

Міністерство охорони здоров'я України
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»

БУКОВИНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ВІСНИК

Український науково-практичний журнал

Заснований у лютому 1997 року

Видається 4 рази на рік

Включений до Ulrichsweb™ Global Serials Directory, наукометричних і спеціалізованих баз даних Google Scholar, Index Copernicus International (Польща), Scientific Indexing Services (США), Infobase Index (Індія), Ukrainian research & Academy Network (URAN), НБУ ім. Вернадського, “Джерело”

ТОМ 23, № 4 (92)

2019

Редакційна колегія:

головний редактор Т.М. Бойчук,
О.Б. Беліков, О.І. Годованець, І.І. Заморський,
О.І. Івашук (перший заступник головного редактора),
Т.О. Ілашук, А.Г. Іфтодій, Г.Д. Коваль, О.К. Колоскова,
В.В. Кривецький (заступник головного редактора),
В.В. Максим'юк, Т.В. Мохорт, Н.В. Пашковська, Л.П. Сидорчук,
С.В. Сокольник, В.К. Тащук (відповідальний секретар), С.С. Ткачук,
О.І. Федів (відповідальний секретар), О.В. Цигикало

Наукові рецензенти:

проф. О.І. Годованець, проф. О.К. Колоскова, проф. С.С. Ткачук

Редакційна рада:
К.М. Амосова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
А.І. Гоженко (Одеса), В.М. Запорожан (Одеса),
В.М. Коваленко (Київ), З.М. Митник (Київ),
В.І. Паньків (Київ), В.П. Черних (Харків),
Герхард Дамман (Швейцарія),
Збігнев Копанські (Польща),
Дірк Брутцерт (Бельгія),
Раду Крістіан Дабіша (Румунія)
Віктор Ботнару (Респ. Молдова)

Рекомендовано до друку та до поширення через мережу Інтернет рішенням вченої ради
Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний
університет»
(протокол №4 від 28.11.2019 року)

Буковинський медичний вісник
(Бук. мед. вісник) –
науково-практичний журнал, що
рецензується
Bukovinian Medical Herald
(Buk. Med. Herald)
Заснований у лютому 1997 р. Видається 4
рази на рік
Founded in February, 1997 Published four
times annually
Мова видання: українська, російська,
англійська
Сфера розповсюдження загальнодержавна,
зарубіжна
Свідоцтво про державну реєстрацію:
серія КВ №15684-4156 ПР від 21.09.2009

Наказом
Міністерства освіти і науки України від 06
листопада 2014 року № 1279 журнал
“Буковинський медичний вісник”
включено до переліку наукових фахових
видань України
Адреса редакції: 58002, Чернівці,
пл. Театральна, 2
Тел.: (0372) 55-37-54,
52-40-78
Факс: (0372) 55-37-54
e-mail: bmh@bsmu.edu.ua
Адреса електронної версії журналу в
Internet:
<http://e-bmv.bsmu.edu.ua>
Секретар редакції
І.І. Павлуник
Тел.: (0372) 52-40-78

Присвячена 75-й річниці Вищого державного навчального закладу України
«Буковинський державний медичний університет»

ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ ПРОТИМІКРОБНИХ АГЕНТІВ НА ОСНОВІ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ: ЗДОБУТКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

А.М. Грозав, В.О. Черноус, М.К. Братенко, Н.Д. Яковичук, С.Є. Дейнека

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Ключові слова:

імідазоли,
органічний синтез,
протибактеріальна
та протигрибкова
активність.

Буковинський медичний
вісник. Т.23, № 4 (92).
С. 22-29.

DOI:

10.24061/2413-0737.
XXIV.4.92.2019.85

E-mail: hrozav.alina@
bsmu.edu.ua

Резюме. У роботі проаналізовано наукові здобутки співробітників кафедри медичної і фармацевтичної хімії та кафедри мікробіології та вірусології БДМУ в галузі спрямованого синтезу похідних імідазолів з протимікробною активністю. Дослідження виконувались у рамках ініціативної науково-дослідної роботи кафедр на тему: «Молекулярний дизайн біоактивних систем на основі функціоналізованих азолів» (№ держреєстрації 0115 U002770). **Мета дослідження** – цілеспрямований синтез функціоналізованих азолів з потенційною протибактеріальною та протигрибковою активністю.

Матеріал і методи. Методами органічного синтезу одержано близько 200 функціоналізованих азолів, склад та структура яких підтверджені елементним аналізом та результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР ІН- та хроматомас-спектрів. Протигрибкова та протибактеріальна активність синтезованих сполук досліджена з використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі.

Результати. На предмет протимікробної активності досліджено 15 типів цілеспрямовано синтезованих похідних імідазолів. Проведені дослідження дозволили відокремити класи сполук з високою протибактеріальною та протигрибковою активністю. Зокрема, виділено гідразони та тіосемікарбазони 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів, які проявляють активність проти тест-штаму *S.aureus* 2592 у діапазоні концентрацій 0.49-7.8 мкг/мл, а відносно *Candida albicans* ATCC 885/653 діапазон значень коливається в діапазоні концентрацій 0.245-1.95 мкг/мл.

