



# Синтез, фізико-хімічні властивості, антигіпоксична активність деяких 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів

В. М. Одинцова, Є. Г. Книш, О. І. Панасенко

Запорізький державний медичний університет, Україна

Сьогодні до розладів центральної нервової системи, функціонально-метаболических процесів, судинних захворювань, зокрема гострих порушень мозкового кровообігу, призводить збільшення кількості природних і техногенних ситуацій. До того ж зміни, що відбуваються на молекулярному, клітинному рівнях, лежать в основі функціональних порушень окремих систем та організму загалом. Гіпоксія не тільки ускладнює перебіг захворювання, але й здебільшого визначає його результат. Важлива роль у боротьбі з гіпоксією належить антиоксидантам, котрі поліпшують утилізацію організмом циркулюючого кисню, зменшують потребу в ньому органів і тканин, що є не лише доцільним, але й необхідним при лікуванні багатьох гострих і хронічних патологічних процесів. Отже, частота гіпоксичних станів, широкий спектр факторів, що їх спричиняють, зумовлюють актуальність пошуку нових засобів і методів подолання кисневої недостатності.

**Мета роботи** – цілеспрямований пошук деяких 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей і фармакологічний скринінг антигіпоксичної активності сполук, що отримали.

**Матеріали та методи.** Вивчення фізико-хімічних властивостей здійснили на сертифікованому та ліцензійному сучасному обладнанні. Антигіпоксичну активність вивчали під час моделювання гіпоксії з гіперкапнією. Як препарат порівняння в дослідженнях використали мексидол у дозі 100 мг/кг.

**Результати.** Встановили, що синтезовані сполуки та препарат порівняння по-різному впливали на тривалість життя щурів. Визначили сполуки, в яких антигіпоксична активність перевищувала контроль, в інших – знаходилась на рівні мексидолу. Ряд сполук виявляли дещо меншу активність порівняно з контролем, серед досліджуваних дві сполуки за силою дії поступались препарату порівняння, але вони не зменшували тривалість життя дослідних груп порівняно з контролем. Дія решти сполук на тривалість життя дослідної групи була на рівні контрольної групи, що отримувала фізіологічний розчин.

**Висновки.** Синтезовано ряд нових сполук похідних 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, будову яких підтвердили за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Найактивнішими серед досліджуваних сполук виявилися 3а та 2а: їхня антигіпоксична активність перевищує контроль на 37,86 і 36,30 % та мексидол на 7,35 і 5,79 % відповідно.

## Синтез, физико-химические свойства, антигипоксическая активность некоторых 5-[[[(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінов і 5-[[[(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолов

В. Н. Одинцова, Е. Г. Книш, А. И. Панасенко

Сегодня к расстройствам центральной нервной системы, функционально-метаболических процессов, сосудистым заболеваниям, в частности острым нарушениям мозгового кровообращения, приводит увеличение количества природных и техногенных ситуаций. К тому же изменения, которые происходят на молекулярном и клеточном уровнях, лежат в основе функциональных нарушений отдельных систем и организма в целом. Гипоксия не только осложняет течение заболевания, но и в большинстве случаев определяет его результат. Важная роль в борьбе с гипоксией принадлежит антиоксидантам, которые улучшают утилизацию организмом циркулирующего кислорода, уменьшают потребность в нем органов и тканей, что является не только целесообразным, но и необходимым при лечении многих острых и хронических патологических заболеваний. Итак, частота гипоксических состояний и широкий спектр факторов, которые способны вызывать эти состояния, обуславливают актуальность поиска новых средств и методов преодоления кислородной недостаточности.

**Цель работы** – поиск некоторых 5-[[[(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінов і 5-[[[(5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ил)тіо)метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолов, изучение их физико-химических свойств и фармакологический скрининг антигипоксической активности полученных соединений.

### ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/123590>

УДК: 615.225.31: 547.792].057.03/.04  
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123590

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 17–22

**Ключові слова:** 1,2,4-тріазол, ІС-, ЯМР Н- спектроскопія, хромато-мас-спектри.

**E-mail:** odyntsova1505@gmail.com

Надійшла до редакції: 17.11.2017 // Після доопрацювання: 21.11.2017 // Прийнято до друку: 04.12.2017

**Матеріали і методи.** Изучение физико-химических свойств проводили на сертифицированном и лицензионном современном оборудовании. Антигипоксическую активность изучали при моделировании гипоксии с гиперкапнией. В качестве препарата сравнения в исследованиях использовали мексидол в дозе 100 мг/кг.

**Результаты.** В результате проведенного исследования установлено, что синтезированные соединения и препарат сравнения по-разному влияли на продолжительность жизни крыс. Обнаружены соединения, в которых антигипоксическая активность превышала контроль, в других – находилась на уровне мексидола. Ряд соединений проявляли несколько меньшую активность по сравнению с контролем, а два соединения среди испытуемых по силе действия уступали препарату сравнения, но не уменьшали продолжительность жизни исследуемых групп по сравнению с контролем. Действие остальных соединений на продолжительность жизни исследуемой группы было на уровне контрольной, получавшей физиологический раствор.

**Выводы.** Синтезирован ряд новых соединений производных 5-[[5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио)метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и 5-[[5-(адамантан-1-ил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]тио)метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов, строение которых подтвердили с помощью современных физико-химических методов анализа. Наиболее активными среди исследуемых соединений оказались 3а и 2а: их антигипоксическая активность превышает контроль на 37,86 % и 36,30 % и мексидол на 7,35 % и 5,79 % соответственно.

**Ключевые слова:** 1,2,4-триазол, ИК, ЯМР Н спектроскопия, хромато-масс-спектры.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 1(26). – С. 17–22**

### **Synthesis, physical and chemical properties, antihypoxic activity of some 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-thiadiazole-2-amines and 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols**

V. M. Odyntsova., Ye. G. Knysh, O. I. Panasenko

Today, an increase of natural and technogenic situations leads to the disorders of the central nervous system, functional-metabolic processes, vascular diseases, in particular, acute cerebral blood flow disorders. In addition, the changes occurring on the molecular and cellular levels are in the basis of the functional violations of individual systems and the organism as a whole. Hypoxia not only complicates the disease course, but in most cases, determines its outcome. The important role in the fight against hypoxia belongs to antioxidants, which improve the circulating oxygen utilization by the body, reduce its need for the organs and tissues, which is not only expedient but necessary for the treatment of many acute and chronic pathological processes. So, the frequency of the hypoxic states and a wide range of factors causing them determine the relevance of new ways and methods finding to overcome the oxygen deficiency.

**The aim** of this work is the purposeful search of some 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-thiadiazole-2-amines and 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols, the study of their physical and chemical properties and pharmacological screening of the antihypoxic activity of the obtained compounds.

**Materials and methods.** The study of physical and chemical properties was conducted on certified and licensed modern equipment. Antihypoxic activity was studied during the modeling process of hypoxia with hypercapnia. Mexidol was used as a comparison drug in studies at a dose of 100 mg/kg.

**Results.** As the result of the study, it was found that the synthesized compounds and the comparison drug influenced on rats' life span differently. Compounds, the antihypoxic activity of which exceeded control have been discovered, and others' were at the level of Mexidol. A number of compounds showed a somewhat less activity in comparison with control, and two compounds, among the investigated ones were weaker than comparison drug action, but they did not reduce the life expectancy of the investigated groups in comparison with control. The effect of the remaining compounds on the lifetime of the investigated group was at the level of control group that received the physiological solution.

**Conclusions.** A series of new compounds of derivatives among 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-thiadiazole-2-amines and 5-[[5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl]thio)methyl]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols have been synthesized, the structure of which has been confirmed with the help of modern physical and chemical methods of analysis. The most active compounds among the studied ones were 3a and 2a, their antihypoxic activity exceeds control on 37.86 % and 36.30 % and Mexidol is on 7.35 % and 5.79 % respectively.

