

# Synteza, struktura i aktywność przeciwdrobnoustrojowa nowych hydrazonowych pochodnych pirydyno- i pirazynoamidrazonu



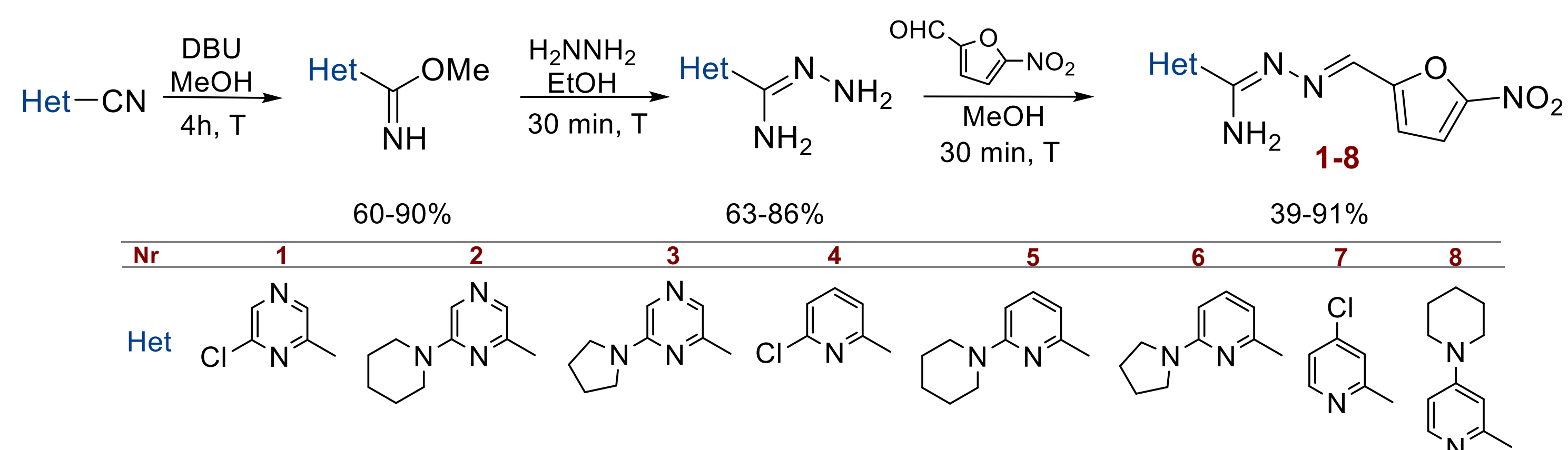
Katarzyna Gobis<sup>1,\*</sup>, Małgorzata Szczesio<sup>2</sup>, Izabela Korona-Głowniak<sup>3</sup>, Dagmara Ziembicka<sup>1</sup>, Ewa Augustynowicz-Kopeć<sup>4</sup>, Agnieszka Głogowska<sup>4</sup>, Krzysztof Bojanowski<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny; <sup>2</sup>Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej, Politechnika Łódzka; <sup>3</sup>Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie; <sup>4</sup>Zakład Mikrobiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie; <sup>5</sup>Sunny Biodiscovery Ltd., Santa Paula, CA

