

Рекомендована д.б.н., професором Л.М.Малоштан

УДК 615.28:547:856.1

## ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІН-4-ОНУ ТА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК НА ЇХ ОСНОВІ

І.Л.Дикий, О.С.Криськів, В.П.Черних, Л.А.Шемчук, Н.В.Дубініна

Національний фармацевтичний університет

**Проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності нових N-гідроксипохідних хіназолін-4-ону, незаміщених за атомом нітрогену у положенні 3 хіназолін-4-онів, і конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі. З урахуванням результатів прогнозу вивчена їх антимікробна активність. Встановлено, що всі сполуки характеризуються широким спектром антимікробних властивостей щодо *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 97835 та *C. albicans* ATCC 88563 і є перспективними антифунгальними речовинами.**

Понад півстолітній досвід хіміотерапевтичного впровадження у клінічну інфектологію антибіотиків перших поколінь переконливо довів, що поряд з безперечною ефективністю безконтрольне або ірраціональне за схемами і дозами використання цих препаратів закономірно супроводжується прогресуючим зростанням побічних ефектів, які виявляються на організменому та мікробіологічному рівнях. При цьому особливу занепокоєність викликає розвиток лікарськостійких варіантів збудників, що знаходять негативне відображення в ефективності здійснюваного лікування [7].

Аналіз аспектів антибіотикорезистентності переконливо доводить, що у загальному висвітленні ця проблема пов'язана як з антиметаболітним механізмом дії цих препаратів, так і з суттєвими розбіжностями в абсолютних рівнях бактеріостатичної та бактерицидної здатності [6, 9].

У зв'язку з цим одним з перспективних напрямків в удосконаленні та розвитку антибіотикотерапії XXI сторіччя визнане послідовне замісне впровадження у клінічну медицину препаратів з вираженими антисептичними властивостями. До їх переваг відносять комплексні ефекти у притаманних механізмах дії на мікробну клітину, незалежність рівнів активності від показників лікарської стійкості збудників, переважна або вибіркова мікробоцидна дія на мікробну клітину. Саме з цим пов'язані перспективи попередження і подолання

антибіотикорезистентності. Сучасна номенклатура антимікробних засобів орієнтована на впровадження саме таких препаратів, серед яких підтверджена клінічна активність похідних четвертинних амонієвих та фосфонієвих сполук, фторохінолонів, цефалоспоринів тощо [2, 3, 8, 16].

За прогностичним аналізом перспективними визначені також сполуки фармакологічноздатних похідних хіназолін-4-ону. Доведено, що деяким з них притаманна антимікробна [19], протизапальна [17], антиалергічна [18] активність.

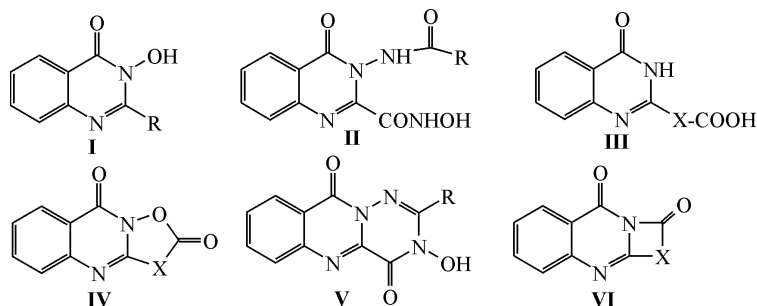
У зв'язку з цим метою дослідження визначене вивчення антимікробних властивостей *in vitro* нових похідних хіназолін-4-ону та конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі та встановлення зв'язку "структура — фармакологічна дія", оскільки біологічна активність N-гідроксихіназолін-4-онів та конденсованих гетероциклів на їх основі практично не вивчена.

На сучасному етапі для оцінки фармакологічної активності групи нових сполук їх тестують за алгоритмом, який зазвичай складається з кількох етапів: віртуального скринінгу, досліджень *in vitro*, а далі — *in vivo* [5]. Дослідження впливу "структура — активність" і проведення структурно-фармакологічного аналізу в певних групах речовин дозволяють зосередити зусилля на найперспективніших сполуках з оптимальними показниками того чи іншого виду активності [14].

### Матеріали та методи

Об'єкти дослідження — синтезовані нами N-гідроксипохідні хіназолін-4-ону (I, II), незаміщені за атомом нітрогену у положенні 3 піримідинового циклу хіназолін-4-они (III) та конденсовані гетероциклічні сполуки на їх основі (IV-VI) (схема) [1, 10-12].