**Key words:** 1,2,4-triazole, infrared spectroscopy, NMR-H-spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (1), 17–22**

Гіпоксичне пошкодження тканин – провідна ланка патогенезу багатьох захворювань (порушення функцій мозку, легень, ішемічна хвороба серця тощо). До того ж зміни, що відбуваються на молекулярному та клітинному рівнях, лежать в основі функціональних порушень окремих систем та організму загалом. Гіпоксія не тільки ускладнює перебіг захворювання, але й здебільшого визначає його результат. Безперечно, важлива роль у боротьбі з гіпоксією належить антиоксидантам, які поліпшують утилізацію організмом циркулюючого кисню, зменшують потребу в

ньому органів і тканин, що є не тільки доцільним, але й необхідним при лікуванні багатьох гострих і хронічних патологічних процесів [1–3]. Їх використання має широкі перспективи, оскільки вони нормалізують основу життєдіяльності клітини – її енергетику, а у критичних станах можуть запобігати розвитку незворотних змін в органах і вносити вагомий внесок у порятунок хворого.

Перелік сучасних антигіпоксичних засобів залишається доволі обмеженим (мексидол, емоксипін, оліфен, убінон тощо) для терапії різних киснезалежних патологічних

станів [4]. Але препарати не є універсальними, не завжди ефективні та мають певні побічні ефекти. З метою усунення явищ гіпоксії використовується цілий ряд препаратів, антигіпоксична дія яких є супутнім ефектом (пірацетам, пантогам тощо) [5]. Отже, частота гіпоксичних станів і широкий спектр факторів, що їх спричиняють, зумовлюють актуальність пошуку нових засобів і методів подолання кисневої недостатності [6–11].

## Мета роботи

Цілеспрямований пошук деяких 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, вивчення їхніх фізико-хімічних властивостей і фармакологічний скринінг антигіпоксичної активності отриманих сполук.

## Матеріали і методи дослідження

Хімічні назви сполукам надані відповідно до вимог номенклатури IUPAC (1979 р.) і рекомендації IUPAC (1993 р.). Вивчення фізико-хімічних властивостей 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів 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). <sup>1</sup>H ЯМР спектри були записані на спектрометрі Varian Mercury VX-200 (<sup>1</sup>H, 200 MHz) у розчиннику диметилсульфоксид-*d*<sub>6</sub> (тетраметилсилан – внутрішній стандарт) і розшифровані за допомогою програми ADVASP<sup>(tm)</sup> Analyzerprogram (Umatek International Inc.). Хромато-мас-спектральні дослідження виконали на газорідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC з обладнаним мас-спектрометром Agilent 6120 (іонізація в електроспрєї (ESI)).

Антигіпоксичну активність вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією [12], яку відтворювали розміщенням шурів у скляні банки однакового об'єму (1330 мл) і герметично закривали, перевертали вверх дном і ставили в кювету з водою для запобігання надходженню повітря. Як препарат порівняння в дослідженнях використаний мексидол у дозі 100 мг/кг [4].

## Результати та їх обговорення

Синтезовано нові 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів (2а-ф) (табл. 1) і 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (3а-й) (табл. 2), будову котрих встановлено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного аналізу, ІЧ- та <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії), а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ-МС.

Як вихідні речовини використовували відповідні гідразинокарботіоаміди (1), схему синтезу яких описано в попередній роботі [13].

5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів (2а-ф, рис. 1).

До 0,01 моля вихідного відповідного гідразинокарботіоаміду (1) додають 50 % кислоти сульфатної. Суміш кип'ятять 6 годин, охолоджують, додають 50 мл води й нейтралізують натрієм гідрокарбонатом до нейтрального середовища. Залишають на 12 годин, осад відфільтровують і ретельно промивають водою. Отримують сполуки білого (2а, 2е), світло-жовтого (2с) та жовтого (2б, 2д, 2ф) кольорів. Отримані сполуки 2а-с, 2е-ф кристалізують з ацетатної кислоти, 2д – із метанолу.

