

**ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ЕТИЛ 3-R-4-R'-2-АМІНОТІОФЕН-3-КАРБОКСИЛАТІВ, НІТРИЛІВ 3-R-4-R'-2-АМІНОТІОФЕН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ, ЇХ УРЕЇДНИХ ПОХІДНИХ, 2,4-ДІОКСО- ТА 4-ІМІНО-2-ОКСО-3-ФЕНІЛ-5-R-6-R'-ТІЄНО[2,3-D]ПІРИМІДИНІВ**

*Різак Г. В.*

Благодійний Фонд підтримки освіти, науки, науково-технічної та інноваційної діяльності, Ужгород, Україна  
rizakgalina1@gmail.com

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. До того ж особливу занепокоєність викликає розвиток лікостійких варіантів збудників, що знаходять негативне відображення в ефективності лікування [4].

Аналіз аспектів антибіотикорезистентності переконливо доводить, що загалом ця проблема пов'язана як з антиметаболітним механізмом дії цих препаратів, так і суттєвими розбіжностями в абсолютних рівнях бактеріостатичної та бактерицидної здатності.

У зв'язку з цим одним з перспективних напрямків удосконалення та розвитку антибіотикотерапії ХХІ сторіччя є 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 стійкості до ліків збудників, переважну або вибіркочку мікробоцидну дію 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, цефалоспоринів тощо [1–3].

Метою цього дослідження визначено вивчення антимікробних властивостей *in vitro* етил 3-R-4-R'-2-амінотіофен-3-карбоксилатів, нітрилів 3-R-4-R'-2-амінотіофен-3-карбонівих кислот, їх уреїдних похідних, 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів, їх O- і N-алкільних, ацильних та ціанетильних похідних і продуктів їх хімічних перетворень та встановлення зв'язку «хімічна структура – фармакологічна дія», оскільки зазначена активність згаданих сполук практично не вивчена.

Нами проведені мікробіологічні дослідження 12 оригінальних похідних: етил 4-R-5-R'-2-амінотіофен-3-карбоксилатів (2.1a-d), нітрилів 4-R-5-R'-2-амінотіофен-3-карбонівих кислот (2.1e,f), їх уреїдних похідних (3.1a-f), 2,4-діоксо- та 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів (3.3a-e), їх алкільних 4.1, ацильних 4.2 та ціанетильних похідних 4.3 і продуктів їх хімічних перетворень методом серійних розведень у рідких поживних середовищах, який дозволяє дати кількісну оцінку протимікробної дії досліджуваних сполук.

Вивчення протимікробної активності досліджуваних сполук проводили відповідно до методичних рекомендацій [5–9]. Поживні середовища для культивування мікроорганізмів готували за методичними розробками, нормативами і рекомендаціями.

За результатами проведених досліджень на скринінговому рівні виявлена наявність широкого спектра помірних антимікробних властивостей у всіх досліджуваних сполук відносно використаного набору мікроорганізмів (табл. 1).

Таблиця 1. Результати дослідження протимікробної активності деяких синтезованих сполук, мкг/мл

Спол.	Протибактерійна і фунгіцидна активність відносно штамів, мкг/мл									
	S. aureus ATCC 25923		E. coli ATCC 25922		P. aeruginosa ATCC 27853		B. subtilis ATC 6633		C. albicans ATC 885-653	
	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК
2.1a	25	50	50	100	50	100	50	100	50	100
2.1b	25	50	50	100	50	200	100	200	25	50
2.1e	25	50	50	100	100	100	50	100	50	100
3.1a	50	100	50	100	50	100	50	100	50	100
3.1c	200	200	50	100	100	100	100	200	100	100
3.1d	100	200	50	100	200	200	100	200	50	100
3.1e	100	200	50	100	50	200	100	200	50	100
3.3a	50	50	50	100	100	100	50	200	50	100
3.3c	50	50	100	100	100	200	100	100	200	200
4.2a	200	200	100	200	100	100	100	200	100	200
4.2j	50	100	50	100	50	100	100	200	100	100
4.3a	50	100	50	100	50	100	100	200	50	50
К	100	200	100	200	100	200	100	200	100	200

Примітка. К – контроль, ДМСО.

У ході досліджень встановлено, що інгібувальна концентрація сполук відносно грамположитивних мікроорганізмів (*S.aureus* ATCC 29213, *B. subtilis* ATCC 6633) коливалась у межах 25–100 мкг/мл, а бактерицидна – 50–200 мкг/мл.

Серед 12 досліджуваних сполук слід відзначити сполуки 2.1a, 2.1b, 2.1e – 2-аміно-3карбетокси(ціано)тіофени, які виявили інгібувальну активність відносно *S.aureus* ATCC 29213 у концентрації 25 мкг/мл. Бактерицидна дія зазначених речовин була помірно і становила 50 мкг/мл. Відносно *B. subtilis* ATCC 6633 сполуки виявили помірну інгібувальну дію у тій же концентрації.

