

УДК: 547.792.057.03/04 : 615.282
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.3.112756

В. М. Одинцова, О. М. Камішний, Н. М. Поліщук

Синтез, фізико-хімічні властивості, протимікробна та протигрибкова активність деяких 2-(2-((5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-*N*-*R*₁-гідразинокарботіоамідів

Запорізький державний медичний університет, Україна

Особлива увага науковців фармацевтичного напрямку прикута до створення нових потенційних субстанцій. Як базові структури обирають природні гетероциклічні молекули, котрі проявляють різні види фармакологічної активності. Похідні адамантану, як і ряд інших каркасних сполук, у своїй більшості – це біологічно активні речовини, що зумовлює інтерес до цих класів органічних сполук як потенційних джерел для розробки нових лікарських засобів. Зважаючи на високу фармакологічну дію похідних 1,2,4-тріазолу, поєднання в одній молекулі адамантану та 1,2,4-тріазолу може призвести до утворення високоактивних фармакологічних речовин.

Мета роботи – синтез деяких 2-(2-((5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-*N*-*R*₁-гідразинокарботіоамідів, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей, протимікробної та протигрибкової активності.

Матеріали та методи. Хімічні назви сполукам надані відповідно до вимог номенклатури IUPAC (1979 р.) і рекомендації IUPAC (1993 р.). Вивчення фізико-хімічних властивостей 2-(2-((5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-*N*-*R*₁-гідразинкарботіоамідів здійснені на сертифікованому та ліцензійному обладнанні фізико-хімічних лабораторій Запорізького державного медичного університету. 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 – сульфаниламід). ¹H ЯМР спектри записані на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (¹H, 200 MHz) у розчиннику диметилсульфоксид-*d*₆ (тетраметилсилан – внутрішній стандарт) і розшифровані за допомогою програми ADVASP^(tm) Analyzer program (Umatek International Inc.). Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI)).

Результати. Вперше синтезовано нові 2-(2-((5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-*N*-*R*₁-гідразинкарботіоаміди, будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР ¹H-спектроскопії), а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ–МС. У всіх випадках значення досліджених фізико-хімічних констант збігаються з розрахунковими теоретичними показниками в рідких поживних середовищах. У результаті досліджень серед синтезованих сполук виявлені сполуки, рівень протимікробної та протигрибкової дії яких наближається, а в деяких випадках перевищує препарат порівняння триметоприм.

Висновки. Найактивнішою щодо усіх тест-штамів серед синтезованих речовин виявилася сполука 3m – 2-(2-((5-(адамантиан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-*N*-етил-гідразинокарботіоамід, сила протимікробної та протигрибкової дії якої в декілька разів перевищує еталон порівняння триметоприм.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, гідразинокарботіоаміди, ІЧ-, ЯМР ¹H-спектроскопія, хромато-мас-спектри, протимікробна та протигрибкова активність.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 264–271

Синтез, физико-химические свойства, противомикробная и противогрибковая активность некоторых 2-(2-((5-(адамантиан-1-ил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)ацетил)-*N*-*R*₁-гідразинокарботіоамидов

В. Н. Одинцова, А. М. Камышний, Н. Н. Полищук

Особое внимание ученых фармацевтического направления приковано к созданию новых потенциальных субстанций. Как базовые структуры выбирают естественные гетероциклические молекулы, которые проявляют различные виды фармакологической активности. Производные адамантана, как и ряд других каркасных соединений, в большинстве – это биологически активные вещества, обуславливающие интерес к данному классу органических соединений как потенциальных источников для разработки новых лекарственных средств. Ввиду высокого фармакологического действия производных 1,2,4-тріазола сочетание в одной молекуле адамантана и 1,2,4-тріазола может привести к образованию высокоактивных фармакологических веществ.

Цель работы – синтез некоторых 2-(2-((5-(адамантиан-1-ил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)ацетил)-*N*-*R*₁-гідразинокарботіоамидов, изучение их физико-химических свойств, противомикробной и противогрибковой активности.

Материалы и методы. Химические названия соединений даны в соответствии с требованиями номенклатуры IUPAC (1979 г.) и рекомендации IUPAC (1993 г.). Изучение физико-химических свойств 2-(2-((5-(адамантиан-1-ил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)ацетил)-*N*-*R*₁-гідразинокарботіоамидов проводили на сертифицированном и лицензионном оборудовании физико-химических лабораторий Запорожского государственного медицинского университета. Температуру плавления определяли открытым капиллярным методом на приборе Opti Melt MPA 100. Элементный состав синтезированных соединений установлен на универсальном анализаторе Elementar Vario L cube (CHNS) (стандарт – сульфаниламид). ¹H ЯМР спектры записаны на спектрометре Varian Mercury VX-200 (¹H, 200 MHz) в растворителе диметилсульфоксид-*d*₆ (тетраметилсилан – внутренний стандарт) и расшифрованы с помощью программы ADVASP (tm) Analyzer program (Umatek International Inc.). Хромато-мас-спектральные исследования проводили на газожидкостном хроматографе Agilent 1260 Infinity HPLC с оборудованным масс-спектрометром Agilent 6120 (ионизация в электроспрее (ESI)).

