

УДК 615.28.011:547.783'498

В.К. Свіжак, В.О. Черноус, С.Є. Дейнека

**ВПЛИВ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ 2,4-ДИЗАМІЩЕНИХ 1-АРИЛ-ІМІДАЗОЛ-5-МЕТИЛКАРБІНОЛІВ ТА 5-КАРБАЛЬДЕГІДІВ НА ЇХ АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Резюме.** Встановлено, що похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів проявляють дещо вищу антимікробну активність порівняно з похідними 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів. Показано, що антикандидозна активність похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів переважає над їх антибактеріальною дією – мінімальна фунгістатична концентрація вказаних сполук знаходилась у межах від 15,62 до 62,5 мкг/мл, тоді як мінімальна бактеріостатична концентрація – від 125 до 250 мкг/мл. Дослідження впливу хімічної будови вказаних сполук на їх антимікробну активність

встановило, що найоптимальнішими параметрами молекули, яка забезпечує антибактеріальну та протигрибкову дію, є наявність у її складі в положенні 1 фенільного замісника, відсутність у положенні 2 атома хлору за умови наявності в положенні 5-метилкарбінольного фрагменту.

**Ключові слова:** похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів, антимікробні властивості, антибактеріальна активність, протигрибкова дія, структура-активність.

**Вступ.** Для ефективної боротьби з інфекційними захворюваннями в сучасній медицині необхідне регулярне поповнення переліку антибактеріальних агентів, для пошуку яких надзвичайно перспективною групою хімічних сполук є похідні імідазолів, які слід розглядати як один з основних класів біологічно активних сполук із широким, у т.ч. антимікробним спектром дії [4].

Похідні імідазолу є перспективним класом лікарських препаратів, що мають широкий спектр застосування в медицині, оскільки численні їх представники використовуються як імунодепресивні, цитостатичні, антигістамінні, антигіпертензивні, противиразкові, седативні, антибактеріальні, адреноміметичні, антитиреоїдні й інші засоби. Наприклад, у медичній практиці знайшли застосування більше двадцяти 5-нітроімідазолів, найважливіший з яких - метронідазол. Серед інших представників групи азолів слід відзначити, зокрема, кетоконазол, фторконазол і саперконазол – високоефективні антимікотики, які мають здатність порушувати нормальний синтез ергостеролу в клітині гриба.

Окремі представники цієї гетероциклічної системи (клотримазол, міконазол, біфоназол) внесені до Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів та виробів медичного призначення. З урахуванням того, що імідазолний цикл є структурним фрагментом багатьох природних сполук (гістидин, гістамін, пуринові основи), його наявність у структурі речовини, як правило, є визначальним фактором її біологічної активності.

З огляду на сказане вище, похідні імідазолів являють собою групу надзвичайно перспективних хімічних сполук для пошуку нових ефективних антимікробних засобів. У зв'язку з чим, у багатьох країнах світу здійснюється синтез нових представників похідних імідазолу та досліджуються їх численні біологічні властивості, у т.ч і

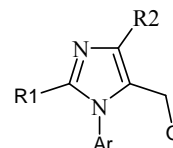
антимікробні [1-2, 6, 7, 9, 11, 12]. Серія публікацій, присвячена вивченню властивостей похідних імідазолу, підтверджує перспективність пошуку нових лікарських засобів і зокрема протигрибкових та антибактеріальних препаратів саме в ряду карбофункціоналізованих похідних імідазолу [5, 8, 10].

Зважаючи на те, що значна кількість функціоналізованих, у т.ч. карбофункціоналізованих похідних імідазолу проявляє антибактеріальну та протигрибкову дію, спрямоване конструювання їх нових біоактивних представників залишається пріоритетним.

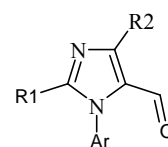
**Мета дослідження.** Вивчити вплив хімічної будови 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів на їх антимікробну активність як передумову подальшого цілеспрямованого синтезу нових сполук з прогнозованими протимікробними властивостями.

