

УДК 547.944

## Противотуберкулезная активность природных и синтетических соединений

Л. Н. РОГОЗА, Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ, Г. А. ТОЛСТИКОВ

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: [rogoza@nioch.nsc.ru](mailto:rogoza@nioch.nsc.ru)

### Аннотация

Обзор представляет наиболее активные природные и синтетические соединения, обладающие антимикобактериальной активностью при значениях минимальной ингибирующей концентрации МИК  $\leq 5$  мкг/мл. Для лучшего понимания связи “структура – активность” в некоторых случаях рассмотрены соединения с большим значением МИК. Обзор охватывает работы, опубликованные в 2001–первой половине 2009 г. Информация в обзоре систематизирована по химическим структурам (азот-, кислород-, серосодержащие гетероциклические соединения, пептиды, алкалоиды, терпеноиды и др.).

**Ключевые слова:** туберкулез, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, *M. tuberculosis*, антимикобактериальная активность, противотуберкулезная активность, цитотоксичность, связь “структура – свойство”

### Оглавление

Введение . . . . .	423
Синтетические соединения с антимикобактериальной активностью . . . . .	424
Азотсодержащие гетероциклы . . . . .	424
Кислородсодержащие гетероциклы . . . . .	438
Серосодержащие гетероциклы . . . . .	441
Прочие соединения . . . . .	443
Природные соединения с антимикобактериальной активностью . . . . .	444
Алкины и гетероциклические соединения . . . . .	444
Фенолы и хиноны . . . . .	445
Пептиды . . . . .	447
Алкалоиды . . . . .	448
Терпеноиды . . . . .	450
Стероиды . . . . .	452
Заключение . . . . .	452

### ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез – хроническое инфекционное заболевание – известен с глубокой древности. Это заболевание и сегодня остается крупнейшей не только медицинской, но и социальной проблемой. Ежегодно от туберкулеза на земном шаре умирает 3 млн человек и каждый год появляется около 8 млн случаев впервые зарегистрированного туберкулеза. Успехи химиотерапии туберкулеза в середине XX

века сменились в последнее время озабоченностью эволюцией лекарственной устойчивости на основе генетически закрепленных мутаций *M. tuberculosis*. Кроме того, практически все лекарственные средства, применяемые для лечения туберкулеза и обладающие различным механизмом действия, способны оказывать негативные побочные эффекты на организм человека. В связи с этим чрезвычайно актуальна проблема поиска новых, низкотоксичных лекарственных агентов,

превосходящих по активности и эффективности существующие препараты. В первую очередь, это относится к агентам, эффективным в борьбе со штаммами *M. tuberculosis* со множественной устойчивостью к лекарственным препаратам.

Современный туберкулез обычно связан с *M. tuberculosis* и *M. bovis* – микобактериями, патогенными для человека. Вследствие медленного роста и патогенности *M. tuberculosis* H37Rv многие исследовательские группы используют в качестве тестируемого организма быстрорастущие и/или непатогенные микобактерии, включая *M. tuberculosis* H37Ra, *M. smegmatis*, *M. aurum* и др. Кроме того, антимикобактериальная активность изучается и на штаммах *M. avium* and *M. intracellulare*, вызывающих птичий туберкулез и ассоциирующихся с человеческими заболеваниями в развитых странах (AIDS patients and immunocompromised individuals), с целью найти соединения, обладающие широким спектром активности. Особо отмечены исследования, проведенные на клинических изолятах и штаммах *M. tuberculosis*, обладающих множественной устойчивостью к лекарственным средствам. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (ТБМЛУ, multi-drug resistant TB, MDRTB) строго определен как штаммы *M. tuberculosis*, устойчивые одновременно к изониазиду и рифампицину [1, 2]. Туберкулез с другой лекарственной устойчивостью (ТБДЛУ) означает штаммы *M. tuberculosis*, обладающие моно- или полирезистентностью, не включающую сочетанную устойчивость к изониазиду и рифампицину [3]. Различают восприимчивые (ингибируются препаратами первого ряда, например, изониазидом) и резистентные штаммы (не ингибируются изониазидом) *M. tuberculosis*. В работах используются различные методики анализа и/или тестируемые организмы, что необходимо учитывать при сравнении биологических активностей, полученных в различных исследованиях.

В качестве контрольных препаратов при тестировании соединений часто используются препараты, применяемые в современной лекарственной терапии туберкулеза. Существует несколько классификаций противотуберкулезных лекарственных средств. Так, лекарственные средства делят на основные (изо-

ниазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол) и резервные (циклосерин, канамицин, этионамид) препараты. Другой способ разделения лекарственных средств – по эффективности. К I группе/линии (наиболее эффективные лекарственные средства) относят изониазид и рифампицин, ко II группе (препараты средней эффективности) – этамбутол, стрептомицин, этионамид, пипразинамид, канамицин, циклосерин), к III группе (препараты с умеренной эффективностью) – ПАСК (пара-аминосалициловая кислота), тиоацетазон [4].

Представленный обзор охватывает работы в период с 2001 по первую половину 2009 гг., а отобранные структуры характеризуются значениями минимальных ингибирующих концентраций (МИК)  $\leq 5$  мкг/мл. Такое ограничение позволило авторам собрать и проанализировать наиболее эффективные соединения в одном обзоре. В некоторых случаях для лучшего понимания связи “структура – свойство” приведены структуры с большим значением МИК. Для выделения любых возможных отношений “структура – активность” информация в обзоре систематизирована по химическим структурам.

#### СИНТЕТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

##### Азотсодержащие гетероциклы

Хиральные пентаамины **1** (МИК 3.13 мкг/мл), бициклические гуанидины **2** (МИК 3.9 мкг/мл) и пиперазины **3** (МИК 2–3.9 мкг/мл) ингибируют рост *M. tuberculosis* H37Rv (АТСС 27294) более эффективно по сравнению с этамбутолом (МИК 10 мкг/мл) [5] (схема 1).

Хорошо изучены на сегодняшний день 1,5-диарилпирролы – аналоги соединения ВМ 212 (МИК 1 мкг/мл) – структуры-лидера этого класса соединений и одного из наиболее перспективных антимикобактериальных препаратов [6]. Для них определены фармакофорные лиганды – химические группы в пиррольном кольце, определяющие высокий уровень активности. Ключевым моментом для наличия противотуберкулезной активности 1,5-диарилпирролов является (тиоморфолин-4-ил)метильный фрагмент у атома С-3 пиррольного

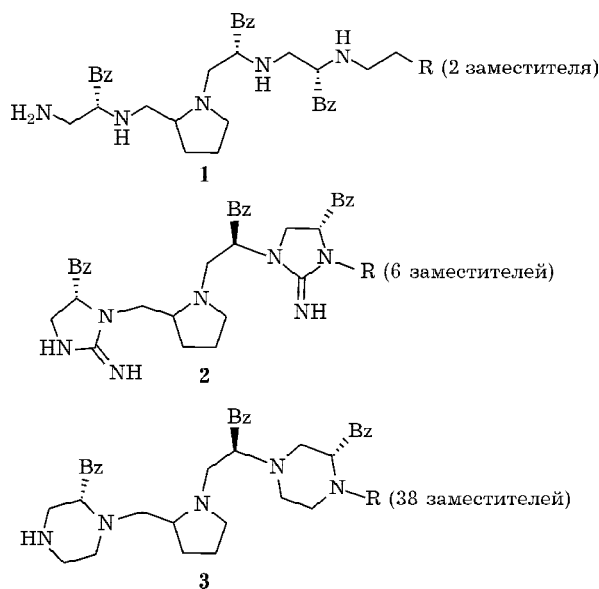


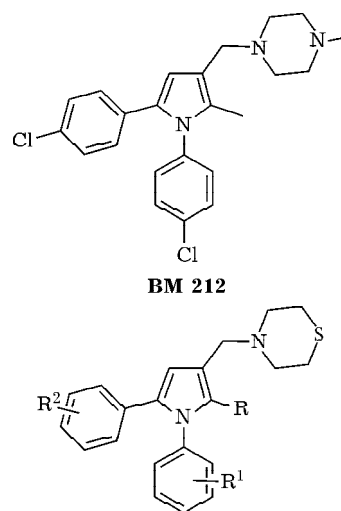
Схема 1.

