

ПРОТИМІКРОБНА ТА ПРОТИГРИБКОВА ДІЯ 4-((R-ІДЕН)АМІНО)-5- (ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ

Ключові слова: протимікробна та протигрибкова дія, 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли, 1,2,4-триазоли

Стрімкий розвиток сучасної фармації та медицини призводить до значного збільшення кількості препаратів на фармацевтичному ринку. Але поряд з цим відсоток оригінальних вітчизняних лікарських засобів з кожним роком зменшується. Таким чином, створення нових субстанцій, які б могли стати перспективними препаратами, є одним з актуальних завдань сучасної синтетичної хімії.

Як правило, для створення нових біологічно активних речовин використовують системи, на основі яких вже існують лікарські засоби. Однією з таких систем є ядро 1,2,4-триазолу. Аналіз джерел літератури свідчить, що серед цього класу сполук вже знайдено речовини, які проявляють актопротекторну, аналгетичну, протимікробну, діуретичну [1–5] дію та є малотоксичними [6]. Особливу зацікавленість викликають похідні 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли.

Метою роботи було дослідження протимікробної та протигрибкової дії 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження протимікробної активності нових синтезованих нами сполук виконували відповідно до методичних рекомендацій [1]. З вихідної концентрації препарату 1 мг/мл готували низку двократних серійних розведень у бульйоні Мюлера–Хінтона в об'ємі 1 мл. Потім додавали у кожен пробір по 0,1 мл мікробної зависі (10^6 клітин/мл). МІК (мінімальну інгібуючу концентрацію) визначали за відсутності видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБЦК, МФЦК) – за відсутності росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид.

Для первинного скринінгового дослідження нових речовин (табл. 1) застосовували еталонні тест-культури як грам-позитивних, так і грам-негативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. Як набір стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Також здійснено контроль живильних середовищ і розчинника з використанням загальноприйнятих методик [7], як препарати порівняння використовували Хлоргексидин-Здоров'я® (Україна) та Флуконазол-Дарниця® (Україна).

Результати дослідження та обговорення

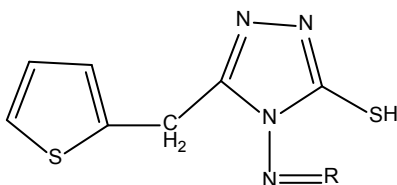
У результаті виконаних досліджень було встановлено, що 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли виявляють протимікробну (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) та протигрибкову (*Candida albicans*) активність. Сполуки I, V виявляють протигрибкову активність на

рівні з препаратом порівняння Флуконазолом, активність речовин III, VI перевищує його дію.

Одержані результати наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 1

4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли



Сполука	R
I	3-NO ₂ -C ₆ H ₄
II	1-(феніл)етиліден
III	C ₆ H ₅
IV	4-диметиламінобензиліден
V	4-F-C ₆ H ₄
VI	тіофен-2-ілметилен
VII	3,4-дифторбензиліден

Т а б л и ц я 2

Показники протимікробної активності 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолів

Сполука	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>		<i>Candida albicans</i>	
	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК, МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК, МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МБЦК, МКГ/МЛ	МІК, МКГ/МЛ	МФЦК, МКГ/МЛ
I	125	125	125	250	125	125	15,6	31,25
II	125	250	31,25	250	62,5	125	31,25	31,25
III	125	125	125	250	62,5	125	15,6	15,6
IV	125	125	62,5	250	125	250	31,25	62,5
V	125	125	125	250	62,5	250	15,6	31,25
VI	125	125	62,5	250	62,5	250	15,6	15,6
VII	125	250	125	250	125	250	31,25	31,25
Хлоргексидин	–	25,0	–	18,8	–	200	–	–
Флуконазол	–	–	–	–	–	–	15,6	31,25

Найбільш активною сполукою, яка виявляє протимікробну активність відносно *Staphylococcus aureus* є 4-((1-(феніл)етиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол (сполука II). Заміна 1-(феніл)етиліденового замісника на тіофен-2-ілметиленовий або 4-диметиламінобензиліденовий призводить до зниження біологічної дії.

Щодо протигрибкової активності, то заміна 4-фторбензиліденового замісника в молекулі 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу на тіофен-2-ілметиленовий або бензиліденовий радикал призводить до підвищення біологічної дії. Введення 4-диметил-амінобензиліденового радикала в молекулу 4-((4-диметиламіно-бензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу призводить до значного зниження активності.

