

بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات جدید تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین علیه باکتری‌های بیماری‌زای گرم منفی

دکتر حمید بیضائی^۱، دکتر بهزاد قاسمی^۲، وحیدرضا عسکری^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: گسترش سویه‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌ها در باکتری‌های گرم منفی بیمارستانی، تهدیدی جدی برای بیماران، کارکنان بیمارستان‌ها و سلامت عمومی به شمار می‌رود. محققین، شناسایی و استفاده از ترکیبات جدید ضد باکتریایی راه یکی از مؤثرترین راه‌ها برای مقابله با این تهدیدات می‌دانند. مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین از شناخته‌شده‌ترین ترکیبات جدید ضد باکتری هستند. در این مطالعه، اثر ضد باکتریایی ترکیبات پیش‌گفته، بر سه پاتوژن گرم منفی بیمارستانی *Proteus mirabilis*، *Shigella dysenteriae* و *Acinetobacter baumannii* مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: برای بررسی اثر ضد باکتریایی ترکیبات، روش انتشار در چاهک همراه با اندازه‌گیری قطر هاله‌ی مهار رشد به کار گرفته شد. از روش رقیق‌سازی در پلیت ۹۶ خانه، جهت تعیین حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC یا Minimum inhibitory concentration) استفاده گردید.

یافته‌ها: از میان مشتقات ایمیدازولیدین، تتراهیدروپیریمیدین و تiazول، تنها ترکیب تiazول ۴ بر باکتری‌های مورد بررسی اثر مهاری داشت. در آزمایش‌ها، قطر هاله‌ی ۱۶/۴ و ۱۹/۳ میلی‌متر و MIC ۱۲۵ و ۶۲/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، به ترتیب برای اثر مهاری بر باکتری‌های *Proteus mirabilis* و *Shigella dysenteriae* برای این ترکیب ثبت گردید. البته، خود این مشتق بر *Acinetobacter baumannii* هیچ گونه اثری نداشت.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه قدرت مهاری یکی از مشتقات جدید تiazول بر دو باکتری *Shigella dysenteriae* و *Proteus mirabilis* نشان داده شد و می‌توان با انجام آزمایش‌های تکمیلی *In vitro* و *In vivo* و شناخت بیشتر خواص درمانی و سمیت این ترکیب، به استفاده از آن برای مقابله با باکتری‌های بیماری‌زا امیدوار بود.

واژگان کلیدی: اثرات ضد باکتریایی، تiazول، ایمیدازولیدین، تتراهیدروپیریمیدین

ارجاع: بیضائی حمید، قاسمی بهزاد، عسکری وحیدرضا. بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات جدید تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین علیه باکتری‌های بیماری‌زای گرم منفی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۵۳): ۱۶۷۱-۱۶۶۲

مرگ و میر می‌شوند. باکتری‌های گرم منفی از عوامل مهم بروز این عفونت‌ها محسوب می‌شوند (۱). *Proteus mirabilis* یک پاتوژن گرم منفی فرصت طلب از خانواده‌ی Enterobacteriaceae است که به

مقدمه

عفونت‌های بیمارستانی، بیمار را پس از بستری شدن در بیمارستان مبتلا می‌کنند و باعث افزایش هزینه‌ها، طولانی شدن دوره‌ی بستری، مشکلات بهداشتی و

۱- استادیار، گروه شیمی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه زابل، زابل، ایران

۲- دامپزشک، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده‌ی دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

۳- دانشجوی داروسازی، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

ویتامین B_۱ که کوآنزیم مهم آنزیم کربوکسیلاز است، وجود دارد. برخی از مشتقات تiazول به عنوان دارو در درمان سرطان، چربی خون، فشار خون و عفونت ویروس (Human immunodeficiency virus) HIV کاربرد دارند (۶). همچنین، اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و مهاری بر روی انگل‌هایی مانند پشه‌ی آنوفل یا تریپانوزما و قارچ‌هایی چون *Candida albicans*، تحت شرایط آزمایشگاهی از تiazول‌ها مشاهده شده است (۷-۱۱). محققین، قدرت مشتقات تiazول را در مهار پاتوژن‌های باکتریایی چون *Staphylococcus aureus*، *Staphylococcus epidermidis*، *Escherichia coli*، *Pseudomonas fluorescens*، *Streptococcus pyogenes* و *Streptococcus faecalis* در شرایط آزمایشگاهی اثبات کرده‌اند (۱۲).

