

## ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ 3,5-R-4-((5-НИТРОФУРАН-2-ИЛ)МЕТИЛЕНАМИНО)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛИЙ ГАЛОГЕНИДОВ

Британова Т. С., Гоцуля А. С.

*Запорожский государственный медицинский университет, кафедра управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического права, кафедра естественных дисциплин для иностранных студентов и токсикологической химии, г. Запорожье*

**Ключевые слова:** триазол, нитрофураны, противомикробные, противогрибковые свойства.

**Резюме.** Изучена чувствительность тест-штаммов микроорганизмов к 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазолий галогенидам с использованием метода серийных разведений в жидкой питательной среде. Установлено влияние замены заместителей в структуре синтезированных веществ на противогрибковую и противомикробную активности.

**Resume:** The sensitivity of microorganism test strains to the 3,5-R-4-((5-nitrofuran-2-yl)methylenamino)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-triazolium halogenides derivatives was studied using the serial dilution method in liquid medium. It has been established how the replacement of radicals affects antifungal and antimicrobial activities.

**Актуальность.** Несмотря на наличие большого арсенала средств противомикробного и противогрибкового действия, инфекционные заболевания продолжают оставаться практически значимой проблемой для всех возрастных категорий. На их долю приходится не менее 70% общей заболеваемости и более 80% – в структуре детской и неонатальной смертности. В связи с этим проблема поиска новых соединений, обладающих противомикробной и противогрибковой активностью, продолжает оставаться актуальной. Происходит это вследствие ряда причин, а именно: высокой токсичности существующих лекарственных средств, развитием резистентности бактерий к применяемым антимикробным препаратам [1, 4, 5].

**Цель.** Изучение противомикробной и противогрибковой активности 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазолий галогенидов.

**Задачи:**

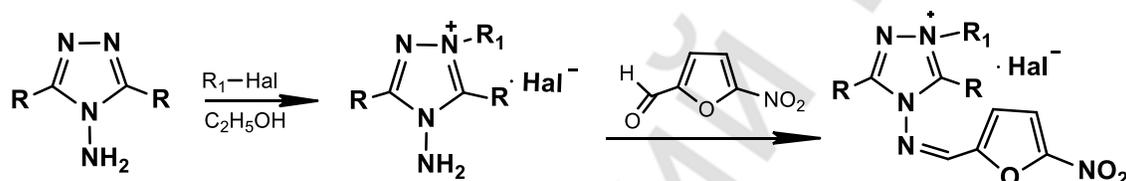
1. Определение противомикробной и противогрибковой активности 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазолий галогенидов;
2. Выявление взаимосвязи между химической структурой соединений и противомикробной и противогрибковой активностью.

**Материалы и методы.** Производные 5-нитрофурана обладают выраженной активностью относительно возбудителей кишечных инфекций, а производные 1,2,4-триазола находят свое применение как противомикробные и противогрибковые средства [6, 7].

Фармацевтические науки

При определении противомикробной и противогрибковой активности производных 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазиолия галогенидов в опытах *in vitro* использовали метод «серийных разведений» в жидкой питательной среде, с последующим определением минимальной ингибирующей (МИК) и минимальной бактерицидной концентрации (МБцК). В качестве питательной среды использовался аминокислотный пептид, предварительно разведенный водой, pH среды – 7,2. Микробная нагрузка для бактерий 2,5 · 10<sup>5</sup> клеток аминокислотной 18-часовой культуры в 1 мл среды. Максимальная из исследуемых концентраций 250 мг/мл. Для выращивания грибов использовалась среда Сабуро (pH 6,5 – 6,7). Нагрузка 500 000 репродуктивных тел в 1 мл [2].

**Результаты и их обсуждение.** Целевые продукты реакции были получены по описанным ранее методикам (рис. 1) [3].



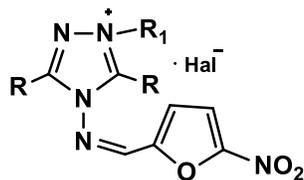
Hal = Cl, Br; R = H, CH<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub> = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>, C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>, CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>-4, CH<sub>2</sub>COOH

Рис. 1 – Схема синтеза 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазиолий галогенидов

Синтезированные 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазиолий галогениды были интересны как потенциальные источники биологически активных веществ с противомикробной и противогрибковой активностью [3].

Табл. 1 - Противомикробная и противогрибковая активность 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазиолий галогенидов



№ п/п	R	R <sub>1</sub>		KP*	PV*	ST*	SF*	EC*	PA*	SA*	CA*
1.	H	-	МИК	125	125	62,5	31,3	31,3	62,5	62,5	31,3
			МБцК	250	125	62,5	125	125	125	125	125

