісника в пара-положенні арильного кільця [18].

Інші вчені отримали декілька ацетамідозаміщених аналогів доравірину – нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази, який використовується для лікування ВІЛ-інфекції [20]. Більшість отриманих сполук виявили інгібуючі властивості щодо ВІЛ, але одна з них, яка містила 1,2,4-триазольний замісник в амідному фрагменті, показала результати, що перевищували ефективність доравірину.

Були досліджені конденсовані похідні 1,2,4-триазолу, зокрема стабільні σ -адукти 1,2,4-триазол[5,1-с]триазинів та 1,2,4-триазоло-[1,5-а]піримідинів з різними поліфенолами, для їх вивчення щодо противірусної активності [21]. Триазолоазини, що були модифіковані фторгліцином, показали високу активність проти вірусу грипу А. Після молекулярного моделювання було встановлено, що їх дія спрямована проти вірусного гемаглютиніну – білка, який забезпечує здатність вірусу прикріплюватися до клітини-хазяїна. У різних країнах ведеться пошук нових перспективних сполук серед похідних 1,2,4-триазолу, а вчені Запорізького державного медичного університету уже багато років отримують та досліджують нові молекули на основі 1,2,4-триазолів. За цей період часу було отримано значну кількість цікавих сполук, які сьогодні мають практичне значення і використовуються в різних галузях промисловості.

В сучасному світі, більшість людей живуть в швидкому темпі з постійним фізичним та емоційним напруженням, що викликано технічним прогресом та глобальною урбанізацією. Все це призводить до стресу, тривоги та втоми, що знижує захисні і адаптаційні механізми організму та імунітет. Тому з'являється загальний інтерес до актопротекторних засобів, які допомагають зберегти та підвищити стійкість організму до фізичних навантажень та підвищити працездатність. Національні вчені створили низку похідних тіофену, де деякі з них мають високу актопротекторну активність. Дослідження показали, що додавання ароматичних фармакофорів з атомом бромово або фторово до відповідних 1-R₂-((4-R₁-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанонів, збільшує їх актопротекторну активність. Деякі солі 3-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-5-тіолу також демонструють високу актопротекторну дію, зокрема калій 2-((3-(тіофен-2-ілметил)1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)ацетат. Цікаво, що заміна катіону калію на катіон натрію знижує актопротекторну активність.

Серед отриманих фторфенілвмісних 1,2,4-триазолів знайдено сполуки, чутливі до штамів *Staphylococcus aureus* – 5-(2-фторфеніл)-4-((5-нітрофуран-2-іл)метил)аміно-4H-1,2,4-триазол-3-тіол та *Candida albicans* – 5-(2-фторфеніл)-4-((4-бромфеніл)іліден)аміно-1,2,4-триазол-3-тіол, слід зазначити, що найвищі показники отримано при заміні ароматичних замісників 1,2,4-триазолу на фрагмент нітрофурану [12]. Як доказ того, що більшість похідних 1,2,4-триазолу проявляють протигрибкову та антимікробну активність, було досліджено ряд S-алкілзаміщених 4-R-5-(3-(3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-4-R-5-(3-(3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)-4-R-5тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів одержано та досліджено, які продемонстрували достатньо високий рівень цієї активності [13]. Сполуки 4-(5-((5-(алкілтіо)-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин та 4-(5-((5-(алкілтіо)-4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин мали помірну антимікробну активність щодо тест-штаму *Staphylococcus aureus*.

Після вивчення отриманих результатів були зроблені висновки щодо взаємозв'язку між довжиною вуглецевого ланцюга отриманих S-алкілзаміщених тіолів та збільшенням відповідної активності.

