

DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.4.15061>

УДК 547.79

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 6-АРИЛ/ГЕТЕРИЛТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТІАДІАЗОЛІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ

І. І. Мирко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
irynaoliinyk@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
24.09.2024

Після доопрацювання / Revised:
12.11.2024

Прийнято до друку / Accepted:
15.11.2024

Ключові слова:

органічний синтез,
[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазол,
антимікробна активність,
докінг.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Синтез нових 6-арил/гетерилтриазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолів та дослідження їх антибактеріальної та протигрибкової активності.

Матеріали і методи. Органічний синтез, елементний аналіз, ¹H ЯМР спектроскопія, фармакологічний скринінг, докінг.

Результати й обговорення. Здійснено синтез похідних 6-феніл/піридил-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолу. Досліджено їх протимікробну активність. Встановлено, що 3-(4-хлоробenzил)-6-феніл-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазол **2** володіє високою антибактеріальною активністю по відношенню до *S. aureus* ATCC 43300, а 3-(4-хлор/метоксibenзил)-6-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолі **3**, **4a**, **b** ефективно інгібують ріст штаму грибків *C. Neoformans* ATCC 208821. Використовуючи докінгові дослідження сполук, що проявили протигрибкову активність, визначено величину енергії зв'язування, конформаційне розташування лігандів в активному центрі ланостерол 14α-деметилази, а також природу амінокислотних залишків і тип взаємодії, який реалізується.

Висновки. Розроблено метод синтезу похідних 6-феніл/піридил-[1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолу. Ідентифіковано сполуки, що володіють високою протимікробною активністю по відношенню до штамів *S. aureus* ATCC 43300 та *C. Neoformans* ATCC 208821.

Вступ. Похідні [1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолу проявляють різноманітні види біологічної активності. Вони є об'єктом інтенсивного дослідження в останні роки як перспективні кандидати у лікарські засоби [1-7]. Особливістю цього класу сполук є простота синтезу та можливість варіювати замісники в широких межах. У даній статті описано синтез деяких [1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолу та їх антимікробні властивості. Літературні дані [8-13] демонструють потенціал цього класу сполук у дизайні лікарських засобів для терапії інфекційних захворювань.

Результати експерименту та їх обговорення

Синтез цільових похідних [1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолу.

Нами здійснено синтез низки похідних [1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолу **2-4**. Їх отримували взаємодією 1-аміно-4H-[1,2,4]триазол-3-тіолів **1a,b** з комерційно доступними бензойною, піридин-3- та піридин-4-карбоновими кислотами (рис. 1). Реакцію проводили в середовищі киплячого POCl₃. Отримані сполуки – це світло-жовті речовини, добре розчинні у ДМФА, ДМСО, діоксані, помірно – в оцтовій кислоті та етанолі. Практично нерозчинні у воді та неполярних розчинниках.

Антимікробна активність [1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазолів 2-4.

Вивчення антимікробної активності сполук **2-4** здійснено CO-ADD (The Community for Open Antimicrobial Drug Discovery), за підтримки