Висновки. У результаті проведених досліджень серед синтезованих похідних імідазолу виявлено речовини з високою протигрибковою та протибактеріальною активністю, що дозволяє говорити про перспективність подальшого поглибленого вивчення речовин цього класу з метою пошуку серед них сполук-лідерів для створення вискоелективних лікарських засобів.

Ключевые

слова: имидазолы,
органический синтез,
противобактериальная
и противогрибковая
активность.

Буковинский медицин-
ский вестник. Т.23, № 4
(92). С. 22-29.

Посвящено 75-летию БГМУ

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННИЙ СИНТЕЗ ПРОТИВОМИКРОБНИХ АГЕНТІВ НА ОСНОВЕ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ: ДОСТИЖЕННЯ І ПЕРСПЕКТИВИ

А.Н. Грозав, В.А. Черноус, М.К. Братенко, Н.Д. Яковичук, С.Е. Дейнека

Резюме. В работе проанализированы научные достижения сотрудников кафедры медицинской и фармацевтической химии и кафедры микробиологии и вирусологии БГМУ в области направленного синтеза производных имидазола с противомикробной активностью. Исследования выполнялись в рамках инициативной научно-исследовательской работы кафедр на тему: «Молекулярный дизайн биоактивных систем на основе функционализированных азолов» (№ госрегистрации 0115 U002770).

Цель исследования — целенаправленный синтез функционализированных азолов с потенциальным антибактериальным и противогрибковым действием.

Материал и методы. Методами органического синтеза получено около 200 функционализированных азолов, состав и структура которых подтверждены элементным анализом и результатами измерений ИК, ЯМР ^1H и хроматомас-спектров. Противогрибковое и антибактериальное действие синтезированных соединений исследовано с использованием микрометода двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде.

Результаты. На предмет противомикробной активности исследовано 15 типов целенаправленно синтезированных производных имидазола. Проведенные исследования позволили отделить классы соединений с высоким антибактериальным и противогрибковым действием. В частности, выделено гидразоны и тиосемикарбазоны 1-арил-4-хлор-5-формилимидазолов, которые проявляют активность против тест-штамма *S.aureus* 2592 в диапазоне концентраций 0.49–7.8 мкг/мл, а в отношении *Candida albicans* ATCC 885/653 диапазон значений колеблется в диапазоне концентраций 0.245–1.95 мкг/мл.

Выводы. В результате проведенных исследований среди синтезированных производных имидазола обнаружены вещества с высокой противогрибковой и антибактериальной активностью, что позволяет говорить о перспективности дальнейшего углубленного изучения веществ этого класса с целью поиска среди них соединений-лидеров для создания высокоэффективных лекарственных средств.

Keywords: imidazoles, organic synthesis, antimicrobial activity.

Bukovinian Medical Herald. V.23, № 4 (92). P. 22-29.

Devoted to the 75th anniversary of BSMU

TARGETED SYNTHESIS OF ANTIMICROBIAL AGENTS BASED ON THE FUNCTIONALIZED IMIDAZOLES: ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

A.M. Grozav, V.O. Chornous, M.K. Bratenko, N.D. Yakovychuk, S.Ye. Deyneka

Abstract. The study deals with the survey of scientific achievements of the department of Medical and Pharmaceutical Chemistry and the department of Microbiology and Virology (BSMU) in the field of targeted synthesis of the imidazole derivatives exhibiting some antimicrobial activity. This research was conducted within the initiative scientific project "Molecular Design of the Bioactive Systems Based on the Functionalized Imidazoles" (state registration code 0115 U002770)

Aim. Targeted synthesis of the functionalized imidazoles that can exhibit some antimicrobial and antifungal activity.

Material and Methods. Around 200 samples of the functionalized imidazoles were synthesized and their structure and compositions were confirmed by IR-spectroscopy, NMR, ^1H - and chromato-mass spectra. Antimicrobial and antifungal activity of the samples was determined by the double serial dilutions micro-method using the liquid nutrient medium.

Results. 15 types of the imidazole derivatives were investigated for their antimicrobial and antifungal activity and those representatives exhibiting a higher level of activity were identified. For instance, hydrazones and thiosemicarbazones of 1-aryl-4-chloro-5-formylimidazoles were found active against the test-strain *S.aureus* 2592 within the concentrations range 0.49-7.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ while the range of its activity against *Candida albicans* ATCC 885/653 was found within 0.245-1.95 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Conclusion. Some derivatives of imidazole exhibiting high antimicrobial and antifungal activity were identified among the series of the synthesized samples. This result shows the promising prospects for further investigations within this type of organic compounds in order to obtain some leading components to be used in the development of new highly effective medicines.

