

УДК 615.074:547.29'05+615.28

О.І. Гаврилюк,

Н.В. Панасенко,

С.Є. Дейнека

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

ЕКСПРЕС-ОЦІНКА АНТИМІКРОБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПОХІДНИХ 2-(1- ФЕНІЛ-3-АРИЛ-1Н-ПІРАЗОЛ-4-ІЛ)БЕНЗО [В]ХІНОЛІН-4-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Ключові слова: похідні хінолін-4-карбонОВОЇ кислоти, антимікробні властивості, антибактеріальна активність, протигрибкова дія

Резюме. З метою пошуку нових ефективних антибактеріальних та протигрибкових засобів вивчено *in vitro* антимікробні властивості 35 нових похідних 2-(1-феніл-3-арил-1Н-піразол-4-іл)бензо[В]хінолін-4-карбонОВОЇ кислоти. Виявлена антимікробна активність вказаних сполук дозволяє рекомендувати продовження пошуку протимікробних засобів серед похідних хінолін-4-карбонОВОЇ кислоти, у тому числі і завдяки цілеспрямованому синтезу нових сполук з прогнозованими протимікробними властивостями та розширенню спектру досліджуваних штамів патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів.

Вступ

Дослідження нових біологічно активних сполук серед продуктів органічного синтезу в даний час є актуальним завданням, при цьому вельми перспективним напрямком є пошук нових біологічно активних речовин у ряду похідних хінолін-4-карбонОВОЇ (цинхонінової) кислоти [1].

Хінолінове ядро є широко поширеним фармакофорним фрагментом. Сполуки на його основі проявляють різні види біологічної активності, включаючи антибактеріальну, протитуберкульозну, протималарійну, протипухлинну та антиВІЛ активності [2].

Хінолін і його похідні вже більше 150 років привертають пильну увагу дослідників у зв'язку з цікавою хімічною природою і широким спектром практичного використання цих сполук. Ряд хінних алкалоїдів природних і синтетичних, що є похідними хіноліну, використовуються як антималарійні препарати (хінін, дигідрохінін, апохінін і деякі інші). Серед похідних хіноліну виявлені антисептики і амебоцидні засоби (хінозол, ятрен, віоформ), протиаритмічний препарат хінідин, місцевий анестетик совкаїн. На основі хінальдину (2-амінохіноліну) і лепідину (4-амінохіноліну) синтезовані ціанінові барвники (псевдоціанін, пінаціанол, криптоціанін, ундекаметиціанін) - відомі сенсibiliзатори для фотографічних емульсій. Серед похідних хіноліну значний інтерес представляють хінолін-4-карбонОВА кислота та її похідні. Наприклад, 2-фенілхінолін-4-карбонОВА кислота (атофан) відома як протигрибковий засіб. Відомо, що хінолін-4-карбонОВА кислота і деякі її похідні є стимуляторами росту рослин [3].

Хінолін-4-карбонОВА кислота та її похідні вив-

чалися більш ретельно, ніж будь-яка з інших хінолінових кислот. Це, очевидно, пояснюється близьким зв'язком цих сполук з алкалоїдами хіноної кори і з цілим рядом похідних цинхонінової кислоти, що застосовуються як терапевтичні препарати. Серед похідних хінолін-4-карбонОВОЇ кислоти знайдені сполуки, що проявляють різну біологічну активність [1,4]. Як антибактеріальний засіб у медичній практиці використовується хіноксидин (хініфурил), а синтезовані 2-(2-R-вініл)-4-хінолінкарбонОВОЇ кислоти в дослідженнях показали слабку протимікробну активність стосовно мікроорганізмів кишкової групи [5]. Гідрази 2-заміщених хінолін-4-карбонОВИХ кислот мають протівірусні властивості [6]. Протимікробна активність виявлена в ізопропіламіду 2-(2,4-динітрофенілгідразино)цинхонінової кислоти [7].

