

# АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА 5-ЦИАНО-2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ

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

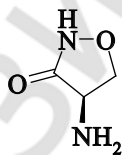
<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет,

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

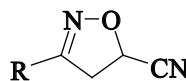
**Введение.** Туберкулез в настоящее время остается одним из серьезнейших инфекционных заболеваний [2]. Известно много лекарственных средств, пригодных для лечения туберкулеза.

В связи с развитием высокой резистентности у микобактерий к различным антибиотикам актуальной задачей является поиск новых антимикобактериальных препаратов [2,3].

Поиск новых противотуберкулезных препаратов связан с направленным химическим синтезом веществ, способных обладать микобактерицидной активностью. Стратегия направленного синтеза чаще всего основана на результатах микробиологических исследований структурных аналогов известных микобактерицидов.



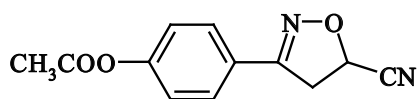
I



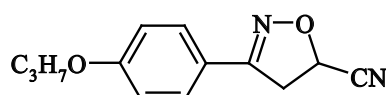
II

Одним из подходов для при создании новых лекарств является модификация уже известного и хорошо проверенного лекарственного вещества как, например, 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-изоксазолидинового фрагмента, было осуществлено в работах [4, 5]. Полученные соединения обладали высокой противотуберкулезной активностью. Нами предположено, что перспективные антимикобактерициды могут быть получены также на основе соединений, содержащих в своей структуре 2-изоксазолиновый цикл, однако в отличие от описанных в работах [4, 5], имеющих в положении 5 гетероцикла не объемный заместитель, а фармакофорную цианогруппу.

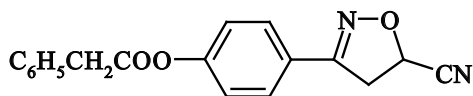
**Материалы и методы.** Синтез целевых веществ 1–4 осуществляли по описанным ранее методикам [1]. Структурные формулы приведены ниже. Контроль чистоты полученных соединений проводили с помощью с помощью пластин Kieselgel 60 F254 фирмы Merck.



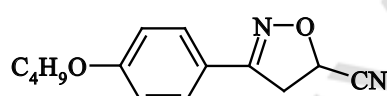
1



3



2



4

Строение впервые синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, УФ- и ЯМР-спектров.

**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].

Таблица

Антимикобактериальные свойства полученных соединений

Соединение	1	2	3	4	Циклосерин	Пиразинамид	Изониазид
МИК, мкг/мл	>200	100	50	200	100	200	200

**Выводы.** В результате проведенных экспериментов установлено, что 5-циано-2-изоксазолины 2 и 4 обладают антимикобактериальной активностью, сравнимой с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами. У соединения 2, в свою очередь, антимикобактериальная активность оказалась выше, чем у циклосерина. Соединение 1 оказалось наименее активным среди изученных. Обращает на себя внимание разница в активности гомологичных соединений 3 и 4: при увеличении цепи алкильного заместителя на одну  $\text{CH}_2$ -группу активность снизилась с 50 до 200 мкг/мл.

## ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF 5-CYANO-2-ISOXAZOLINES

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

Antimycobacterial property of various compounds containing 5-cyano-2-isoxazoline cycle studied. Found that 3-(4-propoxyphenyl)-5-cyano-2-isoxazoline is the most active of the compounds synthesized.

### Литература.

1. Безбородов В. С., Ковганко Н. Н., Лапаник В. И. *Ж. орг. хим.* 2003, **39**, 1848.
2. Ботева А.А., Красных О.П., Ван Б., Францблау С.Г. *Фармация.* 2008, 49.
3. Janin Y. L. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, **15**, 2479.
4. Sun R. D., Lee R. B., Tangallapally R. P., Lee R. E. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, **44**, 460.
5. 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.