Оригінальні дослідження

Вступ. Наявність структурного фрагмента імідазолу в багатьох природних сполуках забезпечує потенційну фізіологічну активність великої кількості його похідних. Саме тому, гетероциклічні системи з імідазольним ядром широко представлені у сучасній медицині як ефективні протимікробні лікарські засоби. Серед них на особливу увагу заслуговують препарати з бактерицидною дією — метронідазол, тинідазол, орнідазол та ціла низка протигрибкових засобів похідних імідазолу — клотримазол, міконазол, біфоназол та інші [1, 2]. Незважаючи на широкий спектр протимікробних та протигрибкових препаратів, що використовуються в сучасній медицині, проблема створення нових, більш активних, сполук цього ряду залишається актуальною. Головними причинами такого стану речей є висока токсичність препаратів та швидкий розвиток резистентності мікрофлори до бактериостатиків, що призводить до зниження ефективності лікування. Тому спрямований синтез сполук, які б мали високу бактерицидну та фунгіцидну активність по відношенню до антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів та грибків і низьку токсичність є важливим завданням фармацевтичної хімії.

Матеріал і методи. Структура синтезованих речовин підтверджена фізико-хімічними методами аналізу. ІЧ спектри сполук у таблетках або в пластинах KBr записані на приладі Bruker Vertes 70. Спектри ЯМР ^1H одержані на спектрометрі Varian VXR-400 (399.97 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі у розчинах CDCl_3 , спектри ^{13}C отримані на спектрометрі Varian VXR-400 (125.74 МГц) в імпульсному Фур'є-режимі у розчинах CDCl_3 , внутрішній стандарт TMS. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1.8 мкм (PN 82 (c)75–932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням при

атмосферному тиску. Елементний аналіз здійснений на приладі PerkinElmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначені на столику Кофлера і невідкореговані.

Протигрибкову та протибактеріальну активність синтезованих сполук досліджували із використанням мікрометоду дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі [3]. Визначали мінімальні бактериостатичні чи фунгістатичні (МБсК, МФсК) концентрації та мінімальні бактерицидні чи фунгіцидні (МБцК, МФцК) концентрації синтезованих похідних імідазолів щодо референс-штамів бактерій та грибів. Розчини досліджуваних сполук для мікрометоду серійних розведень готували в концентрації 1000 мкг/мл, використовуючи як розчинник диметилсульфоксид (ДМСО).

Результати дослідження та їх обговорення

Загальноприйнятою практикою сучасної методології створення нових лікарських засобів є модифікація відомих препаратів та їх структурних аналогів фармакофорними угрупованнями з метою посилення фізіологічної дії, зниження токсичності або ж забезпечення комплексного впливу комбінованого препарату на субстрат. Для цілеспрямованого синтезу речовин із протимікробною активністю були використанні 4-хлоро-5-формілімідазоли **1**, які містять зручні для модифікації функціональні групи. Хімічний потенціал останніх може бути вдало використаний для раціонального дизайну нових біоактивних систем.

Як показали наші попередні дослідження, найефективнішою для модифікації біофорними угрупованнями є альдегідна функція. Тому на першому етапі досліджень нами проведено функціоналізацію альдегідної групи, за рахунок чого були синтезовані імідазоли 2–9 (схема 1).

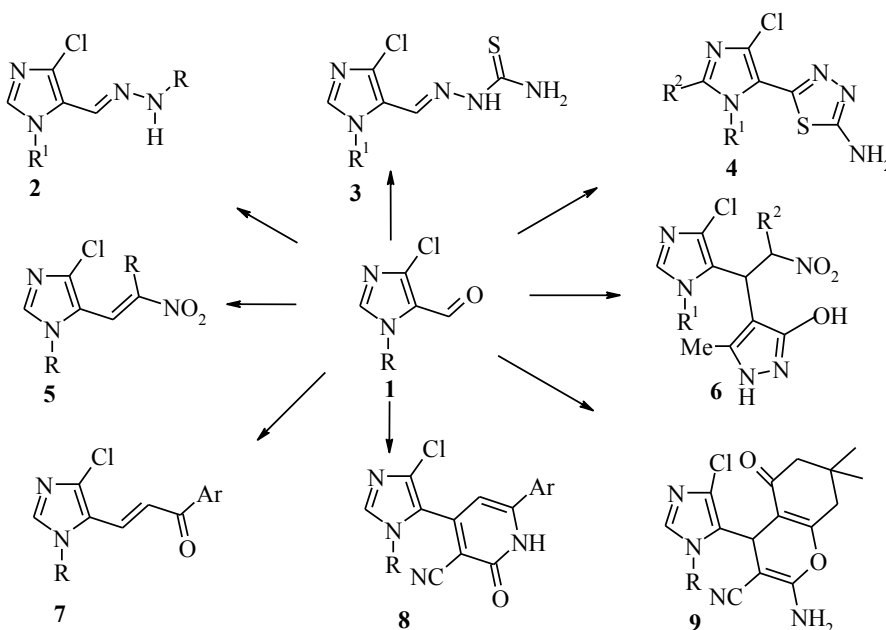


Схема 1. Схема функціоналізації 4-хлороімідазол-5-карбальдегідів **1** біофорними фрагментами

