

## Зміст

До 80-річчя від дня народження Георгієвського Віктора Петровича .....	5
<b><u>Міжнародні конгреси, семінари, виставки</u></b>	
<i>Воловик Н. В.</i>	
Сучасні вимоги до валідації очищення: тренінг компанії «Honeyman Group Limited» (Велика Британія) .....	10
<b><u>Фітохімічні дослідження</u></b>	
<i>Попова Я. В., Мазулін О. В., Буряк В. П., Мазулін Г. В., Остапенко А. О.</i>	
Трава <i>Cirsium arvense</i> (L.) Scop. як перспективне джерело сучасних фітопрепаратів .....	13
<b><u>Мікробіологічні дослідження</u></b>	
<i>Одинцова В. М., Панасенко О. І., Книш Є. Г.</i>	
Синтез, фізико-хімічні властивості, протимікробна та протигрибкова активність 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4- <i>R</i> -4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]- <i>N</i> '- <i>R</i> <sub>1</sub> -ацето-гідразидів .....	18
<b><u>Фармакологічні дослідження</u></b>	
<i>Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г.</i>	
Анксиолітична активність <i>N</i> -похідних 4-аміно-5-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіонів та солей 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти .....	24
<b><u>Будова і властивості</u></b>	
<i>Гречана О. В., Сербін А. Г., Буряк В. П.</i>	
Спектрофотометричний метод дослідження аценокумаролу .....	29
<b><u>Аналітичний огляд</u></b>	
<i>Георгієвський В. П., Зінченко О. А, Куліков А. Ю., Литвиненко В. І., Колісник О. В., Попова Н. В., Бобрицька Л. О.</i>	
До питання стандартизації лікарської рослинної сировини при створенні фітопрепаратів. Повідомлення 1. Оцінка квіток цмину піскового за вмістом біологічно активних сполук .....	34
<b><u>Фармако-економічні та маркетингові дослідження</u></b>	
<i>Ольховська А. Б.</i>	
Аналіз розбіжностей категорійного апарату «просування» та «маркетингові комунікації» лікарських засобів і його вдосконалення з урахуванням галузевої специфіки .....	57
<b><u>До відома авторів журналу «Фармаком»</u></b>	
Вимоги до публікацій .....	64

- 
- Рецензенти: д. фарм. н., професор Загорій В. А.; д. б. н., професор Карасьова Т. Л.; д. х. н., старш. наук. співроб. Куліков А. Ю.; д. х. н., професор Литвиненко В. І.; д. б. н., професор Маслова Н. Ф.
  - Випуск підготували: Саматов Р. С., Боярська В. О., Лук'янова І. С., Лук'янова О. С., Вовк О. Г.
  - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 3 від 13.06.2017.
  - Підписано до друку 28.06.17. Тираж 500 прим.

## Мікробіологічні дослідження

УДК 615.31'792'291.03/.04.057:615.281/.282.015

Одинцова В. М., Панасенко О. І., Книш Є. Г.  
Запорізький державний медичний університет

### Синтез, фізико-хімічні властивості, протимікробна та протигрибкова активність 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-N'-R<sub>1</sub>-ацетогідразидів

Створення вітчизняного якісного препарату складається з багатьох етапів, один із них — це синтез перспективної субстанції. Активним фармакофором є система 1,2,4-тріазолу, що стала основою синтезу речовин з різними видами активності. Сприятливе підґрунтя для синтезу нових сполук із низькою токсичністю та вираженою фармакологічною активністю створює поєднання в одній молекулі 1,2,4-тріазолу й адамантану. Перспективними у цьому напрямі досліджень є 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-N'-R<sub>1</sub>-ацетогідразиди.

Метою цієї роботи є синтез 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-N'-R<sub>1</sub>-ацетогідразидів, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей, протимікробної та протигрибкової активності.

Синтезовано нові 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-N'-R<sub>1</sub>-ацетогідразиди, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ІЧ- та ЯМР <sup>1</sup>H-, ЯМР <sup>13</sup>C-спектроскопії), а їхню індивідуальність — методом ВЕРХ-МС.

Визначення протимікробної і протигрибкової активності проводили методом дворазових серійних розведень у рідких живильних середовищах. У результаті проведених досліджень серед синтезованих сполук виявлені сполуки, рівень протимікробної та протигрибкової дії яких наближається, а в деяких випадках перевищує рівень дії препарату порівняння триметоприму.

