

ЗАЛЕЖНІСТЬ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ АРИЛАЛІФАТИЧНИХ АМІНОСПИРТІВ ВІД ЇХНЬОЇ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ

Ключові слова: арилаліфатичні аміноспирти, антимікробна активність

Проблема резистентності патогенних мікроорганізмів до сучасних хіміотерапевтичних засобів не втрачає своєї актуальності, незважаючи на зусилля щодо впровадження раціональної антибіотикотерапії, вдосконалення методів діагностики та лікування інфекційних захворювань [1]. Пошук та створення нових ефективних засобів з антимікробною активністю здійснюють як серед відомих класів антибіотиків та антимікотиків, так і серед речовин, які раніше не застосовували з такою метою [2].

Одним із нових перспективних класів сполук з антимікробними властивостями є похідні арилаліфатичних аміноспиртів [3–7]. Для подальшого цілеспрямованого пошуку перспективних сполук цього ряду доцільно проведення аналізу закономірностей «хімічна структура–антимікробна активність», що і було метою цієї роботи.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконували для похідних арил(алкіл)аліфатичних аміноспиртів формули



де R_1 – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феніл, 4-(1-адамантил)феніл, 4-фенілфеніл, 2,4-дитретбутилфеніл або 1-адамантил;

R_2, R_3 – алкіл, діалкіл, циклоалкіл (табл. 1);

та їх четвертинних солей формули



де R_1 – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феніл, 4-(1-адамантил)феніл, 4-фенілфеніл або 2,4-дитретбутилфеніл;

R_2, R_3 – алкіл, діалкіл, циклоалкіл, 2-метилбензімідазол;

R_4 – метил, аліл, 4-нітробензил, 4-метоксибензил (табл. 2).

Антимікробну активність сполук відносно тест-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Candida albicans* ATCC 10231 досліджували методом серійних розведень у рідких поживних середовищах та оцінювали за показником мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) [8, 9]. Первинний аналіз впливу замісників на вияв антимікробної активності здійснювали емпіричним методом.

Характеристики молекулярної структури (площу, об'єм, коефіцієнт ліпофільності (logP) та дипольний момент) сполук розраховували із використанням програми «Nuperschem 8.0.8» [10]. Встановлення кількісних залежностей між вираженістю антимікробної дії та зазначеними характеристиками здійснювали за допомогою кореляційно-регресійного аналізу з використанням критерію Спірмена. Статистичну обробку виконували засобами програми «StatSoft Statistica 6.0» [11].

Антимікробна активність похідних арил(алкіл)аліфатичних аміноспиртів

Шифр сполуки	Замісники			МПК, мкг/мл				
	R ₁	R ₂	R ₃	S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	C. albicans	
КВМ-119	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂)CH ₂ -C ₆ H ₄			12,5	> 20,0	> 20,0	3,1	
ЮК-40	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄	H	C ₃ H ₉ (циклопентил)	5,0	> 10,0	> 10,0	2,5	
ЮК-158	1-Ad			50,0	50,0	> 50,0	50,0	
КВМ-127	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄			> 50,0	> 50,0	> 50,0	> 50,0	
КВМ-167	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂)CH ₂ -C ₆ H ₄	H	C ₆ H ₁₁ (циклогексил)	5,0	30,0	> 20,0	3,1	
КВМ-159	1-Ad			> 50,0	50,0	> 50,0	25,0	
КВМ-128	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄			> 50,0	> 50,0	> 50,0	> 50,0	
КВМ-191	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂)CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃	C ₆ H ₁₁ (циклогексил)	5,0	15,6	> 20,0	10,0	
ЮК-18	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄			5,0	20,0	> 50,0	5,0	
КВМ-95	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂)CH ₂ -C ₆ H ₄			10,0	> 20,0	> 20,0	3,1	
ЮК-42	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄			2,5	5,0	> 50,0	0,3	
КВМ-166	1-Ad			25,0	50,0	> 50,0	12,5	
ЮК-76	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄			> 50,0	> 50,0	> 50,0	12,5	
КВМ-248	2,4-[(CH ₃) ₃ -C]-C ₆ H ₃			10,0	> 20,0	> 20,0	> 20,0	
КВМ-175	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂)CH ₂ -C ₆ H ₄			7,5	> 20,0	> 20,0	7,5	
ЮК-36	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄			5,0	> 20,0	> 20,0	5,0	
КВМ-177	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂)CH ₂ -C ₆ H ₄			4,0	> 20,0	> 20,0	7,5	
КВМ-255	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂)CH ₂ -C ₆ H ₄			2,5	> 20,0	> 20,0	5,0	
КВМ-256	2,4-[(CH ₃) ₃ -C]-C ₆ H ₃			7,5	> 20,0	> 20,0	> 20,0	
КВМ-113	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂)CH ₂ -C ₆ H ₄			10,0	> 20,0	> 20,0	3,1	
КВМ-157	1-Ad			> 50	> 50	> 50	25,0	
КВМ-250	2,4-[(CH ₃) ₃ -C]-C ₆ H ₃			10,0	> 20,0	> 20,0	> 20,0	