кольца, поскольку *N*-метилпиперазинометильные производные более токсичны и менее активны, чем соответствующие тиоморфолиннометильные соединения. Улучшению противотуберкулезной активности тиоморфолиннометильных производных способствует введение галофенильного заместителя в молекулу (при этом сильное влияние оказывает природа атома галогена), а также наличие более липофильной, чем атом галогена, метильной группы во втором фенильном кольце. Найдено несколько новых соединений (**4а–в**, МИК 1, 0.4 и 0.5 мкг/мл соответственно), чья активность в отношении *M. tuberculosis* сравнима с изониазидом, стрептомицином и рифампицином. К тому же они обладают более низкой по сравнению с изониазидом и стрептомицином цитотоксичностью, сопоставимой с цитотоксичностью рифампицина. Примечательно, что соединения **4а–в** активны в отношении внутриклеточных (внутримакрофаговых) *M. tuberculosis*, при этом МИК соединения **4а** в три раза ниже по сравнению с МИК рифампицина (1 и 3 мкг/мл соответственно). Также соединения **4а–в** активны на различных штаммах и клинических изолятах *M. tuberculosis*, резистентных к одному или сразу нескольким лекарственным препаратам [7, 8] (схема 2).

Изучено влияние различных заместителей в ароматических кольцах 1,5-диарилпирролов на активность в отношении *M. tuberculosis*, атипичных микобактерий и резистентных

штаммов. В отношении *M. tuberculosis* 103471 соединения **4г–с** активны наравне с изониазидом, стрептомицином и рифампицином, за исключением соединения **4и** (МИК 16 мкг/мл). Так, для соединения **4н** и изониазида МИК 0.125 мкг/мл, для соединений **4г,ж,м,н,с,т** и рифампицина МИК 0.25 мкг/мл, а для соединений **4л,р** и стрептомицина МИК 0.5 мкг/мл. Для рифампицин-резистентного штамма (МИК рифампицина превышает 64 мкг/мл) порядок изменяется: соединения **4н,о** имеют МИК 0.125 мкг/мл, соединения **3ж,м,с,т** и изониазид – 0.25 мкг/мл, соединения **3г,л,п,р** – 0.5 мкг/мл, а стрептомицин – 4 мкг/мл [6].

В результате дальнейшей структурной оптимизации этого класса соединений найдено соединение **4у** (МИК 0.25 мкг/мл для *M. tuberculosis* CIP 103471, *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 и рифампицин-резистент-



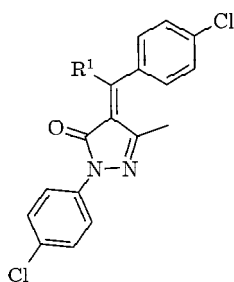
- 4а R = Me, R<sup>1</sup> = 2-F, R<sup>2</sup> = 2-F  
 4б R = Me, R<sup>1</sup> = 4-F, R<sup>2</sup> = 4-CH<sub>3</sub>  
 4в R = Me, R<sup>1</sup> = 2-F, R<sup>2</sup> = 4-F  
 4г R = Me, R<sup>1</sup> = 4-F, R<sup>2</sup> = 4-Me  
 4д R = Me, R<sup>1</sup> = 4-F, R<sup>2</sup> = 4-Et  
 4е R = Me, R<sup>1</sup> = 4-F, R<sup>2</sup> = 4-Pr  
 4ж R = Me, R<sup>1</sup> = 4-F, R<sup>2</sup> = 4-Pr<sup>i</sup>  
 4з R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Et, R<sup>2</sup> = 4-F  
 4и R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Pr, R<sup>2</sup> = 4-F  
 4к R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Pr<sup>i</sup>, R<sup>2</sup> = 4-F  
 4л R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Cl, R<sup>2</sup> = 4-Me  
 4м R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Cl, R<sup>2</sup> = 4-Et  
 4н R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Cl, R<sup>2</sup> = 4-Pr  
 4о R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Cl, R<sup>2</sup> = 4-Pr<sup>i</sup>  
 4п R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Me, R<sup>2</sup> = 4-Cl  
 4р R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Et, R<sup>2</sup> = 4-Cl  
 4с R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Pr, R<sup>2</sup> = 4-Cl  
 4т R = Me, R<sup>1</sup> = 4-Pr<sup>i</sup>, R<sup>2</sup> = 4-Cl  
 4у R = Et, R<sup>1</sup> = 4-F, R<sup>2</sup> = 4-CH<sub>3</sub>

Схема 2.

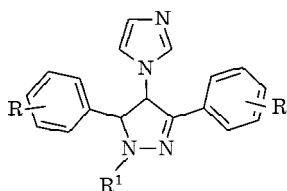
ного *M. tuberculosis* ATCC 35838; очень низкая цитотоксичность), обладающее лучшим биологическим профилем, чем его 2-метильный аналог **4б** и контрольные препараты стрептомицин (МИК 0.5 мкг/мл для трех штаммов) и рифампицин (МИК 0.25 мкг/мл для двух штаммов). Другие 1,5-диарил-2-этилпирролы тоже оказались активными (МИК 1–4 мкг/мл) и эффективнее своих 2-метильных аналогов [9].

Необходимо отметить, что представленные здесь производные пиррола обладают высокой селективностью в отношении *M. tuberculosis* и неактивны в отношении атипичных микобактерий *M. goodii* 6427, *M. smegmatis* 103599, *M. marinum* 6423 и *M. avium* 103317 (в основном, МИК > 16 мкг/мл).

Наилучшие результаты по ингибированию роста *M. tuberculosis* H37Rv показали лишь два соединения (**5а,б**, МИК 4 мкг/мл) из двух серий новых пиразолоновых производных. Однако на основании изученных отношений структура – активность авторы работы [10] сделали важный вывод: для противотуберкулезной активности соединения необходимо присутствие *para*-хлорбензольного фрагмента при атоме С-4 пиразольного кольца. Шесть производных имидазола **5в** хорошо ингибируют рост *M. tuberculosis* H37Rv (МИК 4 мкг/мл, для сравнения: МИК изониазида составляет 0.5 мкг/мл). Присутствие фенильного или 4-фторфенильного заместителя при атоме



**5а,б** R = *N*-Me-пиперазин, морфолин



**5в** R = 4-Br, 4-Cl, 2,4(Cl)<sub>2</sub>, 4-Me  
R<sup>1</sup> = Ph, 4-F-Ph

Схема 3.

N-1 пиразольного кольца оказалось более предпочтительным, чем метильная группа или атом водорода в этом положении [11] (схема 3).

Оксазолидиноны – новый класс синтетических противомикробных средств – не имеют перекрестной резистентности с другими типами антибиотиков, поскольку им свойственен новый механизм действия. Среди них линезолид (МИК 0.25–2 мкг/мл для *M. tuberculosis* H37Rv, восприимчивых и резистентных клинических изолятов), и его тиоморфолиновый аналог PNU-100480 **6а**, проявляющий интересную противотуберкулезную активность. В продолжение работ по разработке противотуберкулезных препаратов создана новая серия 1-[3-(4-бензотриазол-1/2-ил-3-фтор-фенил)-2-оксо-оксазолидин-5-илметил]-3-производных тиомочевины. Полную потерю активности вызвало замещение атома водорода в концевой этильной группе тиомочевины морфолиновым фрагментом. Значительной активностью в отношении различных видов микобактерий (*M. tuberculosis* H37Rv, восприимчивые и резистентные клинические изоляты) обладают соединения **6б–е** (МИК 0.5–8 мкг/мл), имеющие амино-, 2-пиридил-, 1-пирролидинил- и 1-пиперидинил-группы, связанные этильным мостиком с тиомочевинной. Замена всей этильной группы на циклопропильную привела к образованию соединения **6г**, обладающего превосходной противотуберкулезной активностью (МИК 0.06–2 мкг/мл), сравнимой с активностью линезолида и превосходящей активность изониазида для всех протестированных штаммов [12]. Среди различных С-5-замещенных триазолоксозолидинонов найден 3-(4-ацетил-фенил)-5-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил-оксазолидинон **6ж** (МИК 1 мкг/мл в отношении *M. smegmatis* ATCC 14468), в четыре раза превосходящий по своей активности изониазид [13].

Высокую ингибирующую активность пептиддеформилазы моно- и полирезистентных штаммов *M. tuberculosis* показали соединения **7а–д** (МИК 0.03–0.6 мкг/мл) [14] (схема 4).

