

СОЛІ ТІАЗОЛОТРИАЗОЛЮ ЯК ЕФЕКТИВНІ КЕРІЄРИ БІОЛОГІЧНОАКТИВНИХ АГЕНТІВ

Сливка М.В., Шарга Б.М., Алексик Г.В., Фізер М.М., Король Н.І., Пиліпів Д.Б.,
Марійчук Р.Т.

Кафедра органічної хімії
e-mail: mikhailo.slivka@uzhnu.edu.ua

Одним із основних напрямків розвитку науки і техніки є пошук нових високоефективних функціональних матеріалів для потреб медицини. Це завдання стало ще більш актуальним у контексті сучасних глобальних викликів, таких як множинна лікарська стійкість збудників хвороб [1], а також нові труднощі, що виникають унаслідок масштабних військових конфліктів, зокрема війни в Україні [2]. Військові дії не лише спричиняють безпосередні фізичні ушкодження, але й сприяють поширенню інфекційних захворювань, що створює додаткові виклики для системи охорони здоров'я.

У цьому контексті пошук нових синтетичних протимікробних засобів є одним із шляхів подолання проблеми лікарської стійкості. Зокрема, особливу увагу привертають нові біологічно активні сполуки гетероциклічної природи [3, 4]. Гетероциклічні сполуки мають широкий спектр біологічної активності, що робить їх привабливими кандидатами для розробки нових лікарських засобів. Серед них похідні 1,3-тіазолу та 1,2,4-триазолу активно досліджуються як потенційні бактерицидні агенти завдяки їхній здатності інгібувати ріст патогенних мікроорганізмів [5].

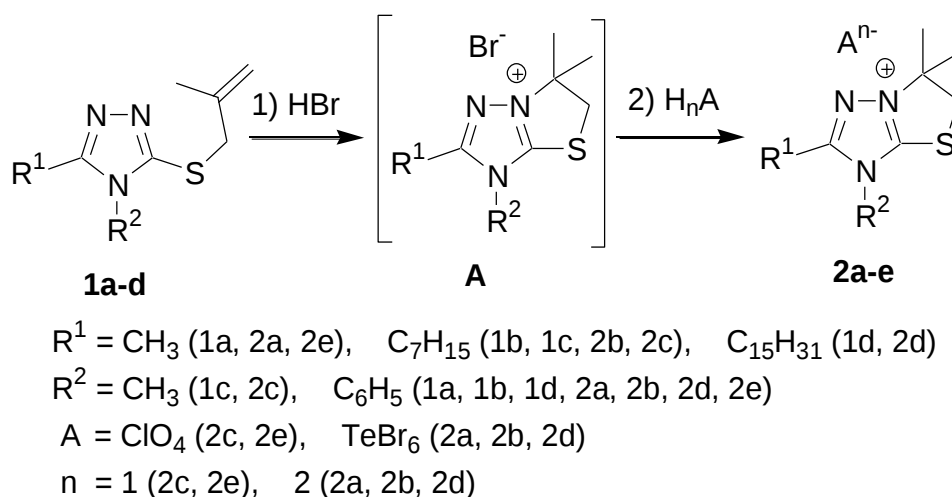
За останні п'ять років кількість публікацій у базі Scopus, що стосуються біологічної активності сполук з триазольними та тіазольними фрагментами, перевищила 10 000. Це підтверджує значний інтерес до конденсованих гетероциклічних систем, які поєднують ці каркаси [6]. Завдяки своїй структурній гнучкості та можливості модифікації, такі сполуки демонструють перспективні властивості в боротьбі зі збудниками захворювань, що викликають госпітальні інфекції та тяжкі системні ураження.

Окрім пошуку нових гетероциклічних сполук із високою біологічною активністю, дослідники звертають увагу на розробку простих і енергоефективних технологій синтезу, які використовують доступні та малотоксичні реагенти. Для цього застосовують різні методи, такі як багатокомпонентний синтез [7], електрофільна циклізація [8], каталітичні процеси з високою селективністю [9], мікрохвильове опромінення [10], а також синтез у присутності нетоксичних або малотоксичних розчинників або без них [11]. Використання цих підходів дозволяє значно скоротити кількість побічних продуктів, що сприяє підвищенню екологічності та економічності процесу.