Результаты. Впервые синтезированы новые 2-(2-((5-(адамантиан-1-ил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)ацетил)-*N*-*R*₁-гідразинокарботіоаміди, строение которых установлено с помощью современных физико-химических методов анализа (элементного

анализа, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии), а их индивидуальность – методом ВЭЖХ–МС. Во всех случаях значения исследованных физико-химических констант совпадают с расчетными теоретическими показателями. Определение противомикробной и противогрибковой активности проводили методом 2-кратных 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 препарат сравнения триметоприм.

Выводы. Активным по отношению ко всем тест-штаммам среди синтезированных веществ оказалось соединение 2-(2-((5-(адамантан-1-ил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетил)-N-этил-гидразинокарботиоамид, сила противомикробного и противогрибкового действия которого в несколько раз превышает эталон сравнения триметоприм.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, гидразинокарботиоамиды, ИК, ЯМР ¹H-спектроскопия, хромато-масс-спектры, противомикробная и противогрибковая активность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 3(25). – С. 264–271

Synthesis, physical-chemical properties, antimicrobial and antifungal activity of some 2-(2-((5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetyl)-N-R₁-hydrazine-carbothioamides

V. M. Odyntsova, O. M. Kamyshnyi, N. M. Polishchuk

Special attention of pharmaceutical scientists is attracted to the creation of new potential substances. They select natural heterocyclic molecules that exhibit various types of pharmacological activity as basic structures. Adamantane derivatives, as well as a number of other framework compounds, in the vast majority are biologically active substances. This fact causes interest to the given classes of organic compounds as potential sources for the development of new drugs. Due to the high pharmacological action of 1,2,4-triazole derivatives, the combination of adamantane and 1,2,4-triazole in one molecule can lead to the formation of high-level pharmacological substances.

The aim of this work is the synthesis of some 2-(2-((5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetyl)-N-R₁-hydrazine-carbothioamides, study of their physical and chemical properties, antimicrobial and antifungal activity.

Materials and methods. The chemical names of the compounds are given in accordance with the requirements of the IUPAC nomenclature (1979) and the recommendations of the IUPAC (1993). Study of the physical and chemical properties of 2-(2-((5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetyl)-N-R₁-hydrazine-carbothioamides have been carried out on the certified and licensed equipment in the ZSMU physical-chemical laboratories. The melting temperature was determined by an open capillary method on the Opti Melt MPA 100. The elemental composition of the synthesized compounds was determined on the universal analyzer Elementar Vario L cube (CHNS) (standard – sulfanilamide). ¹H NMR spectra were recorded on a spectrometer Varian Mercury VX-200 (¹H, 200 MHz) in dimethylsulfoxide-d₆ solvent (tetramethylsilane – internal standard) and are decoded using ADVASP^(tm) Analyzer program (Umatek International Inc.). Chromatographic mass spectral studies were performed on a gas-liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity HPLC equipped with an Agilent 6120 mass spectrometer (ionization in an electric spray (ESI)).

Results. New 2-(2-((5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetyl)-N-R₁-hydrazine-carbothioamides are firstly synthesized, their structure is established by means of modern physical chemical methods of analysis (elemental analysis, IR-, NMR ¹H-spectroscopy), and their individuality is done by HPLC-MS method. In all cases, the meanings of the investigated physical and chemical constants coincide with the estimated theoretical indicators. Determination of antimicrobial and antifungal activity was carried out by 2-fold serial dilutions method in liquid nutrient media. As a result of conducted investigations the compounds which levels of antimicrobial and antifungal action approaching, and in some cases exceeding comparison drug trimethoprim were revealed among the synthesized compounds.

Conclusions. A compound of 2-(2-((5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetyl)-N-ethyl-hydrazine-carbothioamide occurred as the most active in relation to all test-strains among the synthesized substances, the force of antimicrobial and antifungal activity of it several times exceeds the comparison standard trimethoprim.