Примітки: 4-(CH₃)₃-C-CH₂-C-(CH₂)CH₂-C₆H₄ – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенільний радикал;

4-(1-Ad)-C₆H₄ – 4-(1-адамантил)фенільний радикал;

1-Ad – 1-адамантильний радикал;

2,4-[(CH₃)₃-C]-C₆H₃ – 2,4-дитретбутилфенільний радикал;

4-C₆H₅-C₆H₄ – 4-феніл-фенільний радикал.

Результати дослідження та обговорення

Застосування логіко-емпіричного методу на першому етапі дослідження дало змогу встановити значний вплив структури амінного фрагмента на вияв антимікробної активності; критерієм відбору слугувала здатність сполук інгібувати розмноження як бактерій, так і грибів (полівалентна дія). Як показник антимікробної активності використовували встановлені значення МІК.

Дослідження антибактеріальної та антифунгальної активності похідних 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-аміно-2-пропанолу свідчать, що зі 17 синтезованих сполук 8 (КВМ-95, -113, -119, -167, -175, -177, -191, -255) інгібують ріст та розмноження як бактерій, так і грибів. Широкий спектр антимікробної активності виявили сполуки, у яких як аміногрупи були такі фрагменти: циклопентиламін (КВМ-119), циклогексиламін (КВМ-167), N-метилциклогексиламін (КВМ-191), піролідин (КВМ-95), 4-метилпіперидин (КВМ-175), 3-метилпіперидин (КВМ-177), 2,2,6,6-тетраметилпіперидин (КВМ-255) та гексаметиленамін (КВМ-113).

Для виявлення впливу алкіларил(адамантил)окси-групи на активність сполук були досліджені 4-(1-адамантил)фенокси-, 4-феніл-фенокси-, 2,4-дитретбутилфенокси- та 1-адамантокси-амінопропанолу, що містили вищезазначені амінні фрагменти. Визначення їхньої антимікробної дії та наступний порівняльний аналіз даних дав змогу встановити деякі закономірності вияву полівалентної дії (табл. 1). Так, присутність в структурі молекули 4-(1-адамантил)фенокси- або 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-радикалу забезпечує сполукам КВМ-95, -113, -119, -167, -175, -177, -255, ЮК-18, -36, -40, -42 широкий спектр дії, активність відносно бактерій та грибів. Заміна цих фрагментів на 2,4-дитретбутилфенокси-групу (КВМ-248, -250, -256) призводить до втрати антифунгальних властивостей. Встановлено, що сполуки, які містять як алкіларил(адамантил)окси-групи 1-адамантильний (КВМ-159, -166, ЮК-158) або 4-феніл-фенільний радикал (КВМ-127, -128, ЮК-76), також не виявляють полівалентних властивостей. Зазначені сполуки не пригнічують ріст бактерій, а антифунгальна дія відсутня або значно знижується.

Таким чином, проведений аналіз залежності «хімічна структура–антимікробна активність» свідчить про доцільність пошуку сполук із полівалентною дією серед похідних арилаліфатичних аміноспиртів, які містять у своїй структурі 4-(1-адамантил)фенокси- або 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-радикал.

В скринінгових експериментах антимікробної дії четвертинних солей 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-(N-алкіламіно)-2-пропанолу встановлено, що із 25 синтезованих сполук антимікробні властивості виявляють 23, полівалентну дію – 16 сполук: КВМ-88, -96, -176, -192, -193, -194, -204, -213, -218, -225, -227, -228, -230, -261, -262, -263.