Для проведення віртуального скринінгу ми використали програму PASS (Prediction Activity Spectra for Substances), яка прогнозує понад 900 видів біологічної активності за структурною формулою сполуки. Робота програми базується на аналізі залежності "структура — активність" досліджува-



Схема

них сполук із речовинами стандартної вибірки (понад 45 000 субстанцій лікарських препаратів та фармакологічно активних сполук). При цьому середня точність прогнозу становить 85%. Результати аналізу подаються у вигляді назв ймовірних активностей з розрахованими оцінками наявності ( $P_a$ ) та відсутності ( $P_i$ ) кожного виду активності, які можуть набувати значень від 0 до 1. Чим більше різниця  $P_a - P_i$ , тим впевненіше можна стверджувати наявність певної активності у конкретній сполуці [20-23].

Мікробіологічну активність похідних хіназолін-4-ону вивчали методом двократних серійних розведень у рідкому живильному середовищі [4].

#### Результати та їх обговорення

Віртуальний скринінг похідних хіназолін-4-ону (I-VI) (понад 50 сполук) з використанням програми PASS показав, що зазначені речовини мають володіти різними видами біологічної дії, серед яких переважає антимікробна ( $P_a > 0,7$ ,  $P_i < 0,005$ ) (рис.).

У відповідності з цим встановлено, що 2-бензил-3-арилхіназолін-4(3H)-они [13], 3-аміно-2-алкілмеркаптохіназолін-4(3H)-они [15], комплекси купруму (II) з 2-алкіл-3-аміно-(3H)-хіназолін-4-онами [21] виявляють значну антимікробну активність, зокрема, щодо *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* та *C. albicans*.

Враховуючи дані комп'ютерного прогнозу, ми провели мікробіологічні дослідження 14 оригінальних похідних, які містять ядра хіназолін-4-ону, з використанням набору референтних та клінічних штамів грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922 та *P. aeruginosa*

ATCC 97853, їх клінічні антибіотично стійкі аналоги *C. albicans* ATCC 88563.

За результатами проведених досліджень переконливо підтверджено на скринінговому рівні наявність широкого спектра антимікробних властивостей у всіх досліджуваних сполук відносно використаного набору мікроорганізмів (табл.).

При аналізі отриманих результатів з урахуванням показників "хімічна структура — біологічна дія" встановлено, що на вираженість антимікробної активності суттєво впливає наявність ядра хіназолін-4-ону. Одночасно при варіюванні замісників за принципом хімічних варіацій методом П. Ерліха [4] встановлені інтактність або потенціюючий вплив замісника на вихідну антимікробну активність досліджуваної сполуки. При узагальненому аналізі встановлено, що найбільш вираженими виявились антифунгальні властивості всіх досліджуваних сполук і саме цей вид активності слід вважати визначальними у притаманному спектрі їх антимікробної активності.

Як свідчать дані табл., при несуттєвих розбіжностях у виявах фунгістатичної та фунгіцидної дії всі досліджувані сполуки характеризувались як речовини з мікробіцидними властивостями відносно патогенних грибів. Разом з цим, встановлено, що досліджувані похідні хіназолін-4-ону виявляли виражену антибактеріальну активність відносно *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* та *C. albicans*. Останнє набуває особливої актуальності з урахуванням того, що ці представники родини ентеробактерій вирізняються природно даними рівнями вихідної лікарської стійкості до антимікробних препаратів і здатні до ятрогенного

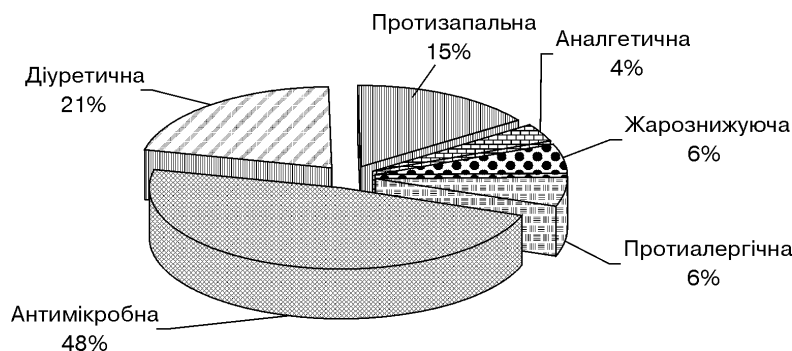


Рис. Прогноз видів фармакологічної активності сполук (I-VI) з використанням програми PASS.

