

СИНТЕЗ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И АНТИМОНООКСИДАЗНЫЕ СВОЙСТВА 4-(2-МЕТИЛ-1,3-ОКСАЗОЛ-5-ИЛ)- БЕНЗОЛСУЛЬФОАМИДА

© 2023 г. О. А. Гасилина^{1,3}, А. А. Романычева¹, А. А. Шетнев^{1,2,*}, М. К. Корсаков^{1,3}

¹ Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского,
ул. Республиканская 108, Ярославль, 150048 Россия

² Московский физико-технический институт, Долгопрудный, 141700 Россия

³ Российский государственный университет имени А. Н. Косыгина, Москва, 115035 Россия
*e-mail: a.shetnev@yspu.org

Поступило в редакцию 22 сентября 2023 г.

После доработки 20 октября 2023 г.

Принято к печати 22 октября 2023 г.

Разработан новый способ получения 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамида – противоглаукомного лекарственного кандидата оксазопт с использованием реакции диазотирования. Для препарата выявлен сочетанный потенцированный эффект антимикробного действия карбапенемов (меропенем) и аминогликозидов (гентамицин) в отношении антибиотикорезистентных грамположительных бактерий *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*; антимоноаминооксидазный эффект в условиях *in vitro*.

Ключевые слова: сульфонамиды, ингибиторы карбоангидразы, потенцирование антибиотиков, анти-MAO эффект

DOI: 10.31857/S0044460X23110045, **EDN:** PBVJDY

Карбоангидразы человека (КАЧ) – ферменты, участвующие во многих важнейших физиологических и патологических процессах. Их ингибирование обладает широким спектром фармакологического применения в таких областях как офтальмология [1,2,3] лечение эпилепсии [4], онкология [5–8], а также в разработке современных противоинфекционных средств [9, 10].

В настоящее время известно, что карбоангидраза человека II типа является мишенью для лечения глаукомы [11, 12]. Нами был разработан перспективный лекарственный кандидат 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид (соединение с проектным названием оксазопт), который проявил свойства изоформ-селективного ингибитора человеческой карбоангидразы II типа [K_i (КАЧ I)

96.3 мкМ., K_i (КАЧ II) 0.05 мкМ., K_i (КАЧ IX) 23.1 мкМ., K_i (КАЧ XII) 8.5 мкМ.] [13, 14].

В предыдущих работах нами было предложено два пути синтеза оксазопта. Первый способ получения данного соединения описан в патенте [13] и представлен на схеме 1.

Первая стадия синтеза заключается в ацилировании 2-амино-1-фенилэтанола **1** ацетилхлоридом с образованием N-(2-оксо-2-фенилэтил) ацетамида **2**. Вторая стадия – циклогидратация соединения **2** в серной кислоте приводит к образованию 2-метил-5-фенилоксазола **3**. Последний подвергали сульфохлорированию в смеси тионилхлорида и хлорсульфоновой кислоты, полученный 4-(2-метилоксазол-5-ил)бензол-1-сульфонилхлорид **4** об-

Схема 1.