Успешно проведена ступенчатая модификация хорошо известного бициклического нитроимидазооксазола **8**, обладающего не только удовлетворительной *in vitro* противотуберкулезной активностью и *in vivo* эффективностью, но и мутагенностью. Соединения,

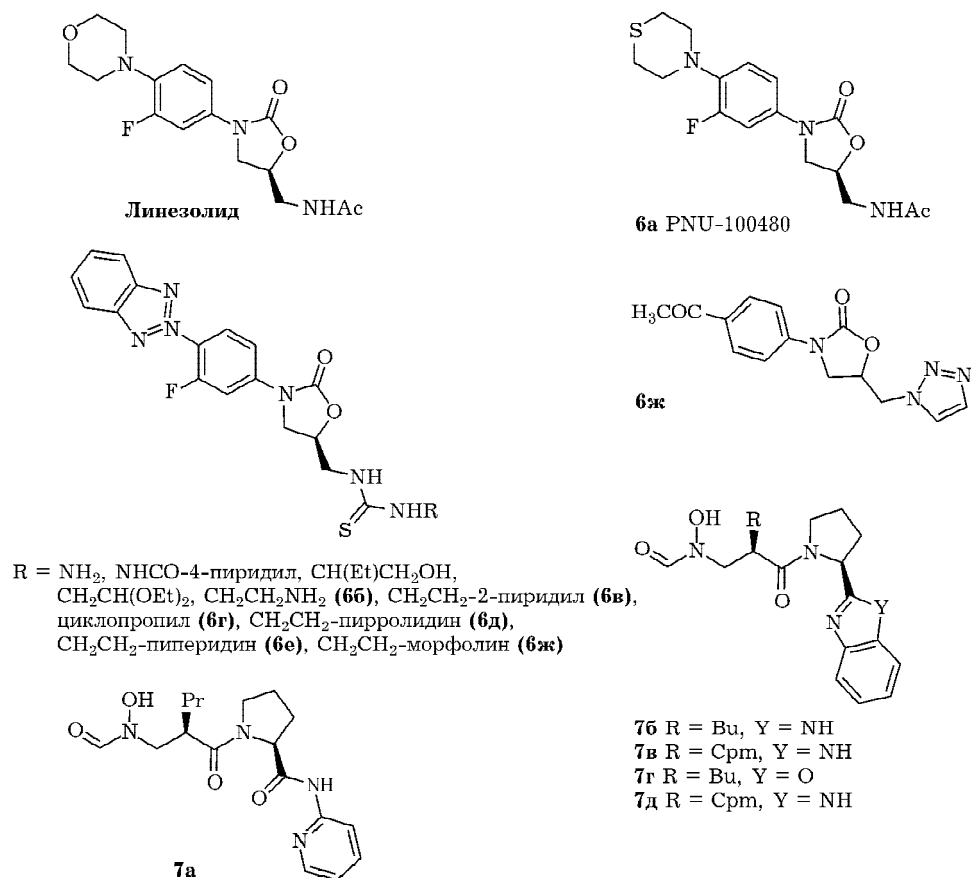


Схема 4.

не обладающие мутагенностью, обнаружены среди структур, содержащих гетероатомные заместители во 2-м положении 6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*]оксазола, при этом (*R*)-форма **8a** оказалась более активной (МИК 0.05 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis* H37Rv). Улучшение противотуберкулезной активности достигнуто путем последовательного введения в молекулу гидрофильного (соединение **8б**, МИК 0.78 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis* H37Ra и МИК 0.39 мкг/мл в отношении к каждому из двух монорезистентных штаммов *M. tuberculosis* H37Rv (монорезистентность к изониазиду и к рифампицину соответственно)) и липофильного заместителей (соединение **8в**, МИК 0.006 мкг/мл в отношении к каждому из двух монорезистентных штаммов *M. tuberculosis* H37Rv (монорезистентность к изониазиду и рифампицину соответственно)). На основании своей превосходной *in vitro* противотуберкулезной активности в отношении лекарственно-восприимчивых и лекарственно-резистентных штаммов *M. tuber-*

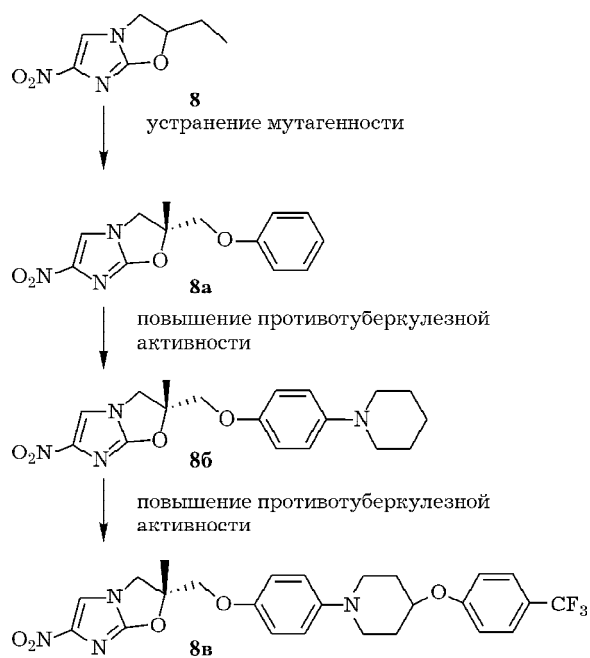


Схема 5.

*culosis* H37Rv и *in vivo* эффективности на мышцах, инфицированных *M. tuberculosis* Kurono, соединение **8в** отобрано в качестве активного при пероральном введении кандидата для лечения туберкулеза. Особенно значителен тот факт, что соединение **8в** *in vivo* по эффективности не уступает рифампицину при более низкой дозе для перорального введения (0.313 и 5 мг/кг соответственно) [15] (схема 5).

Производные оксиндола **9а**, **9в** (МИК 0.1 мкг/мл для каждого) и **9б** (МИК 0.05 мкг/мл) обладают противотуберкулезной активностью в отношении *M. tuberculosis* H37Rv, сравнимой с эффектами изониазида (МИК 0.025–0.2 мкг/мл) и рифампицина (МИК 0.06–0.5 мкг/мл) [16].

На способность к ингибированию *M. tuberculosis* H37Rv (АТТС 27294) протестирован ряд фталиимидных производных. Среди изученных соединений хорошую противотуберкулезную активность проявили соединения **10а,б** (МИК 3.9 и 5 мкг/мл соответственно), что, наряду с отсутствием цитотоксичности, позволяет выбрать эти соединения в качестве ведущих структур для получения более эффективных противотуберкулезных средств [17].

Проведены исследования противотуберкулезной активности серии гетариламидов 1-гидрок-

си-3-оксо-5,6-дигидро-3Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой и 1-гидрокси-3-оксо-6,7-дигидро-3Н,5Н-пиридо[3,2,1-*ij*]хинолин-2-карбоновой кислот, на основании которой выявлены некоторые структурно-биологические закономерности. Выраженным противотуберкулезным эффектом в отношении *M. tuberculosis* H37Rv АТСС 27294 обладают соединения (**11а-м**, МИК  $\leq$  3.13 мкг/мл), из которых отобраны пять наиболее перспективных (**11ж-л**, МИК 0.39–0.78 мкг/мл) [18], и соединения (**11н-п,т**, МИК 3.13 мкг/мл) и (**11р,с**, МИК 0.78 и 1.56 мкг/мл соответственно) [19] (схема 6).

Изучение 3,5-бис(бензилиден)-4-пиперидонов<sup>1</sup> и их N-4-(2-аминоэтокси)фенилкарбонильных аналогов **12а** позволило выявить ряд заместителей, определяющих не только высокие противотуберкулезные свойства (МИК 1.56–3.13 мкг/мл), но и отсутствие нейротоксичности. Ведущие структуры этого класса соединений – соединения **12б,в** (МИК 0.2 и 0.78 мкг/мл соответственно) [20]. Новые спирогетероциклы **12г-е** (МИК 0.4–3.13 мкг/мл),

<sup>1</sup> На схемах 7–38: изображение заместителей у обсуждаемого остова без присвоения конкретного номера соединения означает, что для данной структуры МИК > 5 мкг/мл.

