

Original Article

Antibacterial effects of 30 new heterocyclic derivatives including thiazole, thiazolidine, imidazole, tetrahydropyrimidine, oxazolidine and thiazepine against some pathogenic Gram-positive and Gram-negative bacteria

Hamid Beyzaei^{1*}, Behzad Ghasemi²

¹Department of Chemistry, School of Science, University of Zabol, Zabol, Iran

²Torbat Jam Faculty of Medical Sciences, Torbat Jam, Iran

*Corresponding author; E-mail: hbeyzaei@yahoo.com and hbeyzaei@uoz.ac.ir

Received: 19 May 2016 Accepted: 17 August 2016 First Published online: 29 April 2018
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 June-July; 40(2):24-32

Abstract

Background: The spread of drug-resistant microbial strains has been known as one of the main problems of world health in the last century. In addition, indiscriminate and arbitrary use of antibiotics is resulted to appear the side effects such as gastrointestinal discomfort, nausea, diarrhea and allergy. These factors have encouraged researchers to identify and use the novel antibacterial agents containing more powerful and broad-spectrum inhibitory effects, and fewer side effects. Thiazole, thiazolidine, imidazole, tetrahydropyrimidine, oxazolidine and thiazepine derivatives are the parts of the most important families of heterocyclic compounds that their various biological properties have been reported. In this study, the antibacterial effects of 30 new derivatives of these families have been investigated against the bacteria including *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus thuringiensis*, *Salmonella typhi* and *Shigella flexneri*.

Methods: After preparation of solution of derivatives in DMSO, in order to evaluate their antibacterial effects, inhibition zone diameters were measured *via* a disk diffusion method. Besides, the broth microdilution method was also used to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum bactericidal concentration (MBC). All effects have been compared to the antibiotics gentamicin and penicillin.

Results: Inhibitory effects were observed only in some derivatives. Thiazole derivative 23 as the most effective compound had an inhibitory effect against all tested bacteria. Even though, imidazole derivative 3 had no inhibitory effect against *Salmonella typhi*, its effects against five bacterial strains were obviously identified more as well.

Conclusion: Inhibitory effects of various new heterocyclic derivatives against some standard bacterial strains were proved. In order to use these derivatives as antibiotic, their inhibitory effects should be evaluated on drug-resistant strains of these pathogens in the next step.

Keywords: Antibacterial effects, Heterocyclic derivatives, MIC, MBC

How to cite this article: Beyzaei H, Ghasemi B. [Antibacterial effects of 30 new heterocyclic derivatives including thiazole, thiazolidine, imidazole, tetrahydropyrimidine, oxazolidine and thiazepine against some pathogenic Gram-positive and Gram-negative bacteria]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 June-July;40(2):24-32. Persian.

مقاله پژوهشی

اثر ضد باکتریایی ۳۰ مشتق جدید هتروسیکلی از خانواده‌های تiazول، تiazولیدین، ایمیدازول، تتراهیدروپیریمیدین، اکسازولیدین و تiazپین بر چند باکتری بیماری زای گرم مثبت و گرم منفی

حمید بیضائی^۱، بهزاد قاسمی^۲^۱ گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران^۲ دانشکده علوم پزشکی تربت جام، تربت جام، ایران

* نویسنده مسئول: ایمیل: hbeyzaei@yahoo.com و hbeyzaei@uoz.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۵/۲/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۵/۵/۲۷ انتشار برخط: ۱۳۹۷/۲/۹

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. خرداد و تیر ۱۳۹۷؛ ۴۰(۲): ۲۴-۳۲

چکیده

زمینه: شیوع سویه های میکروبی مقاوم دارویی به یکی از معضلات اساسی بهداشت جهانی در قرن اخیر مبدل شده است. علاوه بر آن مصرف بی رویه و خودسرانه آنتی بیوتیک ها، عوارض جانبی از قبیل ناراحتی های گوارشی، تهوع، اسهال و بروز حساسیت را بدنبال خواهد داشت. این عوامل محققین را به شناسایی و استفاده از ترکیبات ضد باکتریایی جدید دارای اثرات بازدارندگی قویتر، وسعت اثر بیشتر و اثرات جانبی کمتر سوق داده است. مشتقات تiazول، تiazولیدین، ایمیدازول، تتراهیدروپیریمیدین، اکسازولیدین و تiazپین از مهمترین خانواده های ترکیبات هتروسیکلی محسوب می شوند که خواص بیولوژیکی متنوعی از آنها گزارش شده است. در این مطالعه، اثرات ضد باکتریایی ۳۰ مشتق جدید از این خانواده‌ها بر باکتری‌های استافیلوکوکوس اپیدرمیس، استرپتوکوکوس پیورنز، باسیلوس ترینجنسیس، شیگلا فلکسنری و سالمونلا تیفی بررسی شده است.

روش کار: پس از تهیه محلولی از مشتقات در DMSO، به منظور ارزیابی اثرات ضد باکتریایی آنها، قطر هاله مهار رشد باکتری ها از طریق روش انتشار در دیسک اندازه گیری گردید. علاوه بر آن از روش برات میکرورقیق سازی جهت تعیین حداقل غلظت بازدارندگی رشد (minimum inhibitory concentration, MIC) و حداقل غلظت کشندگی (minimum bactericidal concentration, MBC) ترکیبات استفاده گردید. کلیه اثرات با آنتی بیوتیک های جتتامایسین و پنی سیلین مقایسه شده است.