Враховуючи виражену фармакологічну активність низки тіосемікарбазонів [4], гідразонів [5] та ацилгідразонів [6] перспективним видався синтез нових похідних імідазолу, що містять гідразонний, N-ацилгідразонний та тіосемікарбазонний фрагменти. Для одержання такого роду сполук 4-хлороімідазол-5-карбальдегіди 1 були введені в реакцію із гідразинами та тіосемікарбазидом. Гідразони 2, із виходами 70–93%, отримували нагріванням альдегідів 1 із різного роду гідразинами в етанолі впродовж 2–4 год за наявності оцтової кислоти. Для отримання тіосемікарбазонів 3 застосована конденсація карбальдегідів 1 з тіосемікарбазидом, яка протікає у 80% киплячій оцтовій кислоті і призводить до цільових сполук 3 із виходами 80–94%. При обробці останніх 3-кратним надлишком гексагідрату хлориду заліза (III) у киплячій оцтовій кислоті відбувається формування тіадіазольного циклу і утворення нових 2-аміно-5- (4-хлороімідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазолів 4 із виходами 62–70%.

Проведені експериментальні дослідження підтвердили результати комп'ютерного прогнозування. Зокрема, встановлено, що в діапазоні 0.49–7.8 мкг/мл сполуки 2 та 3 виявляють високу протимікробну активність проти тест-штаму *S.aureus* 2592.

Бактеріостатична активність по відношенню до *Esherichia coli* 25922 як для сполук 2, так і 3 має дещо нижчі показники (3.9–15.625 мкг/мл, та 31.25–125 мкг/мл відповідно). Кращі результати отримано при вивченні антимікотичної активності сполук відносно *Candida albicans* ATCC 885/653, діапазон значень яких для всіх представників групи коливався в діапазоні концентрацій 0.245–1.95 мкг/мл. Натомість МБСК для сполук 4 по відношенню до всіх тестованих штамів знаходяться в діапазоні 125–500 мг/мл, що дозволяє віднести їх, на відміну від нециклічних аналогів, до речовин із помірним типом протимікробної активності. Провівши аналіз «структура — активність», можна зробити висновок, що пріоритетну роль у прояві протимікробної активності даного класу сполук відіграє імідазольне ядро та гідразонний фрагмент, а тип замісників у положеннях 1 та 2 практично не впливає на величину та вид активності досліджуваних сполук [7].

Обґрунтованим та доцільним видавалось також здійснити функціоналізацію положення 5 імідазольного циклу 2-нітровінільним залишком, як фармакофорним фрагментом з нітрогрупою, яка знаходиться поряд із ненасиченим С–С зв'язком. З цією метою 4-хлоро-5-формілімідазоли 1 були введені в конденсацію із нітроалканами [8]. Встановлено, що 4 год кип'ятіння альдегідів 1 із нітродетаном або нітроетаном за наявності безводного ацетату амонію призводить до 1-заміщених 4-хлоро-5- (2-нітровініл)імідазолів 5 71–83%. Нітроалкени 5 були модифіковані відомим типом фізіологічно активних гетероциклічних сполук — похідними піролу. Так, імідазоли 5 введені в реакцію з із 3-метил-2-піразолін-5-оном при 3 год кип'ятінні у воді з утворенням з високими виходами продуктів 4- [1- (4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-ме-

тил-1Н-піразол-3-олів 6.

Отримані результати протимікробної активності дозволяють виділити цей тип похідних імідазолу як перспективні об'єкти для подальших досліджень і створення нових лікарських засобів. Виявлено, що активність досліджуваних структур залежить у першу чергу від фрагмента молекули, що містить нітрогрупу, а також від природи замісника в положенні 1 імідазольного циклу. Зокрема, похідні 5- (2-нітропропен-1-іл) імідазолу виявляють у 4–6 разів вищу бактерицидну активність, ніж представники 5- (2-нітроетан-1-іл) імідазолу. Подібні закономірності можна спостерігати і для продуктів конденсації сполук із піразолоном, що свідчить про особливий характер впливу метильної групи на величину бактерицидної дії досліджуваних сполук.

Досить показовим є зниження у 2–4 рази антисептичної дії адуктів. Така тенденція може бути зумовлена зниженням розчинності досліджуваних об'єктів у біологічних рідинах і, як наслідок, зниження їх біодоступності. Особливістю цього класу похідних імідазолу є їх вища у 2–4 рази, порівняно із протигрибковою, бактерицидна дія, що робить обґрунтованим подальші дослідження.

