

ЗД-40. СИНТЕЗ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ «ФТОРХИНОЛОН – КУМАРИН»

Ф. В. Антипин, Н. Н. Мочульская

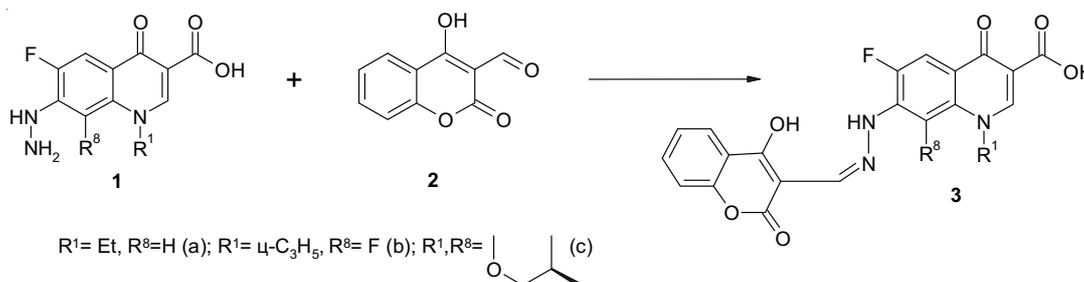
Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19

E-mail: nataliya.mochulskaya@mail.ru

Создание антибиотиков двойного действия представляет собой актуальную стратегию, ориентированную на получение препаратов, обладающих расширенным спектром действия по сравнению с исходными антибиотиками и замедляющих развитие антибиотикорезистентности [1–3]. В литературе описано большое количество гибридных соединений фторхинолонов, в которых фторхинолоновый фрагмент ковалентно связан с такими антибактериальными препаратами, как оксазолидиноны, макролиды, рифамицин, тетрациклин, бензилпиримидины, анилоурацилы, цефалоспорины, аминогликозиды [2, 3].

Известно, что фторхинолоны имеют сложный механизм действия и ингибируют активность топоизомераз II и IV и ДНК-гиразы бактерий. При этом фторхинолоны связываются с субъединицей GyrA ДНК-гиразы и стабилизируют расщепленный комплекс, подавляя, таким образом, функцию гиразы в целом. Для производных кумаринов было показано, что они очень прочно связываются с субъединицей GyrB бактериальной ДНК-гиразы. Соответственно слияние в одну молекулу фрагментов, ингибирующих обе субъединицы бактериальной ДНК-гиразы, представляет значительный интерес. Недавно были получены новые кумаринозамещенные би- и трициклические фторхинолоны, представляющие интерес благодаря ингибированию субъединиц GyrA и GyrB ДНК-гиразы и потенциальному расширению спектра действия на патоген [4].

Взаимодействием 7(10)-гидразинозамещенных фторхинолонов **1** с кумарином **2** осуществлен синтез гибридных соединений **3**, в которых фторхинолоновый и кумариновый фрагменты разведены в пространстве, в результате чего предполагается повысить эффективность препаратов путем ингибирования двух мишеней и сделать шаг к решению проблемы преодоления антибиотикорезистентности.



Строение полученных соединений **3** подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹⁹F спектров.

Библиографические ссылки

1. Тевяшова А. Н., Олсуфьева Е. Н., Преображенская М. Н. Создание антибиотиков двойного действия как путь поиска новых перспективных лекарственных препаратов // Успехи химии. 2015. Т. 84, № 1. С. 61.
2. Recent advancements in the development of anti-tuberculosis drugs / S. Chetty [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. Pergamon, 2017. Vol. 27, № 3. P. 370.
3. Impact of fluoroquinolone treatment on delay of tuberculosis diagnosis: A systematic review and meta-analysis / C. A. Hogan [et al.] // J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis. Elsevier, 2017. Vol. 6. P. 1.
4. Synthesis and antimycobacterial evaluation of new (2-oxo-2H-chromen-3-yl) substituted fluoroquinolones / V. N. Charushin [et al.] // J. Fluor. Chem. Elsevier, 2018. Vol. 208. P. 15.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 15-13-00777-П).