



А.К. Білий, С.І. Коваленко, Л.М. Антипенко, О.М. Камишний, Н.М. Поліщук

## Протимікробна та протигрибкова активність {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}аміни, 2-гетерил[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназоліни, протимікробна та протигрибкова активність.

Наведено результати дослідження {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації на протимікробну та протигрибкову активність. Встановлено, що найбільшу протимікробну активність серед досліджених сполук проявляють речовини 3.1–3.9 та 4.1–4.9. Вказано на перспективність подальшої модифікації {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і 2-гетерил[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів, а також можливий шлях посилення біологічної активності.

### Противомикробная и противогрибковая активность {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінов і продуктів їх гетероциклізації

А.К. Билый, С.И. Коваленко, Л.Н. Антипенко, А.М. Камышный, Н.Н. Полищук

Приведены результаты исследования 2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінов і продуктів їх гетероциклізації на противомікробну та протигрибкову активність. Установлено, що найбільшу противомікробну, протигрибкову активність среди исследованных соединений проявляют вещества 3.1–3.9 та 4.1–4.9. Указаны перспективы дальнейшей модификации 2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів, а также возможный путь усиления биологической активности.

**Ключевые слова:** {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}аміни, 2-гетерил[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназоліни, противомикробная и противогрибковая активность.

### Antimicrobial and antifungal activity of {2-[3-hetaryl-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінов і продуктів їх гетероциклізації

А.К. Biliy, S.I. Kovalenko, L.M. Antypenko, A.M. Kamyshnyi, N.M. Polishchuk

The results of investigation aimed to search of the novel substances with antimicrobial and antifungal activity among the insufficiently known 2-[3-hetaryl-1*H*-1,2,4]тріазоло[5-іл]феніл}амінов і продуктів їх гетероциклізації was shown in this article. It was found that the highest activity exhibit compounds 3.1–3.9 та 4.1–4.9. The promising ways of the chemical modification of 2-[3-hetaryl-1*H*-1,2,4]тріазоло[5-іл]феніл}амінов і 2-hetaryl-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів lead to increasing of their biological activity was described.

**Key words:** {2-[3-Hetaryl-1*H*-1,2,4]тріазоло[5-іл]феніл}аміни; 2-Hetaryl-[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназоліни, antimicrobial activity and antifungal activity.

Сучасні стандарти й алгоритми антимікробної терапії, що забезпечують високий рівень якості лікування і профілактики більшості захворювань інфекційно-запального характеру, передбачають широке використання хімотерапевтичних засобів. Однак сучасні лікарські засоби не завжди мають задовільні хімотерапевтичні та фармакологічні властивості, що найчастіше пов'язано з резистентністю мікроорганізмів до них. Саме тому створення нових хімотерапевтичних препаратів шляхом хімічної і мікробіологічної модифікації природних антибіотиків, хімічного синтезу нових речовин серед різних класів органічних сполук є актуальною проблемою сьогодення [1].

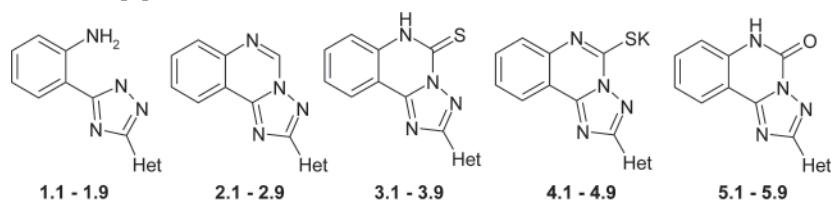
Необхідно зазначити, що цікавими у плані пошуку протимікробних і протигрибкових засобів є похідні хіназоліну, адже серед них уже є речовини з протимікробною та протигрибковою активністю [2–7].

#### Мета роботи

Дослідження протимікробної та протигрибкової активності серед нових похідних {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації.

#### Матеріали і методи дослідження

Об'єктами дослідження є ряд {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації (рис. 1),



Het = фуран-2-іл (1.1; 2.1; 3.1; 4.1; 5.1); тієн-2-іл (1.2; 2.2; 3.2; 4.2; 5.2); 1*H*-пірол-2-іл (1.3; 2.3; 3.3; 4.3; 5.3); 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-3-(COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-1*H*-пірол-2-іл (1.4; 2.4; 3.4; 4.4; 5.4); бензофуран-2-іл (1.5; 2.5; 3.5; 4.5; 5.5); бензотієн-2-іл (1.6; 2.6; 3.6; 4.6; 5.6); 1*H*-індол-2-іл (1.7; 2.7; 3.7; 4.7; 5.7); фуран-3-іл (1.8; 2.8; 3.8; 4.8; 5.8); тієн-3-іл (1.9; 2.9; 3.9; 4.9; 5.9);

Рис. 1. Принципова будова {2-[3-гетерил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів та продуктів їх гетероциклізації.