**Матеріал і методи.** Для дослідження відібрано 21 нову сполуку хімічного синтезу: похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів (13 сполук) та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (8 сполук).

Загальна формула досліджених сполук:



похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів



похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів

Досліджені речовини представляють собою тверді, кристалічні сполуки різного кольору, без запаху, у різному ступені розчинні у воді, 96 % спирті, диметилсульфоксиді (ДМСО), диметилформаміді (ДМФА). Для приготування розчинів синтезованих сполук використовували 0,1 мл ДМСО і стерильну дистильовану воду, доводячи матричний розчин до 1000 мкг/мл. Хімічні формули досліджуваних сполук наведені в таблицях 1 та 2.

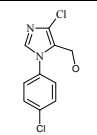
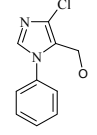
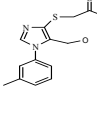
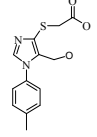
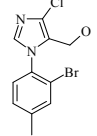
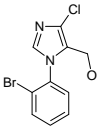
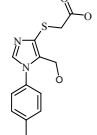
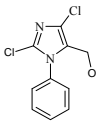
Використовували загальноприйнятую методику дворазових серійних розведень у рідкому живильному середовищі [3] для вивчення антимікробних властивостей досліджуваних сполук. При цьому визначали мінімальні бактеріостатичні чи

фунгіостатичні (МБсК, МФсК) і мінімальні бактерицидні чи фунгіцидні (МБцК, МФцК) концентрації сполук щодо референс-штамів грампозитивних бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 2592-3), грамнегативних бактерій (*Escherichia coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*Candida albicans* ATCC 885-653). Усі досліди супроводжували відповідними контролюми: контролем середовища на стерильність, контролем росту культури в середовищі без сполуки. З метою отримання достовірних результатів досліди проводилися тричі з кожною концентрацією сполуки і досліджуваною тест-культурою.

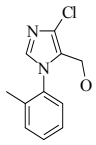
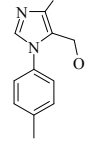
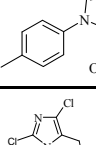
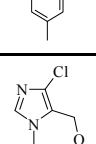
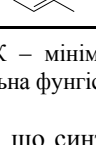
**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені мікробіологічні дослідження дозволи-

Таблиця 1

**Структура та антимікробна активність похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів (мкг/мл)**

| Шифр сполуки | Хімічна формула 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  |
| 1869         |    | 125                        | 250  | 500                      | >1000 | 31,25                          | 250   |
| 1868         |  | 125                        | 250  | 125                      | 250   | 31,25                          | 62.5  |
| 2274         |  | 250                        | 500  | 125                      | 250   | 31,25                          | 31,25 |
| 2273         |  | 250                        | 500  | 250                      | 500   | 15,62                          | 31,25 |
| 2788         |  | 125                        | 250  | 250                      | 500   | 15,62                          | 31,25 |
| 2787         |  | 125                        | 250  | 250                      | 500   | 15,62                          | 31,25 |
| 2704         |  | 125                        | 500  | 125                      | 125   | 15,62                          | 31,25 |
| 1815         |  | 125                        | 250  | 250                      | 500   | 31,25                          | 62.5  |

Продовження табл. 1

| Шифр сполуки | Хімічна формула 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  |
| 1503         |    | 250                        | 500  | 250                      | 500  | 15,62                          | 31,25 |
| 1501         |    | 250                        | 500  | 250                      | 500  | 62,5                           | 250   |
| 1843         |    | 250                        | 500  | 250                      | 500  | 125                            | 250   |
| 1812         |   | 250                        | 500  | 125                      | 250  | 62,5                           | 125   |
| 1506         |  | 125                        | 250  | 250                      | 500  | 31,25                          | 31,25 |

Примітки. МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація; МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК – мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК – мінімальна фунгіцидна концентрація

ли встановити, що синтезовані сполуки проявляють помірну протимікробну активність. Результати дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів наведені в таблиці 1.