*Ключові слова:* 1,2,4-тріазол, ацетогідразиди, ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H-, ЯМР <sup>13</sup>C-спектроскопія, хромато-мас-спектри, протимікробна та протигрибкова активність.

Фармацевтична галузь є однією з тих, які найбільш динамічно розвиваються, незважаючи на складні умови сьогодення, чому значною мірою сприяє і розвиток фармацевтичної науки. Цей розвиток має бути спрямований на виконання основних функцій: створення нових високоефективних лікарських засобів, підвищення рівня медикаментозного забезпечення населення, контроль якості лікарських засобів, забезпечення організаційно-методичного супроводу фармацевтичного бізнесу, високу соціально-економічну ефективність використання ресурсів фармацевтичного сектора.

Створення вітчизняного якісного препарату складається з багатьох етапів, один із них — це синтез перспективної субстанції. Активним фармакофором є система 1,2,4-тріазолу, яка стала основою синтезу речовин з різними видами активності [1-2], серед яких протимікробна та протигрибкова активність [3-7]. Сприятливе підґрунтя для синтезу нових сполук із низькою токсичністю та вираженою фармакологічною активністю створює поєднання в одній молекулі 1,2,4-тріазолу й адамантану [8-11]. Перспективними у цьому напрямку досліджень є 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-N'-R<sub>1</sub>-ацетогідразиди.

Метою цієї роботи є синтез 2-[(5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-N'-R<sub>1</sub>-ацетогідразидів, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей, протимікробної та протигриб-

кової активності.

#### *Матеріали і методи досліджень*

Температуру плавлення визначали відкритим капілярним методом на приладі Opti Melt MPA 100. Елементний склад синтезованих сполук встановлено на універсальному аналізаторі Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт — сульфаніламід). <sup>1</sup>H ЯМР-спектри були записані на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (1H, 200 MHz) у розчиннику диметилсульфоксиді-d<sub>6</sub> (внутрішній стандарт — тетраметилсилан) та розшифровані за допомогою програми ADVASP<sup>(tm)</sup> Analyzer program (Umatek International Inc.). Хромато-мас-спектральні дослідження проводили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC, обладнаному мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)).

Визначення протимікробної і протигрибкової активності проводили методом дворазових серійних розведень у рідких живильних середовищах.

Як контроль протимікробної активності сполук стосовно досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату — триметоприм.

#### *Результати досліджень і їх обговорення*

Як вихідну речовину для синтезу використовували відповідний ацетогідразид (**1a-r**), 0.01 мо-

ля якого розчиняли в 30 мл метанолу, додавали 0.76 г (0.02 моля) боргідриду натрію (2). Суміш залишали на 12 год, додавали 100 мл води, нейтралізували оцтовою кислотою до pH = 7. Екстрагування проводили трихлорметаном. Перекристалізували з *n*-бутанолу. Схема синтезу представлена на Рис. 1.

Фізико-хімічні дослідження отриманих сполук проводили з використанням ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H-, ЯМР <sup>13</sup>C-, хромато-мас-спектроскопії. Результати досліджень наведені в Табл. 1.

Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням сучасних фізико-хімічних методів аналізу: елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H-, ЯМР <sup>13</sup>C-спектроскопії, а їхню індивідуальність — методом ВЕРХ-МС [12].

В ІЧ-спектрах сполук **3a-r** наявні інтенсивні смуги коливань при 2900-2850 см<sup>-1</sup>, які належать до симетричних і антисиметричних коливань СН<sub>2</sub>-груп, а також наявні смуги коливань *ν*со-груп при 1689-1635 см<sup>-1</sup> (смуга Амід I) та 1538-1520 см<sup>-1</sup> (смуга Амід II).

В ЯМР <sup>1</sup>H-спектрах сполук **3a-r** присутні: шестипротонний синглет при 1.69-1.73 м. д., шестипротонний синглет при 2.06-2.09 м. д. та трипротонний синглет при 2.01-2.03 м. д., які характерні для залишку адамантану. Підтвердженням будови отриманих сполук також є наявність двопротонних синглетів N-СН<sub>2</sub>-груп при 4.00-4.09 м. д. та S-СН<sub>2</sub>-груп при 3.90-3.91 м. д.

