

## ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА АМИДОВ 3-(ТРИФТОРФЕНИЛ)-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

*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

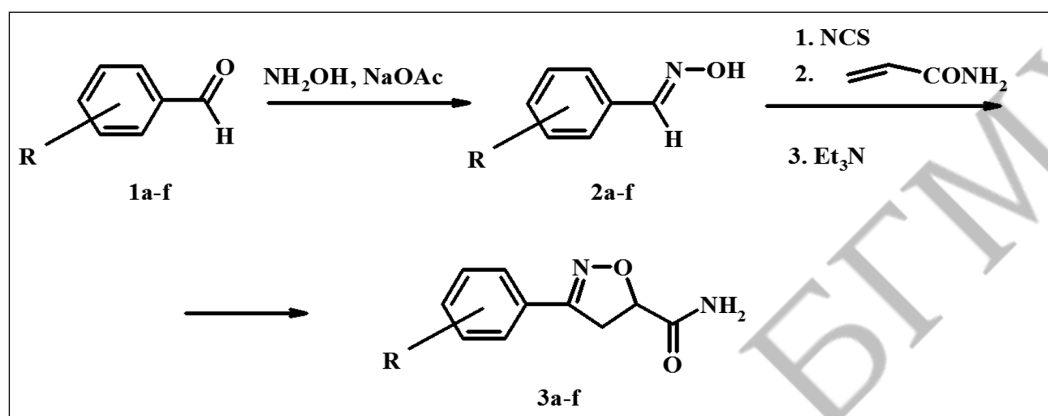
**Реферат.** Получены и изучены антимикобактериальные свойства амидов 3-(трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты. Показано, что антимикобактериальная активность полученных веществ сравнима с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

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

**Введение.** Туберкулез — это заболевание, которое тяжело поддается лечению, особенно в запущенных формах. Благоприятный исход зависит от стадии выявления патологии. Добиться полного выздоровления за несколько месяцев можно при правильном выборе противотуберкулезного препарата. В противном случае лечение может затянуться на годы, так и не приведя к положительному результату. Подбор медикаментозной схемы для лечения туберкулеза начинается после постановки точного диагноза и основывается на многих факторах. Если заболевание было диагностировано впервые, его начинают лечить веществами 1 ряда, включающими синтетические антибактериальные препараты и средства природного происхождения. Они обладают наибольшей активностью против палочки Коха; оказывают на организм минимальное токсическое действие; рассчитаны на длительное применение. В настоящее время наиболее эффективными в лечении считаются: «Изониазид», «Рифампицин», «Стрептомицин», «Пиразинамид», «Этамбутол». Их принято назначать в качестве основных медикаментов, причем для повышения эффективности применяют 2–3 одновременно. Это позволяет уменьшить вероятность привыкания [1, 2]. 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 трифторсодержащих амидов, содержащих 2-изоксазолиновый цикл в своей структуре [3]. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3]. Так, полученные ранее моно- и дифторпроизводные амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты показали перспективные результаты [7].

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

**Материалы и методы.** Синтез трифторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты осуществляли по приведенной ниже схеме. На первой стадии исходя из коммерчески доступных трифторзамещенных альдегидов **1a-f** реакцией с гидроксидом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия получили соответствующие оксимы **2a-f**. Дальнейшее хлорирование полученных оксимов **2a-f** с помощью N-хлорсукцинимид 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-(трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3a-f**.



