

Г.Г. Берест¹, І.С. Носуленко¹, О.Ю. Воскобойнік¹, О.З. Комаровська-Порохнявець², С.І. Коваленко¹, Р.С. Синяк¹, В.П. Новіков²

ПОШУК ПРОТИМІКРОБНИХ ТА ПРОТИГРИБКОВИХ ЗАСОБІВ СЕРЕД 3-R-6-ТІО-6,7-ДИГІДРО-2Н-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]-ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ ТА ЇХ S-ЗАМІЩЕНИХ

¹Запорізький державний медичний університет,

²Національний університет «Львівська політехніка»

Ключові слова: 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-они, протимікробна та протигрибкова активність.

Ключевые слова: 3-R-6-тио-6,7-дигидро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-оны, противомикробная и противогрибковая активность.

Key words: 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2Н-[1,2,4]triazino[2,3-с]quinazolin-2-ones, antimicrobial and antifungal activity.

Досліджено протимікробну та протигрибкову активності 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та їх S-заміщених на бактеріях *E. coli*, *St. aureus*, *M. luteum* і грибах *C. tenuis*, *A. niger*. Показано, що активність тріазино[2,3-с]хіназолінів визначається безпосередньо як структурою молекули, так і введеним фармакофором. Проведені дослідження дозволили виявити ряд похідних [1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназоліну, що мають виражену активність відносно *M. luteum* та *A. niger*. Це формує експериментальне підґрунтя для подальшого пошуку протитуберкульозних і протигрибкових засобів серед похідних даної гетероциклічної системи.

Исследована противомикробная и противогрибковая активность 3-R-6-тио-6,7-дигидро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-2-онов и их S-замещенных на бактериях *E. coli*, *St. aureus*, *M. luteum* и грибах *C. tenuis*, *A. niger*. Показано, что активность триазино[2,3-с]хиназолина определяется непосредственно структурой молекулы и введенным фармакофором. Проведенные исследования позволили обнаружить ряд производных [1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолина, которые проявляют выраженную активность по отношению к *M. luteum* и *A. niger*. Это формирует экспериментальное обоснование последующего поиска противотуберкулезных и противогрибковых средств среди производных данной гетероциклической системы.

Antimicrobial and antifungal activity of 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2Н-[1,2,4]triazino[2,3-с]quinazolin-2-ones and their S-derivatives on *E. coli*, *St. aureus*, *M. luteum* bacteria and *C. tenuis*, *A. niger* fungus was investigated. It was shown that activity of [1,2,4]triazino[2,3-с]quinazolines is determined directly by heterocyclic carcase, as well as by the introduced pharmacophore. Conducted investigation give an opportunity to find [1,2,4]triazino[2,3-с]quinazolines derivatives with pronounced activity on *M. luteum* and *A. niger*. Obtained results give the foundation to the further search of antimicrobial and antitubercular drugs among the derivatives of mentioned heterocyclic system.