В ЯМР <sup>13</sup>C-спектрах сполук **3a-r** наявні сигнали карбону адамантану при 27.66-27.80, 35.41-35.30, 36.51-36.53, 38.64-38.70 м. д. Сигнали тріольного циклу при 161.63-162.51 (тріазол С-5) та 162.49-162.73 (тріазол С-3) м. д. Додатковим підтвердженням будови сполук **3a-r** є атом карбону N-СН<sub>2</sub>, який резонує при 54.89-54.93 м. д.

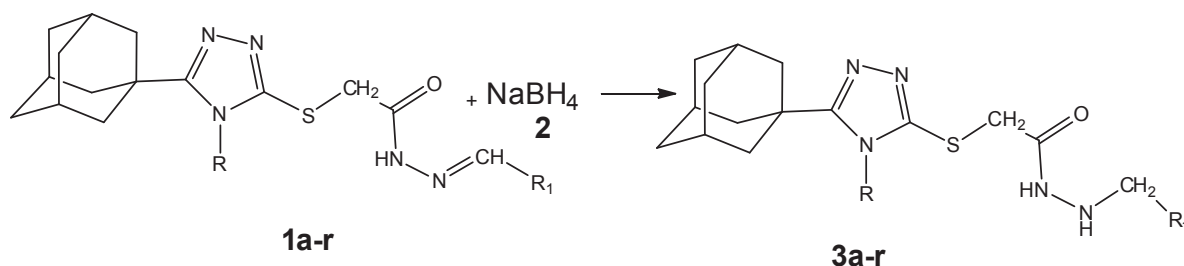
Протимікробну і протигрибкову активність отриманих сполук вивчали на базі мікробіологічної лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету.

Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук визначали відповідно до методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», затверджених наказом МОЗ України від 05.04.2007 № 167, та методичних рекомендацій «Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів» [13]. Визначення протимікробної і протигрибкової активності проводили методом дворазових серійних розведень у рідких живильних середовищах [14]. Під час досліджень з вихідної концентрації препарату 1 мг/мл готували ряд дворазових серійних розведень препарату в бульйоні Мюллера — Хінтона об'ємом 1 мл, після чого додавали у кожен пробір по 0.1 мл мікробної завісі (мікробне навантаження до музейних штабів становило 10<sup>6</sup> мікробних клітин/мл).

Як набір стандартних еталонних тест-штабів взято штами мікроорганізмів з бактеріологічної лабораторії Державної установи «Запорізький обласний лабораторний центр державної санітарно-епідеміологічної служби України»: грамозитивні (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грамнегативні (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) і штами грибів (*Candida albicans* ATCC 885-653). Як контроль протимікробної активності сполук стосовно досліджуваних штабів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату — триметоприм. Додатково, за допомогою загальноприйнятих методик, виконано контроль живильних середовищ і розчинника.

За відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), а мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБцК/МФцК) — за відсутністю росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. Розчин диметилсульфоксиду (99.80 %) у дослідженнях використовували як розчинник сполук. Результати дослідження проти-

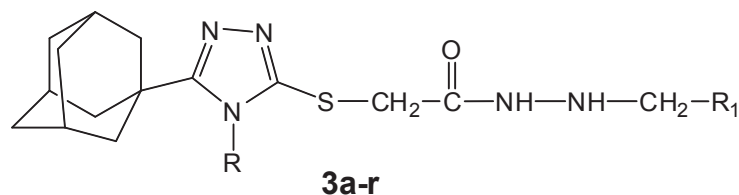
Рисунок 1



R = H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-F-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Br-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OH-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-Cl-4

Схема синтезу 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-R-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-N'-R<sub>1</sub>-ацетогідразидів

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-*N'*-*R*<sub>1</sub>-ацетогідразидів

