

УДК 615.281+615.282]:[615.31:547.856+615.31:547.79]

С.В. Холодняк, К.П. Шабельник, С.І. Коваленко, О.М. Камишний, Н.М. Поліщук

**ПРОТИМІКРОБНА ТА ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ
ПОХІДНИХ ХІНАЗОЛІНУ, ТРІАЗОЛУ ТА ЇХ КОНДЕНСОВАНИХ АНАЛОГІВ**Запорізький державний медичний університет,
м. Запоріжжя, Україна

e-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

Резюме: Досліджена протимікробна та протигрибкова активність *N*'-[хіназолін-4(3*H*)-іліден]арилгідразидів, 2-арил[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів, [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів на грампозитивних (*S. aureus*), грамнегативних (*E. coli*, *P. aeruginosa*) бактеріях та грибах (*C. albicans*). Встановлено, що перспективним класом антибактеріальних сполук є [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]аміни для яких характерна висока активність щодо *St. aureus* (МІК=3,125-12,5 мкг/мл) та *C. albicans* (МІК=12,5-50 мкг/мл). Отримані дані стали експериментальним підґрунтям для подальшої модифікації молекули з метою пошуку ефективних хіміотерапевтичних засобів.

Ключові слова: *N*'-[хіназолін-4(3*H*)-іліден]арилгідразиди, 2-арил[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназоліни, [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]аміни, протимікробна та протигрибкова активність.

Вступ. В останні десятиліття спостерігається значне зростання захворювань, зумовлених патогенною мікрофлорою. Це пов'язано з багатьма чинниками і, зокрема, з широким застосуванням в медичній практиці антибіотиків широкого спектру дії, імунодепресантів та інших груп лікарських засобів (ЛЗ). У зв'язку з високою тенденцією до зростання захворювань, викликаних патогенними бактеріями та грибами, розвитком стійкості збудників до наявних ЛЗ, виявленням видів бактерій і грибів, що раніше вважалися непатогенними, зросла потреба в нових ефективних хіміотерапевтичних засобах. Цікавою групою гетероциклічних сполук, серед яких ведеться активний пошук сполук, що впливають на біогенез бактерій та грибів є похідні хіназоліну, тріазолу та їх кондесованих аналогів^{3-8,10,12-13,16,18-25}. Важливо, що похідні хіназоліну застосовуються у медичній практиці як протипухлинні (афлатиніб, лінгаліпін, вандетаніб та ін.), протигрибкові (албаконазол) та протимікробні ЛЗ (ніфурхіназол), а похідні тріазолу – як ефективні протигрибкові (ітраконазол, воріконазол, терконазол, флюконазол), протипухлинні (анастрол) та противірусні засоби (рібавірін)⁹. Притримуючись подальшої стратегії спрямованого пошуку хіміотерапевтичних ЛЗ нами поставлено за мету дослідити на протимікробну та протигрибкову активність

як безпосередньо похідні хіназоліну та тріазолу, так і поєднанні в одній молекулі зазначені гетероцикли, що вірогідно сприятиме посиленню їх активності. Тим більш, що серед зазначених похідних останнім часом виявлені речовини з високою протималярійною, противірусною, протипухлинною, протимікробною та протигрибковою активністю^{6,9,11,13}.

Мета дослідження – пошук біологічно активних сполук із високою протимікробною та протигрибковою активністю на основі принципів хімічної оптимізації молекул хіназоліну, тріазолу для деталізація бази даних кореляції «структура-активність».

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження є ряд *N*'-[хіназолін-4(3*H*)-іліден]арилгідразидів (1.1-1.17), [2-(3-арил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів (2.1-2.17) та 2-арил[1,2,4]тріазоло[1,5-*c*]хіназолінів (3.1-3.17) (рис. 1), які синтезовані на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету за відомими методами¹⁻².

Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук оцінювали відповідно до відомих методик¹⁷. Дослідження проводили на бульйоні *Мюлер-Хінтона* шляхом двохкратних серійних розведень препарату в об'ємі 1 мл, після чого додавали у кожную пробірку по 0,1 мл мікробної суспензії (10⁶ м.к./мл). Міні-

мальну інгібуючу концентрацію (МІК) визначали за відсутністю видимого росту в пробірці з мінімальною концентрацією препарату, мінімальну бактерицидну/фунгіцидну

концентрацію (МБК/ МФК) – за відсутністю росту на агарі після висіву з прозорих пробірок.