Отримані результати мають важливе значення для фармацевтичної науки, оскільки грибові інфекції є поширеними та можуть стати резистентними до лікарських засобів, доступних на фармацевтичному ринку. З хвороб серця, які є найпоширенішою причиною смерті, недавно було відомо, що нездатність кардіоміоцитів ефективно використовувати кисень в їх енергетичній системі є ключовим фактором в ураженні міокарда. Це призводить до утворення вільних радикалів та пошкодження важливих білків, нуклеїнових кислот та інших структур кардіоміоцитів, що сприяє розвитку та прогресуванню ішемічного ураження міокарда. Тому на даний момент активно розробляються та впроваджуються в клінічну практику фармакологічні препарати для антиішемічного захисту міокарда – антигіпоксичні.

Для досягнення цієї мети було проведено дослідження антигіпоксичної активності ряду S-заміщених 1,2,4-біс-1,2,4-триазолів, в результаті чого було встановлено, що введення ацетильного радикалу в молекулу спричинює збільшення антигіпоксичного ефекту, тоді як феноцильна група біля атома сульфуру призводить до зменшення цього ефекту [14]. Найвищу активність було виявлено для сполуки 1-((4-етил-5-((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он.

Проте необхідно пам'ятати, що найпоширенішою причиною серцево-судинних захворювань є атеросклероз, який є хворобою, що впливає на артеріальні судини шляхом утворення артеріальних бляшок та розростання сполучної тканини. Це захворювання може призводити до інфарктів та інсультів.

До недавнього часу цю хворобу вважали хворобою, що зазвичай виникає у пізньому віці, але з кожним роком все більше і більше молодих людей стають її жертвами. Саме тому дуже важливо знаходити нові сполуки, які мають гіполіпідемічну активність. Серед морфолінієвих солей 2-(4-R-5-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)оцтових кислот були знайдені сполуки, що показали досить високі результати [15]. Формування атеросклерозу оцінювалося за кількома показниками, зокрема: загальним рівнем холестерину, β-ліпопротеїдів, тригліцеридів та рівнем холестерину в тканинах аорти. Результати досліджень встановили цікаві залежності між структурою сполук та їх дією. Наприклад, при заміні 2-метилфенілу на 4-бромфеніл та 2-метоксифенільні радикали у положенні атома N⁴ ядра 1,2,4-тріазолу в молекулі морфоліну 2-(5-(4-піридил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат поступово втрачається гіпохолестеринемічна активність. Заміна метильного радикалу на фенільний та 2-метилфенільний радикал в положенні атома 1,2,4-тріазольного ядра в молекулі морфоліну 2-(5-(4-піридил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат показує поступову втрату гіпотригліцеридемічної активності. Всього було проаналізовано дванадцять сполук було проаналізовано дванадцять сполук, з яких морфолін 2-(5-(2-піридин-1-іл)-(4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетат виявив найвищу активність проти всіх показників.

Пошук речовин, які можуть зменшувати біль, є важливим напрямком у фармакології, оскільки біль є одним з ключових симптомів більшості захворювань. Анальгетики – це група лікарських засобів, які використовуються для зменшення болю, спричиненого запаленням або пошкодженням тканин і органів. Є багато видів анальгетиків, які можуть бути синтетичними або рослинними, але всі вони мають протипоказання та побічні ефекти. Відомо, що конденсовані похідні 1,2,4-тріазолу мають високу ефективність як знеболювальні засоби [16]. Оскільки більшість похідних 1,2,4-тріазолу є малотоксичними, пошук нових похідних цього ряду як анальгетиків є перспективним. Вітчизняні вчені розробили нові сполуки, поєднавши піримідиновий та триазольний цикли [17]. Декілька похідних 5-метил-3-арил-[1,2,4]тріазоло[4,3-а]піримідин-7-олу були отримані, а їх ефективність перевищує ефективність референтного препарату (кеторолаку). Щоб визначити латентний період реакції, використовували тест гарячої пластинки. Найвищу активність було виявлено для сполуки, що містить метильну групу в четвертому положенні арильного замісника, і при введенні галогенів у арильний фрагмент спостерігається зменшення цього ефекту.

