

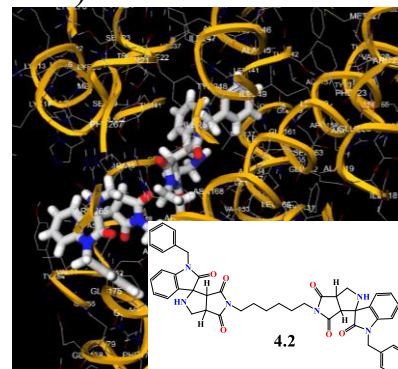
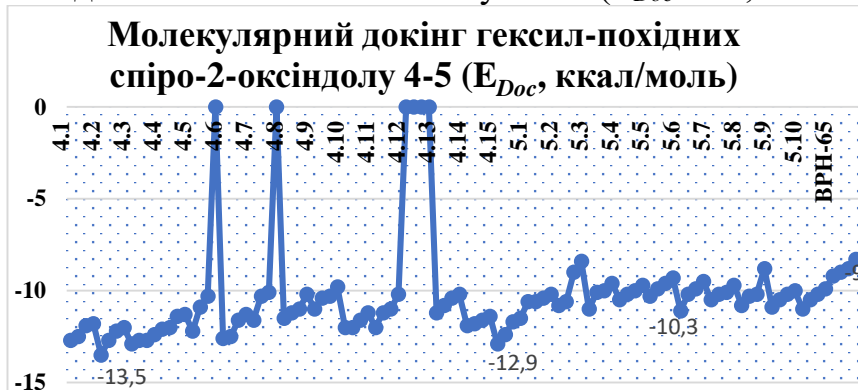
# СИНТЕЗ ГЕКСИЛ-ПОХІДНИХ СПІРО[ІНДОЛ-3,1'-ПІРОЛО[3,4-С]ПІРОЛ]-2,4',6'-ТРИОНУ, ЇХ АНТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ОЦІНКА *IN SILICO* ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ІНГІБІТОРІВ СТАФІЛОКОКОВОЇ ДЕГІДРОСКВАЛЕНСИНТАЗИ

Редькін Р.Г., Черних В.П.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

ruslan.red.chem@gmail.com

Широке застосування антибіотиків групи  $\beta$ -лактамів у ХХ столітті призвело до формування резистентності стафілококів і мутацій факторів вірулентності ( $\beta$ -лактамази, стафілокінази, ексфоліатина, та ін.). Зокрема, серед пацієнтів, уражених метицилін-стійкими штамми, смертність становить до 31%. Тому пошук нових хіміотерапевтичних агентів, зокрема із антистафілоковою активністю, є одним з актуальних завдань сучасної фармацевтичної науки. Як відомо у клітинах *S. aureus* важливим чинником вірулентності є каротиноїдний пігмент стафілоксантин. Бактерії *S. aureus*, які не мають каротиноїдного пігменту швидко гинуть. Початковий етап синтезу стафілоксантину здійснюється ключовим ферментом дегідрокваленсиназою (CrtM, PDB ID 2zcq). Таким чином, блокування біосинтезу стафілоксантину є потенційно привабливою новою терапевтичною мішенню. В даній роботі ми дослідили гексил-похідні спіро-2-оксіндолу, як потенційні інгібітори CrtM. Для їх синтезу використана однореакторна трикомпонентна конденсація ізатинів, *L*-амінокислот та 1,6-малеїнімідогексану, яка в залежності від мольного співвідношення реагентів призводить як до *bis*-спіро[індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6'-трионів (4.1-4.15), так і до відповідних несиметричних 6-*N*-малеїнімідогексил-похідних (5.1-5.10). У мікробіологічному скринінгу *in vitro* бібліотеки 25 сполук виявлено речовини, які пригнічують ріст *S. aureus* на рівні цефалексину та грибів *C. albicans* у порівнянні з флуконазолом. Методом молекулярного докінгу *in silico* для цих сполук показано, що найактивніше відносно *S. aureus* похідне 5.5 за оцінкою докінгу ( $E_{Doc} = -10,3$  ккал/моль) перевершує відомий інгібітор ВРН-65 ( $E_{Doc} = -9,2$  ккал/моль) та цефалексин за зоною затримки росту. Найактивнішим лігандом CrtM виявилася сполука 4.2 ( $E_{Doc} = -13,5$  ккал/моль).



Побудована 3D-модель зв'язування молекул синтезованих сполук з активним центром CrtM може бути використана для конструювання антимікробних агентів із новим механізмом антимікробної дії.