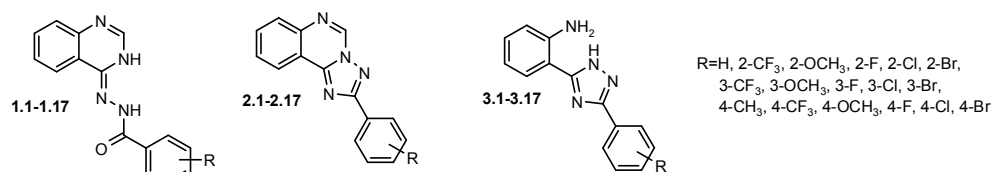


Рис. 1 Принципова будова похідних хіназоліну, [1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназоліну та тріазолу

Як розчинник сполук у дослідженнях використовували диметилсульфоксид, вихідні розчини доводили до концентрації 1 мг/мл. Для первинного скринінгового дослідження синтезованих речовин застосовано еталонні тест-культури бактерій та грибів. У якості набору стандартних тест-штамів взято *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 та *Candida albicans* ATCC 885-653. Усі тест-штами отримано з бактеріологічної лабораторії ДУ «Запорізький обласний лабораторний Центр державної санітарно-епідеміологічної служби України». В якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовано субстанцію антибактерійних ЛЗ – триметоприм та фурацилін. Додатково проведено контроль поживних середовищ і розчинника за допомогою загальноприйнятих методик¹⁷.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведений мікробіологічний скринінг показав, що *N*'-[хіназолін-4(3*H*)-іліден]

арилгідразида (1.1-1.17) проявляють помірну протимікробну активність (табл. 1). Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) синтезованих сполук до досліджуваних грампозитивних та грамотрицативних штамів бактерій знаходиться в межах 50-200 мкг/мл і поступається триметоприму (МІК=31.2-62,5 мкг/мл) та фурациліну (МІК=1.5-6.25 мкг/мл). Серед досліджуваних сполук заслуговує уваги, 2-хлоро-*N*'-[хіназолін-4(3*H*)-іліден]бензогідразид (1.5), який інгібує *St. aureus* на рівні еталону-порівняння фурациліну (МІК=6,25 мкг/мл). Крім того, сполуки 1.1-1.17 проявляють значну протигрибкову активність до *C. albicans* (МІК=50-100 мкг/мл) наближаючись, а в деяких випадках перевищуючи активність триметоприму (МІК=62.5 мкг/мл). Кореляційний аналіз «будова-активність» для синтезованих сполук показав, що їх антибактерійна активність визначається як хіназоліновим циклом, так і природою замісника гідразиногрупи, а саме залишком ароматичної карбонової кислоти.

Таблиця 1. Протимікробна та протигрибкова активність *N*'-[хіназолін-4(3*H*)-іліден]арилгідразидів (1.1-1.17)

Сполуки	R	Штами, що використовувалися під час досліджень								
		<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>		
		МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФЦК, мкг/мл	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1.1	H	100	200	200	200	50	100	100	100	100
1.2	2-CF ₃	100	200	50	100	50	100	50	50	50
1.3	2-OCH ₃	100	200	200	200	50	100	50	100	100
1.4	2-F	50	100	200	200	50	100	100	100	100
1.5	2-Cl	100	200	6,25	100	100	100	50	50	50
1.6	2-Br	100	200	100	200	50	100	50	100	100
1.7	3-CF ₃	100	200	200	200	200	200	100	100	100
1.8	3-OCH ₃	100	100	50	200	100	200	50	100	100
1.9	3-F	100	200	200	200	100	200	50	100	100
1.10	3-Cl	100	200	100	200	100	200	50	100	100
1.11	3-Br	100	200	200	200	50	100	100	100	100
1.12	4-CH ₃	100	200	100	200	100	100	100	100	100
1.13	4-CF ₃	100	100	50	100	50	100	50	50	50

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.14	4-OCH ₃	100	200	100	200	100	200	100	100
1.15	4-F	100	200	50	200	100	200	50	50
1.16	4-Cl	100	100	200	200	50	100	50	100
1.17	4-Br	100	200	200	200	50	100	100	100
Фурацилін		1,5	–	6,25	–	6,25	–	25,0	–
Триметоприм		50	50	31,2	62,5	62,5	125	62,5	125
Кетоконазол		–	–	–	–	–	–	25	–