Проблема широкого розповсюдження мікроорганізмів, стійких до існуючих лікарських засобів, є однією з найбільш актуальних на сьогодні. Антибіотикорезистентність бактерій, таких як *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, та *Pseudomonas aeruginosa*, створює значні труднощі у лікуванні інфекційних захворювань. Тому розробка нових ефективних синтетичних протимікробних сполук є надзвичайно важливою.

Мета даної роботи — розробка та синтез нових гетероциклічних сполук, похідних [1,3]тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолів та дослідження їх протимікробної активності. Дослідження спрямовані на пошук ефективних антимікробних агентів для подолання проблеми лікарської стійкості патогенних мікроорганізмів.

Отримання 3-металілтіо-1,2,4-триазолів здійснювалось алкілюванням відповідних 1,2,4-триазолів металілхлоридом у присутності основи. Протон-індуковану електрофільну гетероциклізацію проводили концентрованою бромистоводневою кислотою в крижаній оцтовій кислоті (Схема 1).



Наступним етапом було визначення біологічної активності, результати якого зображені на Рисунку 1. Так, тіазолотріазоли **2a** і **2c** проявили високу активність проти всіх випробуваних штамів коків. Щодо грамнегативних бактерій, **2a** і **2c** були неефективними проти *Pseudomonas aeruginosa*, тоді як **2b**, **2d** і **2e** діяли лише у високих концентраціях. Всі досліджені сполуки пригнічували ріст *Escherichia coli*, причому **2a** і **2e** мали нижчі значення МІК (мінімальна інгібуюча концентрація) ніж стрептоміцин та ампіцилін. Сполуки **2a** і **2b** також виявилися найефективнішими проти *Klebsiella pneumoniae*, демонструючи значно нижчі дози для бактерицидної дії порівняно зі стандартними антибіотиками. Проти *Shigella flexneri* найактивнішими були **2a** і **2e**, з концентраціями, нижчими за стрептоміцин і ампіцилін.

