



# Протимікробна та протигрибкова активність нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

Є. О. Карпун \*<sup>A,C,D,E,F</sup>, Н. М. Поліщук <sup>A,B</sup>

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Резистентність таких штамів, як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* поширюється на багато препаратів протимікробної дії. Ця проблема може бути вирішена тільки пошуком нових лікарських засобів із високою бактерицидною та антигрибковою дією. Дослідження останніх років показали перспективність пошуку біологічно активних речовин протимікробної та протигрибкової дії серед похідних 1,2,4-тріазолу.

**Мета роботи** – дослідити протимікробну та протигрибкову активність гомологічного ряду S-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів та зробити висновки щодо структурно-функціонального взаємозв'язку синтезованих сполук.

**Матеріали та методи.** Предмет дослідження – 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридини та 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридини. Активність проаналізували методом дворазових серійних розведень на тест-культурах *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*.

**Результати.** Під час біологічного скринінгу з'ясували: всі сполуки, що дослідили, мали антибактеріальну (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову (МІК – у межах 31,25–62,5 мкг/мл, МФЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) дію щодо контролю. Сполуки, які отримали, проявляють вираженішу активність щодо штаму *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову дію до штаму *Candida albicans* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) щодо контролю.

**Висновки.** Результати біологічного скринінгу свідчать про перспективність пошуку серед наведених похідних біс-1,2,4-тріазолів. Найбільш активною в ряду S-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів є сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин, що проявляє найбільш виражену протимікробну дію проти штаму *Staphylococcus aureus* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл). Встановили закономірності між хімічною будовою та біологічною активністю синтезованих сполук, що свідчать про перспективність пошуку в цьому ряді заміщених.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, протимікробна активність, протигрибкова активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** 2020. Т. 13, № 3(34). С. 354–358

## Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines

Ye. O. Karpun, N. M. Polishchuk

The resistance of such strains as *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* extends to many antimicrobial drugs. This problem can be solved by searching for new drugs with high bactericidal and antifungal action. Recent studies have shown the promise of searching for biologically active substances of antimicrobial and antifungal action among 1,2,4-triazole derivatives.

**The aim of this work** was to develop the antimicrobial and antifungal effects of the homologous series of S-alkyl-substituted 4-*R*-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and draw conclusions regarding the structural and functional relationship of the synthesized compounds.

**Materials and methods.** The subject of research was 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines and 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines. The activity was analyzed by the method of two-fold serial dilutions on test cultures of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*.

### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216204>

UDC 615.281/.282.015:547.792

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216204](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216204)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 354–358

**Key words:** 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity.

\*E-mail: [ekarpun@yahoo.com](mailto:ekarpun@yahoo.com)

Received: 31.08.2020 // Revised: 17.09.2020 // Accepted: 21.09.2020

**Results.** The results of the biological screening showed that all tested compounds exhibited antibacterial action (MIC – in the range of 31.25–62.50 µg/ml, MBC – in the range of 62.5–125.0 µg/ml) and antifungal effect (MIC – in within 31.25–62.50 µg/ml, MFC – within 62.5–125.0 µg/ml) relative to the control. The obtained compounds exhibit more pronounced activity against the *Pseudomonas aeruginosa* strain (MIC – in the range of 31.25–62.50 µg/ml, MBcC – in the range of 62.5–125.0 µg/ml) and antifungal activity against the *Candida albicans* strain (MIC – within 31.25–62.50 µg/ml, MFC – within 62.5–125.0 µg/ml) relative to the control.

**Conclusions.** The biological screening data indicate that the search among the given bis-1,2,4-triazole derivatives is promising. The most active among the series of S-alkyl-substituted 4-R-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols was compound 4-(5-(((4-methyl-5-(pentylthio)-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridine, which exhibited the most pronounced antimicrobial effect against the *Staphylococcus aureus* strain (MIC – 15.6 µg/ml, MBC – 31.25 µg/ml) indicate the prospects of searching in the specified number of substituted.

**Key words:** 1,2,4-triazole, antimicrobial activity, antifungal activity.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 354–358**

## Противомікробна і протигрибкова активність нових 4-(5-((5-(алкілтіо)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

Е. А. Карпун, Н. Н. Полищук

Резистентність таких штамів, як *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* розповсюджується на багато препаратів противомікробного дії. Ця проблема може бути вирішена пошуком нових лікарських засобів з високим бактерицидним і антигрибковим дією. Дослідження останніх років показали перспективність пошуку біологічно активних речовин противомікробного і протигрибкового дії серед похідних 1,2,4-тріазолу.