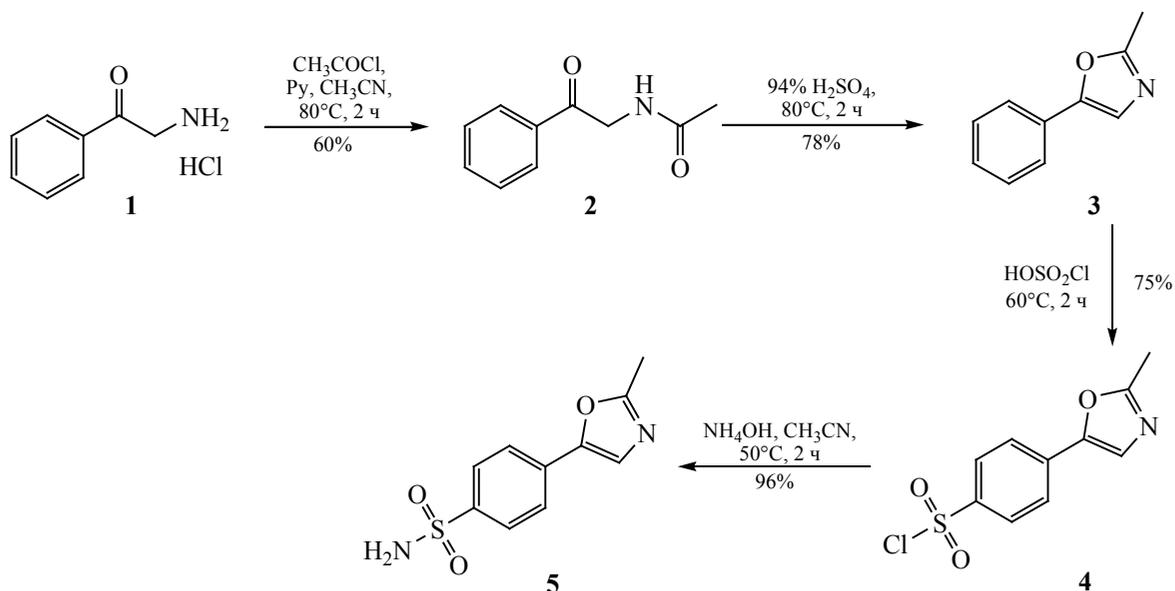
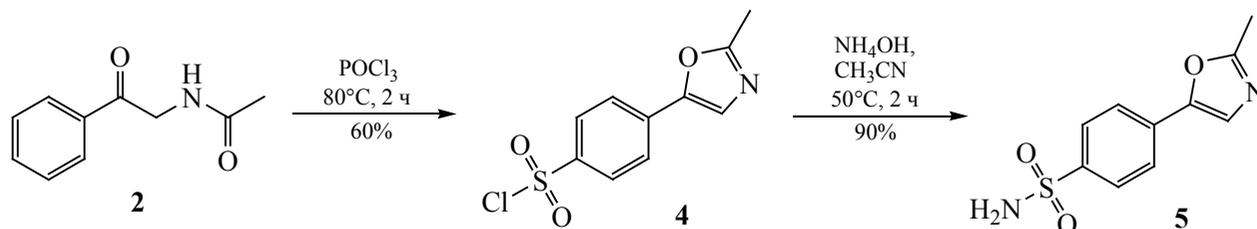


Схема 2.



рабатывали водным раствором аммиака. Целевой продукт **5** очищали перекристаллизацией из этанола и получали 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамид **5**. Описанная схема характеризуется многостадийностью и невысоким общим выходом – 27%. Кроме этого, существенным недостатком процесса является образование трудно регенерируемых отходов серной и соляной кислот на второй и третьей стадии.

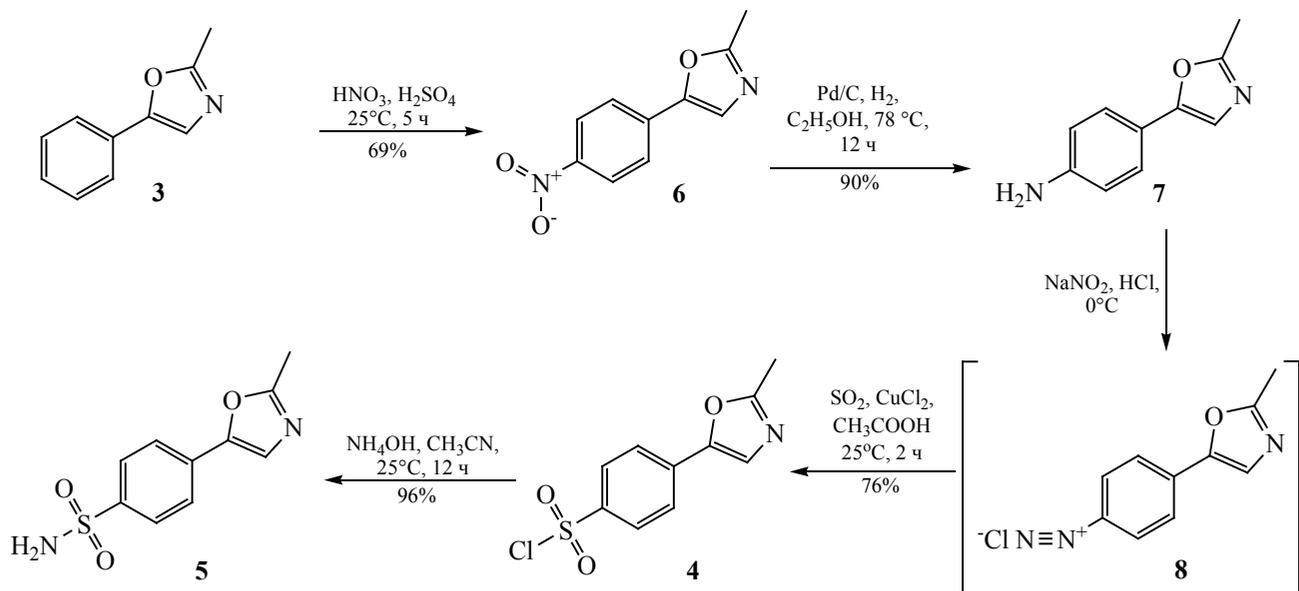
Второй путь получения оксазопта описан в работе [15] (схема 2). Отличие данного метода заключается на объединении стадий циклизации и сульфохлорирования, проводимых в однократном режиме, что обеспечивает сокращение стадийности и количества кислых отходов. Еще одним положительным аспектом предложенной