یافته ها: اثرات مهارتی تنها در برخی از مشتقات مشاهده شد. مشتق تiazول ۲۳ به عنوان مؤثرترین ترکیب بر کلیه باکتری های مورد مطالعه دارای اثر مهارتی بود. اثرات بازدارندگی مشتق ایمیدازول ۳ بر پنج نمونه از سویه های باکتریایی بارزتر بود، هر چند که اثرات مهارتی از این مشتق بر سالمونلا تیفی مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: در این پروژه تحقیقاتی، اثرات بازدارندگی مشتقات هتروسیکلی متنوع جدید بر چند سویه باکتریایی استاندارد اثبات گردید، جهت بکار بردن این مشتقات به عنوان آنتی بیوتیک، بایستی اثرات مهارتی آنها بر سویه‌های مقاوم دارویی این عوامل بیماری زا، در گام بعدی بررسی گردد.

کلید واژه ها: فعالیت ضد باکتریایی، مشتقات هتروسیکلی، MIC، MBC

نحوه استناد به این مقاله: بیضائی ح، قاسمی ب. اثر ضد باکتریایی ۳۰ مشتق جدید هتروسیکلی از خانواده‌های تiazول، تiazولیدین، ایمیدازول، تتراهیدروپیریمیدین، اکسازولیدین و تiazپین بر چند باکتری بیماری زای گرم مثبت و گرم منفی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۷؛ ۴۰(۲): ۲۴-۳۲

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

گزارشات متعددی از مشتقات تiazopin در درمان بیماری‌های التهابی مانند شوک آنافیلاکسی و آرتریت، بیماری‌های قلبی و عروقی و فشار خون منشر شده است، همچنین در برخی از این تحقیقات به فعالیت مهاري آنها بر استافیلوکوکوس اورئوس، استرپتوکوکوس پیورنز، سودوموناس آئروجینوزا، اشرشیاکلی، کاندیدا آلبیکانز، آسپرژیلوس نیجر و آسپرژیلوس کلاواتوس اشاره شده است (۱۲).

با توجه به خواص بیولوژیکی متنوع به ویژه فعالیت های ضد باکتریایی مشتقات هتروسیکلی تiazول، تiazولیدین، ایمیدازول، تتراهیدروپیریمیدین، اکسازولیدین و تiazopin، در این مطالعه، اثرات ضد باکتریایی ۳۰ مشتق جدید سنتز شده از این خانواده‌ها بر باکتری‌های استرپتوکوکوس پیورنز، استافیلوکوکوس اپیدرمیس، باسیلوس ترینجنسیس، سالمونلا تیفی و شیگلا فلکسنری بررسی شده است.

روش کار

ساختار شیمیایی کلیه مشتقات سنتز شده با پراش اشعه X تک بلور، 1H NMR، ^{13}C NMR، IR، تجزیه عنصری و طیف سنجی جرم تأیید گردیده است و در شکل ۱ آورده شده است (۱۸-۱۳). سپس محلولی از این مشتقات در حلال DMSO با غلظت اولیه $90.11 \mu g/mL$ تهیه گردید. محلولی از آنتی بیوتیک های پنی سیلین و جتتامایسین نیز در آب دوبار تقطیر با غلظت اولیه $17/6 \mu g/mL$ آماده شد. کلیه آزمایشات برای سه مرتبه تکرار گردید و نتایج به صورت میانگین این سه آزمایش مجزا گزارش شده است.

مشتقات ایمیدازول (۴-۱)

۲- (اکتاهیدرو-۲H-بنزو[d]ایمیدازول-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۱)
 ۲- (۴،۴-دی متیل ایمیدازولیدین-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۲)
 (E-Z)-۲-سیانو-۲- (۴-متیل ایمیدازولیدین-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۳)

۲- (۴-متیل ایمیدازولیدین-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۴)

مشتقات تتراهیدروپیریمیدین (۹-۵)

۲- (۴-تیل تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۵)
 ۲- (۵-هیدروکسی تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۶)

۲- (تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۷)

۲- (۵،۵-دی متیل تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۸)

۲- (تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۹)

۲- (تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۱۰)

۲- (تتراهیدروپیریمیدین-۲-یلیدن)مالونونیتریل (۱۱)

باکتری‌ها به عنوان یکی از اصلی‌ترین عوامل ابتلا به بیماری‌های عفونی مطرح هستند و تجویز آنتی بیوتیک‌ها هنوز هم یکی از مؤثرترین و تقریباً مقرون به صرفه ترین راه‌های مهار آنها بشمار می رود (۱). در سال‌های اخیر، استفاده فراگیر و عموماً غیر ضروری از آنتی‌بیوتیک‌ها موجب ظهور باکتری‌های بیماری‌زای مقاوم دارویی شده است که افزایش هزینه‌های درمان و در برخی از موارد مرگ و میر مبتلایان را نیز در پی داشته است (۲). شیوع گسترده این گونه‌های مقاوم، محققین را بیش از پیش به شناسایی ترکیبات ضد باکتریایی جدید که جایگزین مناسبی برای آنتی‌بیوتیک‌های فعلی باشند، سوق داده است (۳).

