

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ  
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ  
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

# ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

---

---

## ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

---

---

### CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК  
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

**2 (70)**

АПРЕЛЬ – ИЮНЬ 2020 г.  
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА  
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ  
2020

УДК 547.823:615.212

Г. С. АХМЕТОВА<sup>1</sup>, У. Б. ИСАЕВА<sup>1,2</sup>, К. Д. ПРАЛИЕВ<sup>1</sup>, У. М. ДАТХАЕВ<sup>2</sup>,  
М. Т. ОМЫРЗАКОВ<sup>2</sup>, Д. А. АБДАМБАЕВ<sup>3</sup>, О. Т. СЕЙЛХАНОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Алматы, Республика Казахстан,

<sup>2</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,  
Алматы, Республика Казахстан,

<sup>3</sup>Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Республика Казахстан

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЯ НОВОГО ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА АІР-10

**Аннотация.** В рамках настоящего исследования ацилированием тиоморфолина адамантанкарбонилхлоридом по Шотген-Бауману синтезирован амид адамантанкарбонической кислоты, с целью получения фармакологически приемлемой формы синтезирован его комплекс включения с  $\beta$ -циклодекстрином, препарат АІР-10, который в эксперименте *in vitro* проявил противомикробную и фунгицидную активность.

Реакцию проводили в абсолютном бензоле при охлаждении и соотношении амин: ацилирующий агент = 2:1.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа и ИК, ЯМР спектроскопии, индивидуальность – тонкослойной хроматографией.

**Ключевые слова:** амиды, адамантанкарбонилхлорид, тиоморфолин, противомикробная активность, фунгицидная активность

К настоящему периоду в мире циркулируют тысячи опасных инфекционных заболеваний, которые способны заражать сельскохозяйственные растения, домашних животных, а также человека. Кроме того, постоянно поступает информация о возникновении новых, ранее неизвестных инфекционных заболеваний. Ввиду крайне высокой генетической изменчивости возбудителей инфекций, проблема терапии усложняется возникновением лекарственно устойчивых форм возбудителей, для лечения которых требуются эффективные средства лечения [1-5]. Кроме того, зачастую, разрабатываемые препараты, обладают высокой токсичностью для клеток живого организма. Вследствие чего, несмотря на успехи фармацевтической отрасли, поиск и разработка эффективных и безопасных лекарственных средств остаются чрезвычайно актуальными.

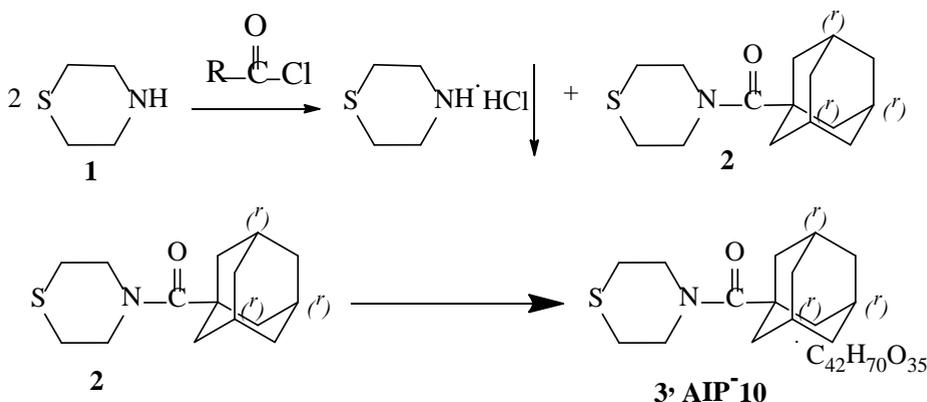
Одним из подходов увеличения количества эффективных терапевтических средств, является модификация существующих, но утративших терапевтический эффект, коммерческих препаратов различными лигандами. Введение в молекулу потенциального лекарственного вещества дополнительной фармакофорной группы может «привить» ему нужную биоактивность или даже уменьшить побочные свойства такие как токсичность.

Настоящее исследование является продолжением работ по синтезу биологически активных амидов [6-9].

Известно, что производные адамантана проявляют биоактивность, которые включают противовирусные [10,11], антибактериальные [12,13], противовоспалительные активности [14], ингибирование центральной нервной системы 11 $\beta$ -HSD1 [15].

