

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭПОКСИБЕНЗО[7,8]ОКСОЦИНОПИРИДИНА И ОКСАЗОЛО[5,4-В]ПИРИДИНА С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Сталинская А. Л., Паламарчук И.В., И.В. Кулаков

Тюменский государственный университет

e-mail: i.v.kulakov@utmn.ru

Ранее нами было показано [1], что реакция конденсации 3,5-диацетил-2,6-диметилпиридина **1** с салициловым альдегидом **2a** в условиях кислотного катализа приводит к продукту циклизации – 1-((5*S*,11*S*)-2,5-диметил-11,12-дигидро-5*H*-5,11-эпоксибензо[7,8]оксоцино[4,3-*b*]пиридин-3-ил)этан-1-ону **3a**, т.е. к близкому структурному аналогу природных интегратинов А и В, которые в свою очередь обладают высокой ингибирующей активностью интегразы ВИЧ. Реакция циклизации была апробирована на 20 производных салицилового альдегида **2** и получены соответствующие оксоцинопиридины **3 b-u** (схема 1).

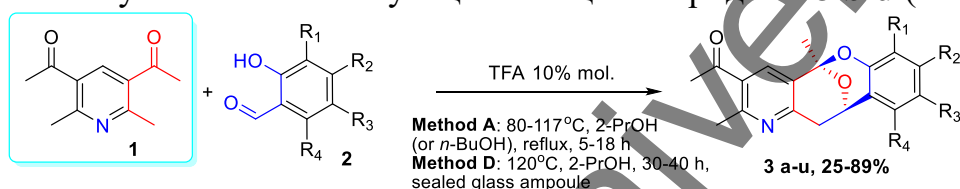


Схема 1. Реакция циклизации пиридина **1** с производными салицилового альдегида

Поскольку производные [7,8]оксоцино[4,3-*b*]пиридина **3 a-u** в литературе не были описаны, их получение и исследование химических и биологических свойств представлял особый интерес. Наличие активной ацетильной группы в положении С-3 молекулы оксоцино[4,3-*b*]пиридина **3a** дает возможность проведения химической модификации по данной группе. Основные синтетические методики включали конденсации оксоцино[4,3-*b*]пиридина **3a** с этилацетатом и диэтилоксалатом в условиях реакции Кляйзена. Полученные производные β-кетоенола **5,8** в дальнейшем подвергались циклизации с N,N- и N,O-бинуклеофилами с образованием соответствующих гетероциклов: производные пиразола **9,10**, 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-она и 3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-она **6a-d**. Многокомпонентная реакция синтезированного производного β-дикетона **8** с 2-нитроацетофеноном, уротропином и ацетатом аммония привела к образованию производного 5-нитро-1,4-дигидропиридина **11**, при окислении которого получен соответствующий 5-нитропиридин **12**. Путем взаимодействия оксоцино[4,3-*b*]пиридина **3a** с гидразидами салициловой и изоникотиновой кислот были получены соответствующие гидразоны **4a,b**, а с гидроксиламином – смесь *E,Z*-изомерных оксимов **7a,b**. Также была изучена реакция восстановления ацетильной группы оксоцинопиридина **3a** до спиртовой в **13** (схема 2) [2].

Поскольку полученные производные оксоцино[4,3-*b*]пиридина содержат различные функциональные группы, способные обеспечить повышенную биологическую активность, мы оценили *in vitro* ингибирующую активность производных бензо[7,8]оксоцино[4,3-*b*]пиридина в отношении к культуре

туберкулезного штамма *Mycobacterium bovis* 14, грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus* 209P, грамотрицательной бактерии *Pectobacterium carotovorum* VKM-B1247 и дрожжеподобного гриба *Candida albicans* ATCC 10231 для определения более широкого диапазона ожидаемой бактериостатической активности. Способность снижать микробный рост оценивали по минимальной ингибирующей концентрации (МИК).

