

**ОПИСАНИЕ  
ИЗОБРЕТЕНИЯ  
К ПАТЕНТУ**

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ

(19) **ВУ** (11) **20694**

(13) **С1**

(46) **2016.12.30**

(51) МПК

*C 07D 261/04* (2006.01)

*A 61P 31/06* (2006.01)

*C 07C 69/78* (2006.01)

(54) **[3-(2,3-ДИФТОР-4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-ИЛ]МЕТИЛОВЫЙ ЭФИР ФТОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(21) Номер заявки: а 20130932

(22) 2013.08.01

(43) 2015.04.30

(71) Заявитель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

(72) Авторы: Ковганко Владимир Николаевич; Ковганко Николай Николаевич; Слабко Ирина Николаевна (ВУ)

(73) Патентообладатель: Учреждение образования "Белорусский государственный технологический университет" (ВУ)

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

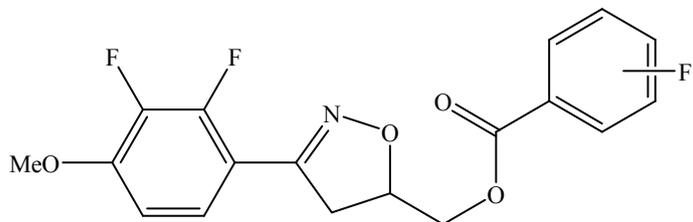
КОВГАНКО Н.Н. и др. Новости медико-биологических наук. - 2013. - Т. 7. - № 2. - С. 147-150.

US 4504486, 1985.

CN 101220277 A, 2008.

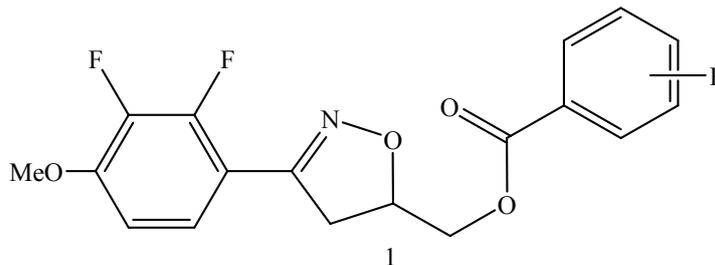
(57)

[3-(2,3-Дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил]метилловый эфир фторбензойной кислоты:



обладающий антимикобактериальной активностью.

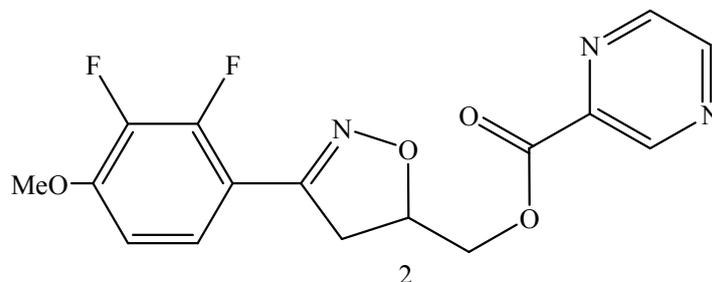
Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно, к 3-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловым эфирам фторбензойных кислот формулы 1:



Соединения 1 являются биологически активными, в частности подавляют рост микобактерий. По этой причине соединения 1 могут найти применение в качестве микобактерицидов при лечении заболеваний, возбудителями которых являются микобактерии:

туберкулез человека и крупного рогатого скота, проказа, микобактериозы [1]. Заявляемые соединения, как и другие микобактерициды, также могут быть использованы в дезинфицирующих составах для обработки помещений в противотуберкулезных учреждениях [2].

Известен структурный аналог заявляемого соединения - 3-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловый эфир пиразин-2-карбоновой кислоты 2 [3], являющийся, как и заявляемое соединение, сложным эфиром 3-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-5-гидроксиметил-2-изоксазолина. Соединение 2 обладает антимикобактериальной активностью [3].

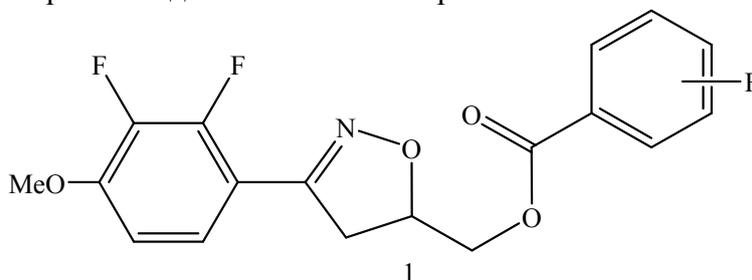


Недостатком соединения 2 является низкая противобактериальная активность [3].

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

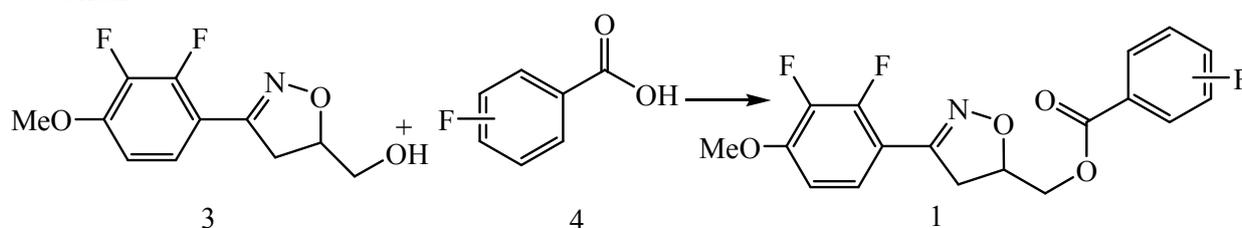
Недостатком пиразинамида и изониазида является высокая резистентность микобактерий к действию этих препаратов [4]. Это вызвано длительным применением данных препаратов. Данные препараты также обладают побочными действиями, например гепатотоксичностью [4, 5]. Задача изобретения - создание новых химических веществ, обладающих микобактерицидным действием.

