

بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات جدید تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین بر علیه پرتئوس ولگاریس در شرایط *in vitro*

نویسندگان:

بهزاد قاسمی^۱، حمید بیضائی^۲، محسن نجمی^۳

۱- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

۲- گروه شیمی، دانشکده علوم، دانشگاه زابل، زابل، ایران

۳- گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol. 13, No.4, Winter 2016

چکیده:

مقدمه: پرتئوس ولگاریس از باکتری‌های بیماری‌زای بیمارستانی محسوب می‌شود که در سال‌های اخیر شیوع مقاومت آنتی‌بیوتیکی در این باکتری موجب تمایل محققین به بررسی ترکیبات ضد باکتریایی جدید روی آن شده است. مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین ترکیبات ضد باکتریایی جدیدی هستند که اثر مهاری آنها بر بسیاری از باکتری‌های بیماری‌زا اثبات شده است. در این تحقیق، اثر ضد باکتریایی ۱۵ مشتق جدید تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین بر روی پرتئوس ولگاریس بررسی می‌شود.

روش کار: در این مطالعه، محلولی از کلیه مشتقات سنتز شده در حلال DMSO تهیه شد، سپس اثر ضد باکتریایی مشتقات توسط روش های انتشار در دیسک و میکرو رقیق سازی بررسی گردید که به ترتیب در اندازه گیری قطر هاله مهار رشد و تعیین حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC) استفاده گردیدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که مشتقات ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین ۹a-g و مشتقات تiazول ۶a-c و ۱۰a و ۱۰c فاقد اثر مهاری بر پرتئوس ولگاریس بودند، فقط اثر مهاری سه مشتق تiazول ۶c، ۹ و ۱۰b به ترتیب با قطر هاله مهار رشد $22/1 \pm 0/2$ ، $10/2 \pm 0/1$ و $4/3 \pm 0/1$ میلی متر و MIC ۱۲۸، ۵۱۲ و ۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی لیتر مشاهده گردید.

نتیجه گیری: اثر ضد باکتریایی برخی از مشتقات جدید تiazول (۹ و ۱۰b) بر روی سویه استاندارد پرتئوس ولگاریس در این مطالعه اثبات شد و بررسی اثرات این ترکیبات بر روی سویه‌های مقاوم دارویی پرتئوس ولگاریس در تحقیقات بعدی جهت کاربردی کردن آن ضروری است.

واژگان کلیدی: ضد باکتریایی، تiazول، ایمیدازول، پرتئوس ولگاریس

Par J Med Sci 2015;13(4):47-55

مقدمه:

می‌کند، عفونت‌های مجاری ادراری و ایجاد سنگ‌های کلیوی به خصوص در بیماران با سیستم ایمنی ضعیف از شایعترین عوارض این پاتوژن است که علاوه بر انسان، حیوانات مانند سگ و گربه را نیز آلوده می‌کند [۲، ۳]. در سال‌های اخیر مقاومت آنتی‌بیوتیکی به سرعت در این باکتری گسترش یافته است که این امر سبب افزایش هزینه‌های درمان، افزایش احتمال مرگ و میر در بیماران مبتلا و تهدید بهداشت عمومی شده است [۴]. محققین یکی از راه‌های اصلی مقابله با این پاتوژن‌های مقاوم به درمان را شناسایی

عفونت‌های بیمارستانی یکی از مشکلات جدی مراکز بهداشتی درمانی در بسیاری از کشورهای در حال توسعه و حتی کشورهای پیشرفته می‌باشد که سبب افزایش مرگ و میر بیماران، افزایش هزینه‌های درمانی و تهدید سلامت عمومی می‌گردد [۱]. پرتئوس ولگاریس یک پاتوژن گرم منفی فرصت طلب از خانواده انتروباکتریاسه است که به عنوان یکی از عوامل عفونت‌های بیمارستانی مطرح می‌باشد، این باکتری فلور طبیعی دستگاه گوارش انسان بوده و در پوست و مخاط دهان کولونیزه شده و از طریق تجهیزات پزشکی مانند سوند و دستکش معاینه انتقال پیدا

* نویسنده مسئول، نشانی: زابل، دانشگاه زابل، دانشکده دامپزشکی، گروه پاتوبیولوژی

پست الکترونیک: behzad.ghasemi99@gmail.com

تلفن تماس: 09306930150

پذیرش: ۱۳۹۴/۱۲/۱۷

اصلاح: ۱۳۹۴/۱۱/۳۰

دریافت: ۱۳۹۴/۶/۱۸

مشتقات تتراهیدروپیریدین بر پاتوژن‌هایی چون انتروکوکوس فکالیس مقاوم به وانکومایسین و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در شرایط آزمایشگاهی به اثبات رسیده است [۲۰]. مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین ترکیبات ضد باکتریایی جدیدی هستند که قدرت و طیف گسترده اثرشان در مهار باکتری‌های بیماری‌زای گوناگون باعث شده است که بررسی ضد باکتریایی این مشتقات بعد از سنتز در اولویت بررسی‌های محققین قرار گیرد. گسترش سویه‌های مقاوم به درمان در پرتئوس ولگاریس به عنوان یک عفونت بیمارستانی ما را بر آن داشت تا در این مطالعه اثر ضد باکتریایی ۸ مشتق تiazول، ۳ مشتق ایمیدازول و ۴ مشتق تتراهیدروپیریدین که همگی به تازگی در کشورمان توسط Beyzaei و همکاران سنتز شده اند و ساختار شیمیایی آنها توسط پراش اشعه X تک بلور، $^1\text{H NMR}$ ، $^{13}\text{C NMR}$ ، IR، تجزیه عنصری و طیف سنجی جرم تأیید گردیده است، را بر روی سویه استاندارد پروتئوس ولگاریس بررسی کنیم [۲۱، ۲۲].