Проведена целенаправленная модификация, позволяющая объединить в одну молекулу такие фармакофорные группы как адамантановый и тиоморфолиновый фрагменты, что очевидно, может привести к новым потенциально биологически активным препаратам с целью синтетической сборки фармакофорных структурных фрагментов, придающих молекуле заданный тип биоактивности,

С этой целью проведено ацилирование тиоморфолина (1) с адамантанкарбонилхлоридом по Шоттен-Бауману. Реакцию проводили в абсолютном бензоле при охлаждении. Амин : ацилирующий агент взяты в соотношении 2:1.



Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Контроль за ходом реакции проводили по ТСХ. Выпавший осадок гидрохлорида исходного амина (1) отфильтровывали, маточник упаривали досуха, остаток, представляет собой целевой продукт реакции – амид адамантанкарбоновой кислоты (2).

Синтезированный амид выделен, очищен и охарактеризован на основании данных ИК, ЯМР<sup>13</sup>C спектроскопии, индивидуальность – тонкослойной хроматографией. Выходы, данные R<sub>f</sub>, элементного микроанализа и ИК-спектроскопии представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Выход, R<sub>f</sub>, данные микроанализа и ИК-спектроскопии амида адамантанкарбоновой кислоты (2)

Соединение	Выход, %	R <sub>f</sub> , *элюент	Т.пл., °С	ИК-спектр $\nu$ , см <sup>-1</sup>		Брутто формула
				C=O	C-H	
2	53	0,77	108-109	1625,4	2901,5	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NOS
*Элюент: бензол : диоксан = 3 : 2.						

В ИК спектре амида (2) исчезает полоса поглощения N-H при 3500–3300 см<sup>-1</sup>, наблюдается интенсивная полоса поглощения карбонила амидной группы (C=O) в области 1625,4 см<sup>-1</sup>, а также полоса поглощения в области 2901,5 см<sup>-1</sup>, которая свидетельствует о валентных колебаниях насыщенной метиленовой группы.

В спектре ЯМР<sup>13</sup> С целевого соединения амида адамантанкарбоновой кислоты наблюдается наличие характерного высокочастотного синглетного сигнала карбонила амидной группы, который наблюдается при 175,92 м.д. (таблица 2).

Таблица 2 – Значения химических сдвигов атомов углерода в спектре ЯМР <sup>13</sup>С амида адамантанкарбоновой кислоты (2)

Соединение	Химические сдвиги (CDCl <sub>3</sub> ), δ, м.д.						
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	Адамантил	C=O
2	27,85	48,08	–	48,08	27,85	C <sub>9</sub> 41,92; C <sub>10,18,17</sub> 39,20; C <sub>11,13,15</sub> 28,52; C <sub>12,14,16</sub> 36,64;	175,92

Комплекс включения с β-циклодекстрином 1-(4-адамантанкарбонил-амид)тиоморфолина (3) изучен на антимикробную активность в лаборатории микробиологии АО «Научный центр противоиных препаратов» на музейных штаммах микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Candida albicans* ATCC 10231. Выбор объектов заключался в использовании грам-положительных, грам-отрицательных микроорганизмов, а также грибов. Результаты биологических испытаний представлены в таблицах 3–5.

Препарат под шифром AIP-10 плохо растворим в водных растворах, в качестве растворителя использовали DMSO (таблицы 3-5), которые также выступали положительными контролями. Сравнительная оценка антимикробной активности проводилась по отношению к коммерческим препаратам.

В результате скрининга было установлено, что препарат AIP-10 в отношении *S.aureus* ATCC 6538-P и *E.coli* ATCC 8739 (таблица 3,4), антимикробной активностью обладает в минимальной бактерицидной концентрации 1250 мкг/мл и бактериостатической активностью обладает в концентрации 625 мкг/мл.

Соединение AIP-10 фунгицидной активностью в отношении *C.albicans* ATCC 10231 (таблица 5), обладает в минимальной бактерицидной концентрации 625 мкг/мл.

