

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-(ГЕТ)АРИЛ-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

А.С. Кузнецов*, С.С. Дубровина, Н.А. Пулина

Пермская государственная фармацевтическая академия;
Российская Федерация, 614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузнецов Александр Сергеевич – старший преподаватель кафедры биологической химии Пермской государственной фармацевтической академии (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (963) 873-43-71. E-mail: alexanderiv.88@mail.ru

Дубровина Светлана Сергеевна – доцент кафедры микробиологии Пермской государственной фармацевтической академии (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (951) 943-02-67. E-mail: dubrovin31@mail.ru

Пулина Наталья Алексеевна – заведующий кафедрой фармацевтической химии Пермской государственной фармацевтической академии (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (902) 473-12-17. E-mail: pulina-nata@mail.ru

Введение. Актуальная проблема отечественной фармации – борьба с антибиотикорезистентностью. Согласно результатам проведенных исследований, производные 4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот, имеющие в своем составе 2-N-замещенные фрагменты, проявляют широкий спектр биологической активности. Ранее нами получены малотоксичные 4-арил-2-(4-ариламино)-1-[пиперазин-1-ил]бут-2-ен-1,4-диола гидрохлориды и 4-(гет)арил-2-{2-[2-(3-R-адамantan-1-ил)-2-оксоэтилен]гидразинил}-4-оксобут-2-еноаты натрия с хорошей растворимостью в воде, но их противомикробное действие не было изучено.

Цель работы – исследование противомикробной активности N-замещенных производных 2-ариламино- и 2-гидразинил-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фармакофорные фрагменты адамантила и пиперазина, а также их водорастворимых солей.

Материал и методы. Противомикробную активность соединений проверяли на тест-культурах микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и *Escherichia coli* ATCC 25922.

Результаты. Выявлена закономерность усиления противомикробной активности при переходе от исходных производных кислот к их солям. Наибольшую активность проявляют вещества, имеющие адамантильный фрагмент и электронодонорные группы в арильном радикале. Действие на уровне или выше эффекта хлоргексидина оказывают 12 веществ, диоксидина – 9 соединений.

Заключение. Выявлено, что противомикробное действие водорастворимых соединений, имеющих фрагмент адамантила, значительно выше, чем соединений, содержащих в своем составе пиперазинил. Высокую активность показали вещества с электронодонорными заместителями при ариле у атома С(4) бут-2-еновой кислоты. Найдено соединение, действие которого превышает или находится на уровне препаратов сравнения к исследуемым штаммам микроорганизмов.

Ключевые слова: противомикробная активность, производные 2-ариламино- и 2-гидразинил-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот.

Для цитирования: Кузнецов А.С., Дубровина С.С., Пулина Н.А. Противомикробная активность 4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот Фармация, 2018; 67 (4): 40–43. DOI: 10.29296/25419218-2018-04-08.

ВВЕДЕНИЕ

Одна из актуальных проблем отечественной фармации – борьба с антибиотикорезистентностью, возникающей в результате бесконтрольного приема противомикробных средств. Для эффективности таких лекарственных средств (ЛС) особое внимание следует уделять

оптимизации их биологической доступности. С целью усиления соответствующего фармакологического действия при терапии бактериальных заболеваний проводятся научные работы по поиску улучшения растворимости в воде, абсорбции и распределения биологически активных соединений в органах и тканях человека [1–5].

Согласно результатам проведенных исследований, производные 4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот, имеющие в своем составе замещенные фрагменты 2-ариламино- или 2-гидразинил-, проявляют широкий спектр биологической активности [6]. Однако данный класс соединений обладает низкой водорастворимостью, что негативно влияет на их биодоступность и может снижать фармакологическое действие. Ранее нами были получены 4-арил-2-(4-ариламино)-1-[пиперазин-1-ил]бут-2-ен-1,4-диона гидрохлориды и 4-(гет)арил-2-{2-[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-оксобут-2-еноаты натрия с хорошей растворимостью в воде, определена их острая токсичность и гемостатическая активность. Установлено, что изученные соединения относятся к 4-му классу опасности и являются малотоксичными веществами [7]. Однако сравнительное изучение противомикробного действия как исходных N-замещенных производных кислот, так и соответствующих солей проведено не было.

