

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20009**

(13) **С1**

(46) **2016.04.30**

(51) МПК

C 07D 241/14 (2006.01)

C 07D 261/04 (2006.01)

C 07D 413/12 (2006.01)

A 61P 31/06 (2006.01)

(54) **4-(3-ПЕНТИЛ-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-ИЛ)ФЕНИЛОВЫЙ ЭФИР
ПИРАЗИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(21) Номер заявки: а 20130607

(22) 2013.05.13

(43) 2014.12.30

(71) Заявитель: Учреждение образования
"Белорусский государственный меди-
цинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Ковганко Николай Нико-
лаевич; Ковганко Владимир Нико-
лаевич; Слабко Ирина Николаевна;
Симоненко Любовь Ивановна (ВУ)

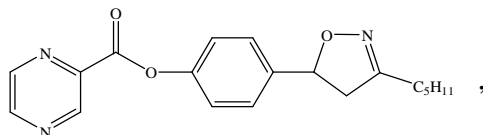
(73) Патентообладатель: Учреждение обра-
зования "Белорусский государствен-
ный медицинский университет" (ВУ)

(56) КОВГАНКО Н.Н. и др. Весці НАН
Беларусі. - Сер. хім. навук. - 2013. -
№ 1. - С. 73-77.

МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные
средства. - Т. 2. - М.: Новая волна,
2000. - С. 306-311.

(57)

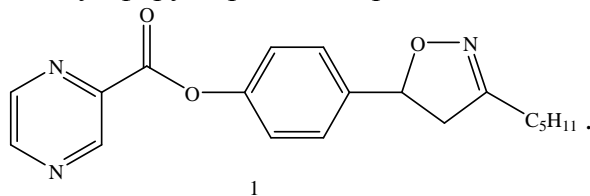
4-(3-Пентил-2-изоксазолин-5-ил)фениловый эфир пиразин-2-карбоновой кислоты фор-
мулы 1



(1)

обладающий антимикобактериальной активностью.

Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно к 4-(3-пентил-2-изоксазолин-5-ил)фениловому эфиру пиразин-2-карбоновой кислоты формулы 1:

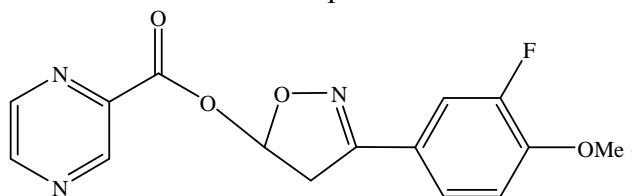


1

Соединение 1 является биологически активным, в частности подавляет рост микобактерий. По этой причине соединение 1 может найти применение в качестве микобактерицида при лечении заболеваний, возбудителями которых являются микобактерии: туберкулез человека и крупного рогатого скота, проказы, микобактериозы [1]. Заявляемое соединения, как и другие микобактерициды, также может быть использовано в дезинфицирующих составах для обработки помещений в противотуберкулезных учреждениях [2].

Известен структурный аналог заявляемого соединения - 3-(3-фтор-4-метоксифенил-2-изоксазолин-5-ил)метилловый эфир пиразин-2-карбоновой кислоты 2 [3], являющийся, как

и заявляемое соединение, 2-изоксазолинсодержащим эфиром пиразин 2-карбоновой кислоты. Соединение 2 обладает антимикобактериальной активностью [3].



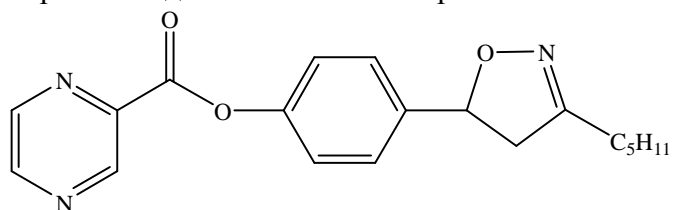
2

Недостатком соединения 2 является низкая противобактериальная активность [3].

Аналогами заявляемого соединения по назначению и профилю биологического действия являются вещества, обладающие антимикобактериальным действием и используемые для лечения туберкулеза: изониазид и пиразинамид [1].

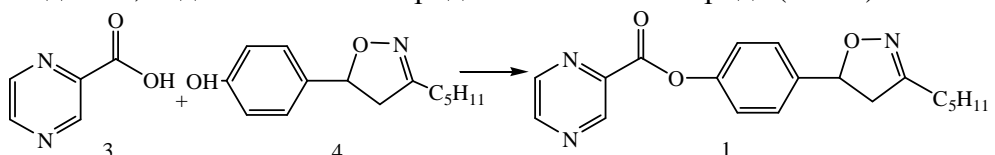
Недостатком пиразинамида и изониазида является высокая резистентность микобактерий к действию этих препаратов. Это вызвано длительным применением данных препаратов. Данные препараты также обладают побочными действиями, например гепатотоксичностью.