روش کار:

سنتز و تهیه مشتقات:

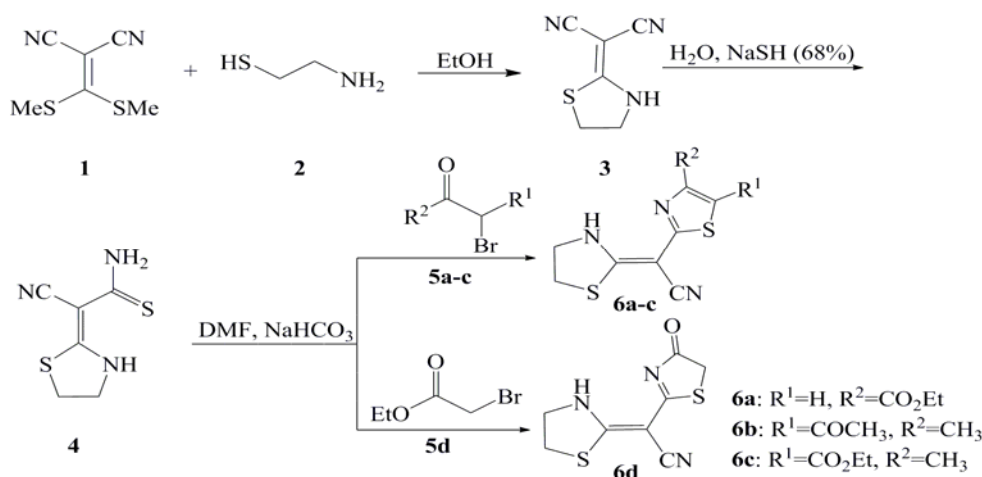
مشتقات ۶a-d طی یک فرایند سه مرحله ای سنتز شده اند، سپس این مشتقات در حلال DMSO با غلظت ۹۰۱۱ میکروگرم بر میلی لیتر به صورت محلول تهیه گردیدند [۶].

و استفاده از ترکیبات ضد باکتریایی جدید مؤثر بر علیه سویه‌های مقاوم این باکتری می‌دانند [۵].

تiazول‌ها نقش مهمی در ترکیبات بیولوژیکی فعال دارند، به عنوان مثال حلقه تiazولیوم در ویتامین B_۱ که کوآنزیم مهم آنزیم کربوکسیلاز است حضور دارد. برخی از مشتقات تiazول به عنوان دارو در درمان سرطان، چربی خون، فشار خون و بیماری ایدز کاربرد دارند [۶]. همچنین اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی، و اثرات مهاری بر انگل‌هایی مانند پشه آنوفل یا تریپانوزما و قارچ‌هایی چون کاندیدا آلبیکنس در شرایط آزمایشگاهی از تiazول‌ها مشاهده شده است [۷-۱۱]. محققین قدرت مشتقات تiazول را در مهار پاتوژن‌های باکتریایی چون استافیلوکوکوس اورئوس، اشرشیاکلی، استافیلوکوکوس اپیدرمیس، استرپتوکوکوس پیوژنز، سودوموناس فلوروسنس و استرپتوکوکوس فکالیس در شرایط آزمایشگاهی اثبات کرده‌اند [۱۲].

در سال‌های اخیر مشتقات ایمیدازول نیز با قابلیت‌هایی که در مهار سلول‌های توموری، انگل لیسمانیا، قارچ‌های اسپریلوس و فوزاریوم نشان دادند، مورد توجه محققین قرار گرفته اند [۱۵-۱۳]. تحقیقات، اثر ضد باکتریایی مشتقات ایمیدازول را بر پاتوژن‌هایی چون انتروکوکوس فکالیس، اشرشیاکلی و استافیلوکوکوس اورئوس نشان داده است [۱۶].

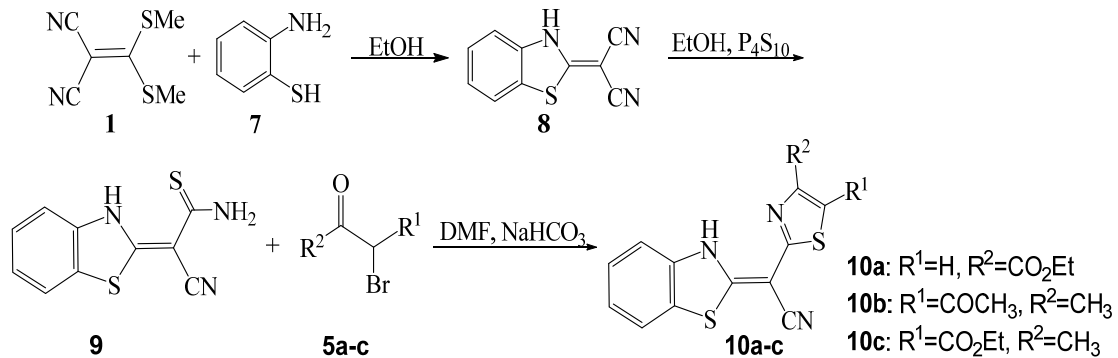
تحقیقات جدید، اثر مشتقات تتراهیدروپیریدین را در درمان بیماری سل، پارکینسون و دیابت و مهار قارچ‌های اسپریلوس نیجر و کاندیدا آلبیکنس نشان می‌دهند [۱۷-۱۹]. اثر ضد باکتریایی