Цель работы – исследование противомикробной активности N-замещенных производных 2-ариламино- и 2-гидразинил-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фармакофорные фрагменты адамантила и пиперазина, а также их водорастворимых солей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили: 4-арил-2-(4-ариламино)-1-[пиперазин-1-ил]бут-2-ен-1,4-дионы (соединения – 1–5, см. таблицу), 4-арил-2-(4-ариламино)-1-[пиперазин-1-ил]бут-2-ен-1,4-диона гидрохлориды (6–10), 2-{2-[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновые кислоты (соединения – 11–17, см. таблицу) и 4-(гет)арил-2-{2-[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-оксобут-2-еноаты натрия (18–24), синтезированные по опубликованным методикам [7].

Первоначальный прогноз биологической активности с помощью компьютерного моделирования осуществляли по программе «PASS Online», что позволило предсказать спектр биологической активности химических соединений, а также вероятность оказания эффекта [8]. Противомикробную активность (ПМА) синтезированных соединений по отношению к тест-культурам микроорганизмов *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*) ATCC 6538-P и *Escherichia coli* (*E. Coli*) ATCC 25922 определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питатель-

ной среде мясопептонного бульона или агара. Микробная нагрузка составила $2,5 \times 10^5$ микробных тел/мл. Учет результатов проводили через 18–20 ч термостатирования при температуре 37°C. Эксперименты выполняли в асептических условиях. Для всех исследуемых соединений определяли минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в мкг/мл. В качестве растворителя использовали органическое соединение диметилформамид (ДМФА), препаратами сравнения служили хлоргексидин («Хлоргексидина биглюконат»®) и гидроксиметилхиноксалиндиоксид («Диоксидин»®).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Компьютерное прогнозирование показало, что соединения 1–24 (см. таблицу) потенциально обладают широким спектром биологической активности. В частности, они могут оказывать анальгетическое, противовоспалительное, а также с хорошей вероятностью 20–55% противомикробное действие, включая активность в отношении микобактерии.

Экспериментальным исследованием ПМА установлено, что соединения из рядов 6–10, 18–24 в целом проявляют более выраженную активность, чем соответствующие исходные кислоты 1–5, 11–17 (см. таблицу). Вещества 10–14, 18–24 активны на уровне или выше эффекта хлоргексидина в отношении штамма *St. aureus*, а соединения 4,6,10,11,13,14,20–23 – также и *E. coli*. Действие на уровне или выше диоксида в случае *St. aureus* проявляется у веществ 10, 13, 14, 18–22, 24, а на *E. coli* активна соль 21. Таким образом, лидирует соединение 21, действие которого превышает или оказывается на уровне препаратов сравнения.

При изучении производных кислот 1–5, 11–17 установлено, что на усиление противомикробного эффекта влияет наличие одного или двух электронодонорных заместителей в арильном фрагменте при атоме C(4), в частности (у соединений 4, 5, 11–14). Аналогичная закономерность установлена у солей 9,10 и 19–21, при этом более существенный вклад в проявление изучаемого действия наблюдается у фармакофорного фрагмента адамантила в заместителе при атоме C(2), по сравнению с фрагментом пиперазина при атоме C(1).

Сравнительный анализ ПМА соединений, содержащих фрагмент пиперазина, показал общую тенденцию усиления активности при переходе от исходных производных кислот 1–5 к их

**ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ
СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Соединение	МИК, мкг/мл	Соединение	МИК, мкг/мл
	<i>St.aureus</i> / <i>E. coli</i>		<i>St.aureus</i> / <i>E. coli</i>
1	500/500	13	62,5/125
2	500/500	14	62,5/125
3	500/500	15	250/500
4	250/125	16	500/500
5	250/500	17	500/500
6	250/125	18	62,5/250
7	250/250	19	62,5/250
8	250/250	20	31/125
9	125/250	21	31/62,5
10	125/125	22	31/125
11	125/125	23	125/125
12	125/250	24	62,5/250
Хлоргексидин	125/125	Диоксидин	62,5/62,5

