

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 615.015.4:547.79].07

АНАЛІЗ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТІАЗОЛУ

©Р. О. Щербина

Запорізький державний медичний університет

Резюме: проведено огляд літератури, а саме наукових публікацій вітчизняних та закордонних фахівців, присвячених проблемам та перспективам дослідження фармакологічної активності серед похідних 1,2,4-тріазолу. Узагальнено результати та вказано найбільш перспективні шляхи подальших досліджень.

Ключові слова: похідні 1,2,4-тріазолу, фармакологічна дія, біологічна дія.

Вступ. У своїх роботах вчені неодноразово обговорювали біологічну дію похідних 1,2,4-тріазолу [2, 3, 5, 15]. Так, серед гетероциклічних лікарських препаратів відомі похідні 1,2,4-тріазолу, які зарекомендували себе як високоефективні транквілізатори (тразадон, альпрозолам), протигрибкові (флуконазол, ітраконазол), противірусні (рибавірин), протипухлинні (летрозол) та інші засоби. Впроваджені в світову практику нові, сучасні препарати – Dapiprazole, Sitagliptin, які застосовуються в офтальмологічній та ендокринологічній галузях [4]. Результатом багатаспектних досліджень стало впровадження у ветеринарну медицину нового вітчизняного противірусного лікарського засобу Трифузол® (2-[5-фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетат) (номер посвідчення: АВ-05486-01-14 від 01.10.14 р.) [7]. Список нових препаратів на основі 1,2,4-тріазолу постійно поповнюється новими лікарськими засобами, адже ця гетероциклічна система малотоксична та фармакологічно активна [3, 5, 15].

Зважаючи на досить широку сферу застосування похідних 1,2,4-тріазолу, узагальнено останні досягнення у вивченні біологічної дії, адже дане дослідження допоможе в подальшому цілеспрямованому створенні нових препаратів.

Методи дослідження. У роботі використано бібліосемантичний метод, метод системного підходу, результати власних досліджень.

Результати й обговорення.

1. **Протимікробна, протигрибкова та протитуберкульозна дія.** Загальновідомо, що похідні 1,2,4-тріазолу проявляють досить високі показники протимікробної та протигрибкової дії [2, 4, 32]. Аналіз даних останніх років показує, що в даному контексті проведено найбільшу кількість досліджень. Дослідженню протимікробної дії присвячено праці [6, 33, 36–38, 40, 41]. Аналіз літературних даних доводить, що похідні 1,2,4-тріазолу по-різному здатні інгібувати ріст патогенної мікрофлори. Так, в роботі [37] відзначена спо-

лука 5-амінобензил-2-[[[(4,5-дифеніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)сульфаніл]метил]-1,3,4-тіадіазол, яка проявляє досить високу активність відносно штамів *S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. luteus*, *B. subtilis* та *B. cereus*.

У роботі Rohit Singhi та співавторів приведено результати дослідження антимікробної дії нових асиметричних біс-1,2,4-тріазолів. За результатами досліджень можна зазначити, що досліджені сполуки володіють помірною бактеріостатичною дією відносно штамів *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli* та *P. aeruginosa* [40].

У наступній науковій статті Madhusudan Purohit спільно з Yergeri C. Mayur [33] проводили дослідження бактерицидної дії 1,4-біс(4-заміщених-5-меркапто-1,2,4-тріазол-3-іл)бутанів. Автори встановили мінімальні бактеріостатичні концентрації відносно штамів *B. Subtilis* (6,25-100µg/ml), *S. Aureus* (12,5-100µg/ml), *E. coli* (12,5-100µg/ml), *P. Aeruginosa* (12,5-100µg/ml). Також вчені встановили, що введення в молекулу п-етоксифенільного замісника (рис. 1) значно збільшує протимікробну активність синтезованих речовин (*B. Subtilis* – 6,25µg/ml, *S. Aureus* – 12,5µg/ml, *E. Coli* – 12,5µg/ml, *P. Aeruginosa* – 12,5µg/ml).

