

Свіжак В.К.,

Дейнека С.Є.,
професор

Чорноус В.О.,
доцент

Буковинського державного медичного університету

ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНІ АНТИМІКРОБНІ ЗАСОБИ

Анотація: У статті узагальнені дані наукової літератури щодо дослідження антибактеріальної, протигрибкової та противірусної дії нових похідних імідазолу. Показано, що 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.

Аннотация: В статье обобщены данные научной литературы относительно исследования антибактериального, противогрибкового и противовирусного действия новых производных имидазола. Показано, что для эффективной борьбы с инфекционными заболеваниями в современной медицине необходимо регулярное пополнение перечня антибактериальных агентов, для поиска которых чрезвычайно перспективной группой химических соединений являются производные имидазолов, которые нужно рассматривать как один из основных классов биологически активных соединений с широким, в т.ч. антимикробным спектром действия.

Summary: The article summarizes the data of scientific literature about antibacterial, antifungal and antiviral activity of new imidazole derivatives. It has been demonstrated that effective control of infectious diseases in modern medicine requires a regular replenishment of the list of antibacterial agents, to find them extremely promising group of compounds there are are imidazole derivatives that should be considered as one of the most promising classes of biologically active compounds with a wide, including antimicrobial, spectrum of activity.

Перспективним класом лікарських препаратів, що мають широкий спектр застосування в медицині, є похідні імідазолу, численні представники яких використовуються як імунодепресивні, цитостатичні, протигрибкові, антигіпертензивні, противиразкові, антибактеріальні, адреноміметичні, антитиреоїдні й інші засоби [1, с. 4]. У цій групі похідних золів особливе значення мають 5-нітроімідазоли, що володіють високою активністю стосовно найпростіших (трихомонади, дизентерійна амеба, лямблії), анаеробних бактерій, а продукти відновлення (під дією нітроредуктаз) цих лікарських засобів інгібують синтез і викликають деградацію ДНК у мікробній клітині. На сьогодні в медичній

практиці знайшли застосування більше двадцяти 5-нітроімідазолів, найважливіший з яких - метронідазол. Серед інших представників групи азолів слід відмітити, зокрема, кетоконазол, фторконазол і саперконазол, що містять у молекулі атоми СІ або - високоефективні антимікотики, які мають здатність порушувати нормальний синтез ергостеролу в клітині гриба. Ці препарати також проявляють активність стосовно грампозитивних бактерій.

Водночас, антибіотикорезистентність, особливо швидкість її розвитку в патогенних мікроорганізмів та збільшення числа штамів бактерій, стійких до багатьох антибіотиків, а також все нові патогени, які постійно з'являються, та існуюча загроза біотероризму зумовлюють нагальну необхідність створення нових засобів для боротьби з збудниками інфекційних захворювань. Тому пошук нових антибіотиків і, особливо, модифікація відомих з метою їх удосконалення залишаються одним із головних напрямів сучасної медицини [2, с. 159-172].

З огляду на сказане вище, похідні імідазолів являють собою групу хімічних сполук надзвичайно перспективних 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.

Так, з огляду на потенційну протитуберкульозну активність низки

похідних імідазолу [3, с. 3-14; 4; 5, с. 699-76], синтезовано 22 нові структури, які містять ізоніазидний та імідазольний фрагменти - г4'-[(імідазол-5-іл)метиле]нізонікогіногідрозидів та вивчено ефективність впливу цих гетероциклічних сполук на мікобактерії туберкульозу, виділені з харкотиння хворих із вперше діагностованим туберкульозом легень [6, с. 31-38]. Встановлено, що за протитуберкульозною дією нові синтезовані гетероциклічні сполуки в 4 рази активніші, ніж використаний у ролі тест-об'єкту ізоніазид, який є одним із найживаніших недорогих і ефективних лікарських засобів I ряду, що застосовують для терапії туберкульозу

Здійснено синтез [(імідазол-5-іл)метиле]нізонікогіногідрозидів, серед яких також виявлені сполуки із протитуберкульозною активністю [7, с. 61-66].