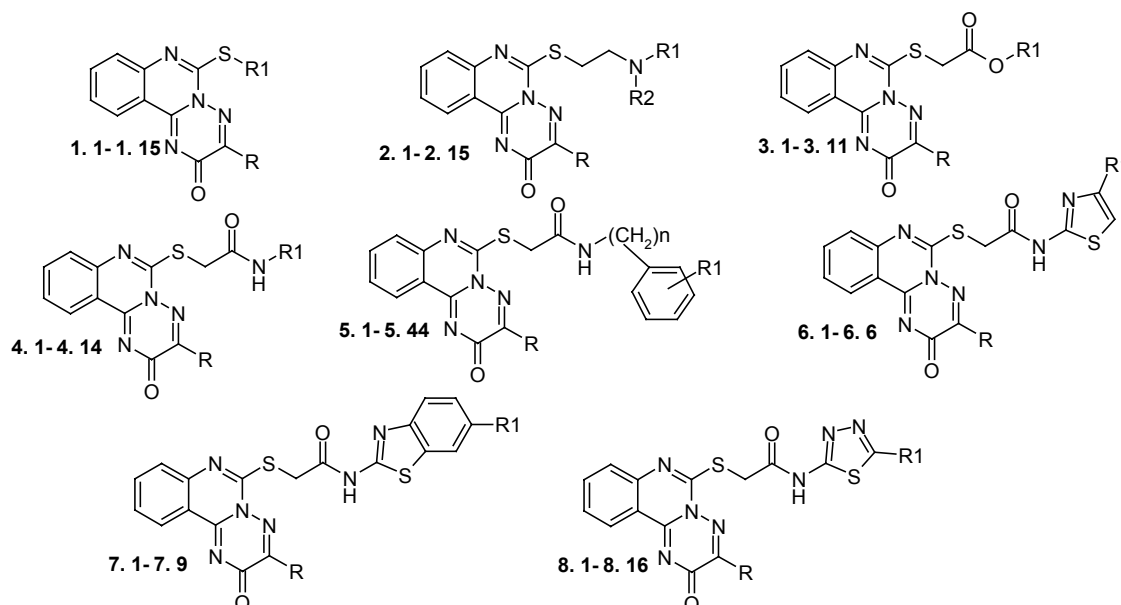
Антибактеріальні препарати, незалежно від хімічної структури та механізму дії, поєднує ряд унікальних властивостей: по-перше, на відміну від більшості інших лікарських засобів (ЛЗ), мішень (рецептор) цих препаратів знаходиться не в тканинах людини, а в клітині мікроорганізму; по-друге, активність антибактеріальних препаратів не є постійною, а знижується з часом, що зумовлено формуванням лікарської стійкості (резистентності); по-третє, резистентні збудники представляють небезпеку не тільки для пацієнта, у якого вони були виділені, але й для інших людей, навіть розділених часом і простором. Отже, антибактеріальні препарати не завжди мають задовільні хіміотерапевтичні й фармакологічні властивості, що, понад усе, пов'язано з природною резистентністю мікроорганізмів до них. Незважаючи на те, що антибактеріальні препарати широко представлені у медичній практиці різними класами хімічних сполук, створення нових лікарських засобів, які відповідали б вимогам сучасної мікробіології та медицини, є актуальним.

Важливо, що перспективними об'єктами пошуку антибактеріальних препаратів є також азоло- та азиноанельовані хіназоліни. Так, серед трициклічних похідних хіназоліну, гетероанельованих по ребру с, відомі 5-арил-[1,2,3,4]тетразоло[1,5-с]хіназоліни та їх 9-хлор- та 7,9-дихлорпохідні з антимікробною активністю проти *B. sphagnum*, *B. megaterium* 1057, *B. cereus*

1080, *M. rhodochrous* 492, *St. aureus* 1352, *Micrococcus luteus*, *Corynebacterium michiganense*, *Trichoderma vivide*, *Serratia marcescens* 1247, *A. flavus* та *A. niger* [1]. Помірну антибактеріальну активність проти *S. aureus*, *S. marcescens*, *B. subtilis*, *C. albina*, *E. coli* виявляє 5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-2(3Н)-тіон [2], а N-(арил)-N-(4-[1,2,4]-тріазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл-2-тіазоліл)ацетаміди активні відносно *B. subtilis* [3]. 3-ацетил-2,3-дигідро-2-(геґ)арил-[1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназоліни виявляють антимікробну активність відносно *S. typhi*, *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli* і *B. subtiles* [4]. Помірну антибактеріальну активність також виявляють ([1,2,4]тріазоло[1,5-с]хіназолін-2-ілтію) алкілкарбонові кислоти та алкіл-(арил)аміди відносно *E. coli*, *St. aureus*, *M. luteum*, *C. tenuis*, *A. niger* [5, 6]. Серед похідних 3,4-дигідро-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та 2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-3(4Н)-онів також виявлено сполуки з антибактеріальною активністю проти *St. aureus*, *St. marcescens*, *B. subtilis*, *E. coli* та *C. tenuis*, *A. niger* [7, 8]. Помірну антибактеріальну активність виявляють галогензаміщені зазначеної конденсованої системи, а саме 10-йод-6-феніл-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-3(4Н)-он, що пригнічує ріст *St. aureus*, *St. marcescens*, *B. subtilis* і *E. coli*, проте виявився неактивним проти *C. albicans* [9].