Key words: 1,2,4-triazole, hydrazine-carbothioamides, IR-, NMR ¹H-spectroscopy, chromatographic mass spectra, antimicrobial and antifungal activity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (3), 264–271

Особлива увага науковців фармацевтичного напрямку прикута до створення нових потенційних біологічно активних речовин. Як базові структури обирають природні гетероциклічні молекули, котрі проявляють різні види фармакологічної активності [1]. У цьому аспекті особливе місце посідають похідні 1,2,4-триазолу, серед яких присутні сполуки з гепато- та кардіопротекторною, антиоксидантною, діуретичною, протимікробною, анальгетичною та іншими видами активності [2,3].

Похідні адамантану, як і ряд інших каркасних сполук у своїй більшості, – це біологічно активні речовини, що зумовлює інтерес до цих класів органічних сполук як до потенційних джерел для розробки нових лікарських засобів [4,5]. Зважаючи на високу фармакологічну дію похідних 1,2,4-триазолу, поєднання в одній молекулі адамантану та 1,2,4-триазолу може призвести до утворення високоактивних фармакологічних речовин [6–9].

Сучасний арсенал протимікробних лікарських засобів характеризується значною токсичністю, а їхнє масове та безконтрольне застосування призводить до селекції резистентних штамів. Це створює сприятливе підґрунтя для синтезу нових сполук із вираженою фармакологічною активністю.

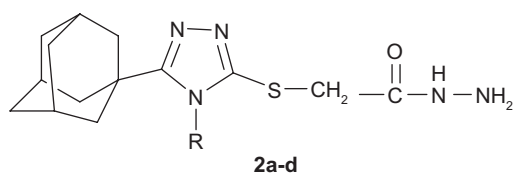
Мета роботи

Синтез деяких 2-(2-((5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-іл)тио)ацетил)-N-R₁-гидразинокарботиоамідів, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей, протимікробної та протигрибкової активності.

Матеріали і методи дослідження

Хімічні назви сполукам надані відповідно до вимог номенклатури IUPAC (1979 р.) і рекомендації IUPAC

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи гідразидів 2-(5-(адамантан)-4R-4-Н-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетатних кислот



№ сполук	R	Т пл., °С	Брутто формула	Вихід %	ВЕРХ-МС, m/z, M+1	Знайдено, %				Вирахувано, %			
						C	H	N	S	C	H	N	S
2a	H	26–28	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ OS	90	308	54,64	6,88	22,75	10,44	54,70	6,89	22,78	10,43
2b	CH ₃	32–33	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ OS	75	322	56,21	7,23	21,77	9,99	56,05	7,21	21,79	9,98
2c	C ₂ H ₅	74–76	C ₁₆ H ₂₅ N ₅ OS	96	336	57,37	7,53	20,90	9,58	57,28	7,51	20,88	9,56
2d	C ₆ H ₅	155–157	C ₂₀ H ₂₅ N ₅ OS	85	384	62,47	6,53	10,24	8,39	62,64	6,57	10,26	8,36

(1993 р.). Вивчення фізико-хімічних властивостей 2-(2-((5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-R₁-гідразинкарботіоамідів здійснено на сертифікованому та ліцензійному обладнанні фізико-хімічних лабораторій Запорізького державного медичного університету. 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). ¹H ЯМР спектри були записані на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (¹H, 200 MHz) у розчиннику диметилсульфоксид-d₆ (тетраметилсилан – внутрішній стандарт) і розшифровані за допомогою програми ADVASP^(tm) Analyzer program (Umatek International Inc.). Хромато-мас-спектральні дослідження здійснили на газорідному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнанням мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспреї (ESI).

Як вихідні речовини використовували 2-(5-(адамантан-1-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозид (1a), 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетогідрозид (1b), 2-(5-(адамантан-1-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-3-іл) тіо)ацетогідрозид (1c), 2-(5-(адамантан-1-

іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл) тіо)ацетогідрозид (1d) (1a–d, *табл. 1*), які були отримані взаємодією відповідних естерів із гідразиногідратом (*рис. 1*).

До 0,022 моля вихідного естеру (1a–d) додають 40 мл ізопропанолу, 2,5 мл гідразин гідрату. Суміш кип'ятять 5 годин, випаровують, випадає осад білого кольору (2a–d), що кристалізують із метанолу.

Отримання 2-(2-((Адамантан-1-іл)-4R-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетил)-N-R₁-гідразинкарботіоамідів (4a, *табл. 2*).

До суміші 0,01 моль відповідного 2-(5-(адамантан-1-іл)-4R-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду (2a) в 50 мл води додають 0,02 моль калію ізотіоціанату (3a), 2 мл концентрованої хлоридної кислоти. Суміш кип'ятять 5 годин, охолоджують, нейтралізують розчином натрію гідрокарбонату до нейтрального середовища, осад відфільтровують, отримують сполуки білого кольору (4a).