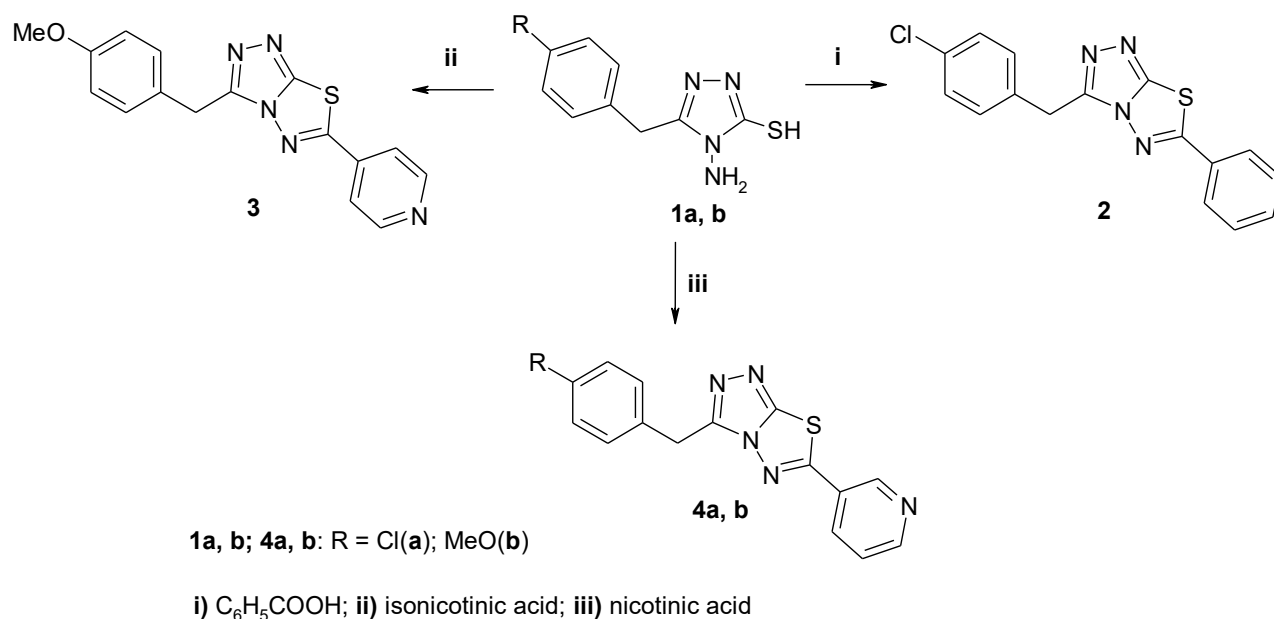


Рис. 1. Синтез цільових [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолів 2-4

Wellcome Trust (Великобританія) та університету Квінсленда (Австралія) [14]. Досліджуваними тестовими бактеріями були штами, які відносяться до групи внутрішньолікарняних патогенів, високовірulentних та стійких до антибіотиків мікроорганізмів – ESCAPE (*Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ATCC 700603, *Acinetobacter baumannii* (*A. Baumannii*) ATCC 19606, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*) ATCC 27853 і *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 43300).

Також досліджувалась протигрибкова активність щодо штамів *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 90028 та *Cryptococcus neoformans* (*C. Neoformans*) ATCC 208821.

Результати первинного скринінгу антибактеріальної та протигрибкової активностей наведено у таблиці 1.

Отримані сполуки 2-4 виявили антибактеріальну активність щодо штаму стафілококу золотистого *Staphylococcus aureus* ATCC 43300. Серед них найбільш активна була сполука 2. В той же час сполуки 3, 4a, b проявили активність щодо штаму дріжджоподібного грибка *Cryptococcus Neoformans* ATCC 208821. Слід відмітити, що яскраво виражена антибактеріальна дія була у сполуки 2 з фенільним ядром в 6 положенні [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]

тіадіазольного циклу. Заміна фенільного циклу на піридиновий приводила до часткової втрати активності (сполуки 3, 4a, b). Натомість, вплив замісника у цьому положенні на протигрибкову активність виявився протилежний. Штам *C. Neoformans* ATCC 208821 був нечутливий до сполуки 2. В той же ж час піридил заміщені похідні 3, 4a, b ефективно інгібували ріст цього штаму грибка.

Для усіх сполук 2-4 було проведено поглиблені дослідження, які полягали у знаходженні мінімальної інгібуючої концентрації MIC та визначенні цитотоксичності (CC₅₀ та HC₁₀) щодо ембріональних клітин нирок людини (Human embryonic kidney cells) та еритроцитів людини (Human red blood cells). Результати досліджень наведено у таблиці 2.

Зазначений експеримент підтвердив протимікробну активність сполуки 2 відносно *S. aureus* ATCC 43300 та сполук 3, 4a, b відносно *C. Neoformans* ATCC 208821. Мінімальна інгібуюча концентрація для них становила 4-16 μM. Антибактеріальна активність сполуки 2 перевищувала активність цефтріаксону. В той же час вона поступалась за дією ванкомицину гідрохлориду. Протигрибковий ефект сполук 3, 4a, b був співмірний з флуконазолом, але дещо нижчий, ніж в амфотерицину. Також слід зазначити, що сполуки 3, 4a, b не виявили токсичності щодо