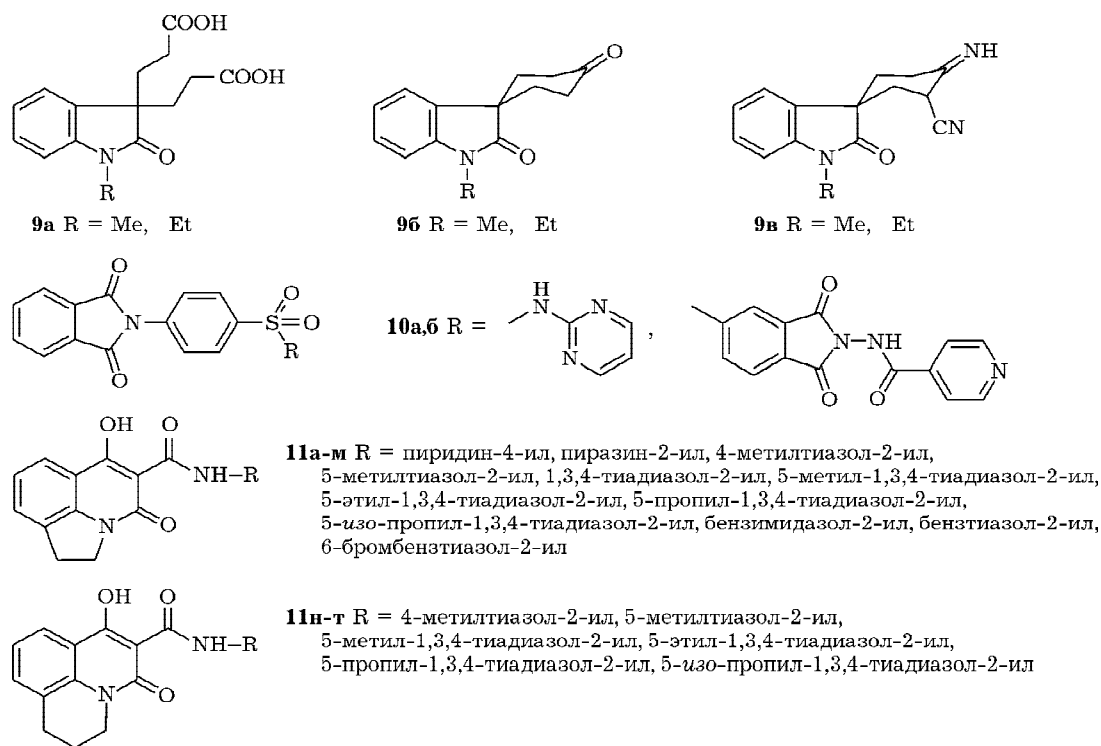


Схема 6.

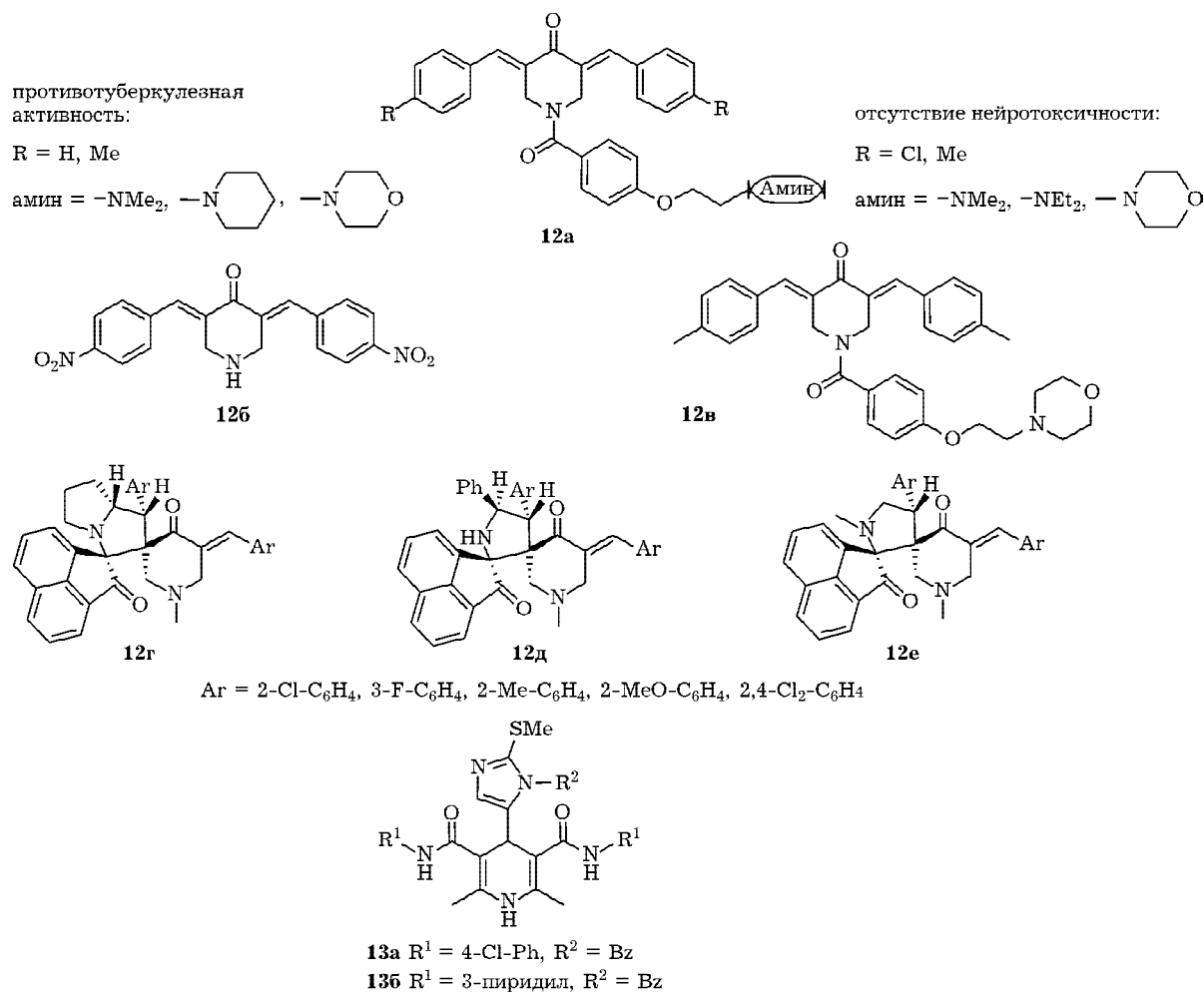


Схема 7.

полученные на основе 1-метил-3,5-бис(бензиден)-4(1H)-пиперинонов, высокоактивны в отношении не только *M. tuberculosis* H37Rv, но и клинических изолятов с МЛУ, резистентных к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и ципрофлоксацину [21].

Среди 4-замещенных имидазолил-2,6-диметил-N<sup>3</sup>,N<sup>5</sup>-бисарил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксамидами наибольшей активностью обладает соединение **13a** (МИК 1 мкг/мл для *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294), что эквивалентно действию контрольного препарата рифампицина. Хорошей ингибирующей способностью обладает и аналог **136** (МИК 2 мкг/мл для *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294). Соединения с другими заместителями (R<sup>1</sup> = 2-Cl-Ph, 3-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 2-пиридил; R<sup>2</sup> = NHPh) являются более слабыми ингибиторами [22] (схема 7).

Найдены новые эффективные ингибиторы P450 14α-стерол деметилазы *M. tuberculosis* – 3,5-

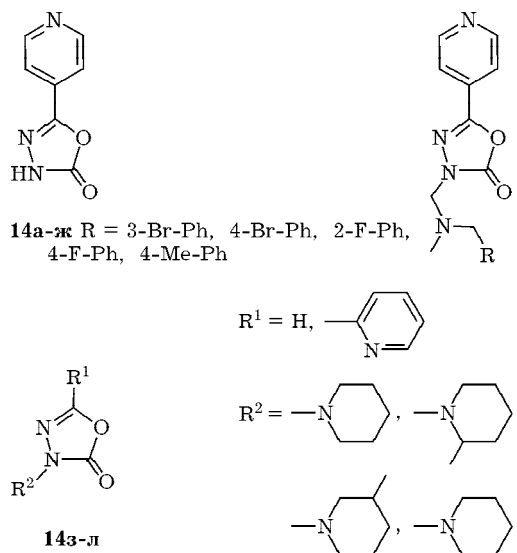


Схема 8.

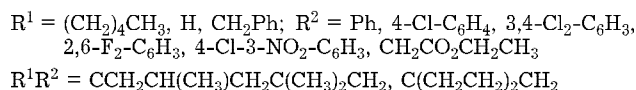
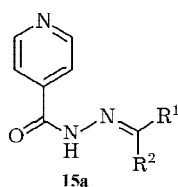


Схема 9.

дизамещенные производные 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-она **14а-л** (МИК 4 мкг/мл) [23] (схема 8).

Полученные путем структурной модификации изониазида по атому N-2 соединения **15а** обладают высоким уровнем противотуберкулезной активности (*M. tuberculosis* H37Rv и *M. tuberculosis* Erdman *in vitro* и на экспериментальных животных) и низким уровнем токсичности. Из 44 соединений для 34 характерные значения МИК составляют 0.025–0.5 мкг/мл (для изониазида МИК 0.06 мкг/мл). Одиннадцать соединений, проверенных на инфицированных макрофагах, показывают бактериостатическую и бактерицидную активность, эквивалентную или даже большую, чем изониазид (ЕС<sub>90</sub> 0.028–0.106 мкг/мл, ЕС<sub>99</sub> 0.121–0.596 мкг/мл соответственно; для изониазида ЕС<sub>90</sub> 0.03 мкг/мл, ЕС<sub>99</sub> 0.42 мкг/мл) [24] (схема 9).

