

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3-ГІДРОКСИ-2-АРИЛ-4-ХІНОЛОНІВ

©Т.І. Ющенко, С.І. Чорнокнижний, О.А. Слюсар

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**Резюме:** хінолони є надзвичайно важливим класом гетероциклічних сполук у сучасній фармації. Адже їхні похідні лежать в основі багатьох антибактеріальних, протизапальних та антигіпертензивних лікарських засобів. Такий широкий спектр використання хінолонів спонукає до інтенсивного синтезу нових представників цього класу і дослідження їхніх фармацевтичних властивостей. В даній роботі представлені результати дослідження мікробіологічної активності представників 3-гідрокси-2-арил-4-хінолонів відносно штамів *Staphylococcus Aureus* та *Escherichia Coli*. Антибактеріальну активність визначали методом серійних розведень в м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ) з наступним пересіванням досліджуваних розчинів на м'ясо-пептонний агар (МПА). Встановлено певні закономірності залежності активності 2-арил-3-гідрокси-4-хінолонів від їхньої структури. Зокрема показано, що метильний замісник при атомі Нітрогену в хінолоновому циклі суттєво підвищує антибактеріальну активність цих сполук, тоді як варіація замісників в арильному кільці не показала суттєвого впливу на їх активність. Крім того, встановлено, що антибактеріальна активність 2-арил-3-гідрокси-4-хінолонів проявляється лише в розчинах і зовсім відсутня у суспензіях.

**Ключові слова:** 3-гідрокси-2-арил-4-хінолони, антибактеріальна активність, залежність активності від структури, розчин, суспензія.

**Вступ.** 3-гідрокси-2-арил-4-хінолони є аналогами 3-гідрокси-флавонів та зустрічаються в природі як алкалоїди. Так, в рослині *Verongia aegorhoba* міститься алкалоїд уранідін, який являє собою 3,5,8-тригідрокси-4(1H)-хінолон. Також відомий алкалоїд джапонін, структура якого являє собою 3,6-дигідрокси-2-арил-4(1H)-хінолон [4].

4-Хінолонова структура є відомим фармакофорним угрупованням і досить часто зустрічається в лікарських засобах, які мають антибактеріальну і протизапальну активність, а також застосовують при лікуванні серцево-судинних захворювань і гіпертонічній хворобі [8].

Незважаючи на все вищесказане, 3-гідрокси-2-арил-4-хінолони є маловивченими. Тому їх синтез є перспективним з погляду створення ана-

логів алкалоїдів і оптимізації структури похідних вже відомих лікарських препаратів.

Мета дослідження – вивчення антибактеріальних властивостей похідних 3-гідрокси-2-арил-4-хінолону.

**Методи дослідження.** 2-арил-3-гідрокси-4-хінолони були синтезовані і люб'язно надані Dr. D. Yushchenko (Max Plank Institute for Biophysical Chemistry, Goettingen, Germany) [6].

Для дослідження обрано такі речовини:

- 1) 2-феніл-3-гідрокси-4-хінолон (речовина № 2) (рис. 1);
- 2) 2-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-4-хінолон (речовина № 3) (рис. 2);
- 3) 2-(4-метилфеніл)-3-гідрокси-4-хінолон (речовина № 5) (рис. 3);

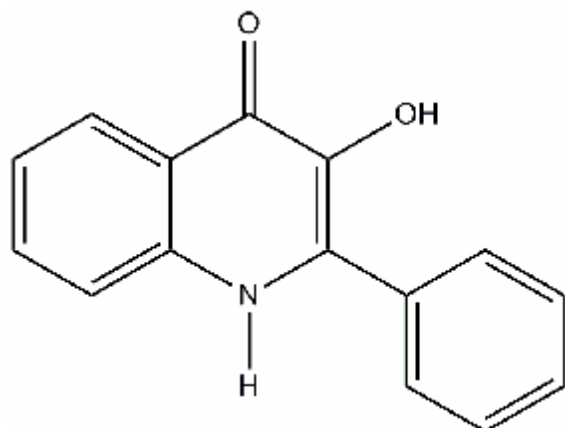


Рис. 1

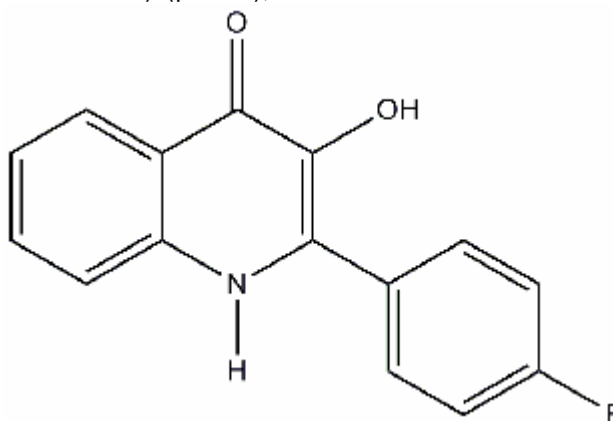


Рис. 2

4) 1-метил-2-феніл-3-гідрокси-4-хінолон (речовина № 7n) (рис. 4);