Таблиця

Порівняльна характеристика антисептичних властивостей синтезованих похідних хіназолін-4-онів та гетероциклічних сполук на їх основі, n = 6

Сполука	Антимікробна активність, мкг/мл									
	S. aureus		B. subtilis		E. coli		P. aeruginosa		C. albicans	
	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК
I, R = H	25,5±2,8	67,2±6,2	26,5±2,2	73,5±5,3	12,5±0,6	57,4±2,8	14,3±1,8	67,2±4,2	1,3±0,2	3,0±0,4
I, R = Me	25,5±2,4	28,6±3,2*	24,7±2,5	72,5±6,7	28,3±2,8	63,7±5,0	11,4±1,7	48,2±2,4	1,5±0,3	3,0±0,5*
I, R = Et	23,8±1,7	26,4±2,2*	13,5±1,6	48,7±4,0	13,8±1,5	56,2±4,0	13,2±1,4	50,6±2,0	1,6±0,4	3,1±0,8*
I, R = CH <sub>2</sub> Cl	56,7±4,5	118,3±7,8	13,0±2,2	26,4±2,3*	28,7±3,4	53,5±4,8*	12,7±2,0	28,3±3,3*	5,8±1,3	13,7±2,2*
I, R = CONHNH <sub>2</sub>	27,0±2,2	38,4±3,6*	27,7±2,5	62,7±4,8	14,7±1,2	47,8±4,3	12,8±1,2	62,4±3,7	1,5±0,3	3,2±0,5*
I, R = CONHON	26,3±1,8	124,7±9,3	13,5±2,4	27,8±4,5	11,4±1,8	26,3±2,5	12,8±1,3	24,5±2,2	11,6±1,8	13,2±1,4*
I, R = (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	26,3±2,7	72,3±5,4	20,3±2,2	48,4±2,5	27,8±3,2	52,6±4,4	14,8±1,7	49,3±3,6	6,25±1,4	14,3±2,4*
I, R = CH=CHCO <sub>2</sub> H	24,7±2,8	118,3±9,2	14,4±1,2	116,7±8,3	13,5±1,2	28,3±3,5*	11,6±1,8	13,2±2,6*	1,7±0,3	3,0±0,5*
I, R = o-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	11,7±2,2	23,6±4,8*	11,2±1,6	13,4±1,8*	12,7±2,4	16,7±3,6*	10,6±2,2	12,8±1,7*	1,4±0,5	3,1±1,2*
II, R = Me	21,8±1,9	52,7±5,7	12,5±1,3	12,8±1,4	12,8±2,1	15,3±2,6*	13,7±1,5	52,6±4,2	1,6±0,2	3,0±0,5*
II, R = Ph	25,0±1,8	100±2,6	18,4±1,8	63,7±5,7	20,6±1,2	23,7±1,5*	12,5±1,4	55,6±4,7	10,7±1,8	30,4±5,5*
III, X = CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	24,8±2,5	76,8±5,2	24,7±1,8	66,3±3,5	10,6±1,2	52,3±3,5	11,6±2,2	78,5±4,4	1,6±0,3	3,2±0,5
V, R = Ph	24,7±2,2	53,4±4,8	13,7±1,5	24,8±2,7*	25,0±2,6	58,4±6,2	10,7±2,6	30,4±4,5	17,3±3,6	20,5±5,2*
V, R = Me	26,2±3,5	32,8±4,7*	28,2±3,3	67,5±4,2	26,7±3,5	57,4±7,2	12,5±1,4	62,5±3,8	1,8±0,4	3,2±0,4*

Примітки: МПК — мінімальна пригнічуюча концентрація; МБК — мінімальна бактерицидна концентрація;

\* — відсутність статистично значимих розбіжностей у рівнях бактериостатичної та бактерицидної дії.

посилення їх у формуванні виражених або абсолютних рівнів антибіотикорезистентності.

При узагальненому аналізі дещо нижчими виявились антисептичні властивості відносно грампозитивних представників піогенних бактерій.

Аналіз показує, що найперспективнішими в ряду синтезованих похідних хіназолін-4-ону виявились ті, що містять метильну групу. Поєднання ацетамідного та карбогідроксогового фрагменту (спол. II, R = CH<sub>3</sub>) сприяє вибірковій мікробіцидній активності досліджуваних сполук відносно прокаріотів у межах 12,5 мкг/мл та *C. albicans* у межах 1,5-3,1 мкг/мл.

Суттєвий вплив на виявлення означеної активності має віддаленість метильної групи від хіназолінового ядра — з її зростанням активність збільшується. Сказане стосується як мікробіцидних властивостей сполуки, так і значущості розбіж-

ності у співвідношенні бактериостатичних та бактерицидних властивостей (табл.).

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено комп'ютерне прогнозування біологічної дії нових похідних хіназолін-4-ону та конденсованих гетероциклічних сполук на їх основі (понад 50 сполук).

2. З урахуванням результатів прогнозу 14 синтезованих на кафедрі органічної хімії НФаУ похідних хіназолін-4-ону досліджені на антимікробну активність. Встановлено, що всі сполуки характеризуються широким спектром антимікробних властивостей, вираженість яких залежить від якісного варіювання замісників та їх віддаленості від хіназолонового ядра.