Враховуючи класичні аспекти хімічної модифікації, наступним етапом оптимізації структури нами обрані конформаційні обмеження, які реалізували одним із найпоширеніших способів – шляхом гетероциклізації N-[хіназолін-4(3H)-іліден]арилгідразидів². На нашу думку, зміна конформації молекули повинна посилити антибактерійну активність досліджуваних сполук. Але, як показали результати досліджень (табл. 2) синтезовані 2-арил[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназоліни (2.1-2.17) проявляють помірну антибактерій-

ну та антифунгіцидну активність. Необхідно відмітити загальне посилення антибактерійної активності щодо *St. aureus* та зміну спрямованості дії. Серед досліджуваних сполук заслуговує уваги, 2-(2-метоксифеніл)-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін (2.3), який інгібує *St. aureus* на рівні еталону-порівняння фурациліну (МІК=6,25 мкг/мл). Крім того, сполука 2.3 виявила значну антифунгіцидну активність (МІК=25 мкг/мл) і за силою ефекту наблизилась до засобу-порівняння «Кетоконазол» (табл. 2).

Таблиця 2. Протимікробна та протигрибкова активність 2-арил[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолінів (2.1-2.17)

Сполуки	R	Штами, що використовувалися під час досліджень							
		<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>C. albicans</i>	
		МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФЦК, мкг/мл
2.1	H	100	200	50	200	–	–	50	100
2.3	2-CF ₃	100	200	200	200	50	100	100	100
2.3	2-OCH ₃	100	200	6,25	100	50	100	25	50
2.4	2-F	200	200	50	200	50	50	50	100
2.5	2-Cl	100	200	100	200	50	100	100	100
2.6	2-Br	100	200	50	200	100	200	50	100
2.7	3-CF ₃	100	200	200	200	100	200	50	100
2.8	3-OCH ₃	100	200	50	100	50	100	50	50
2.9	3-F	100	100	200	200	100	200	100	100
2.10	3-Cl	100	200	50	100	100	200	50	100
2.11	3-Br	100	200	200	200	50	100	100	100
2.13	4-CH ₃	100	100	100	200	50	100	100	100
2.13	4-CF ₃	100	100	50	>200	50	100	100	100
2.14	4-OCH ₃	100	200	200	200	50	100	100	100
2.15	4-F	200	200	100	200	50	200	100	100
2.16	4-Cl	100	200	100	200	50	100	100	100
2.17	4-Br	100	100	100	>200	50	100	100	100
Фурацилін		1,5	–	6,25	–	6,25	–	25,0	–
Триметоприм		50	50	31,2	62,5	62,5	125	62,5	125
Кетоконазол		–	–	–	–	–	–	25	–

Подальша зміна конформації молекули 2-арил[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолінів (2.1-2.17), а саме нуклеофільна деградація піримідинового циклу¹, з метою посилення протимікробної та протигрибкової активності призвела до очікуваного результату. Встановлено, що синтезовані [2-(3-арил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]аміни (3.1-3.17) проявляють високу антибактерійну активність щодо *St. aureus* (МІК=3,125-200 мкг/мл (табл. 3).

Необхідно зазначити, що [2-(3-феніл-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амін (3.1) проявляє активність (МІК=6,25 мкг/мл) на рівні ЛЗ «Фурацилін» (МІК=6,25 мкг/мл). Введення до 2 положення фенільної субституенти хлоро- (3.5), бромо- (3.6) та метокси- (3.3) груп не призводить до посилення активності, їх МІК залишається на рівні сполуки 3.1. Тоді як, введення до зазначеного положення флюоро- (3.4) та трифлюорометильної (3.2) груп приз-

водить до суттєвого підвищення проти мікробної активності щодо *St. aureus* (МІК=3,125 мкг/мл). Переміщення замісника з положення 2 в положення 3 фенільної субституенти у більшості випадків приводить до втрати активності. Тільки сполуки **3.9** (МІК=3,125 мкг/мл) та **3.10** (МІК=12,5 мкг/мл) відповідно з флюором та хлором проявляють високу активність. Серед [2-(3-(4-R-феніл-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл)амін (**3.12-3.17**) високу протимікробну активність щодо *St. aureus* проявляє сполука **3.12** (МІК=6,25 мкг/мл). Тобто, переміщення замісника у положення 4 фенільної субституенти у більшості випадків

приводить до втрати активності. Таким чином, антибактерійна активність сполук **3.1-3.17** визначається як самим гетероциклічним фрагментом, так і природою та положенням замісника у фенільній субституенті.