№ сполук	R	R <sub>1</sub>	Т пл., °С	Брутто формула	Вихід, %	ВЕРХ-МС, m/z, M+1	Знайдено, %				Вирахувано, %			
							C	H	N	S	C	H	N	S
3a	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F-4	172-175	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> OS	49	416	60.60	6.77	16.78	7.69	60.41	6.76	16.77	7.68
3b	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-4	117-119	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>5</sub> OS	410	477	52.81	5.51	14.72	6.74	52.94	5.50	14.70	6.73
3c	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-4	173-175	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	62	414	60.73	6.59	16.90	7.73	60.99	6.58	16.94	7.75
3d	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	162-164	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	51	428	61.89	6.86	16.39	7.51	61.80	6.84	16.38	7.50
3e	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F-4	118-120	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>5</sub> OS	65	430	61.49	6.53	16.27	7.48	61.51	6.57	16.30	7.47
3f	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-4	138-140	C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> BrN <sub>5</sub> OS	59	491	53.85	5.73	14.27	6.56	53.88	5.75	14.28	6.54
3g	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-4	100-102	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	61	428	61.79	6.83	16.37	7.48	61.80	6.84	16.38	7.50
3h	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	98-100	C <sub>23</sub> H <sub>37</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	58	442	62.53	7.05	15.87	7.28	62.56	7.08	15.86	7.26
3i	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F-4	168-170	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>5</sub> OS	57	444	62.23	6.81	15.80	7.24	62.28	6.82	15.79	7.23
3j	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-4	120-122	C <sub>23</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>5</sub> OS	61	505	54.63	5.98	13.87	6.35	54.77	5.99	13.88	6.36
3k	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-4	117-119	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	66	442	62.51	7.07	15.85	7.25	62.56	7.08	15.86	7.26
3l	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	134-136	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	63	456	63.34	7.29	15.38	7.05	63.27	7.30	15.37	7.04
3m	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F-4	109-111	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>5</sub> OS	65.96	492	65.95	6.15	14.22	6.54	65.96	6.13	14.25	6.52
3n	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl-4	65-67	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>5</sub> OS	59.81	509	63.84	5.93	13.75	6.29	63.83	5.95	13.78	6.31
3o	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-4	72-74	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>5</sub> OS	58.61	552	58.76	5.46	12.71	5.81	58.69	5.47	12.68	5.80
3p	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-4	58-60	C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	59.10	490	66.26	6.35	14.26	6.51	66.23	6.38	14.30	6.55
3r	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	83-85	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> S	61.32	504	66.75	6.59	13.87	6.36	66.77	6.60	13.90	6.37

мікробної та протигрибкової активності 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-*N'*-*R*<sub>1</sub>-ацетогідразидів наведені у Табл. 2.

У ході проведеного первинного скринінгового дослідження протимікробної активності синтезованих 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-*N'*-*R*<sub>1</sub>-ацетогідразидів **3a-r** виявилось, що ці сполуки, в основному, виявляють помірну активність щодо референтних штамів грам-позитивних, грам-негативних мікроорганізмів і грибів роду *Candida*. За результатами дослідження сполуки **3a**, **3b**, **3e**, **3f**, **3o** виявилися в 4 рази чутливішими за препарат порівняння до *S. aureus* (МІК — 7.8 мкг/мл, МБЦК — 15.6 мкг/мл). Слід відзначити, що зміна радикала R з Н- на СН<sub>3</sub>-, С<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-, С<sub>6</sub>H<sub>5</sub>- не впливає на чутливість до *S. aureus*. Виражену чутливість до *S. aureus* (МІК — 15.6 мкг/мл, МБЦК — 31.25 мкг/мл) порівнюючи з триметопримом

(МІК — 31.25 мкг/мл, МБЦК — 62.5 мкг/мл) виявили сполуки **3g**, **3i**, **3j**, **3m**.

Більш чутливими до тест-штаму *E. coli* (МІК — 15.6 мкг/мл, МБЦК — 31.25 мкг/мл) порівнюючи з контролем (МІК — 50 мкг/мл, МБЦК — 50 мкг/мл) виявилися сполуки **3d** і **3h**.

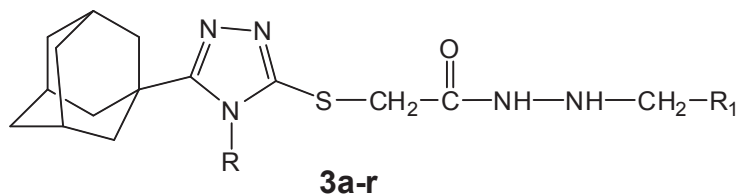
Слід зазначити, що сполуки **3l** і **3m** проявляють більшу фунгістатичну та фунгіцидну активність щодо *C. albicans* (МІК — 15.6 мкг/мл, МФЦК — 31.25 мкг/мл), ніж триметоприм (МІК — 62.5 мкг/мл, МФЦК — 125 мкг/мл), а чутливішими (МІК — 31.25 мкг/мл, МФЦК — 62.5 мкг/мл) виявилися сполуки **3b**, **3c**, **3g**, **3i** та **3k**. У решти сполук активність до *C. albicans* знаходиться на рівні з триметопримом.

