

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ НОВОГО КЛАСУ АЦИЛГІДРАЗОНІВ (ХІНОЛІН-8-ІЛ) ГЛІКОЛЕВОЇ КИСЛОТИ

В.О. Чорноус, А.М. Грозав, М.К. Братенко, С.Є. Дейнека, О.І. Гаврилюк

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Антибіотикорезистентність патогенних штамів мікроорганізмів є однією із найбільших проблем сучасної медицини. Ефективним шляхом її вирішення є синтез нових класів бактерицидних та протигрибкових препаратів з широким спектром антисептичної дії.

Мета роботи – синтез нових типів ацилгідразонів (хінолін-8-іл) гліколевої кислоти і вивчення їх антимікробної активності.

Матеріали та методи. Проведено аналіз їх антибактеріальної та протигрибкової активності та досліджено залежність антимікробної дії синтезованих препаратів від структури молекули, типу гетероциклічного фрагмента та виду мікроорганізмів.

Результати. У роботі запропоновано зручний спосіб синтезу нових типів ацилгідразонів (хінолін-8-іл) гліколевої кислоти, який реалізовано конденсацією гідразидів (хінолін-8-іл) гліколевої кислоти із серією гетероциклічних альдегідів.

Висновки. Отримані результати засвідчують про перспективність цього класу сполук як потенційних антимікробних препаратів.

Ключові слова:

органічний синтез, антимікробна активність, ацилгідразони, хінолін.

Клінічна та експериментальна патологія 2020. Т.19, №4 (74). С.89-93.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.4.74.2020.13

E-mail: vchornous@gmail.com

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ Д АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО КЛАССА АЦИЛГИДРАЗОНОВ (ХИНОЛИН-8- ИЛ) ГЛИКОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

В.О. Чорноус, А.Н. Грозав, М.К. Братенко, С.Е. Дейнека, О.И. Гаврилюк

Антибиотикорезистентность патогенных штаммов микроорганизмов является одной из наиболее сложных проблем современной медицины. Эффективным путем ее решения является синтез новых классов антибактериальных и противогрибковых препаратов с широким спектром антисептического действия.

Цель работы – синтез новых типов ацилгидразонов (хинолин-8-ил) глицеролевой кислоты, который реализован конденсацией гидразидов (хинолин-8-ил) глицеролевой кислоты с серией гетероциклических альдегидов.

Материалы и методы. Проведен анализ их антибактериальной и противогрибковой активности и исследована зависимость антимикробного действия синтезированных препаратов от структуры молекулы, типа гетероциклического фрагмента и вида микроорганизмов.

Результаты. Предложен удобный способ синтеза новых типов ацилгидразонов (хинолин-8-ил) глицеролевой кислоты, который реализован конденсацией гидразидов (хинолин-8-ил) глицеролевой кислоты с серией гетероциклических альдегидов.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности этого класса соединений как потенциальных антимикробных препаратов.

Ключевые слова:

органический синтез, антимикробная активность, ацилгидразоны, хинолин.

Клиническая и экспериментальная патология 2020. Т.19, №4 (74). С.89-93.

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE NEW CLASS OF ACYLHYDROSONES (QUINOLIN-8-YL) OF GLYCOLIC ACID

V.O. Chornous, A.M. Grosav, M.K. Bratenko, S.Ye. Deineka, O.I. Gavrilyuk

Antibiotic resistance of pathogenic strains of microorganisms is one of the most difficult problems of modern medicine. An effective way to solve it is the synthesis of new classes of antibacterial and antifungal drugs with a wide spectrum of antiseptic action.

Purpose of the research – synthesis of the new types of glycolic acid acylhydrazones (quinolin-8-yl) and investigation of their antimicrobe activity.

Material and methods. The analysis of their antibacterial and antifungal activity was carried out and the dependence of the antimicrobial action of the synthesized drugs on the structure of the molecule, the type of heterocyclic fragment and the type of microorganisms was investigated.

Results. It was proposed a convenient method for the synthesis of new types of

Key words:

organic synthesis, bactericidal activity, acylhydrazones, quinoline.

Clinical and experimental pathology 2020. Vol.19, №4 (74). P. 89-93.

acylhydrosones (quinolin-8-yl) glycolic acid, which is realized by condensation of hydrozides (quinolin-8-yl) of glycolic acid with a series of heterocyclic aldehydes.