Синтезовано прекарбенові та металокарбенові сполуки ряду імідазолу для вивчення їх антимікробної активності [8, с. 36-43]. Виявлено високу антимікробну активність карбеноїдних солей на тест-культурі *M. luteum*. Мінімальна бактеріостатична концентрація (МБСК) цих сполук становила 15,6 мкг/мл, а мінімальна бактерицидна концентрація (МБЦК) - 62,5 мкг/мл. Для карбенових комплексів нікелю і кобальту на тест-культурі *M. luteum* виявлено вищу активність (МБСК 7,8 мкг/мл і МБЦК 15,6 мкг/мл), а для карбенового комплексу кобальту на тест-культурі *C. tenuis* - най-

вищу (мінімальна фунгістатична концентрація 1,9 мкг/мл і мінімальна фунгіцидна концентрація 3,9 мкг/мл) [8, с. 36-43].

Конденсацією 4-хлор-1Н-імідазол-5-карбальдегідів з тіосемикарбазидом отримано ряд тіосемикарбазонів, серед яких знайдені речовини, що проявляють високу інгібуючу активність стосовно штамів *M.tuberculosis*, яка перевищує в 1,5 раза дію протитуберкульозного препарату ізоніазиду. Дослідження протимікробної активності отриманих тіосемикарбазонів показало, що для них більше виражені фунгістатичні властивості порівняно з бактеріостатичними [9, с. 19-21]. Отримані результати бактерицидної та фунгіцидної активності тіосемикарбазонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот свідчать про те, що досліджувані сполуки характеризуються помірною антимікробною дією: мінімальна бактеріостатична та фунгістатична концентрації знаходяться в діапазоні 62,5-2000 мкг/мл [10, с. 55-60].

Проведене дослідження протівірусної активності нової сполуки - 2-(імідазол-4-іл-етанамід) пентандіової-1,5 кислоти стосовно аденовірусу людини 5 типу на тваринній моделі показало, що похідна імідазолу знижує інфекційний титр аденовірусу в печінці й легенях новонароджених сірійських хом'яків і вдвічі зменшує розміри вогнищ запалення в печінці [11, с. 23-27]. Крім того, сполука також знижує кількість вірусінфікованих клітин, які виявля-

ються за допомогою морфологічного аналізу. Гепатоцити тварин, які пройшли лікування сполукою, виглядали інтактними на відміну від сильно вакуолізованих клітин тварин, що одержували плацебо. Отримані дані дозволяють розглядати цю сполуку як перспективний засіб комплексної терапії аденовірусної патології людини.

Зазначено [12, с. 20-24], що похідні дибромімідазо [1,2-а] піримідинів, які мають тіоетерний ланцюг, можуть бути використані як протівірусні агенти, оскільки вони виявили специфічну активність як агоністи цитомегаловірусу й вірусу оперізувального лишая. Також виявлено протівірусну дію у 2,6-дихлоро- та 2,6,7-трихлорзаміщених імідазо[1,2-а]піридинів, причому дихлорозаміщені показали більший вплив на цитомегаловірус (НСМУ). Деякі досліджені похідні конденсованих імідазолів мають структурну схожість з антивірусним препаратом енвіроксимом і в скринінгу продемонстрували широкий діапазон активності проти 80 типів рино-, адено- та ентеровірусів. Також встановлено, що і нуклеозиди на основі полігалогенімідазолів мають протівірусну активність [13, с. 5743-5752].

Похідні 2-н-бутил-4(5)-хлорімідазолу, що містять у положенні 5(4) гідровані залишки ізоксазолу, проявляють протигрибкову активність [14, с. 1811-1814], [15, с. 4539-4544]. Похідне 5(4)-бром-4(5)-ціаноімідазолу виявляє фунгіцид-

ну дію на *Erysiphe graminis tritici* [16, с. 3847], а похідне 2,4-дибромімідазолу є фунгіцидом стосовно *Phytophthora infestans* [17, с. 125074]. Виявлено помірну бактерицидну та фунгіцидну активність синтезованих 2-аміно-5-(4-хло-роімідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазолів стосовно еталонних штамів *S.aureus* ATCC 25923, *E.соїї* ATCC 25922 та *C.albicans* ATCC 885-653 [18, с. 22-27].