5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (3а-й, рис. 1).

До суміші 0,01 моль вихідного відповідного гідразинокарботіоаміду (1) у 30 мл води додають 0,015 моля калію гідроксиду. Суміш кип'ятять 5 годин, охолоджують, нейтралізують розчином ацетатної кислоти до нейтрального середовища, осад відфільтровують. Отримали сполуки 3а – сірого, 3б-ф, 3г-й – білого і 3г – білого з жовтим відтінком кольорів, які кристалізовані з ацетатної кислоти.

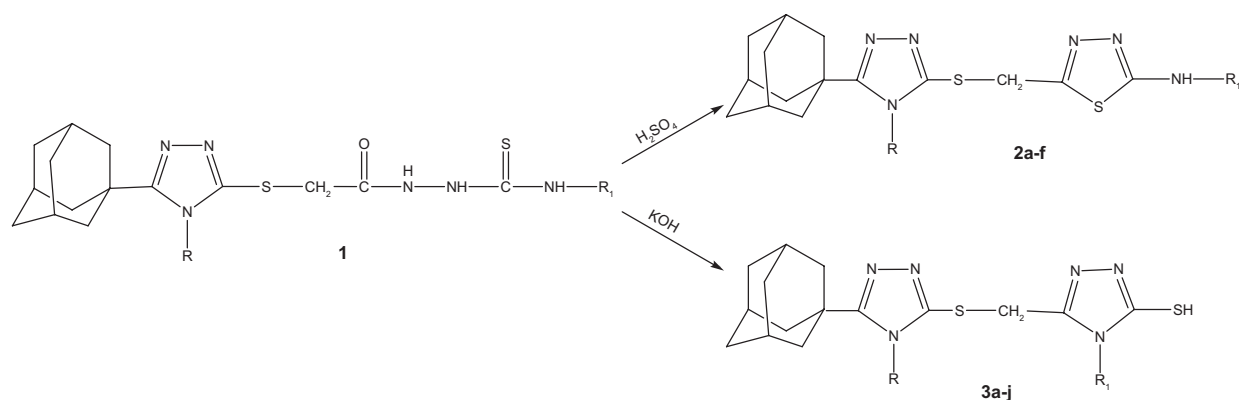
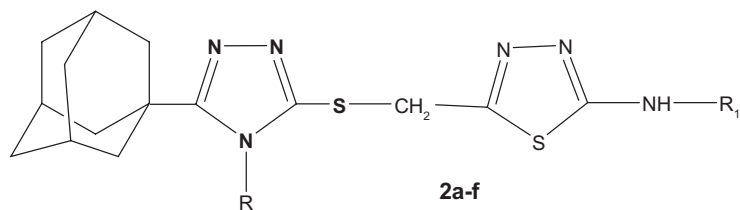
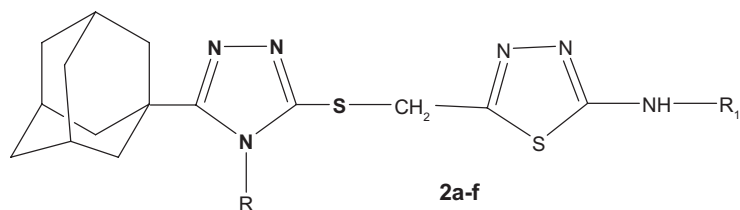


Рис. 1. Схема синтезу 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів (2а-ф) і 5-[[5-(адамантиан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (3а-й).

