

А. С. Зухайраева^{1,2,*}, А. В. Великородов^{1,2}, Л. В. Сароянц^{2,3},
М. Ю. Юшин³, А. В. Луценко^{2,3}, Е. А. Шустова²

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ В ОТНОШЕНИИ *Staphylococcus aureus* И *Pseudomonas aeruginosa* ПРОИЗВОДНЫХ НИНГИДРИНА, ИЗАТИНА, 5-АЦЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ-1,3-ТИАЗИН-2,6-ДИОНА

¹ Астраханский государственный университет, Россия, 414056, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1.

² Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.

³ Научно-исследовательский институт по изучению лепры Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, пр. Н. Островского, 3.

* e-mail: duet.da@list.ru

Синтезированы новые производные нингидрина, изатина, 4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона и исследована их антимикробная активность в отношении условно-патогенной микрофлоры *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из нейротрофических язв больных лепрой. Установлено, что антибактериальной активностью обладают соединения, относящиеся к производным халкона (МИК $2,31 \pm 0,99$ и $8,0 \pm 2,83$ мкг/мл), бензофурана (МИК $3,5 \pm 1,66$ мкг/мл), иминов (МИК $0,56 \pm 0,16$ и $3,01 \pm 1,68$ мкг/мл), индена (МИК $1,38 \pm 0,38$ мкг/мл) в отношении культуры *Staphylococcus aureus*. Кроме того, производные иминов (МИК $0,25 \pm 0,05$ и $0,63 \pm 0,26$ мкг/мл) и индена обладают и выраженным подавляющим действием в отношении культуры *Pseudomonas aeruginosa*. Бактерицидное действие на рост обеих культур оказывает 5- $\{(1E)-1-[2-(1-бензотиофен-2-ил)гидразинилиден]этил\}$ -4-гидрокси-2H-1,3-тиазин-2,6(3H)-дион. На рост культуры *Pseudomonas aeruginosa* выраженное бактерицидное действие оказывает производное индена с морфолиновым фрагментом (МБК $2,3 \pm 0,58$ мкг/мл).

Ключевые слова: производные нингидрина; производные изатина; 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-дион; антимикробная активность; *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Сочетание в структуре молекулы нескольких фармакофорных фрагментов, обладающих различным механизмом противомикробного действия, увеличивает вероятность возникновения внутримолекулярного синергического эффекта их антимикробной активности. В качестве таких фармакофоров могут рассматриваться производные оснований Шиффа, триазенов, гидразидов, гидразонов, карбаматов. Ранее было установлено, что присутствие в структуре соединения гидразинкарбоксамидной группы в сочетании с другими фармакофорами наряду с антибактериальной активностью (в том числе, противотуберкулезной) обеспечивает проявление соединениями и других видов активности — антигликирующей, антиоксидантной, противосудорожной, противоопухолевой [1 – 3].

Выявление антимикробных свойств полифункциональных соединений, обладающих ингибирующей активностью в отношении таких ферментов, как холинэстеразы и моноаминоксидазы, важно с точки зрения создания мультитаргетных препаратов, действующих одновременно на несколько молекулярных мишеней, участвующих в

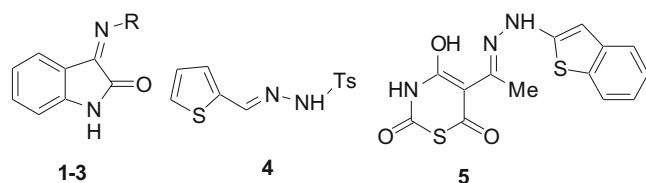
патогенезе многих нейродегенеративных заболеваний [4, 5]. Учитывая факт развития резистентности микроорганизмов к используемым в терапевтической практике антибактериальным препаратам, поиск новых соединений с антимикробной активностью является актуальной задачей.

Перспективным классом терапевтических средств с антимикробной активностью являются азот-, кислород- и серосодержащие гетероциклы, в том числе производные 1,3-тиазина [6 – 8], фурана [9 – 11], индола [12 – 15], тиофена [16, 17], а также нингидрина [18 – 20], который рассматривается в качестве универсального каркаса для создания новых биологически активных соединений.