На нашу думку, сполуки **3.1-3.17** також заслуговують уваги як протигрибкові засоби, з врахування високої активності [2-(3-(2-флюорофеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]аміну (**3.4**), який за силою антифунгального ефекту (МІК=12,5 мкг/мл) перевищує активність ЛЗ «Кетоназол» (МІК=25 мкг/мл) (табл. 3).

Таблиця 3. Протимікробна та протигрибкова активність [2-(3-арил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів (**3.1-3.17**)

Сполуки	R	Штами, що використовувалися під час досліджень							
		<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>P. aeruginosa*</i>		<i>C. albicans</i>	
		МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБЦК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФЦК, мкг/мл
3.1	H	100	200	6,25	50	100	200	50	100
3.2	2-CF ₃	100	200	3,125	6,25	100	200	100	100
3.3	2-ОСН ₃	100	200	6,25	12,5	50	100	50	50
3.4	2-F	50	100	3,125	6,25	100	200	12,5	12,5
3.5	2-Cl	100	200	6,25	25	50	100	50	100
3.6	2-Br	100	200	6,25	25	50	100	50	50
3.7	3-CF ₃	200	200	200	200	100	100	50	100
3.8	3-ОСН ₃	100	200	>200	–	50	100	100	100
3.9	3-F	200	200	3,125	6,25	25	50	50	50
3.10	3-Cl	50	100	12,5	200	100	200	50	100
3.11	3-Br	200	200	100	100	50	100	50	100
3.12	4-СН ₃	100	200	6,25	12,5	100	200	50	100
3.13	4-CF ₃	200	200	200	200	100	200	100	100
3.14	4-ОСН ₃	100	200	25	50	50	200	50	100
3.15	4-F	100	200	50	>200	100	200	50	100
3.16	4-Cl	200	200	100	200	100	200	50	100
3.17	4-Br	100	200	100	200	50	100	100	100
Фурацилін		1,5	–	6,25	–	6,25	–	25,0	–
Триметоприм		50	50	31,2	62,5	62,5	125	62,5	125
Кетоконазол		–	–	–	–	–	–	25	–

Отже, перспективним класом антибактерійних сполук є похідні [2-(3-арил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів (**3.1-3.17**) для яких характерна висока активність щодо *St. aureus* (МІК=3,125-12,5 мкг/мл) та *C. albicans* (МІК=12,5-50 мкг/мл). Важливо, що для зазначеного класу сполук можлива подальша модифікація молекули, а саме видалення «класичними» методами аміногрупи та по-

дальше алкілування утворених 3,5-діарил-1H-1,2,4-тріазолів різноманітними галогенвмісними сполуками. Тим більш, що деякі похідні 3,5-діарил-1H-1,2,4-тріазолів на сьогодні запатентовані як ефективні біологічно активні сполуки, що володіють нейропротекторною, протималарійною та іншими видами біологічної активності^{6,13-15}.

Висновки:

1. Встановлено, що перспективним класом антибактерійних сполук є [2-(3-арил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]аміни для яких характерна висока активність щодо

St. aureus (МІК=3,125-12,5 мкг/мл) та *C. albicans* (МІК=12,5-50 мкг/мл).

2. Кореляційний аналіз «будова-активність» для [2-(3-арил-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)феніл]амінів показав, що їх антибактерійна ак-

тивність визначається як базовим гетероциклом, так і природою та положенням замісника у фенільній субституенті.

3. Отримані дані стали експериментальним підґрунтям для подальшої модифікації молекули з метою пошуку ефективних хіміотерапевтичних засобів.

