

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛОВ В СИНТЕЗЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© Агамалиева Дурна Бабек гызы (а), Бабаева Вафа Гидаят гызы (б)

(а) Лаборатория «Ингибиторы коррозии и консервационные материалы» ИНХП Министерства Науки и Образования Азербайджана, заведующий, кандидат химических наук, durna.agamaliyeva@mail.ru, Баку.

(б) Лаборатория «Изучение антимикробных свойств и биоповреждений» ИНХП Министерства Науки и Образования Азербайджана, старший научный сотрудник, Nuraybabayeva2008@gmail.com, Баку.

Аннотация. Имидазолы являются весьма привлекательным классом гетероциклических органических соединений, что обусловлено наличием характерной биологической активности для этих соединений. Производные имидазолов находят широкое применение в синтезе лекарственных препаратов различного спектра действия. В этом направлении особо следует отметить наличие их антибактериальных свойств и разработка новых антимикробных препаратов на их основе. В представленной работе показаны результаты исследований в области синтеза и изучения антибактериальных свойств производных имидазолов.

Ключевые слова: имидазолы, антимикробные препараты, антибактериальная активность, минимальная ингибирующая концентрация.

IMIDAZOLE DERIVATIVES IN SYNTHESIS OF ANTIBACTERIAL DRUGS

© Agamaliyeva Durna Babek (a), Babayeva Vafa Hidayat (b)

(a) Candidate of chemical sciences, head of laboratory «Corrosion inhibitor and conservation liquids» Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Sciences and Education of Azerbaijan, durna.agamaliyeva@mail.ru, Baku

(b) Senior researcher of laboratory "Study of antimicrobial properties and biodamages" Institute of Petrochemical Processes of the Ministry of Sciences and Education of Azerbaijan, Nuraybabayeva2008@gmail.com, Baku

Abstract. Imidazoles are a very attractive class of heterocyclic organic compounds, due to the presence of characteristic biological activity for these compounds. Imidazole derivatives are widely used in the synthesis of drugs with various spectrums of action. In this direction, especially noteworthy is the presence of their antibacterial properties and the development of new antimicrobial drugs based on them. The presented work shows the results of research in the field of synthesis and study of the antibacterial properties of imidazole derivatives.

Key words: imidazoles, antimicrobials, antibacterial activity, minimum inhibitory concentration.

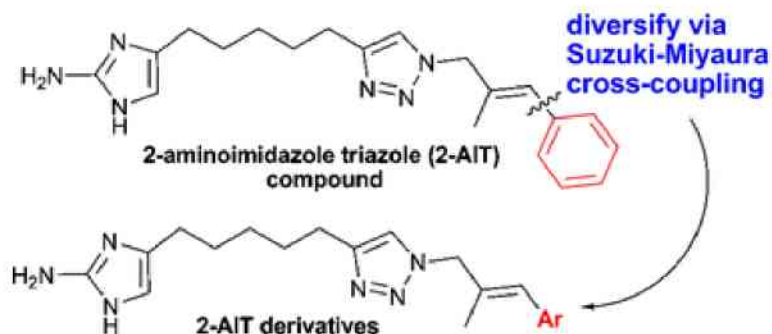
Имидазолы занимают уникальное положение в гетероциклической химии, а их производные в последние годы привлекли значительный интерес благодаря своим универсальным свойствам в химии и фармакологии [1]. Имидазол представляет собой азотсодержащее гетероциклическое кольцо, имеющее биологическое и фармацевтическое значение. Соединения имидазола уже более века являются интересным источником для исследователей. Имидазольное кольцо входит в состав нескольких важных природных продуктов, включая пурин, гистамин, гистидин и нуклеиновую кислоту. Являясь полярным ионизируемым ароматическим соединением, он улучшает фармакокинетические характеристики молекул свинца и, таким образом, используется в качестве средства для оптимизации параметров растворимости и биодоступности предлагаемых плохо растворимых молекул свинца. Существует несколько методов синтеза имидазолсодержащих соединений, а также их различные структурные реакции открывают огромные возможности в области медицинской химии. Производные имидазола обладают обширным спектром биологической активности, такой как антибактериальная, противораковая, противотуберкулезная, противогрибковая, анальгетическая и анти-ВИЧ активность.