www.gumed.edu.pl

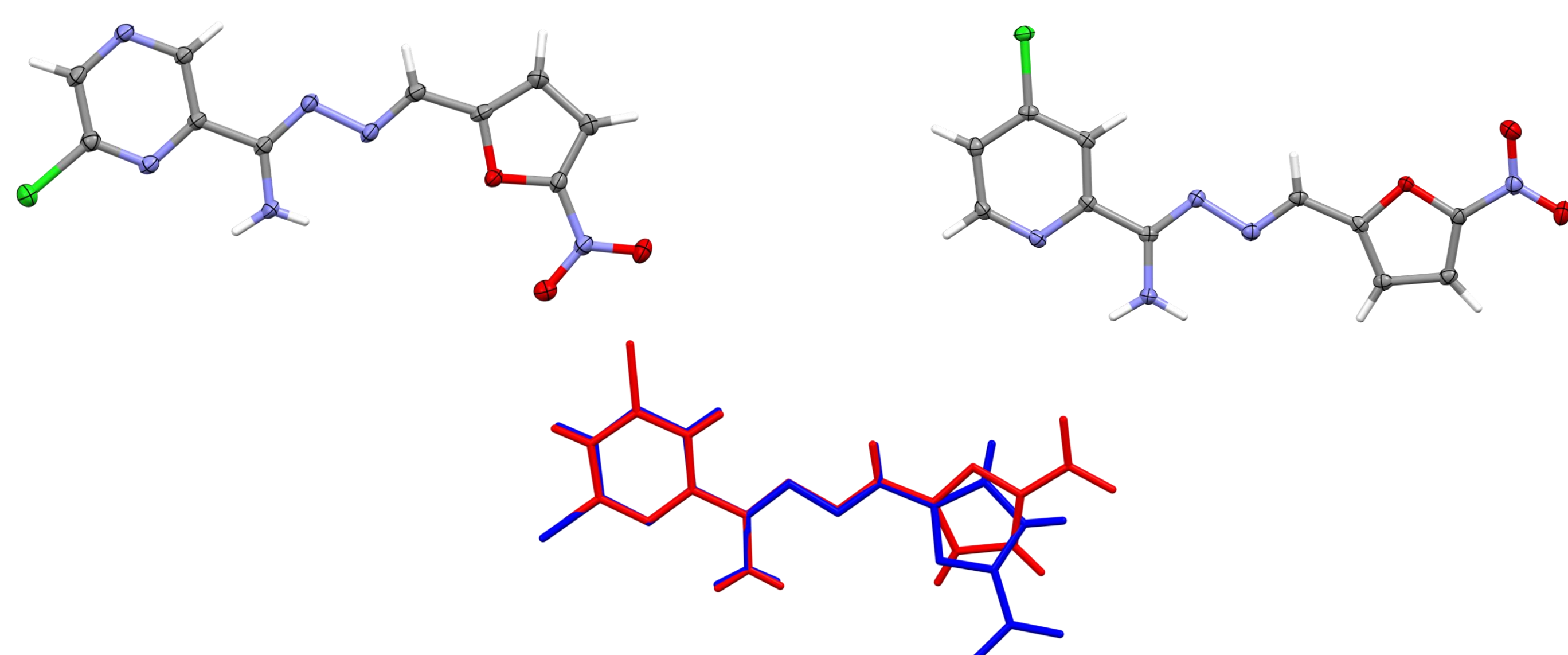
katarzyna.gobis@gumed.edu.pl

W ramach kontynuacji prowadzonych w naszym zespole badań nad nowymi substancjami o potencjalnym działaniu przeciwdrobnoustrojowym, w tym przeciwpłatkowym [1-3], podjęto syntezę nowych hydrazonów otrzymanych z pirydyno- i pirazynoamidrazonów. Związkami wyjściowymi do syntezy były dostępne w handlu 4- oraz 6-chloro-pikolinonitryl, a także 6-chloro-2-cyanopirazyna. Atom chloru w tych związkach podstawiono odpowiednimi aminami cyklicznymi, a następnie przekształcono w odpowiednie iminoestry metylowe w reakcji z metanolanem sodu lub DBU. Kolejnym etapem prac było otrzymanie związków iminowych, posiadających grupę azometynową. W reakcji kondensacji iminoestrów z hydratami hydrazyny w metanolu otrzymano odpowiednio 4- i 6-aminopikolinoamidrazony oraz 6-aminopirazynoamidrazony. Do syntezy ośmiu produktów końcowych w reakcji kondensacji wykorzystano 5-nitro-2-furaldehyd (Schemat).



**Schemat** Synteza hydrazonowych pochodnych (1-8)

Strukturę otrzymanych związków potwierdzono analizą elementarną oraz metodami spektroskopowymi IR i NMR. Wykonano także krystalografię rentgenowską dla dwóch z ośmiu otrzymanych pochodnych (Rysunek).



**Rysunek** Struktura związku 1 (u góry po lewej) i związku 7 (u góry po prawej) w stanie stałym określono metodami X-ray oraz nałożenie obu struktur: 1 (niebieski) i 7 (czerwony).

