



УДК 547.854

СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ, ПРОТИВОГРИБКОВОЙ И АНТИМОНОАМИНОКСИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПИРАЗОЛИНОВЫХ И ПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ (E)-1-(4-АМИЛОКСИФЕНИЛ)-3-АРИЛПРОП-2-ЕН-1-ОНОВ

© 2025 г. А. У. Исаханян^{*,#}, З. А. Овасян^{*}, Р. А. Мадоян^{**,#}, А. Г. Сукиасян^{**}, С. Г. Чаилян^{**}, А. С. Григорян^{*}, Г. В. Гаспарян^{*}, А. А. Арутюнян^{*}

^{*} Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
Национальной академии наук Республики Армения,
Армения, 001 Ереван, просп. Азатутян, 26

^{**} Институт биохимии им. Г. Буниятыана Национальной академии наук Республики Армения,
Армения, 0014 Ереван, ул. Паруира Севака, 5/1

Поступила в редакцию 06.11.2024 г.

После доработки 20.11.2024 г.

Принята к публикации 21.11.2024 г.

Синтезированы пять халконов из ряда пентилоксиацетофенона с ароматическими альдегидами. На их основе успешно получены новые пиразолиновые и пиримидиновые производные. Изучена антимикробная активность 15 синтезированных соединений. Антимикробная и противогрибковая активность определена по методу диффузии в агар. Показано, что 9 из 15 изученных соединений проявляют высокую противогрибковую активность по отношению к патогенным грибам *Candida albicans*, а некоторые соединения продемонстрировали антагонистическую активность по отношению к патогенным штаммам *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Исследования антимонаминоксидазной активности показали, что два соединения проявили умеренную активность в концентрации 1.0 мМ, угнетая деаминацию 5-окситриптамина (серотонин) на 68 и 65% соответственно, а остальные соединения проявили слабое антимонаминоксидазное действие.

Ключевые слова: антимикробная, противогрибковая, анти-МАО-активность, халкон, пиразолин, пиримидин

DOI: 10.31857/S0132342325010126, **EDN:** LYSDQL

ВВЕДЕНИЕ

α,β -Ненасыщенные карбонильные соединения (халконы) проявляют широкий спектр биологической активности [1–4]. Простота синтеза и высокая реакционная способность делают их перспективными исходными соединениями для синтеза новых лекарственных препаратов. С этой целью в настоящее время проводятся исследования по введению в состав халконов различных заместителей и по синтезу из халконов новых соединений, прежде всего гетероциклических

производных пиразолинов и пиримидинов [5–8]. Целью синтеза было изучение антимикробной, противогрибковой и антимонаминоксидазной активности новых пиразолиновых и пиримидиновых производных, т.к. из-за резистентности ко множеству антибиотиков и противогрибковых препаратов врачи сталкиваются с различными инфекциями, трудно поддающимися лечению. В связи с этим возникает потребность и необходимость в новых препаратах для лечения различных инфекционных заболеваний. Причина – низкая

Сокращения: МАО – моноаминоксидаза; 5-ОТ – серотонин.

[#] Автор для связи: (эл. почта: anush.isakhanyan.51@mail.ru; Madoyan_roza@mail.ru).

эффективность из-за развития резистентности, токсичности для организма-хозяина и различные побочные эффекты используемых в настоящее время терапевтических средств [9, 10]. Повышение устойчивости различных патогенных бактерий и грибов *Candida albicans* к антибиотикам и антигрибковым препаратам в последние годы стало серьезной проблемой для здравоохранения, и разработка новых, безопасных и высокоэффективных препаратов против патогенов весьма актуальна [9–14].

