

Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives

D. M. Danilchenko, V. V. Parchenko

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The aim of this research was to investigate the antimicrobial activity of some new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol substituents and in some cases to trace the relationship between activity of compounds and their structure.

Materials and methods. Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was studied by the method of serial dilutions. The primary antimicrobial activity screening tests of some 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives have been conducted on standard test cultures of both gram-positive and gram-negative bacteria that belong to clinically significant group of infectious agents with different morphological properties. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 were taken as the set of standard test strains.

Results and discussion. The most sensitive strain was a strain of *S. aureus* ATCC 25923. Extension of alkyl substituents by the Sulfur atom does not lead to gradual changes in activity but the introduction of pentyl radical increases the activity of a molecule in two times. The transition from the S-alkyl derivatives of 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol to 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid esters doesn't lead to radical changes of antimicrobial activity and is not drawn. But the introduction of isopropyl and isobutyl radicals in the ester structure of these molecules leads to a sharp increase in activity towards *S. aureus* ATCC 25923.

Conclusions. We have explored antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives and 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid esters. It was found that all ten compounds exhibit moderate activity. Some influence of studied substituents on the antimicrobial activity results was also found.

Key words:

1,2,4-triazole substituted, antimicrobial activity, "structure-action" correlation.

Zaporizhzhie medical journal 2017; 19 (1), 105-107

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.1.91735

E-mail: danilchenko-dmitriy@mail.ru

Протимікробна активність нових похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів

Д. М. Данільченко, В. В. Парченко

Мета роботи – дослідити протимікробну активність ряду нових похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів, у деяких випадках простежити взаємозв'язок між активністю сполук та їхньою будовою.

Матеріали та методи. Протимікробну активність нових похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів вивчали за методом серійних розведень. З вихідної концентрації нових синтезованих сполук 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень у бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл. Первинні скринінгові випробування протимікробної активності ряду похідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів проводили на еталонних тест-культурах як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Результати. Здійснюючи порівняльний аналіз результатів наявності протимікробної дії нових алкілпохідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів і деяких естерів 2-((5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти, слід акцентувати увагу на тому, що яскравих проявів протимікробної активності у представлених десятих сполук щодо препарату порівняння не виявили. Найчутливішим виявився штам *S. aureus* ATCC 25923. Подовження алкільного замісника по атому Сульфору не призводить до зміни активності, однак уведення пентильного радикала підвищує активність молекули вдвічі. Перехід від S-алкілпохідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів до естерів 2-((5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти радикальних змін протимікробної активності за собою не тягне. Але введення до структури молекул відзначених естерів ізопропільного та ізобутильного радикалів призводить до різкого підвищення активності щодо *S. aureus* ATCC 25923.

Висновки. Уперше для нових алкілпохідних 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу та естерів 2-((5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатної кислоти досліджено протимікробну активність. Встановили, що всі десять сполук проявляють помірну активність. Найбільш чутливим виявився штам *S. aureus* ATCC 25923 щодо 3-пентилтіо-5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазолу, ізопропіл 2-((5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату та ізобутил 2-((5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату. Також встановлені деякі закономірності впливу замісників на показники протимікробної активності.

Ключові слова:

заміщені 1,2,4-тріазолу, антимікробна активність, взаємозв'язок «будова-дія».

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 1(100). – С. 105-107

Противомикробная активность новых производных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов

Д. М. Данильченко, В. В. Парченко

Цель работы – исследовать противомикробную активность ряда новых производных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов, в некоторых случаях проследить взаимосвязь между активностью соединений и их строением.

Материалы и методы. Противомикробную активность новых производных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов изучали методом серийных разведений. Из исходной концентрации новых синтезированных соединений 1 мг/мл готовили ряд двукратных серийных разведений в бульоне Мюллер-Хинтона в объёме 1 мл. Первичные скрининговые тесты противомикробной активности ряда производных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов мы проводили на эталонных тест-культурах как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, принадлежащих к различным по морфологическим свойствам

Ключевые слова:

замещённые 1,2,4-триазола, противомикробная активность, взаимосвязь «строение-действие».