در مقالات گذشته، خواص بیولوژیکی متعددی از ترکیبات هتروسیکلی به ویژه مشتقات تiazول، تiazولیدین، ایمیدازول، تتراهیدروپیریمیدین، اکسازولیدین و تiazopin گزارش شده است. خاصیت ضد باکتریایی مشتقات به علت قدرت بازدارندگی بالا و طیف اثر وسیع، بیش از سایرین مورد توجه قرار گرفته است.

اثرات ضد سرطان، ضد حساسیت و ضد التهاب تنها بخشی از خواص درمانی اثبات شده مشتقات تiazول می باشد که در کنار اثر ضد باکتریایی قوی و گسترده برخی از مشتقات این خانواده بر باکتری‌هایی چون استافیلوکوکوس اورئوس، اشرشیاکلی و سودوموناس آئروجینوزا و باسیلوس سوبتیلیس، آنها را در کانون توجه پژوهشگران قرار داده است (۴).

مهار انگل تریپانوزما، سلول‌های سرطانی، قارچ آسپرژیلوس نیجر و باکتری‌های سودوموناس آئروجینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس و استرپتوکوکوس پیورنز تنها بخشی از اثرات متنوع شناخته شده برای مشتقات تiazولیدین است (۵،۶).

تحقیقات، قدرت مشتقات تتراهیدروپیریمیدین را در مهار بسیاری از باکتری‌ها از قبیل کلسیلا پنومونیه و سودوموناس آئروجینوزا نشان داده است. اثبات اثرات ضد آسپرژیلوس و کاندیدا و کاربرد در درمان بیماری آلزایمر، بر اهمیت این خانواده افزوده است (۷).

قدرت مهاري برخی از مشتقات ایمیدازول به عنوان عوامل ضد باکتریایی بر اشرشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس اثبات شده است. همچنین برخی از مشتقات این خانواده در مهار سلول‌های توموری، انگل لیشمانیا، قارچ‌های آسپرژیلوس و فوزاریوم تحت شرایط آزمایشگاهی موفق بوده اند (۸).

خواص ضد التهابی (۹)، ضد ویروس ایدز (۱۰) همراه با اثرات بازدارندگی بر پاتوژن‌های خانواده استرپتوکوک و استافیلوکوک (۱۱)، تنها بخشی از ویژگیهای درمانی فراوان مشتقات اکسازولیدین است.

مشتقات	ساختار	مشتقات	ساختار	مشتقات	ساختار
۱		۱۱		۲۱	
۲		۱۲		۲۲	
۳		۱۳		۲۳	
۴		۱۴		۲۴	
۵		۱۵		۲۵	
۶		۱۶		۲۶	
۷		۱۷		۲۷	
۸		۱۸		۲۸	
۹		۱۹		۲۹	
۱۰		۲۰		۳۰	

شکل ۱. ساختار شیمیایی مشتقات هتروسیکلی

مشتقات اکسازولیدین (۱۶-۱۰)

اتیل ۲-(E)-سیانو(اکسازولیدین-۲-ایلیدن)متیل-۴-متیل

تiazول-۵-کربوکسیلات (۱۰)

(E)-۲-(۴-متیل تiazول-۲-ایل)-۲-(اکسازولیدین-۲-

ایلیدن)استونیتریل (۱۱)

(E)-۲-(۵-استیل-۴-متیل تiazول-۲-ایل)-۲-(اکسازولیدین-۲-

ایلیدن)استونیتریل (۱۲)

(E)-۲-(۴-۴-کلرو فنیل)تiazول-۲-ایل)-۲-(اکسازولیدین-۲-

ایلیدن)استونیتریل (۱۳)

(E)-۲-(۴-۴-برمو فنیل)تiazول-۲-ایل)-۲-(اکسازولیدین-۲-

ایلیدن)استونیتریل (۱۴)

(E)-۲-سیانو-۲-(اکسازولیدین-۲-ایلیدن)اتان تیوآمید (۱۵)

۲-(۳،۱-اکسازولیدین-۲-ایلیدن)مالونونیتریل (۱۶)

مشتقات تiazول (۲۴-۱۷)

اتیل ۲-(E)-سیانو(تiazولیدین-۲-ایلیدن)متیل-۴-متیل تiazول-

۵-کربوکسیلات (۱۷)

(E)-۲-(۵-استیل-۴-متیل تiazول-۲-ایل)-۲-(تiazولیدین-۲-

ایلیدن)استونیتریل (۱۸)

(E)-۲-(۴-متیل تiazول-۲-ایل)-۲-(تiazولیدین-۲-

ایلیدن)استونیتریل (۱۹)

اتیل ۲-(E)-سیانو(تiazولیدین-۲-ایلیدن)متیل [تiazول-۴-

کربوکسیلات (۲۰)

(E)-۲-(۴-فنیل تiazول-۲-ایل)-۲-(تiazولیدین-۲-

ایلیدن)استونیتریل (۲۱)

(E)-۲-(۴-۴-نیترو فنیل)تiazول-۲-ایل)-۲-(تiazولیدین-۲-

ایلیدن)استونیتریل (۲۲)

(E)-۲-(۵،۴-دی هیدرو-۴-اکسوتiazول-۲-ایل)-۲-

(تiazولیدین-۲-ایلیدن)استونیتریل (۲۳)

(E)-۲-(بنزو [d]تiazول-۲-(3H)-ایلیدن)-۲-سیانو اتان تیوآمید

(۲۴)

مشتقات تiazولیدین (۲۶-۲۵)