Целью настоящей работы стал синтез новых пиразолиновых и пиримидиновых производных на основе (E)-1-(4-амилоксифенил)-3-арилпроп-2-ен-1-онов, оценка их противогрибковой, антимикробной активности и антимоноаминоксидазной активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтезированы пять халконов (II–VI) из ряда пентилоксиацетофенона с ароматическими альде-

гидами. На их основе успешно синтезированы новые пиразолиновые (VII–XI) и 2,4,6-пиримидиновые (XII–XVI) производные [15–22]. Строение полученных соединений подтверждено данными ^1H -, ^{13}C -ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Биологическая активность соединений. Антимикробную и противогрибковую активность 15 синтезированных соединений изучали методом диффузии в агар [17–20]. На рис. 1а приведены зоны подавления роста грибов *C. albicans* на среде Сабуро синтезированными соединениями при концентрации 20 мг/мл, на рис. 1б – при концентрации 40 мг/мл. Рис. 1 демонстрирует подавление роста грибов *C. albicans* препаратом флуконазол на среде Сабуро в концентрациях 50 и 150 мг/мл. В табл. 1 приведены данные противогрибковой активности соединений по отношению к *C. albicans* при концентрациях соединений 20 и 40 мг/мл. Разница этих концентраций была небольшой. Соответственно, при больших концентрациях зоны подавления роста были бы больше. Мы не проводили

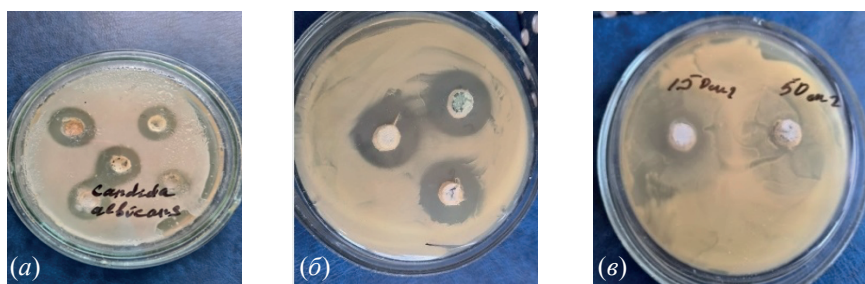


Рис. 1. Зоны подавления синтезированными соединениями роста грибов *C. albicans* на среде Сабуро. Концентрация соединений составляла 20 мг/мл (а) и 40 мг/мл (б); флуконазола – 50 и 150 мг/мл (в).

Таблица 1. Зоны подавления роста патогенов пиразолиновыми и пиримидиновыми производными на основе халконов при концентрации соединений 20 и 40 мг/мл

Соединение	Зона подавления роста, мм					
	<i>C. albicans</i>		<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
	20 мг/мл	40 мг/мл	20 мг/мл	40 мг/мл	20 мг/мл	40 мг/мл
(II)	23	24	17	19	–	–
(III)	20	22	–	–	–	–
(IV)	20	22	–	–	12	14
(V)	–	–	–	–	–	–
(VI)	–	–	–	–	–	–
(VII)	25	26	15	16	16	18
(VIII)	18	20	18	21	–	–
(IX)	22	24	14	17	–	–
(X)	25	26	14	15	15	16
(XI)	–	–	–	–	–	–
(XII)	20	23	–	–	20	22
(XIII)	11	14	15	18	14	16
(XIV)	20	21	–	–	–	–
(XV)	26	27	13	14	16	18
(XVI)	14	17	–	–	–	–

исследование при больших концентрациях, поскольку нам интересовали минимальные концентрации, при которых были выявлены противогрибковые свойства. В дальнейшем, если эти препараты найдут применение, мы установим оптимальную концентрацию.

У семи синтезированных соединений наблюдали антимикробную активность по отношению к *Escherichia coli*, а по отношению к *Staphylococcus aureus* антимикробная активность наблюдалась только у шести соединений.

Таким образом, результаты показали, что некоторые из исследуемых пиразолиновых и пиримидиновых соединений значительно ингибируют рост грибов и бактерий. При исследовании активности по отношению к *C. albicans* в зонах подавления роста полностью отсутствовал какой-либо рост патогена, зоны были чистыми. У трех соединений зоны подавления роста составили 25–27 мм.

