

تهیه و بررسی اثرات ضد باکتریایی و ضد قارچی مشتقات جدید ایزاتین و ایندول واجد استخلاف هیدانتوئین

دکتر شهره محبی^۱، دکتر مریم حسن^۲، دکتر الهه گرجی^۳

نویسنده‌ی مسئول: گروه شیمی دارویی، دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان shmohebbi@zums.ac.ir

دریافت: ۹۵/۱۰/۵ پذیرش: ۹۵/۱۲/۲۲

چکیده

زمینه و هدف: عفونت‌های باکتریایی مشکل جدی و رو به رشدی در سراسر دنیا محسوب می‌شوند و آنتی‌بیوتیک‌ها نیز رایج‌ترین داروهای مورد استفاده در دنیا هستند. در دهه‌های اخیر، استفاده‌ی نامناسب از این داروها منجر به بروز پدیده‌ی مقاومت ضد میکروبی گردیده است. مروری بر منابع نشان می‌دهد حلقه‌ی ایزاتین و ایندول از قطعانی هستند که در طراحی ترکیبات ضد میکروبی توجه محققان زیادی را به خود جلب نموده‌اند. بنابراین در این مطالعه به منظور ارزیابی ساختمان - فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی، با روش هیبریداسیون مولکولی، ترکیباتی طراحی شدند که هیبریدی از مشتقات ایزاتین و ایندول با حلقه‌ی هیدانتوئین می‌باشند.

روش بررسی: ترکیبات طراحی شده با بازده مناسب تهیه شده و ساختار آن‌ها به کمک طیف سنجی IR, Mass, NMR تایید گردیدند. تعیین اثر ضد باکتریایی و ضد قارچی آن‌ها به ترتیب بر روی سوش‌های استاندارد گرم منفی و گرم مثبت و قارچ آسپرژیلوس نیجر به کمک روش Broth microdilution انجام شد.

یافته‌ها: از میان ترکیبات سنتز شده، مشتق ایندولی ۵ بیشترین اثر را بر روی باکتری سودوموناس آئروژینوزا با حداقل غلظت مهاری ۳۱/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر نشان داد.

نتیجه‌گیری: ترکیبات طراحی شده در مطالعه‌ی حاضر اثرات ضد باکتریایی امید بخشی از خود نشان دادند به ویژه ترکیب شماره ۵ بر روی سویه سودوموناس آئروژینوزا که عامل عفونت‌های فرصت طلب بیمارستانی می‌باشد. از طرفی ترکیبات مورد تست دارای طیف اثر مناسبی بودند، بدین جهت که بر روی هر دو سویه گرم مثبت و گرم منفی اثر ضد باکتریایی نشان دادند.

واژگان کلیدی: هیدانتوئین، فعالیت ضد باکتری، فعالیت ضد قارچی، تهیه

مقدمه

عفونت‌های باکتریایی مشکل رو به رشدی در پزشکی عصر حاضر است. آنتی‌بیوتیک‌ها رایج‌ترین داروهای مورد استفاده در سراسر دنیا و ضروری‌ترین جزء درمان به ویژه در کشورهای در حال توسعه که بیماری‌های عفونی

۱- دکترای تخصصی داروسازی، استادیار گروه شیمی دارویی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

۲- دکترای تخصصی داروسازی، استادیار گروه کنترل غذا و دارو، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

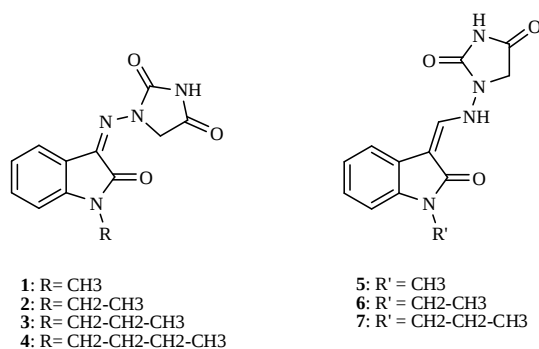
۳- دکترای عمومی داروسازی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان

مرگ و میر زیادی را به خود اختصاص داده، می‌باشند و داروهای مهم و کلیدی در درمان و پیشگیری از بروز عفونت محسوب می‌شوند. اما افزایش شمار شکست‌های بالینی آنها به دنبال ایجاد مقاومت ضد میکروبی قابل انتظار خواهد بود و آینده‌ی مبهمی برای آنها پیش‌رو است. به‌طور کلی به‌نظر می‌رسد تعداد نسبتاً کمی ترکیب ضد باکتری کارآمد در سال‌های آینده وجود داشته باشد. بنابراین تحقیقات بسیار برای تکوین و توسعه‌ی مواد ضد باکتری ضروری به‌نظر می‌رسد (۱). مقاومت به مواد ضد میکروبی به نگرانی عمده‌ای برای سلامت عمومی در سراسر دنیا بدل شده است. در دهه‌های اخیر علی‌رغم ورود مستمر این ترکیبات به بازار، مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها رو به افزایش بوده است. در بیمارستان‌ها ۷۰ درصد باکتری‌ها حداقل به یک آنتی‌بیوتیک مقاوم هستند (۲). یکی از راهکارها در خصوص مقابله با مقاومت باکتریایی تحقیق در زمینه توسعه‌ی آنتی‌بیوتیک‌های جدید می‌باشد. در مقایسه با یک یا دو دهه‌ی گذشته تعداد نسبتاً کمی آنتی‌بیوتیک در حال گذراندن مراحل روانه شدن به بازار دارویی هستند.

در مطالعه‌ی حاضر با توجه به خطرات بسیاری که در رابطه با مقاومت به مواد ضد میکروبی قابل پیش‌بینی می‌باشد و با توجه به اینکه این مساله به ویژه در کشورهای در حال توسعه مانند ایران، گسترده‌تر و خطرناک‌تر است و روند آن مانیتور نمی‌شود، تصمیم گرفته شد تا ترکیبات جدیدی سنتز شود و اثرات ضد میکروبی آنها بر روی برخی از مهم‌ترین پاتوژن‌های گرم مثبت و گرم منفی بررسی گردد. برای طراحی این ترکیبات از دو هسته ایندول و ایزاتین به‌عنوان پایه‌ای برای ترکیبات مورد نظر استفاده شد. انتخاب این دو بر اساس مرور گسترده‌ای بود که گروه تحقیقاتی ما بر روی مطالعات صورت گرفته انجام داده بودند که به چند مورد در ذیل اشاره می‌گردد. در مطالعاتی که به منظور دستیابی به ترکیبات دارای اثر ضدباکتری انجام می‌شوند، مشتقات هتروسیکل از دسته

ترکیبات مورد توجه محققین می‌باشند. ایزاتین‌ها گروه مهمی از ترکیبات هتروسیکل می‌باشند و با توجه به اینکه طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیک به آنها نسبت داده می‌شود، اهمیت ویژه‌ای در شیمی دارویی دارند. از جمله این فعالیت‌ها می‌توان به اثرات ضد باکتریایی آنها اشاره کرد (۳). در مطالعه‌ای باز شیف و مانیش از مشتقات ایزاتین اثر ضد میکروبی قوی و اثر ضد قارچی کمی نشان می‌دهند (۴). همچنین از انواع باز مانیش مشتقات ایزاتین ۳- تیو سمی کاربازون و ایندولین‌های استخلاف شده، فعالیت ضد باکتری مولد سل دیده شده است (۵). از سوی دیگر اثرات ضدباکتری متعددی از مشتقات هیدرازونی ایزاتین گزارش شده است (۶و۷). مشتقات جدید ایزاتین مانند ایزاتین ۳- ایزونیکوتینیل هیدرازون، ایزاتینازین و بازهای مانیش آنها و اسپرو (ایندولین - ۲و۳ - تیدایازولین) - ۲- اون، تهیه گردیده و اثر آنها بر روی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی بررسی شده است (۸). قطعه‌ی هیدانتوئین، قطعه‌ای شناخته شده در بسیاری از ترکیبات نظیر داروهای ضد آریتمی، ضد التهاب، ضد تشنج، ضد فشار خون و ضد باکتری می‌باشد و اطلاعات زیادی از خصوصیات کینتیکی آن در دست است. به‌همین سبب در صورت موثر بودن مشتقات آن می‌توان خصوصیات کینتیکی قابل پیش‌بینی تری در تکوین ترکیبات دارویی مشتق از آن انتظار داشت. از هیدانتوئین‌های دارای استخلاف آروماتیک یا هتروسیکلیک در نیتروژن ایمیدازول مانند مشتق ان - اسیل و ۵- آریلیدن هیدانتوئین و تیوهیدانتوئین اثر ضد میکروبی دیده شده است (۹و۱۰). همچنین نیتروفورانتوئین آنتی‌بیوتیک مهمی با ساختمان هیدانتوئینی می‌باشد که با مکانیسم آسیب به DNA باکتری عمل می‌کند و در درمان و پیشگیری از عفونت ادراری استفاده می‌شود (۱۱). قطعه‌ی دیگری که در سنتز ترکیبات طراحی شده در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت قطعه ایندول بود که وجود شباهت بسیاری که بین این قطعه و ایزاتین موجود است، می‌تواند