Продовжуючи дослідження протигрибкової дії похідних 1,2,4-тріазолу варто згадати такі робо-

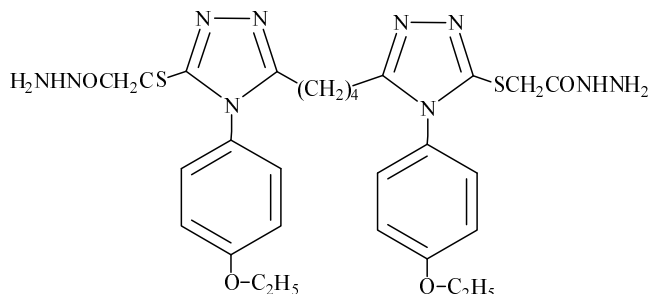


Рис. 1. Структура 1,4-біс(5[гідразинокарбонілметилтіо]-4-п-етоксифеніл-1,2,4-тріазол-3-іл)бутану, який проявляє протимікробну дію.

ти [17, 43] та патенти [8, 29]. У патенті на корисну модель наші колеги займаючись проблемою пошуку протигрибкових засобів, вказують на досить активну сполуку ([1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-2-ілсульфаніл)оцтову кислоту, яка перевищує еталони порівняння ітраконазолу та ністатину в контексті протигрибкової дії відносно *Candida albicans* [8].

У своїй статті Yang X.-D. та Yu Y.-Y. розглянули протигрибкову дію 1-(4-хлорфеніл)-2-(5-((3,5-диметил-1H-піразол-1-іл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанону. Встановлено, що досліджувана сполука помірно інгібує ріст штамів *G. zeae* Petch, *P. infestans* (Mont), *B. berrengeriana* f. sp. *cucumerinum* та *C. arachidicola* [43].

У закордонному патенті містяться дані стосовно дослідження впливу 1,2,4-тріазол-1-іл-пропан-2-олів на *C. albicans*, *Aspergillus* та *Fusarium*. З досліджень видно, що при наявності в молекулі стерильного радикала ($C_6H_5-CH=CH-$) МБцК (мінімальна бактерицидна концентрація) встановлюється на рівні 3,125-6,25 мкг/мл [29].

Проблему пошуку протитуберкульозних препаратів висвітлено в працях [11, 35, 39]. Nuray Ulusoy з колегами дослідили 4-[[2-[[5-(2-фуранил)-4-циклогексил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]-пропіоніл]-аміно]-1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол на наявність атимікобактеріальної дії відносно штаму *Mycobacterium tuberculosis* (*H₃₇Rv*). Отримані результати показують, що сполука в МБцК 6,25 мкг/мл здатна затримувати зону росту на рівні 66 % [39].

У патенті вітчизняних вчених також відображено результати протитуберкульозної дії похідних 1,2,4-тріазолу. В результаті досліджень вивчено сполуку N'-(2-(5-(4-нітрофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)бензгідразид, яка за антимікотичною дією перевищує еталон порівняння ізоніазид на 20 %. Як і в попередній роботі, використано штам *Mycobacterium tuberculosis* (*H₃₇Rv*) [11].

2. Похідні 1,2,4-тріазолів як потенційні протиракові засоби. В закордонних патентах міститься інформація стосовно використання похідних 1,2,4-тріазолу при лікуванні ракових захворювань [18, 19, 23, 26, 28]. В роботі Peter J. Connolly зі співавторами вказує на можливість використання 1,2,4-тріазоламіноарил(гетерил)сульфонамідів як речовин, що зменшують проліферацію клітин та інгібіторів активності клітинного циклу [26].

У роботах [19, 23, 28] приведено приклади використання похідних 1,2,4-тріазолу як інгібіторів протеїнкінази. Даний вид фармакологічної активності наявний при введенні в молекулу 1,2,4-тріазолу залишку заміщеного піримідину [28], піридину [19] та бензоксоzepіну [23].

