

В. О. Черноус¹, А. О. Паламар¹, І. М. Яремій¹, Н. Д. Яковичук¹, М. В. Вовк²

Синтез і оцінювання антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової дії [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,

²Інститут органічної хімії Національної академії наук України, м. Київ

Ключові слова: [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти, відновлення, антиоксидантна, протимікробна та протигрибкова активність.

Відновленням доступних [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот із борогідридом натрію у водному розчині за наявності 20% розчину натрій гідроксиду синтезували [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти, структуру яких підтвердили за результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР ¹H- та хромато-мас-спектрів. Первинний скринінг антиоксидантних властивостей показав, що в експериментах *in vitro* всі досліджувані речовини активні в діапазоні концентрацій 10⁻¹–10⁻³ моль/л. Найбільш виражену антиоксидантну дію виявили для [(5-гідроксиметил-1-(3-метилфеніл)-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтової кислоти у кінцевій концентрації 10⁻³ М, що вірогідно не відрізняється від показника дії тіотриазоліну в аналогічній концентрації. Встановили, що синтезовані речовини виявляють помірну протимікробну та протигрибкову активність.

Синтез и оценка антиоксидантного, противомикробного и противогрибкового действия [(5-гидрокси-метил-1H-имидазол-4-ил)тио] уксусных кислот

В. А. Черноус, А. А. Паламар, И. М. Яремий, Н. Д. Яковичук, М. В. Вовк

Восстановлением доступных [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусных кислот с борогидридом натрия в водном растворе в присутствии 20% раствора гидроксида натрия синтезированы [(5-гидрокси-метил-1H-имидазол-4-ил)тио]уксусной кислоты, структура которых подтверждена результатами измерений ИК-, ЯМР ¹H- и хромато-масс-спектров. Первичный скрининг антиоксидантных свойств показал, что в экспериментах *in vitro* все исследуемые вещества активны в диапазоне концентраций 10⁻¹–10⁻³ моль/л. Наиболее выраженное антиоксидантное действие обнаружено для кислоты в конечной концентрации 10⁻³ М, что достоверно не отличается от показателя действия тийотриазолина в аналогичной концентрации. Установлено, что синтезированные вещества проявляют умеренную противомикробную и противогрибковую активность.

Ключевые слова: [(5-гидрокси-метил-1H-имидазол-4-ил)тио]уксусные кислоты, восстановление, антиоксидантная, противомикробная и противогрибковая активность.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 103–106

Synthesis and evaluation of antioxidant, antimicrobial and antifungal effect of [(5-hydroxymethyl-1H-imidazole-4-yl)thio] acetic acids

V. O. Chornous, A. O. Palamar, I. M. Yaremii, N. D. Yakovychuk, M. V. Vovk

By reduction of available [(1-aryl-5-formylimidazole-4-yl)thio] acetic acids with sodium borohydride in aqueous solution in presence of 20% solution of sodium hydroxide [(5-hydroxymethyl-1H-imidazole-4-yl)thio] acetic acids were synthesized. Their structure was proved by results of measurements of IR-, NMR ¹H and chromatography-mass spectra. Primary screening of antioxidant properties showed that in *in vitro* experiments all of the studied compounds are active in range of concentrations between 10⁻¹–10⁻³ mole/l, and the highest antioxidant effect is shown by [(5-hydroxymethyl-1-(3-methylphenyl)-1H-imidazole-4-yl)thio] acetic acid in concentration 10⁻³ M, which is credibly the same as the effect of thiotriazolin in the same concentration. It was found that the synthesized compounds show moderate antimicrobial and antifungal effect.

Key words: [(5-hydroxymethyl-1H-imidazole-4-yl)thio] acetic acids, reduction, antioxidant, antimicrobial and antifungal activity.

Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 103–106

Похідні імідазолу належать до одного із найбільш перспективних типів гетероциклічних сполук, що застосовуються в сучасній фармацевтичній практиці. Досить широкі можливості хімічної модифікації імідазольного циклу створюють вагомні передумови для дизайну нових потенційних лікарських засобів [1–3]. Аналіз даних фахової літератури засвідчує особливу зацікавленість дослідників у розширенні спектра біоактивних похідних імідазолу, скринінговій оцінці їхніх біологічних властивостей, встановленні зв'язку «структура-активність» та механізму дії [4,5].

