

Synthesis, Characterization, *In Silico* Screening, and Biological Evaluation of Some Novel Amino acid-Sulfadiazine Conjugates as Antibacterial Agents

Mehnaz KAMAL ¹* & Ehssan H. MOGLAD ²

¹ Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy,
Prince Sattam Bin Abdulaziz University, Al-Kharj 11942, Saudi Arabia

² Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy,
Prince Sattam Bin Abdulaziz University, Al-Kharj 11942, Saudi Arabia

SUMMARY. The synthesis of new sulfadiazine amino acid conjugates is reported. Using the AutoDock program, all the derivatives were examined for their effective binding mode in the dihydrofolate reductase (DHFR) enzyme of *S. aureus*. Antibacterial activities were determined using the agar cup plate method against Gram-positive (*B. subtilis* ATCC 11774, *S. aureus* ATCC 33862), and Gram-negative (*P. aeruginosa* ATCC 27853, and *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13706) and the results were compared to the reference drugs Ceftriaxone. All of the compounds fit perfectly into the active site and interact with the active site residues through hydrogen (H)-bonds, van der Waals, π - π stacking, and π -alkyl interactions, according to the results of docking experiments. The range of binding free energies for all the compounds were from -6.8 to -8.5 kcal/mol, which shows that the sulfadiazine analogues and the enzyme have a sufficient level of affinity. Although compound 5a demonstrated somewhat different interactions at the active site, it had the same active site as the standard drug quinazoline. Compound 5a showed four H-bonds with the residues Gln20, Leu21 and Asp28 and π - π stacking with the Phe99 residue. These docking results showed the promising nature of sulfadiazine conjugates as antibacterial agents.

RESUMEN. Se informa sobre la síntesis de nuevos conjugados de aminoácidos de sulfadiazina. Utilizando el programa AutoDock, se examinó todos los derivados para determinar su modo de unión eficaz en la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) de *S. aureus*. Las actividades antibacterianas se determinaron utilizando el método de la placa en copa de agar contra Gram positivos (*B. subtilis* ATCC 11774, *S. aureus* ATCC 33862) y Gram negativos (*P. aeruginosa* ATCC 27853 y *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13706) y se compararon los resultados. a los medicamentos de referencia Ceftriaxona. Todos los compuestos encajan perfectamente en el sitio activo e interactúan con los residuos del sitio activo a través de enlaces de hidrógeno (H), van der Waals, apilamiento π - π e interacciones π -alquilo, según los resultados de los experimentos de acoplamiento. El rango de energías libres de unión para todos los compuestos fue de -6,8 a -8,5 kcal/mol, lo que muestra que los análogos de sulfadiazina y la enzima tienen un nivel suficiente de afinidad. Aunque el compuesto 5a demostró interacciones algo diferentes en el sitio activo, tenía el mismo sitio activo que el fármaco estándar quinazolina. El compuesto 5a mostró cuatro enlaces H con los residuos Gln20, Leu21 y Asp28 y apilamiento π - π con el residuo Phe99. Estos resultados del acoplamiento mostraron la naturaleza prometedora de los conjugados de sulfadiazina como agentes antibacterianos.

KEYWORDS: antibacterial activity, characterization, conjugate, molecular docking, sulfadiazine, synthesis.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: mailtomehnaz@gmail.com