У своїй роботі Lawrence Wai Lok Woo зі співавторами вказують, що похідні 1,2,4-тріазол-1-ілбісфенілу можуть з успіхом бути застосовані в лікуванні ендокриннозалежних пухлин. Науковці стверджують, що дані сполуки можуть бути використані як ефективні інгібітори стероїд-сульфатази та ароматази [18].

3. Противірусна активність. У наступних працях [24, 25, 30] розглянуто противірусну активність аналізованих сполук. У роботі [25] розглянуто можливість застосування S-тріазоліл-меркапто ацетанілідів для лікування ВІЛ-інфекції, а саме пригніченням зворотної транскриптази ВІЛ.

Досить перспективна робота Omar D. Lopez та співавторів [24]. Науковцям вдалося відкрити сполуки похідні 1,2,4-тріазолу, які здатні інгібувати функцію білка NS5A, які кодуються вірусом гепатиту С (HCV).

Fedichev P. O., Vinnik A. A. та Kholin M. N., займаючись проблемою пошуку противірусних препаратів, досягли значних успіхів в даному плані. Науковцями знайдена сполука (3-бром-4-метоксифеніл)метиліднегідрозид 5-(4-хлорфеніл)-4-(4-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіогліколієвої кислоти, який на підставі порівняльних досліджень з озельтамівіром (торгова марка – Таміфлю®) проявляє кращу активність відносно чотирьох сучасних вірусів грипу. При цьому в експериментах *in vivo* не проявляється токсичний ефект щодо культури клітин [30].

4. Кардіопротекторна дія похідних 1,2,4-тріазолу. З літературних джерел відомо [14, 22], що досліджувані нітрогеновмісні гетероциклічні системи проявляють кардіопротекторну дію. У патенті на винахід [14] заявлено сполуку лізінній 3-метил-1,2,4-тріазоліл-5-тіоацетат, який зменшує ділянку некрозу міокарда на 54,5 %, електрофізіологічні прояви ішемії – сумарного ступеня зсуву сегмента ST на 77,7 % і активність маркерного фермента КФК-МВ (серцевий ізофермент) на 60 %. У праці [22] розглянуто таку ж фармакологічну дію, але досліджувані сполуки належать до заміщених 2-ацетамідо-5-арил-1,2,4-тріазолонів. Встановлено сполуки, які проявляють досить перспективні результати та в майбутньому можуть бути застосовані в кардіологічній практиці.

5. Антикоагулянтна дія. У роботах [21] розглянуто здатність похідних 1,2,4-тріазолу впливати на фактори згортання крові. Запатентована сполука 1-(5-((R)-(4-{аміно[бензоіліміно]метил}феніламіно)-[2-фтор-3-(2-гідроксіетил)-5-метоксифеніл]метил)-2-піримідин-2-іл-2H-[1,2,4]тріазол-3-ілокси)етилловий естер 4-піридинкарбонової кислоти при пероральному введенні має виражену антикоагулянтну дію та може бути корисний як терапевтичний і профілактичний засіб

при захворюваннях, спричинених тромбоембологенезом.