Таблиця 1

Протимікробна активність сполук 2-4

Сполука	<i>S. aureus</i> ATCC 43300	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>P. Aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>A. Baumannii</i> ATCC 19606	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. Neoformans</i> ATCC 208821
2	92.1; 96,3	-4.2; 5,3	-1.3; -10,1	8.4; 5,2	12. 4; 3,3	10.7; 12,1	14.3; 11,2
3	44.3; 39,4	17.1; 15,2	13.3; 11,3	11.2; 18,1	14.3; 14,5	15.5; 12,3	99.3; 90,1
4a	52.3; 50,1	11.2; 4,3	13.3; 18,1	14.5; 15,5	12.4; 0,7	14.2; 3,2	99.3; 99,3
4b	49.3; 44,3	3.3; 5,2	12.2; 12,1	5.3; 5,2	-12.3; 3,3	11.4; 2,1	93.5; 99,9

Таблиця 2

Протимікробна активність (MIC, μM) сполук 2-4 і референтних препаратів та їх цитотоксичність щодо ембріональних клітин нирок (Hk CC₅₀, μM) та еритроцитів людини (Hm CC₁₀, μM)

Сполука	<i>S. aureus</i> ATCC 43300	<i>C. Neoformans</i> ATCC 208821	Hk CC ₅₀	Hm CC ₁₀
2	8; 8	>32; >32	>32; >32	15.7; 26.2
3	>32; >32	4; 8	>32; >32	>32; >32
4a	>32; >32	8; 4	>32; >32	>32; >32
4b	>32; >32	16; 16	>32; >32	>32; >32
Цефтріаксон	32	NT	NT	NT
Ванкоміцин-гідрохлорид	0.625	NT	NT	NT
Амфотерицин	NT	1.56	NT	NT
Флуконазол	NT	5	NT	NT

*NT – не тестувалось

ембріональних клітин нирок та еритроцитів людини. Натомість для сполуки **2** характерна цитотоксичність відносно ембріональних клітин нирок людини.

Докінгові дослідження. Більшість протигрибкових препаратів діють шляхом порушення метаболічних процесів у клітинній мембрані грибка, інгібуючи біосинтез ергостеролу клітинної мембрани, що підвищує клітинну проникність і таким чином викликає загибель клітини. Ланостерол 14 α -деметилаза є ключовим ферментом, що бере участь у формуванні клітинних мембран грибків, що робить її основною мішенню для дизайну протигрибкових препаратів.

Для конденсованої [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазольної системи реалізуються Pi-Sulfur взаємодії за участю атома сірки 1,3,4-тіадіазольного фрагменту та фенільного циклу фенілаланіну. Натомість, ароматична система 1,2,4-триазолу, 1,3,4-тіадіазол бере участь у Pi-Sulfur з'єднанні з метіоніном.

Фенілаланін та тирозин залучені також у Pi-Pi Stacked взаємодіях. 1H-гідроген індольного циклу тирозину бере участь у зв'язуванні з π -системою 3-піридинового замісника у сполуках **4a**, **b**. Для 4-піридинового аналогу така взаємодія не спостерігається. Алкільні фрагменти амінокислот також беруть участь у взаємодії з ароматичними циклами досліджуваних сполук. Енергія зв'язування сполук **3**, **4a**, **b** з активним центром ланостерол 14 α -деметилази співмірна (-8.5 – -8.0 ккал/моль) (табл. 3, рис. 2-4).

Експериментальна частина

Спектри ¹H ЯМР, що наведені у роботі, отримано на приладі Varian з робочою частотою 400 МГц, розчинник – DMSO_{d6}, внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Докінгові дослідження виконано з використанням пакету програм autodock vina [15] та discovery studio [16].

4-Аміно-5-(4-R-бензил)-4H-[1,2,4]триазол-3-тіоли **1a,b** отримували згідно методики описаної в [17].