در سال‌های اخیر، مشتقات ایمیدازولیدین نیز با توانایی که در مهار سلول‌های توموری، انگل *Leishmania*، قارچ‌های *Aspergillus* و *Fusarium* نشان داده‌اند، توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده‌اند (۱۳-۱۵). اثر ضد باکتریایی مشتقات ایمیدازولیدین بر پاتوژن‌هایی چون *Escherichia coli*، *Enterococcus faecalis* و *Staphylococcus aureus* نشان داده شده است (۱۶). تحقیقات جدید، اثر مشتقات تتراهیدروپیریمیدین را در درمان بیماری سل و مهار قارچ‌های *Aspergillus niger* و *Candida albicans* نشان می‌دهد (۱۷). اثر ضد باکتریایی مشتقات تتراهیدروپیریمیدین بر پاتوژن‌هایی مانند *Staphylococcus aureus* در شرایط آزمایشگاهی به اثبات رسیده است (۱۸).

مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین، ترکیبات ضد باکتریایی جدیدی

عنوان یکی از عوامل عفونت‌های بیمارستانی مطرح می‌باشد. این باکتری، فلور طبیعی دستگاه گوارش انسان است و در پوست و مخاط دهان وجود دارد و از طریق تجهیزات پزشکی مانند سوند و دستکش معاینه، انتقال پیدا می‌کند و موجب بروز عفونت در مجاری ادراری و ایجاد سنگ کلیه به خصوص در بیماران با سیستم ایمنی ضعیف می‌گردد (۲).

باکتری گرم منفی *Shigella dysenteriae*، عامل اصلی اسهال خونی باسیلی است. این بیماری، با علایمی از قبیل کرامپ شدید شکمی و عبور دردناک و مکرر حجم‌های کم مدفوع حاوی خون و مخاط همراه است. بیشترین موارد ابتلا را گروه سنی اطفال و به خصوص سنین ۱۰-۱ سال تشکیل می‌دهند. در کشورهای صنعتی، موارد خفیف بیماری شایع‌تر است. در حالی که موارد شدیدتر و کشنده‌تر در کشورهای در حال توسعه دیده می‌شود (۳).

باکتری کوکوباسیل *Acinetobacter baumannii*، گرم منفی و از مهم‌ترین عوامل عفونت‌های بیمارستانی است که از طریق زخم‌های باز، سوندها و مجاری تنفسی وارد بدن می‌شود و عامل بیماری‌های مهمی چون پنومونی، مننژیت، عفونت دستگاه ادراری، اندوکاردیت و عفونت‌های سوختگی می‌باشد (۴).

یکی از عوامل مهم که سلامت انسان را تهدید می‌کند و به یک معضل جهانی تبدیل شده است، مقاومت بسیاری از باکتری‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌های رایج است (۱). برای مقابله با گسترش عفونت‌های مقاوم به درمان در بیمارستان‌ها، می‌توان از ترکیبات جدید مؤثر دارای عوارض کمتر، بهره برد (۵).

هسته‌ی تiazول در بسیاری از ترکیبات بیولوژیکی فعال حضور دارد. به عنوان مثال، حلقه‌ی تiazولیوم در

در حلال DMSO (Dimethyl sulfoxide) با غلظت ۸۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به صورت محلول تهیه شد (شکل ۱).

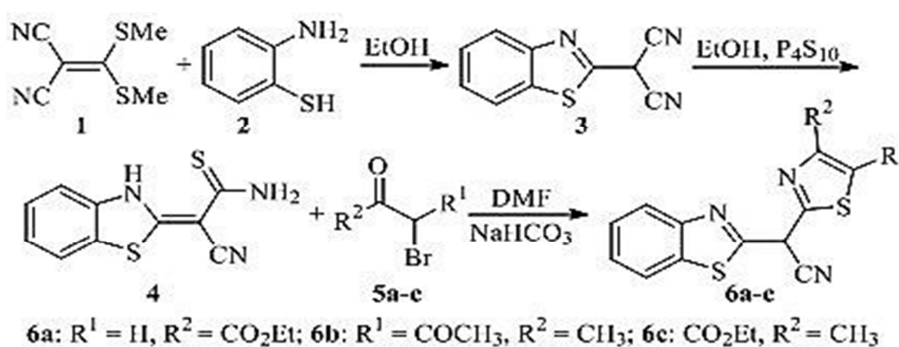
سنتز مشتقات ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین: مشتقات a-g ۸ در یک فرایند تک مرحله‌ای از واکنش [بیس(متیل تیو)متیلن]مالونونیتریل ۱ و دی‌آمینو آلکان‌های Va-g سنتز شد و ساختار شیمیایی آن‌ها توسط داده‌های طیفی $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ ، IR، تجزیه‌ی عنصری و طیف‌سنجی جرم تأیید گردید (۲۰). سپس، این مشتقات در حلال DMSO با غلظت ۸۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر به صورت محلول تهیه شد (شکل ۲).