Проведено сопоставление противогрибковой активности предложенных соединений с активностью противогрибкового препарата флуконазола (Фарева Амбуаз, Франция), который использовали в концентрации 50 и 150 мг/мл. В отличие от изучаемых соединений, зоны подавления роста *C. albicans* под воздействием флуконазола не были чистыми, наблюдалось обсеменение клет-

ками грибка (рис. 1в). Исследования показали, что 9 из 15 соединений проявляют высокую противогрибковую активность по отношению к патогенным грибам *C. albicans*, а некоторые соединения демонстрируют антагонистическую активность по отношению к патогенным штаммам *E. coli* и *S. aureus*. Следовательно, предлагаемые нами соединения можно использовать в разработке нового фармацевтического препарата.

Антимоноаминоксидазная активность соединений. Источником моноаминоксидазы (MAO) выступал 50%-ный гомогенат бычьего мозга, в качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ). Активность MAO выражали в процентах по отношению к контролю (табл. 2). В качестве препарата сравнения использовали широко применяемый антидепрессант индопан, который в концентрациях 0.5 и 1.0 мМ достоверно ингибирует дезаминирование 5-ОТ на 54 ± 5.8 и $86 \pm 6.0\%$ соответственно [21, 22].

Показано, что соединения (II) и (VII) проявили умеренную анти-MAO-активность в концентрации 1.0 мМ, угнетая дезаминирование 5-ОТ на 68 и 65% соответственно, а остальные соединения проявили слабое анти-MAO-действие (табл. 2). В концентрации 0.5 мМ исследуемые соединения не проявляли анти-MAO-активность.

Таблица 2. Влияние соединений на дезаминирование серотонина (5-ОТ) MAO бычьего мозга *in vitro*

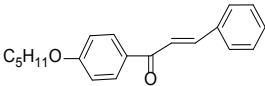
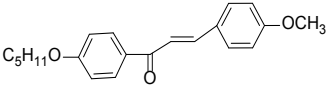
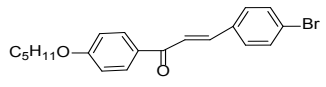
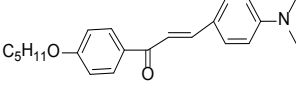
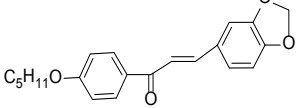
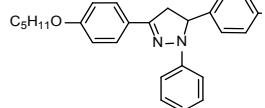
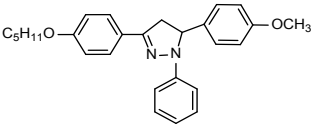
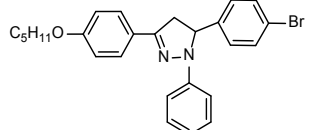
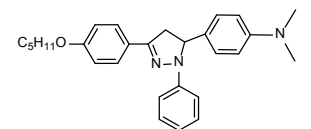
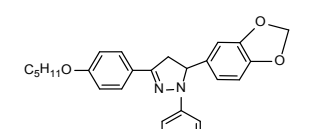
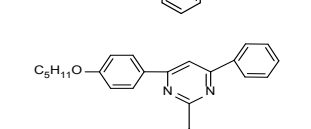
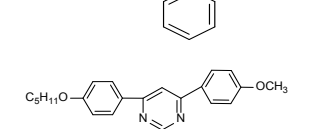
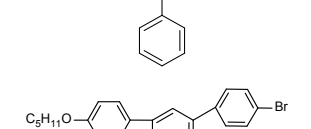
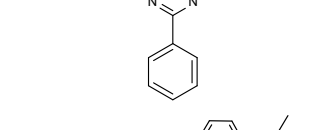
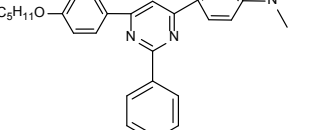
Соединение	Формула	Ингибирование активности MAO (0.5 мМ), %	Ингибирование активности MAO (1.0 мМ), %	<i>p</i>
(II)		25 ± 1.6	68 ± 3.6	<0.05
(III)		15*	51 ± 2.8	<0.05
(IV)		8*	44 ± 2.8	<0.05
(V)		8*	40 ± 2.6	<0.05
(VI)		18*	52 ± 3.0	<0.05
(VII)		36 ± 2.4	65 ± 3.5	<0.05