تصویر ۱: مراحل سنتز مشتقات تiazول ۶a-d

- ۶a: اتیل ۲-((E)-سیانو(تiazولیدین-۲-یلیدین)متیل)تiazول-۴-کربوکسیلات
 ۶b: ۲-((E)-۵-استیل-۴-متیل تiazول-۲-یل)تiazولیدین-۲-یلیدین) استونیتریل
 ۶c: اتیل ۲-((E)-سیانو(تiazولیدین-۲-یلیدین)متیل)متیل تiazول-۵-کربوکسیلات
 ۶d: ۲-((E)-۵.۴-دی هیدرو-۴-اکسو تiazول-۲-یل)تiazولیدین-۲-یلیدین) استونیتریل

مشتقات تiazول ۹ و ۱۰a-c طی یک فرایند سه مرحله ای سنتز شده اند، سپس این مشتقات در حلال DMSO با غلظت ۹۰۱۱ میکروگرم بر میلی لیتر به صورت محلول تهیه گردیدند [۲۱].

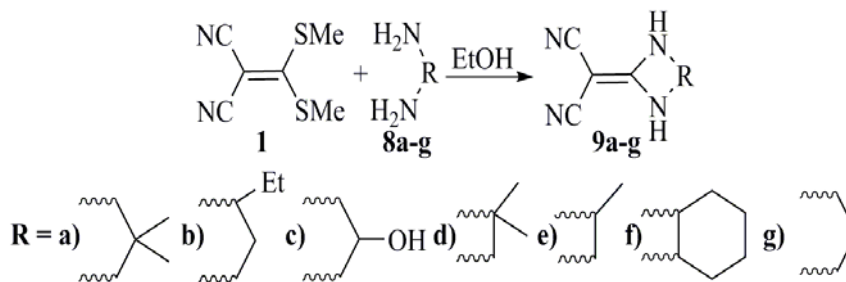


تصویر ۲: مراحل سنتز مشتقات تiazول ۹ و ۱۰a-c

۹: ۲-(E)-بنزو[d]تiazول-۲-(۳H)-ایلیدن-۲-سیانواتان تیوآمید
 ۱۰a: اتیل-۲-(E)-بنزو[d]تiazول-۲-(۳H)-ایلیدن(سیانو)متیل آتiazول-۲-کربوکسیلات
 ۱۰b: ۲-(E)-۲-(۵-استیل-۴-متیل تiazول-۲-ایل)-۲-بنزو[d]تiazول-۲-(۳H)-ایلیدن [استونتریل
 ۱۰c: اتیل-۲-(E)-بنزو[d]تiazول-۲-(۳H)-ایلیدن(سیانو)متیل-۴-متیل تiazول-۵-کربوکسیلات

غلظت ۹۰۱۱ میکروگرم بر میلی لیتر به صورت محلول تهیه گردیدند [۲۲].

مشتقات ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین ۹a-g طی یک فرایند یک مرحله ای سنتز شده اند، سپس این مشتقات در حلال DMSO با



تصویر ۳: مراحل سنتز مشتقات ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین ۹a-g

۹a: ۲-(۵،۵-دی متیل تتراهیدروپیریمیدین-۲-(۱H)-ایلیدن) مالونونتریل
 ۹b: ۲-(۴-اتیل تتراهیدروپیریمیدین-۲-(۱H)-ایلیدن) مالونونتریل
 ۹c: ۲-(۵-هیدروکسی تتراهیدروپیریمیدین-۲-(۱H)-ایلیدن) مالونونتریل
 ۹d: ۲-(۴-۴-دی متیل ایمیدازولیدین-۲-ایلیدن) مالونونتریل
 ۹e: ۲-(۴-متیل ایمیدازولیدین-۲-ایلیدن) مالونونتریل
 ۹f: ۲-(اکتاهیدرو-۲H-بنزو[d]ایمیدازول-۲-ایلیدن) مالونونتریل
 ۹g: ۲-(تتراهیدروپیریمیدین-۲-(۱H)-ایلیدن) مالونونتریل

۱ × ۱۰^۶ از باکتری توسط دستگاه اسپکتروفتومتر به دست آمد که به عنوان منبع ذخیره در نظر گرفته شد [۲۳].

تعیین حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC):

آزمایش MIC در پلیت ۹۶ گوده ای استریل و با استفاده از روش برات میکرو دایلوژن طبق استاندارد CLSI انجام شد. ابتدا از محیط کشت مولر هیتتون برات (مرک آلمان) ۱۰۰ میکرولیتر به هر چاهک اضافه گردید، سپس به اولین چاهک ۱۰۰ میکرولیتر

تهیه سوسپانسیون باکتریایی:

جهت بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات ذکر شده، سویه استاندارد پروتئوس و لگاریس (PTCC ۱۰۷۹) از مرکز کلکسیون باکتری های سازمان پژوهش های علمی و صنعتی ایران (IROST) تهیه شد. سپس باکتری در محیط مولر هیتتون آگار برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد کشت داده شد. در نهایت تحت شرایط استریل در محیط مولر هیتتون برات، غلظت CFU/ml

تجزیه و تحلیل داده‌ها:

آزمون تعیین مقادیر MIC و قطر هاله مهار رشد در مورد هر مشتق و آنتی بیوتیک سه مرتبه تکرار گردید. مقادیر میانگین و انحراف معیار داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ تعیین گردیدند.