Таблиця 1

## Протимікробна та протигрибкова активність {2-(3-гетерил)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл}феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації

№ сполук	Escherichia coli		Staphylococcus aureus		Pseudomonas aeruginosa		Candida albicans	
	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл
1.1	100	100	50	100	100	> 200	100	100
1.2	50	100	25	50	100	200	50	100
1.3	100	100	50	100	100	> 200	100	100
1.4	50	100	50	100	100	200	100	100
1.5	50	100	50	100	100	200	50	50
1.6	50	100	50	100	100	200	200	200
1.7	50	100	50	100	100	> 200	100	> 200
1.8	50	100	50	100	100	200	100	100
1.9	50	100	25	100	100	200	50	50
2.1	50	100	50	100	100	200	50	100
2.2	50	100	50	100	100	200	100	100
2.3	100	100	50	100	100	> 200	100	100
2.4	50	100	25	50	100	200	100	200
2.5	50	200	50	100	100	200	100	100
2.6	50	100	50	100	100	200	100	100
2.7	50	100	50	100	100	200	50	100
2.8	50	100	50	100	100	200	100	100
2.9	50	100	50	100	100	200	100	100
3.1	50	50	25	50	100	200	50	100
3.2	25	50	50	100	50	100	100	100
3.3	100	100	25	50	100	200	100	100
3.4	50	100	50	100	100	200	100	100
3.5	50	50	25	50	100	200	100	100
3.6	50	50	50	100	100	200	100	100
3.7	50	50	25	50	100	200	100	100
3.8	50	100	25	50	100	200	100	100
3.9	50	50	25	50	100	200	100	100
4.1	50	100	12,5	25	50	200	50	100
4.2	100	100	12,5	25	100	200	100	100
4.3	50	100	50	100	100	200	100	100
4.4	50	100	100	100	100	200	100	100
4.5	50	100	50	100	50	200	50	100
4.6	25	100	12,5	25	50	100	100	100
4.7	25	100	12,5	25	50	200	100	100
4.8	100	100	12,5	25	100	200	50	100
4.9	50	100	12,5	25	100	200	50	100
5.1	50	200	25	25	100	200	50	100
5.2	100	100	100	100	50	100	50	100
5.3	50	100	100	100	100	200	200	200
5.4	50	100	50	100	50	200	100	100
5.5	50	100	50	100	50	100	100	100
5.6	50	100	50	50	50	100	100	100
5.8	25	500	-	-	100	200	100	100
5.9	100	100	50	100	50	100	50	100
Триметоприм	50	50	31,2	62,5	62,5	125	62,5	125

синтезовані на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Чутливість мікроорганізмів до синтезованих перспективних протимікробних сполук визначали відповідно до відомих методик [8,9]. Під час досліджень готували ряд

двократних серійних розведень препарату у бульйоні Мюлер-Хінтона в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожен пробір по 0,1 мл мікробної завісі (10<sup>6</sup> м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною

концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/ фунгіцидну концентрацію (МБК/МФК) – за відсутності росту на агарі після висіву з прозорих пробірок. Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовано еталонні тест-культури як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, що належать до різних за морфологічними властивостями клінічно значущих груп збудників інфекційних захворювань. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». У якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактеріального препарату триметоприм. Додатково виконано контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик [8,9].

#### Результати та їх обговорення

У результаті дослідження протимікробної та проти-грибкової активності встановлено (табл. 1), що синтезовані сполуки (1.1–1.9, 2.1–2.9, 3.1–3.9, 4.1–4.9, 5.1–5.9) у більшості випадках у зазначених концентраціях проявляють таку активність. Аналізуючи результати впливу досліджуваних речовин на ріст *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*, можна зазначити, що найбільшу бактериостатичну (25–50 мкг/мл) та бактерицидну (50–100 мкг/мл) дію виявляють речовини 3.1–3.9, що є похідними 2-гетерил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-тіону. Модифікація цих молекул шляхом отримання водорозчинних калієвих солей (4.1–4.9) призводить до посилення як бактериостатичної, так і бактерицидної дії (МПК – 12,5–50 мкг/мл; МБК – 50–100 мкг/мл).