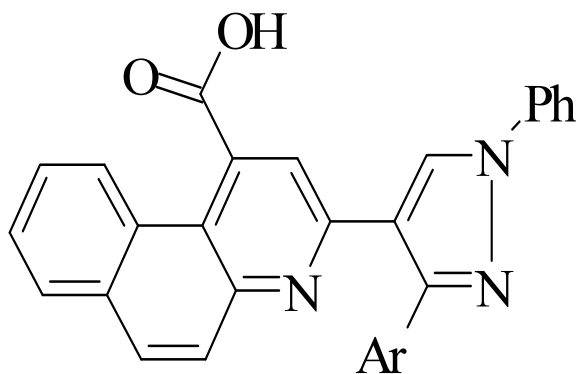
Наведені дані свідчать про те, що гетероциклічна система хіноліну є основою багатьох синтетичних лікарських засобів, у т.ч. є біологічно активні речовини і серед похідних хінолін-4-карбонОВОЇ кислоти. Незважаючи на досить широке використання похідних 4-хінолінкарбонОВИХ кислот, потенціал їх дослідження ще далеко не вичерпаний. Наприклад, маловивченими є похідні 2-(1-феніл-3-арил-1Н-піразол-4-іл)бензо[В]хінолін-4-карбонОВОЇ кислоти.

Мета дослідження

Вивчити *in vitro* антимікробні властивості нових похідних 2-(1-феніл-3-арил-1Н-піразол-4-іл)бензо[В]хінолін-4-карбонОВОЇ кислоти з метою пошуку нових ефективних антибактеріальних та протигрибкових засобів.

Матеріал та методи

Для дослідження було відібрано 35 похідних 2-(1-феніл-3-арил-1H-піразол-4-іл)бензо[b]хінолін-4-карбонової кислоти, загальної формули



Склад і будова синтезованих кислот підтвержені результатами елементного аналізу, а також вимірів хроматомас, ІЧ- та ЯМР 1H спектрів. ІЧ-спектри сполук у таблетках KBr записані на прикладі UR-20. Спектри ЯМР 1H в DMSO-d6 виміряні на прикладі Bruker Avance DRX-500 (500.13 МГц), внутрішній стандарт - TMS. Хроматомас-спектри одержані на приладі PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ.

3-[(3-Арил)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]бензо[f]хінолін-1-карбонової кислоти, наприклад, отримували наступним чином. Суміш 0.0011 моль альдегіду, 0.16 г (0.0011 моль) β-нафтиламіну та 0.1 г (0.0011 моль) піровиноградної кислоти в 5 мл метанолу кип'ятили впродовж 3 год. Утворений осад відфільтрували, промивали 5 мл метанолу та сушили на повітрі.

Для вивчення антимікробних властивостей досліджуваних сполук використовували загальноприйняту методику дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі (а саме за допомогою мікрометоду з використанням одноразових полістиролових планшет) з визначенням мінімальних бактеріостатичних чи фунгістатичних (МБсК, МФсК) і мінімальних бактерицидних чи фунгіцидних (МБцК, МФцК) концентрацій досліджуваних сполук [8]. Як тест-об'єкти для зазначених експрес досліджень використані музейні штами грампозитивних бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923), грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885-653), як рідке живильне середовище: для бактерій - м'ясо-пептонний бульйон (МПБ), для грибів - бульйон Сабуро. У 96-лункові плоскодонні планшети вносили 24-годинну суспензію культури мікроорганізмів (з розрахунку 105 КУО/мл для бактерій та 104 КУО/мл для грибів).

Матричний розчин досліджуваної сполуки, концентрація якої дорівнювала 2000 мкг/мл, вносили в першу лунку, послідовно отримували розведення в лунках від 1000 мкг/мл до 7,8 мкг/мл. Після цього планшети поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37о С, інкубували 24 год (для грибів - відповідно 30о С, 48 год). Усі досліди супроводжувалися відповідними контролюми: контролем середовища на стерильність, контролем зростання культури в середовищі без препарату. Досліди проводилися тричі з кожною концентрацією сполуки і досліджуваною культурою мікроорганізмів з метою отримання достовірних результатів.

Бактеріостатичну (фунгістатичну) концентрацію визначали за найменшою концентрацією досліджуваної речовини, у присутності якої не спостерігали росту культури. Бактерицидну (фунгіцидну) концентрацію дослідних речовин встановлювали за результатами висіву вмісту лунок планшетки з розведеннями на відповідні щільні поживні середовища.

Обговорення результатів дослідження

У ході проведених *in vitro* експериментів було встановлено, що переважна більшість (82,86 %) досліджених сполук виявляють протимікробну активність. Результати дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності синтезованих сполук наведені в таблиці.