МЕТА РОБОТИ

Цілеспрямований пошук структур-лідерів з антибактері-



1.1 R=CH₃, R₁=H; 1.2 R=CH₂C₆H₅, R₁=H; 1.3 R=C₆H₅, R₁=H; 1.4 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=H; 1.5, R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=H; 1.6 R=3,4-(CH₃)₂C₆H₃, R₁=H; 1.7 R=тієніл-2, R₁=H; 1.8 R=CH₃, R₁=K; 1.9 R=CH₂C₆H₅, R₁=K; 1.10 R=C₆H₅, R₁=K; 1.11 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=K; 1.12, R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=K; 1.13 R=3,4-(CH₃)₂C₆H₃, R₁=K; 1.14 R=тієніл-2, R₁=K; 1.15 R=3,4-(CH₃)₂C₆H₃, R₁=n-C₃H₇; 2.1 R=CH₃, R₁=R₂=CH₃; 2.2 R=C₆H₅, R₁=R₂=CH₃; 2.3 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=R₂=CH₃; 2.4, R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=R₂=CH₃; 2.5 R=CH₃, R₁=R₂=C₂H₅; 2.6 R=C₆H₅, R₁=R₂=C₂H₅; 2.7 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=R₂=C₂H₅; 2.8 R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=R₂=C₂H₅; 2.9 R=CH₃, R₁=R₂=i-C₃H₇; 2.10 R=C₆H₅, R₁=R₂=i-C₃H₇; 2.11, R=4-CH₃C₆H₄, R₁=R₂=i-C₃H₇; 2.12 R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=R₂=i-C₃H₇; 2.13 R=C₆H₅, R₁=R₂=піролідил-1; 2.14 R=C₆H₅, R₁=R₂=піперідил-1; 2.15 R=C₆H₅, R₁=R₂=морфоліл-1; 3.1 R=CH₃, R₁=H; 3.2 R=CH₂C₆H₅, R₁=H; 3.3 R=C₆H₅, R₁=H; 3.4 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=H; 3.5, R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=H; 3.6 R=3,4-(CH₃)₂C₆H₃, R₁=H; 3.7 R=тієніл-2, R₁=H; 3.8 R=CH₃, R₁=C₂H₅; 3.9 R=C₆H₅, R₁=C₂H₅; 3.10 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=C₂H₅; 3.11, R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=C₂H₅; 4.1 R=CH₃, R₁=H; 4.2 R=C₆H₅, R₁=H; 4.3 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=H; 4.4, R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=H; 4.5 R=CH₃, R₁=Ad; 4.6 R=C₆H₅, R₁=Ad; 4.7 R=4-CH₃C₆H₅, R₁=Ad; 4.8 R=CH₃, R₁=C₆H₄Ad; 4.9, R=C₆H₄, R₁=C₆H₅Ad; 4.10 R=4-CH₃C₆H₅, R₁=C₆H₄Ad; 4.11 R=4-CH₃OC₆H₄; R₁=C₆H₄Ad; 4.12, R=CH₃, R₁=3-етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл; 4.13, R=4-CH₃C₆H₄; R₁=3-етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл; 4.14, R=4-CH₃OC₆H₄; R₁=3-етилбіцикло[2.2.1]гепт-2-іл; 5.1 R=CH₃, n=1, R₁=H; 5.2 R=C₆H₅, n=1, R₁=H; 5.3 R=CH₃, n=2, R₁=H; 5.4 R=C₆H₅, n=2, R₁=H; 5.5, R=CH₃, n=1, R₁=2-Cl; 5.6 R=C₆H₅, n=1, R₁=2-Cl; 5.7 R=CH₃, n=1, R₁=3-CF₃; 5.8 R=C₆H₅, n=1, R₁=CF₃; 