

## ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРАЗИНА И ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИМИДИНА

Завада О.А.<sup>1</sup>, Журавель И.А.<sup>1</sup>, Казмирчук В.В.<sup>2</sup>

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.  
ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН  
Украины» г. Харьков, Украина.*

**Ключевые слова:** *имидазо[1,2-*a*]пирозин, имидазо[1,2-*a*]пиримидин, противогрибковое действие.*

**Резюме:** *Проведены скрининговые исследования по изучению противогрибкового действия производных имидазо[1,2-*a*]пирозина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина.*

**Summary:** *The studies on the screening of antifungal activity of derivatives of imidazo[1,2-*a*]pyrazine and imidazo[1,2-*a*]pyrimidine.*

### **Актуальность.**

Лечение и профилактика инфекционных заболеваний, вызванных патогенными и условно-патогенными грибами, сегодня стали одной из наиболее важных задач здравоохранения. Грибковые заболевания (микозы) относятся к старейшим патологиям, которыми страдает человечество; они широко распространены и их число неуклонно возрастает. Наиболее частая этиологическая причина тяжелых инвазивных микозов — дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Возбудители кандидоза широко распространены в окружающей среде, их относят к оппортунистическим патогенам, которые также обнаруживаются в составе нормальной микрофлоры ЖКТ человека; дисбиотические нарушения приводят к чрезмерному размножению грибов, что вызывает развитие эндогенных инфекций.

Анализ научной литературы показал, что в настоящее время в клинической практике существуют несколько групп противогрибковых препаратов [1] как природного происхождения, так и полученных синтетическим путем. Наиболее специфичными препаратами является группа синтетических антимикотиков — производных азолов (имидазолов и триазолов), преимущество которых обуславливается их непосредственным воздействием на грибковую клетку, её структуру и метаболизм. Механизм действия азолов основан на нарушении биосинтеза липидов, которые необходимы для образования клеточной мембраны, что в свою очередь подавляет процесс репликации грибов.

Однако следует отметить, что номенклатура синтетических средств противогрибковой терапии требует постоянного обновления. В связи с этим актуальным становится вопрос совершенствования нынешних лекарственных препаратов и, что более перспективно, поиска новых синтетических антимикотиков.

**Цель:** поиск потенциальных биологически активных веществ, обладающих фунгицидным и фунгистатическим действием среди производных имидазо[1,2-*a*]пирозина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина.

**Задачи:** провести скрининговые исследования по изучению противогрибкового действия производных имидазо[1,2-*a*]пиразина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина

**Материалы и методы.** Противогрибковую активность производных имидазо[1,2-*a*]пиразина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина изучали, используя общепринятый метод двукратных серийных разведений в жидкой и твердой питательной среде [2]. Вещества растворяли в ДМФА, для культивирования грибов рода *Candida* использовали среду Сабуро с микробной нагрузкой  $2 \times 10^5$  микробных единиц.

Метод основан на использовании растворов противомикробных препаратов в жидкой питательной среде в концентрациях, которые последовательно уменьшаются. Как микробиологическую модель использовали референс-штамм грибов *Candida albicans* ATCC 885-653. Как препарат сравнения был выбран *Флуконазол*.

### **Результаты и их обсуждение.**

Объектом данного исследования были выбраны производные имидазо[1,2-*a*]пиразина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина, ранее [3] нами был описан синтез этих соединений.

Методом двукратных серийных разведений в жидкой и твердой питательной среде с использованием набора клинических и референс-штаммов микроорганизмов был проведен микробиологический скрининг производных имидазо[1,2-*a*]пиразина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина. Данные исследований представлены в таблице 1.

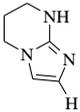
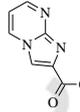
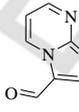
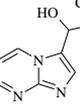
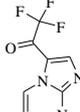
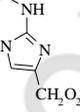
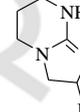
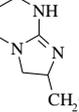
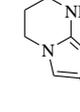
В ходе выполнения работы среда оставалась прозрачной в тех пробирках, где концентрация анализируемого вещества была достаточной для полного подавления роста тест-грибов. Помутнение содержимого пробирок свидетельствовало о том, что концентрация вещества в них меньше, чем минимальная подавляющая концентрация для данной тест-культуры. Минимальную фунгицидную концентрацию (МФцК) определяли путем высева содержимого пробирок на твердую питательную среду.

Анализ полученных результатов показал, что наибольшую активность показали производные имидазо[1,2-*a*]пиразина, а среди производных имидазо[1,2-*a*]пиримидина – те вещества, которые в своей структуре содержали тригалогенометильные заместители. Также установлено, что степень насыщенности азиновых и азольных циклов практически не оказывает заметного влияния на противогрибковые свойства соединений.

Следует отметить, что наиболее высокую активность по отношению к *Candida albicans* проявил 3-(трифторацетил)-имидазо[1,2-*a*]пиримидин, что вероятно связано с наличием трех атомов фтора в его структуре. Для данной субстанции нами также разработана методика определения сопутствующих примесей методом ВЭЖХ [4].

**Таблица 1**

№	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---

Структура						
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	МБ <sub>ст</sub> К	50.00	25.00	25.00	50.00	25.00
	МБ <sub>ц</sub> К	100.00	200.00	100.00	200.00	100.00
№		6	7	8	9	10
Структура						
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	МФ <sub>ст</sub> К	50.00	100.00	100.00	50.00	25.00
	МФ <sub>ц</sub> К	200.00	200.00	200.00	100.00	50.00
№		11	12	13	14	
Структура						Fluconazolium
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	МФ <sub>ст</sub> К	100.00	100.00	50.00	100.00	50.00
	МФ <sub>ц</sub> К	50.00	200.00	200.00	200.00	

**Выводы:** 1. Проведены скрининговые исследования по изучению противогрибкового действия производных имидазо[1,2-*a*]пиразина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина.

2. Обнаружено, что наиболее высокую активность по отношению к *Candida albicans* проявил 3-(трифтороацетил)-имидазо[1,2-*a*]пиримидин.

#### Литература

1. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей / Н.Н. Климко, 2-е изд. перераб. и доп. - М.: Ви Джи Групп, 2008.-336 с.

2. Методы общей бактериологии / Под ред. Ф.Герхарда. М.: «Мир», 1983. – 263 с., Навашин С.М., Фомина И.П., Рациональная антибиотикотерапия. – М.: «Медицина», 1982. – 496 с.

3. Синтез производных имидазо[1,2-*a*]пиразина и имидазо[1,2-*a*]пиримидина/ А. В. Борисов, А. А. Толмачев, О. А. Завада, И. А. Журавель, С. Н. Коваленко Химия гетероциклических соединений. — 2013. — № 5. — С. 754—762.

4. Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у субстанції 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-*a*]піримідину на стадії фармацевтичної розробки лікарського препарату/ О.О. Завада, В.І. Гусаров, С.М. Губарь, І.О. Журавель, С.М. Коваленко// Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – Вип. 5(31). – С.4-8.