

АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 3-АРИЛ-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

И.Н. Слабко¹, Н.Н. Ковганко¹, В.Н. Ковганко²

¹ Белорусский государственный медицинский университет,

² Белорусский государственный технологический университет

Введение. 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

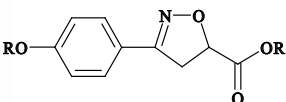
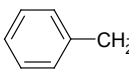
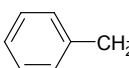
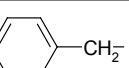
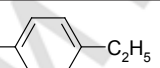
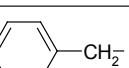
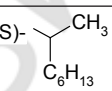
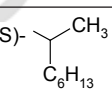
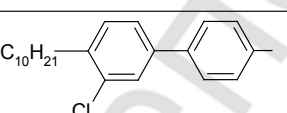
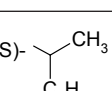
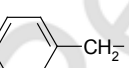
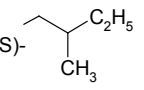
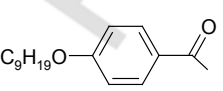
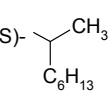
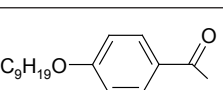
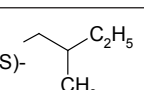
[5,6] показано, что введение в структуру потенциальных антимикобактерицидов гетероциклического фрагмента 2-изоксазолинового цикла приводит к хорошим результатам. Указанные соединения характеризуются невысокими значениями минимальных ингибирующих концентраций, при которых не наблюдается рост микобактерий.

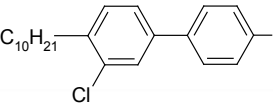
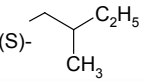
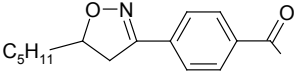
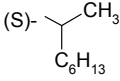
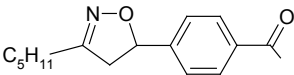
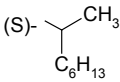
Материалы и методы. Для синтеза целевых соединений была использована реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к соответствующим алкенам. Последующее получение сложных эфиров проводилось в присутствии дициклогексилкарбодиимида. [1,3]. Исследование противотуберкулезных свойств полученных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

Результаты и их обсуждение. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. Наибольшую активность (МИК 100 мкг/мл) проявил (S)-1-метилгептиловый эфир 3-(4-бензилоксифенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты, что сравнимо с активностью применяемых в настоящее время противотуберкулезных препаратов.

Таблица

Антимикобактериальные свойства полученных соединений

			МИК, мкг/мл
№	R	R'	
1		CH ₃	> 200
2		H	> 200
3			> 200
4		(S)- 	100
5	H	(S)- 	> 200
6		(S)- 	> 200
7		(S)- 	> 200
8		(S)- 	> 200
9		(S)- 	> 200

10			> 200
11			> 200
12			> 200

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

Выводы. Среди производных 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты обнаружено производное ((S)-1-метилгептиловый эфир 3-(4-бензилоксифенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты), обладающее антимицобактериальной активностью, сравнимой с активностью применяемых в настоящее время противотуберкулезных препаратов (циклосерин, пипразинамид и изониазид).

ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITY OF 3-ARYL-2-ISOXAZOLINE-5-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

N.N. Kovganko, V.N. Kovganko, I.N. Slabko

Antimycobacterial of 3-aryl-2-isoxazoline-5-carboxylic acid derivatives were studied. The most active compound among the tested substances was (S)-1-methylheptyl-3-(4-benzyloxyphenyl)-2-isoxazolin-5-carboxylic acid (MIC 100 µg/ml).

Литература:

1. Безбородов В. С., Ковганко Н. Н., Лапаник В. И. *Весті НАН Беларусі. Сер. хім. навук.* 2003. № 1. С. 48-52.
2. Ботева А.А., Красных О.П., Ван Б., Францблэу С.Г. *Фармація.* 2008, 49.
3. Минько А. А., Безбородов В. С., Ковганко Н. Н., Лапаник В. И. *Вестн. БГУ. Сер. I.* 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.