تهیه‌ی سوسپانسیون باکتریایی: باکتری‌های *Proteus mirabilis* (PTCC 1076) و *Shigella dysenteriae* (PTCC 1188) از مرکز کلکسیون میکروارگانیسم‌های صنعتی ایران (Persian Type Culture Collection) تهیه شد.

هستند که قدرت و گستردگی اثرشان در مهار باکتری‌های بیماری‌زای گوناگون باعث شده است که بررسی اثر ضد باکتریایی این مشتقات پس از سنتزشان در اولویت بررسی‌های محققین قرار گیرد. در این مطالعه، اثر ضد باکتریایی چهار مشتق تiazول، سه مشتق ایمیدازولیدین و چهار مشتق تتراهیدروپیریمیدین که به تازگی ساخته شده‌اند، بر سه پاتوژن گرم منفی بیمارستانی *Shigella dysenteriae*، *Proteus mirabilis* و *Acinetobacter baumannii* بررسی شد.

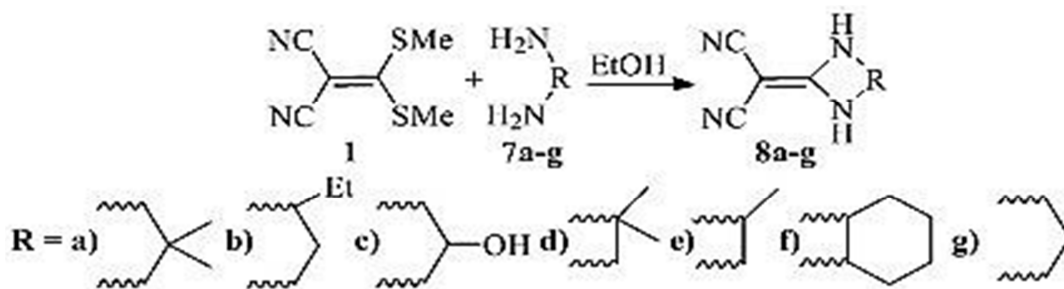
روش‌ها

سنتز مشتقات تiazول: مشتقات تiazول ۴ و a-c ۶ طی یک فرایند سه مرحله‌ای سنتز شد و ساختار شیمیایی آن‌ها با پراش اشعه‌ی X تک بلور، Proton nuclear magnetic resonance ($^1\text{H NMR}$)، Carbon-13 nuclear magnetic resonance ($^{13}\text{C NMR}$)، Infrared (IR)، تجزیه‌ی عنصری و طیف‌سنجی جرم تأیید گردید (۱۹). سپس، این مشتقات



شکل ۱. مراحل سنتز مشتقات تiazول ۴ و 6a-c (۱۹)

۴: (E)-۲-(بنزو[d]تiazول-۲-(۳H)-ایلدین)-۲-سیانو اتان تیوآمید؛ 6a: اتیل ۲-(E)-بنزو[d]تiazول-۲-(۳H)-ایلدین (سیانو) متیل [تiazول-۲-کربوکسیلات؛ 6b: (E)-۲-(۵-استیل-۴-متیل تiazول-۲-ایل)-۲-(بنزو[d]تiazول-۲-(۳H)-ایلدین) استونیتریل؛ 6c: اتیل ۲-(E)-بنزو[d]تiazول-۲-(۳H)-ایلدین (سیانو) متیل [۴-متیل تiazول-۵-کربوکسیلات



شکل ۲. مراحل سنتز مشتقات ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین ۸a-g (۲۰)

۸a: ۲-(۵،۵-دی متیل تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱H)-ایلیدن)مالونونیتریل؛ ۸b: ۲-(۴-اتیل تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱H)-ایلیدن)مالونونیتریل؛

۸c: ۲-(۵-هیدروکسی تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱H)-ایلیدن)مالونونیتریل؛ ۸d: ۲-(۴-دی متیل ایمیدازولیدین-۲-ایلیدن)مالونونیتریل؛

۸e: ۲-(۴-متیل ایمیدازولیدین-۲-ایلیدن)مالونونیتریل؛ ۸f: ۲-(اکتاهیدرو-۲H-بنزو[d]ایمیدازول-۲-ایلیدن)مالونونیتریل؛

۸g: ۲-(تتراهیدروپیریمیدین-۲(۱H)-ایلیدن)مالونونیتریل

جتتامایسین و نالیدیکسیک اسید شرکت سیگما) اضافه گردید؛ پس از مخلوط کردن، ۱۰۰ میکرولیتر از آن برداشته و به چاهک دوم اضافه شد و به همین ترتیب، رقیق سازی در چاهکها انجام شد.

