

is occupied by poisoning with barbiturates due to uncontrolled intake of over-the-counter barbiturates and the development of barbituric dependence. The number of poisonings by cardiovascular, neopyroid analgesics and antipyretics is reduced due to the substitution of more potent drugs for safer drugs, as well as the restriction of the release of certain medicines in the republic.

**Keywords:** accidental poisoning, deliberate poisoning, abuse, suicide, non-opioid analgesics, psychotropic drugs, sedative-hypnotics, anticonvulsants, cardiovascular drugs.

## ПОЛУЧЕНИЕ И АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФТОРЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 3-АРИЛ-2-ИЗОКСАЗОЛИН-5-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

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

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный технологический университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Получены и изучены антимикобактериальные свойства фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты. Показано, что антимикобактериальная активность полученных веществ сравнима с используемыми в настоящее время противотуберкулезными средствами.

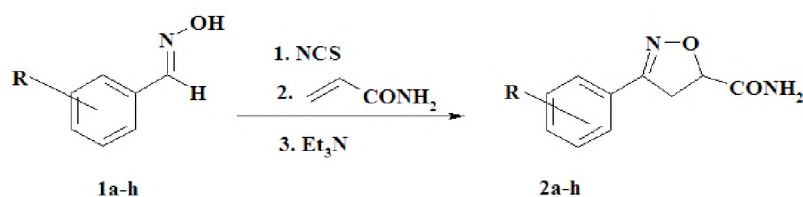
**Ключевые слова:** амид, 2-изоксазолин, антимикобактериальная активность, фтор.

**Введение.** 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 [1–5]. В последнее время поиски активно проводятся среди различных амидов гетероциклических соединений как аналогов эффективного лекарственного средства пиразинамида [4–6]. Достаточно высокую активность проявляют производные изоксазола и 2-изоксазолина [4–6]. Нами предположено, что перспективные микобактерициды могут быть получены на основе фторсодержащих амидов, содержащих 2-изоксазолиновый цикл в своей структуре [3]. Ранее было показано, что введение атомов фтора может улучшать противотуберкулезные свойства микобактерицидов [3].

**Цель работы** — исследование антимикобактериальных свойств фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты.

**Материалы и методы.** Синтез фторзамещенных амидов 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты осуществляли взаимодействием фторзамещенных бензоксимов 1a-h с N-хлорсукцинимидом для генерирования соответствующего нитрилоксида, который далее реагировал с акриламидом в присутствии триэтиламина. Выходы целевых соединений 2a-h составили 41–90 %.



R=2-F(a), 3-F(b), 4-F(c), 3,4-FF(d), 2,6-FF(e), 3,5-FF(f), 2,4-FF(g), 2,5-FF(h).

Исследование антимикобактериальных свойств полученных соединений проведено на штамме *Micobacterium terrae* 15755. Данный штамм является непатогенным и используется в качестве модельного для определения противотуберкулезной активности. Антимикобактериальные свойства полученных соединений оценены на основании минимальной ингибирующей концентрации (далее — МИК, мкг/мл), которые приведены в таблице. В качестве эталонов использованы известные противотуберкулезные препараты: пиразинамид и изониазид [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 Миддлбука 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 °С в течение трех недель. Для оценки антимикробных свойств новых соединений определяли МИК (мг/л), соответствующую концентрации анализируемого вещества, при которой роста микобактерий в чашке Петри не наблюдалось.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты определения антимикобактериальных свойств синтезированных соединений приведены в таблице.

Таблица — Антимикобактериальные свойства синтезированных соединений

Соединение	МИК, мкг/мл
2a	200
2b	200
2c	>200
2d	>200
2e	>200
2f	>200
2g	>200
2h	>200
Пиразинамид	200
Изониазид	200

**Заклучение.** В результате экспериментов установлено, что моно- и дифторзамещенные амиды 3-арил-2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты обладают антимико-бактериальной 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. Substituted N-Phenylpyrazine-2-carboxamides: Synthesis and Antimycobacterial Evaluation. / M. Doležal [et al.] // Molecules. — 2009. — Vol. 14, № 10. — P. 4180–4189.
3. 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.
4. Synthesis and evaluation of new fluorinated anti-tubercular compounds / M. Esfahanizadeh [et al.] // Iran. J. Pharm. Res. — 2014. — Vol. 13, № 1. — P. 115–126.
5. Design, synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some new N-phenylpyrazine-2-carboxamides / J. Zitko [et al.] // Chem. Pap. — 2016. — Vol. 70, № 5. — P. 649–657.
6. Chauhan, P. M. Recent advances in the design and synthesis of heterocycles as anti-tubercular agents / P. M. Chauhan, N. Sunduru, M. Sharma // Future Med. Chem. — 2010. — Vol. 2, № 9. — P. 1469–1500.

### SYNTHESIS AND ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF FLUOROSUBSTITUTED 3-ARYL-2-ISOXAZOLINE-5-CARBOXAMIDES

*Kauhanka N. N.<sup>1</sup>, Slabko I. N.<sup>1</sup>, Kauhanka V. N.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Educational Establishment “Belarusian State Technological University”, Minsk, Republic of Belarus

Antimycobacterial properties of some fluorosubstituted 3-aryl-2-isoxazoline-5-carboxamides were studied. The activity of synthesized compounds is similar to activity of currently used anti-TB drugs (isoniazid and pyrazinamide).

**Keywords:** amide, 2-isoxazoline, antimycobacterial activity, fluor.

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА СОСТАВА СПРЕЯ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ДИКЛОФЕНАКОМ НАТРИЯ

*Сушинская О. А., Голяк Н. С.*

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

**Реферат.** Было разработано 8 модельных составов спрея с диклофенаком натрия, проведены биофармацевтические исследования с целью изучения кинетики высвобождения диклофенака из разработанных составов. По результатам исследования определен оптимальный состав спрея.

**Ключевые слова:** спрей, диклофенак натрия, биофармацевтические исследования.