

## **АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ (4-КАРБОКСИФЕНИЛ) ИЗОКСАЗОЛИНА**

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

*<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет*

*<sup>2</sup>Белорусский государственный технологический университет*

Поиск новых противотуберкулезных препаратов является актуальной задачей. Это связано с возникновением высокой резистентности микобактерий к используемым в настоящее время лекарственным средствам, в том числе и к антибиотикам [2,4].

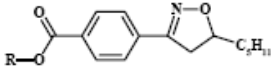
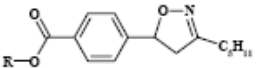
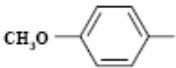
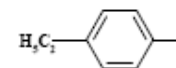
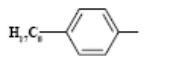
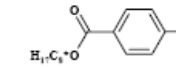
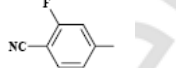
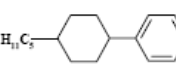
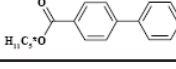
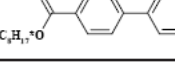
В настоящее время поиск препаратов, способных подавлять рост и развитие микобактерий туберкулеза, проводится среди большого класса органических соединений [4]. В недавних работах [5,6] показано, что введение в структуру потенциальных антимикуобактерицидов гетероциклического фрагмента — 2-изоксазолинового цикла приводит к хорошим результатам. Указанные соединения характеризуются невысокими значениями минимальных ингибирующих концентраций, при которых не наблюдается рост микобактерий.

**Материалы и методы.** Для синтеза целевых соединений была использована реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к соответствующим алкенам. Последующее получение сложных эфиров проводилось в присутствии дициклогексилкарбодиимида. [1,3]. Исследование противотуберкулезных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид, изониазид, циклосерин.

**Результаты и их обсуждение.** Антимикуобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. Наибольшей активностью (МИК 12,5 мкг/мл) проявил 3-фтор-4-цианопениловый эфир 4-(5-амил-2-изоксазол-3-ил) бензойной кислоты. Достаточно высокая активность (50 мкг/мл) обнаружена у метилового эфира 4-(3-амил-2-изоксазол-5-ил) бензойной кислоты. Следует отметить, что сравнительный анализ полученных результатов показал, что в целом, производные 3-арил-5-алкил-2-изоксазолина, в отличие от производных 3-алкил-5-арил-2-изоксазолина, более активны против микобактерий *M. terrae*.

Таблица

Антимикуобактериальные свойства полученных соединений

R		
	МИК, мкг/мл	МИК, мкг/мл
H	> 200	> 100
CH <sub>3</sub>	> 200	50
	> 200	> 100
	> 200	50
	> 200	> 200
	> 200	> 200
	-	> 200
	> 200	-
	12.5	> 200
	> 200	> 200

МИК эталонов: пиразинамид > 200 мкг/мл, циклосерин 100 мкг/мл, изониазид 200 мкг/мл.

## **Выводы.**

Среди производных (4-карбоксифенил)изоксазолина обнаружены соединения, обладающие большей антимикобактериальной активностью, чем используемые в настоящее время противотуберкулезные средства (циклосерин, пиразинамид и изониазид).

## **Литература.**

1. Безбородов В. С., Ковганко Н. Н., Лапаник В. И. Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. 2003. № 1. С. 48-52.
2. Ботева А.А., Красных О.П., Ван Б., Францбляу С.Г. Фармация. 2008, 49.
3. Минько А. А., Безбородов В. С., Ковганко Н. Н., Лапаник В. И. Вестн. БГУ. Сер. 1. 2002. №. 3. С 44-50.
4. Janin Y. L. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 2479.
5. Sun R. D., Lee R. B., Tangallapally R. P., Lee R. E. Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 460.
6. Tangallapally R. P., Sun D. R., Budha N., Lee R. E., Lenaerts A. J., Meibohm B., Lee R. E. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 6638.

## **ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF DERIVATIVES (4-CARBOXYPHENYL) ISOXAZOLINE**

*I.N. Slabko, L.I. Simonenko, N.N. Kovganko, V.N. Kovganko*

Antimycobacterial properties of of (4-carboxyphenyl) isoxazoline derivatives were studied. The most active compound among the tested substances was 4-(5-amyl-4,5-dihydro-isoxazol-3-yl)-benzoic acid 4-cyano-3-fluoro-phenyl ester (MIC 12,5 µg/ml).