

Синтез и антимикобактериальные свойства трифторзамещенных бензальдоксимов

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь

² УО «Белорусский государственный технологический университет»,
г. Минск, Беларусь

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 [1-4]. В последнее время поиски активно проводятся среди различных производных альдегидов [4]. Достаточно высокую активность проявляют оксимы – N-гидрокси производные альдегидов и кетонов [4]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе трифторсодержащих бензальдоксимов. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3].

Цель работы: получить и исследовать антимикобактериальные свойства оксимов ряда трифторзамещенных бензальдегидов.

Материалы и методы. Синтез фторзамещенных оксимов осуществляли взаимодействием трифторзамещенных бензальдегидов с сульфатом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия в метаноле. Выходы целевых соединений составили 47-91%. 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: пиразинамид, изониазид, циклосерин [1]. 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 Миддлбрука 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, мг/л), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пипразинамид, изониазид, циклосерин.

Результаты. Результаты определения антимикобактериальных свойств синтезированных соединений показали, что МИК синтезированных соединений составила 200 мг/л в случае 2,3,6-, 2,4,6-, 2,3,4- и 2,3,5-трифторзамещенных бензальдоксимов. МИК эталонов также составляла 200 мг/л. В случае 2,4,5- и 3,4,5-тризамещенных бензальдоксимом МИК составила >200 мг/л.

Заключение. В результате проведенных экспериментов установлено, что трифторзамещенные оксими 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. Doležal M. Substituted *N*-Phenylpyrazine-2-carboxamides: Synthesis and Antimycobacterial Evaluation / M. Doležal, J. Žitko, D. Kešetovičová, J. Kuneš, M. Svobodová // Molecules. - 2009. - Vol. 14, № 10. - P. 4180-4189.
3. Ковганко Н. Н. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов. / Н. Н. Ковганко, В. Н. Ковганко, Л. И. Симоненко, И. Н. Слабко // Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2013. - №1. - С. 73-77.
4. Худина О.Г. Синтез, строение и противотуберкулезная активность фторалкилсодержащих 3-гидроксимимно-1,5-бензодиазепинов / О.Г. Худина, Я.В. Бургарт, М.А. Кравченко, В.И. Салоутин // Хим.-фарм. журн. - 2011. - Том 45, № 2. - С. 13-16.