Висновки

Під час дослідження було проаналізовано наукові праці наших та іноземних вчених з метою узагальнення відомостей про біологічну активність різних похідних 1,2,4-тріазолу. Отримані результати свідчать про перспективність цих сполук, оскільки вони проявляють широкий спектр біологічної активності і низьку токсичність.

Література

- Zhang, J., Wang, S., Ba, Y., & Xu, Z. (2019). 1,2,4-Triazole-quinoline/quinolone hybrids as potential anti-bacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 174, 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.033>
- Zafar, W., Sumrra, S. H., & Chohan, Z. H. (2021). A review: Pharma-cological aspects of metal based 1,2,4-triazole derived Schiff bases. *European journal of medicinal chemistry*, 222, 113602. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113602>
- Xu, Z. (2020). 1,2,3-Triazole-containing hybrids with potential anti-bacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *European journal of medicinal chemistry*, 206, 112686. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112686>
- Karpun Y, Fedotov S, Khilkovets A, Karpenko Y, Parchenko V, Klochkova Y, Bila Y, Lukina I, Nahorna N, Nahorny V (2023). An in silico investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia* 70(1): 139–153. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>
- Shaykoon, M. S., Marzouk, A. A., Soltan, O. M., Wanas, A. S., Radwan, M. M., Gouda, A. M., Youssif, B., & Abdel-Aziz, M. (2020). Design, synthesis and antitrypanosomal activity of heteroaryl-based 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic chemistry*, 100, 103933. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103933>[6]
- Scarim, C. B., & Pavan, F. R. (2021). Thiazole, triazole, thio- and semicarbazone derivatives – Promising moieties for drug development for the treatment of tuberculosis. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 1, 100002. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2021.100002>
- Fedotov S., Gotsulya A., Zaika Ye., Brytanova T (2023). Design, synthesis and molecular docking of some derivatives of 9-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazolo [3,4-f][1,2,4]triazine-3-thiol. *J. Fac. Pharm. Ankara / Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 47(2). DOI: <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>

