

СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ДИФТОРЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗАЛЬДОКСИМОВ И ПИРАЗИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

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

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

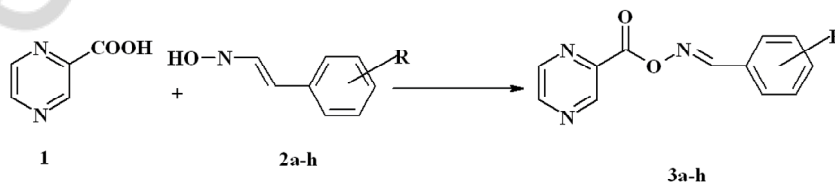
Summary. Antimycobacterial properties of esters of difluorosubstituted benzaldoximes and pyra-zinecarboxylic acid were studied. The activity of synthesized compounds is similar to activity of currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide).

Введение. Развитие туберкулеза в организме человека связано с патогенным действием микобактерий [1, 4]. 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 [1–4].

Один из подходов получения новых веществ с антимикобактериальной активностью является модификация противотуберкулезного препарата пиразинамида [2, 3]. Активная форма этого препарата — пиразинкарбоновая кислота, а пиразинамид является транспортной формой данного препарата [5].

Такой механизм действия пиразинамида подтверждается тем, что хорошими противотуберкулезными свойствами обладают сложные эфиры пиразинкарбоновой кислоты [5].



R=2,6-FF(a), 3,5-FF(b), 2,4-F(c), 2,5-FF(d).

Цель работы — нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе ряда фторсодержащих производных пиазинкарбоновой кислоты. Показано, что введение атома фтора может улучшать противотуберкулезные свойства [3] микобактерицидов. В частности, ранее нами синтезированы 2-изоксазолин содержащие эфиры пиазинкарбоновой кислоты [1].

Данная работа посвящено получению и исследованию микобактерицидных свойств сложных эфиров оксимов дифторзамещенных бензальдегидов и пиазинкарбоновой кислоты.

Материалы и методы. Синтез сложных эфиров осуществляли взаимодействием пиазинкарбоновой кислоты 1 с соответствующими оксимами 2a-h в присутствии дициклогексилкарбодиимида в метилхлориде. Выходы целевых соединений 3a-h составили 71–87%.

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. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиазинамид, изониазид, циклосерин [1]. Для этого был применен метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. 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°C 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. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиазинамид, изониазид, циклосерин.

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

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл
3a	200
3b	>200
3c	200
3d	200
Пиазинамид	200
Изониазид	200

Заключение. В результате экспериментов установлено, что сложные эфиры фторсодержащих оксимов и пиазинкарбоновой кислоты обладают антимикобактериальной активностью, которая оказалась сравнимой с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

Литература

1. Синтез и антимико-бактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н.Н. Ковганко [и др.] // Весці Нац. акадэміі навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2013. — № 1. — С. 73.
2. Substituted N-Phenylpyrazine-2-carboxamides: synthesis and antimycobacterial evaluation / M. Doležal [et al.] // Molecules. — 2009. — Vol. 14, № 10. — P. 4180–4189.
3. Substituted Amides of Pyrazine-2-carboxylic acids: Synthesis and Biological Activity / M. Doležal [et al.] // Molecules. 2006. — Vol. 11, № 4. — P. 242–256.

4. Janin, Y.L. Antituberculosis drugs: ten years of research / Y.L. Janin // *Bioorg. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15, № 7. — P. 2479–2513.

5. Speirs, R.J. Activity of n-propyl pyrazinoate against pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: investigations into mechanism of action of and mechanism of resistance to pyrazinamide / R.J. Speirs, J.T. Welch, M.H. Cynamon // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1995. — Vol. 39, № 6. — P. 1269–1271.