

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**Учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет»**

**БГМУ: 90 ЛЕТ В АВАНГАРДЕ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ  
И ПРАКТИКИ**

**Сборник научных трудов**

**выпуск IV**

Под редакцией ректора А.В. Сикорского,  
проректора по научной работе О.К. Кулаги

Минск  
2014

УДК 61:001] (091)

ББК 5+72

Б 11

Б 11 **БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т; редкол.: А.В. Сикорский, О.К. Кулага. — Минск: ГУ РНМБ, 2014. — Вып. 4. — 336 с. — 89 табл., 84 ил.**

ISBN 978-985-7044-20-7

В сборнике представлены научные статьи, посвященные Дню белорусской науки. Рассмотрены результаты исследований в области практического здравоохранения по решению проблем внутренних болезней, кардиологии, акушерства и гинекологии, гигиены, эпидемиологии и инфекционных болезней, психиатрии, неврологии и нейрохирургии, общей патологии, хирургии, онкологии, педиатрии, детской хирургии, стоматологии, травматологии и ортопедии, медицинского и фармацевтического образования, военной медицины и др. на современном этапе развития медицинской науки.

Издание рассчитано на широкий круг специалистов, преподавателей, студентов и аспирантов.

УДК 61:001] (091)

ББК 5+72

**Ответственные за выпуск — О.К. Кулага, Е.И. Гудкова**

**Рецензенты:**

д-р мед. наук, проф. Трисветова Е.Л.; д-р мед. наук, проф. Потапнев М.П.; канд. мед. наук, доц. Бацукова Н.Л.; канд. мед. наук, доц. Канашкова Т.А.; канд. мед. наук, доц. Котович И.Л.; канд. мед. наук, доц. Манак Т.Н.; канд. мед. наук, доц. Модринская Ю.В.; канд. мед. наук, доц. Даревский В.И.; канд. мед. наук, доц. Семенов И.П.; канд. мед. наук, доц. Григоренго Е.А.; канд. мед. наук, асс. Мороз Е.Г.; д-р мед. наук, проф. Карпов И.А.; канд. биол. наук, доц. Вылегжанина Т.А.; канд. мед. наук, доц. Коршикова Р.Л.; д-р мед. наук, проф. Кевра М.К.; канд. мед. наук, доц. Джумова М.Ф.; ст. преп. Мельников И.А.; д-р мед. наук, проф. Дедова Л.Н.; канд. мед. наук, доц. Полонейчик Н.М.; канд. мед. наук, доц. Грачев С.С.; д-р мед. наук, проф. Артишевский А.А.; д-р мед. наук, проф. Скугаревский О.А.; д-р мед. наук, проф. Скугаревская Е.И.; канд. биол. наук, доц. Хрусталева В.В.; канд. мед. наук, доц. Царева С.Н.; канд. мед. наук, доц. Прасмыцкий О.Т.; канд. мед. наук, доц. Рутковская Ж.А.; асс. Долидович Е.Ю.; асс. Корень Т.А.; канд. пед. наук, доц. Романов К.Ю.; канд. мед. наук, доц. Кепеть В.А.; асс. Минайло Т.И.; канд. мед. наук, доц. Рубахов О.И.; канд. мед. наук, доц. Гончарик Т.А.; канд. мед. наук, доц. Месникова И.Л.; канд. мед. наук, доц. Лемешевский А.И.; канд. мед. наук, доц. Сулковская С.П.; канд. хим. наук, доц. Беляцкий В.Н.; д-р мед. наук, проф. Цапаева Н.Л.; д-р мед. наук, проф. Таганович А.Д.; канд. мед. наук, доц. Шепетько М.Н.; канд. мед. наук, доц. Бородин Г.Л.; канд. мед. наук, доц. Ринейская О.Н.; д-р мед. наук, проф. Марченко Л.Н.; канд. мед. наук, доц. Маркауцан П.В.; д-р мед. наук, проф. Доценко М.Л.; канд. мед. наук, доц. Адаменко Е.И.; канд. мед. наук, доц. Борисов А.В.; д-р мед. наук, доц. Ластовка А.С.; канд. мед. наук, доц. Панкратов В.Г.; канд. филол. наук, доц. Цысик А.З.; канд. мед. наук, доц. Стельмах И.А.; канд. мед. наук, доц. Севковский А.И.; д-р мед. наук, проф. Хапалюк А.В.; канд. мед. наук, доц. Хрыщанович В.В.; д-р мед. наук, проф. Строчкин А.В.; канд. мед. наук, доц. Шуст О.Г.; канд. мед. наук, доц. Буцель А.Ч.; канд. мед. наук, доц. Алешкевич А.И.; канд. мед. наук, доц. Волюнец Б.А.; канд. мед. наук, асс. Безлер Ж.А.; канд. мед. наук, доц. Бизунок Н.А.; д-р мед. наук, проф. Кухта В.К.; канд. мед. наук, доц. Логинова И.А.; канд. мед. наук, доц. Васильева Л.Н.; канд. мед. наук, доц. Музыченко А.П.; канд. мед. наук, доц. Панкратова Ю.Ю.; д-р биол. наук, проф. Барковский Е.В.; канд. мед. наук, доц. Протасевич А.И.; канд. мед. наук, проф. Романовский И.В.; канд. мед. наук, доц. Титова И.П.; д-р мед. наук, проф. Римжа М.И.; канд. мед. наук, доц. Борисенко Л.Г.; канд. мед. наук, доц. Александров Д.А.; канд. хим. наук, доц. Ковганко Н.Н.; канд. мед. наук, доц. Твардовский В.И.; канд. мед. наук, доц. Бобровнический В.И.; канд. мед. наук, доц. Капитулец С.П.; канд. мед. наук, доц. Павлович Т.П.; д-р мед. наук, проф. Крючок В.Г.; д-р мед. наук, проф. Терехова Т.Н.