Як видно з даних, наведених у таблиці 1, мінімальна бактеріостатична концентрація похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів знаходиться в межах 125-250 мкг/мл. Винятком була лише сполука 1869, мінімальна бактеріостатична концентрація якої стосовно *E. coli* ATCC 25922 становила 500 мкг/мл. При цьому слід зазначити, що досліджені сполуки в переважній більшості випадків проявляли вищу антибактеріальну активність стосовно грампозитивного *S. aureus* ATCC 25923 порівняно з грамнегативною *E. coli* ATCC 25922.

Наведені в таблиці 1 дані також вказують, що мінімальна бактерицидна концентрація похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів була, як правило, у два рази більшою від мінімальної бактеріостатичної концентрації і знаходилася в межах 250-500 мкг/мл.

Дослідження антикандидозної активності синтезованих похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів виявило їх дію дещо вищу порівняно з антибактеріальною. Так, мінімальна фунгістатична концентрація вказаних

сполук знаходилась у межах від 15,62 до 31,25 мкг/мл. Винятком були сполуки 1501 та 1812, МФсК яких склала 62,5 мкг/мл, а також сполука 1843, яка мала ще нижчу мінімальну фунгістатичну концентрацію – 125 мкг/мл. Мінімальна фунгіцидна концентрація вказаних сполук знаходилася в межах від 31,25 до 250 мкг/мл і була, як правило, у два-вісім разів більшою від мінімальної фунгістатичної концентрації.

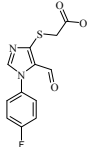
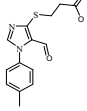
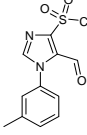
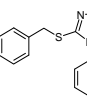
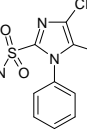
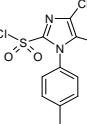
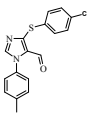
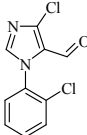
Результати дослідження антибактеріальної та протигрибкової активності похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів, які наведені в таблиці 2, виявили їх дещо нижчу антимікробну дію порівняно з похідними 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів.

Так, мінімальні бактеріостатична та фунгістатична концентрації похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів стосовно як грампозитивного *S. aureus* ATCC 25923, грамнегативної *E. coli* ATCC 25922, так і дріжджоподібних грибів (*C. albicans* ATCC 885-653) знаходилися на рівні 125-250 мкг/мл, а мінімальні бактерицидна та фунгіцидна концентрації – 250-500 мкг/мл.

При дослідженні впливу хімічної будови похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів на їх антимікробну активність встановлено, що на рівень біологічної

Таблиця 2

## Структура та антимікробна активність похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів (мкг/мл)

| Шифр сполуки | Хімічна формула 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 |
| 1423         |    | 250                        | 500  | 125                      | 250  | 250                            | 500  |
| 2471         |    | 250                        | 500  | 125                      | 250  | 125                            | 250  |
| 2899         |    | 250                        | 500  | 250                      | 500  | 250                            | 500  |
| 2898         |    | 250                        | 500  | 250                      | 500  | 125                            | 500  |
| 2895         |  | 125                        | 250  | 250                      | 500  | 125                            | 250  |
| 2853         |  | 250                        | 500  | 250                      | 500  | 250                            | 500  |
| 2843         |  | 250                        | 500  | 250                      | 500  | 250                            | 500  |
| 1880         |  | 250                        | 500  | 250                      | 500  | 125                            | 250  |

Примітка. МБсК – мінімальна бактериостатична концентрація; МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація; МФсК – мінімальна фунгістатична концентрація; МФцК – мінімальна фунгіцидна концентрація

активності впливає як тип замісника в положенні 5 імідазольного циклу, так і замісники в положеннях 1, 2 та 4.