солям 6–10. Выявлено, что присутствие галогенового заместителя в ариле при атоме С(2) также увеличивает эффект (вещества 5,10). В ряду адамантилсодержащих производных наиболее активны соли 18–24. Введение галогенового заместителя во фрагмент адамантила (вещества 16, 17, 23, 24) не привело к увеличению ПМА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что исследуемые вещества проявляют выраженную противомикробную активность по отношению к штаммам *St. aureus* и *E. coli*. Водорастворимые соединения, имеющие фрагмент адамантила, оказывают значительно более высокое противомикробное действие, чем соединения, содержащие в своем составе пиперазинил. Высокую активность показали вещества 20–22 с электронодонорными заместителями при ариле у атома С(4) бут-2-еновой кислоты. Лидирует 2-{2-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]

гидразинил}-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еноат натрия, действие которого превышает или оказывает действие на уровне хлоргексидина и диоксидина к исследуемым штаммам микроорганизмов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ким М.Е., Мурзагулова К.Б., Степанова Э.Ф. Противотуберкулезные лекарственные формы: ассортимент, основные преимущества, перспективы технологического совершенствования. Фармация и фармакология, 2016; 3: 38–55.
2. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Санарова Е.В., Ланцова А.В., Оборотова Н.А. Применение фармацевтической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ. Российский биотерапевтический журнал, 2014; 13 (3): 101–8.
3. Рыжова Е.С., Пантелеев Д.А., Волков А.А., Чудецкая Ю.В., Саликова Т.В., Нистратова Л.Н., Мельникова Н.Б. Возможности повышения биодоступности антимикобактериального иммуномодулятора – кристафона. Медицинский альманах 2011; 1: 238–42.
4. Сенина А.С., Гурина С.В., Москвин А.В. Противомикробная активность гидрогалогенидов амидразонов. Фармация 2017; 66(8): 41–4.
5. Agarwal A. Singh B.K., Trivedi N., Jha K.K. Подходы к повышению растворимости для улучшения абсорбции и биодоступности плохо растворимых препаратов. Биофармацевтический журнал 2015; 7 (2): 3–8.
6. Кузнецов А.С., Собин Ф.В., Кожухарь В.Ю., Пулина Н.А. Оценка перспективности поиска биологически активных соединений в ряду производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот. Глобальный научный потенциал, 2013; 25(4): 8–11.
7. Пулина Н.А., Кожухарь В.Ю., Кузнецов А.С., Рубцов А.Е., Старкова А.В. Синтез и поиск соединений с гемостатической активностью в ряду производных 4-(гет) арил-4-оксобут-2-еновых кислот. Известия Академии наук. Серия химическая, 2017; 8: 1497–502.
8. Tarasova O., Filimonov D., Poroikov V. PASS-based approach to predict HIV-1 reverse transcriptase resistance. J. Bioinform. Comput. Biol., 2017; 15 (2): 1650040 (15 pages).

Поступила 16 марта 2018 г.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF 4- (HET)ARYL-4-OXOBUT-2-ENOIC ACIDS

A.S. Kuznetsov, S.S. Dubrovina, N.A. Pulina

Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya St., Perm 614990, Russian Federation

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Alexander S. Kuznetsov – Senior Lecturer of the Department of Biochemistry, Perm State Pharmaceutical Academy (FSBEI HE PSPHA MOH Russia), Candidate of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (963) 873-43-71. E-mail: alexanderiv.88@mail.ru.

Svetlana S. Dubrovina – Associate Professor of the Department of Microbiology, Perm State Pharmaceutical Academy (FSBEI HE PSPHA MOH Russia), Candidate of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (951) 943-02-67. E-mail: dubrovin31@mail.ru

Natalia A. Pulina – the Head of the Department of Pharmaceutical Technology of Perm State Pharmaceutical Academy (FSBEI HE PSPHA MOH Russia), Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (902) 473-12-17. E-mail: pulina-nata@mail.ru

SUMMARY

Introduction. The actual problem of Russian pharmacy is to fight antibiotic resistance. The results of investigations have indicated that 4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acid derivatives that contain 2-N-substituted fragments exhibit a wide spectrum of biological activity. The authors have previously obtained low-toxic 4-aryl-2-(4-arylamino)-1-[piperazine-1-yl]but-2-ene-1,4-dione hydrochlorides and 4-(het)aryl-2-[2-(3-R-adamantane-1-yl)-2-oxoethylidene]hydrazinyl-4-oxobut-2-enoates of sodium with a good water solubility, but their antimicrobial activity has not been investigated.