#### Висновки

Синтезовано нові 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-*N'*-*R*<sub>1</sub>-ацетогідразиди, будову яких встановлено за допомогою сучасних

Таблиця 2

Показники протимікробної та протигрибкової активності 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]-*N'*-*R*<sub>1</sub>-ацетогідрозидів



№ сполук	R	R <sub>1</sub>	Штами, які використовувались під час досліджень	Результат дослідження	
				МІК, мкг/мл	МБЦК (МФЦК для <i>C. albicans</i> ), мкг/мл
3а	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F-4	<i>E. coli</i>	31.25	62.5
			<i>S. aureus</i>	7.8	15.6
			<i>P. aeruginosa</i>	31.25	62.5
			<i>C. albicans</i>	125	125
3б	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-4	<i>E. coli</i>	31.25	125
			<i>S. aureus</i>	7.8	15.6
			<i>P. aeruginosa</i>	125	125
			<i>C. albicans</i>	31.25	125
3с	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-4	<i>E. coli</i>	31.25	125
			<i>S. aureus</i>	15.6	31.25
			<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
			<i>C. albicans</i>	31.25	62.5
3д	H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	<i>E. coli</i>	15.6	31.25
			<i>S. aureus</i>	31.25	62.5
			<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
			<i>C. albicans</i>	62.5	125
3е	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F-4	<i>E. coli</i>	31.25	62.5
			<i>S. aureus</i>	7.8	15.6
			<i>P. aeruginosa</i>	31.25	62.5
			<i>C. albicans</i>	62.5	125
3ф	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-4	<i>E. coli</i>	62.5	125
			<i>S. aureus</i>	7.8	15.6
			<i>P. aeruginosa</i>	250	250
			<i>C. albicans</i>	62.5	125
3г	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-4	<i>E. coli</i>	62.5	125
			<i>S. aureus</i>	15.6	31.25
			<i>P. aeruginosa</i>	125	125
			<i>C. albicans</i>	31.25	62.5
3h	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	<i>E. coli</i>	15.6	31.25
			<i>S. aureus</i>	31.25	62.5
			<i>P. aeruginosa</i>	250	250
			<i>C. albicans</i>	62.5	125
3i	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F-4	<i>E. coli</i>	125	125
			<i>S. aureus</i>	15.6	31.25
			<i>P. aeruginosa</i>	62.5	128
			<i>C. albicans</i>	31.25	62.5
3j	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-4	<i>E. coli</i>	125	125
			<i>S. aureus</i>	15.6	31.25
			<i>P. aeruginosa</i>	125	125
			<i>C. albicans</i>	62.5	125

Таблиця 2 (продовження)

№ сполук	R	R <sub>1</sub>	Штами, які використовувались під час досліджень	Результат дослідження	
				МІК, мкг/мл	МБЦК (МФЦК для <i>C. albicans</i> ), мкг/мл
3k	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-4	<i>E. coli</i>	125	125
			<i>S. aureus</i>	31.25	62.5
			<i>P. aeruginosa</i>	125	250
			<i>C. albicans</i>	31.25	62.5
3l	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	<i>E. coli</i>	62.5	125
			<i>S. aureus</i>	31.25	62.5
			<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
			<i>C. albicans</i>	15.6	31.25
3m	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F-4	<i>E. coli</i>	62.5	125
			<i>S. aureus</i>	15.6	31.25
			<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
			<i>C. albicans</i>	15.6	31.25
3n	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl-4	<i>E. coli</i>	62.5	125
			<i>S. aureus</i>	15.6	31.25
			<i>P. aeruginosa</i>	125	125
			<i>C. albicans</i>	62.5	125
3o	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Br-4	<i>E. coli</i>	250	250
			<i>S. aureus</i>	7.8	15.6
			<i>P. aeruginosa</i>	250	250
			<i>C. albicans</i>	62.5	125
3p	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OH-4	<i>E. coli</i>	62.5	125
			<i>S. aureus</i>	31.25	62.5
			<i>P. aeruginosa</i>	125	125
			<i>C. albicans</i>	31.25	62.5
3r	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -OCH <sub>3</sub> -4	<i>E. coli</i>	62.5	125
			<i>S. aureus</i>	31.25	62.5
			<i>P. aeruginosa</i>	125	250
			<i>C. albicans</i>	62.5	125
Триметоприм			<i>E. coli</i>	50	50
			<i>S. aureus</i>	31.25	62.5
			<i>P. aeruginosa</i>	62.5	125
			<i>C. albicans</i>	62.5	125

фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H-, ЯМР <sup>13</sup>C-спектроскопії), а їхню індивідуальність — методом ВЕРХ-МС.