Протимікробна активність виявлена в 2,4,5-трибромімідазолу [19, с. 427-431]. Широкий спектр антибактеріальної та антигельмінтної дії виявили і похідні імідазо [1,2-а] піридину [12, с. 20-24].

Для багатьох іліденгідразидів імідазоліл-2-тіооцтової кислоті встановлена висока ймовірність наявності антитуберкульозної (антимікобактеріальної) активності [Цс. 110-118].

Інтенсивний пошук біологічно активних похідних імідазолу триває [20, с. 2-40]. Особливий інтерес представляють похідні галогенімі-

дазолів, на основі яких синтезовані великі ряди потенційно біологічно активних речовин [21, с. 323-356]. Похідні галогенімідазолів також проявляють фунгіцидну, протівірусну й інші види активності [22, с. 2-19].

Синтезовано нові похідні N - алкіл (арил) - 3 - аміно - 5 Н, 6Н,7Н-піроло [1,2-а] імідазол-2-карбоксамідів [23, с. 2-20], первинні біологічні дослідження яких показали, що вони є перспективними сполуками для створення біорегуляторів різної дії, зокрема речовин з антимікробною активністю та протиракових препаратів.

Таким чином, 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 перспективних класів біологічно активних сполук із широким, у т.ч. антимікробним спектром дії.

Література:

1. Шарипов И. М. Синтез и биологическая активность тиетансодержащих производных 4,5-дибромимидазола: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02: защищена 05.06.14 / Шарипов Ирик Мунирович. - Уфа, 2014. - 163 с.
2. Тодосійчук Т. С., Іздебська Т. Г., Громико О. М., Федоренко В. О. Сучасний стан і перспективи біотехнологічного виробництва антибіотиків // Біологічні Студії / *Studia Biológica*. - 2011. - Т. 5, № 1. - С. 159-172.
3. Брицун В.Н., Карпов П.А., Емец А.И. и др. Противотуберкулезные свойства производных имидазола и бензимидазола // Журн. орг. та фарм. хім. - 2011. - Т. 9, Вип. 3(35). - С. 3-14.
4. Вовк М.В., Черноус В.О., Тодоріко Л.Д. та ін. Пат. 70708 Україна. МПК А61 К31/395А61Р31/06С07D213/06С07D233/02С07D249/06. М¹[1Н-імідазол-5-іл)метиле]нізонікотиногідразиди, що виявляють протитуберкульозну активність / Буковинський держ. мед. університет. - № и201113735: заявл. 22.11.2011; опубл. 25.06.2012. бюл. № 12.

№ 2 (02) / 2014 р.

5. Черноус В.А., Грозав А.Н., Русанов Э.Б. и др. Полифункциональные имидазолы II. Синтез и реакции с нуклеофильными реагентами 1-замещенных 2,4-дихлоро-1H-имидазол-5-карбальдегидов // Журн. орг. химии. - 2011. - Т. 47, № 5. - С. 699-706.

6. Тодоріко Л. Д. Аналіз хіміорезистентності в Чернівецькій області та дослідження впливу похідних імідазолу на мікобактерії туберкульозу / Л. Д. Тодоріко, І. В. Єременчук //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2013. - № 4. - С.31-38.

7. Грозав А. М. Синтез і протитуберкульозна активність [(імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідрозидів / А. М. Грозав, В. О. Черноус, А. О. Паламар, С. А. Демидовська, М. В. Вовк //Фармац. журн.. - 2012. - № 6. - С. 61-66.

8. Саберов В. Ш. Синтез і антимікробна активність прекарбенових та металокарбенових сполук ряду імідазолу / В. Ш. Саберов, К. О. Марічев, М. І. Короткіх, О. П. Швайка, Р. В. Родік, А. Б. Драпайло, Т. М. Пехтерева, О. З. Комаровська-Порохнявець, В. І. Лубенець, В. П. Новіков // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. -2014. -Т. 12, Вип. 2. - С. 36-43.

9. Черноус В.А. Синтез и биологическое действие тиосемикарбазонов 4-хлор-1H-имидазол-5-карбальдегидов / Черноус В.А., Грозав А.Н., Тодоріко Л.Д., Вовк М.В. //Химико-фармацевтический журнал. - 2013, - N 10. - С.19-21.