Таблиця 3

Аналіз взаємодії ферменту ланостерол 14 α -деметилази на основі молекулярних докінгових досліджень з похідними [1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолу **3**, **4a**, **b**

Сполука	Енергія зв'язування, ккал/моль	Pi-Donor Hydrogen Bond	Pi-Sulfur взаємодії	Pi-Pi Stacked	Pi-Alkyl, Pi-Sigma взаємодії
3	-8.5	–	Phe A:48 Phe A:214 Met A:358 Met A:460	Phe A:48 Phe A:214	Ala A:211 Pro A:210 Val A:213 Met A:460 Met A:360 Met A:106 Tyr A:103 Tyr A:116
4a	-8.2	Tyr A:103	Met A:106	Tyr A:103	Leu A:356 Val A:213 Met A:460 Leu A:357 Phe A:48
4b	-8.0	Tyr A:103	–	–	Leu A:357 Met A:460 Val A:213 Pro A:210 Leu A:357 Phe A:48

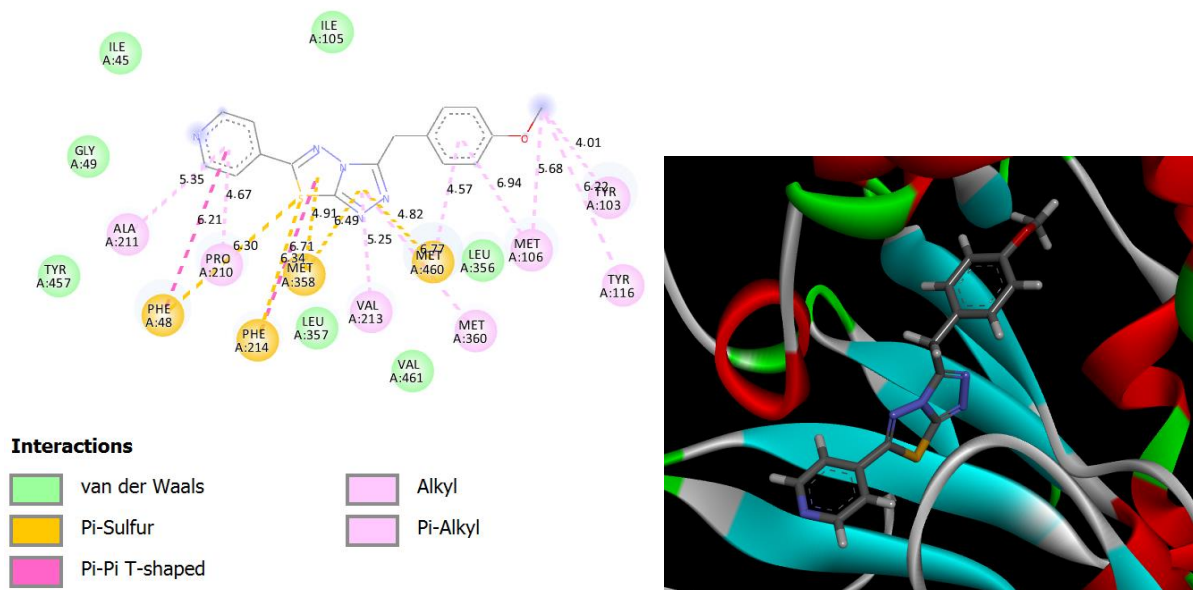


Рис. 2. Конформація 3-(4-метоксибензил)-6-піридин-4-іл-[1,2,4]триазоло-[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу **3** на сайті зв'язування ланостерол 14α-деметилази