Отримання 2-(2-((адамантан-1-іл)-4R-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетил)-N-R₁-гідразинкарботіоамідів (4b–n, *табл. 2*).

До розчину 0,01 моль відповідного 2-(5-(адамантан-1-іл)-4R-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозиду (2a–d) в 20 мл метанолу додають 0,01 моль метилізотіоціанату

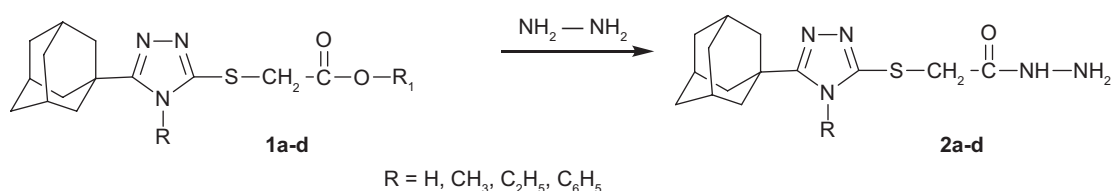
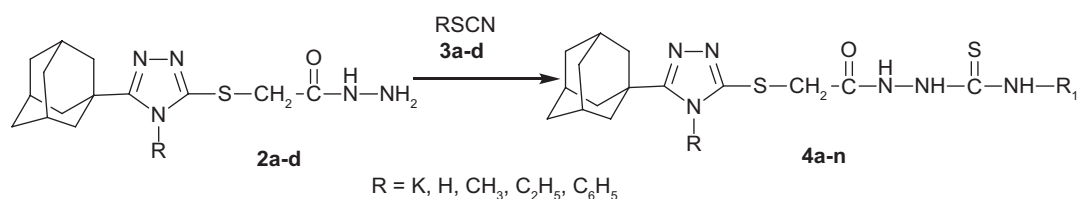


Рис. 1. Схема синтезу 2-(3-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетогідрозидів (2a–d).

Рис. 2. Схема синтезу 2-(2-((5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-R₁-гідразинкарботіоамідів (4a–n).

(3b) (при синтезі сполук (4b, 4e, 4j, 4l), етилізотіоціанату (3c) (при синтезі сполук (4c, 4f, 4m), фенілізотіоціанату (3d) (при синтезі сполук (4g, 4k, 4n) суміш кип'ятять 5 хвилин і залишають на 3 години, упарюють. Отримують сполуки білого кольору.

Результати та їх обговорення

Синтезовано нові 2-(2-((5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-R₁-гідразинкарботіоаміди (4a–n), будову яких встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопії), а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ–МС.

В ІЧ-спектрах сполук 4a–n наявні інтенсивні смуги поглинання при 2968–2851 см⁻¹, що належать до симетричних та антисиметричних коливань СН- та СН₂-груп. У сполуках 4a–n наявні також смуги коливань νCO-груп (смуга Амід I) при 1670–1635 см⁻¹ і змішаних валентно-диформаційних коливань CN- і NH-груп при 1590–1520 см⁻¹ (Амід II).

У ¹H ЯМР- спектрах сполук 4a–n присутні два шести-протонні синглети при 1,73–1,68 м. ч. і 2,08–1,94 м. ч., характерні для протонів, що містяться біля мостикових атомів карбону. Синглет при 2,05–2,01 м. ч. характерний для протонів, які знаходяться біля вузлових атомів карбону. Характерною для сполук 3a–n є наявність двопротонного синглету S-CH₂-груп при 4,05–4,12 м. ч.,

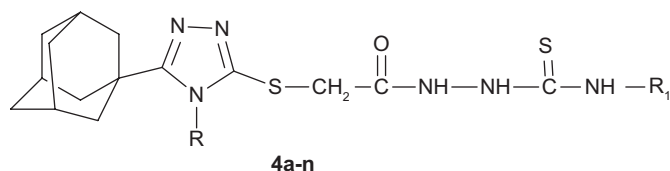
ароматичних протонів для сполук 3d, g, h, k–n при 6,90–7,60 м. ч.

Визначення протимікробної та протигрибкової активності здійснили методом 2-разових серійних розведень у рідких поживних середовищах. У результаті досліджень серед синтезованих сполук виявлені сполуки, рівень протимікробної та протигрибкової дії яких наближається, а в деяких випадках перевищує препарат порівняння триметоприм.

