

# АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ТРИЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ ПІРИДО[1,2-*a*]ПІРИМІДИНУ

**Бойко Ірина Олексіївна**

здобувач вищої освіти рівня «магістр», II курсу, boikoir.ol@gmail.com

ННЦ «Інститут біології та медицини»

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

інженер

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

**Гуменюк Наталія Ігорівна,**

молодший науковий співробітник, natali72grynchuk@gmail.com

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

**Музичка Любов Володимирівна,**

кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник, liubovmuzychka@gmail.com

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН, Україна

**Вринчану Ніна Олексіївна,**

доктор медичних наук, завідувач лабораторії фармакології протимікробних засобів,

nvgynchanu@gmail.com

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»

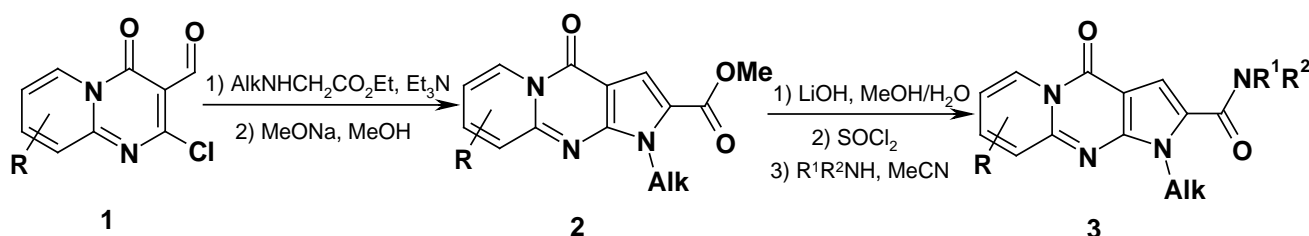
**Смолій Олег Борисович,**

доктор хімічних наук, завідувач відділу хімії природних сполук, smolii@ukr.net

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН, Україна

Пошук нових перспективних біологічно активних сполук з антимікробною дією на сьогодні залишається одним із актуальних завдань медичної та фармацевтичної хімії. Особливу увагу дослідників впродовж багатьох років привертають похідні піридо[1,2-*a*]піримідину, котрі знайшли застосування в синтезі різноманітних трициклічних конденсованих систем з вираженою біологічною активністю [1-3]. Модифікація піридо[1,2-*a*]піримідинів піридиновим циклом привела до виявлення інгібіторів бактеріальної хітинази для боротьби з патогенами та шкідниками [4]. У той же час анельовані пірольним фрагментом піридо[1,2-*a*]піримідину - піридо[1,2-*a*]піроло[2,3-*d*]піримідину досить скупо представлені літературі, а їх антимікробні властивості взагалі невідомі.

Для синтезу нових трициклічних похідних піридо[1,2-*a*]піримідину нами використаний підхід, в основі якого лежить реакція внутрішньомолекулярної циклізації продуктів взаємодії 2-хлоро-4-оксо-піридо[1,2-*a*]піримідин-3-карбальдегіду **1** з етил N-алкілгліцинатами (рис. 1).



**Рис. 1.** Синтез 1,4-дигідропіридо[1,2-*a*]піроло[2,3-*d*]піримідинів **3**

Гідроліз отриманих метил піридо[1,2-*a*]піроло[2,3-*d*]піримідин-2-карбоксилатів **2** та послідовна обробка тіонілхлоридом і амінами привела до цільових продуктів **3** з високим

виходом.

Дослідження антимікробної активності проводили з використанням 5 синтезованих трициклічних похідних піридо[1,2-*a*]піримідину (рис. 2) щодо планктонних клітин грамположитивних (*S. aureus*) та грамнегативних (*P. aeruginosa*, *E. coli*) мікроорганізмів з визначенням мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) [5].