8. Qin, H. L., Zhang, Z. W., Ravindar, L., & Rakesh, K. P. (2020). Anti-bacterial activities with the structure-activity relationship of coumarin derivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 207, 112832. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112832>
9. Bedane, K. G., Singh, G. S. (2015). Reactivity and diverse synthetic applications of acyl isothiocyanates. *ARKIVOC*, 206-245. DOI: <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.052>
10. Moharana, A. K., Dash, R. N., & Subudhi, B. B. (2020). Thiosemicarbazides: Updates on Antivirals Strategy. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 20(20), 2135–2152. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389557520666200818212408>
11. Bihdan, O. A. (2021). Protymikrobna ta protyhyrbkova aktivnist novykh fluorofenilvmisnykh 1.2.4-triazoliv [Antimicrobial and antifungal activity of new fluorophenyl-containing 1,2,4-triazoles]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 76(2), 87–93. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.09> [in Ukrainian].
12. Karpun, Ye. O., & Polishchuk, N. M. (2020). Protimikrobna ta proti-gribkovikh novikh 4-(5-(((5-(alkiltio)-4-R-4 1H-1,2,4-triazol-3-il)piridini [Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1H-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines]. *Current is-sues in pharmacy and medicine: science and practice*, 13(3), 354–358. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216204> [in Ukrainian].
13. Karpun E. O., & Parchenko, V. V. (2020). Syntez. fizyko-khimichni vlastyvoli ta antyhipoksychna aktyvnist deiakykh S-pokhidnykh 4-R-5-(((3-(piridin-4-il)-1N-1.2.4-triazol-5-il)tio)metil)-4N-1.2.4-triazol-3-tioliv [Synthesis, physicochemical properties and antiperoxidic activity of some S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 75(6), 56-64. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06> [in Ukrainian].
14. Bilay, I. M., Galushko, A. J., Hnitko, I. V., Pruhlo, E. S., Kaplaushenko, A. G., Parchenko, V. V., Hotsulya, A. S., Panasenko, O. I., & Knish, E. G. (2013). Hipolipidemichna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 1.2.4-triazolu [Hypolipidemic activity of some 1,2,4-triazoles]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, (1), 15–17 [in Ukrainian].
15. Demchenko, A. M., Yadlovskiy, O. Ye., Koval, A. Ya., Bobkova, L. S., Yanchenko, V. O., & Demchenko, D. A. (2016). 5,7-Diatsyl-3-n(alkil)-6-aryl-5N-[1,2,4]tryazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazyny, shcho proiavlaiut analhetychni vlastyvoli [5,7-Diacyl-3-H(alkyl)-6-aryl-5N-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines exhibiting analgesic properties]. Ukraine Patent UA 112372. [in Ukrainian].
16. Ogorodnik, A. G., Yanchenko, V. A., Bobkova, L. S., Seredinska, N. M., & Demchenko, A. M. (2018). Syntez, ta analhetychni vlastyvoli pokhidnykh 5-metyl-3-aryl-[1,2,4]tryazolo[4,3-a]pirymydydyn-7-olu [Synthesis and analgesic activity 5-methyl-3-aryl[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrimidin-7-oles derivatives]. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, (2), 55–61. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.07> [in Ukrainian].
17. Chudinov, M. V., Prutkov, A. N., Matveev, A. V., Grebenkina, L. E., Konstantinova, I. D., & Berezovskaya, Y. V. (2016). An alternative route to the arylvinyltriazole nucleosides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 26(14), 3223–3225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.05.072>
18. Simurova, N. V., & Maiboroda, O. I. (2021). Antiviral activity of 1,2,4-triazole derivatives (microreview). *Chemistry of heterocyclic compounds*, 57(4), 420–422. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-021-02919-1>

ANALYSIS OF BIOLOGICAL POTENTIAL OF 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVES (LITERATURE REVIEW)

Kalchenko V.V.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

Shcherbyna R.O.

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

In the current environment of development and formation of the pharmaceutical industry, it is important to constantly monitor the quality and safety of new synthetic medicines. Synthetic drugs have been an important tool for the prevention and treatment of various diseases for many years. Among synthetic substances, those that are low-toxic, safe and effective deserve special attention. Recent scientific publications confirm the prospects for finding new biologically active compounds among 1,2,4-triazole derivatives with different heterocyclic systems. Scientists argue that the combination of several structural fragments of heterocyclic compounds in one molecule leads to the emergence of new types of biological action and can enhance known pharmacological effects. Most of the synthesized compounds belong to the class of low-toxic or practically non-toxic substances.

Aim. We are focused on analyzing foreign and domestic sources on the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives and determining their characteristics.

Materials and methods. The following methods were used in the study: analytical, information search, descriptive and generalization. To obtain the data, we reviewed the scientific literature to investigate the methods

of synthesis and study the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives containing aromatic and heterocyclic substituents.

Results. *We have searched, analyzed and summarized information on the methods of synthesis and study of the biological activity of 1,2,4-triazole derivatives with aromatic and heterocyclic substituents. After studying various sources of professional information and conducting a scientific search, it was found that the study of these 1,2,4-triazole derivatives with aromatic and heterocyclic substituents plays an important role in the pharmaceutical industry of Ukraine. These compounds are characterized by a wide range of pharmacological activity, have low acute toxicity and are promising for the development of new active pharmaceutical ingredients.*

Conclusion. *The identified derivatives have been found to possess molecules with wide spectra of activity, such as antifungal and antimicrobial, antituberculosis, antihypoxic, antiviral and analgesic effects. The analysis of known data allowed us to establish structure-activity relationships. The results obtained may be relevant for further research.*

Key words: *1,2,4-triazole, biological properties, activity.*