В данной работе приводятся результаты исследований антимикробной активности новых производных нингидрина, изатина, 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона.

Хорошо известно, что основания Шиффа и триазены проявляют разнообразные виды фармакологической активности, включая антимикробную активность. Синтез новых иминосоединений и триазенов, а также изучение их биологической активности представляет актуальную задачу медицинской химии.

Имины (**1** – **5**) (рисунок) получали конденсацией карбонильных соединений (нингидрина, тиофен-2-карбальдегида, 2,4-дигидроксибензальдегида, 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона) с соответствующими гидразинами (тозилгидразином [21], (3Z)-3-гидразинилидениндолин-2-оном [22] или 1-бензотиофен-2-илгидразином) в этаноле в присутствии каталитического количества ледяной уксусной кислоты. Триазен **5** получен конденсацией (3Z)-3-гидразинилидениндолин-2-она с метил N-(4-нитрозофенил)карбаматом [23] в этаноле.



R=TsNH (**1**), 3,4-(OH)₂C₆H₃CH=N (**2**), 4-MeO₂CHNC₆H₄N=N (**3**)

Структуры синтезированных оснований Шиффа (**1**, **2**, **4**, **5**) и производного триазена (**3**).

Схема 1

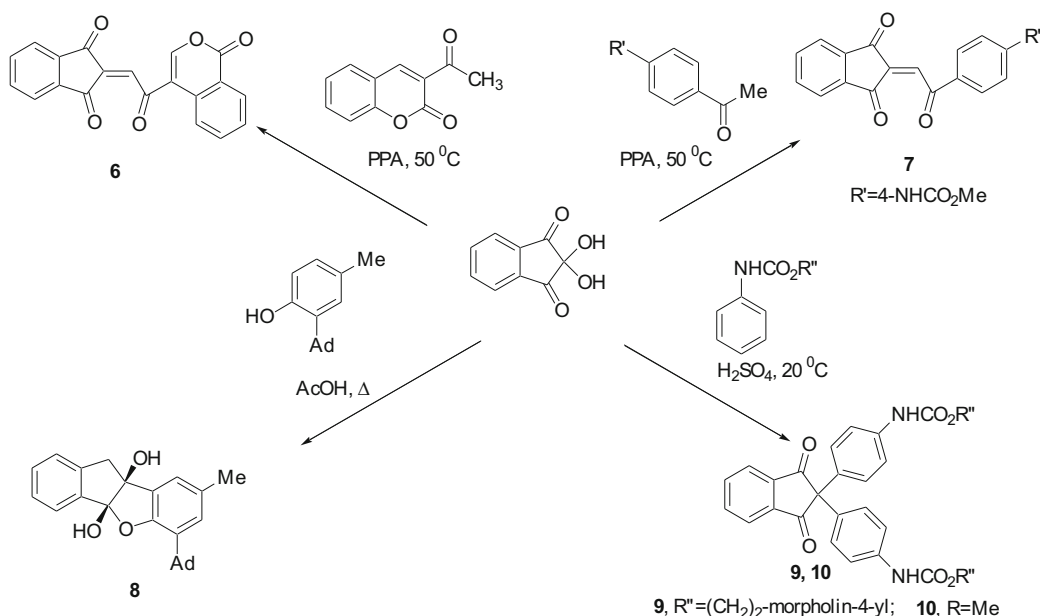


Схема синтеза производных халконов (6, 7), бензофурана (8) и 2,2-диарилзамещенных инденов (9, 10).

На основе нингидрина (схема 1) были синтезированы новые производные 6 – 10. Халконы с инденовым фрагментом 6, 7 получали конденсацией нингидрина с 3-ацетилкумарином и метил *N*-(4-ацетилфенил)карбаматом в присутствии 98 % полифосфорной кислоты (PPA) при 50 °C в течение 3 ч. Синтез производных бензофурана 8 и 2,2-диарилзамещенного индена 9, 10 описан в работах [24, 25].

Синтез производного 1,5-бензодиазацина с 1,3-тиазин-2,6-дионовым фрагментом 11 описан в работе [26] (схема 2).