Таблиця 1. Фізико-хімічні константи деяких 5-[[5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів

№ 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
2a	H	H	153-155	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	76	349	51,94	5,79	24,14	18,36	51,70	5,78	24,12	18,40
2b	H	CH <sub>3</sub>	103-105	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	41	363	52,87	6,10	23,16	17,67	53,01	6,12	23,18	17,69
2c	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	135-137	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	69	377	54,29	6,40	12,30	17,00	54,23	6,41	22,32	17,03
2d	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	130-132	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	71	425	59,61	5,73	19,81	15,12	59,40	5,70	19,79	15,10
2e	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	134-136	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	87	377	54,67	6,44	22,29	17,09	54,23	6,42	22,23	17,03
2f	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	154-156	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	74	453	61,09	6,25	18,59	14,16	61,03	6,24	18,57	14,17

Таблиця 2. Фізико-хімічні константи деяких 5-[[5-(адамантан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл]тіо]метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів

№ 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	H	143-145	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	73	349	51,91	5,80	24,14	18,41	51,70	5,78	24,12	18,40
3b	H	CH <sub>3</sub>	144-146	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	91	363	53,16	6,14	23,21	17,71	53,01	6,12	23,18	17,69
3c	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	136-138	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	83	377	54,16	6,43	22,35	17,01	54,23	6,42	22,32	17,03
3d	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	118-120	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	87	425	59,55	5,73	19,81	15,11	59,40	5,70	19,79	15,10
3e	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	135-137	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	84	377	54,03	6,43	22,35	17,03	54,23	6,42	22,32	17,03
3f	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	127-129	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	81	405	56,53	6,99	20,76	15,87	56,40	6,98	20,77	15,85
3g	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	170-172	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	88	453	61,19	6,21	18,59	14,16	61,03	6,24	18,57	14,17
3h	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	128-130	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	80	439	60,24	5,97	19,14	14,63	60,25	5,98	19,16	14,62
3i	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	139-141	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	82	453	61,01	6,25	18,55	14,18	61,03	6,24	18,57	14,17
3j	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	125-127	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	82	501	64,76	5,65	16,77	12,83	64,77	5,64	16,79	12,81

В ІЧ-спектрах сполук **2a-f** та **3a-j** наявні інтенсивні смуги поглинання при 2904–2850 см<sup>-1</sup>, що належать до симетричних та антисиметричних коливань СН- і СН<sub>2</sub>-груп. У цих сполуках наявні також смуги змішаних валентно-деформаційних коливань CN- та NH-груп при 1520 см<sup>-1</sup>.

У <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах сполук є два шестипротонні синглету при 1,73 та 2,08 м. ч., характерні для протонів, що знаходяться біля мостикових атомів карбону. Синглет при 2,05 м. ч. характерний для протонів, котрі знаходяться біля вузлових атомів карбону. Характерним для сполук **3a-n** є наявність двопротонного синглету S-CH<sub>2</sub>-груп при

4,05–4,12 м. ч., ароматичних протонів для сполук **3d, g, h, k-n** при 6,90–7,60 м. ч.

Під час вивчення антигіпоксичної активності препарат порівняння мексидол і речовини, що досліджували, вводили у вигляді водного розчину. Дію кожної речовини вивчали на 7 тваринах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки вводили в дозі 1/10 від LD<sub>50</sub>.

Результати опрацьовані сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакета програм Microsoft

Таблиця 3. Результати дослідження антигіпоксичної активності деяких 5-[[[(5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів

№ з/п	Група/Сполука	Середня тривалість життя щурів, хв, $M \pm m$	Активність щодо контролю, %	Активність щодо мексидолу, $\Delta\%$
1	Контроль	64,14 ± 6,41*	100	-23,38
2	Мексидол	83,71 ± 2,29	130,51	
3	2a	87,43 ± 0,37*	136,30	5,79
4	2b	79,71 ± 6,60*	124,28	-4,78
5	2c	73,71 ± 6,04*	114,92	-11,95
6	2d	72,57 ± 4,93*	113,14	-13,31
7	2e	83,00 ± 2,06*	129,40	-0,85
8	2f	70,43 ± 4,70*	109,80	-15,87
9	3a	88,43 ± 2,49*	137,86	7,35
10	3b	69,43 ± 4,55*	108,24	-17,06
11	3c	69,14 ± 4,56*	107,80	-17,41
12	3d	68,14 ± 5,58*	106,24	-33,05
13	Контроль	63,86 ± 6,17*	100	-23,33
14	Мексидол	83,29 ± 2,61	130,43	
15	3e	79,57 ± 5,07*	124,61	-4,46
16	3f	66,86 ± 6,31*	104,70	-19,73
17	3g	65,43 ± 7,24*	102,46	-21,44
18	3h	64,43 ± 7,14*	100,89	-22,64
19	3i	59,00 ± 4,42*	92,39	-29,16
20	3j	57,57 ± 2,56*	90,16	-30,87

