

# СИНТЕЗ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ОКСИМОВ И ПИРАЗИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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, Беларусь,  
KauhankaMM@bsmu.by

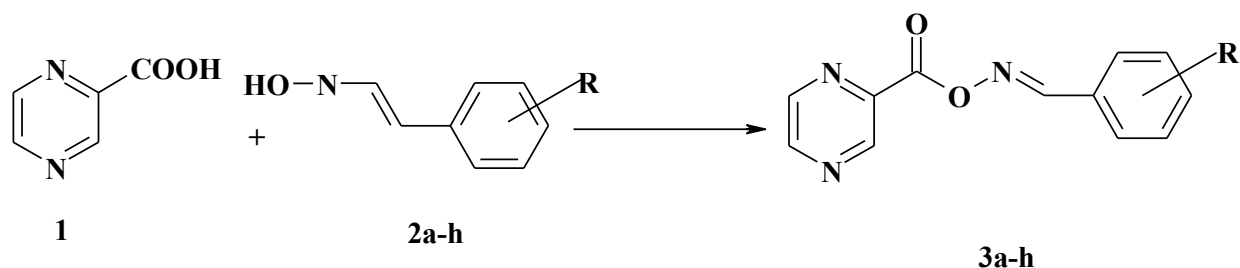
<sup>2</sup>Белорусский государственный технологический университет, Беларусь

Туберкулез легких остается одним из серьезнейших инфекционных заболеваний человека даже в XXI веке [1]. 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 [1,2].

Один из подходов получения новых веществ с антимикобактериальной активностью является модификация противотуберкулезного препарата пиазинамида [3, 4]. Активная форма этого препарата – пиазинкарбонвая кислота, а пиазинамид является транспортной формой данного препарата [5].

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



**R=2-F(a), 3-F(b), 4-F(c),3,4-FF(d), 2-CF<sub>3</sub> (e), 4-CF<sub>3</sub> (g), 3-F-4-OCH<sub>3</sub> (h).**

Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе ряда фторсодержащих производных пиазинкарбонвой кислоты. Показано, что введение атома фтора может улучшать противотуберкулезные свойства [4] микобактерицидов. В частности, ранее нами синтезированы 2-изоксазолин содержащие эфиры пиазинкарбонвой кислоты [1].

Данное сообщение посвящено получению и исследованию микобактерицидных свойств сложных эфиров оксимов фторбензальдегидов и пиазинкарбонвой кислоты.

Синтез сложных эфиров осуществляли взаимодействием пиазинкарбонвой 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 [83]. 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 использован метод разведений в плотной питательной среде в чашках Петри. Для этого исходный раствор соединения в диметилсульфок-

сиде (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 определения антимикобактериальных свойств синтезированных соединений приведены в таблице.

Таблица Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл	Соединение	МИК, мкг/мл
<b>3a</b>	>200	<b>3e</b>	>200
<b>3b</b>	>200	<b>3f</b>	>200
<b>3a</b>	>200	<b>3h</b>	>200
<b>3b</b>	>200	<b>Пипразинамид</b>	> 200
<b>3c</b>	>200	<b>Циклосерин</b>	100
<b>3d</b>	>200	<b>Изониазид</b>	200

В результате проведенных экспериментов установлено, что сложные эфиры фторсодержащих оксимов и пипразинкарбоновой кислоты обладают антимикобактериальной активностью, которая, однако, оказалась ниже в сравнении с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами. Тем не менее, наше предположение о том, что фторсодержащие производные пипразинкарбоновой кислоты могут обладать высокой антибактериальной активностью, требует дополнительной экспериментальной проверки. Работа в данном направлении продолжается, и о ее результатах будет сообщено дополнительно.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ковганко Н.Н., Ковганко В.Н., Симоненко Л.И., Слабко И.Н. *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. хім. навук.* 2013, №1, С. 73.
- [2] Janin Y. L. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, **15**, 2479.
- [3] Doležal M., Zitko J., Kešetovičová D., Kuneš J., Svobodová M. *Molecules.* 2009, **14**, 4180.
- [4] Dolezal M., Miletin M., Kunes J., Kralova K. *Molecules.* 2002, **7**, 363.
- [5] Speirs R. J., Welch J. T., Cynamon M. H. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, **39**, 1269.