ایندول می‌باشند. بر این اساس استخلاف هیدانتوئین به کربن شماره ۳ حلقه ایزاتین و ایندول های ان-آلکیل شده اتصال یافته است با این هدف که هسته‌های جدیدی به عنوان ترکیبات ضد باکتری معرفی گردند و با مطالعات بیشتری که در خصوص این ساختارها انجام خواهد شد، بتوان در ارتباط با رابطه‌ی کیفی ساختار شیمیایی و اثر ضد باکتریایی این ترکیبات توجهات منطقی را ارائه نمود. ترکیبات طراحی شده در این مطالعه در شکل ۱ قابل مشاهده می‌باشد.



شکل ۱: ترکیبات طراحی شده

از آلکیل هالید مورد نظر به صورت قطره قطره اضافه شد و به مدت ۴ ساعت رفلکس شد. در طی این مدت پیشرفت واکنش با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک کنترل گردید. سپس نمونه به داخل بشر انتقال یافت، مقداری آب روی آن ریخته شد و حجمی معادل آن اتر افزوده شد و به کمک دکانتور فاز اتری آن طی سه مرحله جمع آوری گردید. سپس مقداری پودر سدیم سولفات بدون آب برای جذب رطوبت به آن اضافه و با استفاده از کاغذ صافی، صاف شد. محلول به بالن انتقال یافت و به کمک دستگاه روتاری حلال آن خارج گردید. پودر نارنجی رنگ حاصل با هگزان نرمال داغ شسته و خلوص آن توسط کروماتوگرافی تایید گردید. برای تهیه مشتقات حدواسط آلکیل ایندولی روش کلی به این صورت انجام گرفت که در یک بالن یک دهانه ۱۴۵ میلی گرم

جایگزین مناسبی برای ایزاتین باشد. مطالعات گسترده‌ی بیوشیمیایی و فارماکولوژی در خصوص مشتقات ایندول کارایی بسیار بالای آنها علیه گونه‌های مختلف میکروارگانیسم‌ها را تایید می‌کند (۱۲ و ۱۳). بر اساس سابقه‌ای که از مشتقات ایزاتینی، ایندولی و هیدانتوئینی در طراحی ترکیبات ضدباکتری اشاره شد، در مطالعه‌ی حاضر با روش هیبریداسیون مولکولی، ترکیباتی طراحی شدند که تلفیقی از بخش‌های هیدانتوئینی و ایزاتین، و همچنین هیدانتوئین و

روش بررسی

مواد شیمیایی و حلال‌های مورد نیاز همگی از شرکت مرک آلمان تهیه گردیدند. طیف‌های جرمی ترکیبات با دستگاه کروماتوگرافی مایع-طیف سنج جرمی اجیلنت آمریکا، طیف‌های مادون قرمز با استفاده از طیف سنج مادون قرمز بروکر آلمان و طیف‌های تشدید مغناطیسی هسته پروتون با استفاده از دستگاه بروکر با قدرت ۴۰۰ مگاهرتز به دست آمدند. برای تهیه‌ی مشتقات حدواسط آلکیل ایزاتینی روش کلی به این صورت انجام گرفت که در یک بالن دو دهانه ۱۴۷/۱۳ میلی گرم (۱ میلی مول) ایزاتین، ۵ میلی لیتر استونیتریل، ۱۶۵/۸۵ میلی گرم (۱/۲ میلی مول) پتاسیم کربنات و ۳۳/۲ میلی گرم (۰/۲ میلی مول) پتاسیم یدید با یکدیگر مخلوط شده و به مدت ۵ دقیقه استیر شد. سپس ۲ میلی مول