\*: дані статистично значущі щодо мексидолу  $p < 0,05$ .

Office 2010 (Microsoft Excel) і Statistica® for Windows 6.0. Розраховували середні арифметичні ( $M$ ) і стандартні похибки середньої ( $\pm m$ ). Вірогідність міжгрупових відмінностей за даними експериментів встановлювали за допомогою  $t$ -критерію Стьюдента. Використовували 3 рівні статистичної значущості відмінностей результатів досліджень –  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  [14–15].

Встановили, що синтезовані сполуки та препарат порівняння по-різному впливали на тривалість життя щурів (табл. 3). Так, виявили дві сполуки, котрі перевищують за своєю дією препарат порівняння мексидол і подовжують тривалість життя на 37,86 % і 36,30 % (сполуки 3a і 2a відповідно), тоді як мексидол подовжував тривалість життя дослідної групи тварин на 30,51 %.

Активність сполуки 2e перебуває на рівні мексидолу і подовжує тривалість життя щурів на 29,40 %. Сполуки 3e і 2b виявили дещо меншу активність і подовжували тривалість життя тварин на 24,61 % і 24,28 % відповідно. Дві сполуки 2c і 2d серед досліджуваних за силою дії поступались препарату порівняння, але не зменшували тривалість життя дослідних груп порівняно з контролем.

Дія сполук 3b-d, 3f-h, 2f на тривалість життя дослідної групи була на рівні контрольної групи, яка отримувала фізіологічний розчин. Тривалість життя контрольних груп перебувала в межах від 63,86 ± 6,17 до 64,14 ± 6,41 хв.

## Висновки

1. Синтезовано ряд нових сполук похідних 5-[[[(5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-*N*-*R*<sub>1</sub>-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамтан-1-іл)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-*R*<sub>1</sub>-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів.

2. Будову сполук підтвердили за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (елементного, ІЧ-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопії), а їхню індивідуальність – методом ВЕРХ-МС.

3. Найактивнішими серед досліджуваних сполук виявилися 3a та 2a: їхня антигіпоксична активність перевищує контроль на 37,86 % і 36,30 % і мексидол на 7,35 % і 5,79 % відповідно.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

## Відомості про авторів:

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

Книш Є. Г., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Панасенко О. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. токсикологічної та неорганічної хімії, 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.

Кныш Е. Г., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Панасенко А. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. токсикологической и неорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