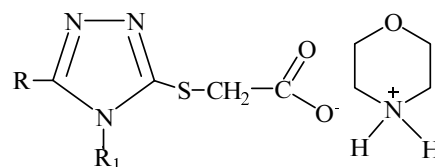
6. Протизапальна та анальгетична дія. Продовжуючи огляд літератури відмічено, що похідні 1,2,4-тріазолу проявляють протизапальну [1, 34] та анальгетичну [1, 12] дію. Так, велика кількість робіт, в яких висвітлено протизапальну активність, присвячено саме тіпохідним 1,2,4-тріазол-3-тіонів [12, 34]. Вчені Radwan A. A. та Eltahir K. E. синтезували похідні 4-феніл-5-піридин-4-іл-2,3-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів, які за показниками інгібування ЦОГ-1 та ЦОГ-2 наближаються до еталону целекоксибу [34]. Стосовно анальгетичної активності важливо відмітити роботу вітчизняних вчених [12]. Заявлений амід 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-7')метил-1,2,4-тріазоліл-3-тіоацетатної кислоти разом із протизапальною дією володіє анальгетичним ефектом, що за силою дії наближається до еталонів порівняння анальгін та диклофенак. Сполука 3-метил-5-[(5-нітрофурфурил-2)тіо]-1,2,4-тріазол гідрохлорид, синтезована Г. Д. Крапивіним зі співавторами, також володіє двома вищезгаданими видами фармакологічної дії, проте анальгезуючий ефект даної сполуки виражений дещо сильніше [1].

Досить цікавий метод використання похідних 1,2,4-тріазолу висвітлено в роботі Jeff Miner та колег. Автори пропонують використовувати 2-(5-бром-4-(4-циклопропілнафталін-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат в поєднанні з колхіцином для лікування подагри (для зменшення болю) [20].

7. Гіпоглікемічні та гіпохолестеринемічні властивості. Дослідженням гіпоглікемічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу присвячено декілька робіт [10, 16]. У всіх випадках як цукрознижувальні агенти запропоновано використовувати саме солі 1,2,4-тріазоловмісних кислот. У роботі [16] відмічено сполуку N,N-діетил-2-гідроксіетанамін 2-(4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який за силою дії перевищує еталон порівняння метформін на 35,5 %. Науковцями [10] знайдена інша сіль, піперидиній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, проте гіпоглікемічна дія даної сполуки дещо нижча від попередньої речовини.

Гіпохолестеринемічну дію обговорено в роботі [9]. Науковці відмічають морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, морфоліній 2-(5-(4-піридил)-4-(4-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат та морфоліній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, який знижуючи вміст загаль-

ного холестерину в сироватці крові, перевищує прототип кислоти нікотину (рис. 2).



R = 4-піридил, фуран-2-іл; R₁ = етил, 2-метоксифеніл, 4-бромфеніл.

Рис. 2. Структура морфоліній 2-(R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатів, які проявляють гіпохолестеринемічну дію.

Згадана сполука морфоліній 2-(5-(фуран-2-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат виявляє гіпо-β-ліпопротеїнемічну активність. Дані дослідження показують, що рівень β-ліпопротеїдів знижується на 19,63 % порівняно з контролем, а перевищення сили дії еталону порівняння (кислоти нікотинової) відбувається на рівні 7,97 % [9].

8. Вплив похідних 1,2,4-тріазолу на ЦНС. Здатність згаданих сполук виступати як антидепресанти [27] та препарати для лікування шизофренії [31] описали закордонні науковці. Nadine Jagerovic відмічає здатність похідних 1,2,4-тріазолу до інгібування сігма-1 рецепторів [27]. Thomas Allen Charpie та співавтори вказує на можливість використання похідних імідазо-[5,1-f][1,2,4]-тріазинів як ліків при нервових розладах. Дана мета реалізується тим, що дані сполуки є селективними інгібіторами PDE-2 (фосфодіестераза-2) [31].

Результати протисудомної активності наведено в роботах [13, 42]. Так, автори пропонують N-(4-фторфеніл)-2-(6,8-диметил[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамід, N-(4-метоксифеніл)-2-(6,8-диметил[1,2,4]тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамід та N-{4-[(дифторметил)тіо]феніл}-2-(6,8-диметил[1,2,4]-тріазоло[4,3-b]піридазин-3-ілтіо)ацетамід як препарати для лікування епілепсії, оскільки вони мають переваги в пригніченні аудіогенних судом порівняно з прототипом – ламотриджином.