Результати попередніх досліджень, котрі виконали на кафедрі медичної та фармацевтичної хімії Буковинського державного медичного університету, показали, що деякі похідні [(1-арилімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот виявляють виражену протимікробну, протигрибкову та антиоксидантну активність [6–8]. Це, у свою чергу, обґрунтовує доцільність подальших досліджень, що спрямовані на створення нових

антиоксидантних і протимікробних препаратів із більшою ефективністю та меншою токсичністю в порівнянні з наявними на фармацевтичному ринку лікарськими засобами. Тому для подальшого пошуку фармакологічно активних серед похідних названого типу імідазолів перспективним видається синтез і вивчення біологічної дії [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот.

Мета роботи

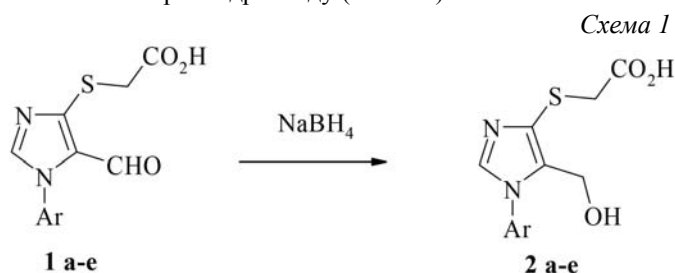
Синтез нових [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот і дослідження їхньої антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової активності.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальна хімічна частина

Для ефективного синтезу цільових [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (2 а-е) розроблено препаративний метод, який базується на відновленні доступних [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот

(1 а-е) [6] борогідридом натрію (2 а-е) у водному розчині за наявності натрію гідроксиду (схема 1).



1 а-е
1, 2, Ar = Ph (а), 2- MeC_6H_4 (б), 3- MeC_6H_4 (в), 4- ClC_6H_4 (г), 4 MeC_6H_4 (д), 1- C_{10}H_7 (е).

Синтезовані імідазолілітіоцтові кислоти (2 а-е) (табл. 1) – кристалічні речовини світло-жовтого кольору з високими температурами топлення, добре розчинні у розчинах лугів та органічних розчинниках. Їхній склад і структуру підтверджено елементним аналізом і результатами вимірювань ІЧ-, ЯМР¹Н- та хромато-мас-спектрів (табл. 1, 2). Зокрема, в ІЧ-спектрах наявні широкі смуги поглинання гідроксильних (3440–3490 cm^{-1}) і карбоксильних (2490–2830 cm^{-1}) груп, що підтверджує їхню димерну природу у твердому стані. Спектри ЯМР¹Н похідних імідазолу (2 а-д), крім типових сигналів ароматичних замісників, характеризуються синглетами метиленових протонів фрагментів тіоцтової кислоти в інтервалі 3,59–3,63 м.ч. і метанолу в інтервалі 4,39–4,40 м.ч., а також широкими синглетами протонів гідроксильних груп в області 5,12–5,22 м.ч. У свою чергу, метиленові протони гідроксиметильної групи сполуки (2 е) прописуються у вигляді двох

дублетів при 4,06 та 4,42 м.ч. із КССВ 12,0 Гц. Така спектральна картина, найвірогідніше, пов'язана з явищем атропоізомерії, що зумовлене стеричним ефектом нафтильного замісника в положенні 1 імідазольного циклу.

ІЧ-спектри синтезованих речовин у таблетках КВг записали на приладі UR-20. Спектри ЯМР¹Н в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ виміряли на спектрометрі Varian Mercury-400 (399,97 МГц), внутрішній стандарт – тетраметилсилан. Хромато-мас-спектри отримали на приладі PE SCIEX API 150 EX (детектори UV (254 нм) та ELSD).

[(5-Гідроксиметил-1Н-імідазол-4-іл)тіо]цтові кислоти (2 а-е). До розчину 1 ммоль альдегіду (1 а-е) у 5 мл води додавали 1 мл 20% натрію гідроксиду, потім частинами 1 ммоль борогідриду натрію. Реакційну суміш витримували 12 год, підкислювали соляною кислотою; осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та сушили.

Експериментальна біологічна частина

Дослідження антиоксидантної активності синтезованих сполук (2 а, в-е) *dbryufkb in vitro* [9] за величиною інгібування швидкості аскорбат-залежного пероксидного окислення ендогенних ліпідів печінки щурів, котру встановлювали за концентрацією одного із кінцевих продуктів процесів вільнорадикального окислення ліпідів (ВРОЛ) – малонового альдегіду (МА) в досліджуваному зразку. Вміст МА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) і розраховували у $\mu\text{кмоль/г}$ тканини.