Końcowe hydrazony przetestowano *in vitro* przeciwko szczepom *M. tuberculosis* (H37Rv, Spec.210), a także innym szczepom bakterii G(+) (sześć gatunków) i G(-) (pięć gatunków) oraz trzech gatunków drożdży rodzaju *Candida*. Najkorzystniejsze właściwości przeciwdrobnoustrojowe wykazały związki 2 i 3, które przy znacznej aktywności przeciwpłatkowej nie były aktywne wobec innych gatunków bakterii i drożdży (Tabela 1).

**Tabela 1** Aktywność przeciwdrobnoustrojowa nowo zsyntetyzowanych związków 1-8.

Szczep	MIC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	32	1	1	4	1	1	0,25	16
<i>M. tuberculosis</i> Spec. 210	32	0,5	0,5	4	1	1	0,5	32
<b>Bakterie G(+)</b>								
<i>B. subtilis</i>	nt	>1000	>1000	nt	nt	nt	1,95	nt
<i>B. cereus</i>	nt	>1000	>1000	7,8	>1000	500	0,98	nt
<i>M. luteus</i>	nt	>1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000	nt
<i>S. aureus</i>	nt	>1000	>1000	7,8	>1000	1000	0,98	nt
<i>S. epidermidis</i>	nt	>1000	>1000	1,95	>1000	1000	0,49	nt
<i>E. faecalis</i>	nt	>1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000	nt
<b>Bakterie G(-)</b>								
<i>E. coli</i>	nt	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	nt
<i>K. pneumoniae</i>	nt	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	nt
<i>P. aeruginosa</i>	nt	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	nt
<i>P. mirabilis</i>	nt	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	nt
<i>S. typhimurium</i>	nt	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	nt
<b>Drożdże</b>								
<i>C. parapsilosis</i>	nt	>1000	>1000	15,6	15,6	125	7,8	nt
<i>C. albicans</i>	nt	>1000	>1000	15,6	>1000	500	15,6	nt
<i>C. glabrata</i>	nt	>1000	>1000	7,8	>1000	1000	15,6	nt

MIC - minimalne stężenie hamujące, H37Rv-standardowy szczep *M. tuberculosis*, Spec 210 szczep *M. tuberculosis* oporny na izoniazyd, rifampicyne, etambutol oraz kwas p-aminosalicylowy; Isoniazyd: H37Rv - MIC 0,125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; Spec 210 - MIC 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

Trzy związki (4, 5 i 7) zostały także poddane ocenie ich aktywności antyproliferacyjnej wobec linii komórkowej ludzkich keratynocytów HaCaT. Badania wykonano za pomocą dwóch metod: MTT i SRB. Dla wszystkich trzech związków wartość IC50 wyniosła powyżej 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , a wyznaczone współczynniki selektywności zamieszczono w Tabeli 2.

**Tabela 2** Współczynniki selektywności wyznaczone dla hydrazonów 4, 5 i 7.

Nr związku	SI IC50 HaCaT/ MIC MT H37Rv MTT/SRB	SI IC50 HaCaT/ MIC MT Spec.210 MTT/SRB
4	>12,5	>12,5
5	>50	>50
7	>200	>100

IC50 - stężenie niezbędne do zahamowania proliferacji w 50%; HaCaT - linia komórkowa keratynocytów ludzkich.

Wyniki badań biologicznych uzyskane dla otrzymanych hydrazonów 1-8 jednoznacznie wskazują na ich znaczny potencjał przeciwpłatkowy oraz selektywność działania, nie wykazując aktywności zarówno wobec innych gatunków drobnoustrojów, jak i komórek eukariotycznych.

## Referencje:

- [1] Gobis K., Szczesio M., Olczak A., Korona-Głowniak I., Augustynowicz-Kopeć E., Mazernt-Politołowicz I., Ziembicka D., Głowska M. L. *Materials* 2022, 15 (9) ID 3085, 1-19.
- [2] Ziembicka D., Gobis K., Szczesio M., Augustynowicz-Kopeć E., Głowska A., Korona-Głowniak I., Bojanowski K. *Pharmaceuticals* 2023, 16 (9) ID 1267, 1-15.
- [3] Ziembicka D., Gobis K., Szczesio M., Olczak A., Augustynowicz-Kopeć E., Głowska A., Korona-Głowniak I., Bojanowski K. *Materials* 2023, 16 (1), ID 448, 1-19.