Conclusion. *The results obtained indicate that this class of compounds is promising as potential antimicrobial drugs.*

Вступ

Інфекційні захворювання супроводжують нашу цивілізацію впродовж усього періоду її історії. Пандемії, які охоплювали значну частину нашої планети, забирали мільйони людських життів. Лише з появою антибіотиків людству вдалося приборкати спалахи інфекційних захворювань [1]. На сьогодні антибіотики є досить значною групою лікарських засобів різної хімічної будови, які умовно розподіляють на бактеріостатичні та бактерицидні препарати [2]. Вони широко використовуються практично при всіх видах оперативних втручань, лікуванні бактеріальних інфекцій тощо [3]. Проте одним із побічних наслідків такого інтенсивного застосування препаратів у багатьох сферах медицини, ветеринарії та сільського господарства стало зростання кількості антибіотикорезистентних штамів бактерій [2]. Упродовж останніх двох десятиків років множинна лікарська стійкість бактеріальних патогенів зростає до рівня пандемії [4]. Такі тенденції є надзвичайно тривожними і становлять загрозу для охорони здоров'я [5]. Вирішення цієї проблеми можливе лише за умови розробки стратегічного плану як на національному, регіональному, так і на міжнародному рівнях [6].

Одним із ключових пунктів цього плану є пошук нових лікарських препаратів антимікробної дії. На жаль, упродовж останніх чотирьох десятиків років пошук нових антибактеріальних та протигрибкових засобів практично зупинився, а наявні в арсеналі лікарів препарати цього класу вже використовуються в медичній практиці. У зв'язку з цим виникла гостра потреба в нових антибіотичних сполуках, особливо препаратах, ефективних проти антибіотикорезистентних мікроорганізмів [5]. Дієвим інструментом вирішення цієї проблеми є спрямований синтез сполук з високою антимікробною активністю щодо антибіотикорезистентних штамів бактерій та грибків.

Однією із перспективних тенденцій конструювання лікарських засобів з наперед заданими властивостями є модифікація відомих лікарських

препаратів фармакоформними фрагментами з метою посилення тієї чи іншої біологічної дії. Такий підхід почасти був надзвичайно ефективним і призводив до отримання серії лікарських засобів однієї групи. У ряду антисептичних засобів таким шляхом отримано групу протигрибкових препаратів, похідних імідазолу (Кетоназол, Клотримазол, Флуконазол) та ефективних антибактеріальних сполук, похідних 5-нітрофурфурулу (Фурацилін, Фуразолідон) [7]. Саме тому перспективним є модифікація біоактивними фрагментами ароматичного ядра 8-оксихіноліну, який, як відомо, виявляє антисептичні властивості [8], а також може бути використаний як протираковий препарат [9].

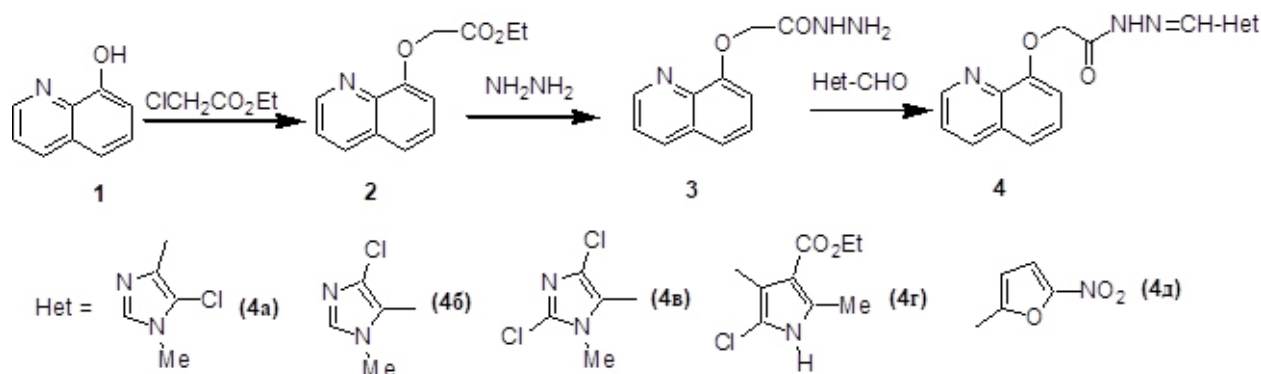
Мета дослідження

Синтез нових типів ацилгідрозонів (хінолін-8-іл) гліколевої кислоти і вивчення їх антимікробної активності.

Матеріали і методи дослідження

Синтез цільових ацилгідрозонів (хінолін-8-іл) гліколевої кислоти здійснювали шляхом тристадійної модифікації 8-оксихіноліну гліколевою кислотою, гідразидним фрагментом та гетероциклічним альдегідом. На першій стадії, кип'ятінням етилового естеру хлороцтової кислоти з 8-оксихіноліном **1** в ацетоні у присутності калій карбонату, як основи з виходом 78%, отримано етиловий естер (хінолін-8-іл)гліколевої кислоти **2**. Подальше кип'ятіння естеру **2** з подвійною кількістю гідразин-гідрату в етанолі впродовж 3 годин призводить до утворення гідразиду (хінолін-8-іл)гліколевої кислоти **3** з виходом 69%. На останньому етапі гідразид **3** при нагріванні у киплячому етанолі з гетероциклічними альдегідами був перетворений на ацилгідрозони **4 а-д** з виходами 61-74%.