Экспериментальная химическая часть

¹H ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker DRX 500 (США) (500,126 МГц) в ДМСО-*d*₆. ИК-спектры записаны на ИК-Фурье-спектрофотометре InfraLUM FT-02 (Россия) в интервале 4000 – 400 см⁻¹ в KBr. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (“Chemapol”, Чехия), проявление в парах иода. Элементный анализ выполнен на приборе “Perkin-Elmer Series II 2400” (Perkin-Elmer, США). В работе использованы коммерческие реактивы фирм “Aldrich”, “Alfa Aesar” (США).

4-Метил-*N*'-[(3*Z*)-2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден]бензолсульфоногидразид (1). Кипятили 8 ч смесь 1,47 г (10 ммоль) изатина и 1,86 г (10 ммоль) тозилгидразина в 40 мл этанола в присутствии трех капель ледяной уксусной кислоты, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из диоксана. Выход: 3,02 г (96 %), кристаллы золотисто-желтого цвета, *T*_{пл} 227 – 229 °C. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3330 – 3410 (NH), 1680 (C=O), 1642 (C=N), 1615, 1585 (C-C_{аром.}), 1430, 1160 (SO₂), 900 (S-N). ¹H ЯМР-спектр, δ , м.д.: 2,37 с (3H, CH₃), 7,09 д (1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 7,20 – 7,27 м (2H_{аром.}), 7,39 д (2H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,76 д (2H_{аром.}, J 8,5 Гц), 8,18 д (1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 10,98 с (1H, NH), 13,13 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 56,88; H 3,95;

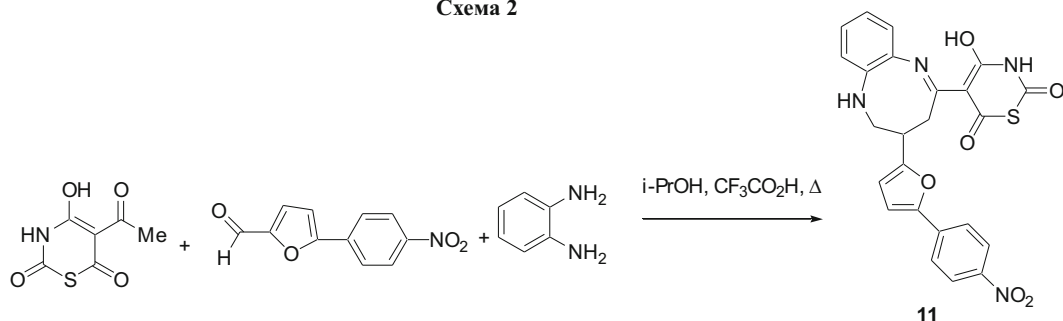
N 13,06. C₁₅H₁₃N₃O₃S. Вычислено, %: C 57,14; H 4,13; N 13,33.

(3*Z*)-3-[(2*E*)-(2,4-Гидроксибензалиден)гидразинилиден]-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он (2) получали по приведенной выше методике конденсацией 0,805 г (5 ммоль) (3*Z*)-3-гидразинилидениндолин-2-она с 0,69 г (5 ммоль) 2,4-дигидроксибензальдегида в этаноле в присутствии каталитического количества ледяной уксусной кислоты. Выход: 1,32 г (94 %), кристаллы желтого цвета, *T*_{пл} 250 – 251 °C (из смеси этанол – диоксан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3300 – 3495 (NH, OH), 1640 (C=N), 1670 (C=O), 1618, 1595, 1570 (C-C_{аром.}). ¹H ЯМР-спектр, δ , м.д.: 6,65 д (1H_{аром.}, J 8,6 Гц), 6,72 с (1H_{аром.}), 6,90 д (1H_{аром.}, J 8,6 Гц), 7,03 д (1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 7,18 т (1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 7,36 т (1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 8,23 с (1H, N=CH), 8,40 д (1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 10,18 с (2H, 2OH), 10,65 с (1H, NH). Найдено, %: C 63,74; H 3,63; N 14,87. C₁₅H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: C 64,06; H 3,92; N 14,95.

