

**ВИВЧЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ДІЇ НОВИХ АЦИЛГІДРАЗИДІВ
2-(5-R-4-R₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО)АЦЕТАТНИХ КИСЛОТ**

Проведення первинного фармакологічного скринінгу вперше синтезованих сполук гетероциклічної природи є одним із найважливіших етапів у створенні оригінальних лікарських засобів. Особливої уваги заслуговує дослідження протитуберкульозної активності похідних 1,2,4-тріазолу. Метою роботи було вивчити протитуберкульозну активність нових ацилгідрозидів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатних кислот, що, за результатами комп'ютерного прогнозування, мають найбільші показники даного виду дії, а також встановити закономірність між хімічною будовою досліджуваних речовин і показником їх протитуберкульозної активності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: 1,2,4-тріазоли, протитуберкульозна активність.

ВСТУП. Постійне зростання кількості захворювань, викликаних патогенною мікрофлорою, посилення резистентності мікроорганізмів до існуючих лікарських засобів викликають попит фармацевтичного ринку на нові протимікробні засоби. Тому великий науковий потенціал спрямовано на пошук нових оригінальних лікарських засобів з високою бактерицидною та бактеріостатичною активністю, а також на модифікацію існуючих ліків з метою підвищення їх активності та зменшення токсичності [2, 4]. Особливої уваги заслуговує дослідження протитуберкульозної активності, в тому числі похідних 1,2,4-тріазолу [6, 7]. При цьому слід зазначити, що захворювання на туберкульоз в Україні, за офіційними даними, перебуває на рівні епідемії. Тому, займаючись пошуком біологічно активних речовин серед похідних 1,2,4-тріазолу, на першому етапі дослідження ми, за допомогою програми PASS, провели комп'ютерне прогнозування можливих видів фармакологічної активності нових синтезованих сполук. Результати комп'ютерного прогнозування показали [3], що ряд нових синтезованих нами ацилгідрозидів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтїо)ацетатних кислот [1] є перспективним класом щодо вивчення їх протитуберкульозної дії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Протитуберкульозну активність досліджували в Запорізькому обласному клінічному тубдиспансері (головний лікар О. І. Ахтирський).

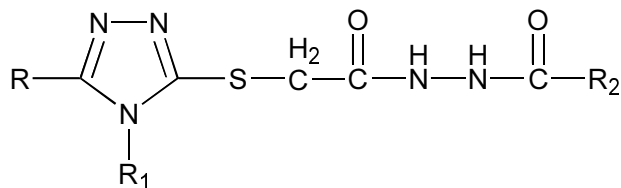
© А. Г. Каплаушенко, 2013.

В основу дослідження взято створення нових біологічно активних сполук, хімічна структура яких забезпечує вищу активність відносно мікобактерій туберкульозу.

Сполуки (1–11, табл.), які вивчали, було взято для дослідження в концентрації 0,2 мг/мл середовища, ідентичній концентрації ізоніазиду в середовищі Левенштейна–Йенсена при вивченні стійкості до антибіотиків за методом Каретті *in vitro*. Як культуру, обрану для тестування, використовували лабораторний штам H37RV, чутливий до антибактеріальних препаратів групи ПНК. Середовище Левенштейна–Йенсена з отриманою концентрацією досліджуваних речовин розливали по 5,0 мл у стерильні пробірки та згортали в скошеному вигляді при 85 °С протягом 30 хв в апараті для згортання сироватки крові. На готове середовище засівали суспензію лабораторного штаму H37RV, відкалібровану за стандартом мутності – 1 McF (300·10⁶ мікротіл в 1,0 мл) та розведену до 10⁻⁴ стерильним фізіологічним розчином. Посіви інкубовано в термостаті при 37 °С. Облік результатів проводили через 3–4 тижні при появі хорошого росту на контрольних посівах. Як еталон порівняння застосовували ізоніазид, активність якого брали за 100 %. При цьому як параметр активності використовували розмір зони, що займає штам мікобактерій туберкульозу після інкубації.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати досліджень, наведені в таблиці, свідчать про досить високу протитуберкульозну активність

Таблиця – Будова та протитуберкульозна активність ряду нових ацилгідрозидів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот



№ сполуки	R ₁	R	R ₂	Активність, %
1	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	CH ₃	110
2	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₅	120
3	H	C ₆ H ₄ NO ₂ -4	C ₆ H ₄ N-4	100
4	H	C ₆ H ₄ N-4	C ₆ H ₄ N-4	50
5	H	C ₄ H ₃ -2	CH ₃	75
6	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ N-2	C ₆ H ₄ N-4	10
7	C ₆ H ₅	C ₆ H ₄ N-3	C ₆ H ₄ N-4	50
8	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	C ₆ H ₄ N-4	CH ₃	10
9	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	C ₆ H ₄ N-4	C ₆ H ₃ (NO ₂) ₂ -3,5	25
10	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	C ₄ H ₃ -2	C ₆ H ₄ N-3	75
11	C ₆ H ₄ CH ₃ -2	C ₄ H ₃ -2	C ₆ H ₄ N-4	75
Ізоніазид				100

сполук. Слід відзначити, що сполука 4, яка містить при C₅-атомі 1,2,4-тріазолового циклу, а також за гідразіноацильною групою залишки піридину, тобто є структурним аналогом ізоніазиду, має незначну активність порівняно з вищезазначеним еталонним препаратом. Не підсилює досліджуваної активності також введення замісників ароматичного характеру в четверте положення ядра 1,2,4-тріазолу (сполуки 6–9) та 3,5-динітрофенільного радикала в гідразіноацильний фрагмент (речовина 9). Речовини (5, 10, 11), що містять при п'ятому атомі карбону 1,2,4-тріазолового циклу залишки фурану, незалежно від наявності та характеру інших замісників, проявляють однакову протитуберкульозну дію, але не перевищують за активністю еталонний препарат.