Висновки. Результати інформаційного аналізу свідчать про широкий спектр фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу. Одержані дані зумовлюють актуальність подальших досліджень відмічених гетероциклічних систем на протимікробну, протигрибкову, протитуберкульозну, противірусну, протиракову, протизапальну та анальгетичну дії з метою створення нових високоактивних препаратів.

Література

1. А.с. 1299112 СССР, МПК⁷С 07 D 405/12, А 61 К 31/41. 3-Метил-5-[(5-нитрофурфурил-2)-тио]-1,2,4-триазол или его гидрохлорид, обладающие антимикробной, анальгетической и противовоспалительной активностью / Крапивин Г. Д., Усова У. Б., Кульневич В. Г. [и др.] ; Пермский гос. ун-т им. А. М. Горького. – № 3766845/04 ; заявл. 05.07.84 ; опубл. 20.12.06.
2. Британова Т. С. Синтез, хімічні та біологічні властивості похідних 4-бензиліденаміно- та 4-(фуран-2-ілметиленаміно)-1-*R*-4*H*-1,2,4-триазолію галогенідів : дис. ... канд. фарм. наук / Т. С. Британова. – Запоріжжя, 2012. – 207 с.
3. Гоцуля А. С. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості *S*-заміщених 4-(2-метокси-феніл)-5-алкіл(арил)-2*H*-1,2,4-триазол-3(4*H*)-тіонів : дис. ... канд. фарм. наук / А. С. Гоцуля. – Запоріжжя, 2011. – 231 с.
4. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Морион, 2012. – 2320 с.
5. Маковик Ю. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості *S*-похідних 5-(3-піридил)- та 5-(3-піридил)-4-феніл-1,2,4-триазоліл-3-тіону : дис. ... канд. фарм. наук / Ю. В. Маковик. – К., 2008. – 223 с.
6. Парченко В. В. Гістологічні дослідження м'яких тканин овець з експериментальним гнійно-запальним процесом на фоні використання похідних 5-(фуран-2-іл)-1,2,4-триазол-3-тіонів / В. В. Парченко // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2 (47). – С. 84–89.
7. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук / В. В. Парченко. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
8. Пат. 40918 Україна, МПК (2009) C07D 235/00. ([1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолін-2-ілсульфаніл)карбонік кислоти, що проявляють антирадикальну, антиоксидантну, гепатопротекторну та протигрибкову дію / Антипенко Л. М., Коваленко С. І., Карпенко О. В. [та ін.] ; Запорізький держ. мед. ун-т. – № u200814448. – заявл. 15.12.08 ; опубл. 27.04.09, Бюл. № 8.
9. Пат. 44692 Україна, C07D 249/00, A61K 31/41. Солі похідних 2-(5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, які виявляють гіпо- β -ліпопротеїнемічну активність / Білай І. М., Пругло Є. С., Книш Є. Г. [та ін.]. – № u200904683. – заявл. 12.05.09 ; опубл. 12.10.09, Бюл. № 19.
10. Пат. 49481 Україна, МПК 2009 C07D 231/00 A61K 31/41. 2-(5-гетерил-4-арил-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетати, що знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету I типу / Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Панасенко О. І. [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u 2009 12705 ; заявл. 07.12.09 ; опубл. 26.04.10, Бюл. № 8.
11. Пат. 50129 Україна, МПК 2009 C07D 249/08 (2006.01) A61K31/41. Похідні 1,2,4-триазолу, що виявляють протитуберкульозну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Парченко В.В. [та ін.] ; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u 2009 12672 ; заявл. 07.12.09 ; опубл. 25.05.10, Бюл. № 10.