Метил {4-[(1*E*,3*E*)-3-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)триаз-1-ен-1-ил]фенилкарбамат (3). Кипятили 6 ч смесь 0,805 г (5 ммоль) (3*Z*)-3-гидразинилидениндолин-2-она и 0,9 г (5 ммоль) метил *N*-(4-нитрозофенил)карбамата в этаноле, охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол – диоксан, 2:1. Выход: 1,53 г (95 %), кристаллы желтого цвета, *T*_{пл} 245 – 247 °C (из смеси этанол – диоксан, 2:1). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3315 (NH), 1710, 1680 (C=O), 1620, 1585 (C-C_{аром.}). ¹H ЯМР-спектр, δ , м.д.: 3,73 с (3H, NHCO₂Me), 7,41 д (1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 7,58 т (2H_{аром.}, J 7,8 Гц), 7,75 д (2H_{аром.}, J 8,7 Гц), 7,83 д (2H_{аром.}, J 8,7 Гц), 8,16 д (1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 9,58 уш. с (1H, NHCO₂Me), 10,98 с (1H, NH). Найдено, %: C 59,28; H 3,86; N 21,32. C₁₆H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: C 59,44; H 4,03; N 21,67.

4-Метил-*N*'-[(*E*)-тиофен-2-илметилен]бензолсульфоногидразид (4). Смесь 0,41 мл (5 ммоль) тиофен-2-карбальдегида и 0,93 г (5 ммоль) тозилгидразина в 20 мл этанола кипятили при 80 °C в течение 5 ч, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола. Выход:

Схема 2

Схема синтеза производного 1,5-бензодиазепина (**11**) на основе 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона.

1,36 г (97 %), кристаллы желтого цвета, $T_{пл}$ 142 – 144 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3350 (NH), 1615, 1585, 1570 ($\text{C}-\text{C}_{аром.}$). ^1H ЯМР-спектр, δ , м.д.: 2,10 с (3H, CH_3), 7,08 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$), 7,24 д (2H_{тиофена}, J 5,0 Гц), 7,77 д (1H_{тиофена}, J 5,0 Гц), 7,83 д (2H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,86 д (2H_{аром.}, J 8,5 Гц), 11,89 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 51,22; H 4,18; N 9,72. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 51,43; H 4,29; N 10,00.

5-{(1E)-1-[2-(1-Бензотиофен-2-ил)гидразинилиден]-этил}-4-гидрокси-2H-1,3-тиазин-2,6(3H)-дион (5). Смесь 0,935 г (5 ммоль) 5-ацетил-4-гидрокси-1,3-тиазин-2,6-диона, 0,82 г (5 ммоль) 1-бензотиофен-2-илгидразина в 40 мл этанола кипятили в присутствии каталитического количества ледяной уксусной кислоты в течение 7 ч, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ледяной уксусной кислоты. Выход: 1,48 г (89 %), кристаллы светло-желтого цвета, $T_{пл}$ 316 – 317 °С (с разложением). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3100 – 3490 (NH, OH), 1710, 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 1645 ($\text{C}=\text{N}$), 1610, 1565 ($\text{C}-\text{C}_{аром.}$). ^1H ЯМР-спектр, δ , м.д.: 1,95 с (3H, CH_3), 6,50 с (1H_{тиофена}), 7,25 – 7,29 м (2H_{аром.}), 7,50 д (2H_{аром.}, J 7,2 Гц), 9,18 уш. с (NH), 11,52 с (1H, N_3H), 12,57 с (1H, OH). Найдено, %: C 50,28; H 3,26; N 12,43. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: C 50,45; H 3,30; N 12,61.

