

УДК 615.074:547.29'05+615.28

О.І. Гаврилюк,

Н.В. Панасенко,

С.Є. Дейнека

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова: етил 1-[4-(аміноссульфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилати, антимікробні властивості, антибактеріальна активність, протигрибкова дія.

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕТИЛ 1-[4-(АМІНОСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-5-(4-ПІРАЗОЛІЛ)-4,5-ДИГІДРО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-КАРБОКСИЛАТІВ

Резюме. Шляхом циклоконденсації доступних імінів 1-феніл-3-арилпіразол-4-карбальдегідів з етил 2-хлоро[4-(аміноссульфоніл)-гідра-зино]ацетатом синтезовано 11 похідних етил 1-[4-(аміноссульфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатів. Встановлено, що вказані сполуки проявляють помірну антибактеріальну та протигрибкову активність, що дозволяє рекомендувати продовження пошуку ефективних протимікробних засобів серед даної групи хімічних сполук, у тому числі і завдяки цілеспрямованому синтезу нових сполук з прогнозованими протимікробними властивостями та розширенню спектру досліджуваних штамів патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів.

Вступ

Стійкість до антибіотиків є проблемою глобального масштабу і часто асоціюється з людською діяльністю [1]. Виникнення і поширення стійкості до антибіотиків являють собою одну з найважливіших проблем громадської охорони здоров'я і є пов'язаними з широким застосуванням антибіотиків у ветеринарії та медицині [2,3].

За даними Європейського співтовариства щорічно реєструється близько 400 тисяч інфекцій із множинною стійкістю до антибіотиків, від яких гинуть 25 тисяч людей [4]. Останніми роками відзначається відчутне зростання інфекцій, викликаних штамми, стійкими до антибіотиків та інших антибактеріальних препаратів [5,6,7].

Виходом із ситуації, що склалася, є інтенсифікація розробки і впровадження нових антимікроб-

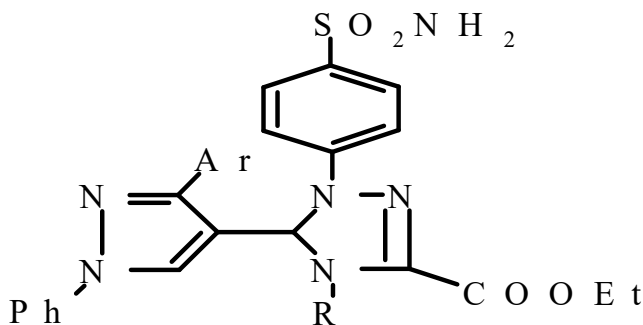
них препаратів. Тому пошук нових антибіотиків і модифікація відомих з метою їх удосконалення є одним із головних напрямів сучасної медицини [8].

Мета дослідження

Вивчити *in vitro* антимікробні властивості синтезованих етил 1-[4-(аміноссульфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатів з метою пошуку нових ефективних антибактеріальних та протигрибкових засобів.

Матеріал і методи

Для дослідження було відібрано 11 похідних етил 1-[4-(аміноссульфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатів, загальної формули



Склад і будова синтезованих сполук підтвержені результатами елементного аналізу, а також вимірів хроматомас, ІЧ- та ЯМР ¹H спектрів. ІЧ- © О.І. Гаврилюк, Н.В. Панасенко, С.Є. Дейнека, 2016

спектри сполук у таблетках КВг записані на приладі UR-20. Спектри ЯМР ¹H в ДМСО-d₆ виміряні на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13

Таблиця

Антимікробна активність етил 1-[4-(аміносультфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатів (мкг/мл)

№ сполуки	<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
14	>500	>500	125	250	250	500
16	250	500	125	250	250	500
17	250	500	250	500	125	250
18	250	500	250	500	250	500
21	250	500	125	250	125	250
22	250	500	250	500	250	500
23	250	500	>500	>500	250	500
24	250	500	>500	>500	250	500
25	250	500	125	250	250	500
26	250	500	125	250	250	500
27	250	500	125	250	125	250

Примітки: МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація
МБцК – мінімальна бактеріцидна концентрація
МФсК – мінімальна фунгістатична концентрація
МФцК – мінімальна фунгіцидна концентрація

250 мкг/мл. При цьому слід зазначити, що досліджені сполуки в переважній більшості випадків проявляли вищу антибактеріальну активність стосовно грамнегативної *E. coli* ATCC 25922 порівняно з грамположитивним *S. aureus* ATCC 25923.

Наведені в табл. дані також вказують, що мінімальна бактеріцидна концентрація переважної більшості етил 1-[4-(аміносультфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатів була в два рази більшою від мінімальної бактеріостатичної концентрації і знаходилася в межах 250 - 500 мкг/мл. Знову ж таки, як і у випадку з мінімальною бактеріостатичною концентрацією встановлені бактеріцидні концентрації досліджуваних сполук стосовно грамнегативної *E. coli* ATCC 25922 були дещо вищими (250 - 500 мкг/мл) порівняно з відповідними бактеріцидними концентраціями стосовно грамположитивного *S. aureus* ATCC 25923 (500 мкг/мл).

Дослідження антикандидозної активності синтезованих етил 1-[4-(аміносультфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатів виявило їх дію дещо вищу порівняно з ан-

тибактеріальною - мінімальна фунгістатична концентрація вказаних сполук знаходилася у межах від 125 до 250 мкг/мл, а мінімальна фунгіцидна концентрація - від 250 до 500 мкг/мл.

Результати досліджень антимікробної активності синтезованих етил 1-[4-(аміносультфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатів також показали, що сполуки 18 та 22, які в положенні 4 триазольного циклу містять метильний радикал, проявляють високу активність стосовно грамнегативних мікроорганізмів. Натомість сполуки 14, 23 та 24, які у положенні 4 триазольного циклу містять об'ємні радикали (CH₂-Ph, (CH₂)₂N(CH₃)₂), проявляють помірну антибактеріальну активність стосовно грамположитивних та грамнегативних мікроорганізмів.