5) 1-метил-2-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-4-хінолон (речовина № 6n) (рис. 5);

6) 1-метил-2-(4-метилфеніл)-3-гідрокси-4-хінолону (речовина № 6) (рис. 6).

Для проведення досліджень готували розчини відповідних сполук. Встановлено, що похідні

2-арил-3-гідрокси-4-хінолону нерозчинні ні у воді, ні у жирних оліях. Тому для проведення дослідження було застосовано два напрямки.

Перший напрямок – розчинення речовин у диметилсульфоксиді, в якому розчинились всі сполуки. Речовини № 2, 3 та 5 утворили забарвлені розчини (колір від блідо-зеленого до жовто-коричневого), а речовини № 6, 6n та 7n –

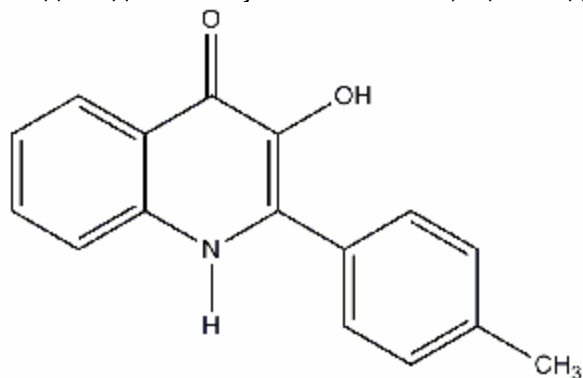


Рис. 3

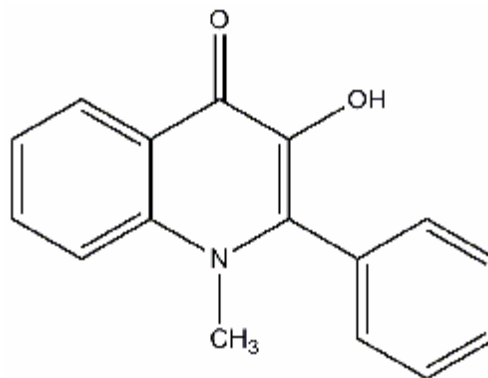


Рис. 4

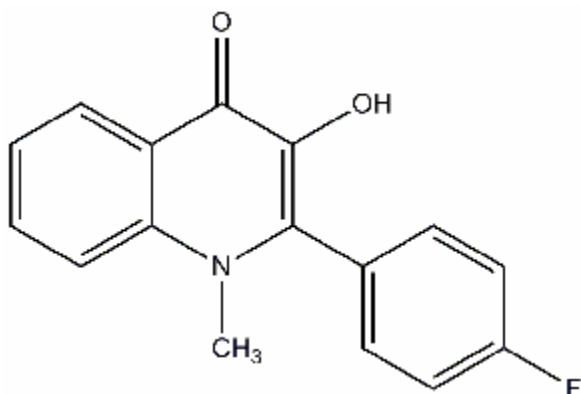


Рис. 5

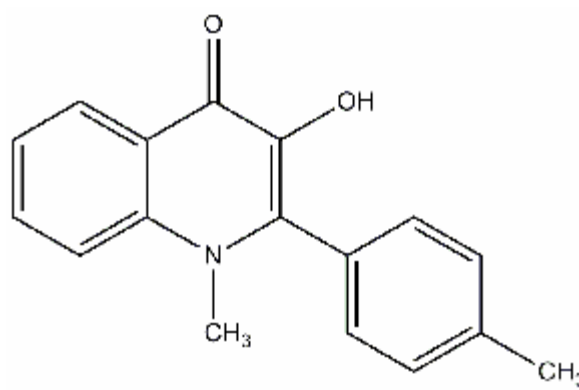


Рис. 6

безбарвні. Але для мікробіологічних досліджень ДМСО є не зовсім зручним розчинником, оскільки він має певну антибактеріальну активність.