Превосходными противотуберкулезными свойствами, изученными *in vivo*, наряду с низкой цитотоксичностью, обладает фуллерен-изониазидный конъюгат **15б** (МИК 0.5–2.5–5 мкг/мл для *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, *M. tuberculosis* H6/99 и *M. avium* ATCC 27291 соответственно, МИК изониазида равен 0.25 мкг/мл для *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, в остальных случаях изониазид резистентен). Интермедиаты для получения этого соединения **15вг** (МИК 5 мкг/мл для *M. tuberculosis* H37Rv

ATCC 27294) тоже обладают противотуберкулезной активностью [25] (схема 10).

Изониазид и пиперазинамид широко применяются в качестве основных лекарственных препаратов для лечения туберкулеза, обычно совместно с другими лекарствами. Авторами разработан и синтезирован новый тип противотуберкулезных соединений, которые могут рассматриваться как “двойные активные” молекулы, поскольку в них посредством СН-группы изониазид или пиперазинамид соединены с другим стандартным противотуберкулезным лекарством (ципрофлоксацином, *para*-аминосалициловой кислотой). Полученные соединения: **15д** (МИК 0.39 мкг/мл), **15е** (МИК 3.13 мкг/мл), **15ж** (МИК 0.39 мкг/мл), **16а** (МИК 0.78 мкг/мл), **16б** (МИК 3.13 мкг/мл), **16в** (МИК 0.1 мкг/мл) – обладают очень высокой противотуберкулезной активностью в отношении *M. tuberculosis* H37Rv (МИК изониазида 0.025–0.2 мкг/мл, МИК пиперазинамида 6–60 мкг/мл, МИК ципрофлоксацина 2.00 мкг/мл), что связывают с синергетическим действием компонентов и высокой липофильностью полученных соединений, которая способствует эффективному транспорту молекул через клеточные мембраны [26]. Противотуберкулезной активностью *in vitro* и *in vivo* в отношении *M. tuberculosis* H37Rv и штаммов с МЛУ, резистентных к изониазиду, рифампицину, пиперазинамиду и офлоксацину, обладают аминотиленамидные аналоги препарата первого ряда пиперазинамида, имеющие арильные заместители в пиперазиновом кольце – соединения **16г** (МИК 3.12 и 12.5 мкг/мл соответственно), **16д** (МИК 3.12 и 6.25 мкг/мл), **16е** (МИК 1.76 и 1.76 мкг/мл), **16ж** (МИК 0.78 и 1.76 мкг/мл). Галоидсодержащие заместители (Cl, F) в арильном кольце усиливают активность [27] (схема 11).

Наиболее активные в отношении *M. tuberculosis* H37Ra из протестированных эфиров пиперазиновой и хиноксалиновой кислот соеди-

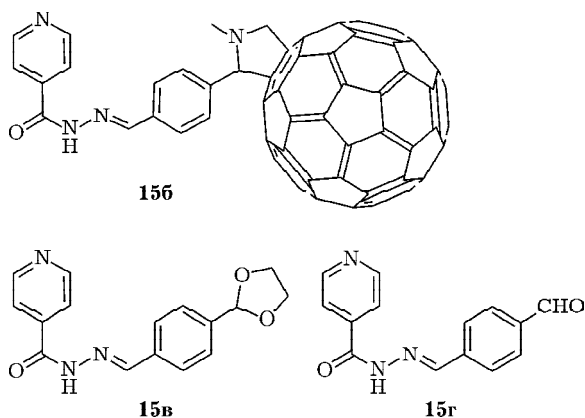


Схема 10.



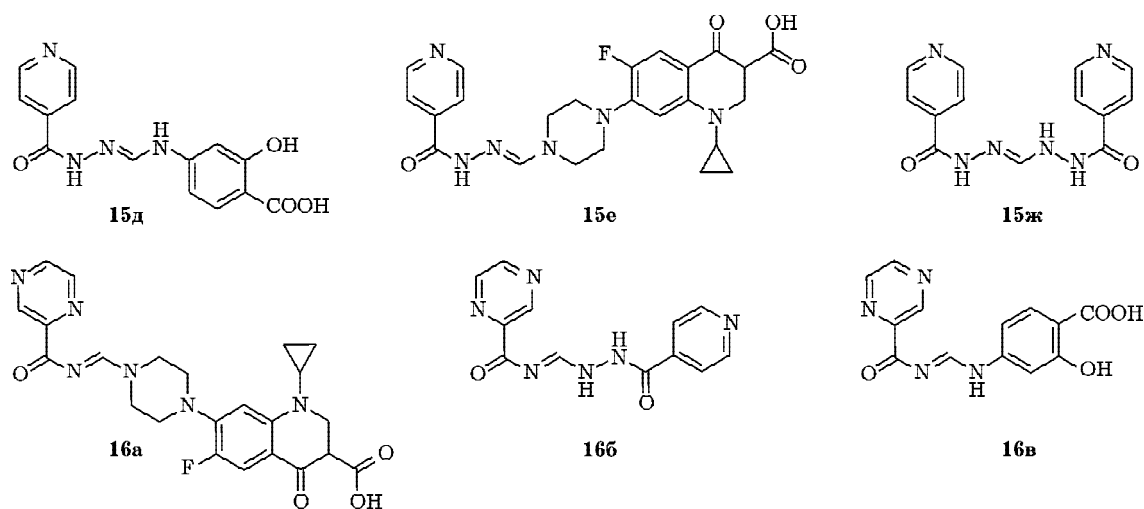
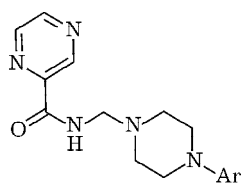
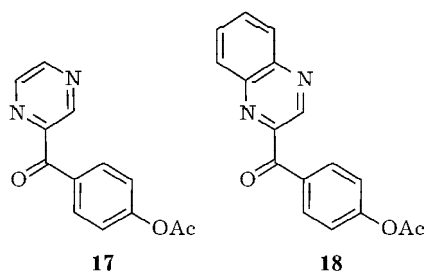


Схема 11.

нения **17** и **18** (МИК  $<0.25$  и  $0.5$  мкг/мл соответственно) имеют 4-ацетоксигруппу в фенильном кольце. Интересно, что по сравнению с ними 2-нитро- и 4-нитробензильные аналоги обладают гораздо меньшей активностью. Это говорит о том, что в данных условиях (рН 6.6), по-видимому, не происходит биовосстановления нитрогруппы в аминогруппу, а имеет место ферментативное деацилирование 4-ацетоксигруппы [28].



Ar = Bz, Ph, 4-ClPh (**16г**), 3-ClPh (**16д**), 4-ClPh (**16е**), 4-CF<sub>3</sub>Ph (**16ж**)



Найдены новые ингибиторы с эффективными и селективными противотуберкулезными свойствами в отношении *M. bovis*, *M. tuberculosis* и *M. avium* – ацетиленовые производные 2',3'-дидеоксиуридина и 3'-фтор-2',3'-ди-

деоксиуридина. Наиболее перспективными представителями этого класса соединений являются соединения **19** и **19б**, успешно ингибирующие рост *M. bovis*, *M. tuberculosis* (МИК<sub>90</sub> 1–2 мкг/мл) и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis* [29].

Активность в отношении *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. avium* изучена для ряда 1-β-D-2'-арабинофуранозил- и 1-(2'-деокси-2'-фтор-β-D-рибофуранозил)пиримидиновых нуклеозидов с различными заместителями у атома углерода С-5 урацила (алкинил, алкенил, алкил и галоген). Высокую противотуберкулезную активность среди изученных соединений в отношении *M. tuberculosis* и *M. bovis* проявили нуклеозиды **19в** (МИК<sub>90</sub> 1–5 мкг/мл), **19г** (МИК<sub>90</sub> 1–5 мкг/мл) и **19д** (МИК<sub>90</sub> 1 мкг/мл). Значения МИК<sub>90</sub> этих соединений сопоставимы с таковыми для рифампицина (МИК<sub>90</sub> 0.5–1 мкг/мл). Однако в тех же концентрациях эти соединения активно ингибируют и рост рифампицин-резистентного штамма *M. tuberculosis* H37Rv [30] (схема 12).