схемы является значительное увеличение общего выхода целевого продукта **5** с 34 до 54%.

В настоящей работе мы предложили еще один перспективный способ получения 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфонамида **5**, основанный на новом пути синтеза промежуточного 4-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)бензол-1-сульфонилхлорида **4** без использования высоко коррозионного и опасного реагента – хлорсульфоновой кислоты, представленный на схеме 3.

Найдены условия нитрования 2-метил-4-фенил-1,3-оксазола **3** 57%-ной азотной кислотой в среде серной кислоты, обеспечивающие приемлемый 69%-ный выход продукта **6**, не требующего последующей очистки. Восстановление **6** водородом (7 атм) на 10% Pd/C в этаноле приводило к

Схема 3.



образованию амина **7** с выходом 90%. Последний переводили в солянокислую соль диазония **8** действием нитрита натрия в уксусной кислоте и без выделения превращали в соответствующий сульфохлорид действием уксуснокислого раствора оксида серы(IV) в присутствии хлорида меди(II). Общий выход соединения **5** составил 45%, но имеется потенциал для дальнейшей оптимизации.

Фармакологические свойства оксазопта.

Недавно стало известно, что гетероциклические первичные сульфонамиды способны проявлять антимоноксидазные свойства [16, 17]. В этой связи была проведена оценка анти-MAO эффекта соединения **5** в условиях *in vitro* модифицирован-

ным спектрофотометрическим методом с бензиламином в качестве субстрата [18]. Источником фермента являлся 25%-ный гомогенат мозга мышей. Установлена неспецифическая ингибирующая активность оксазопта в отношении MAO митохондрий мозга мыши в концентрации 2 мкмоль/мл, уступающая ингибирующему эффекту селективного ингибитора MAO разагилина (табл. 1).

Образец оксазопта исследовали на наличие антимикробных свойств методом двукратных серийных разведений [19], который подробно описан в работе [20] на чувствительных штаммах грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* C1, а также антибиотикорезистентных грамположительных

Таблица 1. Влияние оксазопта на активность MAO в опытах *in vitro*^a

Соединение	Концентрация, мкмоль/мл	Ингибирование активности MAO, % к контролю	P
Разагилин	2 мкмоль/мл	89±4.2	< 0.05
	1 мкмоль/мл	87±4.6	< 0.05
Оксазопт	2 мкмоль/мл	60±2.6	< 0.05
	1 мкмоль/мл	30±2.0	< 0.05
	0.3 мкмоль/мл	15±2.0	< 0.05

^a За 100% принята активность фермента в контрольных пробах. P – пороговый уровень значимости.