2-[2-Оксо-2-(2-оксо-2H-хромен-3-ил)этилиден]-1H-инден-1,3(2H)-дион (6). К 5 г полифосфорной кислоты добавляли 0,534 г (3 ммоль) нингидрина и 0,564 г (3 ммоль) 3-ацетилкумарина, полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С, переносили в воду со льдом, кислоту, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из смеси хлороформ — петролейный эфир, 1:1. Выход: 0,91 г (92 %), кристаллы желтого цвета, $T_{пл}$ 217 – 218 °С. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1675 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1585, 1565 ($\text{C}-\text{C}_{аром.}$). ^1H ЯМР-спектр, δ , м.д.: 7,29 – 7,32 м (4H_{аром.}), 7,48 – 7,58 м (4H_{аром.}), 7,71 с (1H, $=\text{CH}$), 8,47 с (1H_{кумарина}). Найдено, %: C 72,59; H 2,86. $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 72,73; H 3,03.

Метил {4-[(1, 3-диоксо-1,3-дигидро-2H-инден-2-илиден)ацетил]фенил}карбамат (7) получали аналогично соединению 6 взаимодействием 0,534 г (3 ммоль) нингидрина и 0,579 г (3 ммоль) метил N-(4-ацетилфенил)карбамата. Выход: 0,94 г (93 %), кристаллы оранжево-желтого цвета, $T_{пл}$ 150 – 152 °С (из смеси хлороформ — петролейный эфир, 1:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH), 1710, 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1615, 1590, 1575 ($\text{C}-\text{C}_{аром.}$). ^1H ЯМР-спектр, δ , м.д.: 3,70 с (3H, NHCO_2Me), 7,51 – 7,54 м (3H_{аром.}), 7,78 – 7,83 м (4H_{аром.}), 8,24 – 8,27 д (2H_{аром.}, J 8,6 Гц), 9,58 уш. с (1H, NHCO_2Me). Найдено, %: C 67,80; H 3,55; N 4,01. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 68,06; H 3,88; N 4,18.

Экспериментальная биологическая часть

Осуществлен микробиологический скрининг следующих соединений: иминов **1** – **5**, халконов **6**, **7**, производных бензофурана **8** и 2,2-дизамещенного индена **9**, **10**, бензодиазопина **11**. Отбор проводили в отношении представителей условно-патогенной микрофлоры: *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из нейротрофических язв больных лепрой (ФГБУ “НИИ по изучению лепры” Минздрава РФ, г. Астрахань) и идентифицированных с помощью программно-аппаратного комплекса BIOMIC V3 (Giles Scientific, США).

Для скрининга изучаемых соединений, предварительное растворенных в димексиде, применяли метод серийных разведений [27] в концентрациях от 128 до 0,25 мкг/мл. В качестве препарата сравнения использовали цефтриаксон (ЗАО “Рафарма”, Россия) в концентрации, идентичной концентрациям исследуемых соединений. Соединения вносили в пробирки с жидкой питательной средой (мясопептонный бульон), затем в каждую пробирку помещали бактериальную суспензию (0,1 мл) определенной плотности, соответствующую стандарту мутности 0,5 по McFarland [28]. После инкубации соединений в термостате при температуре 37 ± 1 °С в течение 24 ч с бактериальной суспензией визуально оценивали наличие или отсутствие роста культуры. Затем отбирали культуры для посева на плотную питательную среду (мясопептонный агар) [29]. Через сутки инкубации проводили подсчет выросших колоний на аппарате BIOMIC V3 (Giles Scientific, США). Определяли концентрацию соединений, при которой подавлялся рост колониеобразующих единиц в сравнении с контролем на 50 % — минимальная ингибирующая концентрация (МИК) и на 100 % — минимальная бактерицидная концентрация (МБК).

В качестве контроля использовали посевы с растворителем (димексид в эквиволямах), посевы без добавления в среду веществ (положительный контроль), контроль на стерильность среды (среда без посевов и соединений).

Результаты были обработаны статистически с применением *t*-критерия Стьюдента [30]. Статистически значимыми считали результаты при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В эксперименте *in vitro* изучена антибактериальная активность синтезированных соединений **1** – **11**. При анализе результатов антибактериальной активности изучаемых соединений в отношении действия на рост культуры *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 1) установлено, что наиболее выраженной противомикробной активностью об-

ладают соединения иминов **3–5**, а также производное нингидрина **9**. МИК этих соединений достоверно не отличается от МИК препарата сравнения — цефтриаксона. Кроме того, соединения **5, 9** обладают бактерицидной активностью, хотя МБК соединения **9** достоверно выше МБК антибиотика сравнения.

