

УДК 547.792'367:615.281/.282]-047/37

А. А. САФОНОВ, О. І. ПАНАСЕНКО, Є. Г. КНИШ, О. М. КАМИШНИЙ

Запорізький державний медичний університет

ПОХІДНІ 3-(АЛКІЛТІО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ (1-6), N-R-ІДЕН-3-(НОНІЛТІО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ (7-9) ТА 2-((4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)-N'-R-АЦЕТОГІДРАЗІДІВ МЕТОДОМ СЕРІЙНИХ РОЗВЕДЕНЬ. СПОЛУКИ 6 ТА 20 ПРОЯВЛЯЮТЬ ОДНАКОВУ ПРОТИГРИБКОВУ АКТИВНІСТЬ З ПРЕПАРАТОМ ПОРІВНЯННЯ ФЛУКОНАЗОЛОМ. НАЙБІЛЬШ АКТИВНОЮ СПОЛУКОЮ ЩОДО БАКТЕРІЇ *S. Aureus* СЕРЕД ДОСЛІДЖЕНИХ 3-(АЛКІЛТІО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ (1-6) Є РЕЧОВИНА 3 (МІНІМАЛЬНА ІНГІБУЮЧА КОНЦЕНТРАЦІЯ – 31,25 МКГ/МЛ). ЗАМІНА ГЕКСИЛЬНОГО РАДИКАЛУ ПРИ АТОМІ СУЛЬФУРУ НА НОНІЛЬНИЙ ТА ВВЕДЕННЯ В МОЛЕКУЛУ 3-(АЛКІЛТІО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНУ 4-МЕТОКСИБЕНЗИЛІДЕНОВОГО ЗАМІСНИКА (9) ПРИВОДИТЬ ДО ПІДВИЩЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ (МІК – 15,6 МКГ/МЛ).

Стаття містить результати дослідження антимікробної та протигрибкової дії 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (1-6), N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (7-9) та 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-ацетогідрозидів методом серійних розведень. Сполуки 6 та 20 проявляють однакову протигрибкову активність з препаратом порівняння флуконазолом. Найбільш активною сполукою щодо бактерії *S. Aureus* серед досліджених 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (1-6) є речовина 3 (мінімальна інгібуюча концентрація – 31,25 мкг/мл). Заміна гексильного радикалу при атомі сульфуру на нонільний та введення в молекулу 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну 4-метоксибензиліденового замісника (9) приводить до підвищення антимікробної дії (МІК – 15,6 мкг/мл).

Ключові слова: 1,2,4-триазол; антимікробна та протигрибкова активність; метод серійних розведень

ВСТУП

З давніх часів учені фармацевти всього світу намагались винайти антимікробні ліки. В основному це були настої або витяжки з рослинної сировини. Так, у зв'язку з нестачею антимікробних засобів величезна кількість хворих вмирала навіть після незначної операції.

Сучасна фармація має величезну кількість як рослинних, так і синтетичних антимікробних та протигрибкових препаратів, але з кожним роком з'являються все новіші штами бактерій та грибків, які вже не реагують на відомі лікарські засоби. Таким чином, пошук нових речовин з антимікробною та протигрибковою дією є актуальним і на сьогодні. Перспективною системою для дизайну нових молекул є 1,2,4-триазолове ядро. За декілька десятиліть вже знайдені сполуки, які проявляють різноманітний прояв активності [1-5] та вже зарекомендували себе як лікарські засоби.

Метою роботи було дослідження антимікробної та протигрибкової дії 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (1-6), N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (7-9) та 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-ацетогідрозидів (10-23) методом серійних розведень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Антимікробну активність 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (1-6), N-R-іден-3-

(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (7-9) та 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-ацетогідрозидів (10-23) вивчали на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету.

В якості стандартних тест-штамів використовували *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885-653. Ряд двократних серійних розведень нових синтезованих сполук готували з вихідної концентрації 1 мг/мл у бульйоні Мюллер-Хінтона в об'ємі 1 мл. Потім до кожної пробірки додавали по 0,1 мл мікробної завісі (10⁶ м.к./мл). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/фунгіцидну концентрацію (МБ_дК, МФ_цК) – за відсутністю росту на агарі після висівання з прозорих пробірок. Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид.

У якості препаратів порівняння використовували ХЛОРГЕКСИДИН-ЗДОРОВ'Я® (Україна) та ФЛУКОНАЗОЛ-ДАРНИЦЯ® (Україна).