Таблица 2. Антимикробное действие меропенема, отдельно и в комбинации с изученными препаратами

Штамм	МИК, мкг/мл			Индекс ФИК	Взаимодействие
	меропенем	в сочетании с дорзолаמידом	в сочетании с оксазоптом		
<i>E. faecium</i> K1	32	8	16	0.25/0.5	Синергизм
<i>E. faecium</i> M1	8	8	8	1/1	Аддитивное
<i>E. faecalis</i> CH-1	4	1	2	0.25/0.5	Синергизм
<i>E. coli</i> C-1	2	0.25	1	0.12/0.5/1	Синергизм

Таблица 3. Антимикробное действие гентамицина, отдельно и в комбинации с изученными препаратами

Штамм	МИК, мкг/мл			Индекс ФИК	Взаимодействие
	гентамицин	в сочетании с дорзолаמידом	в сочетании с оксазоптом		
<i>E. faecium</i> K1	120	120	120	1/1	Аддитивное
<i>E. faecium</i> M1	16	16	16	1/1	Аддитивное
<i>E. faecalis</i> CH-1	16	2	4	0.12/0.25	Синергизм
<i>E. coli</i> C-1	4	1	1	0.25/0.25	Синергизм

бактериях *Enterococcus faecalis* CH-1, *Enterococcus faecium* K-1, *Enterococcus faecium* M-1. Выявлена умеренная бактериостатическая активность данного соединения – минимальная ингибирующая концентрация (МИК) ≥ 256 мкг/мл.

Методом шахматной доски [21–23] зафиксирован сочетанный потенцированный эффект антимикробного действия, т. е. оксазопт синергически усиливает антимикробный эффект меропенема и гентамицина в отношении грамотрицательной кишечной палочки и грамположительных антибиотикорезистентных энтерококков. Результаты определения чувствительности исследуемых штаммов к антибактериальным препаратам отдельно и в комбинации с изученными препаратами представлены в табл. 2, 3.

Выявлено снижение значений МИК меропенема и гентамицина в несколько раз в отношении 3 из

4 протестированных антибиотико-резистентных штаммов *Enterococcus faecium* K1, *Enterococcus faecalis* CH1 и *Escherichia coli* C1 в сочетании с ингибиторами карбоангидразы.

Таким образом, проведенные исследования показали, что оксазопт синергически взаимодействует с меропенемом и гентамицином, снижая значения минимальной ингибирующей концентрации до низких клинически достижимых концентраций 1–2 мкг/мл в отношении антибиотикорезистентных энтерококков и кишечной палочки.

Мы полагаем, что синергическое действие дорзоламида/оксазопта и антибиотиков может проявляться в том случае, если исследуемое вещество своим действием способствует повышению проницаемости в клетку другого антибиотика (ингибиторы карбоангидразы могут влиять на pH и нарушать мембранный потенциал бактерий).

Представленный метод синтеза субстанции позволяет получать целевой продукт в результате 4-стадийного процесса с общим выходом 45% исходя из коммерчески доступного 2-метил-5-фенил-оксазола. Метод позволяет решить проблему использования в процессе опасного и высококоррозионоактивного реагента – хлорсульфоновой кислоты, уменьшает количество кислых отходов и облегчает масштабирование процесса в целом. Полученные биологические данные свидетельствуют в пользу перспективности дальнейшей фармацевтической разработки препарата оксазопт в качестве компонента при комбинированной антибиотикотерапии инфекций человека и животных с участием препаратов ряда карбопенемов и аминогликозидов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Органические и неорганические реагенты и растворители были получены из коммерческих источников (Merck, Acros) и использованы без дополнительной очистки.

Эффекты потенцирования антимикробного действия изучены в отношении 4 штаммов бактерий, любезно предоставленных кафедрой микробиологии с вирусологией и иммунологией Ярославского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ: грамположительных *Enterococcus faecalis* СН-1 (штамм обладал устойчивостью к полимиксину, цефотаксиму), *Enterococcus faecium* К-1 (имел резистентность к полимиксину, цефотаксиму, гентамицину и меропенему), *Enterococcus faecium* М-1 (чувствительный ко всем исследованным антибиотикам); грамотрицательных *Escherichia coli* С1 (штамм обладал устойчивостью к цефтазидиму). В качестве питательных сред использовали LB Бульон по Lennox, Диаэм, питательный агар Мюллера-Хинтона, Himedia.