Дослідженнями встановлено, що широкий спектр антимікробної дії виявили сполуки, які мали такі фрагменти: N-алілдиметиламін (КВМ-218); N-метил, N-метилциклогексиламін (КВМ-193); N-(4-нітробензил)диметиламін (КВМ-261); N-(4-метоксибензил)диметиламін (КВМ-262); N-бензил, N-метилциклогексиламін (КВМ-192); N-метилпіролідин (КВМ-96); N-алілпіролідин (КВМ-225); N-метил, 4-метилпіперидин (КВМ-176); N-бензил, 4(3)-метилпіперидин (КВМ-204, КВМ-213); N-метил, 2,6-диметилморфолін (КВМ-88); N-аліл, 2,6-диметилморфолін (КВМ-227); N-бензилгексаметиленамін (КВМ-194); N-(4-метоксибензил)гексаметиленамін (КВМ-263); 3-N-метил-2-метилбензimidазол (КВМ-230) та N-аліл, N-метилциклогексиламін (КВМ-228). Антимікробну активність четвертинних солей арил(алкіл)аліфатичних аміноспиртів, які містили аміногрупу такого складу, проте відрізнялись алкіларил(адамантил)окси-радикалом, наведено у табл. 2.

Антимікробна активність четвертинних солей арил(алкіл)аліфатичних аміноспиртів

Шифр сполуки	Замісники					МК, мкг/мл				
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		S. aureus	E. coli	P. aeruginosa	C. albicans	
1	2	3	4	5		6	7	8	9	
КВМ-218	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -CH=CH ₂		3,9	15,0	> 20,0	0,9	
КВМ-231	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄					2,5	12,5	> 50,0	> 20,0	
КВМ-193	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₁ (циклогексил)		1,25	7,5	> 12,5	0,9	
ЮК-21	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄					2,5	12,5	> 50,0	> 20,0	
КВМ-261	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₂ - (C ₆ H ₄)-4-NO ₂		1,25	> 20,0	> 20,0	0,6	
КВМ-264	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄					0,6	> 20,0	> 20,0	3,75	
КВМ-266	2,4-[(CH ₃) ₃ -C]-C ₆ H ₃ -					5,0	> 20,0	> 20,0	7,5	
КВМ-262	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -(C ₆ H ₄)-4-OCH ₃		1,25	> 20,0	> 20,0	0,6	
КВМ-265	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄					1,25	> 20,0	> 20,0	2,5	
КВМ-267	2,4-[(CH ₃) ₃ -C]-C ₆ H ₃ -					5,0	> 20,0	> 20,0	7,5	
КВМ-192	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃		CH ₂ -C ₆ H ₅		2,5	30,0	> 50,0	0,9	
ЮК-23	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄					0,6	10	> 50,0	0,6	
КВМ-251	2,4-[(CH ₃) ₃ -C]-C ₆ H ₃					2,5	> 20,0	> 20,0	20,0	
КВМ-96	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃		R ₃ =R ₄ =(CH ₂) ₄		6,0	> 20,0	> 20,0	2,5	
ЮК-48	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄					5,0	5,0	20,0	2,5	
КВМ-219	2,4-[(CH ₃) ₃ -C]-C ₆ H ₃					10,0	> 20,0	> 20,0	15,0	
ЮК-99	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄					> 50,0	> 50,0	> 50,0	10,0	
КВМ-225	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₂ -CH=CH ₂		R ₃ =R ₄ =(CH ₂) ₄		2,5	> 20,0	> 20,0	6,25	
КВМ-176	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃		R ₃ =R ₄ = [(CH ₂) ₂ -CHCH ₃ -(CH ₂) ₂]		2,5	7,5	12,5	0,3	
ЮК-37	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄					1,25	2,5	50	1,25	
КВМ-240	2,4-[(CH ₃) ₃ -C]-C ₆ H ₃					5,0	> 20,0	> 20,0	> 20,0	
КВМ-204	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₂) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₂ -C ₆ H ₅		R ₃ =R ₄ = [(CH ₂) ₂ -CHCH ₃ -(CH ₂) ₂]		2,5	15,0	15,0	0,3	
КВМ-217	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄					10,0	> 20,0	> 20,0	5,0	