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

Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук визначали згідно з методичними вказівками «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів», затвердженими наказом МОЗ України від 05.04.2007 № 167 і методичними рекомендаціями «Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів» [10]. Визначення протимікробної та протигрибкової активності виконали методом 2-разових серійних розведень у рідких поживних середовищах [11]. Під час досліджень із вихідної концентрації препарату 1 мг/мл готували ряд двократних серійних розведень препарату в бульйоні Мюллер–Хінтона об'ємом 1 мл, після чого додавали в кожну пробірку по 0,1 мл мікробної зависі (мікробне навантаження до музейних штамів становило 10⁶ мікробних клітин/мл).

Таблиця 2. Фізико-хімічні константи деяких 2-(2-((5-(адамантан-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-R₁-гідразинкарботіоамідів



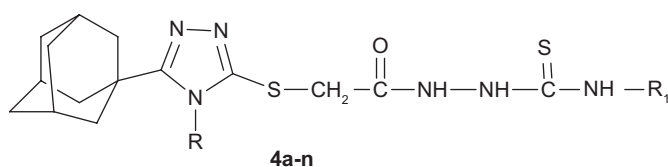
№ сполук	R	R ₁	Т пл., °С	Брутто формула	Вихід %	ВЕРХ-МС, <u>m/z</u> , M+1	Знайдено, %				Вираховано, %			
							C	H	N	S	C	H	N	S
4a	H	H	137–139	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ OS ₂	81	367	56,91	5,87	18,84	14,41	56,99	5,92	18,99	14,49
4b	H	CH ₃	143–145	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ OS ₂	89	381	50,63	6,38	22,11	16,93	50,50	6,36	22,08	16,85
4c	H	C ₂ H ₅	164–166	C ₁₇ H ₂₆ N ₆ OS ₂	84	395	51,83	6,66	21,32	16,27	51,75	6,64	21,30	15,25
4d	H	C ₆ H ₅	148–150	C ₂₁ H ₂₆ N ₆ OS ₂	87	443	57,09	5,93	18,95	14,50	56,99	5,92	18,99	14,49
4e	CH ₃	CH ₃	164–166	C ₁₇ H ₂₆ N ₆ OS ₂	51	395	51,61	6,61	21,34	16,22	51,75	6,64	21,30	16,25
4f	CH ₃	C ₂ H ₅	75–77	C ₁₈ H ₂₈ N ₆ OS ₂	49	409	52,74	6,93	20,61	15,72	52,91	6,91	20,57	15,70
4g	CH ₃	C ₆ H ₅	100–102	C ₂₂ H ₂₈ N ₆ OS ₂	39	457	58,01	6,20	18,42	14,06	57,87	6,18	18,40	14,04
4h	CH ₃	C ₆ H ₄ - OCH ₃ -2	128–130	C ₂₃ H ₃₀ N ₆ O ₂ S ₂	45	487	56,89	6,19	17,28	13,20	56,76	6,21	17,27	13,18
4i	C ₂ H ₅	H	98–100	C ₁₇ H ₂₆ N ₆ OS ₂	71	395	51,61	7,13	21,20	16,18	51,49	7,12	21,19	16,17
4j	C ₂ H ₅	CH ₃	125–127	C ₁₈ H ₂₈ N ₆ OS ₂	78	409	53,14	6,93	20,59	15,74	52,91	6,91	20,57	15,70
4k	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	108–110	C ₂₃ H ₃₀ N ₆ OS ₂	82	471	58,81	6,43	17,90	13,65	58,69	6,42	17,86	13,63
4l	C ₆ H ₅	CH ₃	118–120	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ OS ₂	81	457	57,65	6,20	18,41	14,06	57,87	6,18	18,40	14,04
4m	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	136–138	C ₂₃ H ₃₀ N ₆ OS ₂	79	471	58,84	6,41	17,82	13,67	58,69	6,42	17,86	13,63
4n	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	90–92	C ₂₇ H ₃₀ N ₆ OS ₂	79	519	62,38	5,82	16,22	12,39	62,52	5,83	16,20	12,36

Як набір стандартних еталонних тест-штамів взято штами мікроорганізмів із бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний центр МОЗ України»: грампозитивні (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грамнегативні (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) та штами грибів (*Candida albicans* ATCC 885–653). Як контроль протимікробної активності сполук щодо досліджуваних штамів мікроорганізмів застосували субстанцію антибактеріального препарату – триметоприм. Додатково, за допомогою загальноприйнятих методик, виконано контроль поживних середовищ і розчинника.

За відсутності видимого росту у пробірці з мінімальною концентрацією препарату визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), а мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБЦК/МФЦК) – за відсутності росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Розчин диметилсульфоксиду (99,80 %) у дослідженнях використовували як розчинник сполук. Результати протимікробної та протигрибової активності 2-[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]N'-*R*₁-ацетогідразидів наведені в таблиці 3.