5.9 R=CH₃, n=1, R₁=2-CH₃O; 5.10 R=C₆H₅, n=1, R₁=2-CH₃O; 5.11 R=CH₃, n=1, R₁=4-CH₃O; 5.12, R=C₆H₅, n=1, R₁=4-CH₃O; 5.13 R=CH₃, n=1, R₁=4-CH₃; 5.14 R=C₆H₅, n=1, R₁=4-CH₃; 5.15 R=CH₃, n=1, R₁=4-F; 5.16 R=C₆H₅, n=1, R₁=4-F; 5.17 R=CH₃, n=1, R₁=2-F; 5.18, R=C₆H₅, n=1, R₁=2-F; 5.19 R=CH₃, R₁=4-Cl; 5.20 R=C₆H₅, R₁=4-Cl; 5.21 R=CH₃, R₁=H; 5.22 R=C₆H₅, R₁=H; 5.23, R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=2-Cl; 5.24 R=C₆H₅, R₁=4-Cl; 5.25 R=C₆H₅, R₁=3-Cl₃; 5.26 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=4-F; 5.27 R=C₆H₅, R₁=3-F; 5.28 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=4-CF₃; 5.29 R=C₆H₅, R₁=3-CF₃; 5.30, R=CH₃, R₁=2-F; 5.31 R=CH₃, R₁=2-CF₃; 5.32 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=2-CF₃; 5.33 R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=2-F; 5.34 R=4-CH₃C₆H₅, R₁=2-F; 5.35 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=2-NO₂; 5.36, R=4-CH₃C₆H₄, R₁=2-COOH; 5.37 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=3-F; 5.38 R=4-CH₃C₆H₅, R₁=3-CF₃; 5.39 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=4-CH₃O; 5.40, R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=4-CH₃; 5.41 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=2-CH₃; 5.42 R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=2-CH₃; 5.43 R=CH₃, R₁=3-CH₃; 5.44, R=C₆H₅, R₁=2-CH₃O; 6.1 R=CH₃, R₁=H; 6.2 R=C₆H₄, R₁=H; 6.3 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=H; 6.4 R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=H; 6.5 R=C₆H₅, R₁=C₆H₅; 6.6, R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=C₆H₅; 7.1 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=CH₃; 7.2 R=C₆H₅, R₁=CH₃; 7.3 R=C₆H₅, R₁=Cl; 7.4 R=CH₃, R₁=CH₃; 7.5 R=C₆H₅, R₁=CH₃O; 7.6, R=4-CH₃C₆H₄, R₁=Cl; 7.7, R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=Cl; 7.8, R=CH₃, R₁=CH₃O; 7.9, R=CH₃, R₁=Cl; 8.1 R=C₆H₅, R₁=H; 8.2 R=4-CH₃C₆H₄, R₁=H; 8.3 R=C₆H₅, R₁=SCH₂C(O)NHC₆H₄COOH-(4); 8.4 R=CH₃, R₁=SCH₂C(O)NHC₆H₄F-(2); 8.5, R=C₆H₅, R₁=SCH₂C(O)NHC₆H₄F-(2); 8.6 R=C₆H₅, R₁=SCH₂C(O)NHC₆H₄Cl-(3); 8.7 R=CH₃, R₁=SCH₂C(O)NHC₆H₄Cl-(3); 8.8 R=CH₃, R₁=n-C₃H₇; 8.9 R=CH₃, R₁=n-C₄H₉; 8.10 R=CH₃, R₁=t-C₄H₉; 8.11 R=C₆H₅, R₁=n-C₄H₉; 8.12 R=C₆H₅, R₁=t-C₄H₉; 8.13 R=C₆H₅, R₁=n-C₃H₇; 8.14 R=4-CH₃OC₆H₄, R₁=H; 8.15 R=CH₃, R₁=H; 8.16, R=4-CH₃C₆H₄, R₁=n-C₄H₉