یافته‌ها:

بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات جدید تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین بر روی پرتئوس ولگاریس نشان داد که مشتقات ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین ۹a-g و مشتقات تiazول ۶a-c، ۱۰a و ۱۰c فاقد اثر مهارری بر این باکتری بودند. فقط اثر مهارری سه مشتق تiazول ۶d، ۹ و ۱۰b به ترتیب با قطر هاله مهار رشد 2 ± 0.22 ، 1 ± 0.2 و 1 ± 0.43 میلی متر و MIC ۱۲۸، ۵۱۲ و ۱۰۲۴ میکروگرم بر میلی لیتر بر این باکتری مشاهده گردید. همان گونه که از بررسی داده ها در جداول ۱ و ۲ و همچنین نمودارهای ۱ و ۲ مشخص است، مشتق تiazول ۶d در مقایسه با سایر مشتقات آزمایش شده، دارای بیشترین اثر مهارری بر این پاتوژن است. قطر هاله مهار رشد این مشتق حتی در مقایسه با آنتی بیوتیک های جنتامایسین و تتراسایکلین بیشتر است، هرچندکه این مزیت در آزمایش تعیین مقدار MIC تکرار نشده است و مقدار MIC آن بالاتر از مقدار مربوط به آنتی بیوتیک ها است. داده ها همچنین اثر مهارری بالاتر جنتامایسین در مقایسه با تتراسایکلین را در هر دو آزمون نشان می دهد.

از مشتقات تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین (در گروه‌های کنترل ۱۰۰ میکرولیتر از آنتی بیوتیک‌های تتراسایکلین، جنتامایسین شرکت سیگما) اضافه گردید، پس از مخلوط کردن محتویات، ۱۰۰ میکرولیتر از آن به چاهک دوم انتقال یافت و به همین ترتیب رقت سازی در چاهک‌ها انجام شد. در خاتمه به هر چاهک ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتریایی اضافه گردید. در خانه اخر هر ردیف ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت مولر هینتون براث، ۱۰۰ میکرولیتر DMSO و ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتریایی به عنوان کنترل منفی اضافه گردید. بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون در ۳۷ درجه سانتی گراد نتایج قرائت گردید. وجود شفافیت در هر گوده نشان دهنده عدم رشد باکتری و وجود کدورت در گوده حاکی از رشد باکتری بود. گوده ای با کمترین غلظت از مشتقات یا آنتی بیوتیک ها که کدورتی را نشان نداد به عنوان MIC گزارش گردید [۲۳].

تعیین قطر هاله عدم رشد:

ابتدا حجم کوچکی از سوسپانسیون باکتریایی منبع ذخیره توسط سواب بر روی پلیت های حاوی محیط مولر هینتون آگار منتقل گردید و کشت سطحی باکتری بر روی آنها صورت گرفت. دیسک های بلانک استریل در فواصل مناسب بر سطح آگار قرار داده شدند، سپس ۱۵ میکرولیتر از MIC به دست آمده در مورد مشتقات و آنتی بیوتیک‌ها (۱۵ میکرولیتر DMSO در مورد کنترل منفی) روی آنها ریخته شد. در نهایت پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون پلیت ها در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد، قطر هاله مهار رشد توسط کولیس اندازه گیری شد و نتایج قطر هاله مهار رشد به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه گردید [۲۳].

جدول ۱: میانگین قطر هاله مهار رشد (mm) ۱۵ مشتق تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین و ۲ آنتی بیوتیک بر پروتئوس ولگاریس

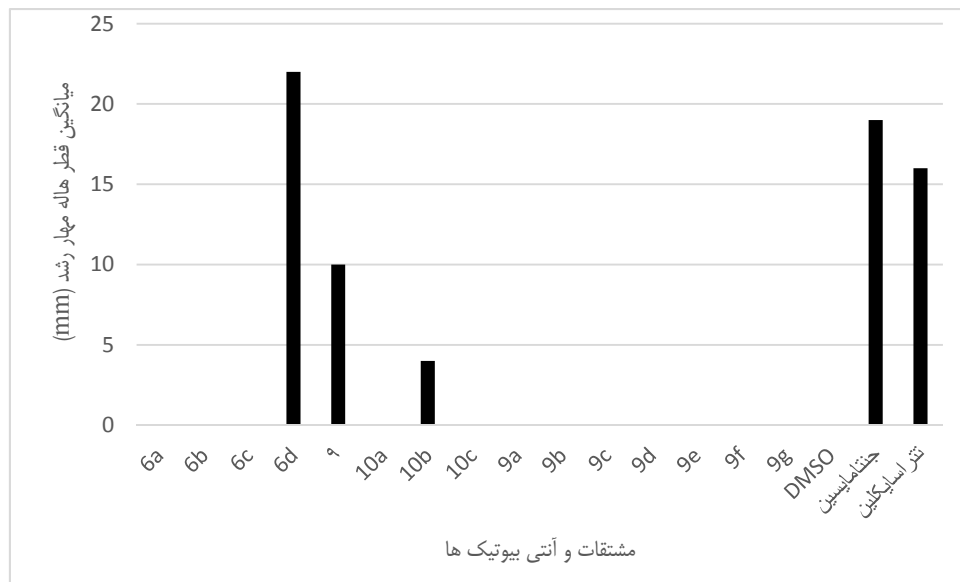
مشتقات/آنتی بیوتیک‌ها	میانگین قطر هاله مهار رشد (mm)
۶a	—
۶b	—
۶c	—
۶d	2 ± 0.22
۹	1 ± 0.2
۱۰a	—
۱۰b	1 ± 0.43
۱۰c	—
۹a	—
۹b	—
۹c	—
۹d	—
۹e	—
۹f	—
۹g	—
DMSO	—
جنتامایسین	2 ± 0.195
تتراسایکلین	3 ± 0.161