Таким образом, наиболее выраженное подавляющее действие на рост культуры *Pseudomonas aeruginosa* оказали соединения **3–5, 9**.

Антибактериальная активность в отношении *Staphylococcus aureus* (табл. 2) была обнаружена у большего числа соединений по сравнению с их влиянием на рост культуры *Pseudomonas aeruginosa*. Помимо соединений **3–5, 9** антимикробной активностью обладают производное халкона **6** и производное бензофурана **8**. МИК данных соединений статистически достоверно не отличаются от МИК антибиотика сравнения. При использованных концентрациях бактерицидная активность определялась только у соединения **5**, МБК которого сопоставима с МБК цефтриаксона.

Исследование механизма действия соединений не входило в задачи данной работы, однако, учитывая литературные данные, полифункциональные органические соединения могут иметь несколько механизмов действия. Полагают, что антимикробное действие халконов обусловлено подобием их электронной структуры *n*-аминобензойной кислоте (ПАБК). Халконы, вероятно, также являются антиметаболитом ПАБК и нарушают синтез дигидрофолиевой кислоты. Наличие сопряженного енкарбонильного фрагмента в халконах благоприятствует взаимодействию с нуклеофильными группами, например, тиольной группой белка, что также способствует проявлению их антимикробной активности, которая может существенно изменяться в зависимости от электронной природы заместителей и их положения в бензольных кольцах [31, 32].

Молекулярная основа активности триазенов в отношении *S. aureus* остается неясной но, по-видимому, существует более одного механизма их действия. Вероятно, под

действием триазенов происходит изменение метаболизма фосфолипидов и, следовательно, характеристик клеточной мембраны стафилококка [33]. Кроме того, было обнаружено, что производные триазенов очень эффективны против других грамположительных бактерий, таких как *S. pneumoniae*, *B. subtilis*, устойчивых к ванкомицину *E. faecalis* и *M. smegmatis* [34].

С помощью метода молекулярного докинга показано, что высокая ингибирующая активность производных оснований Шиффа в отношении *S. aureus* может быть связана с дезактивацией дигидрофолатредуктазы [35, 36].

Заключение

Анализ полученных результатов показал, что антибактериальной активностью обладают синтезированные соединения, относящиеся к производным халкона (**6**), бензофурана (**8**), иминов (**3–5**), индена (**9**) в отношении культуры *Staphylococcus aureus*. Кроме того, имины **3, 4** и инден **9** обладают выраженным подавляющим действием и в отношении культуры *Pseudomonas aeruginosa*, причем соединение индена **9** оказывает также выраженное бактерицидное действие на рост данной культуры. Бактерицидное действие на рост обеих культур оказывает имин под лабораторным шифром **5**.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что из новых синтезированных производных наибольшей антимикробной активностью на рост культур *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* оказывают соединения **3–6, 8, 9**.

Работа выполнялась в рамках государственного задания № 056-00113-21-00 “Разработка методов диагностики и лечения лепрозной инфекции на основе принципов персонифицированной медицины”.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. U. Qazi, A. Naz, A. Hameed, et al., *Bioorg. Chem.*, **115**, 105209 (2021).

Таблица 1
Противомикробная активность (МИК и МБК) соединений в отношении *Pseudomonas aeruginosa*

№ соединения	Антибактериальная активность	
	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
1	32,0 ± 11,31*	—
2	64,0 ± 0***	—
3	2,69 ± 1,81	—
4	0,25 ± 0,05	—
5	0,63 ± 0,26	24,0 ± 4,62***
6	12,0 ± 2,31***	—
7	72,0 ± 20,13***	—
8	22,0 ± 6,0**	—
9	—	2,3 ± 0,58
10	16,0 ± 0***	—
11	32,0 ± 11,31*	—
Цефтриаксон	0,12 ± 0,06	0,88 ± 0,13

Примечание: *p* — критерий достоверности различий по отношению к цефтриаксону: * — < 0,05; ** — < 0,01; *** — < 0,001.