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

К раствору 0,15 г оксима 2,3,4-трифторбензальдегида в 10 мл ДМФА добавили порциями 0,126 г N-хлорсукцинимид. Перед добавлением первой порции раствор продули воздухом, собранным над концентрированной соляной кислотой. После перемешивания реакционной смеси в течение 1 ч внесли 0,09 г акриламида. Затем добавили по каплям раствор 0,24 мл триэтиламина в 3 мл ДМФА и оставили перемешиваться в течение 24 ч. В реакционную смесь внесли 70 мл воды. Продукт реакции экстрагировали метиленхлоридом ( $2 \times 25$  мл). Объединенный органический слой промыли водой ( $2 \times 25$  мл) и сушили сульфатом натрия. Растворитель удалили, остаток перекристаллизовали из 2-пропанола. Получили 0,075 г продукта **3a**. Перекристаллизацией маточного раствора дополнительно получили 0,037 г продукта. Выход 53,6 %. Т.пл. 155–157 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм): 259. ИК-спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3447, 3173 (N-H), 1701, 1611 (CO-NH<sub>2</sub>), 1585, 1516 (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> 6,8 Гц, J<sub>2</sub> 17,4 Гц, 4-CH), 3,82 (1H, дд, J<sub>1</sub> 11,7 Гц, J<sub>2</sub> 17,4 Гц, 4-CH), 5,22 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,8 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, 5-CH), 7,45 (1H, дт, J<sub>1</sub> 1,7 Гц, J<sub>2</sub> 9,4 Гц, аром. протон), 7,52 (1H, уш. с, NH), 7,68 (1H, дт, J<sub>1</sub> 2,3 Гц, J<sub>2</sub> 8,5 Гц, аром. протон), 7,76 (1H, уш. с, NH).

Аналогичным образом получены производные 2-изоксазолина **3b-f**.

**Амид 3-(2,3,5-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3b**.** Выход 53,8 %. Т.пл. 173–175 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм): 264. ИК-спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420, 3216 (N-H), 1662, 1578 (CO-NH<sub>2</sub>). Спектр <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$ , м.д., 500 МГц): 3,72 (1H, ддд, J<sub>1</sub> 2,0 Гц, J<sub>2</sub> 7,0 Гц, J<sub>3</sub> 17,4 Гц, 4-CH), 3,83 (1H, ддд, J<sub>1</sub> 1,4 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, J<sub>3</sub> 17,4 Гц, 4-CH), 5,25 (1H, дд, J<sub>1</sub> 7,0 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, 5-CH), 7,45–7,51 (1H, м, аром. протон), 7,53 (1H, уш. с, NH), 7,68 (1H, ддт, J<sub>1</sub> 3,2 Гц, J<sub>2</sub> 6,2 Гц, J<sub>3</sub> 10,9 Гц, аром. протон), 7,78 (1H, уш. с, NH).

**Амид 3-(2,3,6-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3c**.** Выход 52,8 %. Т.пл. 135–136 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм): 255. ИК-спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3403, 33191 (N-H), 1652, 1572 (CO-NH<sub>2</sub>). 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), 3,80 (1H, дд, J<sub>1</sub> 11,6 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 5,25 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 11,6 Гц, 5-CH), 7,32 (1H, ддт, J<sub>1</sub> 2,2 Гц, J<sub>2</sub> 3,9 Гц, J<sub>3</sub> 9,7 Гц, аром. протон), 7,55 (1H, уш. с, NH), 7,69 (1H, ддд, J<sub>1</sub> 4,9 Гц, J<sub>2</sub> 9,4 Гц, J<sub>3</sub> 19,0 Гц, аром. протон), 7,80 (1H, уш. с, NH).

**Амид 3-(2,4,5-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3d**.** Выход 62,2 %. Т.пл. 151–152 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм): 258, 289. ИК-спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3433, 3219 (N-H), 1658, 1627 (CO-NH<sub>2</sub>), 1529, 1444 (C-C аром.). Спектр <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$ , м.д., 500 МГц): 3,69 (1H, ддд, J<sub>1</sub> 2,1 Гц, J<sub>2</sub> 6,9 Гц, J<sub>3</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 3,80 (1H, ддд, J<sub>1</sub> 1,7 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, J<sub>3</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 5,21 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 11,7 Гц, 5-CH), 7,52 (1H, уш. с, NH), 7,70 (1H, м, аром. протон), 7,75 (1H, уш. с, NH), 7,86 (1H, ддд, J<sub>1</sub> 6,7 Гц, J<sub>2</sub> 9,0 Гц, J<sub>3</sub> 11,2 Гц, аром. протон).

