

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИДОНА СОДЕРЖАЩИХ ИЗОКСАЗОЛИНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2020 г. Т. Н. Кудрявцева^{а,*}, А. Ю. Ламанов^а, П. И. Сысоев^а, Л. Г. Климова^б

^а Курский государственный университет, ул. Радищева 33, Курск, 305000 Россия

^б Курский государственный медицинский университет, 305000 Россия

*e-mail: labos.kgu@mail.ru

Поступило в Редакцию 1 июля 2019 г.

После доработки 1 июля 2019 г.

Принято к печати 4 июля 2019 г.

Разработан способ получения 4-замещенных *N*-(4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метилакридонов реакцией оксимов ароматических альдегидов с аллилакридонами. Для полученных соединений выявлена высокая ингибирующая активность по отношению к тест-штаммам патогенных микроорганизмов, превосходящая фурацилин.

Ключевые слова: изоксазолины, акридоны, 4-замещенные *N*-(4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метилакридоны, фурацилин, антибактериальная активность

DOI: 10.31857/S0044460X20010072

В продолжение работы по поиску новых биологически активных веществ в ряду акридина и акридона, обладающих антибактериальной активностью [1–4], нами были синтезированы и исследованы на антибактериальную активность новые соединения этого ряда, содержащие фармакофорный фрагмент изоксазолина (дигидроизоксазола).

Известно большое количество фармакофорных групп, обладающих биологической активностью, однако стоит учитывать сложность их синтеза и совместимость с молекулой акридона для получения нужного биологического эффекта. В качестве циклической фармакофорной группы, подходящей для синтеза соединений, обладающих антибактериальными свойствами, мы решили использовать

изоксазолиновый (дигидроизоксазольный) фрагмент. Этот цикл легко синтезируется, а многие производные этого ряда обладают антибактериальной активностью [5].

На практике применяют несколько способов синтеза изоксазолинового цикла, например взаимодействием нитроалканов с алкенами в присутствии основания [6], однако ограниченное число нитропроизводных и низкие выходы мешают распространению этого метода. По другому способу оксимы **1** хлорируют, затем при помощи основания *in situ* получают реакционноспособный нитрилоксид **2** [7], который легко вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкенами **3** (схема 1). При этом выходы изоксазолинов **4** до-

Схема 1.