#### Information about authors:

Odyntsova V. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine,

Knysh Ye. G., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Medical and Pharmaceutical Commodity Research, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Panasenko O. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Сейфулла Р.Д. Спортивная фармакология : справочник / Р.Д. Сейфулла. – М. : Московская правда, 2001. – 101 с.
- [2] Стратієнко Е.Н. Фармакологічна корекція фізичної работоспособності в умовах гіпобарическої гіпоксії / Е.Н. Стратієнко // Военный медицинский журнал. – 1998. – №2. – С. 31–32.
- [3] Pharmacological Correction of Hypoxic Conditions by Complexes of Zinc with N-Alkenylimidazoles / S.A. Shakhmardanov, M.L. Maximov, L.N. Parshina et al. // *BioNanoSci.* – 2017. – Vol. 7. – Issue 2. – P. 338–339.
- [4] Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейрорепрогностические эффекты и механизм действия / Т.А. Воронина // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – №1. – С. 2–12.
- [5] Компендиум. Лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2017. – 2416 с.
- [6] Антигіпоксична активність алкілпохідних 5-(адамтан-1-іл)-4-Р-1,2,4-тріазол-3-тіону / Є.С. Пругло, В.М. Одинцова, А.А. Сафонов та ін. // Запорізький медичний журнал. – 2013. – №3. – С. 98–100.
- [7] Антигіпоксична активність солей 2-(5-(адамтан-1-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот / В.М. Одинцова, Є.С. Пругло, А.С. Гоцуля та ін. // Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2(83). – С. 94–96.
- [8] Патент 111228 Україна, МПК51 А61К 31/4196 (2006.01), C07D 249/12 (2006.01). 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-N-(4-фторбензиліден)ацетогідразид, який проявляє антигіпоксичну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, Є.С. Пругло та ін.; Запорізький державний медичний університет. – № а201403554; заявл. 07.04.2014; опубл. 11.04.2016 // Бюлетень. – №7/2016.
- [9] Патент 92681 Україна, МПК51 (2014.01) C 07 D 249/00, А 61 К 31/00. Похідні 1,2,4-тріазол-3-тіонів, які проявляють антигіпоксичну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, Є.С. Пругло та ін.; Запорізький державний медичний університет. – № у 2014 03557; заявл. 07.04.2014; опубл. 26.08.2014 // Бюлетень. – № 16.
- [10] Сугак О.А. Антигіпоксична активність бензиліденгідрозидів 4-Р-5-(тіофен-2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-ілтіооцетової кислоти / О.А. Сугак, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – №2(24). – С. 147–151.
- [11] Odyntsova V.M. Synthesis, physico-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of alkylderivatives 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion / V.M. Odyntsova, Ye.S. Pruglo // Запорізький медичний журнал. – 2015. – №2(89). – С. 93–96.
- [12] Методичні вказівки по доклінічному вивченню лікарських засобів / під ред. А.В. Стефанова. – К., 2001. – 567 с.
- [13] Одинцова В.М. Синтез, фізико-хімічні властивості, протимікробна та протигрибкова активність деяких 2-(2-((5-(адамтан-1-іл)-4-Р-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)-N-R-гідразінокарботіоамідів / В.М. Одинцова, О.М. Камишний, Н.М. Поліщук // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – №3(25). – С. 264–272.
- [14] Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : Морин, 2001. – 408 с.