Під час роботи зі щурами дотримувались вимог Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях (18.03.1986 р.).

Таблиця 1

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу сполук (2 а-е)

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2 а	87	155-157	264	54.32	4.65	10.43	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	54.53	4.58	10.60
2 б	77	157-159	278	55.79	5.13	10.24	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	56.10	5.07	10.06
2 в	80	170-172	278	55.89	5.15	10.25	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	56.10	5.07	10.06
2 г	85	188-190	298	48.72	3.79	9.21	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$	48.25	3.71	9.38
2 д	79	153-155	278	56.01	4.98	9.87	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	56.10	5.07	10.06
2 е	78	177-178	314	60.96	4.59	9.04	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	61.13	4.49	8.91

Таблиця 2

ІЧ- та ЯМР¹Н спектри сполук (2 а-е)

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ¹ Н, ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	ОН	С(О)ОН	
2 а	3455	2490-2810	3.59 с (2Н, CH_2), 4.39 с (2Н, CH_2), 5.18 уш.с (ОН), 7.27-7.56 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.82 с (1Н, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 12.54 ш.с (1Н, COOH)
2 б	3440	2520-2800	2.01 с (3Н, CH_3), 3.59 с (2Н, CH_2), 4.32 с (2Н, CH_2), 5.12 ш.с (ОН), 7.31-7.62 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.79 с (1Н, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 12.62 ш.с (1Н, COOH)
2 в	3490	2500-2820	2.39 с (3Н, CH_3), 3.62 с (2Н, CH_2), 4.41 с (2Н, CH_2), 5.17 ш.с (1Н, ОН), 7.29-7.44 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.96 с (1Н, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 12.70 ш.с $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$
2 г	3460	2520-2830	3.63 с (2Н, CH_2), 4.43 с (2Н, CH_2), 5.22 ш.с (1Н, ОН), 7.62-7.68 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 8.01 с (1Н, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 12.690 ш.с (1Н, COOH)
2 д	3450	2520-2810	2.38 с (3Н, CH_3), 3.62 с (2Н, CH_2), 4.40 с (2Н, CH_2), 5.13 ш.с (1Н, ОН), 7.35 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J=8.0 Гц), 7.49 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J=8.0 Гц), 7.95 с (1Н, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 12.68 уш.с (1Н, COOH)
2 е	3445	2490-2830	3.67 с (2Н, CH_2), 4.06 д (1Н, J=12.0 Гц), 4.42 д (1Н, J=12.0 Гц), 4.73 ш.с (1Н, ОН), 6.54-8.13 м ($7\text{H}_{\text{аром}}$), 8.09 с (1Н, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 12.77 ш.с (1Н, COOH)



Декапітацію тварин здійснювали під легким ефірним наркозом, відділяли печінку, заморожували і на льоду готували 5% гомогенат, використовуючи 50 мМ трис-НСІ-буфер, що містить 12 мкМ солі Мора. У центрифужні пробірки вносили 0,7 мл буфера, 0,1 мл аскорбінової кислоти (20 мг/10 мл буфера), 0,2 мл розчину синтезованої сполуки (відомої концентрації), 1 мл 5% гомогената печінки та інкубували в термостаті протягом 30 хв при температурі 37°C. У контрольні проби замість розчину речовини, що досліджували, додавали 0,2 мл буфера. Для визначення початкового рівня МА реакцію зупиняли відразу ж додаванням 2 мл охолодженої 10% трихлороцтової кислоти, а в дослідні (з досліджуваною сполукою) і контрольні – після 30 хв інкубації. Центрифугували (1500 об/хв, 10 хв) і в надосадовій рідині визначали вміст МА за реакцією із ТБК. Для цього до 2 мл центрифугату додавали 2 мл 0,8% розчину ТБК і протягом 10 хв нагрівали на киплячій водяній бані. Оптичну густину хромогену, що утворився, визначали спектрофотометрично при $\lambda=532$ нм. Інтенсивність процесів пероксидації ендогенних ліпідів визначали за різницею показників оптичної густини проб до і після інкубації.

Статистичний аналіз результатів (у перерахунку на вміст МА в мкмоль/г тканини) виконали з використанням параметричного t-критерію достовірності Стьюдента [10]. Величину інгібування аскорбат-індукованого ВРОЛ розраховували у відсотках, приймаючи за 100 % концентрацію МА в контрольних пробах, що становили 115,03±0,24 та 116,57±0,24 мкмоль/г тканини.

