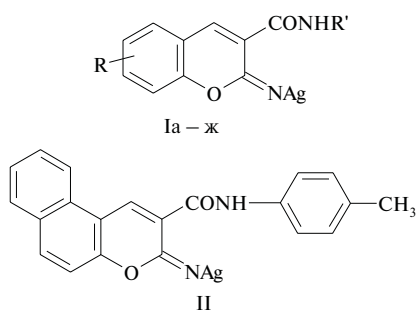


## СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРЕБРЯНЫХ СОЛЕЙ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 2-ИМИНОКУМАРИН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Пермская государственная фармацевтическая академия

В предыдущей работе нами было показано, что замещенные амиды 6-нитро-2-иминокумарин-3-карбоновой кислоты обладают противомикробной активностью [1].

С целью расширения этих исследований и поиска новых биологически активных соединений нами осуществлен синтез серебряных солей замещенных амидов 2-иминокумарин-3-карбоновой кислоты (Ia – ж) и 4-толуида 2-иминобензо[f]кумарин-3-карбоновой кислоты (II), табл. 1.



Ia – б: R = H, а, R' = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; б, R' = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; Ib – е: R = 6-NO<sub>2</sub>, в, R' = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; г, R' = 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; д, R' = 2,4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; е, R' = 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; ж, R = 7-OAg, R' = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Исходные замещенные амиды 2-иминокумарин-3-карбоновой кислоты, а также 4-толуидид-2-иминобензо[f]кумарин-3-карбоновой кислоты были синтезированы конденсацией соответствующих альдегидов с амидами циануксусной кислоты по методике [1].

Соли Ia – ж, II — белые или желтоватые аморфные вещества, слегка темнеющие на воздухе, нерастворимые в воде, трудно растворимые в спирте и диоксане, растворимы в диметилформамиде.

Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК- и ПМР-спектров. В ИК-спектрах солей имеются полосы поглощения в области 1595 – 1605 (C=N), 1670 – 1680 (CO), 3310 – 3320 (CONH) и в отличие от исходных соединений отсутствует полоса валентных колебаний группы = NH. Спектры ПМР содержат мультиплет при 7,60 – 7,75 (H ароматических колец), синглет при 8,63 – 9,00 м.д. (NH). Имеются также сигналы протонов алкильных радикалов (соединения Ia, б, г – ж, II).

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры сняты на приборе Specord-80 (Германия) в вазелиновом масле, спектры ПМР — на спектрометре магнитного резонанса РЯ-2310 (60 МГц) (Россия) для 5 % растворов в ДМСО-d<sub>6</sub>, внутренний

стандарт — ГМДС. Данные элементного анализа удовлетворяют вычисленным значениям.

**Серебряные соли (Ia – ж, II).** Растворяют 1 ммоль соответствующего замещенного амида 2-имино- или 2-иминобензо[f]кумарин-3-карбоновой кислоты в смеси изопропиловый спирт – диоксан, 2:1, при слабом нагревании. К теплому раствору при непрерывном перемешивании реакционной смеси прибавляют эквивалентное количество нитрата серебра в минимальном количестве воды. Выделившийся хлопьевидный осадок отфильтровывают, промывают спиртом на фильтре и высушивают при комнатной температуре.

### Экспериментальная биологическая часть

Определение бактериостатической активности проводили методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде [2]. Для всех исследуемых соединений (Ia – ж, II) были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) в отношении фармакопейных штаммов: *S. aureus* ATCC 6538-P, *E. coli* ATCC 25922, *S. epidermidis* ATCC 14990, *B. subtilis* ATCC 6633, *B. cereus* ATCC 8035, *C. albicans* P. *aeruginosa* ATCC 9027. Посевы производили в мясопептонный бульон, pH 7,0, с различной концентрацией испытуемых соединений (в качестве растворителя последних использовали диметилформамид). Культуры выращивали в пробирках на скошенной агаризированной среде (мясопептонный агар). Для определения противомикробной активности использовалась тест-культура в логарифмической или ранней стационарной фазе роста, т.е. для большинства видов микроорганизмов 18-часовая культура. Для приготовления рабочей взвеси микробов производили смыв выросшей культуры изотоническим раствором хлорида натрия и устанавливали плотность микробной взвеси по стандарту мутности 5 единиц. Далее из полученной микробной взвеси (500000000/мл) готовили рабочий раствор бактерий с концентрацией 5000000/мл. Данную взвесь микробов вносили в количестве 0,1 мл в

Таблица 1  
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула
Ia	70	200 – 202	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Ag
Iб	68	210 – 212	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Ag
Iв	63	> 300	C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Ag
Iг	65	> 300	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Ag
Iд	58	> 330	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> Ag
Iе	61	> 300	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Ag
Iж	61	240 – 242	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> Ag <sub>2</sub>
II	62	160 – 162	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Ag

## Противомикробная активность соединений Ia – ж и II

Соединение	(МПК, мкг/мл)						
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i> B	<i>B. cereus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Ia	2,0	3,9	...	...	...	15,6	15,6
Iб	3,9	3,9	3,9	3,9	31	7,8	3,9
Iв	7,8	3,9	31	15,6	31	7,8	31
Iг	2,0	2,0	7,8	2,0	31	7,8	7,8
Iд	3,9	3,9	7,8	7,8	62	7,8	3,9
Iе	7,8	2,0	7,8	3,9	31	15,6	7,8
Iж	1,0	0,25	7,8	2,0	15,6	1,0	2,0
II	3,9	2,0	7,8	7,8	15,6	3,9	3,9
Цефепим	0,125 – 16*	0,03 – 16*	...	...	–	0,015 – 2,0*	0,5 – 64,0*
Флуконазол	–	–	–	–	16 – 32*	–	–

\* Указаны пределы колебаний МПК [3, 4], “...” активность не изучалась

пробирки с серийными разведениями соединений. Таким образом, микробная нагрузка при определении противомикробной активности составила 250000/мл.

Учет результатов производили через 18 – 20 ч выдержки контрольных и опытных пробирок в термостате при температуре 37 °С. МПК устанавливали по отсутствию признаков роста микробов на питательной среде: последняя пробирка с задержкой роста (прозрачный бульон) соответствует МПК препарата в отношении данного штамма. Бактериостатический эффект исследуемых соединений сравнивали с действием цефепима (це-фалоспорин IV поколения) [3]. Противогрибковую активность сопоставляли с действием флуконазола [4].

Все изученные вещества проявляют высокую противомикробную активность по отношению к *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *B. subtilis*, *B. cereus* и большая часть соединений (Iб, г – ж, II) по отношению к синегнойной палочке (табл. 2).

Кроме того изученные соединения оказывают умеренное противогрибковое действие (в отношении к *C. albicans*).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего поиска противомикробных средств в ряду серебряных солей замещенных амидов 2-иминокумарин-3-карбоновой кислоты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. В. Ухов, М. Е. Коньшин, Т. Ф. Одегова, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(7), 17 – 18 (2001).
2. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 264 – 273.
3. С. В. Яковлев, *Русский мед. журн.*, **6**(22), 1449 – 1457 (1998).
4. J. Y. Rex, T. J. Walsh, J. D. Sobel, et al., *Clin. Infect. Dis.*, **30**(4), 662 – 678 (2000).

Поступила 10.04.03.