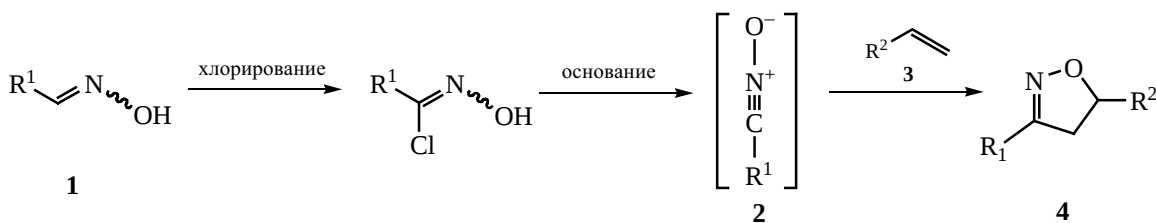
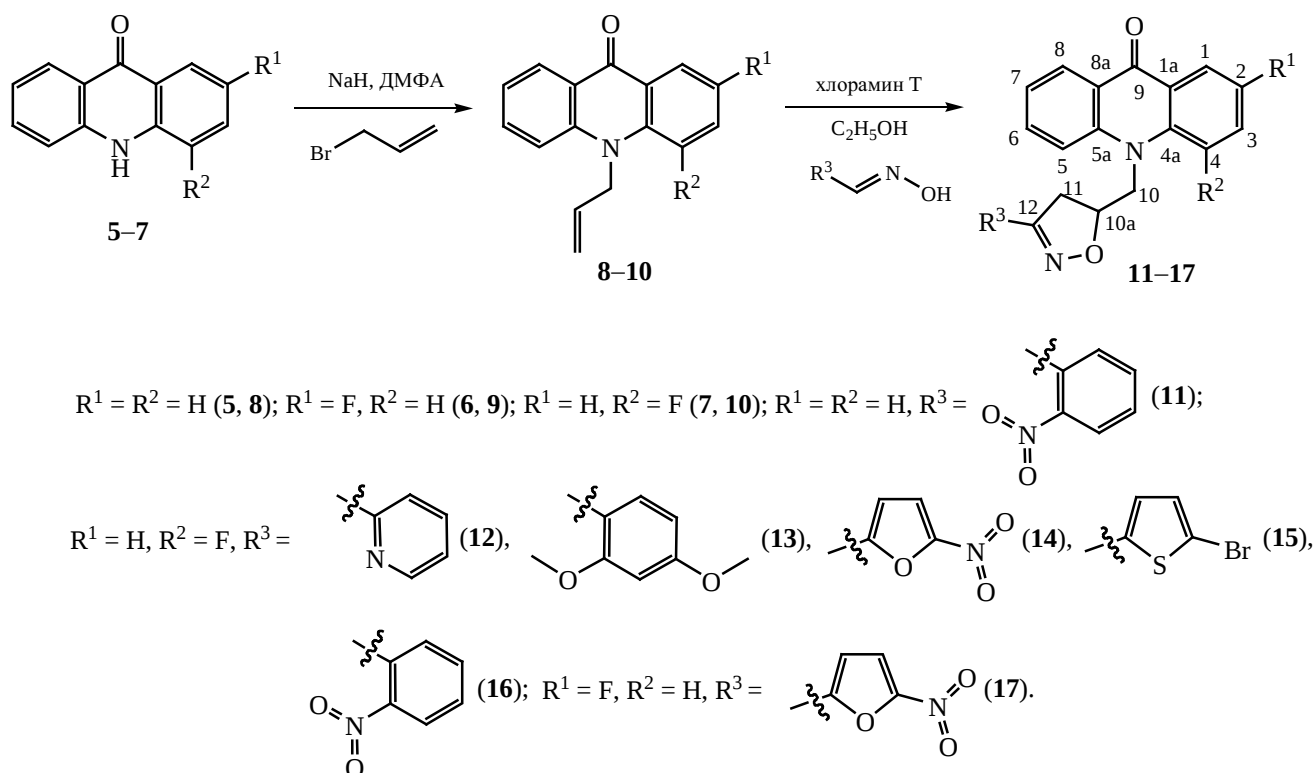


Схема 2.



статочны высокие и имеется широкий выбор альдегидов, из которых могут быть синтезированы оксими.

В качестве строительного блока, несущего алкеновую группу, широко используется аллилбромид, который применяется в качестве алкилирующего агента. Алкилированием аллилбромидом акридонов 5–7 нами были получены соответствующие *N*-аллилакридоны 9–11 (схема 2). Стоит отметить, что полученные аллилакридоны хорошо растворимы в этаноле и дихлорметане в отличие от исходного акридоны.

Для проведения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в качестве хлорирующих агентов были исследованы гипохлорит натрия, *N*-хлорсукцинимид, хлорамина Т. Использование первых двух агентов дало низкую конверсию исходного аллилакридоны. Использование хлорамина Т в среде кипящего этанола позволило полностью перевести исходные аллилакридоны в целевые продукты 11–17 (схема 2). При этом не было необходимости добавлять основание, что упростило технологию процесса.

В спектрах ЯМР 1H полученных аллилакридонов следует выделить сигналы алифатических протонов. Например, для соединения 6 сигналы протонов при $C^{10}H_2$ наблюдаются в виде мультиплета при 4.96–5.04 м. д., в более слабое поле смещен сигнал протонов $C^{11}H_2$ (5.25–5.40 м. д.), а сигнал протона $C^{10a}H$ находится в области 6.21–6.31 м. д. Сигналы ароматических протонов находятся в области 7.18–8.49 м. д. В спектре ЯМР 1H соединения 10 наблюдается другая картина. Сигналы протонов $C^{11}H_2$ регистрируются при 3.36–3.72 м. д., сигналы протонов $C^{10}H_2$ проявляются в области 4.78–5.01 м. д. Протон $C^{10a}H$ резонирует в области 5.24–5.21 м. д., при этом в ароматической области появляются сигналы протонов нитрофуранового цикла в виде дублетов при 7.31 и 7.84 м. д. с $J = 3.8$ Гц.