Другий напрямок – приготування суспензії. Для більш якісного проведення мікробіологічних досліджень як дисперсне середовище застосовано ізотонічний розчин NaCl (0,9%). Для запобігання коагуляції дисперсної фази, застосовували стабілізатор твін-80. Для речовини № 6 виявилось достатньо однієї краплі стабілізатора на 10 мл розчину. В розчині речовини № 6n після додавання однієї краплі стабілізатора спостерігалась седиментація, яку вдалось зупинити додаванням шести крапель стабілізатора на 10 мл розчину.

Дослідження антибактеріальної активності проводили методом серійних розведень в м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ) з наступним пересіванням досліджуваних розчинів на м'ясо-пептонний агар (МПА). Використовували штами *Staphylococcus Aureus* та *Escherichia Coli* [3].

**Результати й обговорення.** Антибактеріальна активність хінолонів проявляється завдяки інгібуванню фермента ДНК-гірази, який належить до класу топоізомераз. ДНК-топоізомерази відіграють ключову роль в каталізі біологічних перетворень, які відбуваються при реплікації і транскрипції ДНК, а також при рекомбінації в прокаріотичних і еукаріотичних клітинах. Доведено, що необхідними умовами прояву антибактеріальної активності є наявність псевдо-β-кислотного угруповання. Ці умови впливають з механізму дії лікарського засобу на топоізомерази [9].

Мікробіологічні дослідження показали, що речовини без метильного замісника при атомі Нітрогену (№2, 3, 5) не мали антибактеріальної активності (їх активність не перевищувала активність ДМСО) (табл. 1). Наявність метильного замісника (№ 6, 6n, 7n) підвищила антибактеріальну активність речовин у розчині, порівняно з ДМСО, відносно грампозитивних штамів *Staphylococcus Aureus* (табл. 2). Активності віднос-

но грамнегативних штамів Escherichia Coli зафіксовано не було (табл. 3). При проведенні дослідів з суспензіями речовин встановлено повну відсутність антибактеріальної дії (табл. 4).

**Таблиця 1.** Активність речовин в розчині ДМСО відносно штамів Staphylococcus Aureus

Речовина	МБсК		МБцК	
	№ пробірки	концентрація, мкг/мл	№ пробірки	концентрація, мкг/мл
№ 2	3	30	1	119
№ 3	3	32	1	127
№ 5	3	31	1	125
ДМСО	3	-	1	-

**Таблиця 2.** Активність речовин в розчині ДМСО відносно штамів Staphylococcus Aureus

Речовина	МБсК		МБцК	
	№ пробірки	концентрація, мкг/мл	№ пробірки	концентрація, мкг/мл
№ 6	4	17	2	66
№ 6п	4	16	2	65
№ 7п	4	15	2	62
ДМСО	3	-	1	-

**Таблиця 3.** Активність речовин в розчині ДМСО відносно штамів Escherichia Coli

Речовина	МБсК		МБцК	
	№ пробірки	концентрація, мкг/мл	№ пробірки	концентрація, мкг/мл
№ 2	3	30	1	119
№ 3	3	32	1	127
№ 5	3	31	1	125
№ 6	3	33	1	133
№ 6п	3	32	1	131
№ 7п	3	31	1	124
ДМСО	3	-	1	-

**Таблиця 4.** Активність речовин в суспензії відносно штамів Staphylococcus Aureus

Речовина	МБсК		МБцК	
	№ пробірки	концентрація, мкг/мл	№ пробірки	концентрація, мкг/мл
№ 6	0	0	0	0
№ 6п	0	0	0	0
№ 7п	0	0	0	0
NaCl 0,9 %	0	-	0	-

**Висновки.** 1. Аналіз експериментальних даних дав можливість встановити, що найбільший вплив на антибактеріальну активність 2-арил-3-гідрокси-4-хінолонів має метильний замісник та його положення у базовому гетероциклі.

2. Встановлено, що антибактеріальна дія 2-арил-3-гідрокси-4-хінолонів проявляється лише у розчині і зовсім відсутня у суспензії, що обґрунтовує майбутні мікробіологічні дослідження зазначеного класу сполук у вигляді розчинів.

#### Література

1. Дикий І.Л. Мікробіологія. Руководство к лабораторным занятиям. – К.: Професіонал, 2004. – 594 с.  
2. Мікробіологія и иммунология; под редакцией А.А. Воробьева. – М.: Медицина, 2005. – 496 с.