Фармацевтические науки

2.	H	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МИК	125	250	62,5	31,3	125	62,5	125	125
			МБЦК	250	125	62,5	31,3	125	62,5	125	62,5
3.	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<sup>M</sup> ИК	25	25	2,5	2,5	50	2,5	2,5	2,5
			МБЦК	125	62,5	125	125	125	62,5	62,5	62,5
4.	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	МИК	62,5	125	125	62,5	125	62,5	62,5	125
			МБЦК	62,5	62,5	125	31,3	125	125	125	125
5.	H	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	МИК	125	125	125	125	125	62,5	250	125
			МБЦК	250	125	62,5	62,5	125	125	125	31,3
6.	H	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	МИК	125	125	125	250	125	31,3	62,5	31,3
			МБЦК	250	125	125	125	125	31,3	62,5	31,3
7.	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	МИК	125	250	125	250	125	31,3	62,5	62,5
			МБЦК	250	250	62,5	125	125	62,5	62,5	125
8.	H	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> - OCH <sub>3</sub> -4	МИК	250	125	250	125	125	125	125	62,5
			МБЦК	62,5	125	125	250	125	31,3	125	62,5
9.	H	CH <sub>2</sub> COOH	МИК	250	125	125	125	125	125	62,5	62,5
			МБЦК	125	62,5	31,3	62,5	62,5	125	62,5	62,5
10.	H	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	МИК	250	125	125	62,5	125	125	31,3	125
			МБЦК	62,5	125	125	62,5	62,5	125	31,3	125
11.	CH <sub>3</sub>	-	МИК	31,3	31,3	62,5	15,6	31,3	31,3	7,8	15,6
			МБЦК	125	31,3	250	62,5	62,5	125	31,3	31,3
12.	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	МИК	62,5	62,5	62,5	125	125	125	125	125
			МБЦК	62,5	62,5	62,5	62,5	62,5	125	125	125
13.	CH <sub>3</sub>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	МИК	125	250	250	250	125	125	125	62,5
			МБЦК	250	62,5	62,5	125	125	62,5	62,5	62,5
14.	CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	МИК	125	125	125	62,5	31,3	125	61,5	125
			МБЦК	250	250	250	62,5	62,5	250	125	125
15.	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	МИК	250	125	62,5	62,5	125	125	125	62,5
			МБЦК	125	250	125	62,5	125	62,5	62,5	62,5
16.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	МИК	62,5	62,5	62,5	15,6	15,6	62,5	15,6	62,5
			МБЦК	62,5	62,5	62,5	31,3	31,5	125	31,3	62,5
17.	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> COOH	МИК	125	250	125	125	250	250	125	125
			МБЦК	125	62,5	31,3	31,3	62,5	62,5	62,5	125

\*(*Klebsiella pneumonia* (KP), *Proteus vulgaris* (PV), *Salmonella typhimurium* (ST), *Shigella flexneri* (SF), *Escherichia coli* (EC), *Pseudomonas aeruginosa* (PA), *Staphylococcus aureus* (SA), *Candida albicans* (CA)).

Фармацевтические науки

Анализ полученных данных позволил показать зависимость между структурой синтезированных соединений и фармакологическим действием. Следует отметить, что на спектр противомикробного действия среди производных 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазолий галогенидов существенно не влияет природа заместителя по N<sub>1</sub>-атому 1,2,4-триазольного цикла. Однако, замена алкильного радикала на 4-метоксифенильный приводит к увеличению чувствительности к синтезированным веществам *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* почти в 4 раза, а *Shigella flexneri*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* – в 2 раза. Одновременно наблюдается усиление противогрибковой активности по отношению к *Candida albicans* – в 2 раза. Введение метильных заместителей по 5 положению в триазольном цикле значительно увеличивает чувствительность *Staphylococcus aureus* и *Shigella flexneri*.

**Выводы:**

1. Изучена антимикробная активность синтезированных соединений в ряду 3,5-R-4-((5-нитрофуран-2-ил)метиленамино)-1-R<sub>1</sub>-4H-1,2,4-триазолий галогенидов и установлена чувствительность к ним тест-штаммов микроорганизмов кишечной группы (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*), палочки Фридендера (*Klebsiella pneumonia*), палочки Бреслау (*Salmonella typhimurium*), палочки Флекснера (*Shigella flexneri*), синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), золотистого стафилокока (*Staphylococcus aureus*), а также противогрибковую активность относительно дрожжеподобных грибов (*Candida albicans*).
2. Результаты исследований показали, что к данной группе производных чувствительны использованные штаммы микроорганизмов и может в дальнейшем изучаться более углубленно.

**Литература**

1. Яковлев С. В. Школа по антимикробным средствам для провизора / С. В. Яковлев // Consilium Medicum. – 2001. – Т. 1, № 1. – С.7-15.
2. Наказ МОЗ України №167 від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів».
3. Синтез та фізико-хімічні властивості похідних галогенідів 1-R-4-[(5-нітрофуран-2-іл)-метиленамино]-4H-1,2,4-триазол-1-іум та 1-R-3,5-диметил-4-[(5-нітрофуран-2-іл)метиленамино]-4H-1,2,4-триазол-1-іум / О. І. Панасенко, Т. С. Гоцуля, А. С. Гоцуля, Є. Г. Книш // Ліки-людині : матеріали XXVIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, Харків, 3 лют. 2011 р. – Х., 2010. – С. 90–91.
4. Пошук нових біологічно активних речовин із протимікробною та протигрибковою активністю в ряду похідних 1,2,4-триазол-3-тіолів із залишками тіофену / В. О. Саліонов та ін. // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2017, № 2 (24). – С. 186–190.
5. Danilchenko D. M., Parchenko V. V. Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. / D. M. Danilchenko, V. V. Parchenko // Запорозж. мед. журн. 2017. – № 1. – Р. 105–107.
6. El Rayes S. M. Convenient Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Amino Acid Coupled Triazoles / El Rayes S. M. // Molecules. – 2010. – Vol. 15. – P. 6759–6772.

---

*Фармацевтические науки*

---

7. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles containing oyl moiety and evaluation of their antimicrobial and antioxidant activities / H. A. Abd El Salam et al. // Monatsh. Chem. – 2017. – Vol. 148, is. 2. – P. 291–304.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