Встановлено, що характер замісників у положенні 3 піразольного ядра впливає на величину та вид активності досліджуваних сполук. Так, сполуки 21 та 27, які містять гетарильний фрагмент у положенні 3 піразольного ядра, показали вищу антикандидозну активність, ніж аналогічна сполу-

ка 17 із фенільним замісником у положенні 3 піразольного ядра.

Висновки

1. Шляхом циклоконденсації доступних імінів 1-феніл-3-арилпіразол-4-карбальдегідів з етил 2-хлор[(4-аміноссульфоніл)гідразино]ацетатом синтезовано 11 похідних етил 1-[4-(аміноссульфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатів, склад і будова яких підтверджені результатами елементного аналізу, а також вимірів хроматомас, ІЧ- та ЯМР 1Н спектрів.

2. Етил 1-[4-(аміноссульфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилати проявляють помірну антимікробну активність, що дозволяє рекомендувати продовження пошуку ефективних протимікробних засобів серед даної групи хімічних сполук, 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 етил 1-[4-(аміноссульфоніл)феніл]-5-(4-піразоліл)-4,5-дигідро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатів.

Література. 1. Rabbia V., Bello-Toledo H., Jimenez S. Antibiotic resistance in Escherichia coli strains isolated from Antarctic bird feces, water from inside a wastewater treatment plant, and seawater samples collected in the Antarctic Treaty area // Polar science. - 2016. - V. 10, № 2. - P. 123-131. 2. Huang T., Zheng Y., Yan Y., Yang L. Probing minority population of antibiotic-resistant bacteria // Biosensors & bioelectronics. - 2016. - V. 80. - P. 323-330. 3. Lucas D., Badia-Fabregat M., Vicent T. Fungal treatment for the removal of antibiotics and antibiotic resistance genes in veterinary hospital wastewater // Chemosphere. - 2016. - V. 152. - P. 301-308. 4. Свіжак В.К., Дейнека С.С. Антибіотикорезистентність: багатогранність проблеми // Клінічна та експериментальна патологія. - 2014. - Т. XIII, № 2 (48). - С. 222-224. 5. Kim L., Mcgee L., Tomczyk S., Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant Streptococcus pneumoniae in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective // Clinical microbiology reviews. - 2016. - V. 29, № 3. - P. 525-552. 6. Iqbal J., Dufendach K.R., Wellons J.C., Kuba M.G. Lethal neonatal meningoencephalitis caused by multi-drug resistant, highly virulent Escherichia coli // Infectious diseases. - 2016. - V. 48, № 6. - P. 461-466. 7. Asaad A.M., Qureshi M.A., Hasan S.M. Clinical significance of coagulase-negative staphylococci isolates from nosocomial bloodstream infections // Infectious diseases. - 2016. - V. 48, № 5. - P. 356-360. 8. Тодосійчук Т. С., Издебська Т. І., Громико О. М., Федоренко

В. О. Сучасний стан і перспективи біотехнологічного виробництва антибіотиків // Біологічні Студії / Studia Biologica. - 2011. - Т. 5, № 1. - С. 159-172. 9. Методичні вказівки 9.9.5-143-2007 "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів". - К: МОЗ України, 2007. - 63 с.

СИНТЕЗ І АНТИМІКРОБНІ СВОЙСТВА ЕТИЛ 1-[4-(АМИНОСУЛЬФОНІЛ)ФЕНИЛ]-5-(4-ПИРАЗОЛІЛ)-4,5-ДИГИДРО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-КАРБОКСИЛАТОВ

О.І. Гаврилюк, Н.В. Панасенко, С.Є. Дейнека

Резюме. Путем циклоконденсации доступных иминов 1-фенил-3-арилпиразол-4-карбальдегидов с этил 2-хлор [(4-аминосульфони́л) гидразино] ацетатом синтезировано 11 производных этил 1-[4-(аминосульфони́л)фенил]-5-(4-пиразолил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилатов. Установлено, что указанные соединения проявляют умеренную антибактериальную и противогрибковую активность, что позволяет рекомендовать продолжение поиска эффективных противомикробных средств среди данной группы химических соединений, 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: этил 1-[4-(аминосульфони́л)фенил]-5-(4-пиразолил)-4,5-дигидро-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилаты, антимикробные свойства, антибактериальная активность, противогрибковое действие

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF ETHYL 1-[4-(AMINOSULFONYL)PHENYL]-5-(4-PYRAZOLYL)-4,5-DIHYDRO-1H-1,2,4-TRIAZOLE-3-CARBOXYLATES

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

Abstract. By cyclocondensation of available imines 1-phenyl-3-arylpirazole-4-carbaldehydes with ethyl 2-chloro[(4-aminosulfonyl)gydrazyno]acetate synthesized 11 derivatives of ethyl 1-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-5-(4-pyrazolylyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylates. It is established that these compounds exhibit moderate antibacterial and antifungal activity, which allows us to recommend the continued search for effective antimicrobial agents among this group of chemical compounds, including the targeted synthesis of new compounds with predictable antimicrobial properties and expand the range of the investigated strains of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms.

Key words: ethyl 1-[4-(aminosulfonyl)phenyl]-5-(4-pyrazolylyl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazole-3-carboxylates, antimicrobial properties, antibacterial activity, antifungal action

HSEE of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol. 15, №3 (57). - P. 22-25.

Надійшла до редакції 10.08.2016

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© О.І. Гаврилюк, Н.В. Панасенко, С.Є. Дейнека, 2016