Згідно з даними дослідження, сполуки 4b і 4g проявляють найвиразнішу активність до *S. aureus* МІК –

Таблиця 3. Показники протимікробної та протигрибової активності деяких 2-(2-((5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-N-*R*₁-гідразинокарботіоамідів



№ з/п	R	R ₁	Штами, що використовувались під час досліджень	Результат дослідження	
				МІК, мкг/мл	МБЦК (МФЦК для <i>C. albicans</i>), мкг/мл
4a	H	H	<i>E. coli</i>	15,6	31,25
			<i>S. aureus</i>	250	250
			<i>P. aeruginosa</i>	250	250
			<i>C. albicans</i>	31,25	62,5
4b	H	CH ₃	<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	7,8	15,6
			<i>P. aeruginosa</i>	125	125
			<i>C. albicans</i>	125	125
4c	H	C ₂ H ₅	<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>	31,25	31,25
4d	H	C ₆ H ₅	<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	125	125
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	62,5	125
4e	CH ₃	CH ₃	<i>E. coli</i>	250	250
			<i>S. aureus</i>	62,5	125
			<i>P. aeruginosa</i>	125	250
			<i>C. albicans</i>	31,25	31,25
4f	CH ₃	C ₂ H ₅	<i>E. coli</i>	125	250
			<i>S. aureus</i>	15,6	31,25
			<i>P. aeruginosa</i>	250	250
			<i>C. albicans</i>	125	125
4g	CH ₃	C ₆ H ₅	<i>E. coli</i>	31,25	62,5
			<i>S. aureus</i>	7,8	15,6
			<i>P. aeruginosa</i>	125	250
			<i>C. albicans</i>	62,5	62,5

Продовження табл. 3.

№ з/п	R	R ₁	Штами, що використовувались під час досліджень	Результат дослідження	
				МІК, мкг/мл	МБцК (МФцК для <i>C. albicans</i>), мкг/мл
4h	CH ₃	C ₆ H ₄ -OCH ₃ -2	<i>E. coli</i>	31,25	62,5
			<i>S. aureus</i>	62,5	125
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<i>C. albicans</i>	125	125
4i	C ₂ H ₅	H	<i>E. coli</i>	250	250
			<i>S. aureus</i>	125	500
			<i>P. aeruginosa</i>	125	250
			<i>C. albicans</i>	62,5	125
4j	C ₂ H ₅	CH ₃	<i>E. coli</i>	125	250
			<i>S. aureus</i>	62,5	500
			<i>P. aeruginosa</i>	125	500
			<i>C. albicans</i>	62,5	125
4k	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	<i>E. coli</i>	15,6	31,25
			<i>S. aureus</i>	15,6	31,25
			<i>P. aeruginosa</i>	250	250
			<i>C. albicans</i>	62,5	125
4l	C ₆ H ₅	CH ₃	<i>E. coli</i>	250	250
			<i>S. aureus</i>	125	250
			<i>P. aeruginosa</i>	31,25	62,5
			<i>C. albicans</i>	62,5	125
4m	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	<i>E. coli</i>	15,6	31,25
			<i>S. aureus</i>	15,6	31,25
			<i>P. aeruginosa</i>	31,25	62,5
			<i>C. albicans</i>	31,25	31,25
4n	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	<i>E. coli</i>	62,5	125
			<i>S. aureus</i>	62,5	125
			<i>P. aeruginosa</i>	62,5	125
			<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

7,8 мкг/мл, МБцК – 15,6 мкг/мл), сполуки 4f, 4k і 4m – виражену активність МІК – 15,6 мкг/мл, МБцК – 31,2 мкг/мл (триметоприм – МІК 31,25 мкг/мл, МБцК – 62,5 мкг/мл). Таку саму активність до *S. aureus*, як і контрольний препарат, проявляє сполука 4с.

Виражену активність порівняно з триметопримом до грамнегативних штамів мікроорганізмів *Escherichia coli* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБцК – 31,25 мкг/мл), *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – 31,25 мкг/мл, МБцК – 62,5 мкг/мл) і значну фунгістичну та фунгіцидну активність щодо *C. albicans* (МІК – 31,25 мкг/мл, МФцК – 31,25 мкг/мл) проявляє сполука 4m. Сполука 4k таку саму виражену активність проявляє щодо тест-штаму *E. coli* (МІК – 15,6 мкг/мл, МБцК – 31,25 мкг/мл) порівняно з триметопримом (МІК – 50 мкг/мл,

МБцК – 50 мкг/мл); сполуки 4g і 4h виявилися активнішими за контрольний препарат (МІК – 31,25 мкг/мл, МБцК – 62,5 мкг/мл). Чутливішою за контроль щодо *P. aeruginosa* виявилась сполука 4l (МІК – 31,25 мкг/мл, МБцК – 62,5 мкг/мл), у сполук 4h і 4n цей показник виявився на рівні з триметопримом (МІК – 62,5 мкг/мл, МБцК – 125 мкг/мл).

