

АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ИЗОМЕРНЫХ 2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ

Н.Н. Ковганко, В.Н. Ковганко, Л.И. Симоненко, И.Н. Слабко

Белорусский государственный медицинский университет

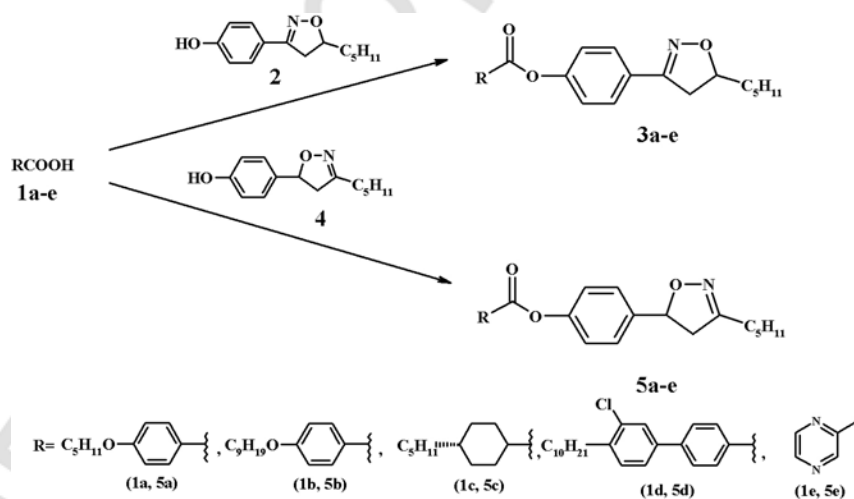
В настоящее время туберкулез остается одним из серьезнейших инфекционных заболеваний человека [3]. Развитие туберкулеза в организме человека связано с патогенным действием микобактерий [3,6]. Поэтому основное направление в лечении этого заболевания связано с применением антимикобактериальных препаратов различных классов.

Известно много лекарственных средств, пригодных для терапии туберкулеза. Однако поиск новых антимикобактериальных препаратов является актуальной задачей. Это в первую очередь связано с высокой резистентностью микобактерий к различным антибиотикам [3,6].

Одним из лекарств, используемых для лечения туберкулеза является циклосерин. В своей структуре это вещество содержит изоксазолидиновый цикл и выступает как антагонист D-аланина. При этом в микобактериях туберкулеза ингибируются ферменты, ответственные за синтез аминокислоты D-аланина. Введение в молекулу структурного аналога изоксазолидинового цикла — 2-изоксазолинового фрагмента, было осуществлено в работах [8,9]. Полученные соединения обладали высокой противотуберкулезной активностью. Предполагается, что перспективные антимикобактерициды могут быть получены также на основе соединений, содержащих в своей структуре 2-изоксазолиновый цикл, однако в отличие от описанных в работах [8,9], имеющих также и сложноэфирную мостиковую группировку.

Кроме того, в настоящее время для создания новых веществ с антимикобактериальной активностью используется подход, заключающийся в модификации пиразинамида [4,5]. Активная форма этого препарата — пиразинкарбоновая кислота, которая образуется внутри клеток микобактерий под действием фермента пиразинамидазы. Возникновение резистентности к пиразинамиду связывают с нарушением работы этого фермента [7]. Таким образом, пиразинамид является транспортной формой противобактериального препарата. Это подтверждается также тем, что ряд других производных пиразинкарбоновой кислоты обладает антимикобактериальными свойствами. Так, показано, что хорошими противотуберкулезными свойствами обладают сложные эфиры пиразинкарбоновой кислоты [7]. Поэтому нами также осуществлен синтез соединений, являющихся сложными эфирами пиразинкарбоновой кислоты и содержащих при этом в своей структуре 2-изоксазолиновый цикл. При этом эффективность таких соединений, по нашему предположению, может оказаться высокой в связи с комбинированным действием пиразинкарбоновой кислоты и замещенного 2-изоксазолина.

Материалы и методы. Целевые вещества получены в соответствии с приведенной схемой. Для получения сложных эфиров использована реакция взаимодействия исходных кислоты и фенола в присутствии дициклогексилкарбодиимида. Синтез соединений 3a-d и 5a-d описан в [1,2]. Соединения 3e и 5e получены аналогичным образом. Для оценки влияния заместителей в 2-изоксазолиновом цикле использованы изомерные 2-изоксазолинсодержащие фенолы 2 и 4. Так, в феноле 2 имеется сопряжение между двойной связью гетероциклического фрагмента (производные 3-арил-5-алкил-2-изоксазолина). В феноле 4, имеющем другое расположение заместителей в месте соединения двух циклов (фенильного и 2-изоксазолинового) — 5-арил-3-алкил, такого сопряжения нет.



Строение впервые синтезированных соединений 3e и 5e подтверждено данными ИК-, УФ- и ЯМР-спектров. Так, в спектрах ¹H ЯМР данных соединений присутствуют характерные сигналы пиразинового фрагмента исходной кислоты и протоны фенольной части. В спектрах ¹³C ЯМР присутствуют характерные сигналы сложноэфирного атома углерода при 162,69 (3e) и 163,04 (5d) м.д.

Результаты и их обсуждение. Исследование противотуберкулезных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. 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 [3].

Антимикобактериальные свойства полученных соединений

Соединение	3a	3b	3c	3d	3e	5a	5b	5c	5d	5e	Циклосерин	Пиразинамид	Изониазид
МИК, мкг/мл	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	100	100	200	200

Выводы.

В результате проведенных экспериментов установлено, что изомерные сложные эфиры 3a-e и 5a-d, содержащие 2-изоксазолиновый цикл обладают антимикобактериальной активностью, которая, однако, значительно ниже в сравнении с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами. Соединение 5e, в свою очередь, обладает антимикобактериальной активностью, сравнимой с циклосерином. В целом следует отметить, что сопряженные 3-арил-5-алкил-2-изоксазолины 3a-e оказались менее активными в сравнении с изомерными 5-арил-3-алкил-2-изоксазолинами 5a-e.

ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF ISOMERIC 2-ISOXAZOLINE

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

Antimycobacterial properties of isomeric compounds containing 2-isoxazoline cycle studied. Found that derivatives of 3-alkyl-5-aryl-2-isoxazoline compared with conjugated isomer of 3-aryl-5-alkyl-2-isoxazoline are more active.

Литература.

1. Безбородов В. С., Ковганко Н. Н., Лапаник В. И. *Весті НАН Беларусі. Сер. хім. навук.* 2003. № 3. С. 76-79.
2. Безбородов В. С., Ковганко Н. Н., Лапаник В. И. *Весті НАН Беларусі. Сер. хім. навук.* 2004. № 4. С. 68-71.
3. Ботева А.А., Красных О.П., Ван Б., Францбляу С.Г. *Фармация.* 2008, 49.
4. Dolezal M., Miletin M., Kunes J., Kralova K. *Molecules.* 2002, 7, 363.
5. Dolezal M., Zitko J., Kešetovičová D., Kuneš J., Svobodová M. *Molecules.* 2009, 14, 4180.
6. Janin Y. L. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 2479.
7. Speirs R. J., Welch J. T., Cynamon M. H. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39, 1269.
8. Sun R. D., Lee R. B., Tangallapally R. P., Lee R. E. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 460.
9. 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.