Таблица 3 – Оценка минимальной бактерицидной концентрации в отношении культуры *S. aureus* ATCC 6538-P

Концентрация, мкг/мл	Тест-штамм <i>S. aureus</i> ATCC 6538-P			
	AIP-10	AMP	DMSO	
			Эффективность	Концентрация, %
10 000	—	**	—	50
5000	—	**	+	25
2500	—	—	+	12,5
1250	—	+	+	6,25
625	+*	+	+	3,125
312	+	+	+	1,6
250	+	+	+	0,8
156	+	+	+	0,4
78	+	+	+	0,2
39	+	+	+	0,1
20	+	+	+	0,05
10	+	+	+	0,025
5	+	+	+	0,0125
2,5	+	+	+	0,0063
1,25	+	+	+	0,0031

*Примечания:* 1. AMP – ампициллин; 2. «+» – наличие роста; 3. «-» – отсутствие роста; 4. «\*» – бактериостатическое действие; 5. «\*\*» – препарат в данных концентрациях не тестировался.

Таблица 4 – Оценка минимальной бактерицидной концентрации в отношении культуры *E. coli* ATCC 8739

Концентрация, мкг/мл	Тест-штамм <i>E. coli</i> ATCC 8739			
	AIP-10	AMP	DMSO	
			Эффективность	Концентрация, %
10 000	—	**	—	50
5000	—	**	—	25
2500	—	-	+	12,5
1250	—	+	+	6,25
625	+*	+	+	3,125
312	+	+	+	1,6
250	+	+	+	0,8
156	+	+	+	0,4
78	+	+	+	0,2
39	+	+	+	0,1
20	+	+	+	0,05
10	+	+	+	0,025
5	+	+	+	0,0125
2,5	+	+	+	0,0063
1,25	+	+	+	0,0031

*Примечания:* 1. AMP – ампициллин; 2. «+» – наличие роста; 3. «-» – отсутствие роста; 4. «\*\*» – препарат в данных концентрациях не тестировался.

Таблица 5 – Оценка минимальной фунгицидной концентрации в отношении культуры *C.albicans* ATCC 10231

Концентрация, мкг/мл	Тест-штамм <i>C.albicans</i> ATCC 10231			
	AIP-10	Fluc	DMSO	
			Эффективность	Концентрация, %
10 000	–	**	–	50
5000	–	**	–	25
2500	–	–	+	12,5
1250	–	+	+	6,25
625	–	+	+	3,125
312	+	+	+	1,6
250	+	+	+	0,8
156	+	+	+	0,4
78	+	+	+	0,2
39	+	+	+	0,1
20	+	+	+	0,05
10	+	+	+	0,025
5	+	+	+	0,0125
2,5	+	+	+	0,0063
1,25	+	+	+	0,0031

*Примечания:* 1. Fluc – флуконазол; 2. «+» – наличие роста; 3. «-» – отсутствие роста; 4. «\*\*» – препарат в данных концентрациях не тестировался.

Таким образом, установлена противомикробная и фунгицидная активность препарат AIP-10.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Экспериментальная химическая часть.** Ход реакции и индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на окиси алюминия III степени активности, с проявлением пятен парами йода. ИК спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700» в тонком слое между пластинками KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре JNM-ECA400 фирмы «JEOL» (400 и 100.8 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – ГМДС.

*1-(4-адамтанкарбониламид)тиоморфолина (2).* В круглодонную, двугорлую колбу объемом 200 мл, снабженную механической мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, капельной воронкой помещают 1 г (0,00969 моль) тиоморфолина (1) в 20 мл абсолютного бензола и прикапывают медленно при охлаждении раствор 0,96 г (0,00485 моль) адамантанкарбонилхлорида, предварительно растворенного в 30 мл абсолютного бензола. Наблюдается разогревание реакционной смеси и интенсивное образование белого осадка. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывается на во-

ронке Шотта, маточный раствор концентрируется на роторном испарителе. Получают 1,36 г (53 % от теоретического) 1-(4-адамantanкарбонил-амид)тиоморфолина (2.1.8) в виде белых кристаллов с т.пл. (108-109)<sup>0</sup>С, R<sub>f</sub> 0,77 (элюент – бензол-диоксан – 3:2).

*Комплекс с β-циклодекстрином 1-(4-адамantanкарбониламид) тиоморфолина (3).* Смешивают горячие растворы 0,6 г (0,00226 моль) 1-(4-адамantan-карбониламид)тиоморфолина (2) в 15 мл этилового спирта и 2,57 г (0,00226 моль) β-циклодекстрина в 40 мл дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50-55<sup>0</sup>С, получают 2,98 г комплекса включения адамantanкарбониламид тиоморфолина (3) с β-циклодекстрином.