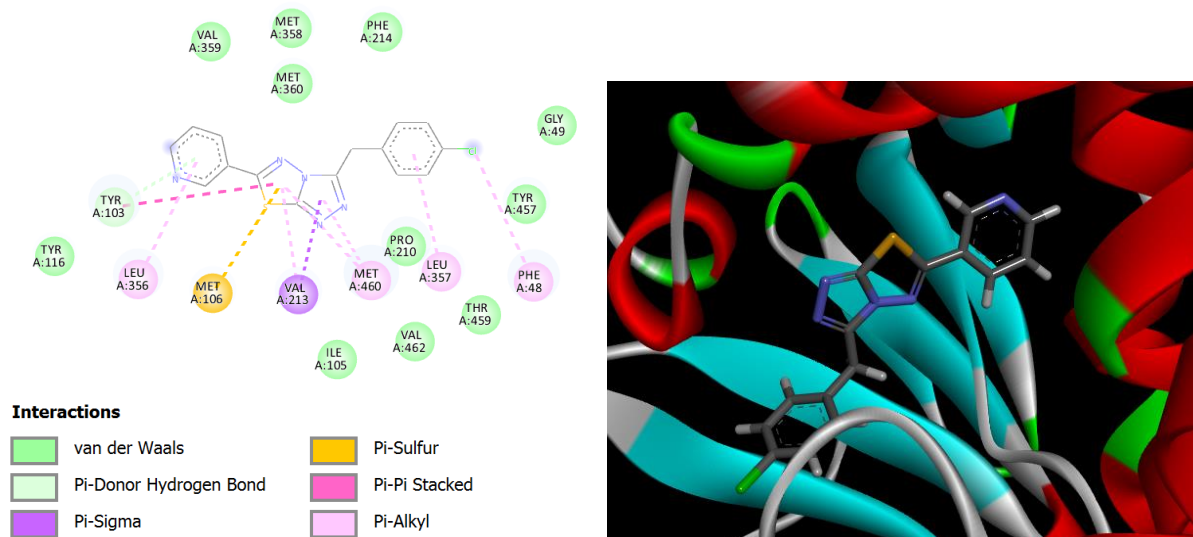


Рис. 3. Конформація 3-(4-хлоробензил)-6-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло-[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу **4a** на сайті зв'язування ланостерол 14α-деметилази

Загальна методика синтезу похідних [1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу **2-4**.

5 Ммоль відповідного 4-аміно-5-*R*-4*H*-[1,2,4] триазол-3-тіолу **1a**, **b** та 5 ммоль бензойної або ізонікотинової чи нікотинової кислоти розчиняють у 10 мл POCl_3 . Реакційну суміш кип'ятять протягом 8 год, охолоджують до кімнатної температури і виливають в суміш 20 г NaOH, 50 мл води та 50 г льоду. Витримують протягом 1 год. Осад відфільтровують та перекристалізують із суміші спирт-ДМФА.

3-(4-Хлоробензил)-6-феніл-[1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол **2.** Вихід 76%. Т. пл.

212–213 °C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. ч.: 7.93 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H, ArH), 7.60–7.72 (м, 2H, ArH), 7.40 (с, 4H, ArH), 4.47 (с, 2H, CH_2). Знайдено, %: С 58.89, Н 3.31, N 17.09. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 58.80, Н 3.39, N 17.14.

3-(4-Метоксибензил)-6-піридин-4-іл-[1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол **3.** Вихід 69%. Т. пл. 244–246 °C. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. ч.: 8.82 (д, $J = 4.6$ Гц, 1H, ArH), 7.97–7.80 (м, 2H, ArH), 7.30 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, ArH), 6.88 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, ArH), 4.39 (с, 2H, CH_2), 3.70 (с, 3H, CH_3O). Знайдено, %: С 59.51, Н 3.98, N 21.75. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$. Обчислено, %: С 59.43, Н 4.05, N 21.66.

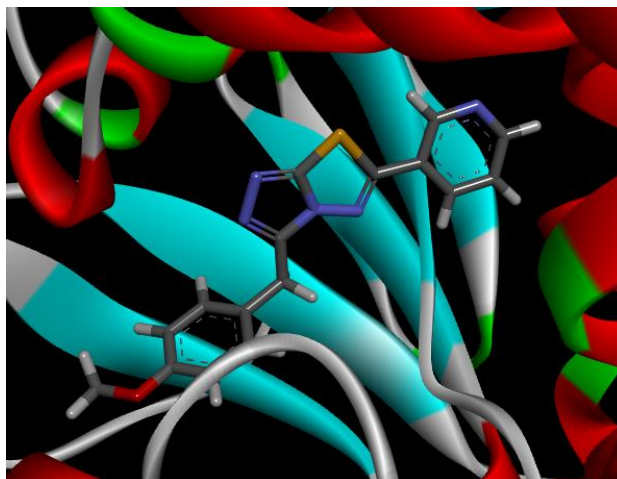
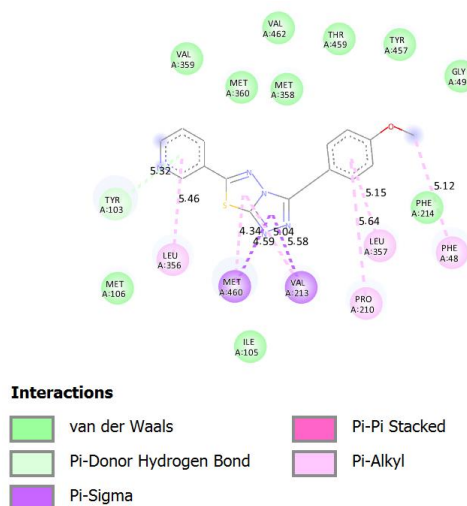