Синтезированные производные были исследованы *in vitro* в отношении тест-штаммов микроорганизмов *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Pr. vulgaris*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *Candida albicans* по методике [8] при использовании в качестве эталонов таких препаратов, как этакридина лактат (риванол), метронидазол, офлоксацин и фурацилин, применя-

Антимикробная активность соединений **11**, **12**, **14** и **17**

Соединение	с, %	Зона задержки роста, мм					
		<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>Ps. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>Pr.vulgaris</i> (ATCC 4636)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>B.subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>C. albicans</i> (NCTC2625)
11	1	14.1±0.50	14.1±0.50	14.0±0.50	10.2±0.50	8.0±0.50	12.1±0.5
	2	12.1±0.50	17.1±0.50	14.2±0.50	14.1±0.50	9.1±0.50	15.2±0.5
12	1	13.0±0.50	13.0±0.70	13.1±0.60	10.2±0.50	8.1±0.50	12.5±0.5
	2	10.5±0.50	17.1±0.60	13.1±0.50	13.5±0.50	9.2±0.50	13.5±1.5
14	1	31.0±0.50	21.2±0.50	33.2±0.50	34.1±1.00	25.5±0.50	43.1±1.0
	2	34.2±1.00	29.5±0.50	39.1±1.00	39.2±1.00	37.0±0.50	49.1±1.0
17	1	31.1±0.60	21.0±0.50	25.0±0.50	38.0±0.80	42.1±0.70	46.0±0.5
	2	36.5±0.70	27.2±0.60	31.1±0.60	42.1±0.50	47.1±0.50	55.5±0.5
Метронидазол	1	11.5±0.40	20.1±0.70	14.0±0.40	22.0±0.70	14.5±0.40	20.3±0.6
	2	12.1±0.30	21.0±0.60	22.0±0.70	25.0±0.30	15.0±0.40	25.3±0.7
Риванол	1	12.7±0.40	12.0±1.10	12.5±0.80	17.0±1.00	14.3±0.90	13.5±0.5
	2	14.5±0.50	15.0±0.90	15.0±0.60	20.1±0.90	15.2±1.10	15.1±0.9
ДМСО		8.5±0.66	9.5±0.82	9.0±0.71	7.0±0.37	7.0±0.50	–
Фурацилин	1	26.0±1.10	9.0±0.50	28.0±1.00	30.0±1.00	31.0±1.00	14.5±0.5
	2	28.0±1.00	10.0±0.40	30.5±1.50	31.0±1.00	35.0±1.00	17.0±1.0
Офлоксацин	2	40.5±0.50	37.2±1.10	36.1±1.20	36.5±0.50	31.1±1.00	34.5±1.0

емых в медицине в качестве антибактериальных средств (см. таблицу). Полученные данные показывают, что соединения **14** и **17** обладают высокой ингибирующей способностью по отношению ко всем исследуемым тест-штаммам микроорганизмов, значительно превосходя по данным показателям препараты сравнения – риванол и метронидазол (почти в 3 раза). По зонам задержки роста некоторых других микроорганизмов соединения **14** и **17** также превосходят либо сопоставимы с фурацилином и офлоксацином. Особо следует отметить высокую активность соединений **14** и **17** по отношению к дрожжеподобному грибку *Candida albicans*. Можно отметить, что для фурацилина такая активность незначительна.

Таким образом, нами разработан простой метод синтеза арилзамещенных оксазолилакридонов, включающий стадии алкилирования акридона и 1,3-диполярного циклоприсоединения. Также стоит отметить хорошие выходы целевых продуктов и доступность используемых реагентов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры регистрировали на приборе Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000 с масс-спектрометрическим детектором LCQ Fleet (ESI, 70 эВ). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов в ДМСО- d_6 регистрировали на спектрометре Bruker AM-600 при рабочей частоте 600.13 МГц, внутренний стандарт – Me_4Si . Элементный анализ выполняли на приборе Thermo Element 2.

Общая методика синтеза соединений 8–10.