Первинний мікробіологічний скринінг і дослідження антимікробної дії синтезованих сполук **4 а-д** проводили у відповідності до методичних рекомендацій із вивчення активності антибактеріальних та протигрибкових лікарських



засобів за методом послідовних серійних розведень із використанням рідких та твердих живильних середовищ залежно від роду та виду тест-мікроорганізмів [10]. Як середовище для бактеріальних культур було використано 1%-й м'ясо-пептонний бульйон (МПБ) з рН 7,2. Вивчення культур β -гемолітичних стрептококів проводили з використанням 1%-го глюкозного МПБ.

Вивчення протигрибкової активності сполук проводили в рідких середовищах Сабуро при рН 6,8 на музейних штаммах патогенних грибів роду *Candida*.

Визначення чутливості проводили на добових культурах бактерій, які вирощені на живильних середовищах при температурі 37°C. Для досліджень брали дріжджоподібні гриби роду *Candida* дводобового віку.

Культури бактерій, відібраних для дослідження, внесено у пробірки титраційних рядів досліджуваних препаратів у дозах 100000 мікробних клітин на 1,0

мл живильного середовища. Культуру роду *Candida* вносили в дозах 10000 клітин на 1,0 мл відповідно.

Перевірку результативності досліджених сполук здійснювали через 20-24 год від початку інкубації. Мінімальною бактеріостатичною (МБсК) концентрацією вважали останнє розведення сполуки з відсутністю росту культури. Мінімальною бактерицидною (МБцК) концентрацією препарату вважали найменшу концентрацію в розчині, при якій ріст мікроорганізмів був відсутній через 20-24 години (для грибів 48 год) термостатування.

Результати та їх обговорення

Синтезовані сполуки 4а-д – тверді, з жовтуватим відтінком речовини, помірно розчинні у фізрозчині хлориду натрію та добре розчинні в органічних розчинниках. Їх будова доведена результатами фізико-хімічних досліджень, а склад – кількісним елементним аналізом.

Антибактеріальна та протигрибкова активність ацилгідрозонів (хінолін-8-іл)гліколевої кислоти (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
4а	125	250	125	250	125	250
4б	125	250	125	250	125	250
4в	125	250	125	250	125	250
4г	125	250	125	250	125	250
4д	62,5	125	62,5	125	125	250
Ф*	3,9	7,8	7,8	15,6	3,9	7,8

Примітка: Ф* – препарат порівняння, фурацилін.

Дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності показали, що в концентраціях 62,5-250 мкг/мл усі досліджувані сполуки пригнічують ріст більшості штамів мікроорганізмів. Порівняно з фурациліном, ацилгідрозони (хінолін-8-іл)гліколевої кислоти мають дещо нижчу активність, проте володіють ширшим спектром антимікробної дії. На нашу думку, причиною широкого спектру дії є присутність в їх складі фрагменту 8-оксихіноліну. Водночас, на величину протимікробної активності впливає також і фрагмент гетероциклічного альдегіду. Зокрема, похідне (хінолін-8-іл)гліколевої кислоти 4д, що містить фрагмент 5-нітрофурфурулу, виявляє вдвічі вищу активність, ніж інші представники цього класу. Показовим також є те, що досліджуваний клас сполук активний як проти патогенних штамів бактерій *S. aureus*, *E. coli*, так і патогенних грибів – *C. albicans*.

Висновки

1. Синтезовано нові типи ацилгідрозонів (хінолін-8-іл) гліколевої кислоти, які володіють вираженою протимікробною активністю проти всіх тестованих мікроорганізмів.

2. Досліджувані речовини рівною мірою виявляють антибактеріальну дію як щодо тест культур грампозитивних штамів мікроорганізмів, так і грамнегативних.

3. Встановлено, що на величину протимікробної активності впливає фрагмент гетероциклічного альдегіду.

Перспективи подальших досліджень

Синтезовані ацилгідрозони (хінолін-8-іл) гліколевої кислоти володіють антибактеріальною та протигрибковою активністю, що дає підґрунтя для пошуку в їх ряду більш активних сполук. Перспективною є речовина типу 4д, яка містить

фрагмент 5-нітрофурфуролу. Синтез на її основі нових похідних (хінолін-8-іл)гліколевої кислоти дасть можливість отримати сполуки з вищою антимікробною дією.