ИК спектры записывали на приборе PerkinElmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer (США) на приставке Universal ATR Sampling Accessory методом НПВО (алмаз с фокусирующей линзой ZnSe). Элементный анализ проводили на приборе PerkinElmer 2400 (США). Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian 400 Unity Plus (США) с рабочими частотами 400 и 101 МГц соответствен-

но, растворители – ДМСО- d_6 или CDCl_3 . Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения Büchi M-560 (Швейцария). Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol-254 (визуализация хроматограмм УФ облучением при 254 нм).

Антимоноаминоксидазная активность соединения *in vitro* была изучена модифицированным спектрофотометрическим методом [18], в качестве субстрата использован бензиламина гидрохлорид (АО «Вектон», Россия), который является связывающим субстратом для белков моноаминоксидазы (МАО) [24]. Процесс дезаминирования которого фиксировали по накоплению в среде бензальдегида. Для регистрации продукта реакции использовали принцип образования семикарбазона с последующей детекцией по поглощению при длине волны 278 нм. Источником фермента МАО служили митохондрии, выделенные из 25%-ного гомогената в 0.25 М. сахарозе тканей головного мозга мышей в 0.0075 М. калий-фосфатном буфере с рН 7.4. Для проведения реакции использовали супернатант, полученный в результате центрифугирования гомогенатов при 1200G в течение 10 мин. В качестве препарата сравнения использовали субстанцию разагилина мезилат (Медисорб, Россия), концентрация ингибитора разагилина в пробе составляла в зависимости от эксперимента 1 или 2.0 мкмоль/мл, концентрация оксазопта – 0.3, 1.0, 2.0 мкмоль/мл. Учет результатов проводили на спектрофотометре 512 UV/VIS spectrophotometer, Bibby Scientific Jenway 6715.

Исследование антимикробной активности проводили методом двукратных серийных разведений в бульоне в соответствии с МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [19, 20] на планшетном фотометре FlexA-200 Microplate Reader ALLSHENG, Hangzhou allsheng instruments Co. (Китай) с использованием пластиковых стерильных 96-луночных планшетов Nest. Для инокуляции использовали стандартную микробную взвесь, эквивалентную 0,5 по стандарту МакФарланда. В среду добавляли рН-индикатор резазурин, который меняет цвет среды в зависимости от наличия/отсутствия роста микроорганизмов. Учет результатов через 24 ч инкубации при 37°C про-

водили визуально и спектрофотометрически. В качестве препарата сравнения использовали пefлоксацин мезилат дигидрат (Qingdao Dacon Trading Co., Ltd).

Для оценки уровня потенцированного антимикробного воздействия субстанции, а также возможности сочетанного применения с антибиотиками из групп карбапенемов (меропенем, Промомед, Россия) и аминогликозидов (гентамицин, Промомед, Россия) использовали метод шахматной доски с расчетом индекса фракционной ингибирующей концентрации (ФИК) [21, 22], который подробно описан в работе [23]. Методология аналогична определению минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в 96-луночных планшетах методом серийных разведений. Взаимодействия, в которых ФИК был ≤ 0.5 , были классифицированы как синергетические – происходит усиление антимикробного эффекта по сравнению с суммой биологических действий отдельно взятых препаратов. Значение ФИК > 0.5 –1.25 считалось аддитивным, значение ФИК > 1.25 –4 считалось безразличным, а значение ФИК > 4 считалось антагонистическим [22]. В качестве препарата сравнения использовали дорзоламид (Сантэн фармасьюткал Ко Лтд, Япония).

2-Метил-5-фенил-оксазол **1** получали по методике [13].