بعد به هر چاهک، ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتریایی اضافه گردید. در خانه‌ی آخر هر ردیف، ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت Muller-Hinton broth، ۱۰۰ میکرولیتر DMSO و ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتریایی به عنوان شاهد منفی اضافه گردید. بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، نتایج خوانده شد. وجود شفافیت در هر خانه، نشان دهنده‌ی عدم رشد باکتری و وجود کدورت در خانه، حاکی از رشد باکتری بود. آخرین خانه‌ای که کدورتی را نشان نداد، به عنوان MIC گزارش گردید (۱۲).

تعیین قطر هاله‌ی عدم رشد: ابتدا در محیط Muller-Hinton agar با سواب آغشته به سوسپانسیون باکتریایی، کشت سطحی باکتری صورت گرفت. سپس با استفاده از سمپلر، ۲۰ میکرولیتر از MIC به دست آمده برای مشتقات و آنتی‌بیوتیک‌ها

سپس، هر باکتری در محیط Muller-Hinton agar برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد کشت داده شد. در نهایت، در شرایط استریل در محیط Muller-Hinton agar و در مرحله‌ی رشد لگاریتمی توسط دستگاه اسپکتروفتومتر با لوله‌ی استاندارد مک‌فارلند شماره‌ی ۰/۵، غلظت نیم مک‌فارلند ($10^8 \times 1/5$ CFU/ml) از هر باکتری به دست آمد که به عنوان منبع ذخیره در نظر گرفته شد (۱۲).

تعیین حداقل غلظت مهارشده (MIC یا Minimum inhibitory concentration): آزمایش MIC در پلیت ۹۶ خانه‌ای استریل و با روش Broth microdilution طبق استاندارد CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) انجام شد. ابتدا، از محیط کشت Muller-Hinton broth (Merck, Germany) ۱۰۰ میکرولیتر به هر چاهک اضافه گردید. سپس به اولین چاهک، ۱۰۰ میکرولیتر از مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین (در گروه‌های شاهد ۱۰۰ میکرولیتر از آنتی‌بیوتیک‌های تراسایکلین،

بر روی *Acinetobacter baumannii* اثر مهارى نداشت. در بررسی آنتی-بیوگرام، بیشترین حساسیت به *Shigella dysenteriae* و *Proteus vulgaris* ترتیب به جنتامایسین و نالیدیکسیک اسید با MIC ۱ و ۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر مربوط می‌شد؛ کمترین حساسیت هم به *Acinetobacter baumannii* به نالیدیکسیک اسید و تراسایکلین با MIC برابر ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر اختصاص داشت (جداول ۱ و ۲).

بحث

نتایج این تحقیق، مقاومت بالای آنتی‌بیوتیکی را در *Acinetobacter baumannii* نشان می‌دهد؛ به طوری که حساسیت کمتر به تراسایکلین و جنتامایسین و همچنین فقدان اثرات ضد باکتریایی مشتقات تiazول، ایمیدازولیدین و تتراهیدروپیریمیدین بر این باکتری مشاهده شد.

روی دیسک‌های بلانک استریل ریخته شد و پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، قطر هاله‌ی مهار رشد با استفاده از کولیس اندازه‌گیری شد (۱۲). نتایج قطر هاله‌ی مهار رشد به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارایه شده است. از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, SPSS Inc., Chicago, IL) جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

مشتقات ایمیدازولیدین، تتراهیدروپیریمیدین و مشتقات ۶a-c تiazول بر باکتری‌های بررسی شده فاقد اثر مهارى بودند و تنها اثر مهارى مشتق تiazول ۴ با قطر هاله‌ی ۱۶/۴ و ۱۹/۳ میلی‌متر و MIC ۱۲۵ و ۶۲/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر به ترتیب بر روی باکتری‌های *Proteus mirabilis* و *Shigella dysenteriae* ثبت گردید. البته، این مشتق نیز

جدول ۱. قطر هاله‌ی مهار رشد (میلی‌متر) مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریمیدین و آنتی‌بیوتیک‌ها