В и с н о в к и

1. У результаті досліджень було встановлено, що нові синтезовані 4-((R-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіоли виявляють протимікробну та протигрибкову активність.

2. Найбільш активною сполукою, яка виявляє протимікробну активність відносно *Staphylococcus aureus* є 4-((1-(феніл)етиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол та 4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол виявляють протигрибкову активність на рівні з препаратом порівняння Флуконазолом, активність сполук III, VI перевищує його дію.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Каплаушенко А. Г., Самелюк Ю. Г. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксибеніл-(3,4,5-триметоксибеніл)-)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот // Запорозж. мед. журн. – 2014. – № 2 (83).

2. Aher N. G. et al. Synthesis and antifungal activity of 1,2,4-triazole containing fluconazole analogues // Bioorganic & med. chem. letters. – 2009. – V. 19, N 3. – P. 759–763.

3. Bektaş H. et al. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives // Molecules. – 2010. – V. 15, N 4. – С. 2427–2438.

4. Güzeldemirci N. U., Küçükbasmacı Ö. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo [2,1-b] thiazole moiety // Europ. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45, N. 1. – С. 63–68.

5. Gilani S. J., Khan S. A., Siddiqui N. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid // Bioorganic & med. chem. letters. – 2010. – V. 20, N 16. – Н. 4762–4765.

6. Білай І. М. *и др.* Дослідження гепатопротекторної активності при експериментальному гепатиті під впливом похідних 1,2,4-триазолу // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2014. – № 2. – С. 57–59.

7. Волянський Ю. Л., Гриценко І. С., Широбоков В. П. *та ін.* Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Метод. рекомендації ДФЦ МОЗ України. – К. 2004. – 38 с.

Надійшла до редакції 15. 01. 2015.

А. А. Сафонов, Т. В. Панасенко, Е. Г. Кныш, Н. Н. Полищук

Запорожский государственный медицинский университет

ПРОТИВОМИКРОБНОЕ И ПРОТИВОГРИБКОВОЕ ДЕЙСТВИЕ 4-((R-ИДЕН)АМИНО)-5-(ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ

Ключевые слова: противомикробное и противогрибковое действие, 4-((R-иден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы, 1,2,4-триазолы

А Н Н О Т А Ц И Я

Для создания новых биологически активных веществ используют системы, на основе которых уже существуют лекарственные средства. Одной из таких систем является ядро 1,2,4-триазола.

Целью нашей работы было исследование противомикробного и противогрибкового действия новых синтезированных 4-((R-иден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолов. Микробиологическое исследование проводили методом серийных разведений.

В результате проведенных исследований было установлено, что новые синтезированные 4-((R-иден)амино)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолы проявляют противомикробное и противогрибковое действие.

Наиболее активным соединением, которое проявляет противомикробную активность по отношению к *Staphylococcus aureus*, является 4-((1-(феніл)етиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол и 4-((3-нітробензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол, 4-((4-фторбензиліден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол проявляют противогрибковую активность на уровне с препаратом сравнения (Флуконазол), активность соединений III, VI превышает его действие.

A. A. Safonov, T. V. Panasenko, E. G. Knysh, N. M. Polishchuk,

Zaporizhzhia State Medical University

ANTIMICROBIAL AND ANTIFUNGAL PROPERTIES OF 4-((R-IDEN)AMINO)-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL

Key words: antimicrobial and antifungal action, 4 - ((R-iden) amino) -5- (thiophen-2-ylmethyl) -4H-1,2,4-triazole-3-thiol, 1,2,4-triazole

ABSTRACT

For creating a new biologically active compounds are using a system on which already exist medications. One such system is the core of 1,2,4-triazole.

The aim of our work was to study the antimicrobial and antifungal activity new 4-((R-iden)amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. The study was conducted according to the method of serial dilutions.

As a result of studies new synthesized 4-((R-idene)amino)-5-(thiophene-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiols exhibit antimicrobial and antifungal activity.

The most active compound that exhibits antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* is 4-((1-(phenyl)ethylidene)amino)-5-(thiophene-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol and 4-((3-nitrobenzylidene)amino)-5-(thiophene-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol, 4-((4-fluorbenzylidene)amino)-5-(thiophene-2-ilmetyl)-4H-1,2,4-triazoles-3-thiol exhibit antifungal activity level of the comparator fluconazole, compound III, VI exceed its performance.

Адреса для листування з авторами: safon077@mail.ru