Ще одним типом 5-карбофункціоналізованих імідазолів, який, згідно із віртуальним скринінгом, має високі показники бактерицидної та протигрибкової активності, є 3-імідазол-1-арил-2-пропен-1-они 7 [9], які отримані нами в умовах реакції Кляйзена-Шмідта при взаємодії імідазолів 1 із гетерилметилкетонами. Сполуки 7 були введені в реакцію з етилціаноацетатом за наявності 10-кратного надлишку амонію ацетату в етанолі, що призвело до утворення 4- (4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрилів 8. Останні містять фрагмент 3-ціано-2-піридону, який належить до гетероциклічних систем із широким спектром біологічної дії [10], їх похідні, що містять імідазольне ядро цілком прогнозовано, є потенційними бактерицидними препаратами. Оцінка сполук 7 на предмет їх бактерицидної та антимікотичної дії виявила в цілому досить високі показники цього виду біологічної дії проти клінічних штамів *Staphylococcus epidermidis* та *Klebsiella ozaemas*. Слід зауважити, що сполука, яка містить у пара-положенні арильного замісника імідазольного циклу ліпофільний атом фтору, виявляє найбільшу бактерицидну активність. Результати досліджень дозволили віднести сполуки 7 до речовин з помірною протимікробною активністю (схема 1).

Сполуки 8 виявляють високу бактерицидну дію по відношенню до тест-культур бактерій *S.aureus* 25923, *E.faecalis* 6783, *E. coli* 25922, *B. Subtilis* P. aeruginosa 27853 та грибів *C. albicans* 815. Вони показують бактериостатичну дію у концентраціях 7.8–125 мкг/мл, що у деяких випадках перевищує ефективність контрольного препарату антибіотика Лораксона. При цьому вища активність до штамів *B. subtilis* спостерігається для сполук, у яких відсутній атом хлору в положенні 2 імідазольного циклу. Мінімальна бактериостатична

Оригінальні дослідження

концентрація для цього типу імідазолів коливається в діапазоні значень 7.8–31.25 мкг/мл. По відношенню до *S. albicans* 815 досліджувані сполуки були активними у концентраціях 15.6–62.5 мкг/мл, проте значення їх фунгіцидної активності вдвічі менше. Отримані результати досліджень протимікробної активності корелюються із прогнозом комп'ютерного скринінгу.

Наступним типом випробуваних нами на бактерицидну та протигрибкову активність сполук стали імідазоловімісні 2-аміно-4 Н-хроменони 9. Деякі представники хроменонів відомі як перспективні препарати для лікування нейродегенеративних захворювань, а похідні 2-аміно-5-оксохромен-3-карбонітрилів, що містять гетероциклічне фурильне ядро, виявляють молюскоцидну дію, а піразольне, індолільне або хінолінове — виявляють бактерицидну активність [11, 12]. Саме тому нами досліджена реакція 1-арил-5-форміл-4-хлоро-1 Н-імідазолів 1 із малонітрилом і димедоном та проведено скринінг протимікробної активності синтезованих сполук [13] (схема 1).

Вивчення протимікробної активності 4-імідазолізаміщених 2-аміно-4 Н-хроменів 9 показало, що в концентраціях 31.25–62.5 мкг/мл переважна більшість з них є ефективними проти досліджуваних штамів мікроорганізмів і грибів, а їх величина у 2–4 рази перевищує величину МБЦК тестового антибіотичного препарату Лораксон. При цьому варто відзначити сполуки з найкращими показниками, які в першому положенні 1 імідазольного циклу містять фенільний або 4-фторофенільний замісники. Фунгістатична активність сполук 9 по відношенню до *S. albicans* 815 також виявилась

досить високою і варіюється в діапазоні концентрацій 31.25–62.5 мкг/мл.

Ще одним можливим варіантом модифікації цільових об'єктів 1 є нуклеофільне заміщення атома хлору в 4 положенні. Ця можливість використана нами для синтезу імідазол-4-тіооцтових кислот, характерною особливістю яких є вища розчинність у фізіологічних рідинах і, як наслідок, краща біодоступність (схема 2). Розроблена нами методика отримання таких сполук включала кип'ятіння 1-арил-5-форміл-4-хлор-1 Н-імідазолів 1 з тиогліколевою кислотою в етанолі впродовж 2 год, за наявності гідроксиду калію. Цільові [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти 10 утворюються з виходами 60–72% [14].

Для синтезу бібліотеки похідних з тіооцтовим фрагментом проведена модифікація альдегідної групи сполук 10 різного роду фармакофорами (схема 3). Таким чином, були синтезовані 5- (3-оксо-1-пропеніл)-1 Н-імідазол-4-іл)тіооцтові кислоти 11 [15], тіосемікарбазони 12 та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразони [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот 13 та 14 [16], [(5-гідроксиметил-1 Н-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти 15 [17] (схема 3).