Таблица 2. (Продолжение)

Соединение	Формула	Ингибирование активности MAO (0.5 мМ), %	Ингибирование активности MAO (1.0 мМ), %	<i>p</i>
(VIII)		5*	28*	—
(IX)		0	18*	—
(X)		0	24 ± 1.8	<0.05
(XI)		12*	42 ± 3.2	<0.05
(XII)		12*	55 ± 2.6	<0.05
(XIII)		10*	40 ± 2.6	<0.05
(XIV)		0	35 ± 2.4	<0.05
(XV)		7*	41 ± 2.2	< 0.05
(XVI)		0	32 ± 2.0	<0.05
Контроль	Индопан	54 ± 5.8	86 ± 6.0	—

Примечание: эксперименты повторяли 3 раза ($n = 3$) ввиду низкой активности соединений. За 100% принята интенсивность дезаминирования серотонина в контрольных пробах, которые содержат только фермент MAO и натрий-калий фосфатный буфер, с которым сравниваются результаты соединений.

* Достоверность не рассчитана ввиду низкой активности соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Синтезированы пять халконов (II–VI) из ряда пентилоксиацетофенона с ароматическими альдегидами. На их основе успешно синтезированы новые пиразолиновые (VII–XI) и 2,4,6-пиримидиновые (XII–XVI) производные. Строение полученных соединений подтверждено данными ^1H -, ^{13}C -ЯМР- и ИК-спектроскопии.

Методика получения халконов (II–VI). К раствору 1 моль ацетофенона и 1 моль замещенного альдегида в среде 15 мл этанола при перемешивании добавляли 5% NaOH в качестве катализатора и кипятили 3–5 ч и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Получили порошки от белого до светло-желтого цвета.

Методика получения пиразолинов (VII–XI). К раствору 0.001 моль одного из (E)-1-(4-пентилоксифенил)-3-(4-замещенный фенил)проп-2-ен-1-онов и 0.001 моль фенилгидразина в 15 мл этанола при комнатной температуре добавляли 2 капли серной кислоты, смесь перемешивали. Затем раствор кипятили 5–7 ч, оставляли на ночь. Выпавший продукт отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Получили порошки от белого до желтого цвета.

Методика получения 2,4,6-триарилпиримидинов (XII–XVI). Смесь 0.001 моль гидрохлорида бензамидина, 0.001 моль одного из (E)-1-(4-пентилоксифенил)-3-(4-замещенный фенил)-

проп-2-ен-1-онов и 0.22 г (0.004 моль) KOH в 10 мл этанола кипятили с обратным холодильником 5 ч. Выпавший продукт отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из этанола. Получили пиримидины от белого до светло-желтого цвета [15–23].

Строение полученных соединений подтверждено данными ^1H -, ^{13}C -ЯМР- и ИК-спектроскопии. ИК-спектры регистрировали на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR (Thermo Electron corporation, США) в вазелиновом масле. Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР регистрировали на спектрометре Mercury-300 (Varian, США; 300, 75 МГц), в DMSO- d_6 -CCl $_4$ (1 : 3, 30°C); внутренний стандарт – TMC (схема 1).

Биологическая активность соединений. Антимикробную и противогрибковую активность 15 синтезированных соединений изучали методом диффузии в агар.