3. Незалежно від особливостей хімічної структури всі досліджувані сполуки відносяться до перспективних антифунгальних речовин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Заявка на винахід №005 05157 "Спосіб одержання 2-R-3-гідроксихіназолін-4-онів" / В.П.Черних, Л.А.Шемчук, О.С.Крисків. — Заявл.: 30.05.05.
2. Зубков М.И. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, №2-3. — С. 73-78.
3. Малішевська А.В., Букачук О.М., Дейнека С.Є. // Вісник фармації. — 2005. — №4 (44). — С. 7-10.
4. Микробиология / И.Л.Дикий, И.И.Сидорчук, И.Ю.Холупяк и др. — Х.: Изд-во НФаУ, 2002. — 404 с.
5. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия. — Х.: Фолио, 2005. — 464 с.
6. Пономарева С.В., Митрохин С.Д., Скара Л.З. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, №1. — С. 18-27.
7. Ребенок Ж.А. // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, №2. — С. 26-28.
8. Светухин А.М., Блатун Л.А., Ухин С.А. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 50, №2-3. — С. 64-72.
9. Сидоренко С.В., Иванов Д.В. // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — Т. 49, №1. — С. 3-10.

10. Шемчук Л.А., Черних В.П., Крыськів О.С. // *ЖОФХ*. — 2005. — Т. 3, Вип. 3 (11). — С. 9-12.
11. Шемчук Л.А., Черных В.П., Крыськив О.С. // *ЖОрХ*. — 2006. — Т. 42, вып. 3. — С. 395-399.
12. Шемчук Л.А., Черных В.П., Крыськив О.С. // *ЖОрХ*. — 2006. — Т. 42, вып. 4. — С. 421-425.
13. Anshu D., Ruby S., Pritima S. // *J. Fluorine Chem.* — 2004. — Vol. 125. — P. 1835-1840.
14. Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. et al. // *J. Med. Chem.* — 2001. — Vol. 4 (15). — P. 2432-2437.
15. Brenk R., Meyer E., Reuter K. et al. // *J. Molec. Biol.* — 2004. — Vol. 338. — P. 55-75.
16. Chen C., Cooper S. // *Abstract for the MAROO Meeting of The American Physical Society*. — 1999. — P. 103.
17. Daidon G., Raffa D., Plescia S., Mantione L. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2001. — №36. — P. 737.
18. Dev S.S., Bhagovan R.M., Bahekar R.H. et al. // *Ind. J. Chem. B.* — 2001. — Vol. 40. — P. 813-815.
19. El-Meligic S., El-Ansary A.K., Said M.M., Hussein M.M. // *Ind. J. Chem. B.* — 2001. — Vol. 40. — P. 62-67.
20. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. // *Bioinformatics*. — 2000. — Vol. 16 (8). — P. 747-748.
21. Pandeya S.N., Srirama D., Nathb G. De Clercq E. // *Pharm. Acta Helvetiae*. — 1999. — Vol. 74. — P. 11-17.
22. Poroikov V., Akimov D., Shabelnikova E., Filimonov D. // *SAR and QSAR in Environmental Res.* — 2001. — Vol. 12 (4). — P. 327-344.
23. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Borodina Yu.V. et al. // *J. Chem. Inform. Comput. Sci.* — 2000. — 40 (6). — P. 1349-1355.

УДК 615.28:547:856.1

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4-ОНА И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИХ ОСНОВЕ

И.Л.Дикий, О.С.Крыськив, В.П.Черных, Л.А.Шемчук, Н.В.Дубинина

Проведено компьютерное прогнозирование биологической активности новых N-гидроксипроизводных хиназолин-4-она, незамещенных по атому азота в положении 3 хиназолин-4-онов и конденсированных гетероциклических соединений на их основе. С учетом результатов прогноза изучена их антимикробная активность. Установлено, что все соединения характеризуются широким спектром антимикробных свойств относительно *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 97835 и *S. albicans* ATCC 88563 и являются перспективными антифунгальными веществами.

UDC 615.28:547:856.1

THE STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF QUINAZOLIN-4-ONES DERIVATIVES AND HETEROCYCLIC COMPOUNDS ON THEIR BASIS

I.L.Dykyi, O.S.Kryskiv, V.P.Chernykh, L.A.Shemchuk, N.V.Dubinina

The computer prognostication of the biological activity of new N-hydroxy derivatives of quinazolin-4-one, non-substituted by the nitrogen atom in position 3 of quinazolin-4-ones and condensed heterocyclic compounds on their basis has been carried out. Taking into account the results of the prognosis their antimicrobial activity has been studied. All compounds have been shown to have a wide spectrum of antimicrobial properties in relation to *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 97835 and *S. albicans* ATCC 88563 and they are promising antifungal substances.