(۱ میلی مول) ایندول-۳-کربالدهید در ۳ میلی لیتر دی متیل سولفوکسید حل شده و ۲۷۶ میلی گرم (۲ میلی مول) پتاسیم کربنات به عنوان باز ضعیف به آن افزوده و به مدت ۵ دقیقه در دمای آزمایشگاه استیر شد. سپس ۱/۵ میلی مول از آلکیل هالید مربوطه قطره قطره اضافه شد و به مدت ۵ ساعت استیر شد. پس از اتمام واکنش ۴۰ میلی لیتر آب به محیط افزوده شد و عمل استخراج با اتر ۳ بار صورت گرفت. فاز اتری به کمک سدیم سولفات انیدر آب گیری و با کاغذ صافی صاف شد. اتر به کمک روتاری خلا خارج شد و مایع باقی مانده به کمک کمترین مقدار اتیل استات و ۱۰ برابر آن هگزان نرمال روی یخ ساییده شد. پودر کرم رنگی با خلوص مناسب حاصل شد. برای تهیه مشتقات نهایی مراحل کار بدین صورت انجام پذیرفت که ۱ میلی مول ایزاتین متیله و ۱۵۱/۵ میلی گرم (۱ میلی مول) ۱-آمینوهیدانتوئین هیدروکلراید، ۱۰ میلی لیتر اتانول ۹۹/۶ درصد و ۳-۴ قطره استیک اسید گلاسیال در یک بالن دو دهانه با هم مخلوط شدند. پس از این که دمای محیط به نقطه جوش اتانول (۷۸ درجه) رسید، واکنش به مدت ۱ ساعت تحت شرایط رفلاکس قرار گرفت. پیشرفت واکنش در فواصل زمانی منظم توسط کروماتوگرافی لایه نازک کنترل شد. پس از اتمام واکنش، حلال مخلوط به کمک قیف بوخنر جدا و پودر زرد روشن حاصل ابتدا با هگزان نرمال داغ شسته سپس در اتانول رکیستالیزه شد. خلوص ماده حاصل توسط کروماتوگرافی لایه نازک تایید گردید و در نهایت ۲۰۰ میلی گرم از مشتق مورد نظر با راندمان ۷۷ درصد به دست آمد. پس از تایید ساختار و خلوص ترکیبات سنتز شده، فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها علیه سوش‌های استاندارد گرم مثبت و گرم منفی و اثر ضد قارچی آنها بر روی *آسپرژیلوس نیچر* با روش میکروتیتر مورد بررسی قرار گرفت. از آنتی بیوتیک آمیکاسین به عنوان استاندارد کنترل برای باکتری‌ها و از آمفوتریسین B به عنوان استاندارد کنترل قارچ‌ها استفاده گردید. جهت تعیین حداقل