- عدم مشاهده اثر مهاری در بالاترین غلظت

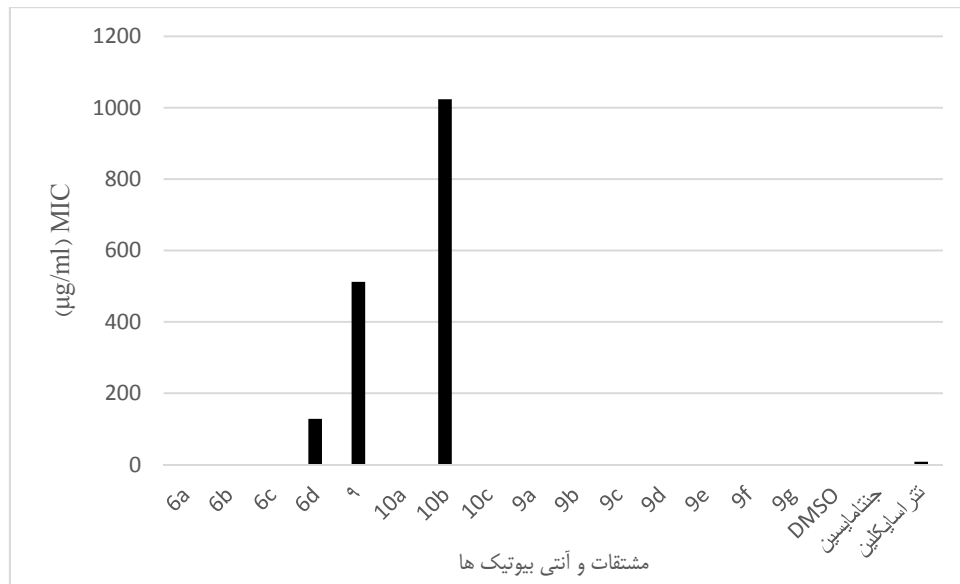
جدول ۲: MIC (µg/ml) ۱۵ مشتق تiazول، ایمیدازول و تتراهیدروپیریدین و ۲ آنتی بیوتیک بر پروتئوس و لگاریس

مشتقات آنتی بیوتیک‌ها	MIC (µg/ml)
۶a	—
۶b	—
۶c	—
۶d	۱۲۸
۹	۵۱۲
۱۰a	—
۱۰b	۱۰۲۴
۱۰c	—
۹a	—
۹b	—
۹c	—
۹d	—
۹e	—
۹f	—
۹g	—
DMSO	—
جنتامایسین	۱
تتراسایکلین	۸

- عدم مشاهده اثر مهاری در بالاترین غلظت



نمودار ۱: مقایسه مقادیر قطر هاله مهار رشد مشتقات و آنتی بیوتیک‌ها



نمودار ۲: مقایسه مقادیر MIC مشتقات و آنتی بیوتیک ها

نتایج این تحقیق نشان داد تنها ۳ مشتق از ۸ مشتق تiazول بررسی شده دارای اثر مهارى بر روى پرتوس و لگاریس بودند که بررسی ساختار این مشتقات می‌تواند به روشن کردن این تفاوت اثر کمک کند، ابتدا مشتق ۶d که با MIC ۱۲۸ میکروگرم بر میلی لیتر بیشترین اثر را در مقایسه با سایر مشتقات داشته است بررسی می‌گردد؛ این مشتق علاوه بر حلقه تiazول، دارای دو ساختار مهم و تاثیر گذار است، یکی وجود حلقه تiazولیدین و دیگری وجود اتصال اکسیژن به حلقه تiazول است. مشتقات تiazولیدین از جمله جدیدترین ترکیبات ضد باکتریایی هستند که اثر مهارى آنها بر بسیاری از باکتری‌های گرم منفی خانواده انتروباکتریاسه چون پرتوس میرابلیس، سالمونلا تیفی، اشرشیاکلی و شیگلا فلکسنری گزارش شده است [۲۷]. البته مشتقات ۶a-c دارای حلقه تiazول و تiazولیدین هستند و تفاوت ساختاری مشتق ۶d با این مشتقات در وجود اتصال اکسیژن به حلقه تiazول و ایجاد ترکیب اکسوتiazول است که آزمایشات اثر مهارى اکسوتiazول را روى باکتری‌های گرم منفی انتروباکتریاسه مانند اشرشیاکلی اثبات کرده‌اند [۲۸]. مشتق شماره ۹ در میان مشتقات با MIC ۵۱۲ میکروگرم بر میلی لیتر پس از مشتق ۶d بیشتر اثر مهارى را روى پرتوس و لگاریس داشته است. این مشتق دارای یک حلقه تiazول است، در حالی که مشتقات ۱۰a-c دارای دو حلقه تiazول هستند، ولی در مشتق شماره ۹ یک اتصال مهم به حلقه تiazول وجود دارد که به احتمال قوی عامل اثر مهارى بر پرتوس و لگاریس می باشد و آن اتصال تیوآمید ($C=S(NH_2)$) به حلقه تiazول است، باید اشاره کرد که گروه عاملی تیوآمید در ساختار بسیاری از داروهای ضدباکتریایی حضور دارد، به عنوان نمونه می

