

СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗАЛЬДОКСИМОВ

Ковганко Н.Н.¹, Слабко И.Н.¹, Ковганко В.Н.²

¹*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь;*

²*Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Получены и изучены антимикобактериальные свойства моно- и дифторзамещенных бензальдоксимов. Показано, что антимикобактериальная активность полученных веществ сравнима с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

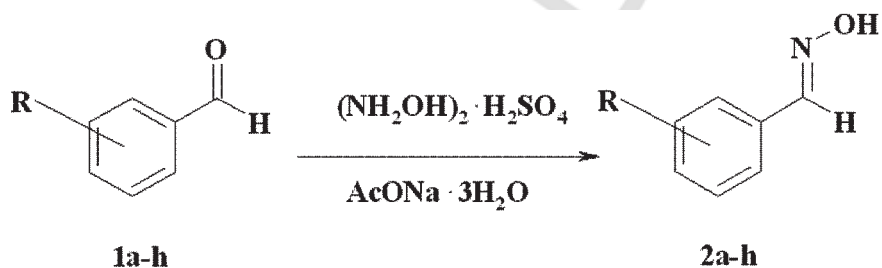
Ключевые слова: бензальдоксим, антимикобактериальная активность, фтор.

Введение. Развитие туберкулеза в организме человека связано с патогенным действием микобактерий [1, 2], поэтому основное направление в лечении этого заболевания связано с применением антимикобактериальных препаратов различных классов.

Известно много лекарственных средств, пригодных для терапии туберкулеза. Однако в связи с высокой резистентностью микобактерий к различным антибиотикам поиск новых антимикобактериальных препаратов является актуальной задачей [1–5]. В последнее время поиски активно проводятся среди различных производных альдегидов [4, 5]. Достаточно высокую активность проявляют оксимы — N-гидрокси производные альдегидов и кетонов [4–6]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе фторсодержащих бензальдоксимов. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3].

Цель работы — изучение антимикобактериальных свойств оксимов ряда моно- и дифторзамещенных бензальдегидов.

Материалы и методы. Синтез фторзамещенных оксимов осуществляли взаимодействием фторзамещенных бензальдегидов 1a-h с сульфатом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия в метаноле. Выходы целевых соединений 2a-h составили 71–99%.



R=2-F(a), 3-F(b), 4-F(c), 3,4-FF(d), 2,6-FF(e), 3,5-FF(f), 2,4-FF(g), 2,5-FF(h)

Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. Данный штамм является непатогенным и рекомендован для использования в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности [83]. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид, изониазид, циклосерин [1]. Для этого был использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфоксиде (концентрация — 2 г/л) добавляли в питательную среду Миддлбура 7Н9 с глицерином для получения требуемых концентраций (200; 100; 50; 25; 12,5 и 6,25 мг/л). Все образцы выдерживали в термостате при 37°C в течение 3 недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мг/л), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид, изониазид, циклосерин.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения антимикобактериальных свойств синтезированных соединений приведены в таблице.

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл
2a	200
2b	200
2c	>200
2d	>200
2e	>200
2f	200
2g	200
2h	>200
Пиразинамид	200
Изониазид	200

Заключение. В результате экспериментов установлено, что моно- и дифторзамещенные оксимы обладают антимикобактериальной активностью, которая оказалась сравнимой с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

Літэратура

1. Janin, Y. L. Antituberculosis drugs: Ten years of research / Y. L. Janin // *Bioorg. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15, № 7. — P. 2479–2513.
2. Substituted N-Phenylpyrazine-2-carboxamides: Synthesis and Anti-mycobacterial Evaluation / M. Doležal [et al.] // *Molecules.* — 2009. — Vol. 14, № 10. — P. 4180–4189.
3. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н.Н. Ковганко [и др.] // *Вестці НАН Беларусі. Сер. хім. навук.* — 2013. — № 1. — С. 73–77.
4. Синтез, строение и противотуберкулезная активность фто-ралкилсодержащих 3-гидроксиимино-1,5-бензодиазепинов / О.Г. Худина [и др.] // *Хим.-фарм. журн.* — 2011. — Т. 45, № 2. — С. 13–16.
5. Синтез, строение и свойства тиосемикарбазона и оксима 15-оксоизоостевиола / Р. Р. Шарипова [и др.] // *Изв. АН. Сер. хим.* — 2013. — № 1. — С. 176–183.
6. Synthesis, in vitro antimycobacterial and antibacterial evaluation of IMB-070593 derivatives containing a substituted benzyloxime moiety. / Z. Wei [et al.] // *Molecules.* — 2013. — Vol. 18, № 4. — P. 3872–3893.

SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF FLUOROSUBSTITUTED BENZALDOXIMES

Kauhanka N.N.¹, Slabko I.N.¹, Kauhanka V.N.²

¹*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Educational Establishment “The Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus*

Antimycobacterial properties of some fluorosubstituted benzaldoximes were studied. The activity of synthesized compounds is similar to activity of currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide).

Ключевые слова: benzaldoksy, antimikobakterialny activity, fluorine.