Література:

1. Волошина В.О. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості заміщених 1,2,4-триазолу та його конденсованих похідних: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спец. 15.00.02 / В.О. Волошина. – Запоріжжя, 2011. – 23 с.
2. Карпенко О.В. Синтез анелъованих гетероциклічних сполук похідних 4-гідразинохіназоліну та їх біологічна активність: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук: спец. 02.00.03 / О.В. Карпенко. – Львів, 2007. – 24 с.
3. Пошук сполук з протимікробною та протигрибковою активністю серед похідних 4-тіо(гідразино)хіназоліну та їх конденсованих аналогів / С.І. Коваленко, Ю.М. Максимов, І.Ф. Беленічев [та ін.] // Запорозький медичний журнал. – 2006. – №1. – С. 153-158.
4. An Efficient Synthesis of 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]-quinazoline-2-ones and its derivatives, antimicrobial and antifungal activity / G.G. Berest, A.Yu. Voskoboynic, S.I. Kovalenko [et al.] // J. Org. Pharm. Chem. 2010. – Vol. 8(3). – P. 42-52.
5. Antimicrobial activity of some substituted triazoloquinazolines / Jantova S., Ovadekova R., Letasiova S. [et al.] // Folia Microbiol. – 2005. – Vol. 50, №2. – P. 90-94.
6. Anti-Plasmodium activity of imidazolium and triazolium salts / J.Z. Vlahakis, C. Lazar, I.E. Crandall [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18. – P. 6184-6196.
7. Bedi Preet M.S. Synthesis and biological activity of novel antibacterial quinazolines / Preet M.S. Bedi, V. Kumar, Mohinder P. Mahajan // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 14, Issue 20. – P. 5211-5213.
8. Design, synthesis and evaluation of triazole functionalized ring-fused 2-pyridones as antibacterial agents / Ch. Bengtsson, A.E.G. Lindgren, H. Uvell, Fr. Almqvist // Eur. J. MedChem. – 2012. – Vol. 54. – P. 637-646.
9. DrugBank. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drugbank.ca/>
10. Güzeldemirci N.U. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles bearing imidazo[2,1-b]thiazole moiety / N.U. Güzeldemirci, Ö. Küçükbaşmacı // Eur. J. MedChem. – 2010. – Vol. 45(1). – P. 63-68.
11. Marzaro G. Quinazoline derivatives as potential anticancer agents: a patent review (2007-2010) / G. Marzaro, A. Guiotto, A. Chilin // Expert Opin. Ther. Patents. – 2012. – Vol. 22(3). – P. 223-252.
12. Mono and bis-6-arylbenzimidazo[1,2-c]quinazolines: A new class of antimicrobial agents / R. Rohini, K. Shanker, P. M. Reddy [et al.] // Eur. J. MedChem. – 2009. – Vol. 44(8). – P. 3330-3339.
13. Pat. US 2011/0257235 A1, A61K 31?4196, C07D 403/06. Triazolium and imidazolium salts and uses thereof / I.E. Crandial, W.A. Szarek, J.Z. Vlahakis; заявл. 04.09.2009; опубл. 04.03.2011.
14. Pat. WO 2011/006903 A1, C07D 233/60, A61K 31/4178, C07D 405/14. Substituted triazole and imidazole derivatives as gamma secretase modulators / Glisen H.J.M., Rombouts F.J.R., Bishoff F.P. [et al.]; Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc; заявл. 13.07.2010; опубл. 20.01.2011.
15. Pat. WO 2013/083741 A1, C07D 249/08, A61P 25/00, A61K 31/4196. 1,2,4-Triazoles as allosteric modulators of mglus receptor activity for the treatment of schizophrenia of dementia / Grauert M., Bischoff D., Dahmann G. [et al.]; Boehringer Ingelheim International GMBH; заявл. 07.12.2012; опубл. 13.06.2013.
16. Patel R.V. Access to a new class of biologically active quinoline based 1,2,4-triazoles. / R.V. Patel, S.W. Park // Eur. J. MedChem. – 2014. – Vol. 71(7). – P.24-30.
17. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. 9th Ed., Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI M2-A9.
18. Regioselective synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of S-glycosides and S,N-diglycosides of 1,2-Dihydro-5-(1H-indol-2-yl)-1,2,4-thiazole-3-thione / El Sayed H. El Ashry, El Sayed H. El Tamany, Mohy El Din Abd El Fattah [et al.] // Eur. J. MedChem. – 2013. – Vol.66. – P. 106-113.
19. Sulfur and selenium derivatives of quinazoline and pyrido[2,3-d]pyrimidine: Synthesis and study of their potential cytotoxic activity in vitro / E. Moreno, D. Plano, I. Lamberto [et al.] // Eur. J. MedChem. – 2012. – Vol. 47. – P. 83-298.
20. Synthesis and biological activity of novel N-cycloalkyl-(cycloalkylaryl)-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides / G.G. Berest, O.Yu. Voskoboynic, S. I. Kovalenko [et al.] // Eur. J. MedChem. – 2011. – Vol. 46(12). – P. 6066-6074.
21. Synthesis and biological properties of 4-(3H)-quinazolone derivatives / A.K. Tiwari, V.K. Singh, A. Bajpai [et al.] // Eur. J. MedChem. – 2007. – Vol. 42(9). – P. 1234-1238.
22. Synthesis of new 2-thio-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline derivatives and its antimicrobial activity / Antipenko L.N., Karpenko A.V., Kovalenko S.I. [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 57, №6. – P.580-585.