**Амид 3-(2,4,6-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3e.** Выход 60,2 %. Т.пл. 150-151 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{\text{max, нм}}$ ): 253. ИК-спектр (KBr,  $\text{см}^{-1}$ ): 3425, 3201 (N-H), 1678, 1627 (CO-NH<sub>2</sub>). Спектр <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$ , м.д., 500 МГц): 3,66 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 3,75 (1H, дд, J<sub>1</sub> 11,6 Гц, J<sub>2</sub> 17,5 Гц, 4-CH), 5,21 (1H, дд, J<sub>1</sub> 6,9 Гц, J<sub>2</sub> 11,6 Гц, 5-CH), 7,36 (2H, м, аром. протон), 7,53 (1H, уш. с, NH), 7,58 (1H, уш. с, NH).

**Амид 3-(3,4,5-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты 3f.** Выход 53,6 %. Т.пл. 161-163 °С (2-пропанол). УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{\text{max, нм}}$ ): 264. ИК-спектр (KBr,  $\text{см}^{-1}$ ): 3416, 3199 (N-H), 1676, 1626 (CO-NH<sub>2</sub>), 1538, 1442 (C-C аром.). Спектр <sup>1</sup>H (DMF-d<sub>7</sub>,  $\delta$ , м.д., 500 МГц): 3,69 (1H, дд, J<sub>1</sub> 7,0 Гц, J<sub>2</sub> 17,3 Гц, 4-CH), 3,78 (1H, дд, J<sub>1</sub> 11,6 Гц, J<sub>2</sub> 17,3 Гц, 4-CH), 5,25 (1H, дд, J<sub>1</sub> 7,0 Гц, J<sub>2</sub> 11,6 Гц, 5-CH), 7,51 (1H, уш. с, NH), 7,65-7,72 (2H, м, аром. протон), 7,74 (1H, уш. с, NH).

Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. Данный штамм является непатогенным и используется в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК, мкг/мл), которая приведена в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид 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 7H9 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 3 недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мкг/мл), соответствующую 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.

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл
<b>3a</b>	>200
<b>3b</b>	>200
<b>3c</b>	200
<b>3d</b>	50
<b>3e</b>	>200
<b>3f</b>	>200
<b>Пиразинамид</b>	200
<b>Изониазид</b>	200

Из данных таблицы видно, что активность одного из синтезированных соединений — амида 3-(2,4,5-трифторфенил)-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты **3d** оказалась высокой и превышает активность противотуберкулезных препаратов, используемых в настоящее время (50 мкг/мл против 200 мкг/мл для пиразинамида и изониазида).

**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. Doležal [et al.] // Molecules. — 2009. — Vol. 14, № 10. — P. 4180–4189.
3. Ковганко, Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов / Н. Н. Ковганко [и др.] // Весці 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. рецензир. науч. работ. М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. В. Сикорский, О. К. Доронина.* — Минск : ГУ РНМБ, 2017. — Вып. 7. — С. 219–220.

**SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF  
3-(TRIFLUOROPHENYL)-2-ISOXAZOLINE-5-CARBOXAMIDES**

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

<sup>1</sup>*Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Educational Establishment “The Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus*

Antimycobacterial properties of some 3-(trifluorophenyl)-2-isoxazoline-5-carboxamides were studied. The activity of synthesized compounds is similar to activity of currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide). One compound among synthesized (3-(2,4,5-trifluorophenyl)-2-isoxazoline-5-carboxamide) showed activity more than pyrazinamide and isoniazid and his compound is perspective for further investigation.

**Keywords:** amide, 2-isoxazoline, antimycobacterial activity, fluorine.

Поступила 18.06.2018