Указанная задача достигается новыми химическими соединениями, конкретно 3-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловыми эфирами фторбензойных кислот формулы 1, которые обладают антимикобактериальной активностью.



Соединения 1 получают в результате взаимодействия фторбензойных кислот 4 с 3-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-5-гидроксиметил-2-изоксазолином 3 в присутствии N,N'-дихлорогексилкарбодиимида и N,N'-диметиламинопиридина в метиленхлориде (схема).

Схема



Для лучшего понимания сущности данного изобретения приводятся следующие примеры.

**Пример 1.**

3-(2,3-Дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловый эфир 4-фторбензойной кислоты 1а. К смеси 0,084 г (0,35 ммоль) спирта 3, 0,052 г (0,37 ммоль) 4-фтор-

бензойной кислоты 4а и 0,075 г (0,36 ммоль) N,N-дициклогексилкарбодиимида в 10 мл метилхлорида добавляют каталитические количества N,N-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. Выпавший осадок отделяют фильтрованием через слой оксида алюминия, сорбент дополнительно промывают метилхлоридом. Объединенный фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из 2-пропанола. Выход 0,093 г (74 %). Т.пл. 134-135 °С. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (этанол): 269. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (дейтеродиоксан,  $\delta$ , м.д.): 3,27 (2H, ддд,  $J_1$  2 Гц,  $J_2$  7 Гц,  $J_3$  17 Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,35 (1H, дд,  $J_1$  6 Гц,  $J_2$  12 Гц), 4,45 (1H, дд,  $J_1$  4 Гц,  $J_2$  12 Гц) {4- $\text{CH}_2$ }; 3,92 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 4,99-5,06 (1H, м, 5- $\text{CH}$ ); 6,94 (1H, дт,  $J_1$  1,5 Гц,  $J_2$  8 Гц), 7,18 (2H, т,  $J_9$  Гц), 7,60 (1H, дт,  $J_1$  2 Гц,  $J_2$  9 Гц), 8,03 (1H, дд,  $J_1$  5,5 Гц,  $J_2$  9 Гц) {аром. протоны}.

### Пример 2.

3-(2,3-Дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловый эфир 3-фторбензойной кислоты 1b. Описанную в примере 1 последовательность операций повторяют за тем исключением, что используют 3-фторбензойную кислоту 4b. Выход соединения 1b 77 %. Т.пл. 125-126 °С (2-пропанол). УФ-спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм (этанол): 270. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (дейтеродиоксан,  $\delta$ , м.д.): 3,27 (2H, ддд,  $J_1$  2 Гц,  $J_2$  7 Гц,  $J_3$  17 Гц,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,36 (1H, дд,  $J_1$  6 Гц,  $J_2$  12 Гц), 4,46 (1H, дд,  $J_1$  4 Гц,  $J_2$  12 Гц) {4- $\text{CH}_2$ }; 3,92 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 4,97-5,06 (1H, м, 5- $\text{CH}$ ); 6,96 (1H, дт,  $J_1$  1,3 Гц,  $J_2$  8 Гц), 7,35 (1H, дт,  $J_1$  2 Гц,  $J_2$  8 Гц), 7,45 (1H, дт,  $J_1$  5,7 Гц,  $J_2$  8 Гц), 7,62 (1H, дт,  $J_1$  2 Гц,  $J_2$  8 Гц), 7,71 (1H, тд,  $J_1$  2 Гц,  $J_2$  8 Гц), 7,81 (1H, уш.д,  $J$  8 Гц) {аром. протоны}.

### Пример 3.

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 (Middlebrook 7Н9 Broth with Glycerol) 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 пиразинамид, которые обладают антимикобактериальным действием и используются для лечения туберкулеза [1, 5], 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
1a	12,5	Изониазид (эталон)	200
1b	<6,25		
2	>200	Пиразинамид (эталон)	>200

Из данных таблицы видно, что 3-(2,3-дифтор-4-метоксифенил)-2-изоксазолин-5-ил-метилловые эфиры фторбензойных кислот 1 превосходят по эффективности антимикобактериального действия структурный аналог 2 и известные микобактерициды.

Изобретение представляет интерес для различных научно-исследовательских лабораторий, исследовательских отделов фирм, научных институтов и производственных пред-

# BY 20694 C1 2016.12.30

приятый, занимающихся исследованиями и разработками в области синтеза фармацевтических субстанций и в области создания новых противобактериальных препаратов. В частности, изобретение представляет интерес для предприятий департамента фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

## 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.
4. Фисенко В. Противотуберкулезные средства: принципы действия, побочные эффекты и перспективы создания новых лекарственных препаратов. Врач. - 2006. - № 12. - С. 30-35.
5. Ботева А.А., Красных О.П., Ван Б., Францблау С.Г. Поиск новых противотуберкулезных средств // Фармация. - 2008. - № 7. - С. 49-52.