23. Synthesis of some novel 2-substituted-5-[isopropylthiazole] clubbed 1,2,4-triazole and 1,3,4-oxadiazoles as potential antimicrobial and antitubercular agents. / G.V. Suresh Kumar, Y. Rajendraprasad, B.P. Mallikarjuna [et al.] // Eur. J. MedChem. – 2010. – Vol. 45(5). – P. 2063-2074.
24. Synthesis, cytotoxicity by bioluminescence inhibition, antibacterial and antifungal activity of ([1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-2-ylthio)carboxylic acid amides / Antipenko L.N., Karpenko A.V., Kovalenko S.I. [et al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2009. – Vol. 342. – P. 651-662.
25. Synthesis, determination of the lipophilicity, anticancer and antimicrobial properties of some fused 1,2,4-triazole derivatives / Kr. Sztanke, T. Tuzimski, J. Rzymowska [et al.] // Eur. J. MedChem. – 2009. – Vol. 43(2). – P. 404-419.

УДК 615.281+615.282]:[615.31:547.856+615.31:547.79]

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА, ТРИАЗОЛА И ИХ КОНДЕНСИРУЕМЫХ АНАЛОГОВ

С.В. Холодняк, К.П. Сабельник, С.И. Коваленко, О.М. Камышний, Н.М.Полищук
Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Резюме: Исследована противомикробная и противогрибковая активность N'-[хиназолин-4(3H)-илиден]арилгидразидов, 2-арил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолинов, [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил]аминов на грамположительных (*S. aureus*), грамотрицательных (*E. coli*, *P. aeruginosa*) бактериях и грибах (*C. albicans*). Установлено, что перспективным классом антибактериальных соединений являются [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил]амины для которых характерна высокая активность по отношению к *St. aureus* (МИК=3,125-12,5 мкг/мл) и *C. albicans* (МИК=12,5-50 мкг/мл). Получены данные стали экспериментальной основой для последующей модификации молекулы с целью поиска эффективных химиотерапевтических средств.

Ключевые слова: N'-[хиназолин-4(3H)-илиден]арилгидразиды, 2-арил[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолины, [2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил]амины, противомикробная и противогрибковая активность.

UDC 615.281+615.282]:[615.31:547.856+615.31:547.79]

ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES OF DERIVATES OF QUINAZOLINES, TRIAZOLES AND THEIR CONDENSED ANALOGUES

S.V. Kholodnyak, K.P. Schabelnyk, S.I. Kovalenko, O.M. Kamishniy, N.M.Polischuk
Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine

Summary: Antimicrobial and antifungal activities of N'-[quinazolin-4(3H)yliden]arylhydrazides, 2-aryl[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines against gram-positive (*S. aureus*), gram-negative (*E. coli*, *P. aeruginosa*) bacteria and fungus (*C. albicans*) were studied. It was established that [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines are the most perspective class of antibacterial agents with high activity against *St. aureus* (MIC=3,125-12,5 µg/ml) and *C. albicans* (MIC=12,5-50 µg/ml). Our findings may be used as experimental basis for further chemical modification of listed above compounds aimed at the search of the new effective chemotherapeutic medications.

Keywords: N'-[quinazolin-4(3H)-ylidene]arylhydrazides, 2-aryl[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolines, [2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl]amines, antibacterial and antifungal activity.

Надійшла до редакції 01.02.2014 р.