Вивчаючи протимікробну активність відносно грамнегативних мікроорганізмів (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853) слід зазначити, що більшість речовин виявила помірну інгібувальну дію відносно *E. coli* ATCC 25922 у концентрації 50 мкг/мл. Відносно *P. aeruginosa* ATCC 27853 тільки половина речовин проявила помірну інгібувальну дію у тій же концентрації. Інші сполуки відносно грамнегативних збудників не виявили високої антимікробної активності.

У ході проведеного дослідження виявлено, що відносно *C. albicans* ATCC 885-653 значна кількість досліджених сполук виявили фунгістатичну дію у концентраціях 50 мкг/мл. Тільки сполука 2.1b виявила значну протигрибкову дію у мінімальній фунгістатичній концентрації 25 мкг/мл. Інші сполуки з цієї групи виявили помірну фунгістатичну активність.

Як впливає із вищезазначеного, найактивнішими виявились сполуки 2.1, які містять функціональні групи (аміно-, карбетокси- або ціано-), безпосередньо зв'язані з тіофеновим ядром. Причому визначальний вплив на виявлення протимікробної активності має аміногрупа, при перетворенні якої на уреїдну (сполуки 3.1), зазначена активність знижується, хоча карбетоксильна та ціаногрупи залишались не модифікованими. Аналогічна картина спостерігається й у випадку конденсованих тінопіримідинів 4.1, 4.2 та 4.3 – відсутність згаданих функціональних груп (наявних у вихідних сполуках 2.1) призводить до практично повного нівелювання антимікробної дії до рівня контролю.

Отже, хоча сполука 4.2a з найвищим рівнем діуретичної, протизапальної активності і низькою токсичністю не виявила протимікробної дії, проте, враховуючи

відносно доступний метод синтезу, її можна рекомендувати для поглиблених фармакологічних досліджень.

#### Література

1. Rizak G.V. Search for biologically active substances using the example of 2,4-dioxo- and 4-imino-2-oxo-3-phenyl-5-R-6-R'-thieno[2,3-d]pyrimidines, prospects for their usein pharmacy and medicine. *Azərbaycan Əczaçılıq və Farmakoterapiya Jurnalı = Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*. 2023. 23 (1). P. 29–46.
2. The synthesis, transformations and biological activity of thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives with the carboxylic groups as the substituents in the pyrimidine ring / O. D. Vlasova et al. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2020. Vol. 18, no. 4(72). P. 4–13. URL: <https://doi.org/10.24959/ophcj.20.209835> (date of access: 20.02.2024).
3. Синтез та антимікробна активність нових фосфонієвих похідних нафталену / А.В. Малішевська та ін. *Вісник фармації*. 2005. № 4 (44). С. 7–10.
4. Синтез 2-ацилокси-4-оксо(іміно)-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідинів та амідоксимів  $\beta$ -(2,4-діоксо-3-феніл-5-R-6-R'-тієно[2,3-d]піримідин-1-іл)пропіонових кислот та їх протимікробна активність / Г.В. Різак та ін. *Вісник фармації*. 2011. №4 (68). С.39–41.
5. Різак Г. В. Використання програми PASS для прогнозування біологічної активності синтезованих сполук з метою подальшого дослідження біологічних властивостей 2,4-діоксо- ТА 4-іміно-2-оксо-3-феніл-5-R-6-R'- тієно[2,3-D]піримідинів. *Multidyscyplinarne wyzwania współczesnej nauki: innowacje i współpraca* (15 Wrzesień 2023 r., Polska). Futurity-Publishing, 2023. P. 355–361.
6. Torokhtin O. M., Rizak G.V. Potential usage of thiophene and pyrimidine derivants (byrproducts) in controlling the capacity of nanoskale (nanoscale organized) body systems. Materials of the International Meeting "Clusters and nanostructured materials (CNM-5)" Uzhgorod, Ukraine, 2018. P. 211–213.
7. Різак Г.В. Синтез та дослідження властивостей похідних [2,3-d]тієнопіримідинів та перспективи їх застосування в медицині. *Innovations and Prospects for the Development of Science and Technology in the 21st Century: Challenges of the Future*. Materials International scientific conference (December 25, 2022, Poland). PP. 201–204.
8. Торохтін О. М., Різак Г. В. Використання похідних тіофену та піримідину в медичній практиці. *Сучасні аспекти збереження здоров'я людини*: збірник праць X Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. / за ред. проф. Т. М. Ганича. Ужгород: Вид-во УжНУ «Говерла», 2017. С. 361–363.
9. Торохтін О. М., Різак Г. В. Можливості використання в медичній практиці сполук- похідних тіофену та піримідину. *Сучасні аспекти збереження здоров'я людини*: збірник праць IX Міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф. (Ужгород, 22-23 квітня 2016). Ужгород, 2016. С. 270–273.