Биологическая активность производных пиридина

Biological Activity of Pyridine Derivatives

Ю.Д. Дробин
г. Новочеркасск

DOI CrossRef:10.30917/ATT-VK-1814-9588-2019-2-11
УДК 619:615.4

Ключевые слова: производные пиридина, структурная модификация, радикалы кумаринил и пара-нитробензоил, антибактериальная активность, антипротозойная активность.

Key words: pyridine derivatives, structural modifications, coumarinil and para-nitrobenzoil radicals, antibacterial activity, protozoacidal activity.

Резюме. Структурной модификацией в ряду производных пиридина получены новые соединения. Включение в формулу соединений радикалов 4-кумаринил- и пара-нитробензоил резко повышает биологическую активность новых веществ. В ряду синтезированных производных пиридина установлены соединения, обладающие сочетанным антипротозойным и антибактериальным действием, что подтверждает перспективность поиска в этой области практически значимых препаратов для ветеринарной медицины.

Abstract. New compounds have been acquired by means of structural modifications within the range of pyridine derivatives. Inclusion of 4-coumarinil and para-nitrobenzoil radicals into the formula leads to a drastic increase of biological activity of new compounds. Within the range of pyridine compounds thus synthesized, the compounds with combined protozoacidal and antibacterial properties which confirms the promising outlook on further search for practically significant veterinary preparations in this field.

Введение

В рамках Распоряжения правительства Российской Федерации от 25.09.2017г по утверждению "Стратегии предупреждения антимикробной резистентности в Российской Федерации" придается особое значение созданию антиинфекционных средств неантибиотической природы. В зоне нашего внимания были две группы соединений: азотсодержащие гетероциклы и новые производные природных алкалоидов. Производные азотсодержащих гетероциклов (пиридина, имидазола, бензимидазола и других) обладают разнообразной биологической активностью вкупе с низкой токсичностью, поэтому поиск лечебных препаратов в этой области издавна и постоянно привлекает исследователей (Preston F.N., 1974; Куколенко С.С. с соавт., 1976; Арзыбаев М., 2002; Morkovnik A.S. с соавт., 2019).

В статье представлены результаты актуального исследования по изысканию соединений неантибиотического

происхождения с антимикробным и антипротозойным действием в ряду производных пиридина.

Материалы и методы

Синтез соединений осуществляли с использованием как известных методов синтеза органических соединений, описанных в многочисленных руководствах, так и с применением разработанных нами методов, изложенных в описании к нашему патенту РФ № 2394824 и в наших статьях и тезисах: Материалы Первой международной конференции "Химия и биологическая активность гетероциклов и алкалоидов", М., 2002, Т.2, с.116; Материалы международной конференции "Синтез и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов", М., 2006, с.216; Тезисы IV международной конференции "Новые направления в химии гетероциклов", С-Петербург, 2010, с.84-92.

Антибактериальную активность изучали методом диффузии в агар (Рациональная антибиотикотерапия. Справочник. С.М. Навашин, И.П. Фомина. Москва, "Медицина". - 1982. - С.42-43), Активность соединений оценивали по величине зоны задержки роста культуры (мм). На первом этапе (скрининг активных соединений) использовали две культуры: E.coli F50 и St.aureus 6538P. Препаратами сравнения были фуразолидон и ципрофлоксацин.

Протистотоксичную активность новых соединений изучали методом серийных разведений по разработанной нами и изложенной в наших публикациях методике: (Фетисов Л.Н., Зубенко А.А., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А. Изыскание протистотоксичных средств. - Международный паразитологический симпозиум "Современные проблемы общей и частной паразитологии" 15-16 сентября 2012 года опубл. в ж. Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии, 4/1, 2012.-С.70-72) на культуре простейших вида Colpodasteinii на средах, описанных в кн.: "Методы экспериментальной химиотерапии", М., "Медицина", 1971, с.24 - 26). Препарат сравнения толтразурил. Оценивали активность по величине минимальной ингибирующей концентрации соединения (мкг/мл).

Результаты исследования

Синтезированы соединения общей формулы I:

1, где R = OH, галоген, аминогруппа; R= ацил, гетарил

Результаты изучения биологической активности соединений представлены в таблице 1.