2-Метил-5-(4-нитрофенил)оксазол (6) [25]. К 28 мл серной кислоты, охлажденной до 0°C, прибавляли 2-метил-5-фенилоксазол **3** (4 г, 25 ммоль) и 57%-ный раствор азотной кислоты (1.85 г, 29 ммоль). Смесь выдерживали при 25°C в течение 5 ч, затем выливали на лед. Образовавшийся осадок фильтровали и промывали водой. Выход 3.5 г (69%), желтый порошок, т. пл. 164–165°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1325, 1502 ср (R-NO₂), 1607 с (оксазол), 3120 ш (N–O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.52 с (3H, CH₃), 7.85 с (1H, Het), 7.91 д (2H, *o*-Ar, *J* 8.5 Гц), 8.30 д (2H, *m*-Ar, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_{C} , м. д.: 14.4, 125.0, 125.2, 127.2, 134.2, 147.1, 149.2, 163.4. Найдено, %: C 58.72; H 3.95; N 13.67. C₁₀H₈N₂O₃. Вычислено, %: C 58.82; H 3.95; N 13.72.

4-(2-Метилоксазол-5-ил)анилин (7). Восстановление нитрогруппы проводили по методу, аналогичному описанному в работе [26]. В реактор

гидрирования загружали 2-метил-5-(4-нитрофенил)оксазол **6** (2 г, 9.8 ммоль), 0.1 г (из расчета 5% по массе исходного нитропроизводного) 10% Pd/C и 20 мл этилового спирта. Процесс проводили при давлении водорода 4 атм и температуре 78°C. Через 12 ч смесь фильтровали от катализатора через складчатый фильтр и отгоняли растворитель. Выход 1.46 г (90%), белый порошок, т. пл. 125–126°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1177 ср (R_{Ar}-NH₂), 1504 с , 1603 с (оксазол), 3361 ш. с (N–H), 3132 ш. с (N–H), 3200 ш (H₂O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.41 с (3H, CH₃), 5.36 уш. с (2H, NH₂), 6.61 д (2H, *m*-Ar, *J* 8.2 Гц), 7.11 с (1H, Het), 7.31 д (2H, *o*-Ar, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_{C} , м. д.: 14.4, 125.0, 125.2, 127.1, 130.5, 147.1, 149.2, 163.4. Масс-спектр, *m/z*: 175.0871 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₀H₁₁N₂O⁺: 175.0866). Найдено, %: C 68.90; H 5.78; N 16.04. C₁₀H₁₀N₂O. Вычислено, %: C 68.95; H 5.79; N 16.08.

4-(2-Метилоксазол-5-ил)бензол-1-сульфонилхлорид (4). 4-(2-Метилоксазол-5-ил)анилин **7** (0.5 г, 2.9 ммоль) растворяли в 4 мл уксусной кислоты, к раствору добавляли 1.5 мл соляной кислоты. Смесь охлаждали до 0°C и прибавляли водный раствор NaNO₂ (0.22 г, 3.16 ммоль) с контролем температуры реакционной смеси не выше 0°C, затем убирали охлаждение и перемешивали еще 15 мин при комнатной температуре. В это время к свежеприготовленному раствору SO₂ (0.18 г, 2.9 ммоль) в уксусной кислоте при охлаждении прибавляли водный раствор CuCl₂ (0.12 г, 0.689 ммоль). Затем к реакционной смеси при охлаждении медленно прибавляли раствор SO₂ и перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения азота. Через 2 ч смесь фильтровали от неорганических примесей и выливали в смесь воды и льда. Осадок фильтровали, сушили в эксикаторе над безводным CaCl₂. Выход 0.56 г (76%), светло-желтый порошок, т. пл. 142–143°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1123 с (R-SO₂Cl), 1406 с , 1610, 1651 с (оксазол). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 2.57 с (3H, CH₃), 7.45 с (1H, Het), 7.79 д (2H, *m*-Ar, *J* 8.7 Гц), 8.04 д (2H, *o*-Ar, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ_{C} , м. д.: 14.4, 124.3, 125.2, 128.2, 132.2, 144.0, 146.0. Найдено, %: C 46.65; H 3.13; N 5.46; S 12.52. C₁₀H₈ClNO₃S. Вычислено, %: C 46.61; H 3.13; N 5.44; S 12.44.