غلظت مهارکنندگی ترکیبات سنتز شده (MIC) که به روش Broth Microdilution انجام شد، ابتدا ۱۰۰ میکرولیتر از محیط کشت مولر هینتون برات (مرک-آلمان)، داخل چاهک‌های میکروپلیت ریخته شد. سپس به اولین خانه از هر ردیف، ۱۰۰ میکرولیتر از محلول ماده شیمیایی با غلظت ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر به آن اضافه و مخلوط گردید. در ادامه ۱۰۰ میکرولیتر از خانه‌های ردیف اول به خانه‌های ردیف دوم ریخته و به همین ترتیب تا ردیف ۹ رقیق گردید. خانه‌ی دهم با ۱۰۰ میکرولیتر سوسپانسیون میکروبی به عنوان کنترل مثبت و خانه‌ی یازدهم حاوی ۱۰۰ میکرولیتر مولر هینتون برات به عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد. در این آزمایش ماده شیمیایی سنتزی با حالالی که تاثیر ضد میکروبی نداشت (دی متیل سولفوکسید) رقیق شد. به منظور بررسی اثر حلال دی متیل سولفوکسید (DMSO) بر روی باکتری، به صورت دو تایی برای تمام ترکیبات کنترلی قرار داده شد. در آخر به همه‌ی چاهک‌ها ۱۰۰ میکرولیتر سوسپانسیون میکروبی رقیق شده، ۵۰۰ میکرولیتر سوسپانسیون حل شده در ۲۵ میلی لیتر مولر هینتون برات معادل ۰/۵ مک فارلند اضافه شد. بعد از گذشت ۶ تا ۴۸ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد (بسته به نوع باکتری)، کف پلیت‌ها در زیر نور مشاهده شد و وجود کدورت که نشان دهنده‌ی رشد باکتری‌ها می‌باشد مورد ارزیابی قرار گرفت. از همین روش برای بررسی اثرات ضد قارچی ترکیبات بهره گرفته شد. طبق تعریف، غلظت اولین چاهکی که هیچ کدورتی در آن مشاهده نگردید، معادل حداقل غلظت مهار (MIC) در نظر گرفته شد (۱۴).

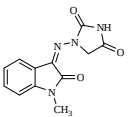
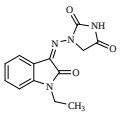
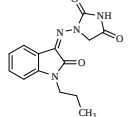
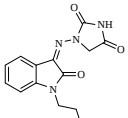
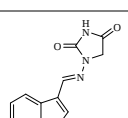
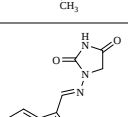
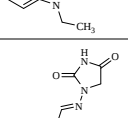
یافته‌ها

ترکیبات طراحی شده به‌طور کلی با بازده مناسب سنتز شدند و ساختار آن‌ها با روش‌های طیف سنجی مادون قرمز (IR)، تشدید مغناطیسی هسته (NMR) و طیف سنج جرمی

آورده شده است. این نتایج به صورت حداقل غلظت مهاری (MIC) و پس از سه بار تکرار گزارش شده است و بدین معناست، ترکیبات نهایی در آن غلظت‌ها از رشد باکتری‌ها و قارچ آسپرژیلوس جلوگیری کرده است.

(MASS) تایید گردید. پس از تایید ساختار و خلوص ترکیبات سنتز شده، فعالیت ضد باکتریایی آن‌ها علیه سوش‌های استاندارد گرم مثبت و گرم منفی و اثرات ضد قارچی با روش میکروتیتزر مورد بررسی واقع شد. نتایج فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی این ترکیبات در جدول ۱

جدول ۱: حداقل غلظت مهاری (میکروگرم بر میلی‌لیتر) ترکیبات طراحی شده بر رشد سویه‌های مختلف باکتریایی و آسپرژیلوس نیجر

شماره ترکیب	ساختار شیمیایی	حداقل غلظت مهاری (میکروگرم بر میلی‌لیتر)							
		آسپرژیلوس نیجر	استافیلوکوک اورئوس	باسیلوس سرئوس	انتروکوک فکالیس	پروتئوس ولگاریس	سالمونلا انتریکا	اشریشیاکالی	سودوموناس آئروژینوزا
۱		۶۲/۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۶۲/۵
۲		۶۲/۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۶۲/۵
۳		۶۲/۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۶۲/۵
۴		۶۲/۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۶۲/۵
۵		۶۲/۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۳۱/۲۵
۶		۶۲/۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۶۲/۵
۷		۶۲/۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۱۲۵	۶۲/۵
آمیکاسین		-	۳۱/۲۵	۳۱/۲۵	۱۵/۶	۱۵/۶	۱۵/۶	۱۵/۶	۱۵/۶
آمفوتریسین بی		-	-	-	-	-	-	-	-

اسامی باکتری‌های استاندارد مورد بررسی در این تحقیق به همراه PTCC (مجموعه سویه‌های باکتری ایرانی) آن‌ها، در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۲: اسامی باکتری‌ها و قارچ‌های استفاده شده