بحث:

چهار مشتق تتراهیدروپیریدین در این بررسی فاقد اثر مهارى بر روى پرتوس و لگاریس مورد آزمایش بودند، بررسی اثر ضد باکتریایی مشتقات تتراهیدروپیریدین روى تعداد زیادی از باکتری‌های پاتوژن توسط Prachayasittikul و همکاران نیز نشان داد که از باکتری‌های بررسی شده شامل اشرشیاکلی، آترموناس هیدروفیلا، سودوموناس آئروجینوزا، شیگلا دیسانتریه، سالمونلا تیفی، موراکسلا کاتارالیس، ویبریو کلرا، استافیلوکوکوس اورئوس، استافیلوکوکوس اپیدرمیس، استافیلوکوکوس پیوژنز و باسیلوس سوبتیلیس تنها یکی از مشتقات با MIC ۱۲۸ و ۲۵۶ میکروگرم بر میلی لیتر به ترتیب بر روى دو باکتری موراکسلا کاتارالیس و استافیلوکوکوس پیوژنز اثر مهارى داشت که تحقیق گویای عدم وسیع الطیف بودن اثر گذارى همه مشتقات تتراهیدروپیریدین بر باکتری‌های گوناگون است [۲۴].

سه مشتق ایمیدازول در این بررسی فاقد اثر مهارى بر روى پرتوس و لگاریس بودند، این در حالی است که برخی مشتقات ایمیدازول توانایی مهار باکتری‌های گرم منفی چون سودوموناس و اشرشیاکلی را داشته‌اند، احتمالاً قدرت مهارى باکتریایی این مشتقات به علت وجود ترکیباتی چون کلر در ساختارشان می‌باشد [۲۵]. از دلایل عدم اثر مشتقات ۳a-b، باید به ترکیب متیل نیترو ایمیدازول اشاره کرد که آزمایشات قدرت این ترکیب را در مهار باکتری‌های خانواده انتروباکتریاسه به خصوص پرتوس و لگاریس و پرتوس میرابلیس اثبات کرده است. نشان داده شده است که این مشتق با تولید رادیکال‌های آزاد باعث آسیب و مرگ باکتری می‌شود [۲۶]، قابلیتی که ترکیبات ایمیدازول مورد آزمایش در این تحقیق، از آن بی بهره بوده‌اند.

مقایسه اثر ضد باکتریایی مشتقات تiazول به خصوص مشتق ۶d بر روی پرتوس ولگاریس در شرایط آزمایشگاهی با اثرات مهار ترکیباتی چون عصاره الکلی پوست پسته، اوروتروپین (از خانواده متن آمین که برای ضد عفونی دستگاه ادراری استفاده می‌شود)، عصاره‌های الکلی و آبی جلبک دریایی و عصاره الکلی و آبی گیاه ترشک بر این باکتری، قدرت ضد باکتریایی بسیار بالاتر مشتقات تiazول در شرایط آزمایشگاهی را نشان می‌دهد [۳۴-۳۷].

نتیجه گیری:

با توجه به اینکه هدف نهایی بررسی همه ترکیبات ضد باکتریایی جدید، مقابله با سویه‌های مقاوم به درمان است لذا با اثبات اثر مهار سه مشتق جدید تiazول بر روی سویه استاندارد پرتوس ولگاریس، بررسی اثر مهار این مشتقات بر روی سویه‌های مقاوم دارویی این باکتری در تحقیقات آتی، ضروری است.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از مساعدت مجموعه دانشگاه زابل به ویژه معاونت محترم پژوهشی و فناوری دانشگاه و ریاست محترم دانشکده علوم در تأمین تجهیزات مورد نیاز تشکر و قدردانی نمایند.

تعارض منافع:

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

توان به داروی پرتیوآمید که در مهار مایکوباکتریوم کاربرد دارد، اشاره کرد [۲۹].

در تحقیقات سال‌های اخیر مشخص شده است که مشتقات تiazول از طریق مهار سنتز آنزیم‌های حیاتی، مانع رشد باکتری‌ها می‌گردند. آنزیم‌های ecKASIII یا FabH که برای سنتز اسیدهای چرب در هر دو باکتری گرم منفی و گرم مثبت نیاز است و یا آنزیم DANgyras که برای همانند سازی DNA ضروری است، بخشی از آنزیم‌هایی هستند که سنتزشان در حضور مشتقات تiazول متوقف می‌شود. با مشخص شدن این نکته که آنتی بیوتیک‌های خانواده کوئینولون زیر واحد A آنزیم DANgyras و مشتقات تiazول زیر واحد B این آنزیم را مهار می‌کنند، امیدها برای مهار باکتری‌های مقاوم به آنتی بیوتیک‌های کوئینولون توسط مشتقات تiazول افزایش یافته است [۳۰، ۳۱].