4-(2-Метил-1,3-оксазол-5-ил)бензолсульфон-амид (5) [13]. 4-(2-Метил-оксазол-5-ил)бензол-1-сульфонилхлорид **4** (0.3 г, 1.16 ммоль) растворяли в 3 мл ацетонитрила и добавляли 25%-ный раствор аммиака (1.31 мл, 8.15 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Отгоняли растворитель и остаток обрабатывали водой. Осадок фильтровали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.26 г (96%), белый порошок, т. пл. 223–224°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1138 с ($\text{R-SO}_2\text{NH}_2$), 1338, 1408, 1611 с (оксазол), 2990 ш (ОН), 3311 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.50 с (3H, CH_3), 7.43 с (2H, NH_2), 7.71 с (1H, Het), 7.78 к (4H, Ar, J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.4, 124.5, 125.4, 127.2, 131.2, 143.9, 149.9. Найдено, %: С 50.37; Н 4.23; N 11.79; S 13.49. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 50.41; Н 4.23; N 11.76; S 13.46.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шетнев Антон Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4389-461X>

Романычева Анна Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7931-1711>

Корсаков Михаил Константинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0913-2571>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтез и исследование антимоноаминоксидазной активности соединений выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-13-20085). Антибактериальные свойства и эффекты потенцирования лекарственного кандидата оксазол-5-ил выполнены за счет средств Министерства просвещения (государственное задание 073-00077-21-02 «Разработка инновационного препарата против глаукомы на основе селективного ингибирования карбоангидразы II», регистрационный номер 730000Ф.99.1.БВ10АА00006).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O'Herin C., Moriuchi Y., Bemis T., Kohlbrand A., Burkart M., Cohen S. // *J. Med. Chem.* 2023. Vol. 66. N 4. P. 2789. doi 10.1021/acs.jmedchem.2c01843
2. Хохлов А.Л., Шетнев А.А., Корсаков М.К., Федоров В.Н., Тюшина А.Н., Вольхин Н.Н., Вдовиченко В.П. // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2023. Т. 175. № 2. С. 166; Khokhlov A.L., Shetnev A.A., Korsakov M.K., Fedorov V.N., Tyushina A.N., Volkhin N.N., Vdovichenko V.P. // *Bull. Experim. Biol. Med.* 2023. Vol. 175. N 2. P. 166. doi 10.47056/0365-9615-2023-175-2-166-170
3. Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T., Baykov S., Tuccinardi T., Kalinin S., Supuran C.T. // *Bioorg. Chem.* 2018. Vol. 76. P. 88. doi 10.1016/j.bioorg.2017.10.005
4. Supuran C.T., Mugelli A. // *Pharmadvances.* 2019. P. 14. doi 10.36118/pharmadvances.00.2019.06
5. Krasavin M., Shetnev A., Baykov S., Kalinin S., Nocentini A., Sharoyko V., Supuran C.T. // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 168. P. 301. doi 10.1016/j.ejmech.2019.02.044
6. Shetnev A., Baykov S., Kalinin S., Belova A., Sharoyko V., Rozhkov A., Krasavin M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. N 7. P. 1699. doi 10.3390/ijms20071699
7. McDonald P. C., Winum J., Supuran C. T., Dedhar S. // *Oncotarget.* 2012. Vol. 3. P. 84. doi 10.18632/oncotarget.422
8. Williams K.J., Gieling R.G. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 23. P. 6080. doi 10.3390/ijms20236080
9. Nocentini A., Capasso C., Supuran C.T. // *Antibiotics.* 2023. Vol. 1. P. 142. doi 10.3390/antibiotics12010142
10. Carradori S., Angeli A., Sfragano P.S., Yzeiri X., Calamante M., Tanini D., Capperucci A., Kunstek H., Varbanov M., Capasso C., Supuran C.T. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24. P. 9610. doi 10.3390/ijms24119610
11. Caruso D., Connolly M., Nguyen T., Siegel J. // *bioRxiv.* 2023. Preprint 529947. doi 10.1101/2023.02.25.529947
12. Mincione F., Nocentini A., Supuran C.T. // *Expert Opin. Drug Discov.* 2021. Vol. 16. N 10. P. 1209. doi 10.1080/17460441.2021.1922384
13. Krasavin M., Korsakov M., Dorogov M., Tuccinardi T., Dedeoglu N., Supuran C.T. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 101. P. 334. doi 10.1016/j.ejmech.2015.06.022
14. Дорогов М.В., Красавин М.Ю. Пат. 2607630 (2015). Заявка РФ 2015138755 (2017).
15. Ефимова Ю.А., Шетнев А.А., Гасилина О.А., Корсаков М.К. // *Бутлеровск. сообщ.* 2022. Т. 72. № 12. № 15. doi 10.37952/ROI-jbc-01/22-72-12-15
16. Baweja G.S., Gupta S., Kumar B., Patel P. // *Mol. Divers.* 2023. doi 10.1007/s11030-023-10634-6
17. Shilkar D., Siddique M., Bua S., Yasmin S., Patil M., Timiri A., Supuran C.T., Jayaprakash V.J. // *Enzyme*

