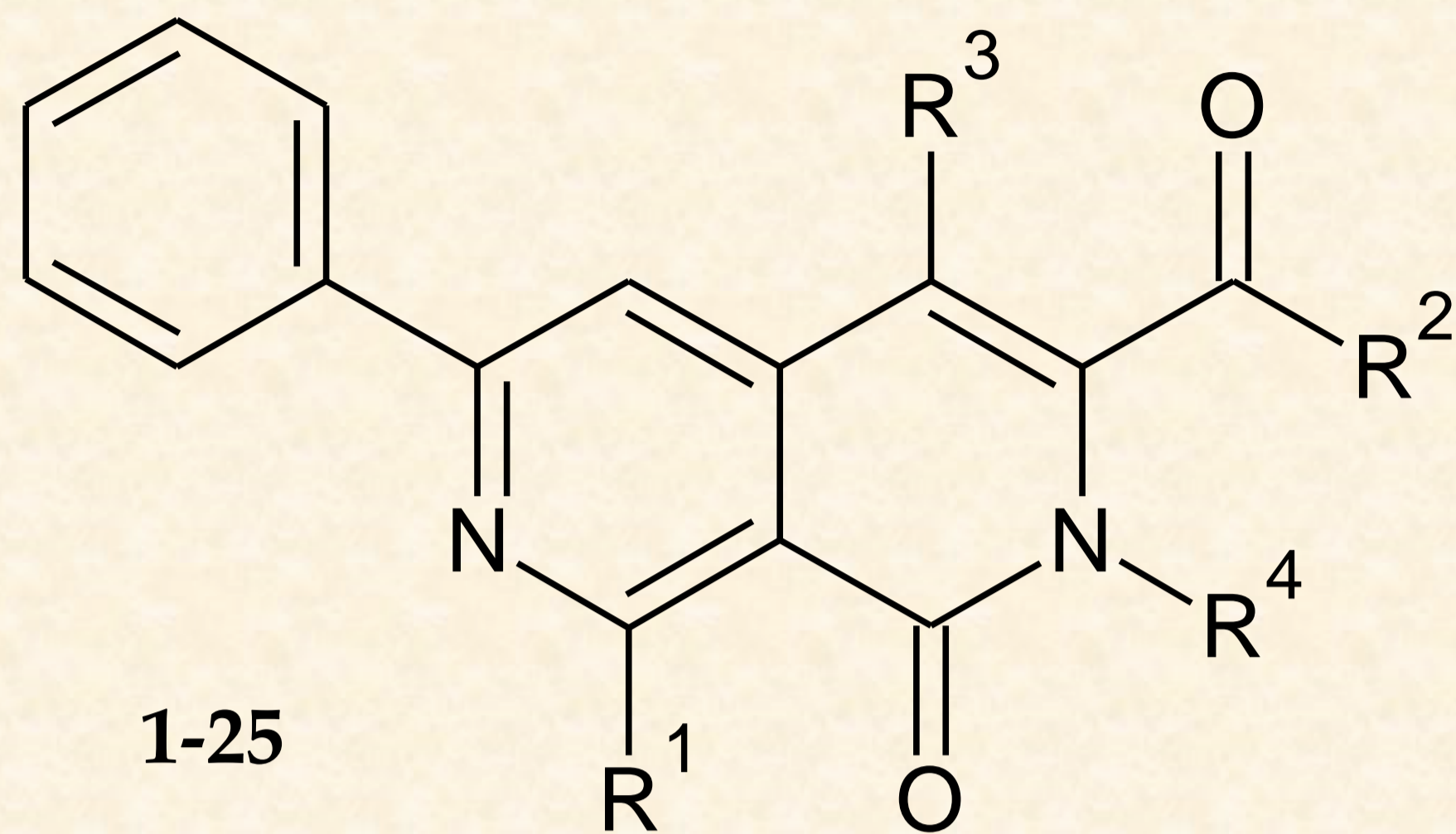


Aktywność przeciwdrobnoustrojowa pochodnych 2,7-naftyrydyny

Anna Wójcicka^{1*}, Bartłomiej Dudek², Aleksandra Woytoń², Malwina Brożyna², Adam Junka², Marcin Mączyński¹