У результаті проведених досліджень серед синтезованих сполук виявлені сполуки, рівень протимікробної та протигрибкової дії яких наближається, а в деяких випадках перевищує дію препарату порівняння триметоприму.

Сполуки **3a**, **3b**, **3e**, **3f**, **3o** виявилися в 4 рази чутливішими за препарат порівняння до *S. aureus*.

Надалі необхідно розширити спектр дії синтезованих сполук щодо музейних і клінічних збудників інфекційних захворювань і вивчити їхню токсичність.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kaldrikyan M.A. Synthesis of New 4,5-Substituted 4H-1,2,4-Triazole-3-thiols and Their Sulfanyl Derivatives / M.A. Ka-

ldrikyan, N.S. Minasyan, R.G. Melik-Ogandzhanyan // Rus. J. General Chem. — 2015. — Vol. 85, N 3. — P. 622—627.

2. Synthesis, transformations, and study of some biological properties of new 3,4,5-substituted 1,2,4-triazoles / T.R. Hovsepyan, F.G. Arsenyan, L.E. Nersesyan [et al.] // Pharm. Chem. J. — 2015. — Vol. 49, N 4. — P. 231—236.

3. Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives / Preeti M. Chaudhary, Santosh G. Tupe, Shweta U. Jourwekar [et al.] // Ind. J. Chem. — 2015. — Vol. 54 B. — P. 908—911.

4. Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety / Ruping Tang, Linhong Jin, Chengli Mou, Juan Yin, Song Bai, Deyu Hu, Jian Wu, Song Yang, Baoan Song // Chemistry Central Journal. — 2013. — №7 (30). — P. 1—7.

5. Исследование противомикробной и противогрибковой активности S-производных 7-((3-тио-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)теофиллина / А.С. Гоцуля, А.М. Камышный, Н.Н. Полищук [и др.] // Запорожский медицинский журнал. — 2015. — № 4. — С. 95—99.

6. Протигрибкова та протимікробна активність {2-[3-гетерил-1H-1,2,4-триазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації / А.К. Білий, С.І. Коваленко, Л.М. Анти-



пенко, О.М. Камишний, Н.М. Поліщук // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2013. — № 2 (12). — С. 80 — 82.

7. Synthesis, antifungal and antibacterial activity for novel amide derivatives containing a triazole moiety / Ruping Tang, Linhong Jin, Chengli Mou, Juan Yin, Song Bai, Deyu Hu, Jian Wu, Song Yang, Baoan Song // Chemistry Central Journal. — 2013. — №7 (30). — Р. 1 — 7.

8. Ebtehal Suliman Al Abdullah. Synthesis and biological testing of new 1-adamantyl derivatives: Submitted in Patrial Fulfillment of the Requirements for the Ph. D. Degree in Pharmaceutical Sciences «Pharmaceutical Chemistry» in the College of Pharmacy, King Saud University. — Riyadh, Saudi Arabia, 2007. — 147 p.

9. Одинцова В.М., Абрамов А.В., Бєленічев І.Ф. Хронічна токсичність субстанції адамантан-1-амонієвої солі 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)оцтової кислоти // Science Rise: Pharmaceutical Science. — 2016. — № 4 (4). — С. 42 — 48.

10. Пат. 113484 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє нейролептичну активність / Книш Є.Г., Панасенко О.І., Одинцова В.М. [та ін.]; заявник та патентовласник колектив авторів. — № a201603656; заявл. 06.04.2016; опубл. 25.01.2017, Бюл. № 2.

11. Пат. 113483 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє жарознижуючу активність / Книш Є.Г., Панасенко О.І., Одинцова В.М. [та ін.]; заявник та патентовласник колектив авторів. — № a201603649; заявл. 06.04.2016; опубл. 25.01.2017, Бюл. № 2.

12. Казицька Л.А. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и МАСС-спектроскопии в органической химии. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979. — 236 с.

13. Наказ МОЗ України № 167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»».

14. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Метод, реком. МОЗ України / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін.; ДФЦ МОЗ України. — К., 2004. — 38 с.

УДК 615.31'792'291.03/.04.057:615.281/.282.015

Резюме

Одинцова В. Н., Панасено А. И., Кныш Е. Г. Запорожский государственный медицинский университет

**Синтез, физико-химические свойства, противомикробная и противогрибковая активность 2-[(5-(адамантан-1-ил)-4-Р-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тіо]-N'-R1-ацетогідрозидов**

Создание отечественного качественного препарата состоит из многих этапов, один из них — это синтез перспективной субстанции. Активным фармакофором является система 1,2,4-триазола, ставшая основой синтеза веществ с разными видами активности. Подходящую основу для синтеза новых соединений с низкой токсичностью и выраженной фармакологической активностью создает соединение в одной молекуле 1,2,4-триазола и адамантана. Перспективными в этом направлении исследований являются 2-[(5-(адамантан-1-ил)-4-Р-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тіо]-N'-R1-ацетогідрозиды.

Целью работы является синтез 2-[(5-(адамантан-1-ил)-4-Р-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тіо]-N'-R1-ацетогідрозидов, изучение их физико-химических свойств, противомикробной и противогрибковой активности.

Синтезированы новые 2-[(5-(адамантан-1-ил)-4-Р-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тіо]-N'-R1-ацетогідрозиды, строение

которых установлено при помощи современных физико-химических методов анализа (элементного анализа, ИК- и ЯМР <sup>1</sup>H-, ЯМР <sup>13</sup>C-спектроскопии), а их индивидуальность — методом ВЭЖХ-МС.

Определение противомикробной и противогрибковой активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидких питательных средах. В результате проведенных исследований среди синтезированных соединений обнаружены соединения, уровень противомикробного и противогрибкового действия которых приближается, а в некоторых случаях превышает уровень препарата сравнения триметоприма.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, ацетогідрозиды, ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-, ЯМР <sup>13</sup>C-спектроскопия, хромато-масс-спектры, противомикробная и противогрибковая активность.

UDC 615.31'792'291.03/.04.057:615.281/.282.015

Summary

Odyntsova V. M., Panasenko O. I., Knysh E. G. Zaporozhye State Medical University

**Synthesis, physical-chemical properties, antibacterial and antifungal activity of 2-[(5-(adamantane-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazoles-3-yl)thio]-N'-R1-atsetohydrazides**

The pharmaceutical industry is one of the most, which is dynamically developing despite the difficult conditions today, what greatly contributes to the development of pharmaceutical science. Creation of a native quality drug consists of many stages, one of them is the synthesis of perspective substances. The active pharmacophore is 1,2,4-triazoles system, which became the basis for the synthesis of compounds with different types of activity. The combination of 1,2,4-triazole and adamantane in one molecule creates favorable conditions for the synthesis of new compounds with low toxicity and pronounced pharmacological activity. Perspective in this direction of research is 2-[(5-(adamantane-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazoles-3-yl)thio]-N'-R1-atsetohydrazides.

The aim of this work is the synthesis of 2-[(5-(adamantane-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio]-N'-R1-acetylhydrazide, studying of their physico-chemical properties, antimicrobial and antifungal activity.

The melting temperature indicated by open capillary method on the Opti Melt MPA 100 apparatus. The elementary composition established on the universal analyzer Elementar Vario L cube (CHNS) (sulfanilamide as a standard). The <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a Varian Mercury VX-200 spectrometer (1H, 200 MHz) in a dimethylsulfoxide-d<sub>6</sub> (tetramethylsilane as internal standard) and decoded by means of ADVASP<sup>(tm)</sup> program and Analyzer program (Umatek International Inc.). Chromatography mass spectral researches were performed on the gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC with equipped mass spectrometer Agilent 6120 (ionization in the electro-spray ESI). The identification of antimicrobial and antifungal activity performed by the method of double serial dilutions in liquid nutrient mediums.

Synthesized new 2-[(5-(adamantane-1-yl)-4-R-4H-1,2,4-triazoles-3-yl)thio]-N'-R1-atsetohydrazides, the structure of which is established, using modern physical and chemical methods of analysis (elemental analysis, IR- and NMR <sup>1</sup>H-, NMR <sup>13</sup>C-spectroscopy), and their personality — using TOP-MS method.