Список літератури

- Gill EE, Franco OL, Hancock REW. Antibiotic adjuvants: diverse strategies for controlling drug-resistant pathogens. *Chem Biol Drug Des.* 2015;85(1):56-78. doi: 10.1111/cbdd.12478
- Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, et al. Alternatives to antibiotics - a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):239-51. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-98. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
- Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence.* 2016;7(3):252-66. doi: 10.1080/21505594.2016.1159366
- Tommasi R, Brown DG, Walkup GK, Manchester JJ, Miller AA. ESCAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(8):529-42. doi: 10.1038/nrd4572
- Al-Tawfiq JA, Stephens G, Memish ZA. Inappropriate antimicrobial use and potential solutions: a Middle Eastern perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(7):765-74. doi: 10.1586/eri.10.56
- Машковский МД. Лекарственные средства. 16-е изд. Москва: Новая волна; 2016. 1216 с.
- Srisung S, Suksrichav T, Prachayasi S, Ruchirawat S, Prachayasi V. Antimicrobial Activity of 8-Hydroxyquinoline and Transition Metal Complexes. *International Journal of Pharmacology.* 2013;9(2):170-5. doi: 10.3923/ijp.2013.170.175
- Shah P, Abadi LF, Gaikwad S, Chaudhari D, Kushwah V, Jain S, et al. Synthesis and Biological Evaluation of 8-Hydroxyquinoline-hydrazones for Anti-HIV-1 and Anticancer Potential. *ChemistrySelect.* 2018;3(38):10727-31. doi: 10.1002/slct.201802283
- Волянський ЮЛ, Грипенко ІС, Ширококов ВП. Вивчення

специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Київ; 2004. 38 с.

References

- Gill EE, Franco OL, Hancock REW. Antibiotic adjuvants: diverse strategies for controlling drug-resistant pathogens. *Chem Biol Drug Des.* 2015;85(1):56-78. doi: 10.1111/cbdd.12478
- Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, et al. Alternatives to antibiotics - a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):239-51. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1
- Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(12):1057-98. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
- Akova M. Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections. *Virulence.* 2016;7(3):252-66. doi: 10.1080/21505594.2016.1159366
- Tommasi R, Brown DG, Walkup GK, Manchester JJ, Miller AA. ESCAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(8):529-42. doi: 10.1038/nrd4572
- Al-Tawfiq JA, Stephens G, Memish ZA. Inappropriate antimicrobial use and potential solutions: a Middle Eastern perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(7):765-74. doi: 10.1586/eri.10.56
- Mashkovskiy MD. *Lekarstvennye sredstva [Medicines].* 16-e izd. Moscow: Novaya volna; 2016. 1216 p. (in Russian).
- Srisung S, Suksrichav T, Prachayasi S, Ruchirawat S, Prachayasi V. Antimicrobial Activity of 8-Hydroxyquinoline and Transition Metal Complexes. *International Journal of Pharmacology.* 2013;9(2):170-5. doi: 10.3923/ijp.2013.170.175
- Shah P, Abadi LF, Gaikwad S, Chaudhari D, Kushwah V, Jain S, et al. Synthesis and Biological Evaluation of 8-Hydroxyquinoline-hydrazones for Anti-HIV-1 and Anticancer Potential. *ChemistrySelect.* 2018;3(38):10727-31. doi: 10.1002/slct.201802283
- Volians'kyi YuL, Hrytsenko IS, Shyrobokov VP. *Vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti protymikrobykh likars'kykh zasobiv [Study of the specific activity of antimicrobial drugs].* Kiev; 2004. 38 p. (in Ukrainian).

Відомості про автора:

Чорноус В. О. – д.х.н, проф. кафедри медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Грозав А. М. – к.х.н, доц. кафедри медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Братенко М. К. – д.х.н, проф., зав. кафедри медичної та фармацевтичної хімії, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Дейнека С. Є. – д.мед.н, проф., зав. кафедри мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Гаврилюк О. І. – асист. кафедри мікробіології та вірусології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторе:

Чорноус В. О. – д.х.н, проф. кафедры медицинской и фармацевтической химии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Грозав А. Н. – к.х.н, доц. кафедры медицинской и фармацевтической химии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Братенко М. К. – д.х.н, проф., зав. кафедры медицинской и фармацевтической химии, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Дейнека С. Е. – д.м.н, проф., зав. кафедри мікробіології і вірусології, Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна.

Гаврилюк О. І. – асист. кафедри мікробіології і вірусології, Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна.

Information about authors:

Chornous V. O. – Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Medicine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Grozav A. M. – PhD, Associate Professor of the Department of Medical and Pharmaceutical Chemistry, Medicine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Bratenko M. K. – Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical and Pharmaceutical Medicine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Deineka S. E. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology, Medicine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Gavrilyuk O. I. – assistant of the Department of Microbiology and Virology, Medicine Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 16.11.2020 р.

Рецензент – проф. Заморський І.І.

© В.О Черноус., А.М. Грозав, М.К. Братенко, С.Є. Дейнека, О.І. Гаврилюк, 2020