¹Katedra i Zakład Chemii Organicznej i Technologii Leków, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska

²Katedra i Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław, Polska



R¹ = CH₃, OC₂H₅, OCH₂COC₆H₅
 R² = C₆H₅, OC₂H₅, NH₂, NHNHR, NHN=CHR
 R³ = OH, OCH₃ R⁴ = H, CH₃

Narastająca oporność szczepów bakteryjnych i grzybiczych wobec dostępnych środków leczniczych powoduje ograniczenie skuteczności leczenia zakażeń, co staje się jednym z największych zagrożeń dla ludzkiego zdrowia i życia. Poważnym problemem w walce z zakażeniami jest również formowanie się biofilmu. Aby walczyć z narastającą lekoopornością, a także zwiększać efektywność i bezpieczeństwo terapii konieczne jest ciągle poszukiwanie nowych substancji leczniczych, wykazujących bardziej skuteczne mechanizmy działania przy ograniczonej liczbie działań niepożądanych. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że pochodne 2,7-naftyrydyny wykazują szerokie spektrum aktywności farmakologicznej w tym również aktywność przeciwdrobnoustrojową [1]. Dotychczasowe badania wykazały, że otrzymane przez nas pochodne 2,7-naftyrydyny wykazują właściwości przeciwbakteryjne wobec *Staphylococcus aureus* [2].

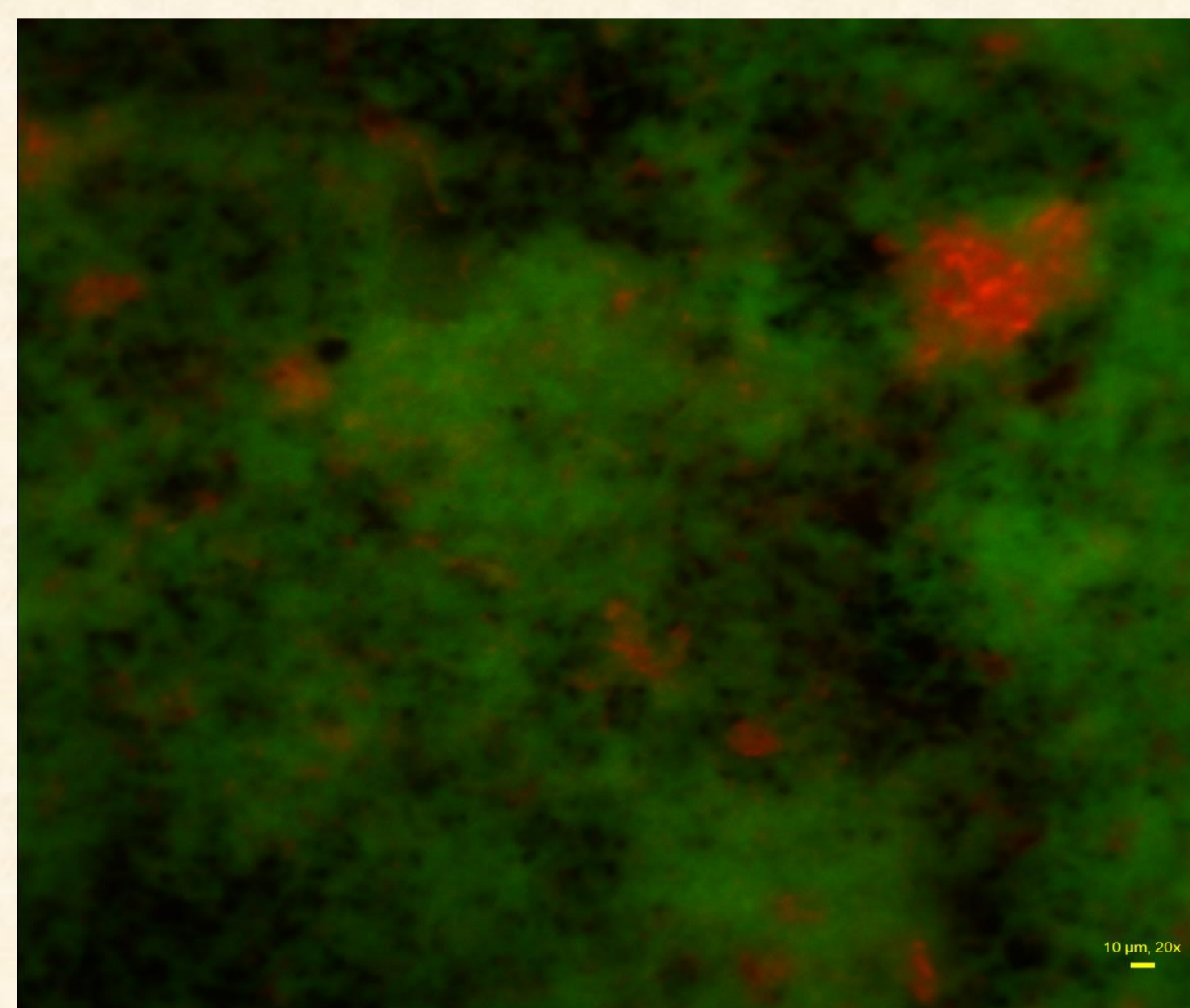
[1] Wójcicka, A. *Current Organic Chemistry*, 2021, 25, 2740-2765.