К суспензии 0.01 моль акридона в 10 мл ДМФА прибавляли 0.012 моль гидроксида натрия. Смесь перемешивали 30 мин, затем прибавляли 0.011 моль аллилбромида. Через 5 ч реакционную смесь выливали в воду, осадок отфильтровывали и сушили. Полученные соединения использовали далее без дополнительной очистки.

10-Аллилакридин-9(10H)-он (8). Выход 90%, белый порошок, т. пл. 132–134°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.92–5.02 м (2H, C^{10}H_2), 5.23–5.38 м (2H, C^{11}H_2), 6.18–6.28 м (1H, C^{10a}H), 7.35 т (2H,

$C^{2,7}H$, $J = 7.4$), 7.54 д (2H, $C^{4,5}H$, $J = 8.7$), 7.76–7.80 м (2H, $C^{3,6}H$), 8.37 д. д (2 H, $C^{1,8}H$, $J = 8.0$, 1.7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 54.08 (C^{10}), 115.79 (C^{11}), 116.54 ($C^{4,5}$), 121.78 ($C^{2,7}$), 122.02 ($C^{1a,8a}$), 126.92 ($C^{1,8}$), 133.67 (C^{10a}), 134.42 ($C^{3,6}$), 142.94 ($C^{4a,5a}$), 165.20 (C^{4c}), 177.20 (C^9). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 235.2766 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: С 81.65; Н 5.56; N 5.97. $C_{16}H_{13}NO$. Вычислено, %: С 81.68; Н 5.57; N 5.95.

10-Аллил-2-фторакридин-9(10H)-он (9).

Выход 92%, белый порошок, т. пл. 140–142°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.88–4.95 м (1H, $C^{11}H^a$), 5.01 уш. с (2H, $C^{10}H_2$), 5.19–5.22 м (1H, $C^{11}H^b$), 6.12–6.18 м (1H, $C^{10a}H$), 7.35 т (1H, C^7H , $J = 7.4$), 7.68 д (1H, C^5H , $J = 8.6$), 7.70–7.84 м (2H, $C^{3,4}H$), 7.80–7.84 м (1H, C^1H), 7.97–8.00 м (1H, C^6H), 8.39 д. д (1H, C^8H , $J = 8.0$, 1.6). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 253.2703 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: С 75.74; Н 4.75; N 5.51. $C_{16}H_{12}FNO$. Вычислено, %: С 75.88; Н 4.78; N 5.53.

10-Аллил-4-фторакридин-9(10H)-он (10).

Выход 88 %, белый порошок, т. пл. 135–137°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.99 уш. с (2H, $C^{10}H_2$), 5.25–5.40 м (2H, $C^{11}H_2$), 6.21–6.31 м (1H, $C^{10a}H$), 7.18–7.23 м (1H, C^7H), 7.30 т (1H, C^2H , $J = 7.4$), 7.39–7.46 м (1H, C^3H), 7.54 д (1H, C^5H , $J = 8.6$), 7.67–7.72 м (1H, C^6H), 8.35 д (1H, C^8H , $J = 7.9$), 8.49 д (1H, C^1H , $J = 8.0$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 54.08 (C^{10}), 115.79 (C^{11}), 120.60 (C^5), 120.76 (C^7), 121.43 (C^3), 122.00 (C^{8a}), 122.48 (C^1), 123.43 (C^2), 125.65 (C^{1a}), 127.43 (C^{4a}), 132.69 (C^8), 133.67 (C^{10a}), 134.16 (C^6), 144.02 (C^{5a}), 152.46 (C^4), 177.39 (C^9). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 253.2707 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: С 75.77; Н 4.76; N 5.50. $C_{16}H_{12}FNO$. Вычислено, %: С 75.88; Н 4.78; N 5.53.

Общая методика синтеза соединений 11–17.

К раствору 0.01 моль соответствующего аллилакридона в 50 мл этанола прибавляли 0.015 моль оксима и 0.02 моль хлорамина-Т. Полученную смесь кипятили 3 ч, затем охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали водой и этанолом, затем сушили.

10-{[3-(2-Нитрофенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил}акридин-9(10H)-он (11).