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
КВМ-242	2,4-[(CH ₃) ₃ -C]-C ₆ H ₃				1,25	> 20,0	> 20,0	7,5
КВМ-213	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₃) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄			R ₃ =R ₄ = [(CH ₂) ₄ -CHCH ₃ -CH ₂]	3,75	15,0	> 20,0	2,5
КВМ-88	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₃) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃		R ₃ =R ₄ =CH ₂ -CHCH ₃ -O- CHCH ₃ -CH ₂	10,0	> 20,0	> 20,0	2,5
ЮК-74	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄				5,0	20,0	50,0	0,6
КВМ-227	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₃) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₂ -CH=CH ₂		R ₃ =R ₄ = [CH ₂ -CHCH ₃ -O- CHCH ₃ -CH ₂]	6,25	> 20,0	> 20,0	12,5
КВМ-194	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₃) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₂ -C ₆ H ₅		R ₃ =R ₄ = (CH ₂) ₆	1,25	15,0	30,0	1,0
КВМ-239	4-(1-Ad)-C ₆ H ₄				20	> 20,0	> 20,0	5,0
КВМ-263	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₃) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₂ C ₆ H ₄ 3- OCH ₃		R ₃ =R ₄ =(CH ₂) ₆	2,5	> 20,0	> 20,0	0,6
КВМ-230	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₃) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	1-N-метил-2-метил бензімідазол			0,63	> 20,0	> 20,0	7,5
КВМ-228	4-(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -C-(CH ₃) ₂ CH ₂ -C ₆ H ₄	CH ₂ -CH=CH ₂	CH ₃	C ₆ H ₁₁ (циклогексил)	3,75	> 20,0	> 20,0	5,0

Примітки: 4-(CH₃)₃-C-CH₂-C-(CH₃)₂CH₂-C₆H₄ – 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенільний радикал;

4-(1-Ad)-C₆H₄ – 4-(1-адамантил)фенільний радикал;

1-Ad – 1-адамантильний радикал;

2,4-[(CH₃)₃-C]-C₆H₃ – 2,4-дитретбутилфенільний радикал;

4-C₆H₅-C₆H₄ – 4-феніл-фенільний радикал.

У результаті порівняльних досліджень виявлено закономірності, аналогічні до таких для попередньої групи: присутність у структурі молекули 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенільного радикалу призводить до появи полівалентної дії, у разі заміни цього фрагмента на 2,4-дитретбутилфенільний (КВМ-219, -240, -242, -251, 266, -267) або 4-феніл-фенільний (ЮК-99) радикали значно знижується або нівелюється антифунгальна активність. За наявності в структурі молекули 4-(1-адамантил)фенільного замісника (КВМ-217, -231, -239, -264, -265, ЮК-21, -23, -37, -48, -74) полівалентні властивості зберігаються у більшості випадків.

На другому етапі було досліджено деякі параметри молекулярної структури 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-аміно-2-пропанолів та їх четвертинних солей за допомогою квантово-хімічних розрахунків *in silico*: визначення площі поверхні та об'єму молекули (оцінка лінійних розмірів молекул), logP та дипольного моменту (оцінка ліпофільності та заряду). Ці характеристики можуть впливати на ефлюкс сполук, їхню здатність проникати у мікробну клітину, зв'язуватися з певними структурами клітинної оболонки і, таким чином, – на наявність та вираженість антимікробної дії [12–14].

Отримані дані наведено у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Параметри молекулярної структури похідних арил(алкіл)аліфатичних аміноспиртів

Шифр сполук	Площа поверхні молекули, Å ²	Об'єм молекули, Å ³	logP	Дипольний момент, Д
<i>4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-аміно-2-пропанолі</i>				
КВМ-87	702,38	1220,6	5,07	0,59
КВМ-95	626,62	1089,59	4,91	1,12
КВМ-113	689,95	1192,76	5,7	0,93
КВМ-114	607,42	1042,45	4,58	0,86
КВМ-119	676,68	1165,33	5,41	1,01
КВМ-122	685,34	1186,92	4,39	0,9
КВМ-123	649,39	1123,4	4,24	1,03
КВМ-124	808,09	1402,74	6,16	1,15
КВМ-126	767,6	1346,9	6,68	4,5
КВМ-134	652,27	1139,84	5,31	0,88
КВМ-167	701,33	1207,87	5,81	0,94
КВМ-175	672,8	1183,92	5,64	0,87
КВМ-177	665,34	1177,57	5,71	1,24
КВМ-187	646,3	1092,58	4,96	1,09
КВМ-191	698,54	1232,67	6,17	0,85
КВМ-226	686,02	1155,48	4,77	1,06
КВМ-255	716,03	1289,37	6,29	0,89
<i>Четвертинні солі 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-(N-алкіламіно)-2-пропанолів</i>				
КВМ-25	782,65	1421,21	6,18	1,63
КВМ-26	721,39	1292,93	5,76	0,87
КВМ-27	720,07	1272,18	4,7	1,38
КВМ-88	770,31	1372,15	5,53	0,92
КВМ-96	710,09	1253,5	5,37	1,26
КВМ-111	740,59	1328,82	6,16	0,90