Objective: to investigate the antimicrobial activity of N-substituted 2-arylamino- and 2-hydrazinyl-4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acid derivatives containing pharmacophoric adamantyl and piperazinyl fragments, as well as their water-soluble salts.

Material and methods. The antimicrobial activity of the compounds was tested using the test cultures of the microorganisms *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P and *Escherchia coli* ATCC 25922.

Results. The investigation revealed the regularity of enhancing antimicrobial activity during transition from the starting derivatives of acids to their salts. The highest activity was shown by the substances having an adamantyl fragment and electron-donor groups in the aryl radical. Twelve substances and nine compounds had activities at the level or higher than the effect of chlorhexidine and dioxidine, respectively.

Conclusion. The antimicrobial activity of water-soluble compounds having an adamantyl fragment was found to be much higher than that of piperazinyl-containing compounds. Substances with electron-donor substituents in aryl at the C (4) atom of but-2-enoic acid exerted a high activity. A compound, the activity of which against the examined bacterial strains exceeded or was at the level of the comparison preparations, was found.

Key words: antimicrobial activity, 2-arylamino- and 2-hydrazinyl-4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acid derivatives.

For citation: Kuznetsov A.S., Dubrovina S.S., Pulina N.A. Antimicrobial activity of new derivatives of 4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acids. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 67 (4): 40–43. DOI: 10/29296/25419218-2018-04-08.

REFERENCES

1. Kim M.E., Murzagulova K.B., Stepanova E.F. Antituberculosis drug dosage forms: range, key benefits and prospects of technological improvement. *Pharmacy & Pharmacology*, 2016; 3: 38–55 (in Russian).
2. Guljakin I.D., Nikolaeva L.L., Sanarova E.V., Lantsova A.V., Oborotova N.A. Application of pharmaceutical technology to enhance the bioavailability of drugs. *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2014; 13(3): 101–8 (in Russian).
3. Ryzhova E.S., Panteleev D.A., Volkov A.A., Chudeckaja Ju.V., Salikova T.V., Nistratova L.N., Mel'nikova N.B. Increasing opportunities of bioavailability of antimicobacterial immunomodulator – kristaphon. *Meditsinskij al'manah* 2011; 1: 238–42 (in Russian).
4. Senina A.S., Gurina S.V., Moskvina A.V. Antimicrobial activity of amidrazone hydrohalogenides. *Farmatsiya*, 2017; 66 (8): 41–4 (in Russian).
5. Agarwal A. Singh B.K., Trivedi N., Jha K.K. Approaches for enhancement of solubility to improve the absorption and bioavailability of poorly soluble drugs. *Biopharmaceutical journal*, 2015; 7 (2): 3–8 (in Russian).
6. Kuznetsov A.S., Sobin F.V., Kozhuhar' V.Yu., Pulina N.A. Evaluation of Research Prospects of Biologically Active Substances in the Series of 4-R-2-hydroxy-4-oxo-2-Butenoic Acid Derivatives. *Globalny naychny potencial*. 2013; 25 (4): 8–11 (in Russian).
7. Pulina N.A., Kozhukhar V.Yu., Kuznetsov A.S., Rubtsov A.E., Starkova A.V. Synthesis and search for compounds with hemostatic activity in the series of 4-(het)aryl-4-oxobut-2-enoic acid derivatives. *Izvestiya Akademii nauk/ Seriya Khimicheskaya*. 2017; 66(8): 1497–502 (in Russian).
8. Tarasova O., Filimonov D., Poroikov V. PASS-based approach to predict HIV-1 reverse transcriptase resistance. *J. Bioinform. Comput. Biol.*, 2017; 15(2): 1650040 (15 pages).