Суспензию грибов наносили на агар Сабуро в количестве 0.5 мл, содержащем 25 млн клеток *C. albicans*. Противогрибковую активность синтезированных соединений сопоставляли с активностью флуконазола (Фарева Амбуаз, Франция). Использовали разные концентрации (50 и 150 мг/мл) флуконазола.

Антимикробную активность соединений по отношению к *E. coli* и *S. aureus* изучили на питательном агаре. С этой целью приготовили суспензии бактерий и наносили на питательный агар в количестве 0.5 мл. В 1 мл каждого патогена со-

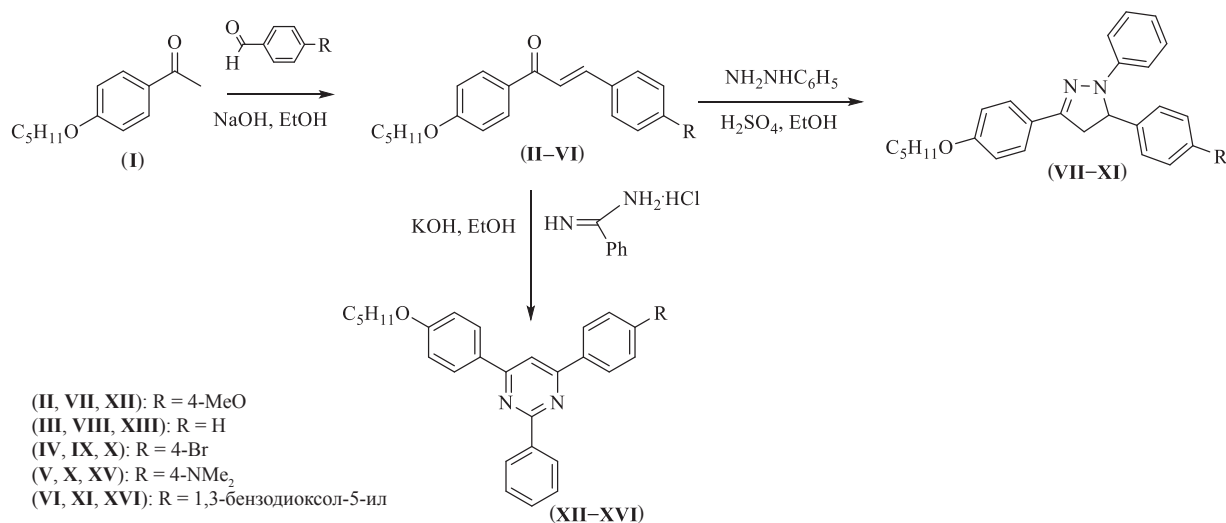


Схема 1. Синтез халконов (I–VI) с ароматическими альдегидами. На их основе проведен синтез новых пиразолиновых (VII–XI) и 2,4,6- пиримидиновых производных (XII–XVI).

держится 2.5×10^8 клеток бактерий. Суспензии равномерно распределили по всей поверхности агара, затем сделали лунки диаметром 8 мм, куда капали растворы органических соединений в количестве 0.1 мл. В качестве растворителя использовали диметилсульфоксид. Результаты анализов приведены в табл. 1. Госпитальные штаммы патогенных микроорганизмов *E. coli*, *S. aureus* и *C. albicans* были получены от кафедры эпидемиологии Ереванского государственного медицинского университета им. Гераци.