چارت استاندارد	PTCC
انتروکوک فکالیز	۱۳۲۹۴
استافیلوکوک اورئوس	۱۳۳۷
اشریشیا کلای	۱۳۳۰
پروتئوس ولگاریس	۱۳۱۲
باسیلوس سرئوس	۱۰۱۵
سودوموناس آئروژینوزا	۱۳۱۰
سالمونلا انتریکا	۱۷۰۹
آسپرژیلوس نیجر	۵۰۱۲

بحث

در این مطالعه مشتقات جدیدی از هیدانتوئین در اتصال جداگانه با دو هسته ایزاتین و ایندول تهیه گردیدند و اثرات ضد باکتریایی آن‌ها بر روی سویه‌های گرم مثبت و گرم منفی استاندارد مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه‌ی مشابهی که فوجی ساکی و همکارانش در سال ۲۰۱۳ انجام دادند (۱۶)، تعدادی از مشتقات هیدانتوئینی سنتز شده اثر مهارى قابل قبولی بر روی اشریشیا کلای و استاف اورئوس دارا بودند که موثرترین مشتق اثر مهارى ۱۱۳ میکرومولار و ۲۲۶ میکرومولار را به ترتیب بر روی دو سویه گرم منفی و مثبت ذکر شده از خود نشان دادند. در مطالعه‌ی دیگری که پراکاش و همکارانش بر روی مشتقاتی از ایزاتین انجام دادند، به ترکیباتی دست یافتند که بر روی رشد سویه گرم منفی اشریشیا کلای اثر مهارى قابل قبولی (۱۵/۶۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر) داشتند (۱۷). در تحقیق دیگری ترکیب ۱-آمینو هیدانتوئین، قسمتی از ساختار ترکیبات سنتز شده در مطالعه‌ی

حاضر، را به عنوان یک ترکیب موثر در درمان عفونت‌های مجاری ادراری معرفی می‌کند (۱۸). در سال ۲۰۱۱ مطالعه‌ای بر روی مشتقات جدید فنی توئین صورت گرفت و اثر ضد باکتریایی آن‌ها بر روی چندین سویه باکتریایی انجام شد که در بین آن‌ها مشتق دی تیو هیدرازونی بیشترین اثر مهارى را نشان داد (۱۹).

همچنین در میان ترکیباتی که در مطالعه‌ی قبلی گروه تحقیقاتی ما بر روی مشتقات دیگر ایزاتینی انجام شد، ترکیباتی که دارای حلقه هیدانتوئین بودند اثرات ضد باکتریایی مناسبی را به ویژه بر روی سویه‌های منفی از خود نشان دادند (۲۰). در این تحقیق نیز با استفاده از ایده‌ی هیبریداسیون مولکولی و تلفیق دو گروه موثر ایزاتینی و هیدانتوئینی به یکدیگر، ترکیبات سنتز شده و خوشبختانه اثرات خوبی بر روی تمام سویه‌ها از جمله گرم مثبت، گرم منفی و قارچ آسپرژیلوس نیجر بر جا گذاردند و تمام ترکیبات سنتز شده بر روی میکروارگانیسم‌ها موثر بودند، به ویژه بر باکتری بیماری‌زا و مهم سودوموناس آئروژینوزا که عامل عفونت‌های فرصت طلب بیمارستانی است. از میان ترکیبات سنتز شده ترکیب شماره ۵ یعنی مشتق متیله‌ی ایندول بهترین اثر را با حداقل غلظت مهارى ۳۱/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر نشان داد. همین طور بر روی استافیلوکوکوس اورئوس هم اثر بسیار خوبی دیده شد. از سویه‌های گرم منفی مهم دیگر می‌توان به اشریشیا کلای اشاره کرد که ترکیبات بر روی آن به طور نسبی اثر گذاشتند و به اندازه یک چهارم آنتی بیوتیک آمیکاسین موثر بودند. همچنین همه‌ی ترکیبات به اندازه‌ی یک چهارم داروی آمفوتریسین-B بر روی قارچ آسپرژیلوس نیجر موثر بودند. از آن‌جا که مکانیسم‌های متعددی برای عبور داروها از دیواره‌ی باکتری‌ها تاکنون شناسایی شده، و از طرفی ساختارهای طراحی شده در این مطالعه همگی جدید می‌باشند، برای دستیابی به روال منطقی بین ساختمان ترکیبات و میزان اثر آن‌ها، ضروری است ترکیبات بیشتری واجد