**Цель работы** – дослідити противомікробну і протигрибкову дію гомологічного ряду S-алкілзаміщених 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів і зробити висновки про структурно-функціональну взаємозв'язок синтезованих сполук.

**Матеріали і методи.** Предмет дослідження – 4-(5-((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридину і 4-(5-((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридину. Активність проаналізована методом двукратних серійних розведень на тест-культурах *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Candida albicans*.

**Результати.** В ході біологічного скринінгу встановили, що всі досліджувані сполуки проявили антибактеріальну (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) дію відносно контролю. Отримані сполуки проявляють більш виражену активність в порівнянні з штамом *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову активність до штаму *Candida albicans* (МІК – в межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – в межах 62,5–125,0 мкг/мл) відносно контролю.

**Висновки.** Результати біологічного скринінгу свідчать про перспективність пошуку серед наведених похідних біс-1,2,4-тріазолів. Найбільш активним серед ряду S-алкілзаміщених 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів є сполука 4-(5-(((4-метил-5(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин, яка проявляє найбільш виражену противомікробну дію проти штаму *Staphylococcus aureus* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл). Встановлені закономірності між хімічним будовою і біологічною активністю синтезованих сполук свідчать про перспективність пошуку в зазначеному ряду заміщених.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, противомікробна активність, протигрибкова активність.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 354–358**

Резистентність багатьох мікроорганізмів і грибів до противомікробних і протигрибкових засобів – складна проблема в ефективному лікуванні інфекційних хвороб різної етіології. Одним із напрямів подолання стійкості мікроорганізмів до ліків є пошук і створення нових діючих речовин з антимікробною активністю. 1,2,4-тріазолі – структурні фрагменти багатьох біологічно активних сполук, які характеризуються протизапальною, антибактеріальною, фунгіцидною, гепатопротекторною активністю [1,2]. Їх використовують для розроблення лікарських препаратів та активних фармацевтичних інгредієнтів [3] завдяки реакційній здатності молекули 1,2,4-тріазолу та можливості до наступного хімічного моделювання за різними активними центрами [4,5]. Тому останнім часом усе більшу увагу приділяють синтезу похідних ряду 1,2,4-тріазолів [6,7]. Нині відомий ряд ліків, які

застосовують для лікування вірусних і грибкових хвороб: рибавірин, флуконазол, ітраконазол тощо.

Отже, синтез і дослідження нових біологічно активних сполук на основі 1,2,4-тріазолу, які можуть бути потенційними лікарськими засобами з протимікробними та протигрибковими властивостями, а також вивчення закономірностей «будова – біологічна дія», є актуальним завданням сучасної фармації.

### Мета роботи

Дослідити протимікробну та протигрибкову активність гомологічного ряду S-алкілзаміщених 4-R-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів та зробити висновки щодо

структурно-функціонального взаємозв'язку синтезованих сполук.

### Матеріали і методи дослідження

Предмет дослідження – 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридини, де замісниками в четвертому положенні другого 1,2,4-тріазолового циклу були метильні й етильні радикали (рис. 1).

Синтез сполук здійснили за загальновідомою методикою, що описана в роботі [8].

Протимікробну та протигрибкову активність вивчали на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ. Як тест-культури використали *Staphylococcus aureus* штам ATCC ATCC 25923, *Escherichia coli* штам ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* штам ATCC 27853, *Candida albicans* штам ATCC 885-653. Досліджували активності щодо чинних методичних рекомендацій [9] стандартним методом дифузії в агар Мюллера–Хінтона на середовищах, що оптимальні для росту тест-культур мікроорганізмів у концентрації 10<sup>6</sup> м.к./мл. Використовували розчини досліджуваних сполук у диметилсульфоксиді (1 мг/мл). Мінімальну інгібувальну активність (МІК) визначали за відсутністю видимого росту у пробірці з мінімальною