Рис. 4. Конформація 3-(4-метоксибензил)-6-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло-[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол **4b** на сайті зв'язування ланостерол 14α-деметиلاзи

3-(4-Хлоробензил)-6-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол **4a.** Вихід 73%. Т. пл. 235–236 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. ч.: 9.11 (с, 1H, PyH), 8.82 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H, PyH), 8.32 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, PyH), 7.65 (дд, $J = 7.9, 4.9$ Гц, 1H, PyH), 7.42 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, ArH), 7.39 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H, ArH), 4.47 (с, 2H, CH_2). Знайдено, %: С 55.02, Н 3.11, N 21.31. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 54.96, Н 3.07, N 21.36.

3-(4-Метоксибензил)-6-піридин-3-іл-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол **4b.** Вихід 71%. Т. пл. 223–224 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. ч.: 9.11 (с, 1H, PyH), 8.82 (с, 1H, PyH), 8.31 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, PyH), 7.73–7.50 (м, 1H, PyH), 7.31 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H, ArH),

6.88 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H, ArH), 4.38 (с, 2H, CH_2), 3.69 (с, 3H, CH_3O). Знайдено, %: С 59.51, Н 4.14, N 21.51. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$. Обчислено, %: С 59.43, Н 4.05, N 21.66.

Висновки. Здійснено синтез нових похідних 6-феніл/піридил-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазолу. Проведено дослідження їх антимікробної активності. Ідентифіковано сполуки, що володіють високою протимікробною активністю по відношенню до штамів *S. aureus* ATCC 43300 та *C. Neoformans* ATCC 208821. Докінговими дослідженнями визначено величину енергії зв'язування та конформаційне розташування лігандів **3**, **4a**, **b** в активному центрі ланостерол 14α-деметилази.

SYNTHESIS OF 6-ARYL/HETERYLTRIAZOLO[3,4-*b*][1,3,4]THIADIAZOLE DERIVATIVES AND STUDY OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

I. I. Myrko

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University
irynaoliinyk@gmail.com

The aim of the work. Synthesis of new 6-aryl/heteryltriazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles and study of their antibacterial and antifungal activity.

Materials and Methods. Organic synthesis, elemental analysis, ^1H NMR spectroscopy, pharmacological screening, docking.

Results and Discussion. The synthesis of 6-phenyl/pyridyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives was carried out. Their antimicrobial activity was analyzed. It was found that 3-(4-chlorobenzyl)-6-phenyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole **2** possesses high antibacterial activity against *S. aureus* ATCC 43300, and 3-(4-chloro/methoxybenzyl)-6-pyridin-3-yl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazoles **3**, **4a**, **b** effectively inhibit the growth of *C. Neoformans* ATCC 208821. Using docking studies of compounds with antifungal activity, the binding energy, conformational arrangement of the ligand in the active site of lanosterol 14α-demethylase, as well as the nature of amino acid residues and the type of interaction were determined.

Conclusions. A method for the synthesis of 6-phenyl/pyridyl-[1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives has been developed. Compounds with high antimicrobial activity against *S. aureus* ATCC 43300 and *C. Neoformans* ATCC 208821 strains were identified.

Key words: organic synthesis, [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole, antimicrobial activity, docking.