Так, целью работы [2] было изучить *in vitro* противомикробную активность новых производных 2,4-дизамещенных 3-(1-арилимидазол-5-ил)пропан-1-она и пропан-1-она как основы для дальнейшего целенаправленного синтеза новых противомикробных препаратов. Исследование антимикробных свойств новых соединений – 8 производных 2,4-дизамещенного 3-(1-арилимидазол-5-ил)пропан-1-она и 9 производных 2,4-дизамещенного 3-(1-арил-имидазол-5-ил)пропан-1-она осуществляли общепринятым методом двукратного серийного разведения в жидкой питательной среде и определения минимальных бактерио(грибных) статических и бактери(грибных)цидных концентраций соединений относительно референтных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Candida albicans* ATCC 885-653. Минимальные бактериостатические концентрации большинства изученных производных 2,4-дизамещенных 3-(1-арилимидазол-5-ил)пропан-1-она и пропан-1-она в отношении референс-штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Escherichia coli* ATCC 25922 находились в пределах 31,25 – 125 мкг/мл. Установлено, что антикандидозная активность исследованных соединений преобладает над их антибактериальным действием. Минимальные фунгистатические концентрации для большинства вышеуказанных соединений в отношении *Candida albicans* ATCC 885-653 находились в пределах от 15,62 до 31,25 мкг/мл, а минимальные фунгицидные концентрации - от 15,62 до 250 мкг/мл соответственно. Установлено, что введение толилзаместителя в положение 1 имидазольного цикла и атомов фтора в арильный фрагмент приводит к повышению антимикробной активности исследованных соединений в отношении грамположительных бактерий. Таким образом, исследованные соединения проявляют умеренную антимикробную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также дрожжеподобных грибов. Установлено, что антимикробная активность исследованных соединений зависит от их химической структуры. Полученные результаты позволяют рекомендовать дальнейший целенаправленный синтез новых соединений с прогнозируемыми антимикробными свойствами.

Сообщается [3], что развитие лекарственной устойчивости штаммов бактерий является проблемой общественного здравоохранения, являясь основной причиной снижения эффективности многих антибиотиков. В этом контексте крайне важно найти новые препараты с лучшей антибактериальной активностью. Авторы этой работы предложили охватить соответствующую литературу, описывающую антибактериальную активность некоторых производных имидазола. Было рассмотрено около 100 научных статей, в которых представлены более 150 соединений. Наиболее важные данные были извлечены и систематизированы в виде рисунков и таблиц. В рассмотренных исследованиях использовался широкий спектр бактериальных штаммов, однако для оценки активности этих соединений чаще всего использовались *Staphylococcus aureus* как грамположительные и *Escherichia coli* как грамотрицательные бактериальные штаммы. Некоторые соединения показали многообещающие результаты против грамположительных и грамотрицательных бактериальных штаммов, поэтому необходимо провести дальнейший анализ с точки зрения токсичности, фармакокинетики и фармакодинамики. Дополнительный скрининг этих производных имидазола может привести к созданию полезных соединений с потенциальной антибактериальной активностью широкого спектра против резистентных патогенов.

Целью работы [4] было синтезировать новые производные имидазолов и определить их антимикробные свойства. Реакция промежуточных продуктов в растворе ацетона/карбоната калия дала целевые соединения, которые были охарактеризованы с помощью инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (FTIR), протонного ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР), (^{13}C -ЯМР)) и масс-спектрометрия (МС). Полученные соединения оценивали на предмет их антибактериального и противогрибкового действия с использованием метода последовательного разведения по сравнению с офлоксацином и кетоконазолом. Спектральные данные для соединений соответствовали установленным структурам. МИК соединения (10 мкг/мл) была аналогична МИК кетоконазола против *Aspergillus flavus*, *Penicillium citrinum* и *Aspergillus niger*. МИК соединения (10 мкг/мл) для *Penicillium citrinum* было сопоставимо с значением МИК для кетоконазола, тогда как значение МИК другого соединения против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* (20 мкг/мл) было эквивалентно соответствующему значению МИК для офлоксацина. Таким образом, синтезированные соединения, содержащие фрагмент бороновой кислоты, являются хорошими антимикробными средствами. Соответственно, предлагается дальнейшее исследование производных тиазол-имидазола или тиазол-триазола, несущих фрагмент бороновой кислоты.

Пилотная серия 2-аминоимидазолтриазолов была синтезирована и протестирована против *Acinetobacter baumannii* и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA). Результаты этих исследований показывают, что эти новые производные обладают улучшенной способностью рассеивать биопленки, а также антибактериальными свойствами против *A. baumannii*. Обнаружено, что биопленки MRSA обладают способностью ингибировать биопленку при низких микромолярных концентрациях [5,6].