3. Харбиев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.  
4. Catherine M. Oliphant, Gary M. Green. Quinolones: A

Comprehensive Review. American family physician (2002), volume 65, number 3, 455-464.

5. Dmytro A. Yushchenko, Mykhailo D. Bilokin, Oleksandr V. Py-vovarenko, Guy Duportail, Yves Merly and Vasyl G. Pivovarenko. Synthesis and fluorescence properties of 2-aryl-3-hydroxyquinolones, a new class of dyes displaying dual fluorescence. *Tetrahedron Letters* (2006), 47, 905–908.

6. Dmytro A. Yushchenko, Volodymyr V. Shvadchak, Andrey S. Klymchenko, Guy Duportail, Yves Mely and Vasyl G. Pivovarenko. 2-Aryl-3-hydroxyquinolones, a new class of dyes with solvent dependent dual emission due to excited state intramolecular proton transfer. *New Journal of Chemistry* (2006), 30, 774–781.

7. Feng Gao, Kurtis F. Johnson and Joseph B. Schlenoff. Ring closing and photooxidation in nitrogen analogues of 3-hydroxyflavone. *Journal of Chemistry Society (2006), Perkin Trans.*, 269-273.

8. Peter Ball. Quinolone generations: Natural history or natural selection? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2000), 46, Topic T1, 17-24.

9. Zhihua Sui, Jason Altom, Van N. Nguyen, Jeff Fernandez, Jeff I. Bernstein, James J. Hillard, John F. Barrett, Brent L. Podlogar and Kwasi A. Ohemeng. Synthesis and Inhibitory Activity of Novel Tri and Tetracyclic Quinolines against Topoisomerases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (1998), 6, 735-742.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИ-2-АРИЛ-4-ХИНОЛОНОВ

**Т.И. Ющенко, С.И. Чернокнижный, О.А. Слюсар**

*Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова*

**Резюме:** производные 4-хинолонов широко используются в медицине в качестве антибактериальных, противовоспалительных и антигипертензивных лекарственных средств. В то же время проводится синтез новых производных 4-хинолонов. Поэтому достаточно важными являются исследования фармакологических свойств новых синтезированных веществ. Нами была исследована микробиологическая активность новых производных 3-гидрокси-2-арил-4-хинолонов. Исследования антибактериальной активности проводились методом серийных разведений в мясо-пептонном бульоне (МПБ) со следующим пересевом исследуемых растворов на мясо-пептонный агар (МПА). Использовались штаммы *Staphylococcus Aureus* и *Escherichia Coli*. Установлены некоторые закономерности зависимости активности 2-арил-3-гидрокси-4-хинолонов от их структуры. Установлена роль метильного радикала, который в N-положении существенно влияет на антибактериальные свойства. Также установлено, что наличие радикалов в арильном кольце не влияет на антибактериальную активность. Кроме того, установлено, что антибактериальное действие 3-гидрокси-2-арил-4-хинолонов проявляется только в растворе вещества и полностью отсутствует в суспензии.

**Ключевые слова:** 3-гидрокси-2-арил-4-хинолоны, антибактериальная активность, зависимость активности от структуры, раствор, суспензия.

## INVESTIGATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 3-HYDROXY-2-ARYL-4-QUINOLONE DERIVATIVES

**T. Yushchenko, S. Cheronknizhnyi, O. Slusar**

*Vinnytsa National Medical Universiti by M.I. Pirohov*

**Summary:** quinolones are highly important heterocyclic compounds in the modern pharmacy. Numerous antimicrobial, anti-inflammatory, cardiovascular and antihypertensive drugs are based on their derivatives. Such a wide application of quinolones stimulates an intensive synthesis of new derivatives of this class and investigation of their pharmaceutical properties. In this work we present results of antimicrobial activity investigation of 3-hydroxy-2-aryl-4-quinolones derivatives against *Staphylococcus Aureus* and *Esherichia Coli* cultures. For antimicrobial activity investigations we applied a method of the serial dilutions in MPB with following transfer of the probed solutions on MPA. We observed certain dependences of the quinolones activity from their structure. Namely, we showed that methyl substituent at the Nitrogen atom of quinolone ring dramatically increases an antibacterial activity of these compounds. However the variation of substituents in aryl moiety does not have much influence. We found that 3-hydroxy-2-aryl-4-quinolones display antimicrobial activity only in solutions but do not in suspensions.

**Key words:** 3-hydroxy-2-aryl-4-quinolone, antimicrobial activity, structure – activity relationship, solution, suspension.