На основе имидазооксазина РА-824 (МИК 0.015–0.25 мкг/мл), проходящего клинические испытания новейшего антимикуробактериального агента, разработаны новые имидазо[1,2-с]пиримидины **20а–ж** (МИК 2–5 мкг/мл для *M. tuberculosis* H37Rv). Наиболее низкий показатель МИК имеет соединение **20б** (2 мкг/мл), что сопоставимо с МИК контрольного препарата амикацина (2 мкг/мл), но выше по сравнению с МИК контрольного препарата

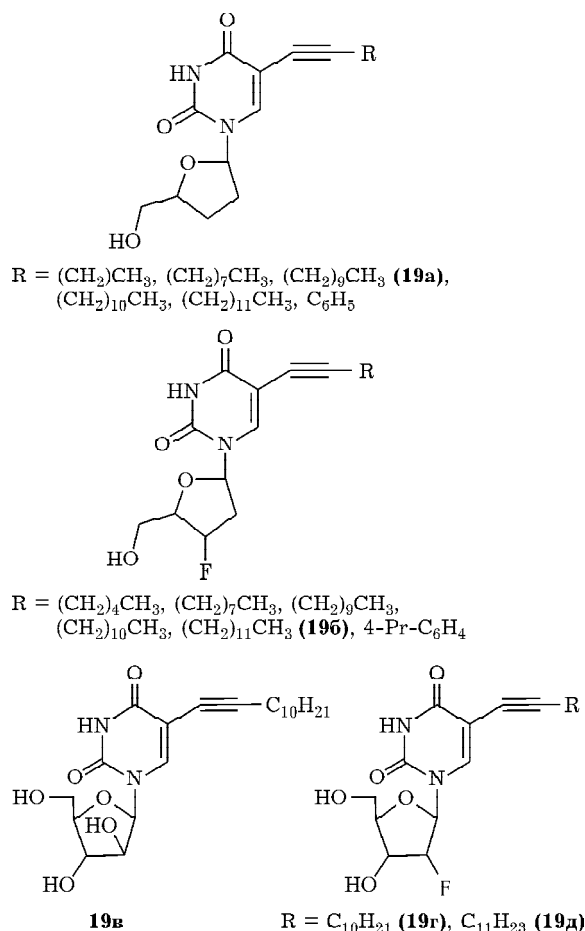


Схема 12.

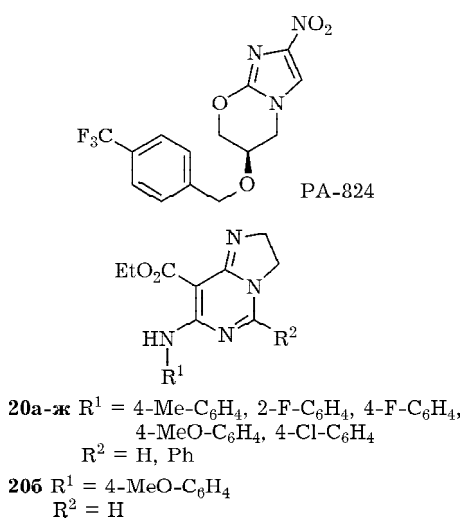


Схема 13.

рифабутина (0.05 мкг/мл). Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что путем биоизостерической замены имидазооксазинового кольца РА-824 конденсированным имидазопиримидиновым кольцом можно получать соединения с хорошим антимикобактериальным потенциалом [31] (схема 13).

Высокая эффективность, селективность и низкая цитотоксичность свойственны новым производным хиноксалина. Их противотуберкулезная активность зависит от природы заместителя R<sup>1</sup> в хиноксалиновом ядре – присутствие хлор-, метил- и метоксигруппы в положении 7 бензольного кольца снижает минимальную ингибирующую концентрацию. Однако активность этих соединений зависит также от заместителя R<sup>4</sup> в следующем порядке: бензил > этил > 2-метоксиэтил > аллил > *трет*-бутил. Исследования на макрофагах, инфицированных туберкулезом, позволили выявить соединения **21a–г** с хорошей противотуберкулезной активностью (МИК 1.56, 0.20, 0.10, 0.10 мкг/мл соответственно). Соединение **21д** активно в отношении семи различных монорезистентных штаммов (МИК 0.39–1.56 мкг/мл) [32].

Для 34 соединений общей формулы **21e** из 70 протестированных 3-фенилхиноксалин-1,4-ди-*N*-оксидов величина МИК составляет менее 2 мкг/мл, что сопоставимо с активностью рифампицина (МИК 0.125 мкг/мл) [33].

Более эффективно по сравнению с рифампицином (контрольное вещество, МИК 1.00 мкг/мл) ингибирует *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) и макролактон **21ж** (МИК 0.62 мкг/мл) [34] (схема 14).

Хотя феноксазины, фенотиазины и акридины являются хорошо известными фармакофорами для противотуберкулезной активности, впервые сообщается о противотуберкулезном профиле 1,2,3,4-тетрагидроакридинов, имеющих различные заместители при атоме С-9. Среди 9-аминоалкилтетрагидроакридинов соединение **22a** (МИК 1.56 мкг/мл) более специфично для авирулентного штамма H37Ra, в то время как соединение **22б** – для вирулентного штамма H37Rv (МИК 0.78 мкг/мл). Замена аминоалкильной группы при атоме С-9 на фенокси- или тиофенильную группы приводит к потере активности, что свидетельствует о необходимости атома азо-

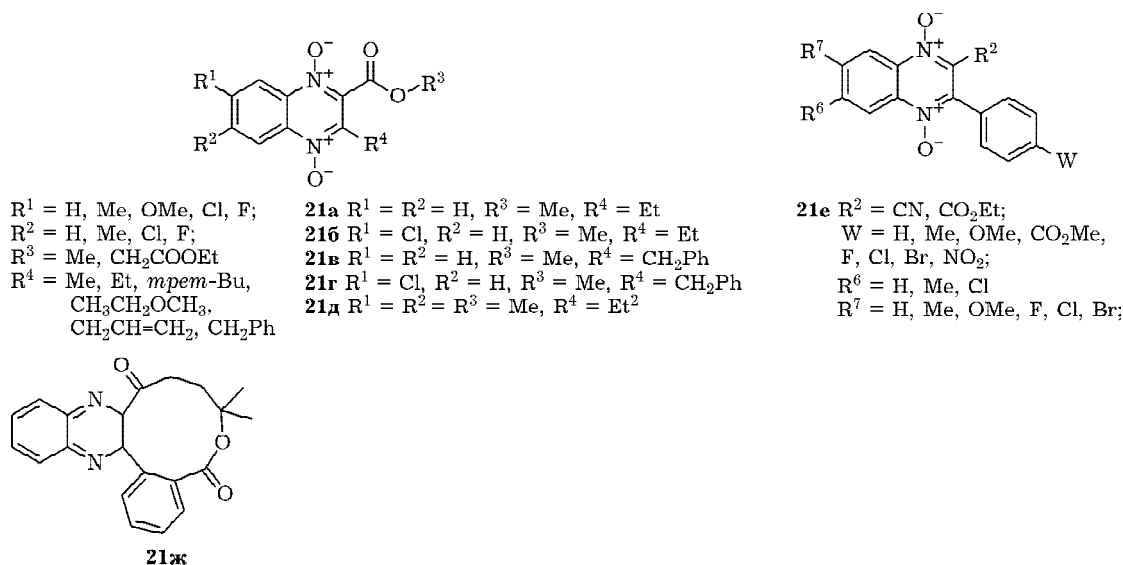


Схема 14.

та. Только одно соединение (**22в**, МИК 3.12 мкг/мл) из пяти бисакридиновых производных оказалось активным в отношении авирулентного штамма. Этот факт указывает на то, что введение более одной акридиновой единицы в молекулу не дает никаких преимуществ [35]. Два производных феназина (**23а** и **23б**, МИК 1–4 мкг/мл) активно ингибируют рост лекарственно-восприимчивых и лекарственно-устойчивых штаммов *M. tuberculosis*. В отношении клинических изолятов с лекарственной устойчивостью эти два соединения показали лучшие результаты, чем изониазид. Исследования показали, что противотуберку-

лезная активность этого типа соединений зависит от длины алкильной цепи между пиперазиновым и фталимидными фрагментами, а оптимальная углеродная цепь содержит 5–6 атомов [36] (схема 15).