Выход 64%, желтые кристаллы, т. пл. 243–245°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.40–3.79 м (2H, $C^{11}H_2$), 4.69–5.04 м (2H, $C^{10}H_2$), 5.32–5.40 м (1H,

$C^{10a}H$), 7.37 т (2H, $C^{2,7}H$, $J = 7.4$), 7.75–7.93 м (7H, $C^{3-6}H + CH_{Ar}$), 8.09 д (1H, CH_{Ar} , $J = 8.0$), 8.39 д. д (2H, $C^{1,8}H$, $J = 8.0$, 1.6). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 399.3987 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: С 69.37; Н 4.25; N 10.56. $C_{23}H_{17}N_3O_4$. Вычислено, %: С 69.17; Н 4.29; N 10.52.

4-Фтор-10-{[3-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил}акридин-9(10H)-он (12).

Выход 53%, желтые кристаллы, т. пл. 224–226°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.37–3.71 м (2H, $C^{11}H_2$), 4.80–4.99 м (2H, $C^{10}H_2$), 5.15–5.23 м (1H, $C^{10a}H$), 7.33–7.43 м (2H, $C^5H + C^7H$), 7.45–7.50 м (1H, CH_{Py}), 7.69–7.77 м (1H, C^2H), 7.83–7.92 м (3H, $C^6H + 2CH_{Py}$), 8.06 д (1H, C^3H , $J = 8.7$), 8.21 д (1H, C^8H , $J = 7.8$), 8.32 д (1H, C^1H , $J = 7.8$), 7.45–7.50 м (1H, CH_{Py}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 38.55 (C^{11}), 53.2 (C^{10}), 80.75 (C^{10a}), 117.86 (C^5), 121.63 (C^7), 122.43 (C^1), 122.58 (C^{16}), 122.83 (C^3), 123.38 (C^2), 125.27 (C^{8a}), 125.57 (C^{1a}), 127.00 (C^{4a}), 132.62 (C^8), 134.88 (C^6), 137.41 (C^{15}), 143.96 (C^{5a}), 148.93 (C^{12}), 149.99 (C_{Py}), 151.14 (C_{Py}), 152.82 (C^4), 159.19 (C_{Py}), 176.58 (C^9). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 373.3798 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: С 70.83; Н 4.35; N 11.28. $C_{22}H_{16}FN_3O_2$. Вычислено, %: С 70.77; Н 4.32; N 11.25.

10-{[3-(2,4-Диметоксифенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил}-4-фторакридин-9(10H)-он (13).

Выход 53%, желтые кристаллы, т. пл. 237–239°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.25–3.40 м (2H, $C^{11}H_2$), 3.53–3.63 м (3H, OCH_3), 3.85–3.94 м (3H, OCH_3), 4.70–4.91 м (2H, $C^{10}H_2$), 4.98–5.09 м (1H, $C^{10a}H$), 6.56–7.61 м (2H, CH_{Ar}), 7.31–7.43 м (2H, $C^{5,7}H$), 7.50–7.56 м (1H, CH_{Ar}), 7.67–7.75 м (1H, C^2H), 7.82–7.89 м (1H, C^6H), 8.00–8.06 м (1H, C^3H), 8.18–8.24 м (1H, C^8H), 8.29–8.35 м (1H, C^1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 41.44 (C^{11}), 53.38 (C^{10}), 55.91 (C_{Ar}), 56.28 (C_{Ar}), 79.46 (C^{10a}), 117.87 (C_{Ar}), 121.60 (C_{Ar}), 121.75 (C_{Ar}), 122.47 (C^3), 126.76 (C^5), 123.33 (C^7), 125.55 (C^{8a}), 126.06 (C^1), 126.95 (C^2), 129.76 (C^{1a}), 130.33 (C^8), 132.68 (C^{14}), 134.75 (C^{4a}), 144.05 (C^6), 151.20 (C^{5a}), 152.82 (C^4), 156.08 (C^{12}), 159.16 (C^{18}), 162.76 (C^{16}), 176.54 (C^9). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 432.4437 (100) $[M + H]^+$. Найдено, %: С 69.57; Н 4.93; N 6.54. $C_{25}H_{21}FN_2O_4$. Вычислено, %: С 69.44; Н 4.89; N 6.48.

