

УДК 616.24-002.5-084

## Производные 2-изоксазолина: получение и антимикобактериальные свойства

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 амидов 3-(полифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты. Показано, что антимикобактериальная активность полученных веществ сравнима с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

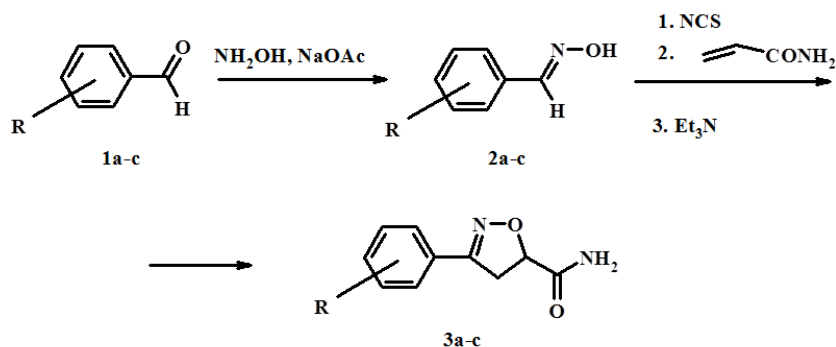
**Ключевые слова:** амид, 2-изоксазолин, антимикобактериальная активность, фтор.

**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** — получение и исследование антимикобактериальных свойств полифторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты.

**Материалы и методы.** Синтез полифторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты осуществляли по приведенной ниже схеме. На первой стадии исходя из коммерчески доступных полифторзамещенных альдегидов **1a-c** реакцией с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия получили соответствующие оксимы **2a-c**. Дальнейшее хлорирование полученных оксимов **2a-c** с помощью N-хлорсукцинимиды и последующее дегидрохлорирование промежуточно образовавшегося хлорангидрида гидроксамовой кислоты под действием триэтиламина привело к генерированию нитрилоксида. Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения указанного нитрилоксида к акриламиду получили целевые амиды 3-(полифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3a-c**.



R= 2,3,4,5-FFFF (a), 2,3,5,6-FFFF (b), 2,3,4,5,6-FFFFF (c).

**Амид 3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3a.**

К раствору 0,15 г оксима 2,3,4,5-тетрафторбензальдегида **1a** в 10 мл ДМФА добавили порциями 0,115 г N-хлорсукцинимид. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение часа внесли 0,083 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,22 мл триэтиламина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 75 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом (2×15 мл). Объединенный органический слой промыли водой (20 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,058 г продукта **3a**. Перекристаллизацией маточного раствора дополнительно получили 0,055 г продукта.

Выход 55,5 %.

Т.пл. 156–158 °С (2-пропанол).

УФ спектр (EtOH,  $\lambda_{\max}$ , нм): 263, 283.

ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3462, 3206 (N-H), 1673, 1653 (CO-NH<sub>2</sub>), 1541, 1474 (C-C аром.).

Спектр <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$ , м.д., 500 МГц): 3,71 (1H, дд, J<sub>1</sub> 1,6 Гц, J<sub>2</sub> 6,9 Гц, J<sub>3</sub> 17,4 Гц, 4-CH), 3,82 (1H, дд, J<sub>1</sub> 1,2 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, J<sub>2</sub> 17,4 Гц, 4-CH), 5,25 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, 5-CH), 7,53 (1H, уш. с, NH), 7,76 (2H, м, аром. протон и NH).

**Амид 3-(2,3,5,6-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3b.**

К раствору 0,15 г оксима 2,3,5,6-тетрафторбензальдегида **1b** в 10 мл ДМФА добавили порциями 0,115 г N-хлорсукцинимид. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение часа внесли 0,083 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,22 мл триэтиламина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 75 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом (2×15 мл). Объединенный органический слой промыли водой (20 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,045 г продукта **3b**. Перекристаллизацией маточного раствора дополнительно получили 0,061 г продукта.

Выход 52,1 %.

Т.пл. 194–196 °С (2-пропанол).

УФ спектр (EtOH,  $\lambda_{\max}$ , нм): 259.

ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3374, 3202 (N-H), 1722 (C=N), 1663, 1618 (CO-NH<sub>2</sub>), 1575, 1494 (C-C аром.).

Спектр <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$ , м.д., 500 МГц): 3,73 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 3,82 (1H, дд, J<sub>1</sub> 11,7 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 5,29 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, 5-CH), 7,56 (1H, уш. с, NH), 7,82 (1H, уш. с, NH), 7,98–8,07 (1H, м, аром. протон).

**Амид 3-(2,3,4,5,6-пентафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3c.**

К раствору 0,25 г оксима 2,3,4,5,6-пентафторбензальдегида **1c** в 15 мл ДМФА добавили порциями 0,174 г N-хлорсукцинимид. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение часа внесли 0,126 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,33 мл триэтиламина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 75 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом (2×20 мл). Объединенный органический слой промыли водой (2×25 мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,178 г продукта **3c**.

Выход 53,6 %.

Т.пл. 207–208 °С (2-пропанол).

УФ спектр (EtOH,  $\lambda_{\max}$ , нм): 258.

ИК спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3376, 3202 (N-H), 1722 (C=N), 1660, 1579 (CO-NH<sub>2</sub>), 1534, 1487 (C-C аром.).

Спектр <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$ , м.д., 500 МГц): 3,70 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 3,81 (1H, дд, J<sub>1</sub> 11,7 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 5,29 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, 5-CH), 7,56 (1H, уш. с, NH), 7,82 (1H, уш. с, NH).

Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. Данный штамм является непатогенным и используется в качестве модель-

ного для определения противотуберкулезной активности. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пипразинамид и изониазид. 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 мкг/мл). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), которая соответствует 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.

Из данных таблицы видно, что активность нового синтезированного соединения — амида 3-(2,3,4,5-тетрафторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3a** оказалась высокой и превосходила активность противотуберкулезных препаратов, используемых в настоящее время.

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл
3a	100
3b	>200
3c	>200
Пипразинамид	200
Изониазид	200

**Заключение.** В результате проведенных экспериментов синтезированы новые соединения ряда амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты и установлено, что некоторые из них обладают антимикобактериальной 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. Dolehal [et al.] // *Molecules.* — 2009. — Vol. 14, № 10. — P. 4180–4189.
3. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н. Н. Ковганко [и др.] // *Весті 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.
7. Ковганко, Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты / Н. Н. Ковганко, И. Н. Слабко, В. Н. Ковганко // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: сб. реценз. науч. работ. Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина.* — Минск: ГУ РНМБ, 2017. — Вып. 7. — С. 219–220.

## 2-Isoxazoline derivatives: preparation and antimycobacterial properties

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

*<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

*<sup>2</sup>Belarusian State Technological University, Minsk, Republic of Belarus*

Antimycobacterial properties of some 3-(polyfluorophenyl)-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, fluorine.

*Поступила 19.11.2020*