При дослідженні протимікробної активності останніх, на відміну від 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу, що містять у положенні 4 атом хлору [5- (3-оксо-1-пропеніл)-1 Н-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти 11, тіосемікарбазони та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразони [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот 12–14, [(5-гідроксиметил-1 Н-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти 15 виявляють більш помірну протимікробну

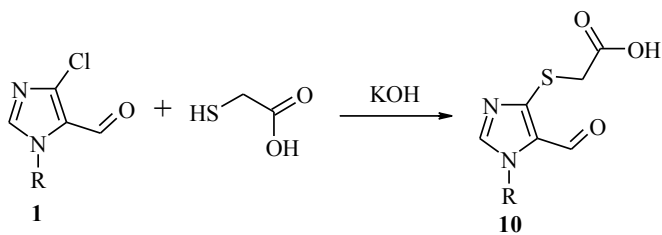


Схема 2. Схема синтезу [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот 10

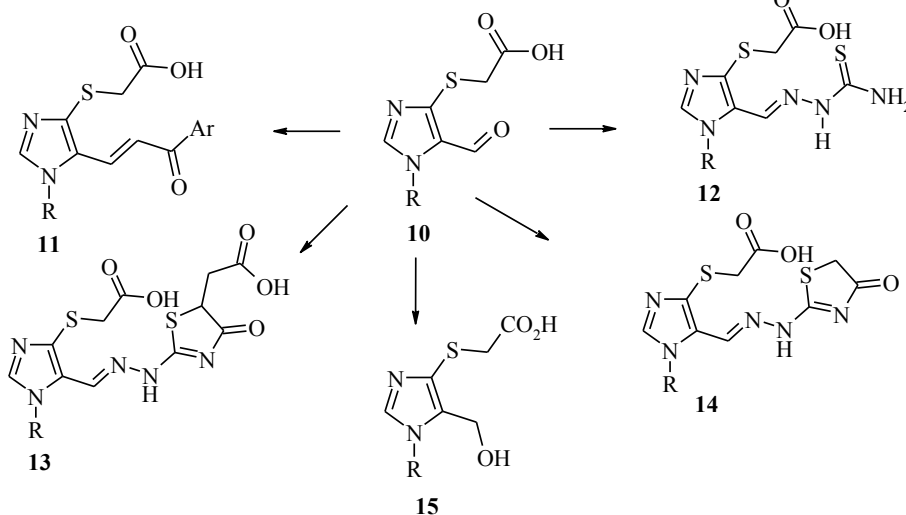


Схема 3. Схема функціоналізації [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот по альдегідній групі 10

активність по відношенню до тест-культур різноманітних видів і родів грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів. Аналіз отриманих результатів дозволив виявити більш виражену бактериостатичну дію по відношенню до штамів *Staphylococcus aureus* 209 сполук 11 порівняно з фунгістатичною. При цьому найкращі результати показали сполуки, що містять відповідно фенільний та нафтильний замісник у положенні 1 ядра гетероциклу.

Заміна алкенильного фрагмента на відповідний гідразонний не призводить до суттєвого посилення бактерицидної дії препаратів цього типу. Результати дослідження бактерицидної та фунгіцидної активності тіосемікарбазонів і (1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот 12–14, підтверджують їх помірну дію практично на весь ряд досліджуваних представників грампозитивних та грамнегативних бактерій і грибів у діапазоні концентрацій 62.5–2000 мкг/мл. Порівняно кращі показники активності отримано для [(5-гідроксиметил-1Н-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот 15. Найбільшу ефективність проти типових штамів мікроорганізмів та грибів виявлено у сполук 11, які в концентраціях 31.25–125 мкг/мл показують бактериостатичну та фунгістатичну дію проти *Staphylococcus aureus* та *Aspergillus fumigatus*.

Висновок. У результаті проведених досліджень серед синтезованих похідних імідазолу виявлено речовини з високою бактерицидною та фунгіцидною активністю.

Перспективи подальших досліджень: поглиблене вивчення похідних 5-карбофункціоналізованих імідазолів з метою пошуку серед них сполук-лідерів для створення високоефективних лікарських засобів.