نتیجه گیری

نتیجه‌ی کلی اینکه ترکیبات طراحی شده در مطالعه حاضر اثرات ضد باکتریایی امید بخشی از خود نشان دادند به‌ویژه ترکیب شماره ۵ بر روی سویه سودوموناس آئروژینوزا که عامل عفونت‌های فرصت طلب بیمارستانی می‌باشد، از طرفی ترکیبات مورد تست دارای طیف اثر مناسبی می‌باشند، بدین جهت که بر روی هر دو سویه گرم مثبت و گرم منفی اثر ضد باکتریایی نشان دادند. با توجه به ساختار جدید این ترکیبات، مطالعات بیشتری در جهت افزایش قدرت و طیف اثر این ترکیبات مورد نیاز می‌باشد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه مستخرج از پایان نامه مصوب دانشجویی دکترای حرفه ای داروسازی با کد اخلاق zums.rec.1394.49 می‌باشد. بدین سبب نویسندگان مقاله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی زنجان، بابت مساعدت در اجرای این تحقیق تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References

- 1- Zinner SH. Antibiotic use: present and future. *New Microbiol*, 2007; 30: 321-5.
- 2- Bruning L. Emerging infectious diseases: threats to the OR?. Interview by Kimberly Howell. *Today's Surg Nurse*. 1995; 18: 21-3.
- 3- Bhargu B. Search for Biological Active Isatins: A Short Review. *Int J Pharma Sci Drug Res*. 2010; 2: 229-35.
- 4- Ramachandran S. Synthesis and antimicrobial evaluation of some novel schiff and mannich

استخلاف از این سری ساخته شود و مطالعات بیشتری بر روی این ترکیبات جدید صورت گیرد. به‌عنوان مثال از گروه‌های آلیفاتیک بزرگتر برای آلیکله کردن نیتروژن استفاده شود، مثلاً از سیکلوآلکان‌ها با همان تعداد کربن استفاده شود تا تفاوت اثر از نظر ممانعت فضایی مورد بررسی قرار گیرد. از آن‌جا که تمام ترکیبات هیدانتوئینی اثر داشتند، بهتر است بر روی هیدانتوئین استخلاف قرار گیرد تا تاثیر آن بر تغییر میزان MIC مشخص گردد.

همچنین پیشنهاد می‌شود اثر ضد باکتریایی و ضد قارچی ترکیبات حدواسط ساخته شده قبل از اتصال هیدانتوئین، و همین‌طور قسمت هیدانتوئینی دارای استخلاف، هر کدام به تنهایی مورد سنجش قرار بگیرد. در این راستا اثر ضد باکتریایی و ضد قارچی یک حدواسط ایندولی و یک ترکیب حدواسط ایزاتینی به‌تنهایی بررسی شد و نتایج نشان داد به‌اندازه‌ی ترکیب نهایی شان موثر بوده‌اند که نشان می‌دهد هسته‌ی ایزاتین و ایندول قسمت فعال هستند، اما اینکه هیدانتوئین تا چه اندازه موثر بوده است، نیاز به مطالعات جزئی‌تر دارد.

- bases of isatin derivatives. *Int J Res Pharm Chem*. 2011; 1: 289-94.
- 5- Pandeya SN, Smitha S, Jyoti M, Sridhar SK. Biological activities of isatin and its derivatives. *Acta Pharm*. 2005; 55: 27-46.
- 6- Bray M, Pathogenesis and potential antiviral therapy of complications of smallpox vaccination, *Antiviral Res*. 2003; 58:101-14.
- 7- Wang Y, Chan FY, Sun N, et al. Structure-based design, synthesis, and biological evaluation of isatin derivatives as potential