Рис. 1. Принципіальна будова 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]-хіназолін-2-онів та їх S-заміщених.

альною активністю серед 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]-хіназолін-2-онів та їх S-заміщених.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами для мікробіологічних досліджень є ряд 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]-хіназолін-2-онів та їх S-заміщених (рис. 1), що синтезовані на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Визначення антибактеріальної активності синтезованих сполук проведено на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка». Зазначену активність вивчали методом дифузії речовин в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар – для бактерій, сусло-агар – для грибів) [9]. Мікробне навантаження – 10⁹ клітин (спор) на 1 мл. Тривалість інкубації бактерій – 24 год при темпе-

ратурі 35°C, грибів – 48–72 год при 28–30°C. У дослідах використано наступні тест-культури: бактерії *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* і гриби *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*. Для порівняння активності зазначених сполук використано відомі протимікробні засоби: ванкоміцин, оксацилін, ністатин. Синтезовані сполуки досліджували у вигляді 0,1% і 0,5% розчинів у ДМФА. Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів згідно параметрів, наведених у табл. 1. Повторюваність досліду триразова.

Таблиця 1

Параметри оцінювання результатів за методом дифузії речовини в агар

№	Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм	Ступінь чутливості мікроорганізмів
1.	11–15	малочутливий чутливий високочутливий
2.	16–25	
3.	> 25	

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати мікробіологічного скринінгу на протимікробну та протигрибкову активність показали, що більшість досліджуваних речовин виявились неефективними відносно *E. coli*, *St. aureus*, *M. luteum* в концентраціях 0,1 і 0,5% (діаметр затримки росту – 0 мм) (табл. 2, 3). Необхідно відзначити, що безпосередньо вихідні сполуки, а саме 3-*R*-6-тіо-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они (1.1–1.7) та їх калійні солі (1.8–1.14), виявили бактерицидні властивості щодо *St. aureus*. Тим більше, що з 3 активних сполук (1.5, 1.10, 1.11) сполука 1.10 за своєю активністю наближається до референс-препаратів «Ванкоміцин» і «Оксацилін». Цікавим моментом антимікробної дії сполук 1.1–1.15 є здатність пригнічувати також і ріст *M. luteum*, але їх активність значно нижче референс-препарату «Ванкоміцин».

Подальша модифікація 3-*R*-6-тіо-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (1.1–1.7) шляхом отримання *S*-заміщених, а саме 6-{{ω-(діалкіламіно(гетерил)алкіл)тіо}-3-*R*-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-онів (2.1–2.15)}, призводить у більшості випадків до втрати активності щодо *St. aureus*, і тільки сполуки 2.2, 2.3, 2.6 та 2.8, що в положенні 3 містять арильний замісник, пригнічують ріст зазначеного грампозитивного кока (діаметр затримки росту 6–13 мм). Більш виражену протимікробну активність сполуки 2.1–2.15 проявляють щодо воскоподібних грампозитивних *M. luteum* (діаметр затримки росту 7–28 мм) [10], що може бути обґрунтованим їх подальшого дослідження на протитуберкульозну активність.

[(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)тіо]оцтові кислоти (3.1–3.7) та їх естери (3.8–3.11), а також *N*-циклоалкіл- (4.1–4.14), *N*-аралкіл-(арил)- (5.1–5.44), *N*-тіазоліл- (6.1–6.6), *N*-бензтіазоліл- (7.1–7.9), *N*-тіадіазоліл- (8.1–8.16) [(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)тіо]ацетаміди не виявили антибактеріальної активності щодо *E. coli*, *St. aureus*. Тільки сполуки 4.7 і 4.11, що є *N*-адамантиламідами, пригнічують діаметр зони росту *St. aureus* на 9 та 7 мм відповідно. Важливо, що зазначені похідні не виявляють активності щодо *M. luteum* (табл. 2).