[15] Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

#### References

- [1] Seifulla, R. D. (2001). *Sportivnaya farmakologiya [Sports pharmacology]*. Moscow: Moskovskaya pravda. [in Russian].
- [2] Stratienco, Ye. N. (1998). Farmakologicheskaya korrekciya fizicheskoy rabotosposobnosti v usloviyakh gipobaricheskoy gipoksii [Pharmacological correction of physical health capacity of hypobaric hypoxia]. *Voennyi medicinskij zhurnal*, 2, 31–32. [in Russian].
- [3] Shakhmardanov, S. A., Maximov, M. L., Parshina, L. N., Trofimov, B. A., Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., et al. (2017). Pharmacological Correction of Hypoxic Conditions by Complexes of Zinc with N-Alkenylimidazoles. *BioNanoSci*, 7(2), 338–339.
- [4] Voronina, T. A. (2001). Antioksidant meksidol. Osnovnye nejropsikhotropnye e'ffekty i mekhanizm dejstviya [Antioxidant Meksidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action]. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 1, 2–12. [in Russian].
- [5] Kovalenko, V. N. (Ed) (2017) *Kompendum. Lekarstvennye preparaty [Drugs]*. Kyiv: MORION. [in Russian].
- [6] Pruglo, E. S., Odyntsova, V. M., Safonov, A. A., Samura, B. A., Panasenko, O. I., Knysh, E. G., & Bezugly, P. A. (2013) Antyhipoksychna aktyvnist alkilpokhidnykh 5-(adamantan-1-yl)-4-R-1,2,4-triazol-3-tionu [Antihypoxic activity of alkyl derivatives of 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thione]. *Zaporozhye medical journal*, 3, 98–100. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2013.3.13653>.
- [7] Odyntsova, V. M., Pruglo, Ye. S., Gotsulya, A. S., Panasenko, O. I., & Knysh, Ye. G. (2014) Antyhipoksychna aktyvnist solei 2-(5-(adamantan-1-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetatnykh kyslot [Antihypoxic activity of salts of 2-(5-(adamantane-1-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetate acids]. *Zaporozhye medical journal*, 2(83), 94–96. [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.2.25440>.
- [8] Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Pruhlo, Ye. S., Odyntsova, V. M. & Safonov, A. A. (2016). Patent 111228 Ukraine, MPK 51 A61K 31/4196 (2006.01), C07D 249/12 (2006.01). 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-fenil-4H-1,2,4-tryazol-3-iltio)-N-(4-ftorbenzyliden)atsetohidrazid, yakyi proiavliaie antyhipoksychnu aktyvnist [Patent 111228 Ukraine, МПК51 А61К 31/4196 (2006.01), C07D 249/12 (2006.01). 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-fenil-4H-1,2,4-tryazol-3-iltio)-N-(4-ftorbenzyliden)atsetohidrazid, yakyi proiavliaie antyhipoksychnu aktyvnist [Patent 111228 Ukraine, МПК51 А61К 31/4196 (2006.01), C07D 249/12 (2006.01). 2-(5-(adamantan-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) thio) -N - (4-fluorobenzylidene) acetohydrazide, which exhibits antihypoxic activity]. *Biulleten*, 7. [in Ukrainian].
- [9] Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Pruhlo, Ye. S., Safonov, A. A., Odyntsova, V. M., Bihdan, O. A., et al. (2014) Patent 92681 Ukraine, MPK 51 (2014.01) C 07 D 249/00, A 61 K 31/00. Pokhidni 1,2,4-tryazol-3-tioniv, yakyi proiavliaut antyhipoksychnu aktyvnist [Patent 92681 Ukraine, IPC51 (2014.01) C 07 D 249/00, A 61 K 31/00. Derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione that exhibit antihypoxic activity]. *Biulleten*, 16. [in Ukrainian].
- [10] Suhak, O. A., Panasenko, A. I., & Knysh, Ye. G. (2017) Antyhipoksychna aktyvnist benzylidenhidrazidiv 4-R-5-(tiefen-2-ilmetyl)-1,2,4-triazol-3-iltiootstovoi kysloty [Antihypoxic activity of benzylidenhydrazides of 4-R-5-(thiophene-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-3-yl thioacetic acid]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(24), 147–151 [in Ukrainian]. doi: [10.14739/2409-2932.2017.2.103531](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103531).
- [11] Odyntsova, V. M., & Pruglo Ye. S. (2015) Synthesis, physico-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of alkylderivatives 5-(adamantane-1-yl)-4-R-1,2,4-triazole-3-thion. *Zaporozhye medical journal*, 2(89), 93–96 [in Ukrainian]. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42123>.
- [12] Stefanov, A. V. (Ed) (2001) *Metodychni vkazivky po doklinichnomu vyvchenniu likarskykh zasobiv [Methodical instructions in preclinical studying of drugs]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [13] Odyntsova, V. M., Kamyshnyi, O. M., & Polishchuk, N. M. (2017) Syntezy, fizyko-khimichni vlastyivosti, protymikrobnna ta protyhyrbkovna aktyvnist deiakykh 2-(2-((5-(adamantan-1-yl)-4-R-1,2,4-triazol-3-iltio)atsetyl)-N-R-1-hidrazynokarbotioamidiv [Synthesis, physico-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-R-1-hydrazine-carbothioamides]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(25), 264–272. [in Ukrainian]. doi: [10.14739/2409-2932.2017.3.112756](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.112756).
- [14] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Kyiv: Morion. [in Russian].
- [15] Rebrova, O. Yu. (2002) *Statisticheskij analiz medicinskikh dannyyh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]*. Moscow: MediaSfera. [in Russian].