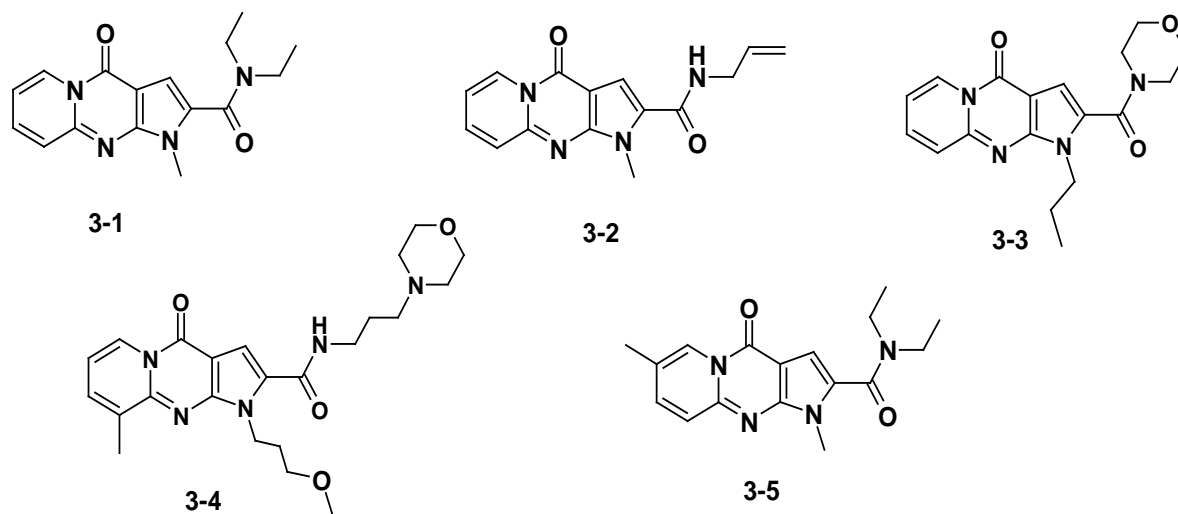


Рис. 2. Структурні формули досліджуваних сполук

Отримані результати дослідження свідчать, що досліджувані сполуки не виявили виразної антимікробної активності щодо клінічних ізолятів *S. aureus* 222, *P. aeruginosa* 449 та *E. coli* 311. Встановлено, що значення МІК сполук щодо досліджуваних тест-штамів становило >200,0 мкг/мл, окрім сполуки **3-1**, за дії якої у концентрації 75,0 мкг/мл пригнічувався ріст *S. aureus* 222.

Таким чином, вперше синтезоване похідне піридо[1,2-*a*]піримідину **3-1** виявляє антистафілококову активність щодо планктонних клітин. Незважаючи на відсутність активності досліджуваних сполук щодо планктонних клітин грамположитивних та грамнегативних бактерій необхідно провести подальші дослідження щодо їх впливу на біоплівки – мікробні угруповання, які є причиною хронічних персистуючих рецидивуючих інфекційних захворювань. Така необхідність пов'язана з тим, що чутливість до антимікробних засобів планктонних клітин та бактерій у складі біоплівки відрізняється.

1. Bishnoi A., Singh S., Tiwari A.K., Srivastava K., Raghuvir R., Tripathi C.M. Synthesis, characterization and biological activity of new cyclization products of 3-(4-substituted benzylidene)-2H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-2,4-(3H)-diones // J. Chem. Sci. – 2013. – 125. – P. 305-312.

2. Dong Z., Wang Z., Guo Z.Q., Gong S., Zhang T., Liu J., Luo C., Jiang H., Yang C.G. Structure-Activity Relationship of SPOP Inhibitors against Kidney Cancer // J. Med. Chem. – 2020. – 63(9). – P.4849-4866.

3. Park D.S., Jo E., Choi J., Lee M., Kim S., Kim H.Y., Nam J., Ahn S., Hwang J.Y., Windisch M.P. Characterization and structure-activity relationship study of iminodipyridinopyrimidines as novel hepatitis C virus inhibitor // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – 140. – P. 65-73.

4. Yuan P., Jiang X., Wang S., Shao X., Yang Q., Qian X. X-ray Structure and Molecular Docking Guided Discovery of Novel Chitinase Inhibitors with a Scaffold of Dipyridopyrimidine-3-carboxamide // J. Agric. Food Chem. – 2020. 68(47). – P. 13584-13593.

5. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST: Version 12.0. – EUCAST, 2022 – 23 p.