Среди изученных арил- или гетероарилпуринов наиболее эффективными оказались 6-(2-фурил)пурины. Кроме того, наличие заместителя в положении 9 оказалось решающим фактором для активности в отношении *M. tuberculosis*. Соединения с небольшими алкильными группами или без заместителя в положении 9 неактивны, 9-арил- и 9-сульфониларилпурины обладают слабой актив-

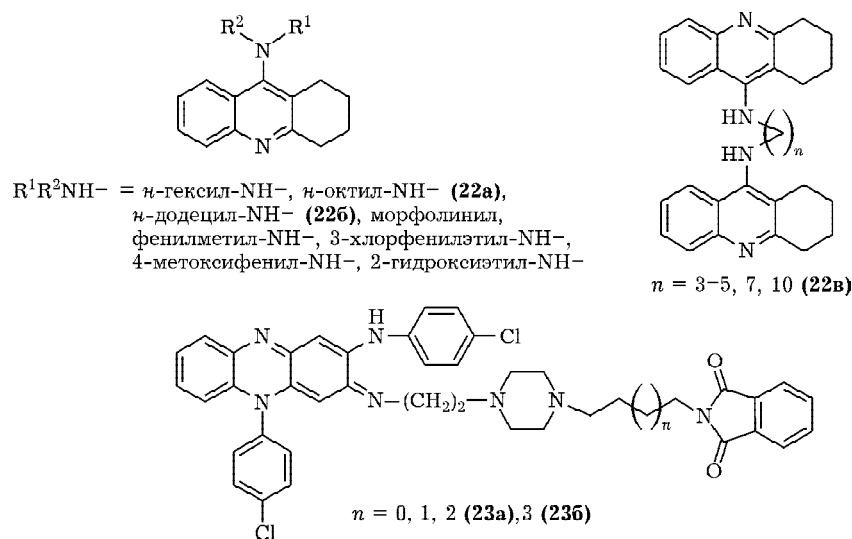
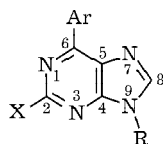
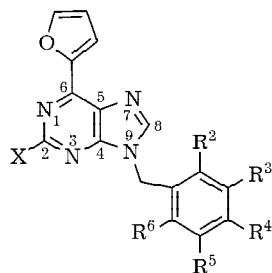


Схема 15.

ностью в отношении микобактерий, а 9-бензилпурины являются хорошими ингибиторами, особенно те из них, которые имеют электронодонорные заместители в фенильном кольце. Однако небольшое увеличение расстояния между пуриновым и фенильным кольцом ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ) привело к снижению активности. Росту активности способствует и атом хлора в положении 2 пурина. Ведущие структуры этого класса соединений – 2-хлор-6-(2-фурил)-9-бензилпурин **24а** (МИК 0.78 мкг/мл) и 2-хлор-6-(2-фурил)-9-(4-метоксифенилметил)-9Н-пурин **24б** (МИК 0.39 мкг/мл по сравнению с МИК рифампицина, равной 0.25 мкг/мл). Соединение **24а** обладает низкой токсичностью и высокой активностью в отношении нескольких монорезистентных штаммов *M. tuberculosis*. Высокая противотуберкулезная активность в отношении *M. tuberculosis* H37Rv, низкая токсичность для клеток человека и активность внутри макрофагов соединения **24б** свидетельствуют о возможности применения этого соединения в качестве противотуберкулезного средства [37, 38] (схема 16).



X = H, Cl;  
Ar = 2-тиенил, 2-фурил, Ph;  
R = H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,  
CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>-циклогексил,  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph, ТНР;



X = H  
R<sup>2</sup> = H, OCH<sub>3</sub>, Cl, F; R<sup>3</sup> = H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl;  
R<sup>4</sup> = H, CH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>,  
N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>; SCH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; OH, OCH<sub>3</sub>,  
OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>Ph, OCOCH<sub>3</sub>; Cl, F;  
R<sup>5</sup> = H, OCH<sub>3</sub>; R<sup>6</sup> = H, Cl, F;  
X = Cl  
R<sup>2</sup> = H, OCH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl;  
R<sup>4</sup> = H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl, F;  
R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H;  
**24а** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H;  
**24б** R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = R<sup>6</sup> = H

Схема 16.

Очень интересной активностью в отношении *M. tuberculosis* H37Rv обладают 9-сульфенил/сульфонил-6-меркаптпурины (МИК 0.39–3.39 мкг/мл). В связи с этим данные соединения отобраны в качестве ведущих структур для получения более эффективных противотуберкулезных средств. Соединение **24в** проявляет активность в отношении нескольких лекарственно-резистентных штаммов *M. tuberculosis* (МИК < 1 мкг/мл) [39].

Среди тиопроизводных пурина, пиримидина и пиридина, протестированных на активность в отношении штаммов *M. tuberculosis* H37Rv и H37Ra, соединения пиримидина и пиридина оказались неактивны. Тиосоединения пурина с заместителем в положении 6 менее активны, чем их 6,9-замещенные аналоги, среди которых особо выделяются 9-(этилкарбоксиметил)-6-(децилтио)-9Н-пурин **24г** (МИК 1.56 мкг/мл) и 9-(этилкарбоксиметил)-6-(додecilтио)-9Н-пурин **24д** (МИК 0.78 мкг/мл). Очевидно, что замещение в положении 9 пуринового кольца усиливает противотуберкулезную активность этих соединений [40].

Хорошей ингибирующей способностью в отношении *M. tuberculosis* H37Rv обладают пиразоло[3,4-d]пиримидины **24ж-и,м** и **24е,к,л,н** (МИК 1.2 и 3.25 мкг/мл соответственно) [41] (схема 17).

Авторы [43] синтезировали и протестировали на противотуберкулезную активность (*M. tuberculosis* H37Rv) различные 7-хлорхинолоновые производные, созданные путем объединения двух фармакофорных фрагментов в одной молекуле – противомаларийных препаратов и этамбутола. Важным свойством этих соединений является отсутствие цитотоксичности при концентрациях, эффективных для ингибирования *M. tuberculosis*. Самыми активными из изученных соединений оказались 7-хлор-4-диаминохинолиновые производные **25а-в**, увеличение длины алкильной цепи между атомами азота которых приводит к улучшению активности ( $n = 6, 8, 10$ , МИК 25.00, 6.25, 3.12 мкг/мл соответственно).

Аналогичный подход использован авторами работы [44]. Созданные на основе изониазида (МИК 0.2 мкг/мл) и транс-коричной или бензойной кислот производные обладают противотуберкулезной активностью и при этом не цитотоксичны. Все соединения бензойной

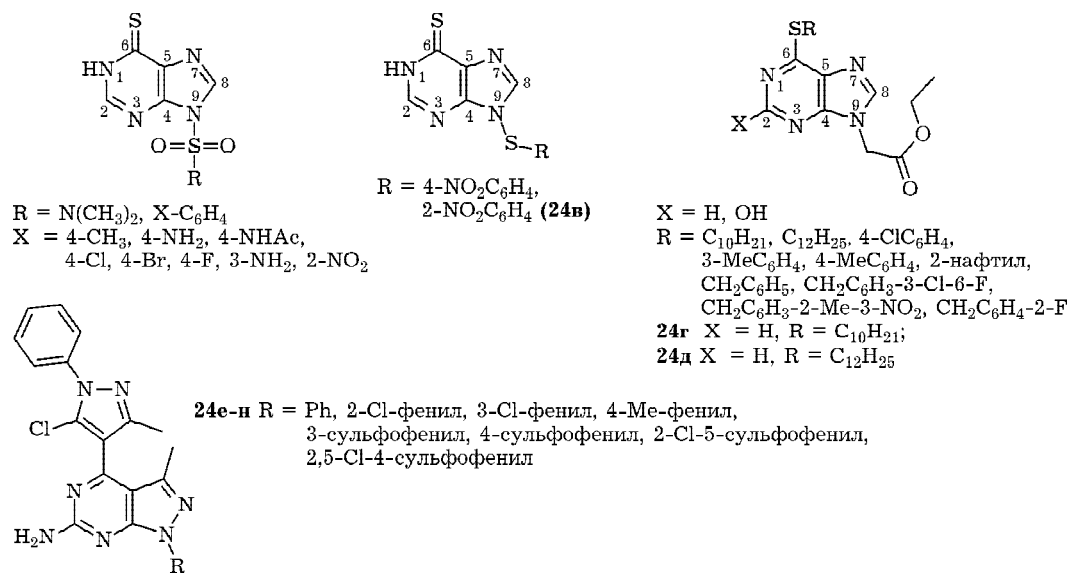


Схема 17.