Заміна в радикалі R₁ атома гідрогену на -C₂H₅ (сполука 4с) та у радикалах R, R₁ того самого гідрогену на -CH₃ (сполука 4е) призводить до збільшення активності щодо *C. albicans* – МІК 31,25 мкг/мл, МФцК – 31,25 мкг/мл порівняно з контролем (МІК – 62,5 мкг/мл, МФцК – 125 мкг/мл). У сполук 4d, 4g, 4i-к, 4n активність до *C. albicans* перебуває на рівні з триметопримом (МІК – 62,5 мкг/мл, МФцК – 125 мкг/мл).

Висновки

1. Синтезовано ряд нових сполук похідних 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-*N*-*R*₁-гідразинкарботіоамідів.
2. Будову сполук підтвердили за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного, ІЧ-, ЯМР ¹Н-спектроскопії), а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ–МС.
3. Здійснено дослідження протимікробної та проти-

грибкової активності вперше синтезованих похідних 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-*N*-*R*₁-гідразинкарботіоамідів.

4. Найактивнішою щодо всіх тест-штамів серед синтезованих речовин виявилася сполука 3m – 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)-*N*-етил-гідразинкарботіоамід, сила протимікробної та протигрибкової дії якої в декілька разів перевищує еталон порівняння триметоприм.

Список літератури

- [1] Компендиум. Лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2017. – 2416 с.
- [2] Протирибкова та протимікробна активність {2-[3-гетерил-1Н-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації / А.К. Білий, С.І. Коваленко, Л.М. Антипенко та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – №2(12). – С. 80–82.
- [3] Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives / P.M. Chaudhary, S.G. Tupe, S.U. Jourwekar et al. // *Ind. J. Chem.* – 2015. – Vol. 54 B. – P. 908–911.
- [4] 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 / Ebtehal Suliman Al Abdullah. – Riyadh, Saudi Arabia, 2007. – 147 p.
- [5] Вринчану Н.О. Антимікробні властивості нових похідних аміноадамтану та експериментальне обґрунтування доцільності їх медичного використання : автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня д.мед.н. / Н.О. Вринчану. – К., 2010. – 38 с.
- [6] Патент 113037 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Моноетаноламонію 2-(3-(адамтан-1-іл)-4-етил-1,2,4-тріазол-5-ілтіо)ацетат, який проявляє актопротекторну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, В.М. Одинцова; заявник та патентовласник колектив авторів. – №а201511582; заявл. 23.11.2015; опубл. 25.04.2016 // Бюлетень. – №8.
- [7] Патент 113484 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Адамтан-1-амонію 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє нейролептичну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, В.М. Одинцова та ін.; заявник та патентовласник колектив авторів. – №а201603656; заявл. 06.04.2016; опубл. 25.01.2017 // Бюлетень. – №2.
- [8] Патент 113483 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Адамтан-1-амонію 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє жарознижуючу активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, В.М. Одинцова та ін.; заявник та патентовласник колектив авторів. – №а201603649; заявл. 06.04.2016; опубл. 25.01.2017 // Бюлетень. – №2.
- [9] Патент 114570 Україна, МПК C07D 249/08, A61K 31/33. Адамтан-1-амонію 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє діуретичну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, В.М. Одинцова, А.А. Сафонов; заявник та патентовласник Запорізький державний медичний університет. – №а201600766; заявл. 01.02.2016; опубл. 26.06.2017 // Бюлетень. – №12.
- [10] Наказ МОЗ України «Про затвердження методичних вказівок “Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів”» від 05.04.2007 р. №167.

- [11] Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : методичні рекомендації МОЗ України / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Ширококов та ін.; ДФЦ МОЗ України. – К., 2004. – 38 с.