В связи с постоянным появлением и быстрым распространением устойчивых к лекарствам штаммов бактерий существует острая необходимость в разработке новых противомикробных препаратов [7]. В этом направлении описаны синтез и антибактериальная активность производных 4,5-дифенилимидазол-2-тиола. Структуры синтезированных соединений подтверждены методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрии высокого разрешения (МСВР). Все соединения были проверены *in vitro* на их антибактериальную активность против *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli* (грамотрицательные бактерии), а также против *Staphylococcus aureus* и *Enterococcus faecalis* (грамположительные бактерии). Результаты показали, что большинство синтезированных соединений не обладают антибактериальной активностью. Однако одно соединение было в два раза эффективнее ципрофлоксацина в отношении *Staphylococcus aureus* с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 4 мкг/мл, а другое проявляло умеренную биологическую активность против *Staphylococcus aureus* (16 мкг/мл) и *Enterococcus faecalis* (16 мкг/мл).

В работе [8] описано получение некоторых потенциальных антибактериальных имидазолов с использованием метода QSAR. Синтезированы высокозамещенные имидазолы и изучена их бактериальная активность. Некоторые из соединений проявили значительную бактерицидную активность против *S. aureus*. Модели MLR для различных замещенных по кольцу имидазолов были созданы для выяснения их взаимосвязи между структурой и активностью. Дескрипторы, используемые в модели, относятся к площади поверхности, объему, дипольному моменту и свойствам молекулы. Соединения как обучающего набора, так и тестового набора были смоделированы в соответствии с установленными процедурами и согласованы. С помощью моделей MLR наблюдались хорошие корреляции между прогнозируемыми и экспериментальными действиями как для тестового набора, так и для соединений обучающего набора. Полученные модели MLR обладают очень хорошей предсказуемостью ($q_2 > 0,81$). По данным этого исследования предложено шесть новых имидазолов, обладающих высокой биологической активностью в отношении *S. aureus*.

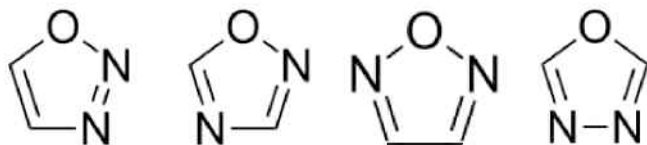
При разработке современных лекарств молекулярный докинг обычно используется для понимания взаимодействия лекарства с рецептором [9]. В настоящей работе синтезировано шесть производных имидазола, содержащих замещенный пиразольный фрагмент. Структуры синтезированных соединений охарактеризованы спектральными исследованиями. Соединения проверяли на их антибактериальную активность. Было обнаружено, что одно соединение обладает сильным противомикробным действием в отношении *P. aeruginosa* в концентрациях 1 и 0,5 мг/мл по сравнению со стандартным препаратом стрептомицином. Все соединения были подвергнуты исследованиям молекулярного докинга на предмет ингибирования фермента L-глутамин: D-фруктозо-6-фосфатамидотрансферазы

[GlcN-6-P] (КФ 2.6.1.16). Результаты исследования молекулярного докинга *in silico* показали, что все синтезированные соединения имеют минимальную энергию связи и обладают хорошим сродством к активному карману, поэтому их можно рассматривать как хорошие ингибиторы GlcN-6-P-синтазы.

Ряд 2-циклопропил-5-(5-(6-метилпиридин-2-ил)-2-замещенный-1H-имидазол-4-ил)-6-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолов синтезирован и оценен на их антибактериальную активность [10]. Более половины соединений проявили умеренную или сильную антибактериальную активность. Среди них наибольшую антибактериальную активность проявили соединения с МИК=1–2 мкг/мл и МИК=0,5 мкг/мл. Примечательно, что одно соединение не проявляло цитотоксичности в клетках HepG2 и не проявляло гемолиза, как соединение положительного контроля гатифлоксацин. Результаты позволяют предположить, что это соединение следует дополнительно исследовать в качестве потенциального антибактериального агента.

В патенте [11] показано, что производное 1H-имидазола и его нетоксичные аддитивные соли, особенно нитратно-аддитивная соль, являются более эффективными в качестве антимикотических средств и неожиданно более безопасны, чем соответствующие соединения предшествующего уровня техники, особенно соединение, в котором атом серы бензотиофенового кольца указанного соединения заменен атомом кислорода. Фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество этого соединения, например, от 1 до 5% по массе, в фармацевтическом носителе, являются более безопасными, более эффективными и, в некоторых случаях, более надежными с меньшим количеством побочных эффектов, чем используемые в настоящее время антимикотические препараты.