مشتقات/آنتی‌بیوتیک‌ها	<i>Proteus mirabilis</i> PTCC 1076	<i>Shigella dysenteriae</i> PTCC 1188	<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606
۶a	—	—	—
۶b	—	—	—
۶c	—	—	—
۴	۱۶/۴ \pm ۰/۱	۱۹/۳ \pm ۰/۳	—
۸a	—	—	—
۸b	—	—	—
۸c	—	—	—
۸d	—	—	—
۸e	—	—	—
۸f	—	—	—
۸g	—	—	—
جنتامایسین	۱۴/۷ \pm ۰/۱	۲۳/۱ \pm ۰/۴	۱۹/۶ \pm ۰/۳
نالیدیکسیک اسید	۲۲/۶ \pm ۰/۳	۲۴/۳ \pm ۰/۲	۱۳/۸ \pm ۰/۴
تراسایکلین	۱۵/۰ \pm ۰/۴	۱۳/۵ \pm ۰/۳	۱۵/۵ \pm ۰/۱

—: عدم مشاهده‌ی اثر مهارى در بالاترین غلظت

جدول ۲. Minimum inhibitory concentration (MIC) (میکروگرم بر میلی‌لیتر) مشتقات تiazول، ایمیدازول و

تتراهیدروپیریمیدین و آنتی‌بیوتیک‌ها

Acinetobacter baumannii ATCC 19606	Shigella dysenteriae PTCC 1188	Proteus mirabilis PTCC 1076	مشتقات / آنتی‌بیوتیک‌ها
—	—	—	۶a
—	—	—	۶b
—	—	—	۶c
—	۶۲/۵	۱۲۵	۴
—	—	—	۸a
—	—	—	۸b
—	—	—	۸c
—	—	—	۸d
—	—	—	۸e
—	—	—	۸f
—	—	—	۸g
۱۶	۸	۱	جنتامیسین
۳۲	۴	۴	نالیدیکسیک اسید
۳۲	۱۶	۱۶	تتراسایکلین

— عدم مشاهده‌ی اثر مهاری در بالاترین غلظت

وجود عنصر کلر در ساختارشان مربوط باشد (۲۳). از دلایل عدم اثر مشتقات ۸d-f، باید به ترکیب متیل نیترو ایمیدازول اشاره کرد که آزمایش‌ها، قدرت این ترکیب را در مهار باکتری‌های خانواده‌ی Enterobacteriaceae به خصوص *Proteus vulgaris* و *Proteus mirabilis* اثبات کرده است. همچنین، مشاهده شده است که این مشتق، با تولید رادیکال‌های آزاد باعث آسیب و مرگ باکتری می‌شود؛ توانایی که شاید مشتقات ۸d-f از آن بی‌بهره‌اند (۲۴).

در بررسی‌های صورت گرفته بر چهار مشتق تتراهیدروپیریمیدین (۸a-c و ۸g)، اثر مهاری بر باکتری‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. علت را می‌توان در موارد ادامه جستجو کرد. مشخص شده است که باکتری‌های گرم منفی در

مطالعات اخیر در کشورمان مانند بررسی مقاومت دارویی *Acinetobacter baumannii* بیمارستان‌های استان فارس یا سوبیه‌های بیمارستان‌های جدا شده از نمونه‌های *Acinetobacter baumannii* خون در آزمایشگاه بیمارستان شریعتی تهران نیز حاکی از سطح بالایی مقاومت دارویی *Acinetobacter baumannii* به آنتی‌بیوتیک‌هایی چون سیپروفلوکساسین و ایمپنم یا سفتریاکسون و آمیکاسین است (۲۲-۲۱).

سه مشتق ایمیدازولیدین در این بررسی، فاقد اثر مهاری بر باکتری‌های گرم منفی مورد آزمایش بودند؛ این در حالی است که برخی مشتقات ایمیدازولیدین توانایی مهار باکتری‌های گرم منفی چون *Pseudomonas* و *Escherichia coli* را داشته‌اند که احتمال دارد، قدرت مهار باکتریایی آن مشتقات به

تiazول، زیر واحد B این آنزیم را مهار می‌کنند، تلاش‌ها را به سمت ساخت مشتقات جدید تiazول با اثر مهاری بر باکتری‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک‌های کوئینولون سوق داده است (۲۹-۳۰). در سال‌های اخیر، مشتقات زیادی از تiazول‌ها بر روی خانواده‌ی Enterobacteriaceae اثر مهاری داشته‌اند که می‌توان به تحقیق Liaras و همکاران که به بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات تiazول بر باکتری‌های خانواده‌ی Enterobacteriaceae پرداختند، اشاره کرد. نتایج این تحقیق، MIC ۲۲/۹۳-۳۴/۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر را بر باکتری‌های *Escherichia coli* و *Salmonella typhimurium* نشان داد که احتمال دارد اتصالات کلر و فیل به حلقه‌ی تiazول در این مشتقات، دلیل تفاوت اثر مهاری آن‌ها با مشتق ۴ باشد (۳۱).