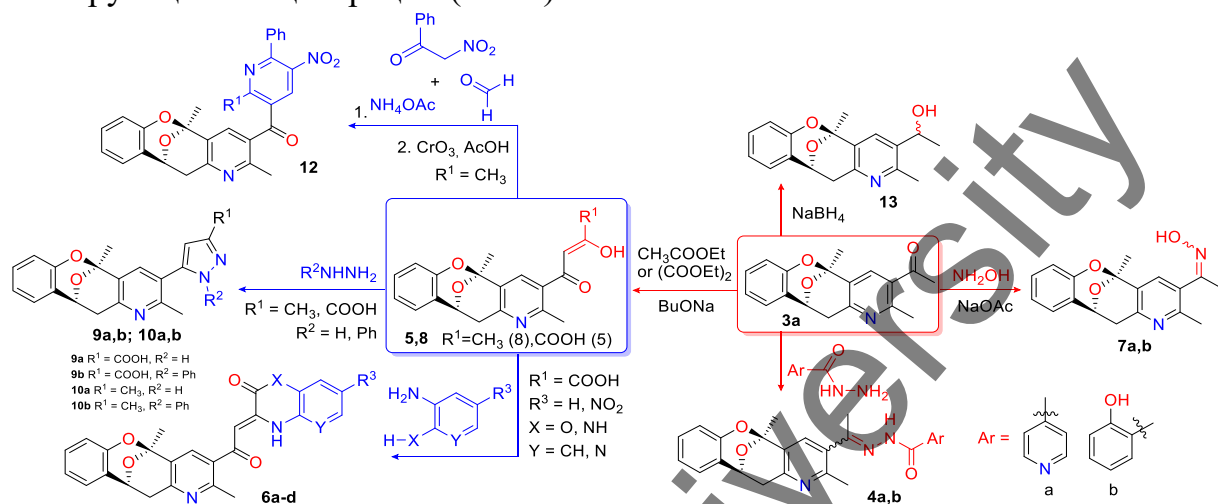


Схема 2. Общая схема проведенных химических модификаций соед. **3a**

Установлено, что соединения **4b**, **5**, **6c**, **8** ингибируют *Staphylococcus aureus* 209P в концентрации 125–500 мкг/мл, а соединение **8** обладает фунгицидной активностью в отношении *Candida albicans* (МИК = 125 мкг/мл). Наиболее перспективная антимикробная активность исследуемых соединений выявлена в отношении *M. bovis*. МИК против *M. bovis* для **6a**, **6b** и **8** составила 0,39 мкг/мл, для **4a** и **6b** – 0,78 мкг/мл, для **5** – 1,56 мкг/мл, для **10b** – 3,12 мкг/мл. Умеренный туберкулостатический эффект наблюдался для **4b**, **6d**, **9a**, **10a** и **12** (МИК = 6,25–12,5 мкг/мл). Соединения **3**, **9b**, **11**, **13**, **7a** и **7b** проявляли наиболее слабое бактериостатическое действие на *M. bovis*, вызывая угнетение роста в концентрациях 25–50 мкг/мл. Полученные результаты свидетельствуют как об эффективности соед. **6a–6c**, так и **10b** в отношении возможных возбудителей туберкулеза.

Таким образом, нами на основе новой, ранее не описанной гетероциклической системы – тетрациклического эпоксибензооксопиридинового кольца, присутствующего в структуре **3a**, проведены химические модификации по свободной ацетильной группе с внедрением некоторых фармакофорных групп.

Введение в структуру 3-аминопиридонов серосодержащих, в том числе и гетероциклических, фрагментов может привести к усилению основных или появлению новых биологических свойств. На основе биологически активных 3-аминопиридин-2(1H)-онов нами впервые осуществлена химическая модификация в производные соответствующих монотиооксамидов **14 a-c**, которые далее под действием хлорацетилхлорида циклизуются в сопряженные 1,3,4-тиадиазолы **15 25a-c**. На примере хлорметильного производного 1,3,4-тиадиазола **1525a-c** было показано, что под действием хлорокиси фосфора с добавлением пентаоксида

фосфора они достаточно гладко претерпевают внутримолекулярную циклизацию в соответствующие производные оксазолопиридина **1629a-c** (Схема 3).