Производные пиридина обладают разными видами биологической активности. Особый интерес представляют вещества, демонстрирующие сочетанную активность. Соединения №№ 503, 504, 505, 506, 556, 557 обладают высокой протистотоксичной активностью (3,9 – 15,6 мкг/мл, что превышает показатели контроля в 4–15 раз) и значительной антибактериальной активностью (42 – 50% уровня активности фуразолидона в отношении E.coli). Соединения № 503 и №506 (в которых радикал R1 равен 4-кумаринил- и пара-нитробензоил, соответственно) обладают протистотоксичной активностью на уровне 3,9 мкг/мл, что в 15 раз выше уровня активности препарата сравнения толтразурила. При этом эти соединения проявляют бактериостатическую ак-

Авторы / Authors

Ю.Д. Дробин, к.с.-х.н, доцент, директор СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ, abodryakov@yandex.ru
А.А. Зубенко, д.б.н, главный научный сотрудник СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ
Л.Н. Фетисов, к.в.н., ведущий научный сотрудник СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ
А.Н. Бодряков, к.в.н., старший научный сотрудник СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ
М.А. Бодрякова, к.в.н., научный сотрудник СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ
К.Н. Кононенко, аспирант, младший научный сотрудник СКЗНИВИ – филиал ФГБНУ ФРАНЦ
Drobin Yu.D., Zubenko A.A., Fetisov L.N., Bodryakov A.N., Bodryakova M.A., Kononenko K.N.

Таблица 1. Параметры биологической активности новых соединений

№ п/п	Номер соедине- ния в лаб. журнале	Виды активности			
		Протисто- цидная, мкг/мл	Антимикоти- ческая, зона задержки роста в мм	Антибактериальная	
				<i>St.aureus</i> , зона задержки роста в мм	<i>E.coli</i> , зона задержки роста в мм
1	2	3	4	5	6
1	500	125	0	12	11
2	501	250	0	12	8
3	502	>500	0	0	0
4	503	3,9	0	8	10
5	504	15,6	0	0	12
6	505	3,9	0	0	10
7	506	3,9	0	12	12
8	507	125	0	12	10
9	508	>500	0	12	12
10	509	>500	0	18	10
11	528	31,2	0	0	0
12	529	31,2	10	0	0
13	530	>500	0	0	0
14	556	7,8	0	0	10
15	557	7,8	0	0	10
16	558	>500	0	0	12
17	559	>500	0	0	10
Фуразолидон	-	-	-	20	24
Ципрофлоксацин	-	-	-	30	30
Толтразурил	-	62,5	-	-	-
Фундазол	-	-	42	-	-

тивность как в отношении грампозитивных бактерий (*St.aureus*), так и в отношении грамотрицательных бактерий (*E.coli*).

Вывод

В ряду синтезированных производных пиридина установлены соединения, обладающие сочетанным антипротозойным и антибактериальным действием, что подтверждает перспективность поиска в этой области практически значимых препаратов для ветеринарной медицины.

Литература

1. Материалы Первой международной конференции "Химия и биологическая активность гетероциклов и алкалоидов", под общ. ред. Карцева В.Г., М., 2002, Т.2, с.116.
2. Материалы международной конференции "Синтез и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов", М., 2006, с.216.
3. Тезисы IV международной конференции "Новые направления в химии гетероциклов", под общ. ред. Карцева В.Г., С-Петербург, 2010, с.84-92.
4. Методы экспериментальной химииотериали. Под общ. ред. Першина Г.Н., М., "Медицина". -1971.- С.100-106.
5. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. Справочник. Москва, "Медицина". -1982. - С.42-43.
6. Фетисов, Л.Н. Изыскание новых протистотических средств / Л.Н. Фетисов, А.А. Зубенко, А.Н. Бодряков, М.А. Бодрякова // Ж. "Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии", Материалы Международного паразитологического симпозиума "Современные проблемы общей и частной паразитологии", 2012. - №4/1. - С. 70-72.
7. Экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных веществ, под общ. ред. Р.У. Хабриева, М., 1982, с.116.
8. Divaeva L.N., Kartsev V.G., New structural modification of pyridoxal: 2-heteroarylfluor[2,3-c]pyridines. // V. 29. - P. 116 - 118.