

Антимикробная и фунгицидная активность 2-амино-тиазолов, содержащих дитерпеновый фрагмент

¹Хуснутдинова Н.С., ¹Мещерякова С.А., ¹Шумадалова А.В.,
²Султанова Р.М.

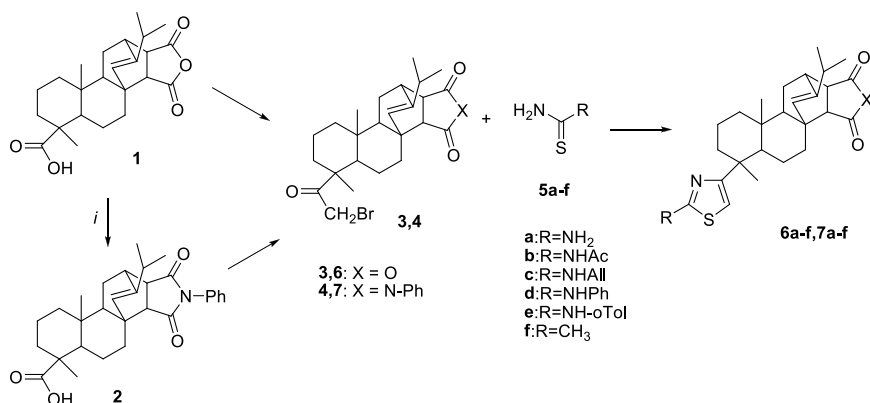
¹ ФГБОУ ВО Башкирский Государственный Медицинский Университет, Уфа

² Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, г. Уфа;

nelly.husnutdinova@gmail.com

Аминотиазолы являются структурными фрагментами биологически активных соединений обладающих противовоспалительной, психотропной, антибактериальной, фунгицидной, противовирусной активностями [1]. Они используются для разработки лекарственных препаратов в медицинской химии из-за сходных свойств с тиомочевинной, и склонны к регуляции биологических мишеней. Поэтому в последнее время все большее внимание уделяется синтезу этого класса гетероциклов. Особый интерес вызывают аминотиазолы, содержащие в качестве заместителя фрагменты природных соединений, это связано с тем, что растительные метаболиты широко используются как структурно-уникальные строительные блоки для создания новых лекарств [2].

В настоящей работе исследована антимикробная активность 2-амино-1,3-тиазолов, содержащих дитерпеновый фрагмент, полученных путем химической модификации малеопимаровой кислоты (МПК) **1** и N-фенилимидмалеопимаровой кислоты **2** по карбоксильной функции без изменения дитерпенового каркаса (схема 1).



В результате проведенного скрининга установлено, что МПК **1** и ее производные содержащие 2-амино-тиазольный фрагмент в концентрации 50 мкг/мл ингибировали жизнедеятельность исследованных штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий, низших грибов *S. albicans* (табл. 1).

Выраженной противомикробной (МИК 0,39 – 12,5 мкг/мл) и противогрибковой (МИК 0,195 – 0,78 мкг/мл) активностью обладали производное МПК **6c** и 2-фенилмалеопимаримида **7e**, содержащие в положении 6, соответственно, 2-N-аллиламино- и 2-N-(o-толил)аминотиазольный фрагмент. Однако в отношении синегнойной палочки соединение **6c** проявило слабую противомикробную активность (МИК 50 мкг/мл).

На основании полученных данных можно выявить связь между строением производных МПК и активностью. Так замена в молекуле МПК карбоксильной группы на 2-аминотиазольный фрагмент или наличие N-фенилимидного фрагмента за счет модификации ангидридного цикла не приводит к усилению противомикробной и противогрибковой активности. Среди производных МПК с N-замещенными 2-аминотиазольными фрагментами в положении 6, наиболее активно соединение, имеющее N-аллильный радикал **6c**, а в случае малеопимаримида **7e** наличие o-толуидинового

заместителя приводит к появлению выраженной противомикробной и противогрибковой активности в отношении исследованных тест-культур.

Табл. 1. Противомикробная и противогрибковая активность синтезированных производных МПК

соединение	Минимальная ингибирующая активность (МИК), мкг/мл								
	<i>St. aureus</i>	<i>Str. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Ent. aerogenes</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>C. albicans</i>
1	50	50	50	50	50	50	50	50	50
2	50	50	50	50	50	50	50	50	50
3	50	50	50	50	50	50	50	50	50
6a	50	50	50	50	50	50	50	50	50
6d	50	50	50	50	50	50	50	50	50
6c	3,12	3,12	6,25	6,25	1,56	12,5	50	6,25	0,78
6e	50	50	50	50	50	50	50	50	50
7a	50	50	50	50	50	50	50	50	50
7d	50	50	50	50	50	50	50	50	50
7b	50	50	50	50	50	50	50	50	50
7e	0,39	0,39	0,78	1,56	0,39	1,56	0,39	1,56	0,195
миконазол	-	-	-	-				-	25
нистатин	-	-	-	-				-	7,8
флюконазол	-	-	-	-				-	1.0
амфотерец-ин В	-	-	-	-				-	0,39
гентамицин	0.78	-	-	-	0,39		0,78	-	
канамицин (МИК ₉₀)	2.0	-	16	-	32		>128	-	

Полученные результаты показывают перспективность продолжения поиска новых противомикробных и противогрибковых лекарственных средств в ряду производных малеопимаровой кислоты и малеопимаримида, структура которых принципиально отличается от известных антибактериальных препаратов.

Литература

1. Kashyap S.J., Garg V.K., Sharma P.K., Kumar N., Dudhe R., Gupta J.K. // Med. Chem. Res. 2012. V. 21. № 8. P. 2123.
2. Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. и соавт. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / М.: Гриф и К, 2012; с. 944.

3. Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э, Толстикова С. Е., Хвостов М. В., Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология, 2011, 395 с.