Сообщается [12], что из-за важного применения в нескольких областях соединения имидазола и оксадиазола вызвали большой интерес. Оксадиазол – противокашлевое, противовоспалительное, обезболивающее, сосудорасширяющее, противогельминтное, противоаллергическое и антитромбоцитарное средство. Имидазол – противогрибковое, противопротозойное, и антигипертензивный препарат. Целью данного исследования является синтез и характеристика производных этих соединений с использованием FTIR и ¹H-ЯМР. Синтез производных осуществляли по следующей методике. Этил-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетат получают на первой стадии, и 2-(1H-имидазол-1-ил)ацегидразид получают с использованием этого этил-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетата. Последующее добавление 3-метоксибензальдегида и ангидрида уксусной кислоты привело к образованию искомым соединений. Были проведены исследования с использованием FTIR и ¹H-ЯМР.



таутомерные формы оксадиазола

Из гидразида 2-(4-хлорфенил)-4,5-дифенил-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислоты в различных условиях реакции синтезирован ряд производных имидазола [13]. Данные элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H и масс-спектров подтвердили строение синтезированных соединений. Все синтезированные производные имидазола были исследованы на предмет их противовоспалительного, антибактериального и противогрибкового действия и показали активность от умеренной до хорошей.

Из 2-хлор-7-метил-3-формилхинолина получен ряд производных оксазола и его имидазола. Строение всех синтезированных соединений установлено с помощью данных элементного анализа, ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C ЯМР. В дополнение к этому их исследовали *in vitro* на антимикробную активность; Выявлено, что некоторые синтезированные производные проявляют компетентную биологическую активность в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных видов бактерий и грибковых микроорганизмов [14].

Обобщая результаты вышеописанных исследований, можно заключить, что гетероциклические соединения играют важную роль в различных областях, одним из них является имидазол, являющийся универсальным соединением, используемым в фармацевтике. Это компланарное 5-членное кольцо, содержащее два атома азота. Молекулярная формула $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2$. Его используют для приготовления различных видов лекарств [15]. Имидазол является структурной единицей многих наркотиков. Имидазол и его производные обладают противогрибковым, противомикробным, анальгезирующим, противовоспалительным, противотуберкулезным, противораковым, антикоагулянтным, антибактериальным, противовирусным, противодиабетическим, противомаларийным действием и т. д.

ЛИТЕРАТУРА

1. Verma A., Joshi S., Singh D. Imidazole: Having Versatile Biological Activities // Journal of Chemistry. 2013. Vol. 2. N 1. Pp. 412-419
2. Syizhak V., Dejneka S., Chornous V.O., Azarov O.J. Antimicrobial Properties of New Derivatives of Imidazole // Mikrobiologichnyi Zhurnal. 2017. Vol. 79. N 5. Pp. 46-56
3. Serban A.G., Boda F.A., Pop R.R. Imidazole Derivatives and their Antibacterial Activity - A Mini-Review // Mini Rev. Med. Chem. 2021. Vol. 21. N 11. Pp. 1380-1392
4. Ansari M.I., Bawadekji A., Alotaibi N. Synthesis and evaluation of antimicrobial properties of someazole derivatives // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2020. Vol. 19. N 2. Pp. 377-382
5. Reyes S., Huigens R., Zhaoming S., Simon M. Synthesis and biological activity of 2-aminoimidazole triazoles accessed by Suzuki–Miyaura cross-coupling // Organic and Biomolecular Chemistry. 2011. Vol. 9. N 8. Pp. 3041-3049
6. Gupta S., Verma P., Singh V. Synthesis and antimicrobial study of 2-aminoimidazole derivatives // Indian Journal of Chemistry. 2018. Vol. 57B. Pp. 679-686
7. Bamoro C., Bamba F., Dindet K.T., Vallin A. Design, Synthesis and Antibacterial Activity Evaluation of 4,5-Diphenyl-1 H -Imidazoles Derivatives // Open Journal of Medical Chemistry. 2021. Vol. 11. N 2. Pp. 17-26
8. Sharma P., Virmani T. Synthesis, Antimicrobial Evaluation and QSAR Studies of Some Newly Synthesized Imidazole Derivatives // Synthesis. 2020. Vol. 29. N 3. Pp. 6513-6520
9. Vijesh A.M., Isloor A., Telkar S., Arulmoli T. Molecular docking studies of some new imidazole derivatives for antimicrobial properties // Arabian Journal of Chemistry. 2013. Vol. 6. N 2. Pp. 197-204
10. Wen B-X., Meng Y-Q., Sun J., Yang Y-X. Synthesis and Antibacterial Activity Evaluation of Imidazole Derivatives Containing 6-Methylpyridine Moiety // Chem. Biodivers. 2023. Vol. 20. N 5. Pp. 105-110

11.Pat. 5135943A. US. 1991. 1H-imidazole derivative compounds and pharmaceutical compositions containing the same / Foguet R., Moreno M., Raga M., Cuberes R., Castello J., Ortiz J.