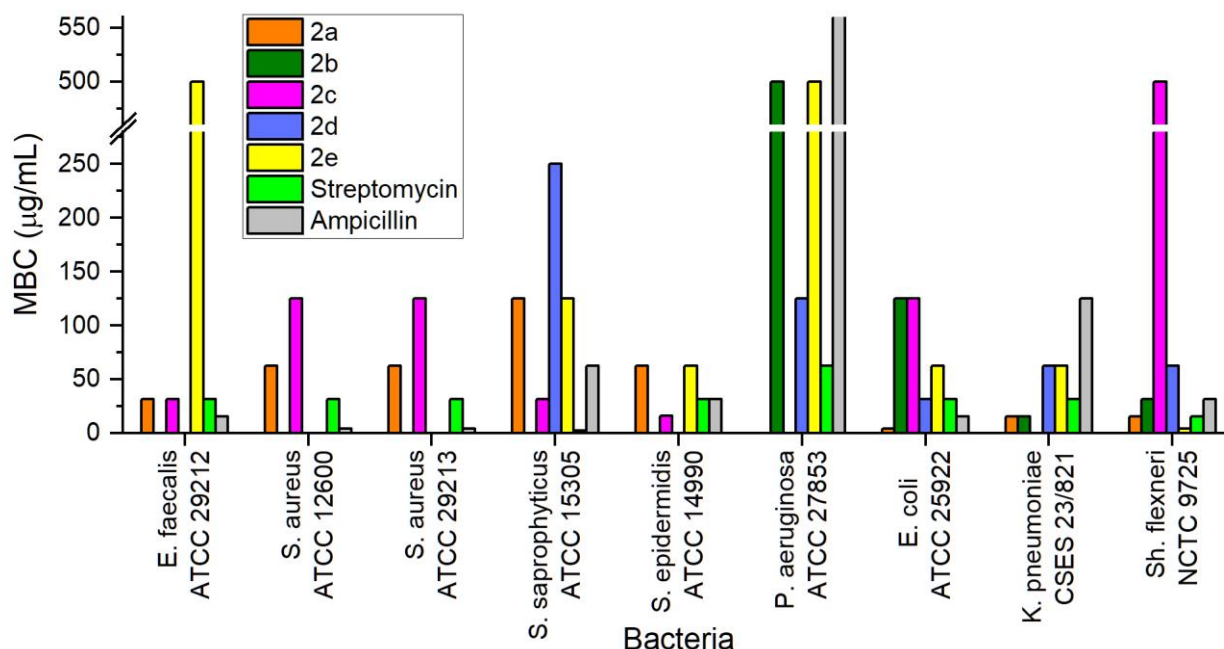


Рис. 1. Значення МІК для тіазолотріазолів **2a-e** порівняно зі стрептоміцином і ампіциліном

Таким чином, нові тіазолотріазоли демонструють перспективну антимікробну активність, подекуди перевершуючи традиційні антибіотики, що робить їх потенційними кандидатами для подальших досліджень у боротьбі зі стійкими бактеріальними інфекціями.

Література

1. Cella E., Giovanetti M., Benedetti F., Scarpa F., Johnston C., Borsetti A., Ceccarelli G., Azarian T., Zella D., Ciccozzi M. Joining Forces against Antibiotic Resistance: The One Health Solution. *Pathogens*. 2023, 12, 1074. Doi: 10.3390/pathogens12091074.
2. Loban' G., Faustova M., Dobrovolska O., Tkachenko P. War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance. *Irish J Med Sci*. 2023, 192, 2905–2907. Doi: 10.1007/s11845-023-03401-x.
3. Marinescu M. Benzimidazole-Triazole Hybrids as Antimicrobial and Antiviral Agents: A Systematic Review. *Antibiotics*. 2023, 12 (7), 1220. Doi: 10.3390/antibiotics12071220.
4. Ambade S.S., Gupta V.K., Bhole R.P., Khedekar P.B., Chikhale R.V. A Review on Five and Six-Membered Heterocyclic Compounds Targeting the Penicillin-Binding Protein 2 (PBP2A) of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Molecules*. 2023, 28 (20), 7008. Doi: 10.3390/molecules28207008.
5. Tian G., Song Q., Liu Z., Guo J., Cao S., Long S. Recent advances in 1,2,3- and 1,2,4-triazole hybrids as antimicrobials and their SAR: A critical review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023, 259, 115603.
6. Slivka M.V., Korol N.I., Fizer M.M. Fused bicyclic 1,2,4-triazoles with one extra sulfur atom: Synthesis, properties, and biological activity. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020, 57 (9), 3236–3254. Doi: 10.1002/jhet.4044
7. Chebanov V.A., Desenko S.M., Lipson V.V. Heterocycles on the crest of microwaves and ultrasonics in the Institute for Single Crystals of National Academy of Sciences of Ukraine: chemistry and history. *Chem Heterocycl Comp*. 2023, 59(6-7), 386–405. Doi: 10.1007/s10593-023-03207-w.
8. Slivka M., Onysko M. The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles. *Synthesis* (Germany). 2021, 53(19), 3497–3512. Doi: 10.1055/s-0040-1706036
9. Neuhaus J.D., Willis M.C. Homogeneous rhodium(i)-catalysis in: De novo heterocycle syntheses. *Organic and Biomolecular Chemistry*. 2016, 14(22), 4986–5000. Doi:10.1039/C6OB00835F.
10. Frecentese F., Sodano F., Corvino A., Schiano M.E., Magli E., Albrizio S., Sparaco R., Andreozzi G., Nieddu M., Rimoli M.G. The Application of Microwaves, Ultrasounds, and Their Combination in the Synthesis of Nitrogen-Containing Bi-cyclic Heterocycles. *Int J Mol Sci*. 2023, 24(13). Doi: 10.3390/ijms241310722.
11. Kamanna K., Amaregouda Y. Water Mediated Green Method Synthesis of Bioactive Heterocyclic Reported Between 2012-2021 Accelerated by Microwave Irradiation: A Decennary Update. *Current Organocatalysis*. 2023, 10(3), 160-179. Doi: 10.2174/2213337210666230626105521