12. Пат. 61715 Україна, МПК (2011.01) C07D 473/00. Амід 4-феніл-5-(3'-метилксантиніл-1,2,4-триазоліл-3-тіоацетатної кислоти, який виявляє діуретичну, проти-запальну та анальгетичну дії / Юрченко Д. М., Александрова К. В., Романенко М. І. [та ін.] ; власник Запорізький держ. мед. ун-т та автори. – № u201100457. – заявл. 17.01.11 ; опубл. 25.07.11, Бюл. № 14.
13. Пат. 78048 Україна, МПК (2013.01) C07D 251/00. 6,8-заміщені *N*-арил-2-([1,2,4]триазоло[4,3-*b*]піридазин-3-ілтіоацетаміди, що проявляють проти-судомну активність / Деміденко А. М., Янченко В. О., Георгіяц В. А. [та ін.] ; власник ДУ «Ін-т фармакології та токсикології НАМН України». – № u 2012 08923 ; заявл. 19.07.12 ; опубл. 11.03.13, Бюл. № 5.
14. Пат. 86668 Україна, МПК (2009) C07D 249/08(2009.01) A61K 31/496 A61P 9/10 (2009.01) A61P 25/28 (2009.01). Лізній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат / Мазур І. А., Беленічев І. Ф., Колесник Ю. М. [та ін.] ; власник НВО «Фарматрон». – № a200705865. – заявл. 25.05.07 ; опубл. 12.05.09, Бюл. № 9.
15. Пругло Є. С. Гіполіпідемічна активність солей 2-(4-*R*-5-*R*₁-4*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцетових кислот та їх похідних при експериментальній гіперліпідемії : дис. ... канд. фарм. наук / Є. С. Пругло. – Х., 2012. – 184 с.
16. Синтез амідів і гідразидів 2-(5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-триазол-3-тіо)ацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко, Є. Г. Книш [та ін.] // Фармац. часопис. – 2008. – № 4 (8). – С. 6–9.
17. Design, synthesis and biological activity of certain 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their hydrazino derivatives / R. H. Udupi, Sudheendra, Bheemachari [et al.] // Bull. Korean Chem. Soc. – 2007. – Vol. 28, N 12. – P. 2235–2240.
18. Pat. EP 1966166B1. CA2632437A1, EP1966166A1, US8022224, US20080319037, WO2007068905A1. 1,2,4-triazol-1-yl-bisphenil derivatives for use in the treatment of endocrine-dependent tumours / Lawrence Wai Lok Woo, Toby Jackson, Atul Purohit [et al.] ; Sterix Limited. – № EP20060820490 ; заявл. 12.12.06 ; опубл. 23.01.13.
19. Pat. EP 2322176 A1. МКИ C07D471/04, A61K31/4375, A61P19/00. New 7-phenyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3(2*H*)-one derivatives / Jose Aiguade Bosch, Ines Carranco Moruno. – № EP20090382243 ; заявл. 11.11.09 ; опубл. 18.05.11, приор. 11.11.09.
20. Pat. EP 2560642 A2. МКИ A61K31/4196, A61P19/06, A61P19/00, A61K31/41. Treatment of gout / Jeff Miner, D. Barry Quart, Jean-Luc Girardet. – № EP20110766470 ; заявл. 29.03.11 ; опубл. 27.02.13, приор. 30.03.10.
21. Pat. EP 2571862 A1. МКИ C07D403/04, C07D401/14, A61P7/02, A61K31/506. Prodrug of triazolone compound / R. Clark, F. Matsuura, M. Shinoda [et al.]. – № EP20110725827 ; заявл. 18.05.11 ; опубл. 27.03.13, приор. 20.05.10.
22. Pat. US 20120238607 A1. МКИ A61K31/4166, A61K31/422, A61P9/00, A61P1/16, C07D413/12, A61P7/10, C07D249/12, A61K31/4196 C07D249/12, A61K9/0095, A61K45/06, A61K9/2054, C07D409/04. Substituted 2-acetamido-5-aryl-1,2,4-triazolones and use thereof / Ulf Bruggemeier, Chantal Furstner, Volker Geiss [et al.]. –