(E)-۲-سیانو-۲-(تiazولیدین-۲-ایلیدن)اتان تیوآمید (۲۵)

۲-(تiazولیدین-۲-ایلیدن)مالونونیتریل (۲۶)

مشتقات تiazولیدین (۳۰-۲۷)

(VZ,5Z)-۷-(۴-کلرو فنیل ایمینو)-۵-آمینو-۲-۷،۴،۳،۲-تراهیدرو-

۴،۱-تiazولیدین-۶-کربونیتریل (۲۷)

(VZ,5Z)-۷-(۴-برمو فنیل ایمینو)-۵-آمینو-۲-۷،۴،۳،۲-تراهیدرو-

۴،۱-تiazولیدین-۶-کربونیتریل (۲۸)

(VZ,5Z)-۷-(۴،۳،۲-تراهیدرو-۷-فنیل ایمینو)-۴،۱-

تiazولیدین-۶-کربونیتریل (۲۹)

(VZ,5Z)-۷-(۴-نیترو فنیل ایمینو)-۵-آمینو-۲-۷،۴،۳،۲-تراهیدرو-

۴،۱-تiazولیدین-۶-کربونیتریل (۳۰)

باکتری‌های مورد مطالعه شامل سویه های گرم مثبت استافیلوکوکوس اپیدرمیس (PTCC 1435)، باسیلوس ترینجنسیس (PTCC 1494) و استرپتوکوکوس پیورنز (PTCC 1447) و سویه های گرم منفی سالمونلا تیغی (PTCC 1609) و شیگلا فلکسنری (PTCC 1234) از مرکز کلکسیون میکروارگانیسم های صنعتی ایران (PTCC) به صورت لیوفلیزه تهیه شده است. باکتری‌ها جهت رشد اولیه پس از انتقال به محیط کشت نوترینت آگار (HiMedia، هند)، در دمای ۳۷ °C به مدت ۲۴ ساعت انکوبه گردیدند، سپس تحت شرایط استریل توسط دستگاه اسپکتروفتومتر (JENWAY 6405 انگلستان)، غلظت نیم مک فارلند (CFU/mL) $10^4 \times 1/5$ از باکتری‌ها به عنوان منبع ذخیره در محیط مولر-هیتون براث (HiMedia، هند) تهیه گردید.

جهت کشت سطحی باکتری ها، $100 \mu\text{L}$ از سوسپانسیون منبع ذخیره از هر نمونه توسط سواب استریل بر روی پلیت های حاوی محیط مولر-هیتون آگار (HiMedia، هند) به صورت یکنواخت پخش گردید. سپس دیسک های بلانک در فواصل مناسب بر سطح آگار قرار داده شد و $10 \mu\text{L}$ از غلظت اولیه مشتقات و آنتی بیوتیک‌ها (جهت کنترل منفی $10 \mu\text{L}$ از DMSO) روی هر یک از دیسک‌ها ریخته شد. قطر هاله مهار رشد نمونه ها پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ °C توسط کولیس اندازه گیری شد. نتایج نهایی به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است، از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ جهت تجزیه و تحلیل داده ها استفاده گردید.

جهت غلظت بازدارندگی رشد (MIC)، در پلیت های ۹۶ خانه‌ای استریل با استفاده از روش براث میکرورقیق سازی طبق استاندارد CLSI انجام گردید. $100 \mu\text{L}$ از محیط کشت مولر-هیتون براث به همه چاهک های موجود در یک ردیف پلیت افزوده گردید. $100 \mu\text{L}$ از غلظت ابتدایی مشتقات به اولین چاهک هر ردیف افزوده گردید و رقیق سازی سریالی تا خانه هشتم هر ردیف صورت گرفت. $100 \mu\text{L}$ DMSO به عنوان کنترل منفی به یک چاهک در ردیف مجزا اضافه گردید. در خاتمه $10 \mu\text{L}$ از سوسپانسیون باکتریایی منبع ذخیره به کلیه چاهک ها اضافه گردید. فرایند مشابهی برای آنتی بیوتیک ها نیز انجام گرفت. در نهایت غلظت هایی از مشتقات و آنتی بیوتیک ها به ترتیب در گستره $\mu\text{g/mL}$ ۲۴-۴۰۹۶ و ۸-۰/۰۶۳ بدست آمد. در پایان پلیت ها برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ °C در انکوباتور شیکردار با دور ۱۰۰ rpm قرار داده شد. پس از انکوباسیون، کمترین غلظتی که در آن کدورت حاصل از رشد باکتری مشاهده نشد به عنوان MIC تعیین گردید.

اثر مهارى داشتند و اثرات بازدارندگى مشتق ۳ در مقایسه با مشتق ۲۳ بر این باکتری با قطر هاله مهار رشد ۱۲/۶ mm، ۵۱۲ µg/mL و MIC = ۱۰۲۴ µg/mL بیشتر بود. از میان مشتقات ۳، ۱۵، ۲۳، ۲۴ و ۲۸ دارای اثر بازدارندگى بر *استافیلوکوکوس* / *پیدرمیس*، ترکیب ۲۴ با قطر هاله مهار رشد ۱۷/۳ mm، ۵۱۲ µg/mL و MIC = ۱۰۲۴ µg/mL مؤثرتر ظاهر شد. مشتق ۳ با قطر هاله مهار رشد ۲۳/۳ mm، ۱۲۸ µg/mL و MIC = ۲۵۶ µg/mL در مقایسه با ترکیبات ۱، ۲، ۵، ۱۰، ۱۳، ۱۵، ۱۹، ۲۰، ۲۳، ۲۶، ۲۷، ۲۹ و ۳۰ دارای بیشترین اثر مهارى بر *استرپتوکوکوس پیورنز* بود. اثرات مهارى بر *سالمونلا تیغی* تنها از مشتقات ۵، ۲۳، ۲۸ و ۳۰ مشاهده گردید.