10. Черноус В.О. Синтез і біологічна дія тиосемикарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)гідрозонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот / В.О.Черноус, А.О.Паламар, А.М.Грозав, І.М.Яремій, М.В.Вовк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2013. - Т. 11, Вип. 4. - С. 55-60.

11. Зарубаев В.В. Противовирусная активность Ингавирина® на модели экспериментальной диссеминированной аденовирусной инфекции у животных / Зарубаев В.В., Слита А.В., Беляевская СВ., Небольсин В.Е., Киселев СИ., Рейхарт Д.В. // Вопросы вирусологии. - 2011. - N 6. - С.23-27.

12. Коваленко Н. Практичне застосування деяких конденсованих імідазолів / Н. Коваленко, Ю. Воловенко // Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Хімія . - 2010. - Вип. 48. - С 20-24.

13. Chien T.-Ch. Synthesis and Antiviral Evaluation of Polyhalogenated Imidazole Nucleosides: Dimensional Analogues of 2,5,6-Trichloro-1-(p-D-ribofuranosyl)benzimidazole/T.-Ch. Chien, S.S. Saluja, J.C Drach, L.B. Townsend//J. Med. Chem. - 2004. - Vol. 47, № 23. - P. 5743-5752.

14. Sadashiva M.P. 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, K.S. Rangappa // Bioorgan. Med. Chem. Lett. - 2005. - Vol. 15, № 7. - P. 1811-1814.

15. Basappa M.P. Solution-phase synthesis of novel 2-isoxazoline libraries via 1,3-dipolar cycloaddition and their antifungal properties / Basappa M.P, Sadashiva K., Mantelingu [et al.] // Bioorgan. Med. Chem. - 2003. - Vol. 11, № 21. - P. 4539-4544.

16. Hagiwara K. Preparation of pyridylimidazoles and their use as agrochemical fungicides: Jpn. KokaiTokkyo Koho JP 10287670 A2 27.10.1998 Heisei / Hagiwara K., Iihama T, Sano Sh., Shimoda S. // Chem. Abstr. - 2000. - Vol. 130. - P. 3847.

17. Assmann L. Preparation of nitrophenylsulfonylimidazoles as fungicides and pesticides: Ger. Offen. DE 19829740 A1 28.06.1999 / Assmann L, Stenzel K., Erdelen Ch., Kugler M., Wachtler P. // Chem. Abstr. - 2000. - Vol. 130. - P. 125074.

18. Грозав А. М. 2-Аміно-5-(4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазоли: синтез, піримідоанелювання та бактерицидна активність / А. М. Грозав, В. О. Черноус, О. І. Гаврилюк, М. В. Вовк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. - 2013. - Т. 11, Вип. 4. - С. 22-27.

19. Benkendorff K. 2,4,5-Tribromo-1 H-imidazole in the egg masses of three muricid molluscs / K. Benkendorff, R. Pillai, J.B. Bremner // Nat. Prod. Res. - 2004. - Vol. 18, № 5. - P. 427-431.

20. Катаев, В.А. Тиетаны на основе бензимидазола и имидазола. Синтез, структура и биологические свойства: автореф. дис.... д-ра фарм. наук: 15.00.02 / Катаев Валерий Алексеевич. - М., 2006. - 46 с.

21. Александрова Е.В. Свойства галогенимидазолов (Обзор) / Е.В. Александрова, А.Н. Кравченко, П.М. Кочергин // Химия гетероцикл. соедин. - 2011. - № 3 (525). - С. 323-356.

22. Валиева А.Р. Синтез новых биологически активных тиетансодержащих производных 2-бромимидазол-4,5-дикарбоновой кислоты: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.02 / Валиева Анфиса Рифовна. - Самара, 2013. - 23 с.

23. Чумаченко С. А. Синтез і властивості нових азотистих гетероциклів на основі 2-алкілоксикарбоніламіно- та 2-алканоліламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів: автореф. дис.... канд. хім. наук: 02.00.10 / С. А. Чумаченко; НАН України, Ін-т біоорган. хімії та нафтохімії. - К., 2013. - 20 с.