- № 13/426,444 ; заявл. 21.03.12 ; опубл. 20.09.12 , приор. 18.03.09.
23. Pat. US 20130079331 A1. МКИ C07D498/04. Benzoxazepin pi3k inhibitor compounds and methods of use / Nicole Blaquiere, Steven Do, Danette Dudley [et al.]. – № 13/681,763 ; заявл. 20.11.12 ; опубл. 28.03.13, приор. 28.09.09.
24. Pat. US 20130085147 A1. МКИ C07D403/14, C07D263/32, C07D413/14, C07D417/14, C07D249/12, C07D471/04. Hepatitis C Virus Inhibitors / Omar D. Lopez, Denis R. St. Laurent, Jason Goodrich [et al.]. – № 13/670,691 ; заявл. 07.11.12 ; опубл. 04.04.13, приор. 30.12.09.
25. Pat. US 8252828 B2. МКИ A61K31/4196, C07D249/08. S-triazolyl б-mercapto acetanilides as inhibitors of HIV reverse transcriptase / Jean-Luc Girardet, Yung Hyo Koh, Martha de la Rosa [et al.]. – № 13/174,538 ; заявл. 30.06.11 ; опубл. 28.08.12, приор. 25.08.04.
26. Pat. US 8299082 B2. МКИ C07D249/14, C07D401/12, C07D403/12, A61K31/497, A61K31/4439. 1,2,4-triazolylaminoaryl (heteroaryl) sulfonamide derivatives / Peter J. Connolly, Stuart L. Emanuel, Robert H. Gruninger [et al.]. – № 12/893,925 ; заявл. 29.09.10 ; опубл. 30.10.12, приор. 08.10.04.
27. Pat. US 8349878 B2. МКИ A61K31/44, C07D249/00. 1,2,4-triazole derivatives as sigma receptor inhibitors / Nadine Jagerovic, Jose Maria Cumella-Montanchez, Maria Pilar Goya-Laza [et al.]. – № 13/229,917 ; заявл. 12.09.11 ; опубл. 08.01.13, приор. 10.11.06.
28. Pat. US 8426397 B2. МКИ A61K31/33. 3-(3-pyrimidin-2-ylbenzyl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine derivatives / Dieter Dorsch, Oliver Schadt, Frank Stieber, Andree Blaukat. – № 13/141,447 ; заявл. 26.11.09 ; опубл. 23.04.13, приор. 23.12.08.
29. Pat. WO 2003068142A2. МКИ A61P31/00 C07D403/06. 1,2,4-triazol-1-yl-propan-2-ol derivatives as anti-fungal agents / Rajaram Uday Bapat, A. Mohan Charndavarkar, Madhavadi Vihal Kulkarni [et al.]. – № PCT/IN2003/000024 ; заявл. 11.02.03 ; опубл. 21.08.03.
30. Pat. WO 2012108794 A3. МКИ A61P31/16, C07D249/12, A61K31/41. 1,2,4-triazol-3-ylthioglycolic acid derivatives for use in therapy / P. O. Fedichev, A. A. Vinnik, M. N. Kholin. – № PCT/RU2012/000085 ; заявл. 10.02.12 ; опубл. 26.10.12, приор. 10.02.11.
31. Pat. WO 2012114222 A1. МКИ A61K31/53, A61P25/18, C07D487/04. Imidazo[5,1-f][1,2,4]triazines for the treatment of neurological disorders / Th. A. Chappie, Ch. J. Helal, J. M. Humphrey [et al.]. – № PCT/IB2012/050589 ; заявл. 09.02.12 ; опубл. 30.08.12, приор. 23.02.11.
32. Pat. WO 2013024080 A1. МКИ C07D249/08, A01N43/653. Fungicidal substituted 1-{2-[2-halo-4-(4-halogenphenoxy)-phenyl]-2-alkoxy-2-cyclyl-ethyl}-1h[1,2,4]triazole compounds / J. Dietz, R. Riggs, N. Boudet [et al.]. – № PCT/EP2012/065847 ; заявл. 14.08.12 ; опубл. 21.02.13, приор. 15.08.11.
33. Purohit M. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and antimicrobial studies of 1,4-bis(4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)butanes / M. Purohit, Y. C. Mayur // *Med. Chem. Research*. – 2010. – Vol. 11. – P. 170–175.
34. Radwan A. A. Synthesis and in-silico studies of some diaryltriazole derivatives as potential cyclooxygenase inhibitors / A. A. Radwan, K. E. Eltahir // *Arch. Pharm. Res.* – 2013. – Vol. 36 (5). – P. 553–563.
