

# ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 3-АРИЛ-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Ковганко Н. Н.<sup>1</sup>, Слабко И. Н.<sup>1</sup>, Ковганко В. Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Получены и изучены антимикобактериальные свойства фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты. Показано, что антимикобактериальная активность полученных веществ сравнима с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

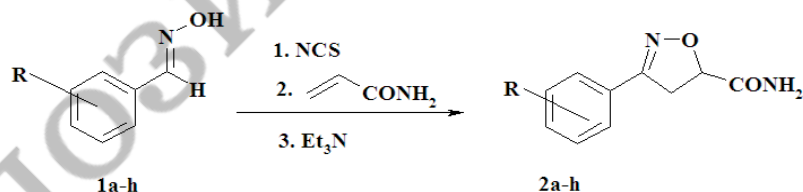
**Ключевые слова:** амид, 2-изоксазолин, антимикобактериальная активность, фтор.

**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 амидов гетероциклических соединений как аналогов эффективного лекарственного средства пиразинамида [4–6]. Достаточно высокую активность проявляют производные изоксазола и 2-изоксазолина [4–6]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе фторсодержащих амидов, содержащих 2-изоксазолиновый цикл в своей структуре [3]. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3].

**Цель работы** — исследование антимикобактериальных свойств фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты.

**Материалы и методы.** Синтез фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты осуществляли взаимодействием фторзамещенных бензоксимов 1a-h с N-хлорсукцинимидом для генерирования соответствующего нитрилоксида, который далее реагировал с акриламидом в присутствии триэтиламина. Выходы целевых соединений 2a-h составили 41–90 %.



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 используется в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (далее — МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид и изониазид [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 Миддлбука 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 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли МИК (мг/л), соответствующую концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось.

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

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

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

**Заключение.** В результате экспериментов установлено, что моно- и дифторзамещенные амиды 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты обладают антимико-бактериальной активностью, которая оказалась сравнимой с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

#### Литература

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 Antimycobacterial 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.] // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2013. — № 1. — С. 73–77.
4. Synthesis and evaluation of new fluorinated anti-tubercular compounds / M. Esfahanizadeh [et al.] // Iran. J. Pharm. Res. — 2014. — Vol. 13, № 1. — P. 115–126.
5. Design, synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some new N-phenylpyrazine-2-carboxamides / J. Zitko [et al.] // Chem. Pap. — 2016. — Vol. 70, № 5. — P. 649–657.
6. Chauhan, P. M. Recent advances in the design and synthesis of heterocycles as anti-tubercular agents / P. M. Chauhan, N. Sunduru, M. Sharma // Future Med. Chem. — 2010. — Vol. 2, № 9. — P. 1469–1500.

#### SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF FLUOROSUBSTITUTED 3-ARYL-2-ISOXAZOLINE-5-CARBOXAMIDES

*Kauhanka N. N.<sup>1</sup>, Slabko I. N.<sup>1</sup>, Kauhanka V. N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Educational Establishment “Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus

Antimycobacterial properties of some fluorosubstituted 3-aryl-2-isoxazoline-5-carboxamides were studied. The activity of synthesized compounds is similar to activity of currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide).

**Keywords:** amide, 2-isoxazoline, antimycobacterial activity, fluor.