клинически значимым группам возбудителей инфекционных заболеваний. В качестве набора стандартных тест-штаммов были взяты *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Результаты. Проводя сравнительный анализ результатов наличия противомикробного действия новых алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов и некоторых эфиров 2-((5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты, следует акцентировать внимание на том, что ярких проявлений противомикробной активности среди представленных десяти соединений по отношению к препарату сравнения не выявлено. Наиболее чувствительным оказался штамм *S. aureus* ATCC 25923. Продление алкильного заместителя по атому серы не влечёт изменения активности, однако введение пентильного радикала повышает активность молекулы в два раза. Переход от S-алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиолов к эфирам 2-((5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты радикальных изменений противомикробной активности за собой не влечёт. Но введение в структуру молекул указанных эфиров изопропильного и изобутильного радикалов приводит к резкому повышению активности по отношению к *S. aureus* ATCC 25923.

Выводы. Впервые для новых алкилпроизводных 5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-тиола и эфиров 2-((5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетатной кислоты исследована противомикробная активность. Установлено, что все десять соединений проявляют умеренную активность. Наиболее чувствительным штамм *S. aureus* ATCC 25923 оказался по отношению к 3-пентилтио-5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазолу, изопропил 2-((5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетату и изобутил 2-((5-(фуран-2-ил)-4-амино-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетату. Также установлены некоторые закономерности влияния заместителей на показатели противомикробной активности.

Introduction

Successes of global synthetic organic chemistry which cover study areas of heterocyclic systems properties is the most clearly represented in the modern scientific community. Combining different “heterocycles-pharmacophores” together is the actual trend among scientists today. This combining in its turn can lead to a number of compounds with unique properties.

Also 1,2,4-triazole system deserves special attention, because in combination with various five-membered, six-membered heterocycles, aromatic, aliphatic substituents it forms series of various prospect compounds [1]. There is a whole “galaxy” of drugs the active ingredients of which are 1,2,4-triazole derivatives [2]. These drugs are used in the practice of domestic veterinary and medicine. In 2014 a new original drug “Tryfuzol” came to the veterinary market in Ukraine which in two years has become very popular among practicing veterinary specialists and took his place among modern immunomodulators for different groups of unproductive and productive animals [3]. Veterinary drug “Avesstym” also deserves attention. It is recommended by manufacturer “Brovafarma” to use for broiler chickens in the oral dosage forms.

Besides that, we have analyzed the literature and the large amount of information dedicated to the research of antimicrobial and antifungal activity of 1,2,4-triazole derivatives on different strains of bacteria and fungi should be noted [4]. Thus, the search for new promising molecules among

1,2,4-triazole substitutes which can be used as object to create potential antimicrobial or antifungal agents remains relevant, has theoretical and practical importance [5].

Based on the all above, the aim of our study was to investigate the antimicrobial activity of some new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol substituents and in some cases to trace the relationship between activity of compounds and their structure.

Research materials and methods

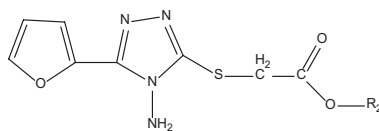
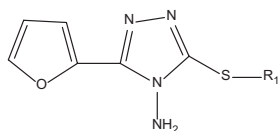
Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives was studied by the method of serial dilutions in accordance with appropriate guidelines [6]. From the initial concentration 1 mg/ml of newly synthesized compounds were prepared a series of double serial dilutions in Müller-Hinton broth in the volume of 1 ml. Then 0,1 ml of microbial suspension (10^6 m.k./ml) was added to each tube. The minimal inhibitory concentration (MIC) was determined in the absence of visible growth in vitro with minimal drug concentration, minimal bactericidal concentration (MBC) – in the absence of growth on agar after sowing from transparent tubes. In our studies dimethyl sulfoxide was used as the compounds solvent.

The primary antimicrobial activity screening tests of some 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives we have conducted on standard test cultures of both gram-positive and gram-negative bacteria that belong to clinically significant group of infectious agents with different morphological properties. As a set of standard test strains were taken *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Parallel screening tests for these compounds we have held on the control of media cultures and solvent using the conventional methodic [6]. Chlorhexidine-Zdorov'ya® (Ukraine) was used as the comparison drug.

Results and discussion

Analyzing the results of antimicrobial activity study of some 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl-substituents (1-6, Table 1) and certain esters of 2-(5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acid (7-10, Table 1) it should be noted that the compounds show moderate antimicrobial activity.