- glycosyltransferase inhibitors, *Chem. Biol. Drug Des.* 2014; 84: 685-96.
- 8- Ali S, Alam M. Potential antimicrobial agents-I: Structural modifications and antimicrobial activity of some isatin derivatives. *Arch Pharm Res.* 1994; 17: 131-3.
- 9- Nagarajan K, Gowrishankar R, Arya V, et al. Nitroimidazoles. Part XXIII. Activity of satranidazole series against anaerobic infections. *Indian J Exp Biol.* 1992; 30: 193-200.
- 10- Zaidi S, Satsangi R, Nasir P, Agarwal R, Tiwari S. New anti-mycobacterial hydantoin. *Die Pharmazie.* 1980; 35: 755.
- 11- Zhanel GG, Hoban DJ, Karlowsky JA. Nitrofurantoin is active against vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 324-6.
- 12- Yuksek D, Algul O, Douml A, et al. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of some benzimidazole and indole derivatives. *African J Microbiol Res.* 2013; 7: 1708-15.
- 13- Kalhor N. Novel *N*-substituted ((1*H*-indol-3-yl) methylene) benzohydrazides and ((1*H*-indol-3-yl) methylene)-2-phenylhydrazines: Synthesis and antiplatelet aggregation activity. *Bull Korean Chem Soc.* 2015; 36: 2632-39.
- 14- O'Niel M, Smith M, Heckelman P. The Merck Index, ed.13th, Merck & Co. Inc, New Jersey. 2001; 1785.
- 15- Moghadami F, Dolatabadi S, Nazem H. Antimicrobial activity of alcohol and aqueous extract of *Lavandula angustifolia* leaves and flowers on *Staphylococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus*. *J Zanzan Univ Med Sci.* 2012; 20: 52-61.
- 16- Fujisaki F. Antibacterial activity of some 5-Dialkylaminomethylhydantoins and related derivatives. *Chem Pharm Bull.* 2013; 61: 1090-93.
- 17- Prakash CR, Raja S. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of some novel 5-substituted Schiff and Mannich base of isatin derivatives. *J Saudi Chem Soc.* 2013; 17: 337-44.
- 18- Bélai I. A versatile method for the synthesis of substituted-1 aminohydantoin derivatives. *Tetrahedron Lett.* 2003; 44: 7475-7.
- 19- Ali OM, El-Sayed WA, Eid SA, Abdelwahed N, Abdel-Rahman A. Antimicrobial activity of new synthesized (oxadiazolyl) methyl(phenytoin derivatives. *Acta poloniae pharmaceutica.* 2011; 69: 657-67.
- 20- Tehrani KHME, Hashemi M, Hassan M, Kobarfard F, Mohebbi S. Synthesis and antibacterial activity of Schiff bases of 5-substituted isatins. *Chin Chem Lett.* 2016; 27: 221-25.

Preparation and Evaluation of Antibacterial and Antifungal Effects of Novel Isatin and Indole Derivatives Bearing a Hydantoin Moiety

Mohebbi S¹, Hassan M², Gorji E³

¹Dept. of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

²Dept. of Food and Drug Control, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran

³Dept. of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan Iran

Corresponding Author: Mohebbi S, Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, IRAN

E-mail: shmohebbi@zums.ac.ir

Received: 25 Dec 2016 **Accepted:** 12 Mar 2017

Background and Objective: Bacterial infections are an important and growing problem across the world. During the last few decades, the inappropriate consumption of antibiotics has led to increased antimicrobial resistance. A survey of literature demonstrates that isatin and indole rings are among the most favorable compounds with a potential for antimicrobial activity. Therefore in this study some novel isatin and indole derivatives coupled with hydantoin moiety were synthesized using a hybridization approach in order to evaluate the relationship between structure and antibacterial/antifungal activity.

Materials and Methods: The derivatives were prepared in good yields and their structures were confirmed using H-NMR, IR, and Mass Spectrometry. The antibacterial/antifungal activity of compounds was evaluated using the Broth Microdilution method on a series of gram positive and gram negative bacterial strains and *Aspergillus niger*.

Results: Among the tested compounds, the indole derivative #5 exhibited the highest activity against *Pseudomonas aeruginosa* with a MIC value of 31.25 µg/mL.

Conclusion: These synthesized derivatives showed effective antibacterial activity mainly against *Pseudomonas aeruginosa*. On the other hand the tested compounds had appropriate spectrum effect ,because they showed antibacterial effect on both positive and negative strains.

Keywords: Hydantoin, Antibacterial, Antifungal, Preparation