35. Suresh Kumar G. V. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 4-isopropylthiazole-4-phenyl-1,2,4-triazole derivatives as potential antimicrobial and antitubercular agents / G. V. Suresh Kumar, Y. Rajendra Prasad, S. M. Chandrashekar // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22, Issue 2. – P. 938–948.
36. Syntesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities / Bayrak Haser, Demirbas Ahmet, Karaoglu Sengul Alpay, Demirbas Neslihan // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, № 3. – P. 1057–1066.
37. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives / Lukasz Popielek, Urszula Kosikowska, Liliana Mazur [et al.]. // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22, Issue 7. – P. 3134–3147.
38. Synthesis and evaluation of 4-(substituted)-acetylaminio-3-mercapto-5-(4-substituted)phenyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents / Neeraj Upmanyu, Sanjay Kumar, Pawan Porwal [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 21, Issue 8. – P. 1967–1976.
39. Synthesis, Characterization, and Evaluation of Antimicrobial Activity of Some 1,2,4-Triazole Derivatives Bearing an Antipyryl Moiety / Nuray Ulusov, Ozgur Ates, Omer Kucukbasmaci [et al.] // *Monatshefte fur Chemie.* – 2003. – Bd. 134. – S. 465–474.
40. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and antibacterial studies of new asymmetric bis-1,2,4-triazoles / Rohit Singh, Gurubasavaraj V. Pujar, Madhusudan N. Purohit [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22, Issue 5. – P. 2163–2173.
41. Synthesis, radioiodination and biological evaluation of novel dipeptide attached to triazole-pyridine moiety / I. Y. Abdel-Ghany, K. A. Moustafa, H. M. Abdel-Bary, H. A. Shamsel-Din // *J. of Radioanalytical and Nuclear Chem.* – 2013. – Vol. 295, Issue 2. – P. 1273–1281.
42. Vijaya Raj K. K. The one step synresis of 2-(2-bromo-5-metroxyphenyl)-5-(3-arylidene)-1,3-thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazol-6-(5H)-ones and the evaluation of the anticolvunsant activity / K. K. Vijaya Raj, B. Narayana // *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* – 2006. – Vol. 181, № 9. – P. 1971–1981.
43. Yang X.-D. Synthesis, crystal structure and fungicidal activity of 1-(4-chlorophenyl)-2-(5-((3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)ethanone / X.-D. Yang, Y.-Y. Yu // *Struct Chem.* – 2008. – Vol. 19. – P. 693–696.

АНАЛИЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Р. А. Щербина

Запорожский государственный медицинский университет

Резюме: проведен обзор литературы, а именно научных публикаций отечественных и зарубежных специалистов, посвященных проблемам и перспективам исследования фармакологической активности среди производных 1,2,4-триазола. Обобщены результаты и указаны наиболее перспективные пути дальнейших исследований.

Ключевые слова: производные 1,2,4-триазола, фармакологическое действие, биологическое действие.

ANALYSIS OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 1.2.4-TRIAZOLE DERIVATIVES

R. O. Shcherbyna

Zaporizhzhya State Medical University

Summary: the literature review, namely scientific publications domestic and foreign experts on the problems and perspectives studies of pharmacological activity among the 1.2.4-triazole derivatives are carried out. Based on summarized results the most perspective ways for the further research were proposed.

Key words: derivatives of 1.2.4-triazole, a pharmacological effect, biological activity.

Отримано 18.12.14