در تحقیقی اثر ضد باکتریایی مشتقات تiazول که دارای اتصال پیریدین بودند از طریق اندازه گیری قطر هاله مهار رشد علیه پروتوس ولگاریس بررسی شد، قطر هاله ای در گستره ۲۰-۱۲ میلی متر در مورد مشتقات ثبت شد، این مقادیر بسیار مشابه نتایج بدست آمده در این تحقیق در مورد مشتقات تiazول ۶d و ۹ است و اهمیت اتصال جانبی متصل به حلقه تiazول را نشان می‌دهد [۳۲]. در آزمایشی MIC ۱۶-۴ میکروگرم بر میلی متر برای مشتقات تiazول علیه پروتوس ولگاریس اندازه گیری شد و احتمالاً تفاوت عمده بین اثر مهار این مشتقات با مشتقات مورد آزمایش ما، اثر مضاعف گروه‌های متصل به حلقه تiazول از قبیل کلر و فلورین بوده است [۳۳].

References:

- Larypoor M, Frsad S. Evaluation of nosocomial infections in one of hospitals of Qom, 2008. Iran J Med Microbiol 2011; 5(6): 7-17 [Persian].
- Shaikh-Bardsiri H, Shakibai 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): 146-157 [Persian].
- Gul N, Ozkorkmaz EG, Kelesoglu I, et al. An ultrastructural study, effects of Proteus vulgaris OX19 on the rabbit spleen cells. Micron 2013; 44: 133-136.
- Kanani M, Madani SH, Khazaei S, et al. The survey of antibiotic resistance in gram negative bacilli, isolated from urine culture specimens, Imam Reza Hospital-Kermanshah. Urmia Med J 2010; 21(1): 80-86 [Persian].
- Abiri R, Majnooni MB, Malek Khatabi P, et al. Study of antimicrobial effects of Trigonella Foenum hydro-alcoholic extract on different bacterial strains. Med Lab J 2009; 3(1): 31-35 [Persian].
- Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, et al. Regioselective synthesis of new 2-(E)-cyano(thiazolidin-2-ylidene)thiazoles, Molecules 2009; 14: 4849-4857.
- Jaishree V, Ramdas N, Sachin J, et al. In vitro antioxidant properties of new thiazole derivatives. J Saudi Chem Soc 2012; 16(4): 371-376.
- Helal MH, Salem MA, El-Gaby MS, et al. Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents. Eur J Med Chem 2013; 65: 517-526.
- Venugopala KN, Krishnappa M, Nayak SK, 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, Vasilenko O, et al. Synthesis and antitrypanosomal activity of new 6,6,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles. Bioorg Med Chem Lett 2012; 22(23): 7071-7074.