Таблица 2
Противомикробная активность (МИК и МБК) соединений в отношении *Staphylococcus aureus*

№ соединения	Антибактериальная активность	
	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
1	40,0 ± 13,8*	—
2	16,0 ± 0***	—
3	0,56 ± 0,16	—
4	3,0 ± 1,68	—
5	—	3,38 ± 0,58
6	2,31 ± 0,99	—
7	8,0 ± 2,83*	—
8	3,5 ± 1,66	—
9	1,38 ± 0,38	—
10	8,0 ± 0***	—
11	18,0 ± 5,03**	—
Цефтриаксон	0,32 ± 0,06	1,81 ± 0,44

Примечание: *p* — критерий достоверности различий по отношению к цефтриаксону: * — < 0,05; ** — < 0,01; *** — < 0,001.

2. H. Beraldo, D. Gambino, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **4**(1), 31 – 39 (2004).
3. F. S. Arshia, M. Shaikh, K. M. Khan, et al., *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1897045 (2021).
4. B. Z. Kurt, I. Gazioglu, N. O. Kandas, et al., *ChemistrySelect.*, **3**, 3978 – 3983 (2018).
5. I. Yanovsky, E. Finkin-Groner, A. Zaikin, et al., *J. Med. Chem.*, **55**(23), 10700 – 10715 (2012).
6. S. Bedum, A. Bedum, D. Sujatha, et al., *Saudi J. Med. Pharm. Sci.*, **1** – **2**, 326 – 338 (2016).
7. M. B. Alshamarri, A. H. Mohamed, A. A. Aly, et al., *J. Sulfur Chem.*, **42**(3), 346 – 357 (2021).
8. O. A. Ramos Rodriguez, N. E. Magana Vergara, J. P. Mojica Sanchez, et al., *J. Mol. Struct.*, **1199**, 127036 (2020).
9. R. Kharb, S. Birla, A. K. Sharma, *Int. J. Pharm. Phytopharmacol. Res.*, **3**(6), 451 – 459 (2014).
10. H. A. El-Obeid, E. I. Elnima, A. A. Al-Badr, *Pharm. Res.*, **2**, 42 – 43 (1985).
11. E. Loğoğlu, M. Yilmaz, H. Katircioğlu, et al., *Med. Chem. Res.*, **19**, 490 – 497 (2010).
12. B. R. Nathani, K. S. Pandya, M. M. Jeni, et al., *Der Pharma Chemica*, **3**(4), 367 – 372 (2011).
13. G. Šekularac, J. B. Nikolic, P. Petrović, et al., *J. Serb. Chem. Soc.*, **79**(11), 1347 – 1354 (2014).
14. A. Patel, S. Bari, G. Talele, et al., *Iran. J. Pharm. Res.*, **4**, 249 – 254 (2006).
15. K. S. Ashoka, G. P. Mamatha, H. M. Santhosh, *Anal. Bioanal. Electrochem.*, **12**(3), 415 – 424 (2020).
16. Y. N. Mabkhot, N. A. Kaal, S. Alterary, et al., *Chem. Central J.*, **11**(75), 1 – 11 (2017).
17. Y. N. Mabkhot, N. A. Kaal, S. Alterary, et al., *J. Heterocycl. Chem.*, **56**(10), 2845 – 2953 (2019).
18. M. G. Raza, H. Rokiah, H. M. Sayed, et al., *Lett. Drug Design Discovery*, **9**(8), 767 – 774 (2012).
19. S. Das, A. Dutta, *ChemistrySelect.*, **5**, 11361 – 11377 (2020).
20. K. B. Sahu, M. Banerjee, S. Ghosh, et al., *Med. Chem. Res.*, **22**, 2023 – 2037 (2013).
21. М. Физер, Л. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Т. 6, Мир, Москва (1975).
22. R. F. Jamal, U. Ashiq, S. Yousuf, *Acta. Cryst.*, **E67**, o2576 (2011).
23. A. V. Velikorodov, *Zh. Org. Khim.*, **36**(2), 256 – 262 (2000).
24. A. V. Velikorodov, A. S. Zukhairaeva, A. K. Chabakova, V. B. Kovalev, *Russ. J. Org. Chem.*, **54**(10), 1509 – 1514 (2018).
25. A. V. Velikorodov, N. N. Stepkina, V. P. Osipova, et al., *Russ. J. Org. Chem.*, **57**(4), 575 – 581 (2021).
26. A. V. Velikorodov, A. S. Zukhairaeva, V. P. Osipova, M. A. Polovinkina, *Russ. J. Org. Chem.*, **55**(12), 1884 – 1889 (2019).
27. Ф. Герхард, *Методы общей бактериологии*, Т. 2, Мир, Москва (1983).
28. С. М. Навашин, И. П. Фомина, *Справочник по антибиотикам*, Медицина, Москва (1974).
29. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, Практика, Москва (1999).
30. А. Н. Калюк, *Методы бактериологического исследования в клинической микробиологии. Методические рекомендации*, Москва (1983).
31. S. K. Yazdan, D. V. Sagar, A. B. Shaik, *Org. Med. Chem. Int. J.*, **1**(1), 555553 (2015).
32. Н. Ф. Пермякова, В. В. Сорокин, О. В. Нечаева, Е. И. Тихомирова, *Естественные и технические науки*, **5**, 93 – 96 (2009).
33. A. P. Francisco, E. Mendes, A. R. Santos, et al., *Curr. Pharm. Design*, **25**, 1 – 21 (2019).
34. J. Vajs, C. Proud, A. Brozovic, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **127**, 223 – 234 (2017).
35. V. Srinivasan, T. Khamrang, C. Ponraj, et al., *J. Mol. Struct.*, **1225**, 129153 (2021).
36. J. Ceramella, D. Iacopetta D., A. Catalano, et al., *Antibiotics*, **11**(2), 191 (2022).