Список літератури

1. Машковський МД. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2006. 1200с.
2. Деякі питання регулювання цін на лікарські засоби і виробі медичного призначення / Постанова Кабінету міністрів України від 25.03.2009 № 333 / <http://www.moz.gov.ua>.
3. Yakovychuk ND, Deyneka SY, Grozav AM, Humenna AV, Popovych VB, Djuriak VS. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl) imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018; 9(3) : 369-73. <https://doi.org/https://doi.org/10.15421/021854>
4. Sriram D, Yogeewari P, Thirumurugan R, Pavana RK. Discovery of newer antitubercular oxazolyl thiosemicarbazones. *Journal of medicinal chemistry*. 2006; 49 (12) : 3448-50.
5. Rollas S, Kucukguzel SG. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*. 2007; 12 (8) : 1910-39.
6. Melnyk P, Leroux V, Sergheraert C, Grellier P. Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006; 16 : 31-5.
7. Черноус ВО. 5-Карбофункціоналізовані 4-хлоро-1H-імідазоли: синтез, структурна модифікація та біологічні властивості: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук. Львів, 2017. 40 с.
8. Черноус ВО, Мельник ОЯ, Грозав АМ, Яковичук НД, Вовк МВ. Синтез та протимікробна активність 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1H-імідазолів і продуктів їх взаємодії з 3-метил-2-піразолін-5-оном. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2014; 12, (3) : 28-32.
9. Черноус ВО, Мельник ОЯ, Куцик РВ, Вовк МВ. Синтез і протимікробна активність нових 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів і отриманих на їх основі 1H-піразолінів. *Науковий вісник Чернівецького університету. – Збірник наукових праць „Хімія”*. 2014; 683 : 90-6.
10. Elsalam HA, Shaker NO, El-Telbani EM, Nawwar GM. Facile synthesis of heterocycles having bacteriocidal activity incorporating oleic acid residues. *Journal of Chemical Research*. 2009; 6 : 400-4.
11. Abdelrazek FM, Metz P, Kataeva O, Jager A, El-Mahrouky SF. Synthesis and molluscicidal activity of new chromene and pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives. *Archiv der Pharmazie*. 2007; 340 (10) : 543-8.
12. Sangani CB, Shah NM, Patel MP, Patel RG. Microwave-assisted synthesis of novel 4H-chromene derivatives bearing phenoxy pyrazole and their antimicrobial activity assessment. *Journal of the Serbian Chemical Society*. 2012; 77 (9) : 1165-74.
13. Мельник ОЯ, Черноус ВО, Яковичук НД, Вовк МВ. Синтез, протимікробна та протигрибкова активність 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)заміснених 2-аміно-4H-хромен-3-карбонітрилів. *Науковий вісник Чернівецького університету. – Збірник наукових праць „Хімія”*. 2015; 753 : 23-8.
14. Черноус ВА, Паламарь АА, Яремій ІМ, Вовк МВ. Синтез і антиоксидантна активність [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]уксусних кислот. *Хіміко-фармацевтичний журнал*. 2013; 47 (2) : 28-30.
15. Черноус ВО, Паламар АО, Яремій ІМ, Бурденюк ІП, Вовк МВ. [5-(3-Оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти. Синтез, антиоксидантна та антимікробна активність. *Вісник фармації*. 2013; 2 (74) : 30–3.
16. Черноус ВО, Паламар АО, Грозав АМ, Яремій ІМ, Вовк МВ. Синтез і біологічна дія тіосемікарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2013; 11, (4) : 55–60.
17. Черноус ВО, Паламар АО, Яремій ІМ, Яковичук НД, Вовк МВ. Синтез і оцінка антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової дії [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових. *Запорізький медичний журнал*. 2014; 2 (83) : 103–6.

References

1. Mashkovskiy MD. Lekarstvennyie sredstva [Medicines]. M.: Novaya volna; 2006. 1200 s. (in Russian).
2. Dejaki pytannia rehuliuвання tsin na likarski zasoby i vyroby medychnoho pryznachennia [Some questions related to the policy in prices for medicines and some medical items] / Postanova Kabinetu ministriv Ukrainy vid 25.03.2009 № 333 / <http://www.moz.gov.ua>. (in Ukrainian).
3. Yakovychuk ND, Deyneka SY, Grozav AM, Humenna AV, Popovych VB, Djuriak VS. Antifungal activity of 5-(2-nitrovinyl) imidazoles and their derivatives against the causative agents of vulvovaginal candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018; 9(3) : 369-73.
4. Sriram D, Yogeewari P, Thirumurugan R, Pavana RK. Discovery of newer antitubercular oxazolyl thiosemicarbazones. *Journal of medicinal chemistry*. 2006; 49 (12) : 3448-50.
5. Rollas S, Kucukguzel SG. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*. 2007; 12 (8) : 1910-39.
6. Melnyk P, Leroux V, Sergheraert C, Grellier P. Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2006; 16 : 31-5.
7. Chornous VO. 5-Karbofunktsionalizovani 4-khloro-1H-imidazoly: syntezy, strukturna modyfikatsiia ta biolohichni vlastyivosti [5-Carbofunctional 4-chloro-1H-imidazoles: synthesis, structural modification and biological properties]: avtoreferat na zdobuttia naukovoho stupenia doktora khimichnykh nauk. Lviv, 2017. 40 s. (in Ukrainian).
8. Chornous VO, Melnyk OIa, Hrozav AM, Yakovychuk ND,