Концентрації синтезованих речовин обрано в межах концентрацій досліджених для тіотріазоліну (виробник корпорація «Артеріум», Україна, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл), у структурі якого містяться фрагменти триазолу та тіогліколевої кислоти, який у медичній практиці використовується як ефективний антиоксидант [11].

Антибактеріальну та протигрибкову активність визначали модифікованим мікрометодом дворазових серійних розведень в одноразових полістиролових 96-лункових планшетах із використанням 8-канального титратора [12,13]. Як тест-культури мікроорганізмів використовували клінічні штами бактерій і грибів, а саме *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) та *Aspergillus niger* (*Asp. niger*), які часто викликають інвазивні процеси в організмі людини. Чисту культуру *S. aureus*

інкубували 24 год у МПБ при 37±1°C (рН=7,4±0,2), отримували суспензію бактеріальних клітин до кінцевої кількості 10⁵ КУО/мл. Виділену чисту культуру *Asp. niger* культивували на живильному агарі Сабуро при 30±1°C (рН=5,5–5,7) до 7 діб, отримували суспензію грибкових клітин у бульйоні Сабуро до кінцевої кількості 10⁵КУО/мл. Концентрацію доводили відповідно до 0,5 стандарта McFarland за візуальним контролем [12,13].

Із досліджуваних сполук готували дворазові серійні розведення (від 500 мкг/мл до 7,8 мкг/мл). Визначення мінімальної інгібуючої концентрації сполук щодо *S. aureus* оцінювали після 24 год інкубації, а щодо *Asp. niger* – після 48–72 год. Мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК) і мінімальну фунгістатичну концентрацію (МФСК) оцінювали за найменшими розведеннями сполуки, за наявності якої відбувалось пригнічення росту тест-культури мікроорганізму.

Результати та їх обговорення

За результатами дослідження (табл. 3), усі аналізовані сполуки в системі *in vitro* виявляють антиоксидантну дію, хоча речовини 2 а, 2 д і 2 е не відзначаються високою активністю. Ступінь гальмування Fe²⁺-аскорбатіндукованого ВРОЛ *in vitro* при дії речовин 2 а, 2 д і 2 е у діапазоні кінцевих концентрацій 10⁻¹–10⁻³М коливався в межах від 7,28 до 16,33%.

Найвищий антиоксидантний ефект виявили для речовин 2 в і 2 г, при цьому ступінь гальмування Fe²⁺-аскорбатіндукованого ВРОЛ при дії сполуки 2 г у досліджуваному діапазоні кінцевих концентрацій 10⁻³ М коливався у межах від 24,95 до 28,86%, а сполуки 2 в – від 27,52 до 35,68% відповідно при порівнянні з показниками контролю, що практично не відрізняється від показника дії тіотріазоліну в аналогічній кінцевій концентрації.

У результаті експериментального дослідження антибактеріальної дії встановили, що сполука 2 б проявляє мінімальну бактеріостатичну активність у концентрації 62,5 мкг/мл, сполуки 2 в-е є менш активними, і їх МБСК становила 125 мкг/мл. Бактерицидна активність синтезованих сполук щодо *S. aureus* перевищувала 500 мкг/мл.

Вивчаючи фунгістатичну дію щодо *Asp. niger*, визначили,

Таблиця 3

Антиоксидантна активність [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (2 а, в-е) *in vitro*

Сполука	Концентрація, моль/л									
	10 ⁻¹		5×10 ⁻²		10 ⁻²		5×10 ⁻³		10 ⁻³	
	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %
2 а	99,85±0,07*,**	14,35	99,46±0,07*,**	14,68	101,90±0,12*,**	12,58	104,48±0,07*,**	10,37	98,43±0,12*,**	15,56
Контроль 1	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-
2 в	81,45±0,12*,**	29,20	83,38±0,12*,**	27,52	82,22±0,24*,**	28,52	73,98±0,81*,**	35,68	83,25±0,14*,**	27,63
2 г	81,83±0,12*,**	28,86	83,50±0,07*,**	27,41	85,31±0,12*,**	25,84	86,34±0,07*,**	24,95	85,43±0,19*,**	25,73
Контроль 2	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-
2 д	101,26±0,07*,**	13,13	97,53±0,07*,**	16,33	108,08±0,12*,**	7,28	102,55±0,07*,**	12,03	106,28±0,07*,**	8,83
2 е	97,53±0,07*,**	16,33	100,49±0,07*,**	13,80	102,93±0,19*,**	11,70	99,59±0,24*,**	14,57	100,49±0,07*,**	13,80
Контроль 1	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-
Тіотріазолін	70,64±0,56*	38,59	73,98±0,19*	35,68	77,33±0,25*	32,78	76,43±0,24*	33,56	79,13±0,12*	31,21
Контроль 2	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-

Примітки: * – достовірно щодо контролю (p≤0,05); ** – достовірно щодо тіотріазоліну (p≤0,05).