Шифр сполук	Площа поверхні молекули, Å ²	Об'єм молекули, Å ³	logP	Дипольний момент, Д
<i>Четвертинні солі 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси-3-(N-алкіламіно)-2-пропанолів</i>				
КВМ-112	768,94	1381,02	6,5	0,91
КВМ-115	680,44	1198,57	5,04	0,92
КВМ-120	775,21	1369,91	6,52	1,16
КВМ-121	793,23	1423,19	6,85	1,2
КВМ-176	753,63	1343,13	6,1	0,9
КВМ-192	839,67	1541,41	8,75	1,10
КВМ-193	757,95	1379,14	6,63	0,88
КВМ-194	805,27	1483,55	7,64	0,84
КВМ-204	800,87	1481,52	7,57	0,82
КВМ-213	814,65	1500,6	7,64	0,81
КВМ-218	736,88	1287,29	5,78	1,12
КВМ-225	766,89	1349,45	6,11	0,78
КВМ-227	814,73	1453,69	6,27	1,2
КВМ-228	791,58	1447,75	7,37	1,13
КВМ-229	863,45	1551,56	8,7	5,06
КВМ-230	766,35	1380,13	7,22	4,32
КВМ-261	808,13	1426,88	6,47	1,61
КВМ-262	815,42	1443,23	6,27	1,02
КВМ-263	878,7	1581,54	7,39	0,66

Для виявлення залежності ступеня активності сполук відносно окремих тест-штамів від розрахованих характеристик молекулярної структури було проведено кореляційно-регресійний аналіз, отримані дані щодо коефіцієнта кореляції (r_{xy}) оцінювали за шкалою Чеддока: $0,1 < r_{xy} < 0,3$ – слабка кореляція; $0,3 < r_{xy} < 0,5$ – помірна; $0,5 < r_{xy} < 0,7$ – виражена; $0,7 < r_{xy} < 0,9$ – висока; $0,9 < r_{xy} < 1,0$ – дуже висока.

Встановлено (табл. 4), що для досліджуваних сполук спостерігається виражена зворотна кореляція між активністю відносно *S. aureus* та площею, об'ємом молекул, ступенем їхньої ліпофільності ($0,5 < |r_{xy}| < 0,7$). Такі параметри також помірно корелюють з активністю відносно *P. aeruginosa* та *C. albicans* ($0,3 < |r_{xy}| < 0,5$).

Ступінь вияву інгібувального ефекту практично не залежить від дипольного моменту похідних арилаліфатичних аміноспиртів, помірна пряма кореляція виявлена лише для інгібувальної дії відносно *E. coli* ($0,3 < |r_{xy}| < 0,5$).

Таблиця 4

Значення коефіцієнтів кореляції Спірмена (r_{xy}) між антимікробною активністю сполук та параметрами молекулярної структури

Антимікробна активність сполук відносно тест-штамів	Параметри молекулярної структури			
	Площа молекули, Å ²	Об'єм молекули, Å ³	logP	Дипольний момент, Д
<i>S. aureus</i>	-0,530 *	-0,578 *	-0,663 *	-0,001
<i>E. coli</i>	-0,05	-0,078	-0,21	0,424 *
<i>P. aeruginosa</i>	-0,477 *	-0,49 *	-0,476 *	0,296
<i>C. albicans</i>	-0,32 *	-0,352 *	-0,331 *	0,286

Примітка. * – $P \leq 0,05$.

Таким чином, результати аналізу «хімічна структура–антимікробна активність» свідчать про значний вплив арил(алкіл)окси-радикалу та складу аміногрупи на здатність похідних арилаліфатичних аміноспиртів інгібувати ріст та розмноження мікроорганізмів.

Виявлено, що на вираженість антибактеріальної та антифунгальної дії суттєво впливають такі параметри, як площа та об'єм молекул, а також ступінь ліпофільності речовин, при чому встановлені залежності є зворотними: тобто у разі зменшення розмірів молекул та їхньої ліпофільності антимікробна активність зростає.