Оригінальні дослідження

- Vovk MV. Syntez ta protymikrobna aktyvnist 4-khloro-5-(2-nitrovinil)-1H-imidazoliv i produktiv yikh vzaємodii z 3-methyl-2-pirazolin-5-onom [Synthesis and antimicrobial activity of 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)-1H-imidazoles and products of their interaction with 3-methyl-2-pyrazolin-5-one]. Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii. 2014; 12, (3) : 28-32. (in Ukrainian).
9. Chornous VO, Melnyk OIa, Kutsyk RV, Vovk MV. Syntez i protymikrobna aktyvnist novykh 3-(imidazol-5-il)-1-aryl-2-propen-1-oniv i otrymanykh na yikh osnovi 1H-pirazoliniv [Synthesis and antimicrobial activity of new 3-(imidazole-5-yl)-1-aryl-2-propen-1-ones and obtained from them 1H-pyrazolines]. Naukovyi visnyk Chernivetskoho universytetu. – Zbirnyk naukykh prats. „Khimiiia”. 2014; 683 : 90-6. (in Ukrainian).
 10. Elsalam HA, Shaker NO, El-Telbani EM, Nawwar GM. Facile synthesis of heterocycles having bacteriocidal activity incorporating oleic acid residues. Journal of Chemical Research. 2009; 6 : 400-4.
 11. Abdelrazek FM, Metz P, Kataeva O, Jager A, El-Mahrouky SF. Synthesis and molluscicidal activity of new chromene and pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives. Archiv der Pharmazie. 2007; 340 (10) : 543-8.
 12. Sangani CB, Shah NM, Patel MP, Patel RG. Microwave-assisted synthesis of novel 4H-chromene derivatives bearing phenoxy-pyrazole and their antimicrobial activity assessment. Journal of the Serbian Chemical Society. 2012; 77, (9) : 1165-74.
 13. Melnyk OIa, Chornous VO, Yakovychuk ND, Vovk MV. Syntez, protymikrobna ta protyhyrbkova aktyvnist 4-(4-khloro-5-imidazolil)zamishchenykh 2-amino-4H-khromen-3-karbonitryliv [Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of 4-(4-chloro-5-imidazolyl)substituted 2-amino-4H-chromen-3-carbonitriles]. Naukovyi visnyk Chernivetskoho universytetu. – Zbirnyk naukykh prats. „Khimiiia”. 2015; 753 : 23-8. (in Ukrainian).
 14. Chornous VA, Palamar AA, Yaremiy IM, Vovk MV. Sintez i antioksidantnaya aktivnost [(1-aryl-5-formilimidazol-4-il) tio]juksusnyih kislot [Synthesis and antioxydant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids]. Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal. 2013; 47 (2) : 28-30. (in Russian).
 15. Chornous VO, Palamar AO, Yaremiy IM, Burdeniuk IP, Vovk MV. [5-(3-Okso-1-propenil)-1H-imidazol-4-il]tio]otstovi kysloty. Syntez, antyoksydantna ta antymikrobna aktyvnist [[5-(3-Oxo-1-propenyl)-1H-imidazol-4-yl]thio]acetic acids. Synthesis, the antioxydant and antimicrobial activity. Visnyk farmatsii. 2013; 2 (74) : 30–3. (in Ukrainian).
 16. Chornous VO, Palamar AO, Hrozav AM, Yaremiy IM, Vovk MV. Syntez i biolohichna diia tiosemykarbazoniv ta (1,3-tiazol-2-il)-hidrazoniv [(1-aryl-5-formilimidazol-4-il)tio]otstovykh kyslot [Synthesis and the biological action of thiosemicarbazones and (1,3-thiazol-2-yl)hydrazones of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids]]. Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii. 2013; 11 (4) : 55–60. (in Ukrainian).
 17. Chornous VO, Palamar AO, Yaremiy IM, Yakovychuk ND, Vovk MV. Syntez i otsinka antyoksydantnoi, protymikrobnoi ta protyhyrbkovoii dii [(5-hidroksymetyl-1H-imidazol-4-il)tio]otstovykh kyslot [Synthesis and evaluation of antioxidant, antimicrobial and antifungal effect of [(5-hydroxymethyl-1H-imidazole-4-il)thio]acetic acids]. Zaporizkyi medychnyi zhurnal. 2014; 2 (83) : 103–6. (in Ukrainian).

Відомості про авторів

Грозав А. М. — к.хім. н., доцент кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Чорноус В. О. — д.хім. н., професор кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Братенко М. К. — д.хім. н., професор, завідувач кафедри медичної та фармацевтичної хімії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Яковичук Н. Д. — к.мед. н., доцент кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Дейнека С. Є. — д.мед. н., професор, завідувач кафедри мікробіології та вірусології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах

Грозав А. Н. — к.хим. н., доцент кафедры медицинской и фармацевтической химии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Чорноус В. А. — д.хим. н., профессор кафедры медицинской и фармацевтической химии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Братенко М. К. — д.хим. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской и фармацевтической химии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Яковичук Н. Д. — к.мед. н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Дейнека С. Е. — д.мед. н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Information about the authors

Grozav A. M. — PhD, Associate Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Chornous V. O. — Dr. Sc., Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Higher State Educational Institution of Ukraine " Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Bratenko M. K. — Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry of the Higher State Educational Institution of Ukraine " Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Original research

Yakovychuk N. D. — PhD, Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Higher State Educational Institution of Ukraine " Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Deyneka S. Y. — Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Higher State Educational Institution of Ukraine " Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Надійшла до редакції 29.10.2019

Рецензент — доц. Григор'єва Н.П.

© А.М. Грозав, В.О. Черноус, М.К. Братенко, Н.Д. Яковичук, С.Є. Дейнека, 2019