Цікаво зазначити, що речовина 5.8 (2-(фуран-3-іл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-он) не виявляє жодної активності відносно до *Staphylococcus aureus*, водночас вона показала інгібуючу дію на *Escherichia coli* при мінімальній концентрації (25 мкг/мл), а її бактерицидна дія проявилась при концентрації 500 мкг/мл. Всі інші досліджені речовини проявляють помірну інгібуючу та бактерицидну активність (МПК і МБК – 50–100 мкг/мл) відносно до *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*.

Відносно до *Pseudomonas aeruginosa* досліджувані речовини значної бактериостатичної та бактерицидної активності не виявляють (МПК – 50–100 мкг/мл, МБК – 100–200 мкг/мл).

Дослідження фунгіцидної та фунгістатичної дії {2-[3-гетерил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації відносно до *Candida albicans* показало, що досліджувані речовини незначною мірою проявляють цю активність (МПК – 50–100 мкг/мл, МФК – 100–200 мкг/мл). Треба відзначити речовину 1.7, що виявляє фунгіцидну дію на *Candida albicans* при концентрації більше 200 мкг/мл.

Отже, виконані дослідження {2-[3-гетерил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів і продуктів їх гетероциклізації на протимікробну та протигрибкову дію показали, що найактивнішими сполуками є похідні 2-гетерил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-тіону. Модифікація цих молекул шляхом отримання водорозчинних калієвих солей призводить до посилення активності, що є обґрунтованим синтезу та дослідження протимікробних властивостей відповідних S-похідних 2-гетерил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-тіонів.

#### Висновки

Досліджено протимікробну та протигрибкову активність нових похідних {2-[3-гетерил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл]феніл}амінів та продуктів їх гетероциклізації.

Показано, що найбільшу протимікробну та протигрибкову активність проявляють 2-гетерил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-5(6H)-тіони (3.1–3.9) та їх калієві солі (4.1–4.9), що перевищує активність еталону порівняння триметоприму.

#### Список літератури

- World Health Statistics 2012 [Electronic resource]. – Mode of access: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/)
- Пошук сполук із протимікробною та протигрибковою активністю серед похідних 4-тіо(гідразино)хіназоліну та їх конденсованих аналогів / Беленічев І.Ф., Карпенко О.В., Нікітін В.О., Воскобойнік О.Ю., Вринчану Н.О., Нестерова Н.О., Антипенко Л.М. // Запорізький медичний журнал. – 2006. – №1 (34). – С. 153–158.
- Synthesis, cytotoxicity by bioluminescence inhibition, antibacterial and antifungal activity of ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-2-ylthio)carboxylic acid amides / Antipenko L.N., Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Katzev A.M., Komarovska-Porokhnyavets E.Z. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2009. – Vol. 342. – P. 651–662.
- Synthesis of New 2-Thio-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline Derivatives and Its Antimicrobial Activity / Antipenko L.N., Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Katzev A.M., Komarovska-Porokhnyavets E.Z., Chekotilo A.A. // Chem. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 57, №6. – P. 580–585.
- А.с. 725417 СССР, МКИ2 С 07 Д 239/94, С 07 Д 405/12, А 61 К 31/505. / Синяк Р.С., Мазур И.А., Туркевич Н.М. и др. (СССР). – №2692899/23-04; Заявлено 06.12.76. – (Не подлежит публ.).
- Синяк Р.С. Синтез, превращения, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных хиनाзолина: автореф. дис. ... д-ра фарм. н. / Синяк Р.С. – Харьков, 1989. – 41 с.
- Синтез і протимікробна активність N-[(5-R-фуран-2-іл)-метил]-N-[3-(5-R-фуран-2-іл)аліліден]-N'-хіназолін-4-іл-гідразинів / Н.О. Нестерова, С.І. Коваленко, О.В. Карпенко, І.Ф. Беленічев, Ю.М. Максимов, Н.О. Вринчану, Л.В. Новік // Фармацевтичний журнал. – 2004. – №6. – С. 79–83.
- Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: Метод. реком. / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широкобов та ін.; ДФЦ МОЗ України. – К., 2004. – 38 с.
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України №167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».

#### Відомості про авторів:

Білий А.К., очний аспірант каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.  
 Коваленко С.І., д. фарм. н., професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.  
 Антипенко Л.М., к. фарм. н., ст. викладач каф. органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ.  
 Камишний О.М., д. мед. н., доцент, зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ.  
 Поліщук Н.М., к. мед. н., асистент каф. мікробіології, вірусології та імунології ЗДМУ.

Надійшла в редакцію 25.04.2013 р.