В и с н о в к и

1. Встановлено, що наявність полівалентної дії (антибактеріальної та антифунгальної активності) у похідних арилаліфатичних аміноспиртів залежить від структури амінного фрагмента та складу арил(алкіл)окси-групи (4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенільна, 1-адамантильна, 4-(1-адамантил)фенільна, 4-феніл-фенільна або 2,4-дитретбутилфенільна).

2. Кореляційно-регресійний аналіз свідчить, що на вираженість антибактеріального та антифунгального ефекту впливають такі параметри молекулярної структури, як площа поверхні та об'єм молекул, а також їхня ліпофільність; встановлені залежності є зворотними. Найбільш вираженою є кореляція між вказаними параметрами та антистафілоковою активністю.

3. Найбільш перспективним для отримання сполук із широким спектром антимікробної дії є синтез, спрямований на зменшення розмірів молекул та ліпофільності похідних аміноспиртів, що містять 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенільний радикал.

Автори висловлюють глибоку подяку за надану консультативну допомогу співробітникам ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» канд. хім. наук Бобковій Л. С. та д-ру біол. наук Тишкіну С. М.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Roca I., Akova M., Baquero F. et al.* The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention // *New Microbes New Infect.* – 2015. – N 6. – P. 22–29.

2. *De Souza Mendes C. U., De Souza Antunes A. M.* Pipeline of Known Chemical Classes of Antibiotics // *Antibiotics.* – 2013. – N 2. – P. 500–534.

3. *Короткий Ю. В., Врынчану Н. А., Максимов Ю. Н., Лозинский М. О.* Синтез, антимікробная активність 1-(4-(1-адамантил)фенокси)-3-амино-2-пропанола // *Хим.-фармац. журн.* – 2009. – Т. 43, № 6. – С. 10–13.

4. *Короткий Ю. В., Врынчану Н. А., Максимов Ю. Н., Лозинский М. О.* Синтез, антимікробная и противогрибковая активність четвертичных солей адамантансодержащих алкоксидиалкиламинопропанолов // Там же. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 21–23.

5. Патент на винахід № 104048. 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-бензил-4-метилпіперидиній)-2-пропанола хлорид / *Короткий Ю. В., Врынчану Н. О., Дудікова Д. М., Міщенко О. В., Смертенко О. А.* – Заявл. 19. 03. 2012; Опубл. 25. 12. 2013, Бюл. № 24.

6. Патент на винахід № 104910. 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенокси]-3-(N-триметил аміно)-2-пропанола йодид / *Короткий Ю. В., Врынчану Н. О., Врынчану Н. В., Смертенко О. А.* – Заявл. 25. 10. 2013; Опубл. 25. 03. 2014, Бюл. № 5.

7. *Короткий Ю. В., Врынчану Н. О., Дронова М. Л. та ін.* Синтез, антибактеріальна та протигрибкова активність четвертинних солей 1-[4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенокси]-3-діалкіламіно-2-пропанола // *Фармац. журн.* – 2015. – № 1. – С. 56–61.

8. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Метод. указания МУК 4.2.1890-04 // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотерап.* – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–359.

9. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». Вид. 1, доп. 4. – Харків: РІРЕГ, 2011. – 539 с.

10. *Соловьев М. Е., Соловьев М. М.* Компьютерная химия. – М.: Солон-Пресс, 2005. – 536 с.

11. *Халафян А. А.* Statistica 6. Статистический анализ данных. – М.: Бинном-Пресс, 2007. – 512 с.

12. Podunavac-Kuzmanović S. O., Cvetković D. D., Jevrić L. R., Uzelac N. J. Quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of a series of benzimidazole derivatives as inhibitors of *Saccharomyces cerevisiae* // Acta Chim. Slov. – 2013. – V. 60, N 1. – P. 26–33.

13. Sarkar A., Anderson K. C., Kellogg G. E. Computational Analysis of structure-based interactions and ligand properties can predict efflux effects on antibiotics // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – N 52. – P. 98–110.

14. Bala S., Sharma N., Kajal A., Kamboj S. Design, Synthesis, Characterization, and Computational Studies on Benzamide Substituted Mannich Bases as Novel, Potential Antibacterial Agents // Scientific World J. – 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/732141/>

Надійшла до редакції 12. 08. 2015.