Анти-МАО-активность соединений. Источником моноаминоксидазы выступал 50%-ный гомогенат бычьего мозга, который получали путем гомогенизирования мозга в стеклянном гомогенизаторе с равным (по весу) объемом 2.5%-ного раствора “аркопал” (нонифенол, Арк-интернационал, Франция). В полученном 50%-ном гомогенате определяли активность МАО [22]. В качестве субстрата использовали серотонин (5-ОТ) креатинин сульфат моногидрат (Sigma-Aldrich, Германия), который добавляли к пробам после 30-мин преинкубации фермента с исследуемым веществом при комнатной температуре. Содержание серотонина в пробе составляло 1.0 и 0.5 мМ. Насыщение кислородом проводили в течение 5 мин при 37°C, далее пробы инкубировали 45 мин при 37°C в атмосфере кислорода. Реакцию останавливали добавлением 0.2 мл 50%-ной трихлоруксусной кислоты.

Осадок белка отделяли центрифугированием при 3000 об/мин. В безбелковой надосадочной жидкости определяли содержание аммиака методом изометрической отгонки в течение 24 ч с последующей несселеризацией и фотометрированием на фотометре-нефелометре ФЭК-56-2 (Аналитприбор, СССР). Активность МАО выражали в процентах по отношению к контролю (табл. 2). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли по методу GraphPad Prism. В качестве препарата сравнения использовали широко применяемый антидепрессант индопан (Сервиер, Франция).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы пять халконов (II–VI), из ряда пентилоксиацетофенона с ароматическими альдегидами. На их основе успешно синтезированы новые пиразолиновые (VII–XI) и 2,4,6-пиримидиновые (XII–XVI) производные. Изучение активности новых соединений по отношению к грибам

C. albicans и бактериям *E. coli* и *S. aureus* показало, что некоторые пиразолиновые (VII, X, IX) и пиримидиновые (XII, XIV, XV) производные обладают сильной противомикробной активностью, в то время как соединения (V, VI, IX) были полностью лишены противомикробной активности. Соединения (II и VII) проявили умеренную анти-МАО-активность в концентрации 1.0 мМ, угнетая деаминацию серотонина 5-ОТ на 68 и 65% соответственно, а остальные соединения проявили слабое анти-МАО-действие.

Внесение изменений в структуру халконов приводит к получению гетероциклических производных, которые могут обладать более сильной, чем у исходных халконов, биологической активностью. Это делает халконы перспективными исходными соединениями для поиска и синтеза новых противомикробных средств.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа поддерживалась регулярным институциональным финансированием, и никаких дополнительных грантов получено не было.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли равноценный вклад в написание статьи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shivananda M.K., Holla B.S. // J. Chem. Pharm. Res. 2017. V. 9. № 6. P. 1.
2. Khan S.A., Asiri A.M., Al-Ghamdi N.S.M., Asad M., Zayed M.E.M., Elroby S.A.K., Aqlan F.M., Wani M.Y., Sharma K. // J. Mol. Struct. 2019. V. 1190. P. 77. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.046>
3. Gouhar R.S. // J. Heterocycl. Chem. 2018. V. 55. P. 2368. <https://doi.org/10.1002/jhet.3301>