11. Chimenti F, Bizzarri B, Bolasco A, et al. Synthesis and biological evaluation of novel 2,4-disubstituted-1,3-thiazoles anti-Candida ssp. agents. *Eur J Med Chem* 2011; 46(1): 378-382.
12. Ghasemi B, Najimi M, Jalaei J. Evaluation of antibacterial effects of benzothiazole derivatives on bacterial food pathogens. *Iran J Med Microbiol* 2015; 9(1): 35-41 [Persian].
13. Brahmayya M, Venkateswararao B, Krishnarao D, et al. Synthesis and fungicidal activity of novel 5-aryl-4-methyl-3yl(imidazolidin-1yl methyl, 2-ylidene nitro imine) isoxazoles. *J Pharm Res* 2013; 7(6): 516-519.
14. Robert JM, Sabourin C, Alvarez N, et al. Synthesis and antileishmanil activity of new imidazolidin-2-one derivatives. *Eur J Med Chem* 2003; 38(7-8): 711-718.
15. Wittine K, Stipković Babić M, Makuc D, 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): 3675-3685.
16. Salhi L, Bouzroua-Aichouche S, Benmalek Y, et al. An efficient conversion of maleimide derivatives to 2-thioxo imidazolidinones. *Org Commun* 2013; 6(2): 87-94.
17. Akhaja TN, Raval JP. Design, synthesis, in vitro evaluation of tetrahydropyrimidine-isatin hybrids as potential antibacterial, antifungal and anti-tubercular agents. *Chinese Chem Lett* 2012; 23(4): 446-449.
18. Long S, Stefani FR, Biondi S, et al. N-Heteroaryl methyl-5-hydroxy-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylic acid a novel scaffold for the design of uncompetitive α -glucosidase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2013; 21(18): 5811-5822.
19. Martin HL, Mounsey RB, Sathe K, et al. A peroxisome proliferator-activated receptor- δ agonist provides neuroprotection in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2013; 240: 191-203.
20. Aridoss G, Amirthaganesan S, Jeong YT. Synthesis, crystal and antibacterial studies of diversely functionalized tetrahydropyridin-4-ol. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20(7): 2242-2249.
21. Bakavoli, M, Beyzaei H, Rahimizadeh, M, et al. Regioselective synthesis of 2[(E)-(benzo[d]thiazol-2(3H)ylidene)(cyano)methyl]thiazoles. *Heterocycl Commun* 2011; 17(3-4): 151-154.
22. Beyzaei H, Aryan R, Gomroki M. Synthesis of novel heterocyclic 2-(2-ylidene)malononitrile derivatives. *Org Chem Indian J* 2015; 11(1): 10-13.
23. Karegoudar P, Karthikeyan MS, Prasad DJ, et al. Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents. *Eur J Med Chem* 2008; 43(2): 261-267.
24. Prachayasittikul S, Pingaew R, Worachartcheewan A, et al. A new sulfoxide analog of 1,2,3,6-tetrahydropyridine and antimicrobial activity. *Excli J* 2010; 9: 102-107.
25. Jamal Abdul-Nasser A, Idhayadhulla A, Surendra Kumar R, et al. Synthesis and biological activities of new series of imidazolidin-2,4-dione derivatives. *Asian J Chem* 2010; 22(8): 5853-5858.
26. Shahid HA, Jahangir S, Yousuf S, et al. Synthesis, crystal structure, structural characterization and in vitro antimicrobial activities of 1-methyl-4-nitro-1H-imidazole. *Arabian J Chem* 2014; doi: 10.1016/j.arabjc.2014.11.001 [In Press].
27. Sriharsha SN, Satish S, Shashikanth S, et al. Design, synthesis and antibacterial activity of novel 1,3-thiazolidine pyrimidine nucleoside analogues. *Bioorg Med Chem* 2006; 14(22): 7476-7481.
28. Zaky RR, Yousef TA. Spectral, magnetic, thermal, molecular modelling, ESR studies and antimicrobial activity of (E)-3-(2-(2-hydroxybenzylidene)hydrazinyl)-3-oxo-n(thiazole-2-yl)propanamide complexes. *J Mol Struct* 2011; 1002(1-3): 76-85.
29. 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): 338-341.
30. Brvar M, Perdih A, Oblak M, et al. 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.
31. Lv PC, Wang KR, Yang Y, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent FabH inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2009; 19(23): 6750-6754.
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: 270-279.
33. Aggarwal R, Kumar S, Kaushik P, et al. Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 2-(5-hydroxy-5-trifluoromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)-4-(coumarin-3-yl)thiazoles. *Eur J Med Chem* 2013; 62: 508-514.
34. Salehi M, Rayisnia N, Mehrabian S. Investigation of antibacterial activity of methanolic extract of Pistacia vera epicarp. *J Microb Biotech* 2011; 3(10): 53-59.
35. Rajaian H, Mohebbi Fani M, Pouramrollahi Y, et al. Comparison between antibacterial effects of the synthesized and commercial urotropin, and the effects of light, temperature and time on antibacterial activity of its aqueous solution. *Iranian J Vet Clin Sci* 2009; 3(1): 39-45 [Persian].
36. Peymani J, Gharaei A, Ghaffari M, et al. Antibacterial activity of the brown algae (*Sargassum glaucescens*) ethanolic and aqueous extracts from Chabahar coasts, Oman Sea, Iran. *Iranian Sci Fische J* 2014; 22(4): 13-20 [Persian].
37. Moradi A, Ebrahimipour G, Karkhane M, et al. Surveying the antioxidant and the antimicrobial effects of aqueous and ethanolic extract of *Rumex alveollatus* L. on in-vitro indicator microorganisms. *J Fasa U Med Sci* 2015; 4(4): 418-426 [Persian].

The antibacterial effects of the new derivatives of Thiazole, Imidazole and Tetrahydropyridine against *Proteus vulgaris*: An in vitro study

Ghasemi B^{1*}, Beyzaei H², Najimi M³

Received: 9/9/2015

Revised: 2/19/2016

Accepted: 3/7/2016

1. Dept of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran
2. Dept of Chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran
3. Dept of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol. 13, No.4, Winter 2016

Abstract

Introduction:

Proteus vulgaris is a major opportunistic hospital pathogen whose Par J Med Sci 2015;13(4):47-55 become a challenging topic for researchers exploring the effect of new antibacterial compounds on this bacteria. Thiazole, Imidazole, and Tetrahydropyridine derivatives are new antibacterial compounds with confirmed inhibitory effects on many pathogenic bacteria. The present study examines the antibacterial effects of 15 new derivatives of Thiazole, Imidazole and Tetrahydropyridine on *Proteus vulgaris*.

Materials and Methods:

Derivatives of Thiazole and Imidazole were first synthesized and prepared as DMSO solutions. To assess the antibacterial effects of the derivatives, the zone diameter of growth inhibition was measured using the disc diffusion method and the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) was determined through a 96-well plate dilution.

Results:

The results obtained showed that the 9a-g derivatives of Imidazole and Tetrahydropyridine and the 6a-c, 10a and 10c derivatives of Thiazole had no inhibitory effects on *Proteus vulgaris*. The 6c, 9, and 10b derivatives of Thiazole had a zone diameter of growth inhibition of 1 ± 0.2 , 10.2 ± 0.1 and 4.3 ± 0.1 mm and a MIC of 128, 512 and 1024 $\mu\text{g/ml}$ in *Proteus vulgaris* and were therefore found to have inhibitory effects against this pathogen.

Conclusion:

The present study confirms the antibacterial effects of some new derivatives of Thiazole (6d, 9 and 10b) on standard strains of *Proteus vulgaris*. Further studies are required for assessing the effects of these compounds on treatment-resistant strains of *Proteus vulgaris*.

Keywords: Antibacterial, Thiazoles, Imidazoles, P. *Vulgaris*

* Corresponding author, Email: behzad.ghasemi99@gmail.com