برای تعیین حداقل غلظت کشندگى (MBC)، کشت سطحى از تمام چاهک‌هاى فاقد کدورت در آزمایش MIC بر محیط کشت مولر-هیستون آگار صورت پذیرفت و نمونه‌ها پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۷ °C مورد بررسی قرار گرفتند. کمترین غلظتى که باکتری در آن رشد نکرده بود به عنوان MBC گزارش گردید (۲۰، ۱۹).

یافته‌ها

نتایج حاصل از بررسی اثرات ضد باکتریایی مشتقات در غالب قطر هاله مهار رشد، MIC و MBC در جداول ۱ و ۲ ثبت شده است. در میان مشتقات فقط ترکیبات ۳ و ۲۳ بر *باسیلوس تریجنسیس*

جدول ۱: قطر هاله مهار رشد (mm) مشتقات و آنتی بیوتیک‌ها بر باکتری‌ها

شیکلا فلکسنرى	سالمونلا تیغی	باسیلوس تریجنسیس	استرپتوکوکوس پیورنز	استافیلوکوکوس اپیدرمیس	باکتریها ترکیبات
-	-	-	۱۸/۳±۰/۵	-	۱
-	-	-	۱۲/۲±۶/۹	-	۲
۱۹/۴±۲/۳	-	۱۲/۶±۰/۱	۲۳/۴±۴/۲	۱۶/۲±۳/۴	۳
-	-	-	-	-	۴
۱۷/۳±۵/۸	۸/۱±۶/۴	-	۱۰/۲±۶/۷	-	۵
-	-	-	-	-	۶
-	-	-	-	-	۸
-	-	-	-	-	۹
-	-	-	۱۳/۳±۵/۶	-	۱۰
-	-	-	-	-	۱۱
-	-	-	-	-	۱۲
-	-	-	۱۸/۴±۷/۰	-	۱۳
-	-	-	-	-	۱۴
۱۵/۳±۰/۹	-	-	۱۷/۳±۸/۹	۱۴/۲±۲/۶	۱۵
-	-	-	-	-	۱۶
-	-	-	-	-	۱۷
-	-	-	-	-	۱۸
۷/۱±۶/۸	-	-	۱۹/۳±۲/۲	-	۱۹
-	-	-	۱۵/۳±۸/۶	-	۲۰
-	-	-	-	-	۲۱
-	-	-	-	-	۲۲
۱۸/۴±۱/۳	۱۴/۲±۹/۷	۹/۴±۰/۱	۷/۱±۱/۸	۹/۲±۱/۲	۲۳
-	-	-	-	۱۷/۳±۳/۴	۲۴
-	-	-	-	-	۲۵
۱۴/۳±۴/۸	-	-	-	-	۲۶
-	-	-	۹/۲±۳/۶	-	۲۷
-	۱۲/۳±۵/۲	-	-	۱۱/۲±۲/۸	۲۸
-	-	-	۸/۱±۳/۸	-	۲۹
-	۱۵/۳±۱/۷	-	۱۱/۳±۸/۰	-	۳۰
۱۸/۳±۲/۱	۲۰/۶±۰/۲	۱۰/۲±۹/۵	۲۲/۲±۶/۳	۲۳/۲±۵/۰	پنی سیلین
۱۹/۳±۴/۶	۲۴/۲±۰/۱	۲۱/۴±۲/۱	۱۴/۱±۱/۸	۲۷/۳±۲/۱	جتامایسین