References

- [1] Kovalenko, V. N. (Ed) (2017) *Kompndium. Lekarstvennyye preparaty [Drugs]*. Kyiv: MORION. [in Ukrainian].
- [2] Bilyi, A. K., Kovalenko, S. I., Antypenko, L. M., Kamyshnyi, O. M., & Polishchuk, N. M. (2013). Protyhrybkova ta protymikrobna aktyvnist {2-[3-heteryl-1N-1,2,4-triazol-5-il]fenil}aminiv i produktiv yikh heterotsyklizatsii [Antifungal and antimicrobial activity of {2-[3-heteryl-1H-1,2,4-triazoles-5-yl]phenyl}amine and products of their heterocyclization]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(12), 80–82. [in Ukrainian].
- [3] Chaudhary, P. M., Tupe, S. G., Jourwekar, S. U., Sant, D. G., Deshpande, S. R., Maybhate, S. P., et al. (2015) Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives. *Ind. J. Chem.*, 54B, 908–911.
- [4] Ebtehal Suliman Al Abdullah. (2007) 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.
- [5] Vrynchanu, N. O. (2010) *Antymikrobni vlastyivosti novykh pokhidnykh aminoadamantanu ta eksperymentalne obhruntuvannia dotsilnosti yikh medychnoho vykorystannia* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Antimicrobial properties of new amine-adamantane derivatives and experimental substantiation of their medical use expediency. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- [6] Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., & Odyntsova, V. M. (patentee) (2016) Patent 113037 Ukraina, MPK C07D 249/00, A61K 31/00. Monoetanolamoniu 2-(3-(adamantan-1-il)-4-etyl-1,2,4-triazol-5-iltio)atsetat, yakyy proiavliaie aktoprotekturnu aktivnist. №а201511582. [Patent Ukrainy 113037. MPK C07D 249/00, A61K 31/00. Adamantan-1-ammonium 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate that exhibits the active protective activity activity. №а201511582]. *Biuletен*, 8. [in Ukrainian].
- [7] Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Odyntsova V. M., & Safonov, A. A. (patentee) (2017) Patent 113484 Ukraina, MPK C07D 249/00, A61K 31/00. Adamantan-1-amoniuu 2-((5-(adamantan-1-il)-4-fenil-4N-1,2,4-triazol-3-il)tio)atsetat, yakyy proiavliaie neiroleptychnu aktyvnist. №а201603656 [Patent Ukrainy 113484. MPK C07D 249/00, A61K 31/00. Adamantan-1-ammonium 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate that exhibits the neuroleptics activity. №а201603656]. *Biuletен*, 2. [in Ukrainian].
- [8] Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Odyntsova, V. M., & Safonov, A. A. (patentee) (2017) Patent 113483 Ukraina,

- MPK C07D 249/00, A61K 31/00. Adamantan-1-amoniiu 2-((5-(adamantan-1-il)-4-fenil-4N-1,2,4-tryazol-3-il)tio)atsetat, yakyi proiavliaie zharoznyzhuiuchu aktyvnist. №a201603649. [Patent Ukrainy 113483. MPK C07D 249/00, A61K 31/00. Adamantan-1-ammonium 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate that exhibits the antipyretic activity. №a201603649]. *Biuletен*, 2. [in Ukrainian].
- [9] Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Odyntsova, V. M., & Safonov, A. A. (patentee) (2017) Patent 114570 Ukraina, MPK C07D 249/08, A61K 31/33. Adamantan-1-amoniiu 2-((5-(adamantan-1-il)-4-fenil-4N-1,2,4-tryazol-3-il)tio)atsetat, yakyi proiavliaie diuretychnu aktyvnist. №a201600766 [Patent Ukrainy 114570. MPK C07D 249/08, A61K 31/33. Adamantan-1-ammonium 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate that exhibits the diuretic activity. №a201600766]. *Biuletен*, 12. [in Ukrainian].
- [10] (2007) Nakaz MOZ Ukrainy «Pro zatverdzhennia metodychnykh vkazivok “Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ”» vid 5 kvitnia 2007 №167. [Order of the Ministry of Health of Ukraine About approv alguide lines “Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics” from April, 5, №167]. [in Ukrainian].
- [11] Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P., et al. (2004). *Vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv* [Studying of the specific activity of antimicrobial drugs]. Kyiv. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Одинцова В. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаники, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Камишний О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

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

Сведения об авторах:

Одинцова В. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Камышный А. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

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

Information about authors:

Odyntsova V. M., Ph.D., Associate Professor, Department of Pharmacognosy, pharmacology and botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kamyshnyi O. M., Dr.hab., Professor, Head of the Department of microbiology, virology and immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Polishchuk N. M., Ph.D., Senior Lecturer, Department of microbiology, virology and immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

E-mail: odyntsova1505@gmail.com

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшло до редакції / Received: 01.09.2017

Після доопрацювання / Revised: 04.09.2017

Прийнято до друку / Accepted: 15.09.2017