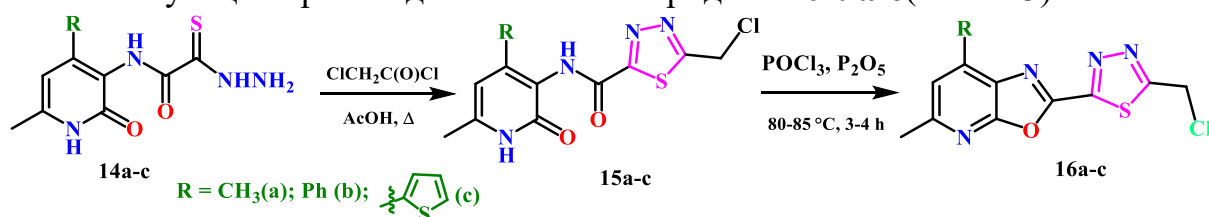


Схема 3. Модификация 3-аминопиридонов до монотиоксамидов и 1,3,4-тиадиазолов

Полученные ранее новые производные 1,3,4-тиадиазола типа **15 a-c** показали достаточно высокие значения ингибирующей противодиабетической активности в тесте *in vitro* в отношении ферментов α -амилазы и α -глюкозидазы, а также достаточно низкие значения IC50, меньше, чем у препарата сравнения Акарбоза [3].

Все синтезированные производные монотиоксамидов **14-16a-c** были исследованы на антимикробную активность. Определение антимикробной активности новых соединений проводили методом диффузии в агар на плотной питательной среде путем сравнения и измерения размеров зон угнетения роста тест-штаммов микроорганизмов, которые образуются при испытании растворов исследуемого препарата определенных концентраций. Использовали следующие штаммы микроорганизмов: грамположительные бактерии - *Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus cereus* IP5832, грамтрицательные бактерии - *Pectobacterium carotovorum* VKM-B1247, *Escherichia coli* K12, дрожжеподобный грибок - *Candida albicans* ATCC 10231. Наличие или отсутствие антимикробного эффекта оценивали по диаметру круга отсутствия зон роста.

Наибольшую антимикробную активность после первичного биоскрининга при низкой концентрации (1 мг/мл) в отношении грамположительных микроорганизмов - *Staphylococcus aureus* 209P и *Bacillus cereus* IP5832 демонстрируют образцы: **14a-c**, **15c**, **16a-b**. В отношении грамтрицательных микроорганизмов *Pectobacterium carotovorum* VKM-B1247 и *Escherichia coli* K12, исследуемые образцы не показали антимикробную активность. Также, после повторного биоскрининга, с увеличением концентрации соединений до 5мг/мл, активности в отношении грамтрицательных бактерий не наблюдалось.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 22-23-01015, <https://rscf.ru/project/22-23-01015/>).

Литература

1. Kulakov I.V., Stalinskaya A.L., Chikunov S.Y., Gatilov Y.V.. New Journal of Chemistry. –2021. 45(7).pp. 3559–3569.
2. Stalinskaya, A. L., Martynenko, N. V., Alkhimova, L. E., Dilbaryan, D. S., Vasilchenko, A. S., Dengis, N. A., Vlasenko, V. S., Kulakov, I. V. Journal of Molecular Structure. – 2023. - Vol. 1275. 134689.
3. Irina V. Palamarchuk, Zarina T. Shulgau, Adilet Y. Dautov, Shynggys D. Sergazy, Ivan V. Kulakov. Organic & Biomolecular Chemistry. – 2022.20 (45). 8962-8976.