

СИНТЕЗ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ 3,5-ДИАРИЛ-2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ

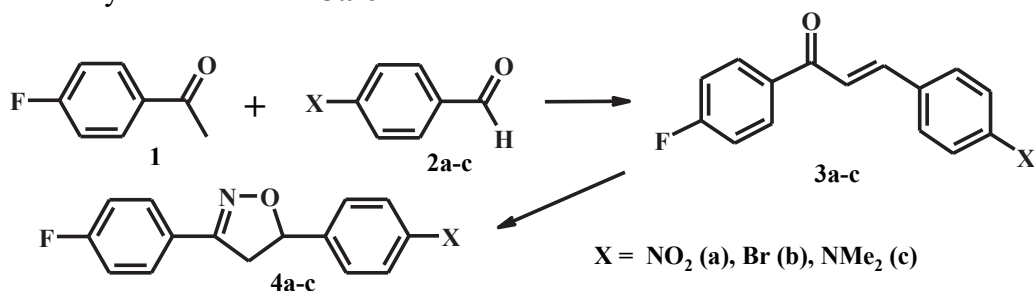
Для лечения туберкулеза в настоящее время известно много лекарственных средств: пипразинамид, циклосерин, изониазид, препараты группы хинолонов. Однако поиск новых антимикобактериальных препаратов является актуальной задачей. Это в первую очередь связано с высокой резистентностью микобактерий к различным антибиотикам.

Несмотря на то, что многие из перечисленных препаратов известны с середины прошлого века, они до сих пор находят применение в медицинской практике. Это связано с необходимостью постепенного увеличения активности применяемых пациентом препаратов, что позволяет избежать появления лекарственно устойчивых форм микобактерий в организме человека.

Важным направлением в поиске структурных аналогов известных противотуберкулезных препаратов является синтез продуктов конденсации с другими типами антибиотиков или различными типами гетероциклических соединений, для которых характерны фармакофорные свойства, в том числе и антибактериальная активность. Для таких модифицированных аналогов часто наблюдается более высокая микобактерицидная активность, что может быть связано как с комбинированным действием двух структурных фрагментов препарата, так и с увеличением биодоступности действующего вещества, увеличением степени проникновения препарата через мембрану бактериальной клетки и т.д. [1–3].

В настоящий момент нами проводятся исследования по получению продуктов конденсации структурных аналогов известных противотуберкулезных препаратов с различными молекулами, содержащими пятичленные гетероциклы. В качестве основных структурных фрагментов для модификации известных противотуберкулезных препаратов предполагается использовать 3-фторарил-2-изоксазолины.

На данном этапе исследования нами синтезирован ряд фторсодержащих 3,5-диарил-2-изоксазолинов **4a-c**. На первой стадии синтеза осуществлена конденсация 4-фторацетофенона с бензальдегидами **2a-c**. Превращение осуществляли в метанольном растворе с добавлением водного раствора гидроксида калия в качестве катализатора. В результате с высокими выходами получены халконы **3a-c**.



На следующей стадии синтеза взаимодействием халконов **3a-c** с гидрохлоридом гидроксиламина синтезированы целевые фторсодержащие 2-изоксазолины **4a-c**. Строение синтезированных соединений подтверждено данными УФ, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agrawal N., Mishra P. The synthetic and therapeutic expedition of isoxazole and its analogs. *Med. Chem. Res.* 2018. Vol. 27. P. 1309–1344.
2. Kumar V., Kaur K. Fluorinated isoxazolines and isoxazoles: A synthetic perspective. *J. Fluor. Chem.* 2015. Vol. 180. P. 55–97.
3. Zhang H.-Z., Zhao Z.-L., Zhou C.-H. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 144. P. 444–492.