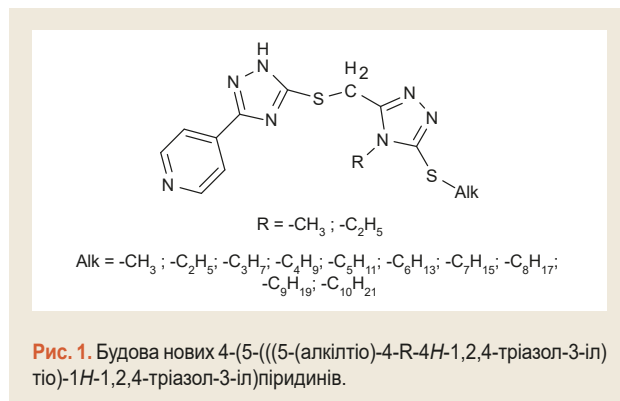


Рис. 1. Будова нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів.

концентрацією препарату, який досліджували. Також додатково зробили контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальновідомих методик [9].

### Результати

Результати дослідження протимікробної та протигрибкової активності S-алкільних похідних біс-1,2,4-тріазолу щодо окремих тест-культур грампозитивних та грамнегативних бактерій і грибів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Протимікробна та протигрибкова активність 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

Сполука			<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Candida albicans</i>	
№	R	Alk	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФЦК, мкг/мл
1	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	62,5	125,0	125,0	250	62,5	125,0	31,25	62,5
2	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
3	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
4	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5
5	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	62,5	62,5	15,6	31,25	62,5	125,0	62,5	62,5
6	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	62,5	125,0	125,0	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5
7	CH <sub>3</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	62,5
8	CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5
9	CH <sub>3</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5
10	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	31,25	62,5
11	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	62,5	62,5
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62,5	125,0	125,0	250,0	62,5	125,0	62,5	125,0
13	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	62,5
14	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0
15	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	62,5	125,0	125,0	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5
16	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0
17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	62,5	125,0	62,5	125,0	62,5	125,0	31,25	62,5
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5
19	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	62,5	125,0	125,0	250,0	62,5	125,0	62,5	62,5
20	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	62,5	125,0	31,25	62,5	62,5	125,0	62,5	125,0
Хлоргексидин			–	25,0	–	18,6	–	200,0	–	10,2

Як контроль протимікробної активності сполук щодо штамів мікроорганізмів, які вивчали, застосували субстанцію антибактеріального препарату хлоргексидину.

## Обговорення

За результатами дослідження, майже усі 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин та 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин мали помірну антимікробну активність щодо бактерії *Escherichia coli*, де мінімальна інгібіторна концентрація *S*-заміщених алкіл біс-1,2,4-тріазолів становила 62,5 мкг/мл, мінімальна бактерицидна концентрація – 125,0 мкг/мл.

Слід відзначити, що виражену активність до тест-штаму *Staphylococcus aureus* проявила сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл).

Сполуки, що одержали, мають вираженішу активність щодо штаму *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МБЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) і протигрибкову дію до штаму *Candida albicans* (МІК – у межах 31,25–62,50 мкг/мл, МФЦК – у межах 62,5–125,0 мкг/мл) щодо контролю.

Щодо залежності біологічної дії від структури, то можна відзначити: збільшення вуглеводневого ланцюга для 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів призводить до незначного підвищення антимікробної активності. Сполуки, що мали як алкільний радикал гептил, октил, нонил, децил, характеризувалися більшою антимікробною та антигрибковою активністю щодо речовин з іншими вуглеводневими замісниками. Сполука 4-(5-(((5-(октилтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин показала виражену протимікробну дію до *Staphylococcus aureus* (МІК – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,50 мкг/мл), *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,5 мкг/мл), протигрибкову дію до грибів *Candida albicans* (МІК – 31,25 мкг/мл, МФЦК – 62,5 мкг/мл).

## Висновки

1. Сполуки 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин та 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин характеризуються протимікробною та протигрибковою активністю.

2. Найактивнішою в ряду *S*-алкілзаміщених 4-*R*-5-(((3-(піридин-4-іл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іолів є сполука 4-(5-(((4-метил-5-(пентилтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин, котра проявляє найбільш виражену протимікробну дію проти штаму *Staphylococcus aureus* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБЦК – 31,25 мкг/мл).