همچنین، قطر هاله‌ی مهار رشد ۱۷-۲۵ میلی‌لیتر که در تحقیق Bondock و همکاران برای اثر مهاری مشتقات تiazول بر *Proteus vulgaris* و *Klebsiella pneumoniae* اندازه‌گیری شد، می‌تواند ناشی از وجود اتصالات پیرازول و پیریدین در این مشتقات باشد. البته، قطر هاله‌ی مهار رشد این مشتقات، به طور تقریبی مشابه با قطر هاله‌ی مهار رشد مشتق ۴ تحقیق حاضر است (۳۲).

با گسترش روند مقاومت دارویی به خصوص در پاتوژن‌های خانواده‌ی Enterobacteriaceae و اثبات اثر مشتق جدید تiazول در مهار دو باکتری *Shigella dysenteriae* و *Proteus mirabilis* در آزمایشگاه، در گام بعدی جهت کاربردی شدن این مشتق در درمان بیماری‌ها، بررسی سمیت آن در موجودات زنده پیشنهاد می‌شود.

مقایسه با باکتری‌های گرم مثبت از مقاومت بیشتری در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها برخوردار هستند. علت آن، به وجود یک غشای بیرونی مازاد بر غشای داخلی در باکتری‌های گرم منفی مربوط است؛ این غشا، مانع از ورود دارو و آنتی‌بیوتیک‌ها به درون سلول باکتری می‌شود (۲۵). علاوه بر این عامل، مطالعه‌ی ساختار مشتقات تتراهیدروپیریمیدین که دارای اثر مهاری بر باکتری‌های گرم منفی بوده‌اند، نشان می‌دهد که حضور استخلافات و گروه‌های عاملی خاص در ظهور این اثرات مؤثر بوده است و ترکیبات مورد بحث فاقد چنین ویژگی‌هایی هستند (۲۶-۲۷).

نتایج این تحقیق نشان داد که تنها مشتق تiazول ۴ دارای اثر مهاری بر دو باکتری *Proteus mirabilis* و *Shigella dysenteriae* است. بررسی دقیق ساختار مشتق شماره‌ی ۴ نشان می‌دهد که دارای اتصال تیوآمیدی ($\text{NH}_2\text{-C}=\text{S}$) به حلقه‌ی تiazول است؛ در حالی که سه مشتق ۶a-c فاقد این شاخه هستند. تیوآمید، یک جزء فعال و بیولوژیک است که اثرات ضد باکتریایی آن مشخص شده است و بخشی از ساختار داروی پرتیونوآمید می‌باشد. این دارو، بر علیه مایکوباکتریوم مولد سل استفاده می‌گردد (۲۸).

تحقیقات سال‌های اخیر، مکانیسم اثر مشتقات تiazول در مهار باکتری‌ها را از طریق مهار DNA یا آنزیم معرفی کرده‌اند، که مهار دو آنزیم *ecKASIII* یا *FabH* که برای سنتز اسیدهای چرب در هر دو باکتری گرم منفی و گرم مثبت مورد نیاز است و آنزیم *DANgyras* که برای همانندسازی DNA ضروری است، در این مطالعات بررسی شده است. کشف این نکته که آنتی‌بیوتیک‌های خانواده‌ی کوئینولون زیر واحد A آنزیم *DANgyras* و مشتقات

مجموعه‌ی دانشگاه زابل به جهت حمایت از انجام این طرح تحقیقاتی اعلام می‌دارند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از