[2] Wójcicka, A.; Becan, L.; Zuchowski, A. *Szkoła Chemii Medycznej*, Wrocław, 25-27 września 2019, abs. PP-56

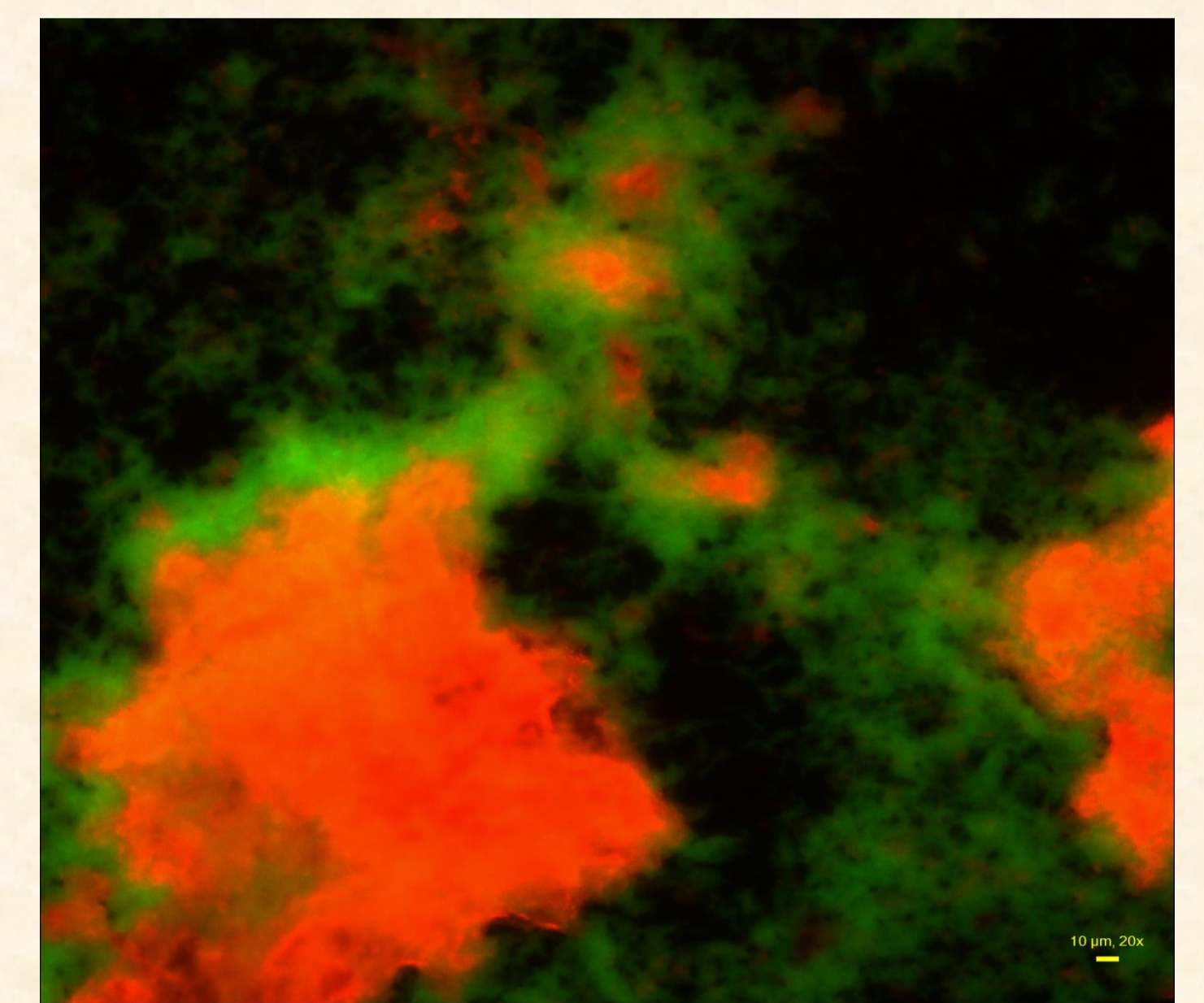
Kontynuując prace badawcze nad syntezą aktywnych biologicznie pochodnych 2,7-naftyrydyny, zsyntezowane związki 1-25 poddano badaniom w celu oceny zdolności eradykacji biofilmu tworzonego przez wybrane szczepy wzorcowe: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 oraz *Candida albicans* ATCC 10231. Metodą mikrorozcieńczeń oznaczono wartości MIC dla analizowanych związków. Badane pochodne posiadają największą aktywność wobec *S. aureus* (Tab.1). Najniższe wartości MIC (odpowiednio 0,0078125 mg/ml i 0,03125 mg/ml) wykazały związki o strukturze zasad Schiffa 21 i 25.

Dla najbardziej aktywnych związków 21 i 25 wykonano analizę z wykorzystaniem mikroskopii fluorescencyjnej i barwienia biofilmów (Fot. 1-4). Martwe komórki wybarwione zostały na czerwono. Aktywność przeciwbiofilmowa okazała się być porównywalna z aktywnością poliheksanidyny (silnie działającej substancji o aktywności przeciwdrobnoustrojowej/przeciwbiofilmowej).