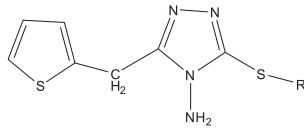
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було проведено вивчення антимікробної дії 23 нових сполук. У результаті досліджень 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (1-6), N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (7-9) та 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-іл-

© Сафонов А. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г., Камішний О. М., 2016

Таблиця 1

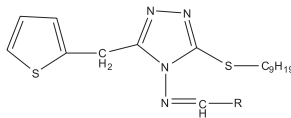
ЗАЛЕЖНІСТЬ «БУДОВА-ДІЯ» ДЛЯ 3-(АЛКІЛТІО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ



Сполука	R	Ефект
1	H-C ₃ H ₇	↔
2	H-C ₄ H ₉	↔
3	H-C ₆ H ₁₃	↑
4	H-C ₈ H ₁₇	↔
5	H-C ₉ H ₁₉	↔
6	H-C ₁₀ H ₂₁	↑

Таблиця 2

ЗАЛЕЖНІСТЬ «БУДОВА-ДІЯ» ДЛЯ N-R-ІДЕН-3-(НОНІЛТІО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ

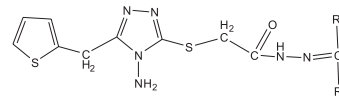


Сполука	R	Ефект
7	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	↔
8	4-Cl-C ₆ H ₄	↔
9	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	↑

метил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-ацетогідразидів (10-23) було виявлено, що сполуки 6 та 20 проявляють однакову протигрибкову активність з препаратом порівняння флуконазолом (табл. 1-4).

Таблиця 3

ЗАЛЕЖНІСТЬ «БУДОВА-ДІЯ» ДЛЯ 2-((4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)-N'-R-АЦЕТОГІДРАЗІДІВ



Сполука	R	R ₁	Ефект
10	H	2-Cl-6-F-C ₆ H ₃	↔
11	H	3-NO ₂ C ₆ H ₄	↔
12	H	2-NO ₂ C ₆ H ₄	↔
13	H	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	↔
14	H	3,5-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	↔
15	H	3-Br-4-F-C ₆ H ₃	↔
16	H	2,3-(OCH ₃) ₂ C ₆ H ₃	↔
17	H	2-Br-C ₆ H ₄	↔
18	H	4-F-C ₆ H ₄	↔
19	H	4-N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄	↔
20	H	5-NO ₂ -C ₄ H ₂ O	↑
21	H	2-OH-C ₆ H ₄	↔
22	CH ₃	4-OCH ₃ C ₆ H ₄	↔
23	CH ₃	Тіофен-2-іл	↔

Встановлені деякі закономірності «будова-дія» в залежності від радикалу, сполученого з аміно-групою при N4 атомі 1,2,4-триазолового циклу та замісника при атомі сульфуру.

Найбільш активною сполукою щодо бактерії *S. Aureus* серед досліджених 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (1-6) є речовина 3 (мінімальна інгібуюча концентрація 31,25 мкг/мл).

Заміна гексильного радикалу при атомі сульфуру на нонільний та введення в молекулу 3-(алкілтіо)-

Таблиця 4

РЕЗУЛЬТАТИ АНТИМІКРОБНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ АКТИВНОСТІ 3-(АЛКІЛТІО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ, N-R-ІДЕН-3-(НОНІЛТІО)-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-4-АМІНІВ ТА 2-((4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)-N'-R-АЦЕТОГІДРАЗІДІВ

Сполука	Результати досліджень							
	антимікробна активність						протигрибкова активність	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922		<i>S. aureus</i> ATCC 25923		<i>P. aeruginosae</i> ATCC 27853		<i>C. 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
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Хлоргексидин	-	25,0	-	18,8	-	200	-	-
Флуконазол	-	-	-	-	-	-	15,6	31,25
1	125	250	125	250	62,5	125	62,5	125
2	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125
3	125	250	31,25	62,5	62,5	125	31,25	62,5
4	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
5	125	250	62,5	125	62,5	125	31,25	62,5
6	62,5	125	62,5	125	62,5	125	15,6	31,25
7	125	250	62,5	125	62,5	125	62,5	125

Продовження табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	125	250	62,5	125	125	250	31,25	62,5
9	125	250	15,6	31,25	125	250	31,25	62,5
10	125	250	125	250	62,5	125	62,5	125
11	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
12	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
13	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
14	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
15	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
16	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
17	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5
18	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
19	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
20	125	250	-	-	62,5	125	15,6	31,25
21	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
22	125	250	125	250	125	250	31,25	62,5
23	125	250	125	250	62,5	125	31,25	62,5

5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аміну 4-метоксибензилденового замісника (9) приводить до підвищення антимікробної дії (МІК 15,6 мкг/мл).

Щодо протигрибкової активності сполук 1-23, то слід відмітити сполуки 6 і 20 (МІК 15,6 мкг/мл).