4. Rammohan A., Reddy J.S., Sravya G., Rao C.N., Zyryanov G.V. // *Environ. Chem. Lett.* 2020. V. 18. P. 433. <https://doi.org/10.1007/s10311-019-00959-w>
5. Elkanzi N.A.A. // *Orient. J. Chem.* 2020. V. 36. P. 1001. <https://doi.org/10.13005/ojc/360602>
6. Ahmed M.H., El-Hashash M.A., Marzouk M.I., El-Naggar A.M. // *J. Heterocycl. Chem.* 2019. V. 56. P. 114. <https://doi.org/10.1002/jhet.3380>
7. Chinh L.V., Hung T.N., Nga N.T., Hang T.T.N., Mai T.T.N. Tarasevich V.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. V. 50. P. 1767. <https://doi.org/10.1134/S1070428014120094>
8. Varghese B., Al-Busafi S.N., Suliman F.O., Al-Kindy S.M.Z. // *RSC Adv.* 2017. V. 7. P. 46999. <https://doi.org/10.1039/C7RA08939B>
9. Chu W.-C., Bai P.-Y., Yang J.-Q., Cui D.-Y., Hua Y.-G., Yang Y., Yang Q.-Q., Zhang E. Qin S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. V. 143. P. 905. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.009>
10. Yadav P., Lal K., Kumar L., Kumar A., Kumar A., Paul A.K., Kumar R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. V. 155. P. 263. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.055>
11. Rani A., Anand A., Kumar K., Kumar V. // *Exp. Opin. Drug Discov.* 2019. V. 14. P. 249–288. <https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1573812>
12. Alam J., Alam O., Shrivastava N., Naim M., Alam P. // *Int. J. Pharmacol. Pharm. Sci.* 2015. V. 2. P. 55.
13. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований: учебное пособие / Под ред. Лабинской А.С., Блинковой Л.П., Ещиной А.С. Москва: Медицина, 2004, С. 189
14. Руководство к практическим занятиям по микробиологии / Под. ред. Егорова Н.С. Изд-во МГУ, 1995. С. 224.
15. Patil S.B. // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2024. V. 15. P. 2943–2962.
16. Руководство к практическим занятиям по микробиологии / Под. ред. Егорова Н.С. Изд-во МГУ, 1995. С. 224.
17. Pfaller M.A., Diekema D.J., Rinaldi M.G., Barnes R., Hu B., Veselov A.V., Tiraboschi N., Nagy E., Gibbs D.L. // *J. Clin. Microbiol.* 2005. V. 43. P. 5848.
18. Pfaller M.A., Diekema D.J. // *Clin. Microbiol. Rev.* 2007. V. 20. P. 133.
19. Kaur J., Nobile C.J. // *Curr. Opin. Microbiol.* 2023. V. 71. P. 102237.
20. Siddiqui A.A., Rajesh R., Mojahid-Ul-Islam, Alagarsamy V., De Clercq E. // *Archiv der Pharmazie.* 2007. V. 340. P. 95. <https://doi.org/10.1002/ardp.200600121>
21. Горькин В.З. // Методы, основанные на измерении освобожденного аммиака. 1981. М, с. 34.
22. Машковский М. Д. // Индопан. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2010. С. 851.

Synthesis and Study of Antibacterial and Anti-MAO Activity of New Pyrazoline and Pyrimidine Derivatives Based on (E)-1-(4-Amyloxyphenyl)-3-arylprop-2-en-1-ones

A. U. Isakhanyan^{*,#}, Z. A. Hovasyan^{*}, R. A. Madoyan^{**,#}, A. G. Sukiasyan^{**}, S. G. Chailyan^{**}, A. S. Grigoryan^{*}, H. V. Gasparyan^{*}, and A. A. Harutyunyan^{*}

[#] E-mail: anush.isakhanyan.51@mail.ru; Madoyan_roza@mail.ru

^{*} Scientific and Technological Center for Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, prosp. Azatutyana 26, Yerevan, 001 Armenia

^{**} Institute of Biochemistry named after G. Buniatyan of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, ul. Paruira Sevaka 5/1, Yerevan, 0014 Armenia

Five chalcones from the pentyloxyacetophenone series with aromatic aldehydes have been synthesized. New pyrazoline and pyrimidine derivatives have been successfully synthesized on their basis. The antimicrobial activity of 15 synthesized compounds was studied. Antimicrobial and antifungal activity was determined by the agar diffusion method. Studies have shown that out of 15 compounds, 9 exhibit high antifungal activity against pathogenic fungi of the genus *Candida*, and some compounds exhibit antagonistic activity against pathogenic strains of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Studies of anti-monoamine oxidase activity showed that two compounds showed moderate activity at a concentration of 1.0 mM, inhibiting the deamination of 5-oxytryptamine (serotonin) by 68 and 65%, respectively, and the remaining compounds showed weak anti-MAO activity.

Keywords: antibacterial, antifungal, anti-MAO activity, chalcone, pyrazoline, pyrimidine