ISBN 978-985-7044-20-7

© Составление. УО БГМУ, 2014.

© Оформление. ГУ «Республиканская научная медицинская библиотека», 2014.

## ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ 2-ИЗОКСАЗОЛИН СОДЕРЖАЩИХ ФТОРБЕНЗОАТОВ

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

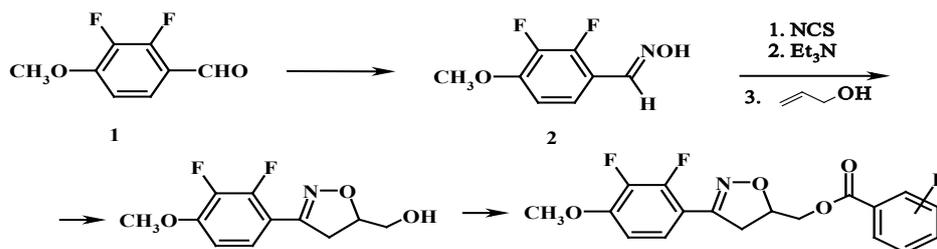
*<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет;*

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

В настоящее время известно много лекарственных средств, пригодных для терапии туберкулеза [1]. Однако поиск новых антимикобактериальных средств является актуальной задачей. Это в первую очередь связано с высокой резистентностью микобактерий к различным антибиотикам [1, 2].

При исследованиях по получению новых веществ с антимикобактериальной активностью наше внимание привлекли сообщения о высокой противотуберкулезной активности соединений, содержащих в своей структуре 2-изоксазолиновый цикл [4, 5]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе различных фторсодержащих соединений, которые содержат 2-изоксазолиновый

цикл. Целевые соединения в свою очередь могут быть синтезированы на основе доступных для нашей исследовательской группы фторсодержащих ароматических соединений [2, 3].



**Материал и методы.** В качестве первых объектов исследования нами были выбраны 2-изоксазолин содержащие эфиры пиразинкарбоновой кислоты [2], которые можно рассматривать также, как 2-изоксазолин содержащие аналоги пиразинамида. Для этого, исходя из фторбензальдегидов, синтезированы соединения ряда 5-гидроксиметил-2-изоксазолинов, например, соединение **3**. Однако антимикобактериальная активность соответствующих пиразинкарбоксилатов оказалась невысокой [2]. В связи с этим нами предположено, что более эффективные микобактерициды могут быть получены на основе эфиров 2-изоксазолин содержащего соединения **3** и фторбензойных кислот. Синтез таких соединений и являлся целью данной работы.

Подробный синтез соединения **3** описан в работе [2]. Разработанная схема синтеза включает превращение фторбензальдегида **1** в соответствующий оксим **2**. Хлорирование оксима **2** с помощью *N*-хлорсукцинимида и последующее дегидрохлорирование под действием триэтиламина привело к соответствующему нитрилоксиду. Без выделения нитрилоксид вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с аллиловым спиртом. Такая последовательность превращений привела к образованию 2-изоксазолина **3**, который выделен с выходом 77%. Дальнейшая этерификация полученного соединения **3** фторбензойными кислотами в присутствии дициклогексилкарбодиимида привела к соответствующим сложным эфирам **4a,b**. Строение полученных веществ подтверждено с помощью ЯМР спектров, в которых в дополнение к сигналам, характерным для исходного спирта **3**, появляются сигналы фторбензойных кислот.

**Результаты и их обсуждение.** Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации, которая составила 12,5 мкг/мл для соединения **4a** и <6,25 для соединения **4b**. Для сравнения минимальная ингибирующая концентрация для применяемых в настоящее время противотуберкулезных средств пиразинамида и изониазида составляет 200 мкг/мл.

**Заключение.** Среди производных 2-изоксазолина обнаружены производные, обладающее антимикобактериальной активностью, превосходящие по активности применяемые в настоящее время противотуберкулезных средств (пиразинамид и изониазид).

## PREPARATION AND PROPERTIES OF NEW ANTIMYCOBACTERIAL 2-ISOXAZOLINE CONTAINING FLUOROBENZOATE

*I.N. Slabko, N.N. Kauhanka, V.N. Kauhanka*

Antimycobacterial properties of 2-isoxazoline containing fluorobenzoate were studied. The synthesized compounds are superior in activity currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide).

### Литература

1. Поиск новых противотуберкулезных средств / А.А. Ботева [и др.] // Фармация. — 2008. — № 7. — С. 49–52.
2. 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.
3. Ковганко, Н.Н., Синтез и свойства некоторых мезогенных бензилхлоридов / Н.Н. Ковганко, В.Н. Ковганко // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. — 2010. — № 1. — С. 64–67.
4. Synthesis, optimization and structure–activity relationships of 3,5-disubstituted isoxazolines as new anti-tuberculosis agents / Rakesh [et al.] // Eur. J. Med. Chem. — 2009. — Vol. 44, issue. 2. — P. 460–472.
5. Discovery of novel isoxazolines as anti-tuberculosis agents / R.P. Tangallapally [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2007. — Vol. 17, № 23. — P. 6638–6642.