- : عدم مشاهده اثر مهارى در بالاترین غلظت

جدول ۲: مقادیر MIC و MBC ($\mu\text{g/mL}$) مشتقات و آنتی بیوتیک ها بر باکتری ها

شیکلا فلکسنری		سالمونلا تیفی		باسیلوس ترینجنسیس		استرپتوکوکوس پیوژنز		استافیلوکوکوس اپیدرمیس		ترکیبات
MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	
-	-	-	-	-	-	۱۰۲۴	۵۱۲	-	-	۱
-	-	-	-	-	-	۲۰۴۸	۱۰۲۴	-	-	۲
۱۰۲۴	۵۱۲	-	-	۱۰۲۴	۵۱۲	۲۵۶	۱۲۸	۱۰۲۴	۱۰۲۴	۳
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۴
۲۰۴۸	۱۰۲۴	۴۰۹۶	۲۰۴۸	-	-	۲۰۴۸	۱۰۲۴	-	-	۵
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۶
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۸
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۹
-	-	-	-	-	-	۲۰۴۸	۱۰۲۴	-	-	۱۰
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۱۱
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۱۲
-	-	-	-	-	-	۵۱۲	۵۱۲	-	-	۱۳
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۱۴
۲۰۴۸	۱۰۲۴	-	-	-	-	۱۰۲۴	۵۱۲	۲۰۴۸	۱۰۲۴	۱۵
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۱۶
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۱۷
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۱۸
۴۰۹۶	۲۰۴۸	-	-	-	-	۱۰۲۴	۵۱۲	-	-	۱۹
-	-	-	-	-	-	۲۰۴۸	۱۰۲۴	-	-	۲۰
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۲۱
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۲۲
۱۰۲۴	۵۱۲	۲۰۴۸	۱۰۲۴	۲۰۴۸	۱۰۲۴	۴۰۹۶	۲۰۴۸	۴۰۹۶	۲۰۴۸	۲۳
-	-	-	-	-	-	-	-	۱۰۲۴	۵۱۲	۲۴
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	۲۵
۲۰۴۸	۱۰۲۴	-	-	-	-	۵۱۲	۲۵۶	-	-	۲۶
-	-	-	-	-	-	۴۰۹۶	۲۰۴۸	-	-	۲۷
-	-	۲۰۴۸	۱۰۲۴	-	-	-	-	۴۰۹۶	۲۰۴۸	۲۸
-	-	-	-	-	-	۲۰۴۸	۲۰۴۸	-	-	۲۹
-	-	۲۰۴۸	۱۰۲۴	-	-	۲۰۴۸	۱۰۲۴	-	-	۳۰
۱۶	۸	۱۶	۴	۱۶	۸	۰/۵	۰/۲۵	۱	۰/۵	پنی سیلین
۸	۲	۰/۰۶۳	۰/۱۲۵	۱	۱	۲	۲	۲	۱	جتتامایسین

- : عدم مشاهده اثر مهاری

بودند، که این امر می تواند ناشی از تنوع خانواده های مشتقات باشد، تحقیقات گذشته نیز این تنوع اثر را نشان داده است. مشتق ایمیدازول ۳ با اثر مهاری که بر چهار گونه از پنج باکتری مورد مطالعه داشت، در مقایسه با سایر هم خانواده هایش مؤثرتر بود، برخی از محققین مکانیسم اثر بازدارندگی این گونه مشتقات را در مهار سنتز لیپید یا مهار آنزیم دی هیدروفولات ردوکتاز (DHFR) می دانند (۲۱)، هرچند تعمیم این نظریه به مشتق حاضر نیازمند انجام آزمایشات تکمیلی می باشد. تحقیقات سال های اخیر، قدرت برخی مشتقات ایمیدازول را بر بسیاری از پاتوژن ها نشان داده است، مانند تحقیقی که از طریق تعیین مقادیر MIC، قدرت مهاری

اثرات بازدارندگی مشتقات ۳ و ۲۳ در مقایسه با ترکیبات ۵ و ۱۵، ۱۹ و ۲۶ بر شیکلا فلکسنری با $\text{MIC} = 512 \mu\text{g/mL}$ و $\text{MBC} = 1024 \mu\text{g/mL}$ بارزتر بود. هیچ گونه اثر بازدارندگی بر سویه های باکتری ها از DMSO به عنوان حلال مشتقات مشاهده نشد. اثرات مهاری آنتی بیوتیک های جتتامایسین و پنی سیلین به عنوان کنترل های مثبت بر همه باکتری های مورد بحث نیز ثبت گردید.

بحث

بررسی اثرات ضد باکتریایی ۳۰ مشتق جدید هتروسیکلی نشان داد که تنها برخی از ترکیبات بر باکتری های مورد آزمایش مؤثر

سارسینا لوتا و قارچ های کاندیدا آلبیکانز، کاندیدا گلابراتا و کاندیدا پاراپسیلوسیس با اندازه گیری قطر هاله مهار رشد و تعیین مقادیر MIC و MBC نشان داده شده است (۲۹).

فعالیت ضد باکتریایی مشتقات تiazول بر پاتوژن‌هایی از قبیل باسیلوس سابتیلیس، استافیلوکوکوس اورئوس، اشرشیاکلی و سودوموناس آئروجینوزا اثبات شده است (۳۰)، اما هنوز محققین نظریه ای برای مکانیسم اثر احتمالی آنها ارائه نکرده‌اند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، اثر ضد باکتریایی برخی از مشتقات هتروسیکلی سنتز شده از خانواده های تiazول، تiazولیدین، ایمیدازول، تتراهیدروپیریمیدین، اکسازولیدین و تiazولین بر سویه های بیماری زای استاندارد استرپتوکوکوس پیوژنز، استافیلوکوکوس اپیدرمیس، باسیلوس ترینجنسیس، سالمونلا تیفی و شیگلا فلکسنری تأیید گردید، بایستی جهت کاربردی کردن این ترکیبات، اثرات بازدارندگیشان بر سویه‌های مقاوم این باکتری‌ها در تحقیقات آتی مورد بررسی قرار گیرد.

قدردانی

نویسندگان مراتب قدردانی و تشکر خود را از جناب آقای دکتر منصور غفاری مقدم ریاست محترم دانشکده علوم دانشگاه زابل به جهت همکاری در تأمین تجهیزات لازم در اجرای این پروژه تحقیقاتی اعلام می دارند. همچنین حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی تحت شماره گرت UOZ-GR-9517-15 از طرف دانشگاه زابل صورت پذیرفته است.

