SYNTEZA I AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA FLUOROCHINOLONÓW ZAWIERAJĄCYCH CZWARTORZĘDOWY ATOM AZOTU

Joanna Fedorowicz[1], Małgorzata Morawska[1,2,3], ShellaGilbert-Girard[3], Kirsi Savijoki[3], Liliana Mazur[4], Adyary Fallarero[3],Jarosław Sączewski[2]

[1]*Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

[2]*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Wydział Farmaceutyczny, Gdański Uniwersytet Medyczny*

[3] *Faculty of Pharmacy, University of Helsinki*

[4]*Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej*

Chemioterapeutyki chinolonowe hamują bakteryjne topoizomerazy typu II, gyrazę DNA i topoizomerazę IV. Uprzednio otrzymaliśmy serię fluorescencyjnych hybrydowych pochodnych fluorochinolonów posiadających skondensowany układ chinolonowo-triazolowy oraz wykazujących aktywność biologiczną *in vitro* wobec panelu patogenów bakteryjnych. Otrzymane koniugaty powodowały silny efekt inhibicji gyrazy DNA *E. coli*, defekt dekatenacji DNA i opóźniały proces narastania oporności, a najbardziej aktywne związki działały porównywalnie do leku referencyjnego, cyprofloksacyny [1].

Celem niniejszej pracy było otrzymanie serii nowych czwartorzędowych pochodnych fluorochinolonów o podwójnym mechanizmie działania, obejmującym także zaburzenie funkcjonowania lipidowych błon komórek bakterii dzięki trwałej jonizacji cząsteczki. Ponadto obecność czwartorzędowego atomu azotu w strukturze powinna zwiększyć aktywność przeciwbiofilmową i zapobiec wywoływaniu efektów ubocznych w OUN poprzez zmniejszone przenikanie przez barierę krew-mózg.

Zaprojektowano i zsyntezowano pochodne posiadające różne podstawniki aminowe w pozycji N1 i alkilowe w pozycji C7 szkieletu fluorochinolonu. Otrzymane związki poddano reakcji z halogenkami alkilowymi tworząc trwale zjonizowane pochodne. Produkty reakcji scharakteryzowano z użyciem technik NMR, IR, MS, krystalografii i analizy elementarnej, następnie analizowano je pod kątem działania przeciwdrobnoustrojowego wobec bakteryjnych szczepów tworzących biofilm. Eksperymenty dokowania molekularnego dowiodły, że wszystkie zsyntezowane związki były w stanie oddziaływać z gyrazą DNA *Staphylococcus aureus* i topoizomeazą IV *Streptococcus pneumoniae* w sposób charakterystyczny dla fluorochinolonów.

Niniejszy projekt jest współfinansowany przez Narodową Agencję Wymiany Akademickiej w ramach Programu Stypendialnego im. Mieczysława Bekkera.

PIŚMIENNICTWO:

[1] J. Fedorowicz, J. Sączewski, A. Konopacka, K. Waleron, D. Lejnowski, K. Ciura, T. Tomašič, Ž. Skok, K. Savijoki, M.Morawska, S. Gilbert-Girard, A. Fallarero, „Synthesis and biological evaluation of hybrid quinolone-based quaternary ammonium antibacterial agents”, w *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 179.

kontakt: jfedorowicz@gumed.edu.pl