Як видно з даних, наведених у табл., мінімальна бактеріостатична концентрація переважної більшості похідних 2-(1-феніл-3-арил-1H-піразол-4-іл)бензо[b]хінолін-4 карбонової кислоти знаходяться в межах 250 - 1000 мкг/мл. Вказані концентрації досліджені сполуки проявляли як стосовно грампозитивного *S. aureus* ATCC 25923, так і грамнегативної *E. coli* ATCC 25922.

Проведений нами аналіз залежності антимікробної активності похідних 2-(1-феніл-3-арил-1H-піразол-4-іл)бензо[b]хінолін-4 карбонової кислоти від їх хімічної будови виявив наступне. Природа замісника арильного фрагменту в положенні 3 піразолу впливає на активність досліджуваних сполук. Встановлено, що присутність галогену в ароматичному кільці в положенні 3 піразолу значно посилює протимікробну активність (250-500 мкг/мл) стосовно *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*. Найкращу протимікробну активність (250 мкг/мл) всіх досліджуваних бактерій та грибів демонструє сполука 3-[(3-(4-хлорофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]бензо[f]хінолін-1-карбонова кислота.

Звертає на себе увагу те, що введення в структуру молекули досліджуваних кислот гета-

Таблиця

Антимікробна активність похідних 2-(1-феніл-3-арил-1Н-піразол-4-іл)бензо[b]хінолін-4-карбонової кислоти (мкг/мл)

№ спо-лу-ки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653		№ спо-лу-ки	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК		МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
1П	1000	1000	250	1000	250	1000	19П	250	500	250	1000	250	1000
2П	1000	1000	500	1000	250	1000	20П	250	1000	250	500	500	1000
3П	500	1000	500	1000	250	1000	21П	250	500	250	1000	250	1000
4П	1000	1000	250	500	250	500	22П	500	1000	500	1000	250	1000
5П	250	1000	250	1000	125	1000	23П	500	1000	250	1000	125	1000
6П	500	1000	500	1000	250	1000	24П	500	1000	500	1000	250	1000
7П	250	1000	250	1000	250	1000	25П	500	1000	500	1000	500	1000
8П	250	1000	250	500	250	1000	26П	>1000	>1000	500	1000	500	1000
9П	250	1000	250	1000	500	1000	27П	>1000	>1000	500	1000	500	1000
10П	250	1000	250	1000	250	1000	28П	>1000	>1000	1000	1000	500	1000
11П	250	1000	250	1000	250	1000	29П	>1000	>1000	1000	1000	500	1000
12П	500	1000	250	1000	250	1000	30П	>1000	>1000	1000	1000	250	500
13П	500	>1000	250	1000	500	1000	31П	500	1000	500	1000	250	500
14П	500	>1000	250	1000	250	1000	32П	>1000	>1000	500	1000	500	1000
15П	500	500	250	500	250	1000	33П	500	1000	1000	>1000	>1000	>1000
16П	250	250	250	500	250	1000	34П	500	1000	>1000	>1000	500	1000
17П	250	500	250	500	250	1000	35П	500	1000	>1000	>1000	500	1000
18П	250	250	250	1000	250	1000							

Примітки: МБсК - мінімальна бактеріостатична концентрація
 МБцК - мінімальна бактерицидна концентрація
 МФсК - мінімальна фунгістатична концентрація
 МФцК - мінімальна фунгіцидна концентрація

рильного фрагменту в положенні 3 піразольного ядра не приводить до очікуваного посилення антимікробної активності.

Висновок

Виявлена нами антимікробна активність нових похідних 2-(1-феніл-3-арил-1Н-піразол-4-іл)бензо[b]хінолін-4-карбонової кислоти дозволяє рекомендувати продовження пошуку протимікробних засобів серед похідних хінолін-4-карбонової кислоти, у тому числі і завдяки цілеспрямованому синтезу нових сполук з прогнозованими протимікробними властивостями та розширенню спектру досліджуваних штамів патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів.

Перспективи подальших досліджень

Доцільним є дослідження противірусних властивостей нових похідних хінолін-4-карбонової кислоти.