References

- Mohammadimehr M, Feizabadi MM, Bahadori O, Motshaker Arani M, Khosravi M. Study of prevalence of gram-negative bacteria caused nosocomial infections in ICU in Besat hospital in Tehran and detection of their antibiotic resistance pattern-year 2007. *Iran J Med Microbiol* 2009; 3(3): 47-54 [In Persian].
- Sheykh-Bardsiri H, Shakibaie MR, Amini Kafiabad S. Plasmid pattern of biofilm producing *Proteus mirabilis* and *Proteus vulgaris* among clinical isolates in Kerman University Hospitals during 2011-2012. *J Kerman Univ Med Sci* 2013; 20(2): 146-57. [In Persian].
- Mohammadzadeh AR, Hosseini L, Moghimian M, Ebadi A, Shariatifar N. The study of antimicrobial resistance of shigella strains isolated from diarrheal patients in Gonabad's 22-Bahman hospital, 2005-2006. *Horizon Med Sci* 2008, 14(1): 33-36 2008; 14(1): 33-6. [In Persian].
- Eslami K, Molaabaszadeh H, Hamidi M, Bahman Abadi R. Antibiogram pattern of acinetobacter isolated from clinical samples at Tehran's Araad Hospital (2009-2011). *Iran J Infect Dis Trop Med* 2014; 19(64): 1-5. [In Persian].
- Aggarwal R, Kumar S, Kaushik P, Kaushik D, Gupta GK. Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 2-(5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-4-(coumarin-3-yl)thiazole s. *Eur J Med Chem* 2013; 62: 508-14.
- Bakavoli M, Beyzaie H, Rahimizadeh M, Eshghi H, Takjoo R. Regioselective synthesis of new 2-(E)-cyano(thiazolidin-2-ylidene) thiazoles. *Molecules* 2009; 14(12): 4849-57.
- Jaishree V, Ramdas N, Sachin J, Ramesh B. In vitro antioxidant properties of new thiazole derivatives. *J Saudi Chem Soc* 2012; 16(4): 371-6.
- Helal MH, Salem MA, El-Gaby MS, Aljahdali M. Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem* 2013; 65: 517-26.
- Venugopala KN, Krishnappa M, Nayak SK, Subrahmanya BK, Vaderapura JP, Chalannavar RK, et al. Synthesis and antimosquito properties of 2,6-substituted benzo[d]thiazole and 2,4-substituted benzo[d]thiazole analogues against *Anopheles arabiensis*. *Eur J Med Chem* 2013; 65: 295-303.
- Zelisko N, Atamanyuk D, Vasylenko O, Grellier P, Lesyk R. Synthesis and antitrypanosomal activity of new 6,6,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; 22(23): 7071-4.
- Chimenti F, Bizzarri B, Bolasco A, Secci D, Chimenti P, Granese A, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2,4-disubstituted-1,3-thiazoles as anti-*Candida* spp. agents. *Eur J Med Chem* 2011; 46(1): 378-82.
- Ghasemi B, Najimi M, Ghasemi J. Evaluation of antibacterial effects of benzothiazole derivatives on bacterial food pathogens. *Iran J Med Microbiol* 2015; 9(1): 35-41. [In Persian].
- Brahmayya M, Venkateswararao B, Krishnarao D, Durgarao S, Prasad UV, Damodharam T, et al. Synthesis and fungicidal activity of novel 5-aryl-4-methyl-3yl (imidazolidin-1-yl methyl, 2-ylidene nitro imine) isoxazoles. *J Pharm Res* 2013; 7(6): 516-9.
- Robert JM, Sabourin C, Alvarez N, Robert-Piessard S, Le BG, Le PP. Synthesis and antileishmanial activity of new imidazolidin-2-one derivatives. *Eur J Med Chem* 2003; 38(7-8): 711-8.
- Wittine K, Stipkovic BM, Makuc D, Plavec J, Kraljevic PS, Sedic M, et al. Novel 1,2,4-triazole and imidazole derivatives of L-ascorbic and imino-ascorbic acid: synthesis, anti-HCV and antitumor activity evaluations. *Bioorg Med Chem* 2012; 20(11): 3675-85.
- Salhi L, Samia BA, Yamina B, Yamina B, Sophie P, Bastien C. An efficient conversion of maleimide derivatives to 2-thioxo imidazolidinones. *Organic Communications* 2013; 6(2): 87-94.
- Akhaja TN, Raval JP. Design, synthesis, in vitro evaluation of tetrahydropyrimidineisatin hybrids as potential antibacterial, antifungal and anti-tubercular agents. *Chin Chem Lett* 2012; 23(4): 446-9.
- Sawant RL, Bhatia MS. Synthesis, screening and QSAR studies of 3-benzoyl-2-oxo/thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine analogues as antibacterial agents. *Bull Chem Soc Ethiop*