Table 1. 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives



Compound number	R ₁
1	C ₃ H ₇
2	C ₂ H ₅
3	C ₈ H ₁₁
4	C ₆ H ₁₃
5	C ₇ H ₁₅
6	C ₁₀ H ₂₁

Compound number	R ₂
7	CH ₃
8	C ₂ H ₅
9	C ₃ H ₇ -i
10	C ₄ H ₉ -i

Table 2. Results of antimicrobial activity studying of 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol esters and 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid alkyl derivatives

Compound	Results of studying					
	Antimicrobial activity					
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>P. aeruginosae</i> ATCC 27853	
MIC, mcg/ml	MBcC, mcg/ml	MIC, mcg/ml	MBcC, mcg/ml	MIC, mcg/ml	MBcC, mcg/ml	
Chlorhexidine	–	25,0	–	18,8	–	200
1	125	250	125	250	125	250
2	125	250	125	250	125	250
3	125	250	62,5	250	125	250
4	125	250	125	250	125	250
5	125	250	125	250	125	250
6	125	250	125	250	125	250
7	125	250	125	250	125	250
8	125	250	125	250	125	250
9	125	250	62,5	125	125	250
10	125	250	62,5	125	125	250

Through a comparative analysis of the availability of the new antimicrobial 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives and some esters of 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid it should be mentioned that striking manifestations of antimicrobial activity of ten represented compounds were not found in reference to comparison drug. However, although in general moderate antimicrobial action was found. Some patterns to the influence of substituents on functional activity indicators could be traced (Table 2). The most sensitive strain was a strain of *S. aureus* ATCC 25923. Extension of alkyl substituents by the Sulfur atom does not lead to gradual changes in activity but the introduction of pentyl radical increases the activity of a molecule in two times (3, Table 2). The transition from the S-alkyl derivatives 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol to 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid esters doesn't lead to radical changes of antimicrobial activity and is not drawn. But the introduction of isopropyl (9, Table 2) and isobutyl (10, Table 2) radicals in the ester structure of these molecules leads to a sharp increase in activity towards *S. aureus* ATCC 25923.

Conclusions

1. Antimicrobial activity for new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol alkyl derivatives and 2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetic acid esters have been explored for the first time. It was found that all ten compounds exhibit moderate activity.

2. The most sensitive strain was *S. aureus* ATCC 25923 towards the pentylthio-3-5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole, isopropyl-2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetate and isobutyl-2-((5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-yl)-thio)acetate. We have found some influence patterns of substituents on the antimicrobial activity results.

References

- [1] Safonov, A. A., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G. (2015) Doslidzhennia analgetychnoi aktyvnosti 4-((R-iden)amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazol-3-tioliv [Research of analgesic activity 4-((r-identene) amino)-5-(thiophen-2-ilmethyl)-4h-1,2,4-triazole-3-thiols]. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 4, 23–25. [in Ukrainian].
- [2] Safonov, A. A., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G., & Samura, T. O. (2015) Syntez i fizykokhimični vlastyosti 2-(4-(R-amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazol-3-il)tioatsetatnykh kyslot [Synthesis and

- physico-chemical properties 2-(4-(R-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*, 4, 13–16. [in Ukrainian].
- [3] Safonov, A. A., Panasenko, T. V., Knysh, E. G., & Polishchuk, N. M. (2015) Protymikrobna ta protyhyrbkova diia 4-((R-iden)amino)-5-(tiofen-2-ilmetyl)-4N-1,2,4-triazol-3-tioliv [Antimicrobial and antifungal properties of 4-((r-iden)amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4h-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 96–100. [in Ukrainian].
- [4] Haihua, X., Pingliang, Li, Donggai, G., Jinhui, Hu, Yuchao, C., & Wei, He. (2014) Synthesis and antibacterial activity evaluation of 2,6-bis(6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazol-3-yl)pyridine derivatives. *Medical Chemistry Research*, 23(4), 1941–1949. doi: 10.1007/s00044-013-0790-2.
- [5] Sokmen, B. B., Gumrukcuoglu, N., Ugras, S., Sahin, H., Sagkal, Y., & Ugras, H. I. (2015) Synthesis, antibacterial, antiurease, and antioxidant activities of some new 1,2,4-triazole Schiff base and amine derivatives. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 175(2), 705–714. doi: 10.1007/s12010-014-1307-2.
- [6] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P. et al. (2004) Vychennia spetsyfychnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv [Specific activity studying of antimicrobial drugs]. Kyiv. [in Ukrainian].

Information about the authors:

Danilchenko D. M., Aspirant, The Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Parchenko V. V., Dr.hab., Associate Professor of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Данільченко Д. М., очний аспірант каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Данильченко Д. М., очный аспирант каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Парченко В. В., д-р фарм. наук, профессор каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 06.12.2016

Після доопрацювання / Revised: 15.12.2016

Прийнято до друку / Accepted: 29.12.2016