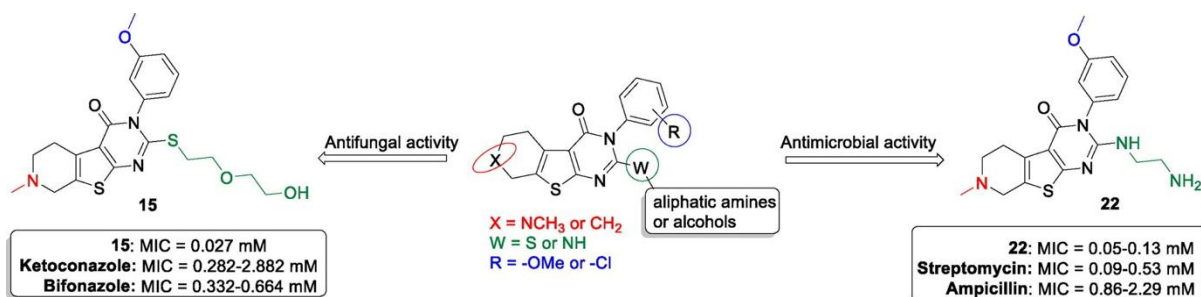


## Synthesis, biological evaluation and QSAR studies of new thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one derivatives as antimicrobial and antifungal agents.

Οι ερευνητές του **ΙΧΒ/ΕΙΕ**: **Θεοδώρα Καλογεροπούλου, Κυριάκος Προυσής, Παναγιώτης Ζουμπουλάκης** και **Νίκη Χονδρογιάννη** και οι συνεργάτες τους: **Γεώργιος Μαγουλάς, Λευκοθέα Καλοπετρίδου, Ευτυχία Κρίτση** και **Παρασκευή Κούκα**, στο πλαίσιο συνεργασίας με ερευνητές από το Πανεπιστήμιο του Βελιγραδίου, Ινστιτούτο Βιολογικής Έρευνας "Siniša Stanković" δημοσίευσαν τον Ιανουάριο του 2021 την παρακάτω εργασία στο περιοδικό **Bioorganic Chemistry**.



George E. Magoulas, Lefkothea Kalopetridou, Ana Ćirić, Eftichia Kritsi, Paraskevi Kouka, Panagiotis Zoumpoulakis, NikiChondrogianni, Marina Soković, Kyriakos C. Prousis, **Theodora Calogeropoulou\*** Bioorg. Chem. 2021, *106*, 104509.

Μια σειρά νέων παραγώγων θειενο [2,3-d] πυριμιδιν-4(3H)όνης συντέθηκαν και αξιολογήθηκαν για τη δραστηρότητά τους έναντι τεσσάρων θετικών και τεσσάρων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων και οκτώ ειδών μυκήτων. Η πλειονότητα των ενώσεων εμφάνισε εξαιρετική αντιμικροβιακή και αντιμυκητιακή δράση, μεγαλύτερη από τις ενώσεις αναφοράς. Η ένωση **22**, που φέρει ομάδα *m*-μεθοξυφαινυλίου και πλευρική αλυσίδα αιθυλενοδιαμίνης στο C-2 του πυρήνα θειενοπυριμιδινόνης, είναι η πιο ισχυρή αντιβακτηριακή ένωση με ευρεία αντιμικροβιακή δραστηρότητα με τιμές MIC 0,05-0,13 mM, που είναι 6 έως 15 φορές πιο ισχυρή από τη στρεπτομυκίνη και την αμπικιλίνη. Επιπλέον, οι ενώσεις **14** και **15** που φέρουν μια ομάδα *p*-χλωροφαινυλίου και *m*-μεθοξυφαινυλίου, αντίστοιχα και ως πλευρική αλυσίδα 2-(2-μερκαπτοαιθοξυ)αιθαν-1-όλη έδειξαν την καλύτερη αντιμυκητιακή δράση και είναι 10-15 φορές πιο ισχυρή από την κετοκοναζόλη ή τη διφοναζόλη με τιμές MIC 0,013-0,026 και 0,027 mM, αντίστοιχα. Ειδικά στην περίπτωση της ένωσης **15** οι χαμηλές τιμές MIC συνοδεύονταν από εξαιρετικές τιμές MFC που κυμαίνονταν από 0,056-0,058 mM. Η αποτίμηση της τοξικότητας *in vitro* σε ανθρώπινους εμβρυϊκούς πρωτογενείς ινοβλάστες HFL-1 αλλά και *in vivo* στον νηματώδη σκώληκα *C. elegans* δεν έδειξε τοξικές επιδράσεις για καμία από τις δύο ενώσεις (**15** και **22**) που ελέγχθηκαν στις συγκεντρώσεις MIC. *In silico* μελέτες (Ligand-based similarity search) και μοριακή πρόσδεση έδειξαν ότι η αντιβακτηριακή δραστηρότητα του ανάλογου **22** σχετίζεται με την αναστολή του ενζύμου τοποϊσομεράσης II (DNA γυράση) και η αντιμυκητιακή δράση της ένωσης **15** με το ένζυμο απομεθυλάση της λανοστερόλης του CYP51. Η ανάλυση R-Group ως υπολογιστικό εργαλείο μελέτης σχέσεων δομής-δραστηρότητας, ανέδειξε τα βασικά φαρμακοφόρα των ενώσεων και τον αντίκτυπό τους στην αντιβακτηριακή και αντιμυκητιακή δραστηρότητα. Η παρουσία ενός δακτυλίου *N*-μεθυλοπιπεριδίνης συντηγμένου στον πυρήνα της θειενοπυριμιδινόνης παίζει σημαντικό ρόλο και για τις δύο δράσεις.

Περισσότερα στον σύνδεσμο: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104509>