4-Фтор-10-{[3-(5-нитрофуран-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]метил}акридин-9(10H)-он (14).

Выход 45%, желтые кристаллы, т. пл. 251–

253°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.36–3.72 м (2H, C^{11}H_2), 4.78–5.01 м (2H, C^{10}H_2), 5.24–5.21 м (1H, C^{10a}H), 7.31 д (1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$, $J = 3.8$), 7.34–7.38 м (1H, C^5H), 7.39–7.43 м (1H, C^7H), 7.71–7.77 м (1H, C^2H), 7.84 д (1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$, $J = 3.8$), 7.85–7.89 м (1H, C^6H), 8.02 д (1H, C^3H , $J = 8.8$), 8.20–8.23 м (1H, C^8H), 8.33 д. д (1H, C^1H , $J = 8.0$, 1.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 37.91 (C^{10a}), 52.96 (C^{10}), 81.42 (C^{11}), 114.69 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 116.00 ($\text{CH}_{\text{фуран}}$), 121.91 (C^5), 122.36 (C^7), 122.65 (C^3), 122.89 (C^{8a}), 123.42 (C^1), 125.49 (C^2), 127.04 (C^{1a}), 132.55 (C^8), 134.94 (C^{4a}), 143.85 (C^6), 146.79 (C^{5a}), 149.21 (C^{12}), 151.11 ($\text{C}_{\text{фуран}}$), 152.47 (C^4), 152.73 ($\text{C}_{\text{фуран}}$), 176.54 (C^9). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 407.3515 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 61.81; Н 3.49; N 10.26. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.92; Н 3.46; N 10.32.

10-{{3-(5-Бромтиофен-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил}метил}-4-фторакридин-9(10H)-он (15). Выход 65%, желтые кристаллы, т. пл. 236–238°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.32–3.69 м (2H, C^{11}H_2), 4.76–4.97 м (2H, C^{10}H_2), 5.15–5.25 м (1H, C^{10a}H), 7.26 д (1H, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$, $J = 3.9$), 7.32 д (1H, $\text{CH}_{\text{тиофен}}$, $J = 3.9$), 7.36 т. д (1H, C^7H , $J = 7.9$), 7.39–7.42 м (1H, C^5H), 7.73 д. д. д (1H, C^2H , $J = 16.1$, 7.8, 1.5), 7.86 д. д. д (1H, C^6H , $J = 8.8$, 6.9, 1.7), 8.03 д (1H, C^3H , $J = 8.8$), 8.21 д. д (1H, C^8H , $J = 7.9$, 1.4), 8.32 д. д (1H, C^1H , $J = 8.0$, 1.7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 457.3156 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 55.29; Н 3.15; N 6.19. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 55.15; Н 3.09; N 6.13.

4-Фтор-10-{{3-(2-нитрофенил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил}метил}акридин-9(10H)-он (16). Выход 67%, желтые кристаллы, т. пл. 249–251°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.32–3.69 м (2H, C^{11}H_2), 4.78–5.01 м (2H, C^{10}H_2), 5.18–5.24 м (1H, C^{10a}H), 7.33–7.39 м (1H, C^7H), 7.41 т (1H, C^5H , $J = 7.4$), 7.70–7.78 м (2H, CH_{Ar}), 7.81–7.89 м (2H, $\text{C}^6\text{H} + \text{CH}_{\text{Ar}}$), 8.01 д (1H, C^3H , $J = 8.9$), 8.05 д (1H, CH_{Ar} , $J = 8.5$), 8.21 д (1H, C^8H , $J = 7.9$), 8.33 д (1H, C^1H , $J = 8.0$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 417.3893 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 66.32; Н 3.89; N 10.05. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 66.18; Н 3.86; N 10.07.