References

- Azim S, Nimmo GR, McLaws ML. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) antibiogram: How inaccurate have our estimates been? *J Glob Antimicrob Resist* 2015; **3**(2): 80-84. doi: 10.1016/j.jgar.2015.02.003
- Otter JA, Mutters NT, Tacconelli E, Gikas A, Holmes AH. Controversies in guidelines for the control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in EU countries. *Clin Microbiol Infect* 2015; **21**(12): 1057-1066. doi: 10.1016/j.cmi.2015.09.021
- Huang J, Liu H, Liu M, Zhang R, Li L, Wang Bin, et al. Synthesis, antimycobacterial and antibacterial activity of 1-[(1R,2S)-2-fluorocyclopropyl] naphthyridone derivatives containing an oxime-functionalized pyrrolidine moiety. *Bioorg Med Chem Lett* 2015; **25**(22): 5058-5063. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.10.027
- Cheng K, Xue JY, Zhu HL. Design, synthesis and antibacterial activity studies of thiazole derivatives as potent ecKAS III inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; **23**(14): 4235-4238. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.05.006
- de B Moreira TL, Barbosa AF, Veiga-Santos P, Henriques C, Henriques-Pons A, Galdino SL, et al. Effect of thiazolidine LPSF SF29 on the growth and morphology of *Trypanosoma cruzi*. *Int J Antimicrob Agents* 2013; **41**(2): 183-187. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.018
- Desai NC, Dodiya AM. Synthesis, characterization and antimicrobial screening of quinoline based quinazolinone-4-thiazolidinone heterocycles. *Arabian J Chem* 2014; **7**(6): 906-913. doi: 10.1016/j.arabj.2011.08.007
- Ghasemi B, Beyzaei H, Majidani H. A comparative study on the antibacterial effects of some newly synthesized thiazole, imidazolidine and tetrahydropyrimidine derivatives against *Bacillus*

آنها را بر استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سوبتیلیس، اشرشیاکلی، سودوموناس آئروجینوزا و سالمونلا تیفی در شرایط آزمایشگاهی نشان دادند (۲۲). مشتق تiazول ۲۳ تنها ترکیب مؤثر بر همه باکتری‌های مورد مطالعه بود، در بخشی از ساختار این مشتق حلقه ۴-تiazولون حضور دارد که اثرات ضد میکروبی آن بر بسیاری از باکتری‌ها اثبات شده است (۲۳). محققین اثر بازدارندگی تiazول‌ها را مهار آنزیم‌های ecKAS III و DNAGyras که به ترتیب در سنتز اسیدهای چرب و همانندسازی ژنوم در باکتری مورد نیاز است، می‌دانند (۲۴). در تحقیقی نیز اثرات مهاری آنها بر باسیلوس سوبتیلیس، استافیلوکوکوس اورئوس، اشرشیاکلی و سودوموناس آئروجینوزا نشان داده شده است (۲۵). مشتقات تتراهیدروپیریمیدین به عنوان مهارکننده کانال کلسیم یا گلیکوپروتئین CD4 در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی و ایدز بکار رفته اند، اما از آنجاییکه اثرات ضد باکتریایی آنها به تازگی مورد توجه قرار گرفته است، مکانیسمی برای اثر احتمالی آنها بر باکتری‌ها ارائه نشده است (۲۶). خواص بازدارندگی آنها بر باکتری‌هایی چون استرپتوکوکوس پیوژنز، استافیلوکوکوس اورئوس، باسیلوس سوبتیلیس، سالمونلا تیفی، اشرشیاکلی و کلبسیلا پنومونیه بررسی شده است (۲۷). در تحقیقی اثر مهاری مشتقات اکسازولیدین بر سویه‌های مقاوم استافیلوکوکوس اورئوس و استافیلوکوکوس اپیدرمیس به متی‌سیلین و استرپتوکوکوس پنومونیه به پنی‌سیلین در شرایط آزمایشگاهی بررسی شده است (۲۸). این ترکیبات به ویژه مشتقات اکسازولیدینون از طریق اختلال در سنتز پروتئین‌ها، مانع از رشد و تکثیر میکروارگانیسم‌ها می‌شوند. قدرت مشتقات تiazولیدین در مهار باکتری‌هایی چون اشرشیاکلی، استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس آئروجینوزا و