Because of research, among the synthesized compounds identified substances, the level of antimicrobial and antifungal action of which is approaching, and in some cases exceeds the comparative drug — trimethoprim.

In the future, it is necessary to expand the range of action of the synthesized compounds towards museums and clinical pathogens of infectious diseases and explore their toxicity.

**Keywords:** 1,2,4-triazoles, atsetohydrazides, IR-, NMR <sup>1</sup>H-, NMR <sup>13</sup>C-spectroscopy, chromatography mass spectrum, antimicrobial and antifungal activity.

**Одинцова Віра Миколаївна.** К. фарм. н. (2011), доцент кафедри фармакогнозії, фармакології і ботаніки Запорізького державного медичного університету (2012).

**Панасенко Олександр Іванович.** Професор (2007), д. фарм. н. (2005), завідувач кафедри токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету (2009).

**Книш Євгеній Григорович.** Професор (1989), д. фарм. н. (1987), завідувач кафедри управління і економіки фармації, медичного та фармацевтичного правознавства Запорізького державного медичного університету (1997).

## Фармакологічні дослідження

УДК 615.31'214.22:[547/792'241.024+547.292'792'201.024]

Пругло Є. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г.  
Запорізький державний медичний університет

### Анксиолітична активність N-похідних 4-аміно-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та солей 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти

Тривожні розлади є одними з найбільш поширених психічних захворювань, які погіршують функціональні характеристики особистості і супутніх захворювань.

Отже, актуальним завданням психофармакології є пошук не тільки ефективних препаратів для лікування тривожних розладів або депресії, але і препаратів, що поєднують ефективність та безпечність.

З метою виявлення речовин, які проявляють анксиолітичні властивості, сполуки вивчалися в тесті піднятого хрестоподібного лабіринту за методом S. Pellow на білих нелінійних щурах ( $n = 112$ ).

Так, найактивнішою серед досліджуваних сполук можна вважати 2-(4-аміно-5-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтову кислоту, яка збільшувала перебування тварин в освітленому рукаві у 1.44 рази ( $p < 0.05$ ).

Також було встановлено, що наявність у молекулі 4-((2-гідроксибензиліден)аміно)-5-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-тіону залишку 2-гідроксибензальдегіду за аміногрупою за  $N_4$ -атомом нітрогену проявляє анксиолітичні властивості сполуки 1d.

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, тривожні стани, анксиолітичні засоби, заспокійливі засоби, щури.

#### Вступ

Тривога є поведінковим механізмом тварин, щоб впоратися з важкими ситуаціями. Страх і тривога — такі ж самі фізичні і психічні симптоми, як уникнення і гіпернашорошеність, щоб уникнути пошкодження від подразника [1, 2].

У більшості популяцій тривожні розлади є одними з найбільш поширених психічних захворювань, які погіршують функціональні характеристики особистості з хронічними захворюваннями [3, 4].

А втім, більшість пацієнтів з тривожними розладами відчують поступове зменшення симптомів при безперервному застосуванні селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і швидкому знятті симптомів із використанням бензодіазепінів, таких як діазепам [5].

Найрізноманітніші речовини здатні пригнічувати центральну нервову систему (ЦНС), викликаючи заспокоєння і сонливість. Ефект транквілізаторів і снодійних ліків перших поколінь залежить від дози — послідовно виникають загальмованість, сон, втрата свідомості, загаль-

на анестезія, кома і, зрештою, смерть внаслідок пригнічення дихання і кровообігу [6].

Отже, актуальним завданням психофармакології є пошук не тільки ефективних препаратів для лікування тривожних розладів або депресії, але і препаратів, що поєднують ефективність та безпеку в лікуванні тривожних і депресивних станів.

#### Матеріали та методи досліджень

Для дослідження анксиолітичної активності були відібрані похідні 5-метил-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (Табл. 1).

Анксиолітичну та анксиогенну активність досліджуваних сполук вивчали в тесті піднятого хрестоподібного лабіринту (ПХЛ) [7].

Метод за S. Pellow ґрунтується на тому, що дослідні тварини надають перевагу темним місцям, перебування на відкритих ділянках та падіння з висоти викликає у тварин страх. ПХЛ являє собою хрестоподібний майданчик ( $10 \times 10 \times 50$  см), який розходить від центра під прямим кутом на чотири рукави. ПХЛ знаходився на висоті 1 м над підлогою.