Особливо слід звернути увагу на 2 сполуки: N'-ацетил-2-(5-(4-нітрофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетгідрозид (сполука 1) та N'-(2-(5-(4-нітрофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетил)бензгідрозид (сполука 2), що проявляють високу

активність відносно мікобактерій туберкульозу і перевищують за активністю еталон порівняння – ізоніазид. N'-(2-((5-(4-нітрофеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетил)ізонікотиногідрозид (сполука 3) за показником досліджуваної дії має протитуберкульозний ефект, аналогічний еталону порівняння. Зниження активності сполуки 3, порівняно з речовинами 1, 2, пояснюється введенням залишку піридину.

Пріоритет та наукова новизна дослідження протитуберкульозної активності підтверджено патентом України [5].

ВИСНОВКИ. 1. Вивчено протитуберкульозну дію ряду нових ацилгідрозидів 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот, що, за результатами комп'ютерного прогнозування, повинні проявляти вищезгадану активність.

2. Встановлено закономірності здатності синтезованих речовин пригнічувати ріст і розмноження мікобактерій туберкульозу залежно від наявності й характеру замісників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Каплаушенко А. Г. Синтез і антиоксидантна активність N-з(2-з(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-іло)ацетогідрозидів / А. Г. Каплаушенко, Д. С. Кравець, Л. В. Чадова // Мед. хімія. – 2008. – № 3 з10а – С. 50–53.

2. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-

триазола : дис. ... д-ра фармац. наук / Е. Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.

3. Комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної активності S-похідних 1,2,4-тріазола / А. С. Гоцуля, А. Г. Каплаушенко, В. В. Парченко [та ін.] // Запорозж. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 122–124.

4. Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу : дис. ... д-ра фармац. наук / О. І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.

5. Пат. на корисну модель № 50129 Україна, МПК 2009 C07D 249/08 (2006.01) A61K31/41. Похідні 1,2,4-тріазолу, що виявляють протитуберкульозну активність / Книш Є. Г., Панасенко О. І., Парченко В. В. [та ін.] Заявник та патентовласник Запорізь. держ. мед. ун-т та автори. – № у 2009 12672 Заявл. 07.12.09 Сопубл. 25.05.10, Бюл. № 10.

6. Synthesis, reaction and tuberculostatic activity of N-methyl-N'-(pyrazine-2-carbonyl)-hydrazinecarbo-dithionic acid methyl ester / K. Gobis, H. Foks, Z. Zwolska, E. Augustynowics-Kopec // Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 2006. – **181**, N 5. – P. 965–975.

7. Synthesis, reactivity, and tuberculostatic activity of 4-hydroxyalkyl-5-pyrazinyl-4H-[1,2,4]-triazole-3-thiones / H. Foks, M. Janowiec, Z. Zwolska E. Augustynowics-Kopec // Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 2004. – **179**, N 12. – P. 2519–2526.

А. Г. Каплаушенко

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ АЦИЛГИДРАЗИДОВ 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТИО)АЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ

Резюме

Проведение первичного фармакологического скрининга впервые синтезированных соединений гетероциклической природы является одним из важнейших этапов в создании оригинальных лекарственных средств. Особого внимания заслуживает исследование противотуберкулезной активности производных 1,2,4-триазола. Целью работы было изучить противотуберкулезную активность новых ацилгидразидов 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетатных кислот, которые, по результатам компьютерного прогнозирования, имеют наибольшие показатели данного вида действия, а также установить закономерность между химическим строением исследуемых веществ и показателем их противотуберкулезной активности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **1,2,4-триазолы, противотуберкулезная активность.**

А. Н. Kaplaushenko

ZAPORIZHIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

THE STUDY OF NEW ANTITUBERCULOSIS ACYLHYDRAZIDES 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-TRIAZOLE-3-YLTIO)ACETIC ACID

Summary

Conducting the initial pharmacological screening of new synthesized heterocyclic compounds is one of the most important steps in the creation of original drugs. The study of anti-TB activity of 1,2,4-triazole derivatives deserves special attention. The purpose of our work is the study of new anti-TB acylhydrazides 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-triazoles-3-yltio)acetic acids, which have the highest rates of this type of activity according to the results of computer prediction, and establishing of relationship between chemical structure of these substances and the rate of anti-TB activity.

KEY WORDS: **1,2,4-triazoles, antituberculosis activity.**

Отримано 23.10.13

Адреса для листування: А. Г. Каплаушенко, Запорізький державний медичний університет, просп. Маяковського, 26, Запоріжжя, 69035, Україна, e-mail: kaplaushenko@ukr.net.