- cereus* and *Salmonella typhimurium*. *Pharm Sci* 2016; **22**(1): 54-59. doi: 10.15171/ps.2016.10
8. Ghasemi B, Beyzaei H, Hashemi H. Study of antibacterial effect of novel thiazole, imidazole, and tetrahydropyrimidine derivatives against *Listeria monocytogenes*. *Ann Mil Health Sci Res* 2015; **13**(3): 101-115.
 9. Park SJ, Kang SH, Kang YK, Eom YB, Koh KO, Kim DY, et al. Inhibition of homodimerization of toll-like receptor 4 by 4-oxo-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-but-2-enoic acid ethyl ester. *Int Immunopharmacol* 2011; **11**(1): 19-22. doi: 10.1016/j.intimp.2010.09.020
 10. Wang H, Kowalski MD, Lakdawala AS, Vogt FG, Wu L. An efficient and highly diastereoselective synthesis of GSK1265744, a potent HIV integrase inhibitor. *Org Lett* 2015; **17**(3): 564-567. doi: 10.1021/ol503580t
 11. Gordeev MF, Yuan ZY. New potent antibacterial oxazolidinone (MRX-I) with an improved class safety profile. *J Med Chem* 2014; **57**(11): 4487-4497. doi: 10.1021/jm401931e
 12. Mistry BD, Desai KR, Desai NJ. Synthesis and *in vitro* antimicrobial evaluation of some novel bioactive heterocyclic compounds. *Der Pharma Chem* 2016; **8**(3): 202-209.
 13. Beyzaei H, Aryan R, Gomroki M. Synthesis of novel heterocyclic 2-(2-ylidene) malononitrile derivatives. *Org Chem Indian J* 2015; **11**(1): 10-13.
 14. Beyzaei H, Aryan R, Keshtegar Z. Synthesis of new imidazolidine and tetrahydropyrimidine derivatives. *Adv Chem* 2014; ID: 834641. doi: 10.1155/2014/834641
 15. Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H. Regioselective synthesis of new 2-(*E*)-cyano(oxazolidin-2-ylidene)thiazoles. *Eur J Chem* 2011; **2**(3): 356-358.
 16. Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H, Takjoo R. Regioselective synthesis of new 2-(*E*)-cyano (thiazolidin-2-ylidene) thiazoles. *Molecules* 2009; **14**: 4849-4857.
 17. Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H. Regioselective synthesis of 2[(*E*)-(benzo[*d*]thiazol-2(3*H*)ylidene) (cyano) methyl] thiazoles. *Heterocycl Commun* 2011; **17**(3 & 4): 151-154.
 18. Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H. One-Pot synthesis of functionalized tetrahydro-1, 4-thiazepines. *Synth Commun* 2011; **41**(8): 1181-1185. doi: 10.1002/chin.201141172
 19. Juspin T, Laget M, Terme T, Azas N, Vanelle P. TDAE-assisted synthesis of new imidazo [2,1-*b*] thiazole derivatives as anti-infectious agents. *Eur J Med Chem* 2010; **45** (2): 840-845. doi: h10.1002/chin.201022109
 20. Alizadeh H, Ghiamirad M, Ebrahimiasl S. The study of antibacterial activity of alcoholic extract of *Brassica napus L.* on some of pathogenic bacteria. *Med J Tab Uni Med Sc* 2014; **35**(6): 74-79 (Persian).
 21. Rajkumar R, Kamaraj A, Krishnasamy K. Synthesis, spectral characterization and biological evaluation of novel 1-(2-(4,5-dimethyl-2-phenyl-1*H*-imidazol-1-yl) ethyl) piper zine derivatives. *J Saudi Chem Soc* 2014; **18**(5): 735-743. doi: 10.1016/j.jscs.2014.08.001
 22. Wang SF, Yin Y, Wu X, Qiao F, Sha S, Lv PC, et al. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of coumarin derivatives containing piper zine skeleton as potential antibacterial agents. *Bioorg Med Chem* 2014; **22**(21): 5727-5737. doi: 10.1016/j.bmc.2014.09.048
 23. Gaikwad PL, Gandhi PS, Jagdale DM, Kadam VJ. Synthesis, characterization and *in vitro* antimicrobial evaluation of novel pyrazolothiazol-4(5*H*)-one derivatives. *Indian J Pharm Sci* 2013; **75** (4): 496-500.
 24. Brvar M, Perdih A, Oblak M, Masic LP, Solmajer T. In silico discovery of 2-amino-4-(2, 4-dihydroxyphenyl) thiazoles as novel inhibitors of DNA gyrase B. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; **20**(3): 958-962. doi: 10.1016/j.bmcl.2009.12.060
 25. Vijesh AM, Isloor AM, Prabhu V, Ahmad S, Malladi S. Synthesis, characterization and anti-microbial studies of some novel 2, 4-disubstituted thiazoles. *Eur J Med Chem* 2010; **45**(11): 5460-5464. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.07.048
 26. Babu KR, Kumar YN, Raghavendra A, Phanindra V, Madhava G, Ravi N, et al. Design, Synthesis, In Silico and In Vitro Studies of Substituted 1, 2, 3, 4- Tetra hydro Pyrimidine Phosphorus Derivatives. *Comb Chem High Throughput Screen* 2015; **18**(9): 862-871. doi: 10.2174/1386207318666150525093659
 27. Akhaja TN, Raval JP. Design, synthesis, *in vitro* evaluation of tetrahydropyrimidine-isatin hybrids as potential antibacterial, antifungal and anti-tubercular agents. *Chin Chem Lett* 2012; **23**(4): 446-449. doi: 10.1016/j.ccllet.2012.01.040
 28. Xue T, Ding S, Guo B, Chu W, Wang H, Yang Y. Synthesis and structure-activity relationship studies of novel [6, 6, 5] tricyclic oxazolidinone derivatives as potential antibacterial agents. *Bioorg Med Chem Lett* 2015; **25**(10): 2203-2210. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.03.053
 29. Pânzariu AT, Apotrosoaei M, Vasincu IM, Drăgan M, Constantin S, Buron F, et al. Synthesis and biological evaluation of new 1,3-thiazolidine-4-one derivatives of nitro-L-arginine methyl ester. *Chem Cent J* 2016; **10**(1): 1-14.
 30. Mor S, Pahal P, Narasimhan B. Synthesis, characterization, biological evaluation and QSAR studies of 11-*p*-substituted phenyl-12-phenyl-11a, 12-dihydro-11*H*-indeno[2,1-*c*] [1,5] benzodiazepines as potential antimicrobial agents. *Eur J Med Chem* 2012; **57**: 196-210. doi: 10.1016/j.ejmech.2012.09.003