12.Sharna P., Kumar K., Verma Sh., Thakur R. Comprehensive IR and NMR research of a newly Synthesized derivative of Imidazole–1,3,4–Oxadiazole // Research Square. 2022. N 1. Pp. 130-137

13.Ahsan L., Sharma K.K., Sharma A., Khan S.A. Design and synthesis of some imidazole derivatives containing 2-(4-chlorophenyl)-4,5-diphenyl imidazole moiety as anti-inflammatory and antimicrobial agents // Der Pharma Chemica. 2014. Vol. 6. N 3. Pp. 320-325

14.Parab R.H., Dixit B.C., Desai D.J. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Imidazole Derivatives // Asian Journal of Chemistry. 2011. Vol. 23. N 6. Pp. 2725-2728

15.Kale S., Pawar R., Atul K. Imidazole, its derivatives and their importance – a review // International Journal of Current Advanced Research. 2016. Vol. 5. N 5. Pp. 906-911

REFERENCES

1.Verma A., Joshi S., Singh D. Imidazole: Having Versatile Biological Activities // Journal of Chemistry. 2013. Vol. 2. N 1. Pp. 412-419

2.Syizhak V., Dejneka S., Chornous V.O., Azarov O.J. Antimicrobial Properties of New Derivatives of Imidazole // Mikrobiolohichnyi Zhurnal. 2017. Vol. 79. N 5. Pp. 46-56

3.Serban A.G., Boda F.A., Pop R.R. Imidazole Derivatives and their Antibacterial Activity - A Mini-Review // Mini Rev. Med. Chem. 2021. Vol. 21. N 11. Pp. 1380-1392

4.Ansari M.I., Bawadekji A., Alotaibi N. Synthesis and evaluation of antimicrobial properties of some azole derivatives // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2020. Vol. 19. N 2. Pp. 377-382

5.Reyes S., Huigens R., Zhaoming S., Simon M. Synthesis and biological activity of 2-aminoimidazole triazoles accessed by Suzuki–Miyaura cross-coupling // Organic and Biomolecular Chemistry. 2011. Vol. 9. N 8. Pp. 3041-3049

6.Gupta S., Verma P., Singh V. Synthesis and antimicrobial study of 2-aminoimidazole derivatives // Indian Journal of Chemistry. 2018. Vol. 57B. Pp. 679-686

7.Bamoro C., Bamba F., Dindet K.T., Vallin A. Design, Synthesis and Antibacterial Activity Evaluation of 4,5-Diphenyl-1 H -Imidazoles Derivatives // Open Journal of Medical Chemistry. 2021. Vol. 11. N 2. Pp. 17-26

8.Sharma P., Virmani T. Synthesis, Antimicrobial Evaluation and QSAR Studies of Some Newly Synthesized Imidazole Derivatives // Synthesis. 2020. Vol. 29. N 3. Pp. 6513-6520

9.Vijesh A.M., Isloor A., Telkar S., Arulmoli T. Molecular docking studies of some new imidazole derivatives for antimicrobial properties // Arabian Journal of Chemistry. 2013. Vol. 6. N 2. Pp. 197-204

10.Wen B-X., Meng Y-Q., Sun J., Yang Y-X. Synthesis and Antibacterial Activity Evaluation of Imidazole Derivatives Containing 6-Methylpyridine Moiety // Chem. Biodivers. 2023. Vol. 20. N 5. Pp. 105-110

11.Pat. 5135943A. US. 1991. 1H-imidazole derivative compounds and pharmaceutical compositions containing the same / Foguet R., Moreno M., Raga M., Cuberes R., Castello J., Ortiz J. /

12. Sharna P., Kumar K., Verma Sh., Thakur R. Comprehensive IR and NMR research of a newly Synthesized derivative of Imidazole–1,3,4–Oxadiazole // Research Square. 2022. N 1. Pp. 130-137

13. Ahsan L., Sharma K.K., Sharma A., Khan S.A. Design and synthesis of some imidazole derivatives containing 2-(4-chlorophenyl)-4,5-diphenyl imidazole moiety as anti-inflammatory and antimicrobial agents // Der Pharma Chemica. 2014. Vol. 6. N 3. Pp. 320-325

14. Parab R.H., Dixit B.C., Desai D.J. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Imidazole Derivatives // Asian Journal of Chemistry. 2011. Vol. 23. N 6. Pp. 2725-2728

15. Kale S., Pawar R., Atul K. Imidazole, its derivatives and their importance – a review // International Journal of Current Advanced Research. 2016. Vol. 5. N 5. Pp. 906-911