Перелік бібліографічних посилань

1. Settypalli T., Chunduri V. R., Kerru N., Nallapaneni H. K., Chintha V. R., Daggupati T., Yeguvapalli S., Wudayagiri R. Design, Synthesis, Neuroprotective and Antibacterial Activities of 1,2,4-Triazolo[3,4-b]1,3,4-thiadiazole Linked Thieno[2,3-d]pyrimidine Derivatives and In Silico Docking Studies. *ChemistrySelect*. 2019. Vol. 4. P. 1627–1634.
2. Lelyukh M., Paliy A., Zhukrovska M., Kalytovska M., Chaban I., Shelepeten L., Chaban T. A review on synthetic approaches for obtaining and chemical modification of 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole based heterocyclic compounds. *Current Chemistry Letters*. 2024. Vol. 13. No. 4. P. 737–752.
3. Li Z., Yishuang L., Xiaoguang B., Deng Q., Wang J., Zhang G., Chunling X., Mei Y., Wang Y. SAR studies on 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles as inhibitors of Mtb shikimate dehydrogenase for the development of novel antitubercular agents. *RSC Advances*. 2015. Vol. 5. P. 97089–97101.
4. Mathew V., Keshavayya J., Vaidya V. P., Giles D. Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues. *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42. No. 6. P. 823–840.
5. 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. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. No. 16. P. 4762–4765.
6. Khan I., Khan A., Ahsan Halim S., Saeed A., Mehsud S., Csuk R., Al-Harrasi A., Ibrar A. Exploring biological efficacy of coumarin clubbed thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles as efficient inhibitors of urease: A biochemical and in silico approach. *International journal of biological macromolecules*. 2020. Vol. 142. P. 345–354.
7. Hanif M., Saleem M., Hussain M. T., Rama N. H., Zaib S., Aslam M. A. M., Jonesd P. G., Iqbal J. Synthesis, urease inhibition, antioxidant and antibacterial studies of some 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and their 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]1,3,4-thiadiazole derivatives. *J. Braz. Chem. Soc.* 2012. Vol. 23. No. 5. P. 854–860.
8. Zheng Y., Chen M., Zhang R., Xue W. Design, synthesis, antimicrobial activity, and mechanism of novel 3-(2,4-dichlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Pest Manag Sci.* 2024. Vol. 80. No. 10. P. 5388–5399.
9. Khalili Ghomi M., Noori M., Nazari Montazer M., Zomrodian K., Dastyafteh N., Yazdanpanah S., Sayahi M.H., Javanshir S., Nouri A., Asadi M., Badali H., Larijani B., Irajie C., Iraj A., Mahdavi M. [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as new therapeutic candidates against urease positive microorganisms: design, synthesis, pharmacological evaluations, and in silico studies. *Sci Rep.* 2023. Vol. 13. No. 1. P. 10136.
10. Invidiata F.P., Furnò G., Simoni D., Lampronti I., Musiu C., Milia C., Scintu F., La Colla P. 3,6-Disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles: synthesis and evaluation for antimicrobial and antiviral activity. III. *Farmaco*. 1997. Vol. 52. No. 4. P. 259–261.
11. Wu S., Shi J., Chen J., Hu D., Zang L., Song B. Synthesis, Antibacterial Activity, and Mechanisms of Novel 6-Sulfonyl-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole Derivatives. *J Agric Food Chem.* 2021. Vol. 69. No. 16. P. 4645–4654.
12. Tozkoparan B., Aytac P., Gürsoy S., Gunal S., Aktay G. Novel 1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole Derivatives as Dual Analgesic/Anti-inflammatory and Antimicrobial Agents. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2012. Vol. 9. P. 204–212.
13. Zhang L., Zhao J., Zhang B., Lu T., Chen Y. Discovery of [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as novel, potent and selective c-Met kinase inhibitors: Synthesis, SAR study, and biological activity. *Eur J Med Chem.* 2018. Vol. 150. P. 809–816.
14. CO-ADD Community for Open Antimicrobial Drug Discovery. <https://www.co-add.org>
15. <https://vina.scripps.edu/>
16. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>
17. Vipan K., Archana K., Sandeep J. Synthesis, Antimicrobial, and Antioxidant Screening of Aryl Acetic Acid Incorporated 1,2,4-Triazolo-1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* 2019. Vol. 56. P. 1376–1382.