**Экспериментальная биологическая часть.** Исследование проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Для определения антимикробной активности применяли бульон Мюллера-Хинтона, для определения фунгицидной активности – бульон Сабуро. Среды для изучения антибиотикочувствительности стандартизированные и рекомендованные CLSI [16-18].

В пробирки типа «Eppendorf» вносили по 0,5 мл питательной среды. В первую пробирку ряда вносили 0,5 мл раствора исследуемого образца. Перемешали, приготовили ряд разведений ИВ с кратностью разведения в два раза. В каждом ряду ставили четыре контрольные пробирки: контроль среды, контроль растворителя (негативный контроль или контроль влияния ДМСО разной концентрации на жизнеспособность клеток), положительный контроль (препарат сравнения) и контроль роста культуры. Во все пробирки, кроме контроля среды, добавили по 0,05 мл исследуемого тест-штамма микроорганизма.

Образцы с бактериальными посевами инкубировали в течение 18-24 часа при 37±1<sup>0</sup>С. По истечении времени инкубации, проводили высев на чашки Петри с плотной питательной средой. Чашки с посевами помещали в термостат для инкубации на 18–24 часа при 37±1<sup>0</sup>С.

Образцы с *C.albicans* инкубировали в течение 48-72 часа при температуре 22±1<sup>0</sup>С. По истечении времени инкубации, был произведен высев на чашки Петри с плотной питательной средой. После высева чашки с посевами помещали в термостат для инкубации на 48-72 часа при температуре 22±1<sup>0</sup>С. Все исследования проводились в трех повторах.

Учет результатов проводили по наличию видимого роста микроорганизмов на поверхности плотной питательной среды. Минимальной бактерицидной концентрацией (МБК) считали наименьшую концентрацию, которая подавляла полный рост микроорганизмов. Минимальной бактериостатической концентрацией считали концентрацию препарата, которая задерживала рост микроорганизмов.

*Работа выполнена в рамках грантового финансирования Министерства образования и науки Республики Казахстан № AP05131065.*

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. – Geneva: World Health Organization, 2018. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- [2] Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18, No 3. – P. 318-327.
- [3] Asher M. New drugs cost US \$ 2,6 billion to develop // *Nature reviews drug discovery.* – 2014. – P. 877.
- [4] Cars O., Hedin A., Heddini A. The global need for effective antibiotics – moving towards concerted action // *Drug resistance updates.* – 2011. – Vol. 14, No 2. – P. 68-69.
- [5] Sharland M., Pulcini C., Harbarth S., Zeng M., Gandra S., Mathur S., Magrini N. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWaRe // *Lancet Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18, No 1. – P. 18-20.
- [6] Galewicz-Walesa K., Pachuta-Stec A. The synthesis and properties of N-substituted amides of 1-(5-methylthio-1, 2, 4-triazol-3-yl) - cyclohexane-2-carboxylic acid// *Medical Academy in Lublin.* – 2003. – Vol. 9. – P. 118-125.
- [7] Kushwaha N., Saini R.K., Kushwaha S.K.S. Synthesis of some amide derivatives and their biological activity // *International Journal of ChemTech Research.* – 2011. – Vol. 3. – P. 203-209.
- [8] Firdaus, Husain D., Naid T., Soekamto N., Sumarna S., Islam M.F. Synthesis of piperidine and morpholine amides of ferrulic acid and their bioactivity against P-388 Leukemia cells // *International Journal of ChemTech Research.* – 2017. – Vol. 10. – P. 27-33.
- [9] Ахметова Г.С., Осланова С.И., Султанова Д.А., Ю В.К., Садырбаева Ф.М., Пралиев К.Д. Синтез новых амидов циклопропанкарбоновой кислоты // *Известия научно-технического общества «КАХАК».* – 2016. – № 4(55). – С. 24-30.
- [10] Моисеев И.К., Коньков С.А., Овчинников К.А. и др. Синтез и противовирусная активность новых производных адамантанового ряда // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2011. – Т. 45, № 10. – С. 9-13.
- [11] Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогенова М.П. и др. Некоторые пути преодоления резистентности вирусов гриппа А к препаратам адамантанового ряда // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2012. – Т. 46, № 1. – С. 3-7.
- [12] Hassan G.S., El-Emam A.A., Gad L.M., Barghash E.A.M. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues // *Saudi Pharm. J.* – 2010. – Vol. 18. – P. 123-128.
- [13] Hassan G.S., El-Emam A.A., Gad L.M., Barghash A.M. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues // *Saudi Pharm. J.* – 2010. – Vol. 18. – P. 123-128.
- [14] Zhu X.-h., Sun J., Wang Sh., Bu W., Yao M.-n., Gao K., Song Y., Zhao J.-y., Lu Ch.-t., Zhang E.-h., Yang Zh.-f., Wen A.-d. Synthesis, crystal structure, superoxide scavenging activity, anticancer and docking studies of novel adamantyl nitroxide derivatives // *J. of Molec. Struc.* – 2016. – Vol. 1108. – P. 611-617.
- [15] O'Brien-Brown J., Jackson A., Reekie T.A., Barron M.L., Werry E.L., Schiavini P., McDonnell M., Munoz L., Wilkinson Sh., Noll B., Wang Sh., Kassiou M. Discovery and Pharmacological Evaluation of a Novel Series of Adamantyl Cyanoguanidines as P2X7 Receptor Antagonists // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 21, № 130. – P. 433-439.
- [16] CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing // *CLSI.* – 2015. – Vol. 35, No 3. – 236 p.
- [17] CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast // *CLSI.* – 2002. – Vol. 22, No 15. – 51 p.
- [18] Семина Н.А. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам / Н.А. Семина, С.В. Сидоренко, С.П. Резван, С.А. Грудинина, Л.С. Страчунский, О.У. Стецюк, Р.С. Козлов, М.В. Эйдельштейн, Е.А. Ведмина, Л.Г. Столярова, И.В. Власован, З.С. Середа / *Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России.* – М., 2004. – 53 с.

