

МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДИЗАЙН І СИНТЕЗ БІОІЗОСТЕРІВ АУТОІНДУКТОРІВ PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Ковальчук В.В., Зубков В.О., Перехода Л.О.

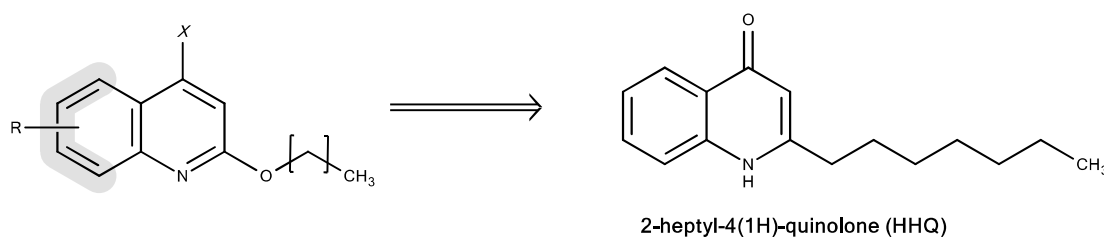
Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

medchem@niph.edu.ua

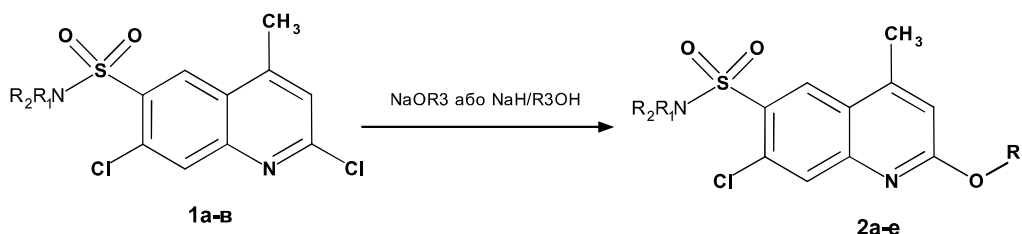
Багато видів бактерій, у тому числі людський патоген *Pseudomonas aeruginosa*, використовують механізм міжклітинної комунікації, відомий як Quorum Sensing (QS), який опосередковується сигнальними молекулами, які називаються аутоіндукторами. Сигнал хінолону (PQS) і 2-гептил-3Н-4-хінолон (ННҚ) є аутоіндукторами у *P. aeruginosa*, і вони вважаються важливими факторами розвитку інфекцій цим клінічно значущим мікроорганізмом.

Біоізостеризм — це відома стратегія медичної хімії для раціонального конструювання нових ліків, що застосовується до сполук-лідерів як особливий процес молекулярної модифікації. Сполука-лідер повинна мати повністю відому хімічну структуру і мати такий же відомий механізм дії, по можливості на рівні топографічної взаємодії з рецептором, включаючи знання про всю її фармакофору групу.

Продовжуючи дослідження, які проводяться на кафедрі медичної хімії НФаУ в галузі синтезу та вивчення властивостей нових похідних хінолінів та хінолонів, нами була сформована концепція дизайну 2-алкоксихінолінів як біоізостерів відомих аутоіндукторів *P. aeruginosa*.



В рамках сучасних підходів раціонального дизайну нових лікарських засобів, спочатку був проведений віртуальний скринінг, який включав докінгові дослідження до таких молекулярних мішеней як PqsR система Quorum sensing. Отримані результати показали певну перспективність у дослідженнях похідних 2-алкоксихінолінів як PqsR інгібіторів.



де: а. $R_1 = H, R_2 = C_6H_5$; б. $R_1 = H, R_2 = CH_3$; в. $R_1 = R_2 = H$;
 $R_3 = C_2H_5, C_6H_{13}$

Синтез 2-алкоксихінолінів **2a-e** проводили шляхом кип'ятіння сполук **1a-b** у середовищі етанолу або гексанолу протягом 2 годин в присутності натрій алкоксиду або гідриду натрію. В результаті реакцій були одержані цільові 7-хлор-2-алкокси-4-метилхінолін-6-сульфонаміди з гарними виходами.