3. Встановлені закономірності між хімічною будовою та біологічною активністю синтезованих сполук свідчать про перспективність пошуку в цьому ряді заміщених.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

## Відомості про авторів:

Карпун Є. О., асистент каф. природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1816-812X](https://orcid.org/0000-0003-1816-812X)

Поліщук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9791-5818](https://orcid.org/0000-0002-9791-5818)

## Information about authors:

Karpun Ye. O., Teaching Assistant of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Polishchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Карпун Е. А., ассистент каф. естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Полищук Н. Н., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Histological study of a corrective influence of a compound potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (PKR-173) on the state of chicken's liver under infection by *Pseudomonas aeruginosa* / Y. Vashchuk, R. Shcherbyna, V. Parchenko et al. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2020. Vol. 44, Iss. 1. P. 1-17. <https://doi.org/10.33483/jfpau.567757>
- [2] Datoussaid Y., Othman A., Kirsch G. Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new *S*-nucleosides. *South African journal of chemistry*. 2012. Vol. 65. P. 30-35.
- [3] 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 / O. A. Bigdan, V. V. Parchenko, B. P. Kyrychko et al. *Ukrainian Journal of Ecology*. 2020. Vol. 10, Iss. 3. P. 201-207.
- [4] Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives / P. M. Chaudhary, S. G. Tupe, S. U. Jourwekar et al. *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 54B, Iss. 7. P. 908-917.
- [5] Synthesis and antifungal activity of 1,2,4-triazole containing fluconazole analogues / N. G. Aher, V. S. Pore, N. Mishra et al. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009. Vol. 19, Iss 3. P. 759-763. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.026>
- [6] Shcherbyna R. Microwave-assisted synthesis of some new derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-5-thioles. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2019. Vol. 43, Iss. 3. P. 220-229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
- [7] Gilani S. J., Khan S. A., Siddiqui N. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2010. Vol. 20, Iss. 16. P. 4762-4765. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.125>
- [8] Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety / D. N. Rao, A. R. Prasad, Y. N. Spoorthy et al. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*. 2015. Vol. 6, Iss. 5. <https://doi.org/10.4328/jcam.2323>
- [9] Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. / Ю. Л. Волянський, В. П. Ширококов, С. В. Бірюкова, В. Г. Палій. Київ, 2004. 38 с.

## References

- [1] Vashchuk, Y., Shcherbina, R., Parchenko, V., Bushueva, i., Gutyj, B., Fotina, H., Fotina, T., & Stronskyi, Y. (2020). Histological study of a corrective influence of a compound potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4h-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (PKR-173) on the state of chicken's liver under infection by *Pseudomonas Aeruginosa*. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44(1), 1-17. <https://doi.org/10.33483/jfpau.567757>
- [2] Datoussaid, Y., Othman, A., & Kirsch, G. (2012). Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new S-nucleosides. *South African journal of chemistry*, 65, 30-35.
- [3] Bigdan, O. A., Parchenko, V. V., Kyrychko, B. P., Zvenigorodska, T. V., Gutyj, B. V., Gunchak, A. V., Sliyivinska, L. G., Savchuk, L. B., Nazaruk, N. V., Kit, L. P., Dashkovskyy, O. O., & Guta, Z. A. (2020). Test of antimicrobial activity of morpholine 2- (5- (3-fluorophenyl) -4-amino-1,2,4-triazol-3-ilthio) acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10(3), 201-207.
- [4] Chaudhary, P. M., Tupe, S. G., Jorwekar, S. U., Sant, D. G., Deshpande, S. R., Maybhate, S. P., Likhite, A. P., Deshpande, M. V. (2015). Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives. *Indian Journal of Chemistry – Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 54B(7), 908-917.
- [5] Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N., Kumar, A., Shukla, P., Sharma, A., & Bhat, M. K. (2009). Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(3), 759-763. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.026>
- [6] Shcherbina, R. (2019). Microwave-assisted synthesis of some new derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 43(3), 220-229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>
- [7] Gilani, S. J., Khan, S. A., & Siddiqui, N. (2010). Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(16), 4762-4765. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.06.125>
- [8] Rao, D. N., Prasad, A. R., Spoorthy, Y. N., Rao, D. R., & Ravindranath, L. K. (2015). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 6(5). <https://doi.org/10.4328/jcam.2323>
- [9] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., Biriukova, S. V., & Palii, V. H. (2004). *Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv* [Specific activity detection of antimicrobial medicines: Guidelines]. Kyiv. [in Ukrainian].