Таблиця 2

Протимікробна активність досліджуваних сполук

Номери сполук*	Концентрація, мг/мл**	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм		
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>
1.1	5,0	0	0	14
1.2	5,0	0	0	10
1.5	5,0	0	10	0
1.8	5,0	0	0	16
1.9	5,0	0	0	16
1.10	5,0	0	25	13
1.11	5,0	0	12	18
1.13	5,0	0	0	16
2.1	5,0	0	0	8
2.2	5,0	0	12	26
	1,0	0	0	14
2.3	5,0	0	9	23
	1,0	0	0	16
2.4	5,0	0	0	9
2.5	5,0	0	0	12
2.6	5,0	0	8	24
	1,0	0	0	12
2.7	5,0	0	12	20
	1,0	0	0	7
2.8	5,0	0	13	21
	1,0	0	7	15
2.9	5,0	0	0	7
2.10	5,0	0	0	28
	1,0	0	0	17
2.11	5,0	0	0	12
	1,0	0	0	8
2.12	5,0	0	0	7
2.13	5,0	0	0	25
	1,0	0	0	10
2.14	5,0	0	0	23
	1,0	0	0	18
2.15	5,0	0	0	20
	1,0	0	0	16
4.2	5,0	0	0	15
4.7	5,0	0	9	0
4.11	5,0	0	7	0
ванкоміцин	0,01	16	18	58
оксацилін	0,01	0	21	0

Примітки: * – сполуки 1.3, 1.4, 1.6, 1.7, 1.12, 1.14, 1.15, 3.1–3.11, 4.1, 4.3–4.6, 4.8–4.10, 4.12–4.14, 5.1–5.44, 6.1–6.6, 7.1–7.9, 8.1–8.16 неефективні до зазначених мікроорганізмів в концентраціях 0,1 та 0,5% (діаметр затримки росту – 0 мм);

** - в таблиці наведена тільки концентрація сполук, у якій вони виявляли антибактеріальну дію.

Протигрибкова активність досліджуваних сполук (1.1–1.15) щодо *A. niger* також визначається безпосередньо самою структурою молекули. Так, сполуки 1.5, 1.11 та 1.13–1.15 пригнічують діаметр затримки росту на 7–10 мм (табл. 3). Тоді як 6-{{ω-(діалкіламіно(гетерил)алкіл)тіо}-3-*R*-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они (2.1–2.15)} – ефективні протимікробні сполуки, зовсім не виявляють протигрибкової активності. Винятком є сполука 2.8, що має протигрибкову активність і викликає у зоні пригнічення росту *A. niger* (23 мм) пізніше спорування у гриба. Цікаво, що протигрибкову активність відносно до *A. niger* виявляють [(3-*R*-2-оксо-2*H*-[1,2,4]тріазино[2,3-*c*]хіназолін-6-іл)тіо]оцтові кислоти (3.1–3.7), їх естери (3.8–3.11) та *N*-циклоалкіл-



(4.1–4.14)аміди, що не проявляли протимікробної активності до грампозитивних бактерій. Щодо N-аралкіл-(арил)- (5.1–5.44), N-тіазоліл- (6.1–6.6), N-бензтіазоліл- (7.1–7.9), N-тіадіазоліл- (8.1–8.16) [(3-R-2-оксо-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)тіо]ацетамідів, то і в цьому випадку вони є не ефективними фунгіцидними засобами (табл. 3).

Таблиця 3

Протигрибкова активність досліджуваних сполук

Номери сполук*	Концентрація, мг/мл**	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм	
		<i>C.tenueis</i>	<i>A.niger</i> ***
1.5	5,0	0	9
	1,0	0	7
1.11	5,0	0	10
1.13	5,0	0	10
1.14	5,0	0	7
1.15	5,0	0	10
	1,0	0	7
2.8	5,0	8	23***
3.2	5,0	0	10
	1,0	0	8
3.3	5,0	0	9
	1,0	0	7
3.5	5,0	0	9
	1,0	0	7
3.7	5,0	9	9
	1,0	0	7
3.8	5,0	0	7
3.9	5,0	0	7
3.11	5,0	0	7
4.1	5,0	0	7
4.2	5,0	0	7
4.3	5,0	0	7
4.4	5,0	0	9
	1,0	0	7
4.7	5,0	0	18***
4.8	5,0	0	21***
4.14	5,0	0	18***
ністатин	0,01	24	25

Примітки: * – сполуки 1.1-1.4, 1.6-1.10, 1.12, 1.14, 1.15, 2.1-2.7, 2.9-2.15, 3.1, 3.4, 3.6, 3.10, 4.5, 4.6, 4.9-4.13, 5.1-5.44, 6.1-6.6, 7.1-7.9, 8.1-8.16 неефективні до зазначених мікроорганізмів у концентраціях 0,1 та 0,5% (діаметр затримки росту – 0 мм);

** - в таблиці наведена тільки концентрація сполук, у якій вони виявляли антибактеріальну дію;

*** - зона пізнього спорорушення гриба *Aspergillus niger* (без затримки росту міцелію гриба).

Важливо, що 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-они та їх S-заміщені не активні відносно умовно-патогенних грибів *C. tenuis* (табл. 3). Ви-

нятком є сполука 2.8, активна відносно *C. tenuis* (діаметр затримки росту 8 мм).