## REFERENCES

[1] Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. Geneva: World Health Organization, 2018. [Jelektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

[2] Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbard S., Mendelson M. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* 2018. Vol. 18, No 3. P. 318-327.

[3] Asher M. New drugs cost US \$ 2,6 billion to develop // *Nature reviews drug discovery.* 2014. P. 877.

[4] Cars O., Hedin A., Heddini A. The global need for effective antibiotics – moving towards concerted action // *Drug resistance updates.* 2011. Vol. 14, No 2. P. 68-69.

[5] Sharland M., Pulcini C., Harbarth S., Zeng M., Gandra S., Mathur S., Magrini N. Classifying antibiotics in the WHO Essential Medicines List for optimal use-be AWARe // *Lancet Infect. Dis.* 2018. Vol. 18, No 1. P. 18-20.

[6] Galewicz-Walesa K., Pachuta-Stec A. The synthesis and properties of N-substituted amides of 1-(5-methylthio-1, 2, 4-triazol-3-yl) - cyclohexane-2-carboxylic acid // *Medical Academy in Lublin.* 2003. Vol. 9. P. 118-125.

[7] Kushwaha N., Saini R.K., Kushwaha S.K.S. Synthesis of some amide derivatives and their biological activity // *International Journal of ChemTech Research.* 2011. Vol. 3. P. 203-209.

[8] Firdaus, Husain D., Naid T., Soekamto N., Sumarna S., Islam M.F. Synthesis of piperidine and morpholine amides of ferrulic acid and their bioactivity against P-388 Leukemia cells // *International Journal of ChemTech Research.* 2017. Vol. 10. P. 27-33.

[9] Ahmetova G.S., Ospanova S.I., Sultanova D.A., Ju V.K., Sadyrbaeva F.M., Praliev K.D. Sintez novyh amidov ciklopropankarbonovoj kisloty // *Izvestija nauchno-tehnicheskogo obshhestva «KAHAK».* 2016. No 4(55). P. 24-30.

[10] Moiseev I.K., Kon'kov S.A., Ovchinnikov K.A. i dr. Sintez i protivovirusnaja aktivnost' novyh proizvodnyh adamantanovogo rjada // *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal.* 2011. Vol. 45, No 10. P. 9-13.

[11] Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P. i dr. Nekotorye puti preodolenija rezistentnosti virusov grippa A k preparatam adamantanovogo rjada // *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal.* 2012. Vol. 46, No 1. P. 3-7.

[12] Hassan G.S., El-Emam A.A., Gad L.M., Barghash E.A.M. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues // *Saudi Pharm. J.* 2010. Vol. 18. P. 123-128.

