

АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПІРАЗОЛЗАМІЩЕНИХ 7H-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[3,4-В][1,3,4]ТІАДІАЗИНІВ

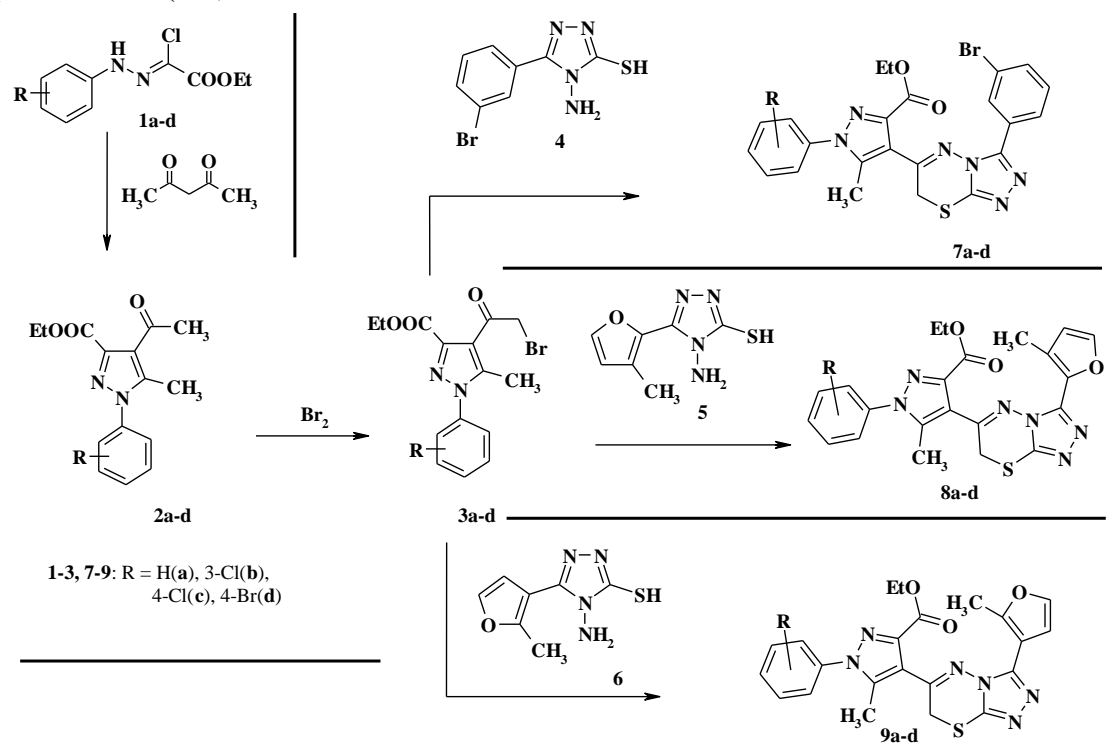
Мирко І.І., Чабан Т.І., Голос І.Я., Огурцов В.В., Матійчук В.С.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів,
Україна

irynaoliinyk@gmail.com

Щорічно інфекційні хвороби спричиняють загибель багатьох мільйонів людей у світі. Велика різноманітність біологічних форм патогенів, постійне виникнення нових мультирезистентних штамів ускладнює лікування та профілактику інфекційних захворювань. На жаль, для багатьох з них не існує ефективного лікування чи вакцини, окрім обмеженого обсягу стратегій контролю або профілактики. У цьому аспекті існує необхідність у розробці нових протимікробних лікарських засобів.

З огляду на продовження нашої дослідницької роботи з пошуку нових біологічно активних конденсованих нітрогеновмісних гетероциклів, це дослідження зосереджено на синтезі та дослідженні антимікробної активності нових піразолзаміщених 7H-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазинів (7-9). Зазначені сполуки було одержано у результаті ряду перетворень. Зокрема, при взаємодії етил (2*Z*)-хлоро(фенілгідрозо)ацетатів (1) з ацетилацетоном було отримано етил 4-ацетил-5-метил-1-феніл-1*H*-піразол-3-карбоксилати (2). Зазначені сполуки піддали бромованню, що дозволило одержати цільові бромкетони (3). Синтезовані на даній стадії етил 1-арил-4-(бромацетил)-5-метил-1*H*-піразол-3-карбоксилати (3) було введено у взаємодію з 4-аміно-5-арил(гетарил)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тіонами (4-6) з подальшим формуванням 1,3,4-тіадіазольного циклу та отриманням відповідних етил 1-арил-4-{3-арил(гетарил)-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6-іл}-5-метил-1*H*-піразол-3-карбоксилатів (7-9).



Будова отриманих сполук та інтерпретація проведених хімічних досліджень підтверджена даними елементного аналізу та ЯМР-спектроскопією.

В рамках міжнародного проекту "The Community for Antimicrobial Drug Discovery" (CO-ADD) за підтримки Wellcome Trust (Великобританія) і університету Квінсленда (Австралія) для синтезованих сполук здійснено скринінг антимікробної активності. В якості тестових мікроорганізмів використовували п'ять штамів бактерій: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 та двох штамів грибків: *Candida albicans* ATCC 90028 і *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821.

Встановлено, що отримані сполуки виявляють різнопланову дію на мікроорганізми. Виражений антимікробний ефект спостерігали у сполук **8b** (GI 88.5%) і **8c** (GI 93.6%) щодо штаму *S. aureus* ATCC 43300. Особливістю будови цих сполук є наявність атома хлору в арильному залишку в положенні 1 піразольного циклу. Сполуки **9b** та **9c** володіли дещо нищою антимікробною дією до штаму *S. aureus* ATCC 43300, однак результати зазначеної активності дозволяють зробити висновок про перспективність пошуку антимікробних агентів серед вказаного класу сполук. Усі інші досліджуванні речовини проявили помірну або низьку активність щодо використовуваних штамів бактерій чи грибків.

Сполуки **8b** і **8c** було відібрано для другого етапу досліджень, який полягав у знаходженні мінімальної інгібуючої концентрації MIC та визначенні цитотоксичності (CC₅₀ та HC₁₀) щодо ембріональних клітин нирок людини (Human embryonic kidney cells) та еритроцитів людини (Human red blood cells). Зазначений експеримент підтвердив антибактеріальну активність зазначених сполук відносно штаму *S. aureus* ATCC 43300.

Таким чином, дослідження антимікробної активності дозволило ідентифікувати дві сполуки з вираженою антибактеріальною активністю.