Отже, проведені дослідження дозволили виявити ряд похідних [1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназоліну, що виявляють значну активність відносно *M. luteum* і *A. niger*. Це може бути експериментальним підґрунтям для подальшого пошуку протитуберкульозних і протигрибкових засобів серед речовин цієї гетероциклічної системи.

ВИСНОВКИ

Досліджено протимікробну та протигрибкову активності 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та їх S-заміщених на бактеріях *E. coli*, *St. aureus*, *M. luteum* і грибах *C. tenuis*, *A. niger*.

Протимікробна та протигрибкова активності тріазино[2,3-с]хіназолінів визначається безпосередньо як структурою молекули, так і введеним фармакофором.

Проведені дослідження дозволили виявити ряд похідних [1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназоліну, що виявляють значну активність відносно *M. luteum* та *A. niger*, що може бути експериментальним підґрунтям для подальшого пошуку протитуберкульозних і протигрибкових засобів серед речовин цієї гетероциклічної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Barlin Gordon B., Ireland Stephen J. // Aust. J. Chem. – 1985. – Vol. 38, №11. – P. 1685–1691.
2. Johne S. // Pharmazie (DDR). – 1981. – Jgt. 36, №9. – S. 583–596.
3. Likhate M. A., Fernandes P. S. // J. Indian. Chem. Soc. – 1992. – Vol. 69, №10. – P. 667–668.
4. Prakash D., Prasad S.M., Kumar S., Gupta Anju K. // J. Indian Chem. Soc. – 1991. – Vol. 68, №5. – P. 301–302.
5. Antipenko L.N. Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Katsev A.M., Komarovska-Porokhnyavets E.Z., Novikov V.P., Chekotilo A.A. // Chem. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 57, №6. – P. 580–585.
6. Antipenko L.N. Karpenko A.V., Kovalenko S.I., Katsev A.M., Komarovska-Porokhnyavets E.Z., Novikov V.P. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2009. – №342. – P. 651–662.
7. Воскобойнік О.Ю. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості [2-R-(3Н)-хіназолін-4-іліден}гідрозоно]карбонових кислот: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / О.Ю. Воскобойнік. – Львів, 2008. – 23 с.
8. Abdel-Hamide S. G. // J. Indian Chem. Soc. – 1997. – Vol. 74, №8. – P. 613–618.
9. Abdel-Megeed Mohamed F., Yassin S. M., El-Shanshour A. R. // Rev. Roum. Chim. – 1994. – Vol. 39, №2. – P. 189–197.
10. Ведьмина Е.А. Многотомное руководство по микробиологии и эпидемиологии инфекционных болезней / Ведьмина Е.А., Фурер Н.Ф. – М.: Медицина, 1964. – Т. 4. – 322 с.
11. Перельман М.И. Национальное руководство. Фтизиатрия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 75–91.

Відомості про авторів:

Берест Г.Г., асистент каф. фармакогнозії, фармхімії і технології ліків ФПО ЗДМУ.

Носуленко І.С., здобувач каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Воскобойнік О.Ю., к. фарм. н., ст. викладач каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Комаровська-Порохнявець О.З., к. хім. н., доцент каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Коваленко С.І., д. фарм. н., проф. каф. фармацевтичної хімії ЗДМУ.

Синяк Р.С., д. фарм. н., професор-консультант каф. фармакогнозії, фармхімії і технології ліків ФПО ЗДМУ.

Новіков В.П., д. хім. н., професор, зав. каф. технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка».

Адреса для листування:

Коваленко Сергій Іванович. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26.

Тел.: (061) 224 69 25.

E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com