References

1. Settypalli T., Chunduri VR., Kerru N., Nallapaneni HK., Chintha VR., Daggupati T., Yeguvapalli S., Wudayagiri R. Design, Synthesis, Neuroprotective and Antibacterial Activities of 1,2,4-Triazolo[3,4-b]1,3,4-thiadiazole Linked Thieno[2,3-d]pyrimidine Derivatives and In Silico Docking Studies. *ChemistrySelect*. 2019;4:1627-34. DOI: 10.1002/slct.201803917
2. Lelyukh M, Paliy A, Zhukrovska M, Kalytovska M, Chaban I, Shelepeten L, Chaban T. A review on synthetic approaches for obtaining and chemical modification of 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole based heterocyclic compounds. *Current Chemistry Letters*. 2024;13(4):737-52. DOI: 10.5267/j.ccl.2024.3.007
3. Li Z, Yishuang L, Xiaoguang B, Deng Q, Wang J, Zhang G, Chunling X, Mei Y, Wang Y. SAR studies on 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles as inhibitors of Mtb shikimate dehydrogenase for the development of novel antitubercular agents. *RSC Advances*. 2015;5:97089-101. DOI: 10.1039/C5RA19334F
4. Mathew V, Keshavayya J, Vaidya VP, Giles D. Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues. *Eur. J. Med. Chem.* 2007;42(6):823-40. DOI: 10.1016/j.ejmech.2006.12.010
5. Gilani SJ, Khan SA, 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. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20(16):4762-5. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.06.125
6. Khan I, Khan A, Ahsan Halim S, Saeed A, Mehsud S, Csuk R, Al-Harrasi A, Ibrar A. Exploring biological efficacy of coumarin clubbed thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles as efficient inhibitors of urease: A biochemical and in silico approach. *Int J Biol Macromol*. 2020;142:345-54. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.09.105
7. Hanif M, Saleem M, Hussain MT, Rama NH, Zaib S, Aslam MAM, Jonesd PG, Iqbal J. Synthesis, urease inhibition, antioxidant and antibacterial studies of some 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and their 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]1,3,4-thiadiazole derivatives. *J. Braz. Chem. Soc.* 2012;23(5):854-60. DOI: 10.1590/S0103-50532012000500010
8. Zheng Y, Chen M, Zhang R, Xue W. Design, synthesis, antimicrobial activity, and mechanism of novel

- 3-(2,4-dichlorophenyl)-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Pest Manag Sci.* 2024;80(10):5388-99. DOI: 10.1002/ps.8266
9. Khalili Ghomi M, Noori M, Nazari Montazer M, Zomorodian K, Dastyafteh N, Yazdanpanah S, Sayahi MH, Javan-shir S, Nouri A, Asadi M, Badali H, Larijani B, Irajie C, Iraj A, Mahdavi M. [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as new therapeutic candidates against urease positive microorganisms: design, synthesis, pharmacological evaluations, and in silico studies. *Sci Rep.* 2023;13(1):10136. DOI: 10.1038/s41598-023-37203-z
10. Invidiata FP, Furnò G, Simoni D, Lampronti I, Musiu C, Milia C, Scintu F, La Colla P. 3,6-Disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles: synthesis and evaluation for antimicrobial and antiviral activity. *III. Farmaco.* 1997;52(4):259-61.
11. Wu S, Shi J, Chen J, Hu D, Zang L, Song B. Synthesis, Antibacterial Activity, and Mechanisms of Novel 6-Sulfonyl-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole Derivatives. *J Agric Food Chem.* 2021;69(16):4645-4654. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c01204
12. Tozkoparan B, Aytac P, Gürsoy S, Gunal S, Aktay G. Novel 1,2,4-Triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole Derivatives as Dual Analgesic/Anti-inflammatory and Antimicrobial Agents. *Letters in Drug Design & Discovery.* 2012;9:204-12. DOI: 10.2174/157018012799079626
13. Zhang L, Zhao J, Zhang B, Lu T, Chen Y. Discovery of [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as novel, potent and selective c-Met kinase inhibitors: Synthesis, SAR study, and biological activity. *Eur J Med Chem.* 2018;150:809-16. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.03.049
14. CO-ADD Community for Open Antimicrobial Drug Discovery. <https://www.co-add.org>
15. <https://vina.scripps.edu/>
16. <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>
17. Vipin K, Archana K, Sandeep J. Synthesis, Antimicrobial, and Antioxidant Screening of Aryl Acetic Acid Incorporated 1,2,4-Triazolo-1,3,4-Thiadiazole Derivatives. *J. Heterocyclic Chem.* 2019;56:1376-82. DOI: 10.1002/jhet.3513

Відомості про автора

Мирко І. І. – асистент, кафедра загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: irynaoliinyk@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3979-543X

Information about the author

Myrko I. I. – Assistant, Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: irynaoliinyk@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3979-543X