2-Фтор-10-{{3-(5-нитрофуран-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил}метил}акридин-9(10H)-он (17). Выход 41%, желтые кристаллы, т. пл. 241–243°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.37–3.71 м (2H, C^{11}H_2), 4.78–5.01 м (2H, C^{10}H_2), 5.24–5.21

м (1H, C^{10a}H), 6.12–6.18 м (1H, C^{10a}H), 7.31 д (1H, $\text{CH}_{\text{фуран}}$, $J = 3.8$), 7.34 т (1H, C^7H , $J = 7.4$), 7.68 д (1H, C^5H , $J = 8.6$), 7.71–7.85 м (3H, $\text{C}^3,4\text{H} + \text{CH}_{\text{фуран}}$), 7.83–7.87 м (1H, C^1H), 7.95–7.98 м (1H, C^6H), 8.39 д. д (1H, C^8H , $J = 8.0$, 1.6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 407.3518 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 61.84; Н 3.49; N 10.28. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.92; Н 3.46; N 10.32.

Испытания на антибактериальную активность растворов соединений с концентрацией 1.0 и 2.0% в ДМСО проводили в чашках Петри с агаровой средой, предварительно засеянной тест-штаммами микроорганизмов с микробной нагрузкой 10^6 микробных клеток в 1 мл, измеряя диаметр зон ингибирования через 24 ч. Диаметр зон угнетения роста тест-микробов измеряли с точностью до 1 мм [8].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (проект № 4.9516.2017/БЧ).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кудрявцева Т.Н., Сысоев П.И., Попков С.В., Климова Л.Г. // ЖОХ. 2017. Т. 87. № 7. С. 1289; Kudryavtseva T.N., Sysoev P.I., Popkov S.V., Klimova L.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2017. Vol. 87. N 8. P. 1702. doi 10.1134/S1070363217080102
2. Кудрявцева Т.Н., Богатырев К.В., Сысоев П.И., Климова Л.Г. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 1. С. 146; Kudryavtseva T.N., Bogatyrev K.V., Sysoev P.I., Klimova L.G. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 1. P. 157. doi 10.1134/S1070363219010298
3. Кудрявцева Т.Н., Ламанов А.Ю., Климова Л.Г., Назаров Г.В. // ЖОХ. 2018. Т. 88. № 4. С. 593; Kudryavtseva T.N., Lamanov A.Yu., Klimova L.G., Nazarov G.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. N 4. P. 676. doi 10.1134/S1070363218040102
4. Кудрявцева Т.Н., Ламанов А.Ю., Климова Л.Г., Назаров Г.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2017. № 1. С. 123; Kudryavtseva T.N., Lamanov A.Yu., Klimova L.G., Nazarov G.V. // Russ. Chem. Bull. 2017. Vol. 66. N 1. P. 123. doi 10.1007/s11172-017-1709-8

5. Zghab I., Trimeche B., Mansour M.B., Hassine M., Touboul D., Jannet H.B. // Arab. J. Chem. 2017. Vol. 10. N 2. P. 2651. doi 10.1016/j.arabjc.2013.10.008
6. Cecchi L., Sarlo F.D., Machetti F. // Eur. J. Org. Chem. 2006. Vol. 2006. N 21. P. 4852. doi 10.1002/ejoc.200600475
7. Minakata S., Okumura S., Nagamachi T., Takeda Y. // Org. Lett. 2011. Vol. 13. N 11. P. 2966. doi 10.1021/ol2010616
8. Государственная фармакопея Российской Федерации. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2015. Т. 1. С. 993.

Synthesis and Antibacterial Activity of New Acridone Derivatives Containing an Isoxazoline Fragment

T. N. Kudryavtseva^{a,*}, A. Yu. Lamanov^a, P. I. Sysoev^a, and L. G. Klimova^b

^a Kursk State University, ul. Radishcheva 33, Kursk, 305000 Russia

^b Kursk State Medical University, 305000 Russia

*e-mail: labos.kgu@mail.ru

Received July 1, 2019; revised July 1, 2019; accepted July 4, 2019

A method was developed for the preparation of *N*-(4-*R*-4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methylacridones by the reaction of aromatic aldehyde oximes with allyl acridones. For the obtained compounds, a high inhibitory activity in relation to test strains of pathogenic microorganisms was revealed, exceeding furacilin.

Keywords: isoxazolines, acridones, 4-substituted *N*-(4,5-dihydroisoxazol-5-yl)methylacridones, furacilin, antibacterial activity