Література. 1. Дубровин А.Н., Михалев А.И., Ухов С.В., Гольдштейн А.Г., Яковлев И.Б., Вихарев Ю.Б. Синтез и биологическая активность изопропиламидов 2-гетариламинохинолин-4-карбоновых кислот // *Фундаментальные исследования*. - 2014. - № 3. - С. 133-137. 2. Татаринцов Д.А., Осипова В.И., Богданов А.В., Криволапов Д.Б., Волошина А.Д., Миронов В.Ф. Синтез новых 2-[2-(диалкил(диарил)фосфорил)-2-метилпропил]хинолин-4-карбоновых кислот // *Химия гетероциклических соединений*. - 2015. - 51(8). - С. 717-722. 3. Кондрашова Н.Н. Синтез и превращения 2-(4-аминофенил)хинолин-4-карбоновых кислот : Дис. ... канд. хим. наук : 02.00.03 : Москва, 2003. - 132 с. 4. Скробала В., Матійчук В. Синтез та протипухлинна активність 2-[2-(5-арил-2-фурил)вініл]хінолін-4-карбоновых кислот // *Вісник Львівського університету. Серія хімічна*. - 2013. - Випуск 54. - Ч. 2. - С. 274-277. 5. Дубровин А.Н., Михалев А.И., Ухов С.В., Данилов Ю.Л.,

Вахрин М.И., Тихонова Н.Е. Синтез и свойства 2-метил- и 2-стирилхинолин-4-карбоновых кислот // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 6-3. - С. 641-645. 6. Дубровин А.Н., Михалев А.И., Ухов С.В., Коньшина Т.М., Новикова В.В., Махмудов Р.Р. Синтез, свойства и биологическая активность илиденовых производных гидразида 2-оксо-1,2-дигидрохинолин-4-карбоновой кислоты // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2014. - N 4.-С.15-20. 7. Патент № 2364590 (РФ). Изопропиламид 2-(p-2,4-динитрофенилгидразино)цинхониновой кислоты, проявляющий противомикробную активность / Новиков М.В., Михалев А.И., Новикова В.В., Сыропятов Б.Я., Данилова Н.В., Вахрин М.И. 8. Методичні вказівки 9.9.5-143-2007 "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". - К: МОЗ України, 2007. - 63 с.

ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКА АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(1-ФЕНИЛ-3-АРИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)БЕНЗО[В]ХИНОЛИН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

О.И. Гаврилюк, Н.В. Панасенко, С.Е. Дейнека

Резюме. С целью поиска новых эффективных антибактериальных и противогрибковых средств изучено in vitro антимикробные свойства 35 новых производных 2-(1-фенил-3-арил-1Н-пиразол-4-ил)бензо[в]хинолин-4-карбоновой кислоты. Обнаруженная антимикробная активность указанных соединений позволяет рекомендовать продолжение поиска противомикробных средств среди производных хинолин-4-карбоновой кислоты, в том числе и благодаря целенаправленному синтезу новых соединений с прогнозируемыми противомикробными свойствами и

расширению спектра исследуемых штаммов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: производные хинолин-4-карбоновой кислоты, антимикробные свойства, антибактериальная активность, противогрибковое действие.

EXPRESS EVALUATION OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF NEW DERIVATIVES 2-(1-PHENYL-3-ARYL-1H-PYRAZOLE-4-YL)BENZO[B] QUINOLINE-4-CARBOXYLIC ACID

O.I.Gavryliuk, N.V.Panasenko, S.Ye.Dejneka

Abstract. In order to find new effective antibacterial and antifungal agents studied in vitro antimicrobial properties 35 new derivatives 2-(1-phenyl-3-aryl-1H-pyrazole-4-yl)benzo[b] quinoline-4-carboxylic acid. The observed antimicrobial activity of these compounds can recommend continuing search of antimicrobial agents derived quinoline-4-carboxylic acid, including through targeted synthesis of new compounds with predicted antimicrobial properties and expand the range studied strains of pathogenic and opportunistic microorganisms.

Key words: derivatives of quinoline-4-carboxylic acid antimicrobial properties, antibacterial activity, antifungal action.

Higher education institution of Ukraine "Bukovina State Medical University", c. Chernivtsi

Clin. and experim. pathol.- 2016.- Vol.15, №1 (55).-P.32-35.

Надійшла до редакції 18.02.2016

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© О.И. Гаврилюк, Н.В. Панасенко, С.Е. Дейнека, 2016