Задача изобретения - создание нового химического вещества, обладающего микобактерицидным действием. Указанная задача достигается новым химическим соединением, конкретно 4-(3-пентил-2-изоксазолин-5-ил)фениловым эфиром пиразин-2-карбоновой кислоты формулы 1, который обладает антимикобактериальной активностью.



1

Соединение 1 получают в результате взаимодействия пиразин-2-карбоновой кислоты 3 с 5-(4-гидроксифенил)-3-пентил-2-изоксазолином 4 в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида и N,N'-диметиламинопиридина в метиленхлориде (схема).



Для лучшего понимания сущности данного изобретения приводятся следующие примеры.

Пример 1.

4-(3-Пентил-2-изоксазолин-5-ил)фениловый эфир пиразин-2-карбоновой кислоты 1. К раствору 24 мг (194 мкмоль) пиразинкарбоновой кислоты 3, 50 мг (215 мкмоль) 5-(4-гидроксифенил)-3-пентил-2-изоксазолина 4 и 44 мг (213 мкмоль) ЛТУ-дициклогексилкарбодиимида в 5 мл метиленхлорида добавляют каталитические количества ЛТУ-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Выпавший осадок отделяют фильтрованием через слой оксида алюминия, сорбент дополнительно промывают метиленхлоридом. Объединенный фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из 2-пропанола. Выход сложного эфира 45 мг (68 %). Т. пл. 74-75 °С (2-пропанол). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (этанол): 269. Спектр ЯМР ^1H (дейтеродиоксан, δ , м. д.): 0,90 (3H, т, J 6,0 Гц, CH₃), 1,25-1,37 (4H, м, CH₂), 1,53-1,60 (2H, м, CH₂), 2,34 (2H, т, J 7,5 Гц, CH₂) {пентил}, 2,87 (1H, дд, J₁ 7,5 Гц, J₂ 16,5 Гц, 4-CH), 3,35 (1H, дд, J₁ 11,0 Гц, J₂ 16,5 Гц, 4-CH), 5,31 (1H, дд, J₁ 7,5 Гц, J₂ 11,0 Гц, 5-CH) (2-изоксазолин), 7,26 (2H, д, J 8,0 Гц), 7,41 (2H, д, J 8,0 Гц) (аром, протоны, фенил), 8,76

(Ш, с), 8,80 (1Н, с), 9,41 (1Н, с) {аром, протоны, пиаэрин}. Спектр ЯМР ¹³С (дейтеродиоксан, 5, м. д.): 14,15 (СН₃), 22,85, 26,55, 27,84, 32,00 {СН₂-пентил}, 45,60 (4-СН₂), 80,89 (5-СН), 122,26, 127,54 (²СН, ³СН, ⁵СН, ⁶СН-фенил), 141,05, 144,14 {¹С, ⁴С-фенил} 145,20, 147,29, 148,68 (³СН, ⁵СН, ⁶СН-пиаэрин}, 151,03 (²С-пиаэрин), 158,30 (С = N), 163,04 (С = O).

Пример 2.

Определение антимикобактериальных свойств соединения.

1. Для изучения антимикобактериальных свойств соединения 1 по отношению к *Micobacterium terrae* 15755 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). Далее во все анализируемые растворы высевали культуру микобактерий. Для холостых контрольных опытов использовали два образца. С целью контроля влияния растворителя в первый образец добавляли диметилсульфоксид, в таком же количестве, как и в растворе с максимальной концентрацией анализируемого вещества - 200 мкг/мл. Второй образец не содержал никаких добавок (контроль роста культуры). Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств соединения 1 определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК, мг/л), которая соответствует концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось.

В параллельных экспериментах в качестве эталонов использовали изониазид и пиаэринамид, которые обладают антимикобактериальным действием и используются для лечения туберкулеза [1], а также структурный аналог - сложный эфир 2. Результаты определения антимикобактериальных свойств изученных веществ приведены в таблице.

Антимикобактериальная активность соединений 1, 2 и эталонов

Соединение	МИК, мг/л	Соединение	МИК, мг/л
1	100	Изониазид (эталон)	200
2	>200	Пиаэринамид (эталон)	>200

Из данных таблицы видно, что 4-(3-пентил-2-изоксазолин-5-ил)-фениловый эфир пиаэрин-2-карбоновой кислоты 1 превосходит по эффективности антимикобактериального действия структурный аналог и известные микобактерициды.

Источники информации:

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. - Т. 2. - М.: Новая волна, Изд. С.Б. Дивов, 2001. - С. 306-321.
2. Методические указания. МУ 3.5.2596-10. Методы изучения и оценки туберкулоцидной активности дезинфицирующих средств. Утв. Роспотребнадзором 20.03.2010.
3. Ковганко Н.Н., Ковганко В.Н., Симоненко Л.И., Слабко И.Н. Синтез и антимикобактериальные свойства фторарил-2-изоксазолинов // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі: Сер. хім. навук. - 2013. - № 1. - С. 73-77.