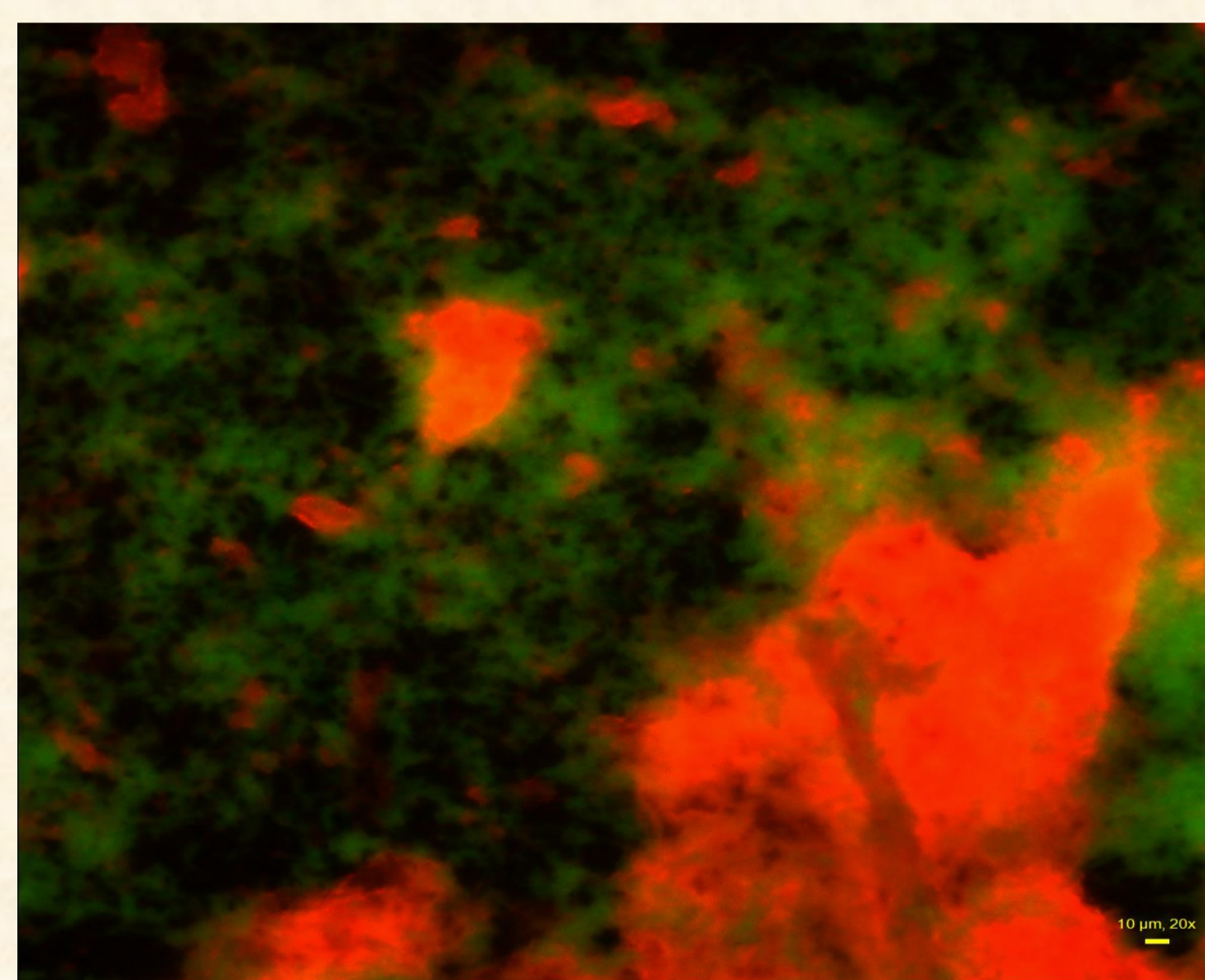
Zbadano również przeżywalność fibroblastów po ekspozycji na związki 21 i 25 przy różnych stężeniach MIC (Rys. 1-2). Pochodne 21 i 25 poddane zostały badaniom w kierunku cytotoksyczności na organizmie modelowym *Galleria mellonella*. Zastosowane stężenia związków wykazywały przeżywalność larw zbliżoną do 100%.