що сполука 2 є активною у концентрації 31,25 мкг/мл, хоча її фунгіцидна активність проявляється у концентрації 250 мкг/мл. Сполука 2 д активна в концентрації 62,5 мкг/мл, але не виявляє фунгіцидного ефекту (МБ₅₀₀>500 мкг/мл). Інші синтезовані сполуки, зокрема 2 б та 2 г, є менш дієвими, і їх мінімальна фунгістатична концентрація становила 125 мкг/мл, а фунгіцидна – більше ніж 500 мкг/мл. Найменш активною виявилась сполука 2 в із фунгістатичною дією в концентрації 250 мкг/мл та мінімальною фунгіцидною – більше ніж 500 мкг/мл.

Список літератури

1. Abdel-Wahab B.F. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles / B.F. Abdel-Wahab, G.E. Awad, F.A. Badria // *Eur J Med Chem.* – 2011. – Vol. 46(5). – P. 1505–1511.
2. Rani N. Imidazoles as Potential Antifungal Agents: A Review / N. Rani, A. Sharma, G. Kumar [et al.] // *Min. Rev. in Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13. – № 11. – P. 1626–1655.
3. Balasubramanian N. Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium / N. Balasubramanian, S. Deepika, K. Pradeep // *Med. Chem. Res.* – 2011. – Vol. 20. – № 8. – P. 1119–1140.
4. Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio- and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles / [Maddila. Suresh, Palakonda. Lavanya and Chunduri. Venkata Rao] // *Der Pharmacia Lettre.* – 2010. – № 2(4). – P. 393–402.
5. Structure-activity relationship of 2-hydroxy-2-aryl-2,3-dihydroimidazo [1,2-a]pyrimidinium salts and 2N-substituted 4(5)-aryl-2-amino-1H-imidazoles as inhibitors of biofilm formation by Salmonella Typhimurium and Pseudomonas aeruginosa Original Research Article / Hans P.L. Steenackers, Denis S. Ermolat'ev, Bharat Savaliya [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2011. – Vol. 19. – № 11. – P. 3462–3473.
6. Chornous V.A. Synthesis and antioxidant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids / V.A. Chornous, A.A. Palamar, I.N. Yaremii [et al.] // *Pharm. Chem. Journ.* – 2013. – Vol. 47. – № 2. – P. 96–98.
7. Чорноус В.О. [5-(3-Оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіоцетові кислоти, синтез, антиоксидантна та антимікробна активність / В.О. Чорноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, І.П. Бурденюк, М.В. Вовк // *Вісник фармації.* – 2013. – № 2(74). – С. 30–33.
8. Патент № 68451, Україна МКП (2012/01) А61К31/00 С07 D 233/00 Заявл. 07.09.2011. Опубл. 26.03.2012 Бюл. № 6. – 4 с.
9. Havrylyuk D. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2009. – № 44(4). – P. 1396–1404.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
11. Савустьяненко А.В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения) / А.В. Савустьяненко // *Новости медицины и фармации.* – 2008. – № 15. – С. 19–21.
12. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований: учебное пособие / [под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блинковой, А.С. Ещиной]. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
13. Куликов С.Н. Антимикотическая активность хитозана с различной молекулярной массой и его влияние на морфологию клеток дрожжеподобных грибов / [С.Н. Куликов, Р.З. Хайруллин, С.А. Лисовская и др.] // *Проблемы медицинской микологии.* – 2010. – № 2. – Т. 12. – С. 32–36.

References

1. Abdel-Wahab, B. F., Awad, G. E., & Badria, F. A. (2011). Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. *European Journal of*

Висновки

1. Відновленням [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцетових кислот борогідридом натрію отримали нові [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцетові кислоти.
2. Встановили, що найбільш виражена антиоксидантна активність (35,68%) у системі *in vitro* характерна для {[5-гідроксиметил-1-(3-метилфеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіо}оцетової кислоти в кінцевій концентрації 10⁻³ М.
3. Показали, що синтезовані сполуки виявляють помірну протимікробну та протигрибкову дію.