- 2008; 22(3): 391-402.
19. Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H. Regioselective synthesis of 2-[(E)-(benzo[d]thiazol-2(3H)-ylidene)(cyano)methyl]thiazoles. *Heterocycl Comm* 2011; 17(3-4): 151-4.
 20. Beyzaei H, Aryan R, Gomroki M. Synthesis of novel heterocyclic 2-(2-ylidene) malononitrile derivatives. *Org Chem Indian J* 2015; 11(1): 10-3.
 21. Rasti A, Erfani Y, Yazdanbod H. Prevalence and antibiotic susceptibility of isolated acinetobacters from blood culture in shariati hospital. *Payavard Salamat* 2010; 3(3-4): 70-5. [In Persian].
 22. Jafari S, Najafipour S, Kargar M, Abdollahi A, Mardaneh J, Fasihy Ramandy M, et al. Phenotypical evaluation of multi-drug resistant acinetobacter baumannii. *J Fasa Univ Med Sci* 2013; 2(4): 254-8. [In Persian].
 23. Jamal Abdul Nasser A, Idhayadhulla A, Surendra Kumar R, Selvin J. Synthesis and biological activities of new series of imidazolidin-2,4-dione derivatives. *Asian J Chem* 2010; 22(8): 5853-8.
 24. Shahid HA, Jahangir S, Yousuf S, Hanif M, Sherwani SK. Synthesis, crystal structure, structural characterization and in vitro antimicrobial activities of 1-methyl-4-nitro-1H-imidazole. *Arabian J Chem* 2014. [In Press].
 25. Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(5): a000414.
 26. Elumalai K, Ali MA, Elumalai M, Eluri K, Srinivasan S. Novel isoniazid cyclocondensed 1,2,3,4-tetrahydropyrimidine derivatives for treating infectious disease: a synthesis and in vitro biological evaluation. *Journal of Acute Disease* 2013; 2(4): 316-21.
 27. Mishra MK, Gupta AK, Negi S, Bhatt M. Synthesis of some new oxadiazole with antibacterial activity. *Int J Pharm Sci Res* 2010; 1(3): 172-7.
 28. Bartels H, Bartels R. Simple, rapid and sensitive determination of protonamide in human serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 707(1-2): 338-41.
 29. 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): 958-62.
 30. Lv PC, Wang KR, Yang Y, Mao WJ, Chen J, Xiong J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent FabH inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19(23): 6750-4.
 31. Liaras K, Geronikaki A, Glamoclija J, Ciric A, Sokovic M. Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem* 2011; 19(10): 3135-40.
 32. Bondock S, Naser T, Ammar YA. Synthesis of some new 2-(3-pyridyl)-4,5-disubstituted thiazoles as potent antimicrobial agents. *Eur J Med Chem* 2013; 62: 270-9.

Antibacterial Evaluation of New Thiazole, Imidazolidine and Tetrahydropyrimidine Derivatives against Pathogenic Gram-Negative Bacteria

Hamid Beyzaei PhD¹, Behzad Ghasemi DVM², Vahidreza Askari³

Original Article

Abstract

Background: Spread of antibiotic-resistant strains of nosocomial gram-negative bacteria is a serious threat to patients, hospital personnel and general health. Researchers consider identifying and using of novel antibacterial compounds as one of the most effective solutions to this threat. Thiazole, imidazolidine and tetrahydropyrimidine derivatives are of the most recognized new antibacterial compounds and in this study, their antibacterial effect against three gram-negative nosocomial bacteria, *Proteus mirabilis*, *Shigella dysenteriae* and *Acinetobacter baumannii*, was evaluated.

Methods: For the aim of assessing antibacterial effect, the disk diffusion method and the dilution procedure in 96-well plate were used to determine the diameter of growth inhibition zone and the minimum inhibitory concentration (MIC), respectively.

Findings: None of imidazolidines, tetrahydropyrimidines and thiazoles had any inhibitory effect against tested bacteria; only, the inhibitory effect of thiazole 4 was proven on *Proteus mirabilis* and *Shigella dysenteriae* with halo diameters of 16.4 and 19.3 mm as well as MICs of 125 and 62.5 µg/ml, respectively. Of course, this compound itself had no inhibitory effect on *Acinetobacter baumannii*.

Conclusion: In this study, the inhibitory effect of one of the novel thiazole derivatives was shown on two bacteria, *Proteus mirabilis* and *Shigella dysenteriae*. This compound can be used as bacterial inhibitor if additional in-vitro and in-vivo tests are carried out and its therapeutic effects and toxicity are investigated.

Keywords: Antibacterial effect, Thiazoles, Imidazolidines, Tetrahydropyrimidine

Citation: Beyzaei H, Ghasemi B, Askari V. **Antibacterial Evaluation of New Thiazole, Imidazolidine and Tetrahydropyrimidine Derivatives against Pathogenic Gram-Negative Bacteria.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(353): 1662-71

1- Assistant Professor, Department of Chemistry, School of Science, University of Zabol, Zabol, Iran

2- Veterinarian, Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

3- Student of Pharmacy, Department of Pharmacodynamics and Toxicology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Hamid Beyzaei PhD, Email: hbeyzaei@uoz.ac.ir