- Inhib. Med. Chem. 2023. Vol. 38. N 1. Article 2235089. doi 10.1080/14756366.2023.2235089
18. Волчегорский И.А., Скобелева Н.А., Лицшиц Р.И. // Вопр. мед. хим. 1991. Т. 37. № 1. С. 86.
19. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. 2004. Т. 6. № 4. С. 306.
20. Hashmi H.B., Farooq M.A., Khan M.H., Alshammari A., Aljasham A.T., Rashid S.A., Khan N.R., Hashmi I.B., Badar M., Mubarak M.S. // Pharmaceuticals. 2023. Vol. 16. P. 687. doi 10.3390/ph16050687
21. Abutaleb N.S., Elhassanny A.E.M., Flaherty D.P., Seleem M.N. // PeerJ. 2021. Vol. 30. N 9. P. e11059. doi 10.7717/peerj.11059
22. Пьянков И.А., Кононова Л.И., Коробов В.П., Смоляк А.А., Шкляев Ю.В. // Вестн. ПНИПУ. Хим. технол. и биотехнол. 2018. Т. 4. С. 59. doi 10.15593/2224-9400/2018.4.05
23. Bellio P., Fagnani L., Nazzicone L., Celenza G. // MethodsX. 2021. Vol. 8. Article 101543. doi 10.1016/j.mex.2021.101543
24. Hindson S.A., Andrews R.C., Danson M.J., van der Kamp M.W., Manley A.E., Sutcliffe O.B., Haines T.S.F., Freeman T.P., Scott J., Husbands S.M., Blagbrough I.S., Anderson J.L.R., Carbery D.R., Pudney C.R. // FEBS J. 2023. Vol. 290. P. 3243. doi 10.1111/febs.16741
25. Imai S., Kikui H., Moriyama K., Togo H. // Tetrahedron. 2015. Vol. 71. N 33. P. 5267. doi 10.1016/j.tet.2015.06.022
26. Iwanowicz E.J., Watterson S.H., Guo J., Pitts W.J., Murali Dhar T.G., Shen Z., Chen P., Gu H.H., Fleener C.A., Rouleau K.A., Cheney R.M., Townsend R.M., Hollenbaugh D.L. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015. Vol. 13. N 12. P. 2059. doi 10.1016/s0960-894x(03)00258-0

Synthesis, Antibacterial and Antimonooxidase activity of 4-(2-Methyl-1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide

O. A. Gasilina^{a,c}, A. A. Romanycheva^a, A. A. Shetnev^{a,b,*}, and M. K. Korsakov^{a,c}

^a K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, 150000 Russia

^b Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, 141700 Russia

^c Kosygin Russian State University, Moscow, Russia 115035

*e-mail: a.shetnev@yspu.org

Received September 22, 2023; revised October 20, 2023 ; accepted October 22, 2023

A new method for obtaining 4-(2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)benzenesulfonamide an antiglaucomatous drug candidate oxazopt was developed using a diazotization reaction. A combined potentiated effect of the antimicrobial action of carbapenems (meropenem) and aminoglycosides (gentamicin) against antibiotic-resistant gram-positive bacteria *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* and gram-negative bacteria *Escherichia coli* and antimonooxidase effect *in vitro* was revealed for this compound.

Keywords: sulfonamides, carbonic anhydrase inhibitors, antibiotic potentiation, anti-MAO effect