Medicinal Chemistry, 46(5), 1505–1511.

2. Rani, N., Sharma, A., Kumar, G., et al. (2013) Imidazoles as Potential Antifungal Agents: A Review. *Min. Rev. in Med. Chem.*, 13(11), 1626–1655.
3. Narasimhan, B., Sharma, D., & Kumar, P. (2011). Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Medicinal Chemistry Research*, 20(8), 1119–1140.
4. Maddila, S., Palakonda, L. & Chunduri, V. R. (2010) Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio- and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles. *Der Pharmacia Lettre*, 2(4), 393–402.
5. Steenackers, H. P. L., Ermolat'ev, D. S., Savaliya, B., et al. (2011) Structure-activity relationship of 2-hydroxy-2-aryl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyrimidinium salts and 2N-substituted 4(5)-aryl-2-amino-1H-imidazoles as inhibitors of biofilm formation by Salmonella Typhimurium and Pseudomonas aeruginosa Original Research Article. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(11), 3462–3473.
6. Chornous, V. A., Palamar, A. A., Yaremii, I. N., et al. (2013) Synthesis and antioxidant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids. *Pharm. Chem. Journ.*, 47(2), 96–98.
7. Chornous, V. O., Palamar, A. O., Yaremii, I. M., Burdeniuk, I. P., Vovk, M. V. (2013) [[5-(3-Oxo-1-propenil)-1H-imidazol-4-yl]tiootstovi kysloty, syntez, antyoksydantna ta antimikrobna atyvnyist [[5-(3-Oxo-1-propenil)-1H-imidazol-4-yl]thioacetic acids. Synthesis, antioxidant and antimicrobial activity]. *Visnyk farmatsii*, 2(74), 30–33. [in Ukrainian].
8. Vovk, M. V., Chornous, V. O., Palamar, A. O. & Yaremii, I. M. [(1-Phenyl-5-formyl-1H-imidazol-4-yl) thio]acetic acid and its 5-alkylidenderivatives that exhibit antioxidant properties. Patent № 68451, Ukraine MKP (2012/01) A61K31/00 C07 D 233/00 Bull № 6: Publish. 26.03.2012. 4 p.
9. Havrylyuk, D., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Zaprutko, L., Gzella, A., & Lesyk, R. (2009). Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(4), 1396–1404.
10. Glanc, S. (1999) *Mediko-biologicheskaya statistika [Primer of biostatistics]*. – Moscow: Praktika. [in Russian].
11. Savust'yanenko, A. V. (2008) *Vizitnaya kartochka ukrainsoj farmakologii: tiotriazolin (fiziolozicheskie i klinicheskie aspekty primeneniya) [Business Card Ukrainian Pharmacology: thiotriazoline (physiological and clinical aspects of the application)]*. *Novosti medicyny i farmacii*, 15, 19–21. [in Ukrainian].
12. Labinskaya, A. S., Blinkova, L. P., Eshhina, A. S. (Eds.) (2010) *Obshhaya i sanitarnaya mikrobiologiya s tekhnikoj mikrobiologicheskikh issledovanij [General microbiology and sanitary appliances with microbiological studies]*. Moscow: Meditsina. [in Russian].
13. Kulikov, S. N., Khairullin, R. Z., Lisovskaya, S. A., Glushko, N. I., Tikhonov, V. E., Stepnova, E. A., et al. (2010) Antimikoticheskaya aktivnost' khitozana s razlichnoj molekulyarnoj massoj i ego vliyanie na morfologiyu kletok drozhepodobnykh gribov [Antimycotic activity of chitosan with different molecular mass and its influence in fungal cell morphology]. *Problemy meditsinskoj mikologii*, 12(2), 32–36.

Відомості про авторів:

Чорноус В.О., доцент каф. медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет.
Паламар А.О., здобувач, асистент каф. фармації, Буковинський державний медичний університет, E-mail: pal.alina26@mail.ru.
Яремій І.М., доцент каф. біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії, Буковинський державний медичний університет.
Яковичук Н.Д., доцент каф. мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет.
Вовк М.В., д. хім. н., професор, Інститут органічної хімії НАН України.

Поступила в редакцію 22.01.2014 г.