Поступила 24.03.22

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTION OF NINHYDRIN, ISATIN, AND 5-ACETYL-4-HYDROXY-1,3-THIAZINE-2,6-DIONE DERIVATIVES AGAINST *Staphylococcus aureus* AND *Pseudomonas aeruginosa* OPPORTUNISTIC MICROFLORA

A. S. Zukhairaeva^{1,2,*}, A. V. Velikorodov^{1,2}, L. V. Saroyants^{2,3}, M. Yu. Yushin³, A. V. Lutsenko^{2,3}, and E. A. Shustova²

¹ Astrakhan State University, Astrakhan, 414056 Russia

² Astrakhan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, 414000 Russia

³ Leprosy Research Institute, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Astrakhan, 414057 Russia

* e-mail: duet.da@list.ru

A series of new derivatives of ninhydrin, isatin, and 4-hydroxy-1,3-thiazine-2,6-dione have been synthesized and their antimicrobial activity against opportunistic microflora of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from neurotrophic ulcers of leprosy patients have been studied. Antibacterial activity against *S. aureus* was observed for the derivatives of chalcone (MIC = 2.31 ± 0.99 and 8.0 ± 2.83 mg/mL), benzofuran (MIC = 3.5 ± 1.66 mg/mL), imines (MIC = 0.56 ± 0.16 and 3.01 ± 1.68 mg/mL), and indene (MIC = 1.38 ± 0.38 mg/mL). Derivatives of imine (MIC = 0.25 ± 0.05 and 0.63 ± 0.26 mg/mL) and indene also exhibited pronounced inhibitory effect on *P. aeruginosa*. Bactericidal effects on the growth of both cultures was observed for 5-((1E)-1-[2-(1-benzothiophen-2-yl)hydrazinylidene]ethyl)-4-hydroxy-2H-1,3-thiazine-2,6(3H)-dione. In addition, the indene derivative with morpholine fragment showed pronounced bactericidal effect (MBC = 2.3 ± 0.58 mg/mL) on the growth of *P. aeruginosa* culture.

Keywords: ninhydrin derivatives; isatin derivatives; 5-acetyl-4-hydroxy-1,3-thiazine-2,6-dione; antimicrobial activity; *Staphylococcus aureus*; *Pseudomonas aeruginosa*.