**Синтез и изучение антибактериальных свойств новых производных аминокислот в отношении антибиотикорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus***

***Виноградова Л.В., Журавлев М.Е., Денискин Д.А., Лукин А.Ю.***

*Аспирант, 1 курс аспирантуры*

*МИРЭА – Российский технологический университет, институт тонких химических технологий им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия*

*E-mail: vlv010599@yandex.ru*

Метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (MRSA) представляет собой угрозу для здоровья человека, поскольку MRSA способен очень быстро приобретать устойчивость к новым лекарственным препаратам, что делает лечение инфекций, вызванных этим возбудителем, сложным и ограниченным [1].

Недавно после in silico скрининга 1,2 млн структур был предложен новый класс не β-лактамных бактерицидных антибиотиков, активных против грамположительных бактерий [2]. Эти соединения ингибируют PBP2a (пенициллин-связывающий белок 2a), важный фермент, участвующий в образовании клеточной стенки *S.aureus* [3]. После оценки in vitro и in vivo в результате нескольких этапов оптимизации [4,5] было получено несколько ведущих кандидатов, содержащих фрагмент 1,2,4-оксадиазола. Этот тип антибактериальных препаратов стал называться "оксадиазольными антибиотиками".

Оксадиазольное ядро часто используется для биоизостерической замены амидной связи при разработке пептидомиметиков и ингибиторов. Однако возможна и обратная замена. В нашей работе мы решили проверить потенциальное влияние этой модификации исходного соединения на антибактериальную активность.

Изостерическая замена оксадиазольного кольца на амидную связь в структуре новых не β-лактамных антибиотиков **1** позволила получить соединения с более высокой активностью против грамположительных патогенов панели ESKAPE. Серия из 17 соединений была синтезирована путем ацилирования 4-(4-фторфенокси)анилина различными аминокислотами. Спироциклическое производное **2** показало отличные минимальные ингибирующие концентрации (МИК) (0,093-0,75 мкг/мл) против ряда метициллин-резистентных штаммов Staphylococcus aureus (MRSA).



Схема 1. Общая схема модификации производного 1,2,4-оксадиазола

Полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале нового класса антибиотиков и требуют дальнейшей работы по оптимизации ведущего соединения и установлению точного механизма действия этих веществ.

**Литература**

1. Peacock S.J., Paterson G.K. Mechanisms of Methicillin Resistance in Staphylococcus aureus // Annu Rev Biochem. 2015. Vol. 84. P. 577-601.

2. O'Daniel P. I., Peng Z., Pi H., Testero S. A. A. et. al. Discovery of a new class of non-β-lactam inhibitors of penicillin-binding proteins with Gram-positive antibacterial activity // J. Am. Chem. Soc. 2014. Vol. 136. P. 3664.

3. Shalaby M.W., Dokla E.M.E., Serya R.A.T., Abouzid K.A.M. Penicillin binding protein 2a: An overview and a medicinal chemistry perspective // Eur J Med Chem. 2020. Vol. 199. P.1 112312.

4. Boudreau M.A., Ding D., Meisel J.E. et. al. Structure-Activity Relationship for the Oxadiazole Class of Antibacterials // ACS Med Chem Lett. 2019. Vol. 11(№3). P. 322-326.

5. Spink E, Ding D, Peng Z. Structure-activity relationship for the oxadiazole class of antibiotics // J Med Chem. 2015. Vol. 58 (№3). P. 1380-9.