Так, спостерігається пряма залежність щодо збільшення алкільного ланцюга серед 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів (1-6). Найактивнішою сполукою є речовина з децильним радикалом сполука 6.

При дослідженні протигрибкової дії 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-ацетогідрозидів (10-23) встановлено, що вони проявляють помірну протигрибкову дію, а найактивнішою є речовина 20.

ВИСНОВКИ

1. Було проведено дослідження антимікробної та протигрибкової дії 23 нових сполук 3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів, N-R-іден-3-(нонілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амінів та 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-ацетогідрозидів.
2. У результаті проведених досліджень було встановлено, що сполуки 6 та 20 проявляють однакову протигрибкову активність з препаратом порівняння флуконазолом.

3. Встановлені деякі закономірності відносно біологічної активності та структури синтезованих сполук.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Британова Т. С. Вивчення діуретичної активності іліденопохідних галогенідів 3,5-R-4Н-аміно-г-1,2,4-триазолу / Т. С. Британова // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 1 (11). – С. 82.
2. Застосування морфолінію 2-5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо ацетату для лікування і профілактики деяких захворювань / І. В. Бушуєва // Запорозький мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 97-99.
3. Каплаушенко А. Г. Пошук речовин з антимікробною активністю серед 5-(2-,3-,4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів та їх похідних / А. Г. Каплаушенко // Запорозький мед. журн. – 2005. – № 4. – С. 31.
4. Kucheryavui Y. N. Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phenoxyethyl)-4-R1-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts / Y. N. Kucheryavui, A. G. Kaplaushenko, E. S. Pruhlo // Запорозький мед. журн. – 2014. – № 6. – С. 101-104.
5. Salionov V. O. Актопротекторная активность производных 2-(4-г-3-(тіофен-2-ил)-4Н-1,2,4-триазол-3-илтіо) ацетатных кислот / V. O. Salionov, Y. S. Pruhlo, O. I. Panasenko // Запорозький мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 23-32.

УДК 547.792'367:615.281/.282]-047/37**А. А. Сафонов, А. И. Панасенко, Е. Г. Кныш, А. М. Камышный****ПРОИЗВОДНЫЕ 4-(R-АМИНО)-5-(ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТИОЛОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ВЕЩЕСТВА**

Статья содержит результаты исследования противомикробного и противогрибкового действия 3-(алкилтио)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов (1-6), N-R-иден-3-(нонилтио)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов (7-9) и 2-((4-амино-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)-N'-R-ацетогидразидов методом серийных разведений. Соединения 6 и 20 проявляют одинаковую противогрибковую активность с препаратом сравнения флуконазолом. Наиболее активным соединением по бактерии *S. Aureus* среди исследованных 3-(алкилтио)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-аминов (1-6) является вещество 3 (МИК 31,25 мкг/мл). Замена гексильного радикала при атоме серы на ноильный и введение в молекулу 3-(алкилтио)-5-(тиофен-2-илметил)-4Н-1,2,4-триазол-4-амин 4-метоксибензилиденового заместителя (9) приводит к повышению противомикробного действия (МИК 15,6 мкг/мл).

Ключевые слова: 1,2,4-триазол; противомикробное и противогрибковое действие; метод серийных разведений

UDC547.792'367:615.281/.282]-047/37**А. А. Safonov, O. I. Panasenko, Ye. G. Knysh, O. M. Kamyshnyy****DERIVATIVE OF 4-(R-AMINO)-5-(THIOPHENE-2-YLMETHYL)-4Н-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOLES, AS A PROMISING ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL SUBSTANCE**

This article contains the results antimicrobial and antifungal activity 3-(alkylthio)-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4Н-1,2,4-triazole-4-amines (1-6), N-R-eden-3-(nonylthio)-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4Н-1,2,4-triazole-4-amines (7-9) and 2-((4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4Н-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-N'-R-acetohydra-zides are studied the results by the method of "serial dilutions". Compound 6 and 20 show the same antifungal activity with comparing fluconazole. A substance 3 (MIC of 31.25 mg/ml) is the most active compound on *S. Aureus* bacteria which was studied among 3-(alkylthio)-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4Н-1,2,4-triazoles-4-amine (1-6). Replacing of hexyl radical in atom of sulfur to nonyl and injection in the molecule 3-(alkylthio)-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4Н-1,2,4-triazoles-4-amine 4-methoxybenzyl-iden substitute (9) led to increasing antimicrobial activity (MIC 15.6 mg/ml).

Key words: 1,2,4-triazoles; antimicrobial and antifungal activity; the method of serial dilutions

Адреса для листування:

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Тел. (0612) 34-22-61. E-mail: safon077@mail.ru.

Запорізький державний медичний університет

Надійшла до редакції 16.11.2016 р.