[13] Hassan G.S., El-Emam A.A., Gad L.M., Barghash A.M. Synthesis, antimicrobial and antiviral testing of some new 1-adamantyl analogues // *Saudi Pharm. J.* 2010. Vol. 18. P. 123-128.

[14] Zhu X.-h., Sun J., Wang Sh., Bu W., Yao M.-n., Gao K., Song Y., Zhao J.-y., Lu Ch.-t., Zhang E.-h., Yang Zh.-f., Wen A.-d. Synthesis, crystal structure, superoxide scavenging activity, anticancer and docking studies of novel adamantyl nitroxide derivatives // *J. of Molec. Struc.* 2016. Vol. 1108. P. 611-617.

[15] O'Brien-Brown J., Jackson A., Reekie T.A., Barron M.L., Werry E.L., Schiavini P., McDonnell M., Munoz L., Wilkinson Sh., Noll B., Wang Sh., Kassiou M. Discovery and Pharmacological Evaluation of a Novel Series of Adamantyl Cyanoguanidines as P2X7 Receptor Antagonists // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 21, No 130. P. 433-439.

[16] CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing // *CLSI.* 2015. Vol. 35, No 3. 236 p.

[17] CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast // *CLSI.* 2002. Vol. 22, No 15. 51 p.

[18] Semina N.A. Metodicheskie ukazaniya po opredeleniju chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam / N.A. Semina, S.V. Sidorenko, S.P. Rezvan, S.A. Grudinina, L.S. Strachunskij, O.U. Stecjuk, R.S. Kozlov, M.V. Jejdel'shtej, E.A. Ved'mina, L.G. Stoljarova, I.V. Vlasovan, Z.S. Sereda / Federal'nyj centr gossanjepidnadzora Minzdrava Rossii. M., 2004. 53 p.

## Резюме

*Г. С. Ахметова, У. Б. Исаева, К. Д. Пралиев, У. М. Датхаев,  
М. Т. Омырзаков, Д. А. Абдамбаев, Т. М. Сейлханов*

### МИКРОБҚА ҚАРСЫ ЖАҢА АІР-10 ПРЕПАРАТЫНЫҢ СИНТЕЗИ ЖӘНЕ ФАРМАКОЛОГИЯСЫ

Осы зерттеу аясында адамантанкарбон қышқылының амиді Шоттен-Бауман әдісі бойынша тиоморфолинді адамантанкарбонилхлоридімен ацилдеу синтезі арқылы жүргізілді, фармакологиялық тұрғыдан қолайлы форманы алу мақсатында  $\beta$ -циклодекстринмен қосу арқылы оның комплексі, АІР-10 препараты синтезделді, бұл *in vitro* тәжірибесінде микробқа қарсы және фунгицидтік белсенділік көрсетті.

Реакция абсолюттік бензолда салқындату арқылы жүзеге асырылды. Амин:ацил-лирлеуші агент қатынасы 2:1 алынды.

Синтезделген қосылыстардың құрамы мен құрылысы элементтік сараптама және ИҚ, ЯМР спектроскопия, ал жекешелігі – жұқа қабатты хроматография әдісімен дәлелденді.

**Түйін сөздер:** амидтер, адамантанкарбонилхлорид, тиоморфолин, микробқа қарсы белсенділік, фунгицидтік белсенділік.

## Summary

*G. S. Akhmetova, U. B. Issayeva, K. D. Praliyev, U. M. Datkhayev,  
M. T. Omyrzakov, D. A. Abdambayev, T. M. Seilkhanov*

### SYNTHESIS AND PHARMACOLOGY OF THE NEW ANTIMICROBIAL DRUG AIP-10

In present research, amide adamantanecarboxylic acid was synthesized according to the Schotten-Bauman by the method acylation of thiomorpholine with adamantanecarbonyl chloride, in order to obtain a pharmacologically acceptable form, the drug AIP-10 was synthesized in combination with  $\beta$ -cyclodextrin, which showed antimicrobial and fungicidal activity in the practice of *in vitro*.

The reaction was carried out in absolute benzene with cooling and the ratio amine: acylating agent = 2: 1.

The composition and structure of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis and IR, NMR spectroscopy, individuality - by thin-layer chromatography.

**Key words:** amides, adamantanecarbonyl chloride, thiomorpholine, antimicrobial activity, fungicidal activity.