Зокрема, сполуки спорідненої будови, що мають у положенні 5 спиртовий гідроксил, показали вдвічі більшу активність порівняно зі сполуками з альдегідною групою. Введення в ароматичний цикл арильного замісника ліпофільного атома фтору знижує бактерицидну дію, тоді як введення метальної групи її посилює. Заміна атома Гідрогену в положенні 2 на атом хлору прак-

тично не впливає на величину антимікробної дії сполук.

### Висновки

1. Похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів проявляють антимікробну активність щодо грампозитивних (*S. aureus* ATCC 25923) і грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922) та дріжджоподібних грибів (*C. albicans* ATCC 885-653), що дозволяє їх віднести до хімічних сполук із широким спектром антимікробної дії.

2. Похідні 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів проявляють дещо вищу антимікробну активність порівняно з похідними 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів.

3. Антикандидозна активність похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів переважає над їх антибактеріальною дією. Мінімальна фунгістатична концентрація вказаних сполук знаходилась у межах від 15,62 до 62,5 мкг/мл, тоді як мінімальна бактеріостатична концентрація – від 125 до 250 мкг/мл.

4. Дослідження впливу хімічної будови похідних 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-метилкарбінолів та 2,4-дизаміщених 1-арил-імідазол-5-карбальдегідів на їх антимікробну активність встановило, що найоптимальнішими параметрами молекули, яка забезпечує антибактеріальну та протигрибкову дію, є наявність у її складі в положенні 1 арильного замісника без ліпофільних груп, відсутність у положенні 2 атома хлору за умови наявності в положенні 5 метилкарбінольного угруповання.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним є розширення спектра досліджуваних еталонних та клінічних штамів патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів, а також продовження вивчення нових сполук цілеспрямованого синтезу.

#### Література

1. 2-Аміно-5-(4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазолі: синтез, піримідоанелювання та бактерицидна активність / А.М. Грозав, В.О. Черноус, О.І. Гаврилюк [та ін.] // Ж. орган. та фармацев. хімії. – 2013. – Т. 11, Вип. 4. – С. 22-27.
2. Валиева А.Р. Синтез новых биологически активных титаносодержащих производных 2-бромимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты: автореф. дис. на соискание уч. ст. канд. фарм. наук: 14.04.02 / Валиева Анфиса Рифовна. – Самара, 2013. – 23 с.
3. Методичні вказівки 9.9.5-143-2007 «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К.: МОЗ України, 2007. – 63 с.
4. Свіжак В.К. Похідні імідазолу як перспективні антимікробні засоби / В.К. Свіжак, С.Е. Дейнека, В.О. Черноус // Мед. форум. – 2014. – 2 (2). – С. 146-151.
5. Синтез та антимікробна активність 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1H-імідазолів і продуктів їх взаємодії з 3-метил-2-піразолін-5-оном / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, А.М. Грозав [та ін.]. // Ж. орган. та фармацев. хімії. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 28-32.
6. Preparation of nitrophenylsulfonylimidazoles as fungicides and pesticides: Ger. Offen. DE 19829740 A1 28.06.1999 / L. Assmann, K. Stenzel, Ch. Erdelen [et al.] // Chem. Abstr. – 2000. – Vol. 130. – P. 125074.
7. Enhancement in antimicrobial activity of 2-(phenyl)-3-(2-butyl-4-chloro-1H-imidazolyl)-5-butylate isoxazolidine / M.P. Sadashiva, H. Mallesha, K.K. Murthy [et al.] // Bioorgan. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, № 7. – P. 1811-1814.
8. Polyfunctional imidazoles: X. Synthesis of 4-chloro-5-(2-nitroalkenyl)-1H-imidazoles and their reaction with 5-methyl-2, 4-dihydro-3H-pyrazol-3-one / V.O. Chornous, A.M. Grozav, O.I. Mel'nik [et al.] // Russian J. of Organic Chemistry. – 2015. – Vol. 51, № 4. – P. 534-540.
9. Preparation of pyridylimidazoles and their use as agrochemical fungicides / K. Hagiwara, T. Iihama, Sh. Sano [et al.] // Chem. Abstr. – 2000. – Vol. 130. – P. 3847.
10. Synthesis and biological activity of 4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehyde thiosemicarbazones / V.A. Chornous, A.N. Grozav, L.D. Todoriko [et al.] // Pharmaceutical Chemistry J. – 2014. – Vol. 47, № 10. – С. 524-526.
11. Solution-phase synthesis of novel <sup>2</sup>-isoxazoline libraries via 1,3-dipolar cycloaddition and their antifungal properties / M.P. Basappa, K. Sadashiva, K. Mantelingu [et al.] // Bioorgan. Med. Chem. – 2003. – Vol. 11, № 21. – P. 4539-4544.
12. Zirngibl L. Antifungal azoles. A Comprehensive Survey of their Structures and Properties / Zirngibl L. – New York: Wiley-VCH, 1998. – 301 p.

## ВЛИЯНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ 2,4-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1-АРИЛ-ИМИДАЗОЛ-5-МЕТИЛКАРБИНОЛОВ И 5-КАРБАЛЬДЕГИДОВ НА ИХ АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ

*В.К. Свіжак, В.А. Черноус, С.Е. Дейнека*

**Резюме.** Установлено, что производные 2,4-дизамещенных 1-арил-имидазол-5-метилкарбинолов проявляют более высокую антимикробную активность по сравнению с производными 2,4-дизамещенных 1-арил-имидазол-5-карбальдегидов. Показано, что антикандидозная активность производных 2,4-дизамещенных 1-арил-имидазол-5-метилкарбинолов преобладает над их антибактериальным действием – минимальная фунгистатическая концентрация указанных соединений находилась в пределах от 15,62 до 62,5 мкг/мл, тогда как минимальная бактериостатическая концентрация – от 125 до 250 мкг/мл. Исследование влияния химического строения указанных соединений на их антимикробную активность установило, что оптимальными параметрами молекулы, которая обеспечивает антибактериальное и противогрибковое действие, является наличие в ее составе в положении 1 фенильного заместителя, отсутствие в положении 2 атома хлора при условии наличия в положении 5 метилкарбинольного фрагмента.

**Ключевые слова:** производные 2,4-дизамещенных 1-арил-имидазол-5-метилкарбинолов и 2,4-дизамещенных 1-арил-имидазол-5-карбальдегидов, антибактериальная активность, противогрибковое действие, структура-активность.

**INFLUENCE OF CHEMICAL STRUCTURE OF 2,4-DISUBSTITUTED  
1-ARYL-IMIDAZOLE-5-METYL-CARBINOLS AND 5-CARBALDEHYDE  
ON THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY**

*V.K. Svizhak, V.A. Chornous, S.E. Deyneka*

**Abstract.** It has been found that derivatives of 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-methylcarbinols show a slightly higher antimicrobial activity compared with the original 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-carbaldehydes. It has been shown that the anti-candida activity of derivatives of 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-methylcarbinols dominates over their antibacterial action – the minimal fungistatic concentration of these compounds was in the range from 15,62 to 62,5 mg/ml, while minimal bacteriostatic concentration – from 125 to 250 mg/ml. The investigation of influence of the chemical structure of these compounds on their antibacterial activity found that the optimal parameters of molecules that provides antibacterial and antifungal action, is the presence of phenyl substituent in its structure at position 1, lack of chlorine atom at position 2 in case of presence of methylcarbinol fragment at position 5.

**Key words:** derivatives of 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-methylcarbinols and 2,4-disubstituted 1-aryl-imidazole-5-carbaldehydes, antimicrobial properties, antibacterial activity, antifungal action, structure-activity.

Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 1 (81). – P. 126-131

Надійшла до редакції 11.01.2017 року