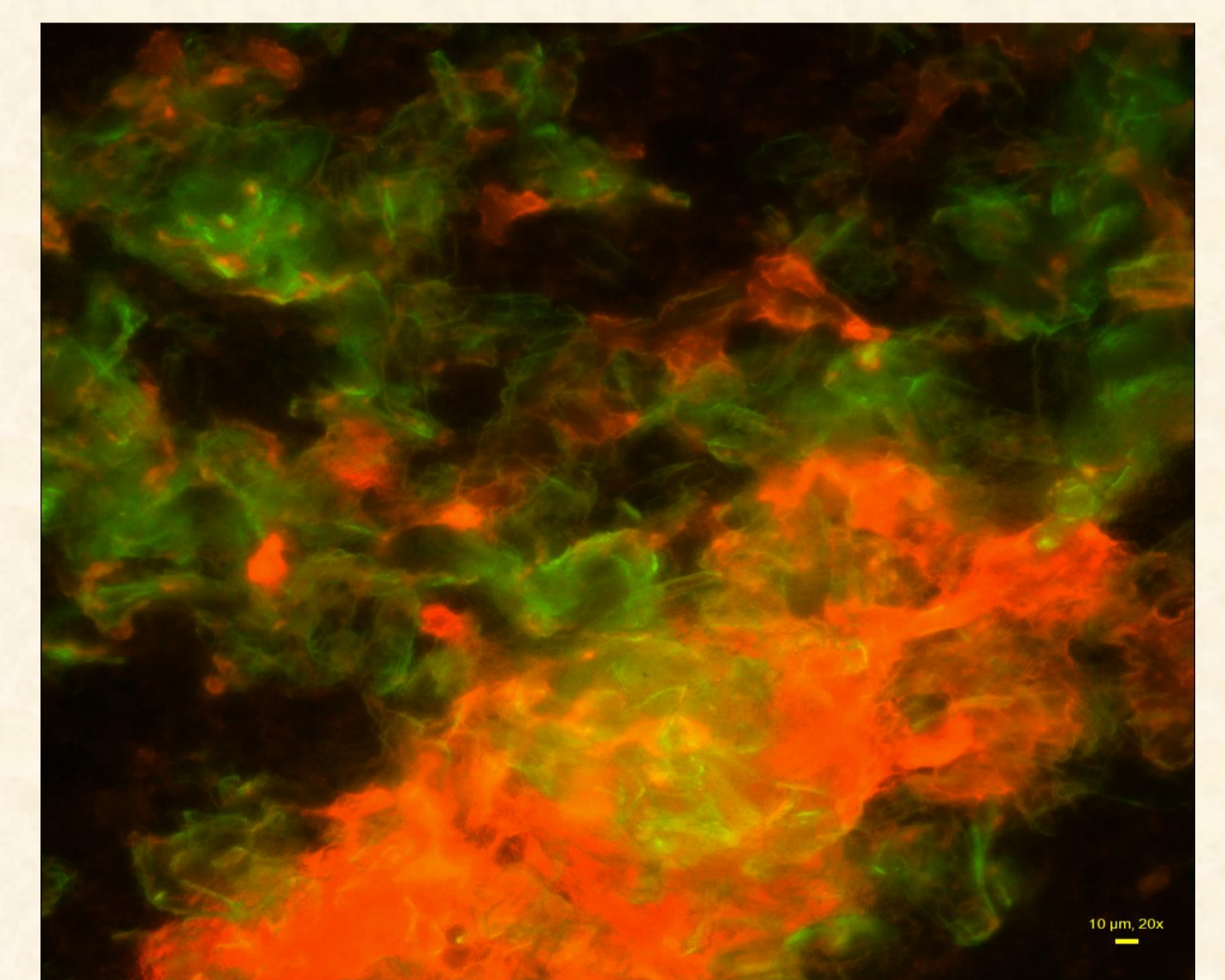
Fot. 1. *S. aureus* + 0.9% NaCl



Fot. 2. *S. aureus* + związek 21



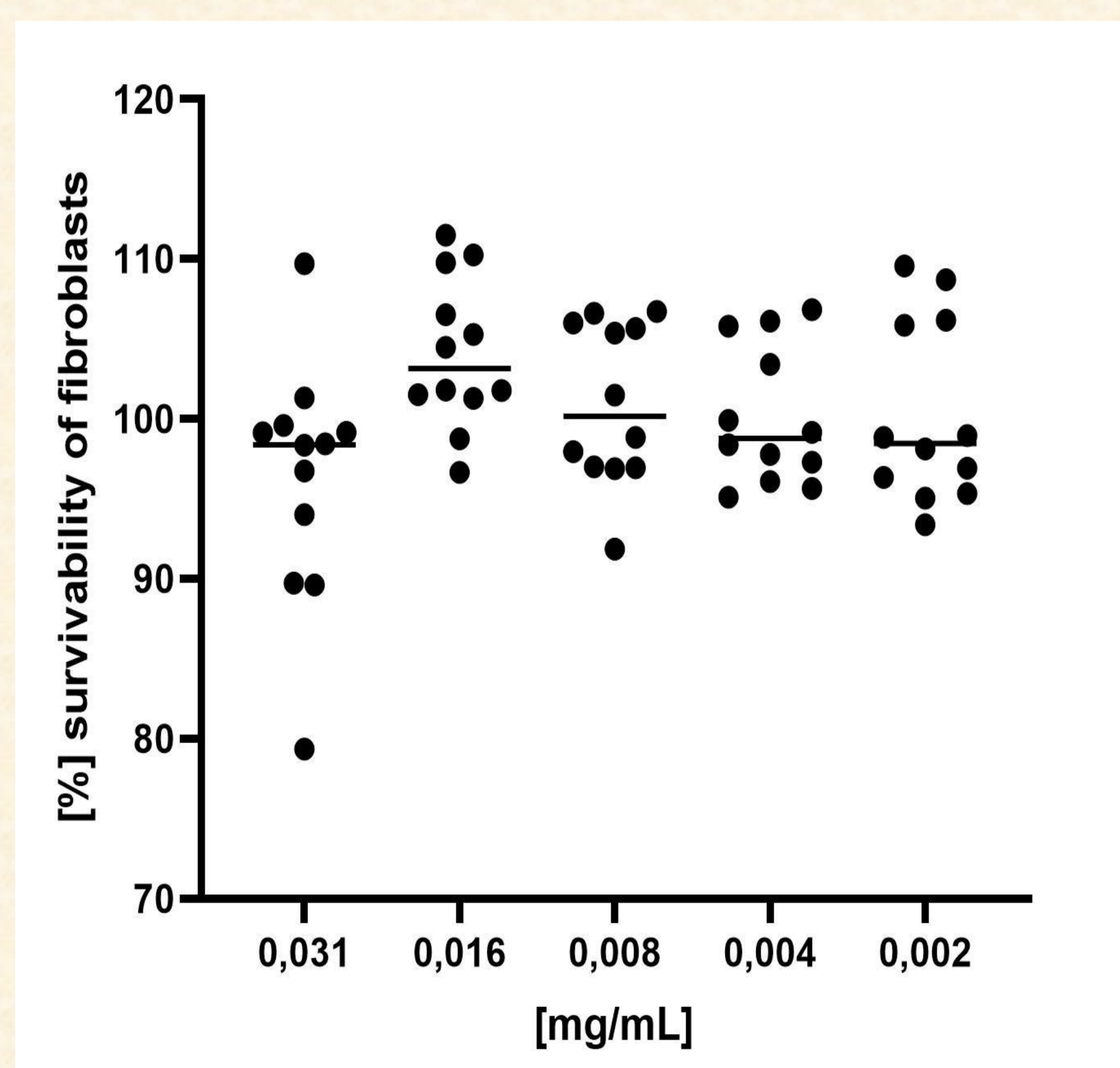
Fot. 3. *S. aureus* + związek 25



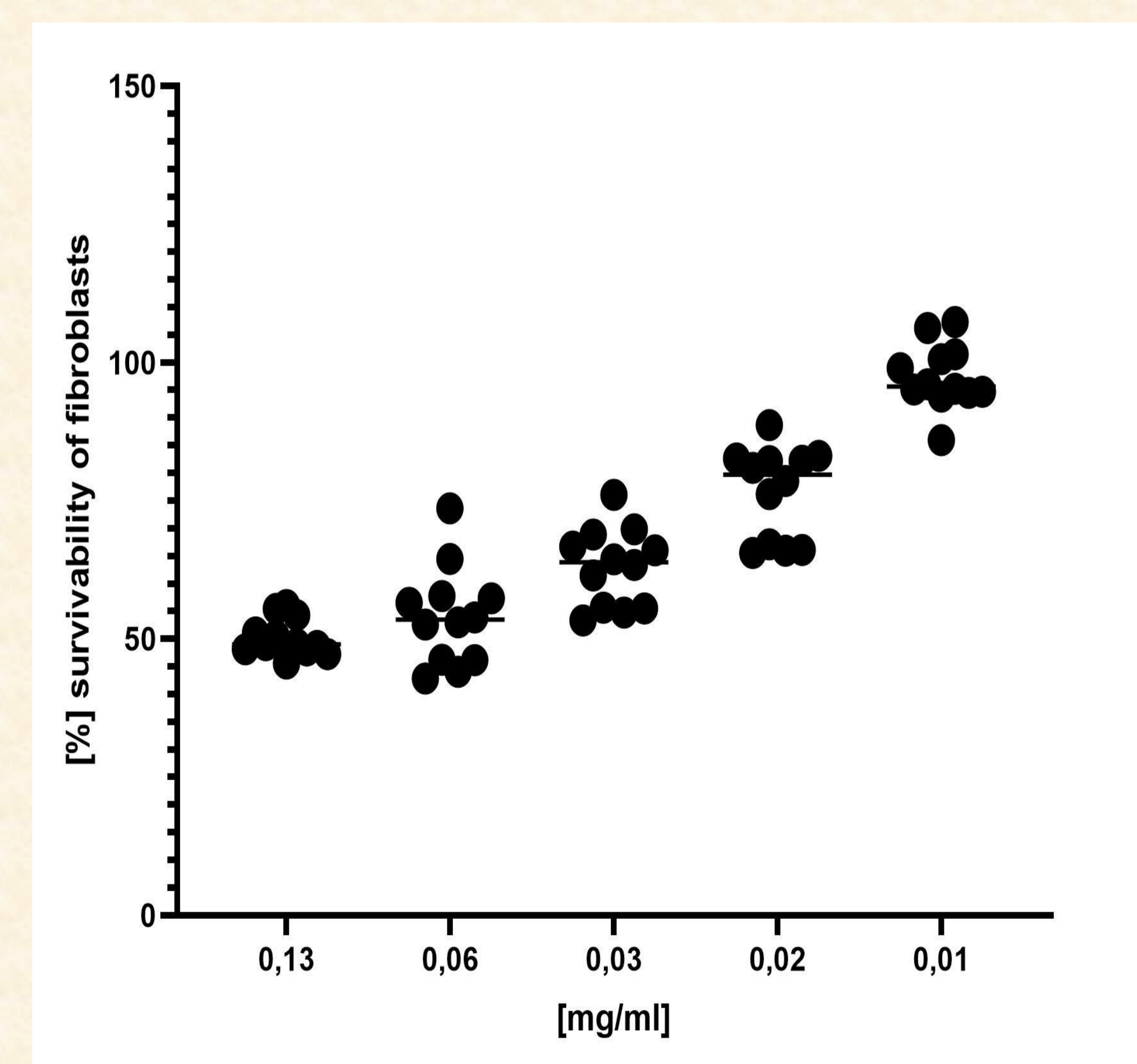
Fot. 4. *S. aureus* + poliheksanidyna

związek	MIC [mg/ml]	MBC [mg/ml]
1	0,25	0,25
2	>1	>1
3	0,25	0,5
4	0,25	0,5
5	>1	>1
6	>1	>1
7	>1	>1
8	0,5	0,5
9	>1	>1
10	>1	>1
11	>1	>1
12	>1	>1
13	>1	>1
14	>1	>1
15	0,25	0,25
16	>1	>1
17	>1	>1
18	>1	>1
19	>1	>1
20	>1	>1
21	0,0078125	0,0078125
22	0,5	0,5
23	>1	>1
24	>1	>1
25	0,03125	0,03125

Tab. 1. Aktywność przeciwbakteryjna wobec *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.



Rys. 1. Przeżywalność fibroblastów po ekspozycji na związek 21 przy różnych stężeniach MIC (0,002 - 031 mg/mL).



Rys. 2. Przeżywalność fibroblastów po ekspozycji na związek 25 przy różnych stężeniach MIC (0,01 - 0,13 mg/mL).