М. Л. Дронова¹, З. С. Суворова¹, Ю. В. Короткий²

¹ГТУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України», г. Київ

²Інститут органічної хімії НАН України, г. Київ

ЗАВИСИМОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛАЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОСПИРТОВ ОТ ИХ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

Ключевые слова: арилалифатические аминоспирты, антимикробная активность

АННОТАЦИЯ

Производные арилалифатических аминоспиртов являются новым перспективным классом соединений для создания препаратов антибактериального и антифунгального действия. Целью представленной работы было проведение анализа «химическая структура–антимикробная активность» для дальнейшего направленного синтеза соединений этого ряда.

Антимикробную активность соединений исследовали методом серийных разведений в жидких питательных средах. Первичный анализ влияния заместителей на способность производных ингибировать рост и размножение тест-штаммов микроорганизмов был проведён эмпирическим методом. Для дальнейшего исследования были рассчитаны характеристики молекулярной структуры арилалифатических аминоспиртов (площадь поверхности, объем, коэффициент липофильности и дипольный момент) средствами программы «Nuregchem 8.0.8». Установление зависимости между выраженностью антимикробного действия относительно *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* и определенными характеристиками осуществляли с помощью корреляционно-регрессионного анализа с использованием критерия Спирмена. Статистическую обработку проводили с помощью «StatSoft Statistica 6.0», полученные данные оценивали по шкале Чеддока.

Установлено, что наличие поливалентного действия (антибактериальной и антифунгальной активности) у производных арилалифатических аминоспиртов зависит от структуры аминного фрагмента и состава арил(алкил)окси-группы (4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенильная, 1-адамантильная, 4-(1-адамантил) фенильная, 4-фенил-фенильная или 2,4-дитретбутилфенильная). Проведенный корреляционно-регрессионный анализ показал, что на выраженность антибактериального и антифунгального эффекта влияют такие параметры молекулярной структуры, как площадь поверхности и объем молекул, а также их липофильность; установленные зависимости являются обратными. Наиболее выраженная корреляция выявлена между указанными параметрами и антистафилококковой активностью. Таким образом, наиболее перспективным для получения соединений с широким спектром антимикробного действия является синтез, направленный на уменьшение размеров молекул и липофильности производных аминоспиртов, содержащих 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)фенильный радикал.

M. L. Dronova¹, Z. S. Suvorova¹, Yu. V. Korotkyi²

¹ SI «Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine», Kyiv

² Institute of Organic chemistry of NAS of Ukraine, Kyiv

RELATIONSHIP OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CHEMICAL STRUCTURE OF THE ARYL-ALIPHATIC AMINOALCOHOL DERIVATIVES

Key words: arylaliphatic aminoalcohols, antimicrobial activity

ABSTRACT

Arylaliphatic aminoalcohols appeared to be the new promising class of compounds for the development of antibacterial and antifungal agents. The aim of the presented study was to analyze the «chemical structure-antimicrobial activity» relationship for further activity-directed synthesis of compounds of this class.

The antimicrobial activity of the compounds was investigated by serial broth dilution method. Primary analysis of the effect of substituents' structure on the ability of the derivatives to inhibit the growth of test-microorganisms was carried out by empirical method. Molecular structural characteristics of arylaliphatic aminoalcohols (surface area, volume, partition coefficient logP and dipole moment) were calculated by means of «Hyperchem 8.0.8» software. Relationship between the antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* and molecular characteristics was investigated by correlation analysis using the Spearman test. Statistical processing was performed by «StatSoft Statistica 6.0», the data obtained were evaluated using Chaddock scale.

The data obtained suggest, that the presence of both antibacterial and antifungal activity in arylaliphatic aminoalcohols depends on the amino group structure and composition of aryl(alkyl)oxy-radical (4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenyl, 1-adamantyl, 4-(1-adamantyl)phenyl, 4-phenyl-phenyl or 2,4-ditret-butyl phenyl). The correlation analysis revealed an inverse relationship between the antimicrobial action and surface area, volume, and lipophilicity of compounds. The tightest correlation was found between these parameters and antistaphylococcal activity. Our results indicate the promises of the synthesis, directed to the reducing of the molecule size and lipophilicity of tetramethylbutylphenyl aminoalcohols, for further development of broad-spectrum antimicrobial agents.

Електронна адреса для листування з авторами: ml.dronova@gmail.com