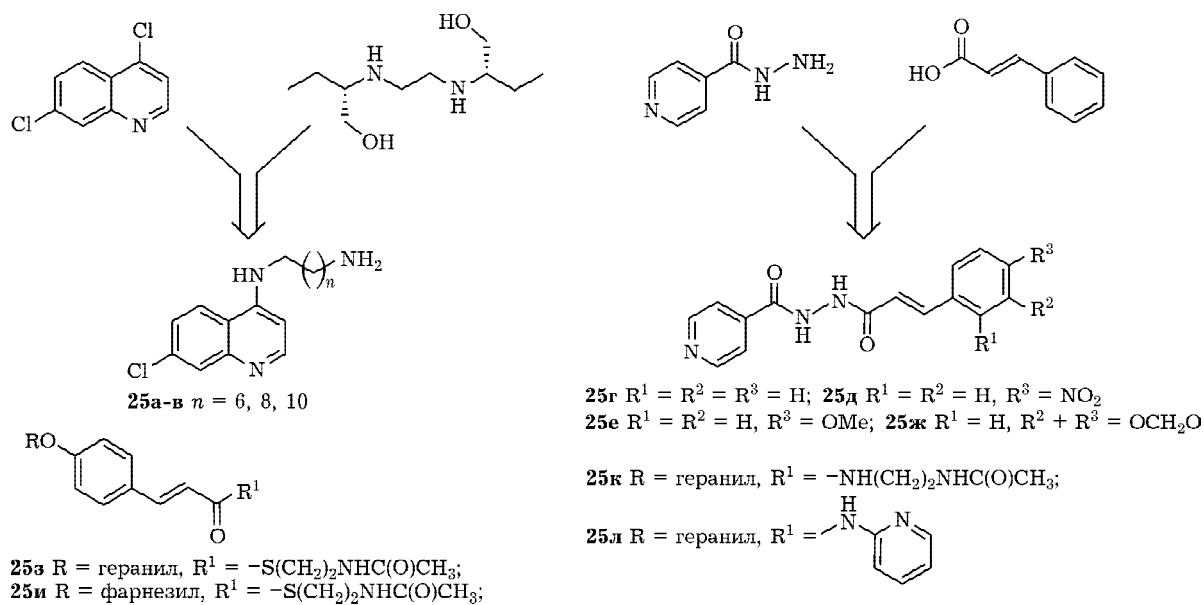


Схема 18.

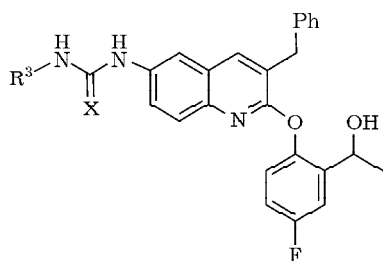
кислоты существенно менее активны своих коричневых аналогов **25г-ж** (МИК = 3.12 мкг/мл).

Наличие фрагмента коричневой кислоты очень важно для противотуберкулезной активности ее линейных тиоэфиров и амидов, содержащих заместители в положении 4 бензольного кольца **25з-л** (МИК 0.6, 0.6, 0.1, 1 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis* H37Rv) [44] (схема 18).

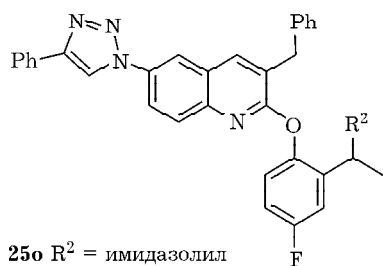
Из 20 производных хинолина, содержащих различные заместители (триазол, мочевины, тиомочевина), выбраны три соединения **25м-о**

с функциональными группами, необходимыми для наличия противотуберкулезной активности (МИК 3.125, 6.25, 3.125 мкг/мл соответственно в отношении *M. tuberculosis* H37Rv) [45] (схема 19).

Структурная оптимизация ранее изученных 4-(адамantan-1-ил)-2-хинолинкарбогидразида и 4-(адамantan-1-ил)-2-хинолинкарбоксамиды позволила выявить соединения **25п-у** (МИК 3.125 мкг/мл в отношении восприимчивого штамма *M. tuberculosis* H37Rv) и соединение **25ф** (МИК 1.00 мкг/мл в отношении восприимчивого

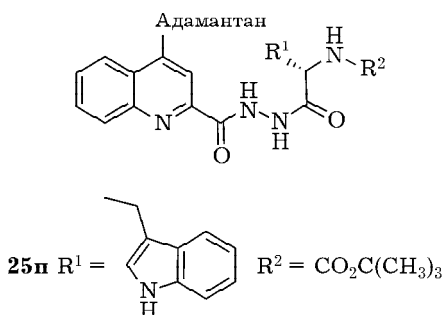


**25m**  $R^3 = 3\text{-OMe-Ph}$ ,  $X = O$   
**25н**  $R^3 = 3\text{-NO}_2\text{-Ph}$ ,  $X = O$

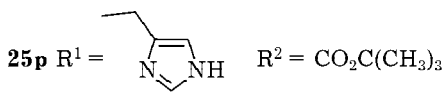


**25о**  $R^2 = \text{имидазол}$

Схема 19.

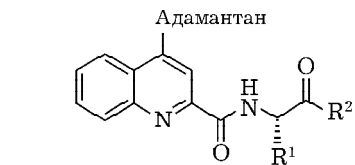


**25п**  $R^1 = \text{индол}$   $R^2 = \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$



**25р**  $R^1 = \text{имидазол}$   $R^2 = \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$

**25с**  $R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$   
 $R^2 = \text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$



**25т**  $R^1 = \text{индол}$   $R^2 = \text{OCH}_3$

**25у**  $R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$ ,  $R^2 = \text{OCH}_3$   
**25ф**  $R^1 = (\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$ ,  $R^2 = \text{NHNH}_2$

Схема 20.

чивого штамма *M. tuberculosis* H37Rv и 3.125 мкг/мл в отношении изониазид-резистентного штамма *M. tuberculosis* H37Rv) [46] (схема 20).

Аналог фторхинолонов нового поколения оксохинолин **26a** (МИК 0.2 мкг/мл) в семь раз более активен в отношении *M. tuberculosis* с МЛУ, чем изониазид (МИК 1.56 мкг/мл) [47]. Противотуберкулезная активность новых липофильных производных фторхинолонов, полученных заменой 1,2-диаминового фрагмента *N*-алкилированными 1,2-этандиамином или 1,3-пропандиамином, зависит от длины и разветвленности алкильной цепи. Идеальная углеродная цепь содержит 10 атомов, как у соединений **26б** (МИК 0.62 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis* H37Rv) и **26в** (МИК 0.31 мкг/мл). Все 1,3-пропандиаминовые производные более активны по сравнению с 1,2-этандиаминовыми производными с аналогичными алкильными цепочками [48].

Класс 6-оксо-6,9-дигидро-3H-[1,2,3]-триазол[4,5-*h*]хинолин-7-карбоновых кислот и их эфиров структурно близок к фторхинолонам, но содержит триазольное кольцо, которое может влиять или на липофильность или активность молекулы в целом. Действительно, некоторые из этих соединений обладают противотуберкулезной активностью, которая соотносится с длиной и положением заместителя в триазольном кольце, а также зависит от типа заместителя у хинолонового атома азота. Оптимальным оказался метильный заместитель у атома N-3 триазольного кольца. Его замена этильной группой резко снижает активность (МИК<sub>90</sub> от 1.6 до >32 мкг/мл), а при переносе метильной группы от атома N-3 к атому N-2 или N-1 активность исчезает. Присутствие алкильного заместителя при атоме N-9 оказалось более предпочтительным для высокой противотуберкулезной активности, чем пропенильная или бензильная группы, в то время как фенилэтильная группа является толерантной. Самым эффективным производным, наделенным высокой противотуберкулезной активностью, ассоциированной с отсутствием цитотоксичности, оказалось соединение **26г** (МИК<sub>90</sub> 0.5 мкг/мл в отношении 11 клинических изолятов *M. tuberculosis* и инфекционных макрофагов (J774-A1) человека) [49].

Новые производные фторхинолонкарбоновых кислот **26д-ж** проявляют выраженную противотуберкулезную активность, что определяет их перспективность для дальнейшего поиска противотуберкулезных средств. Фторхинолоны **26д** (МИК 0.2–1.6 мкг/мл) обладают более высокой противотуберкулезной активностью, чем перфлорксацин (МИК 4 мкг/мл).

В ряду триадиазинохинолонов **26е** (МИК 0.2–1.6 мкг/мл) активность существенно снижается при замене  $R^3 = H$  на атом фтора. Среди оксадиазинохинолонов **26ж** (МИК 0.2–0.6 мкг/мл) соединение, имеющее нитрофенильный остаток в качестве  $R^1$ , проявило несколько большую активность по сравнению с пиридин-4-ил-замещенными производными [50] (схема 21).

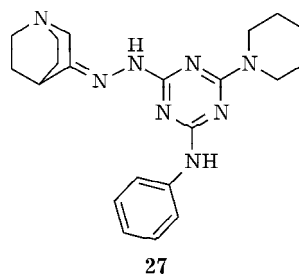


Схема 22.

Высокоэффективным ингибитором индол-3-глицеролфосфатсинтазы (IGPS) *M. tuberculosis* служит соединение **27** (ATB107), которое очень активно в отношении как лабораторных штаммов *M. tuberculosis* H37Rv, *M. tuberculosis* H37Ra и *M. bovis* BCG (МИК

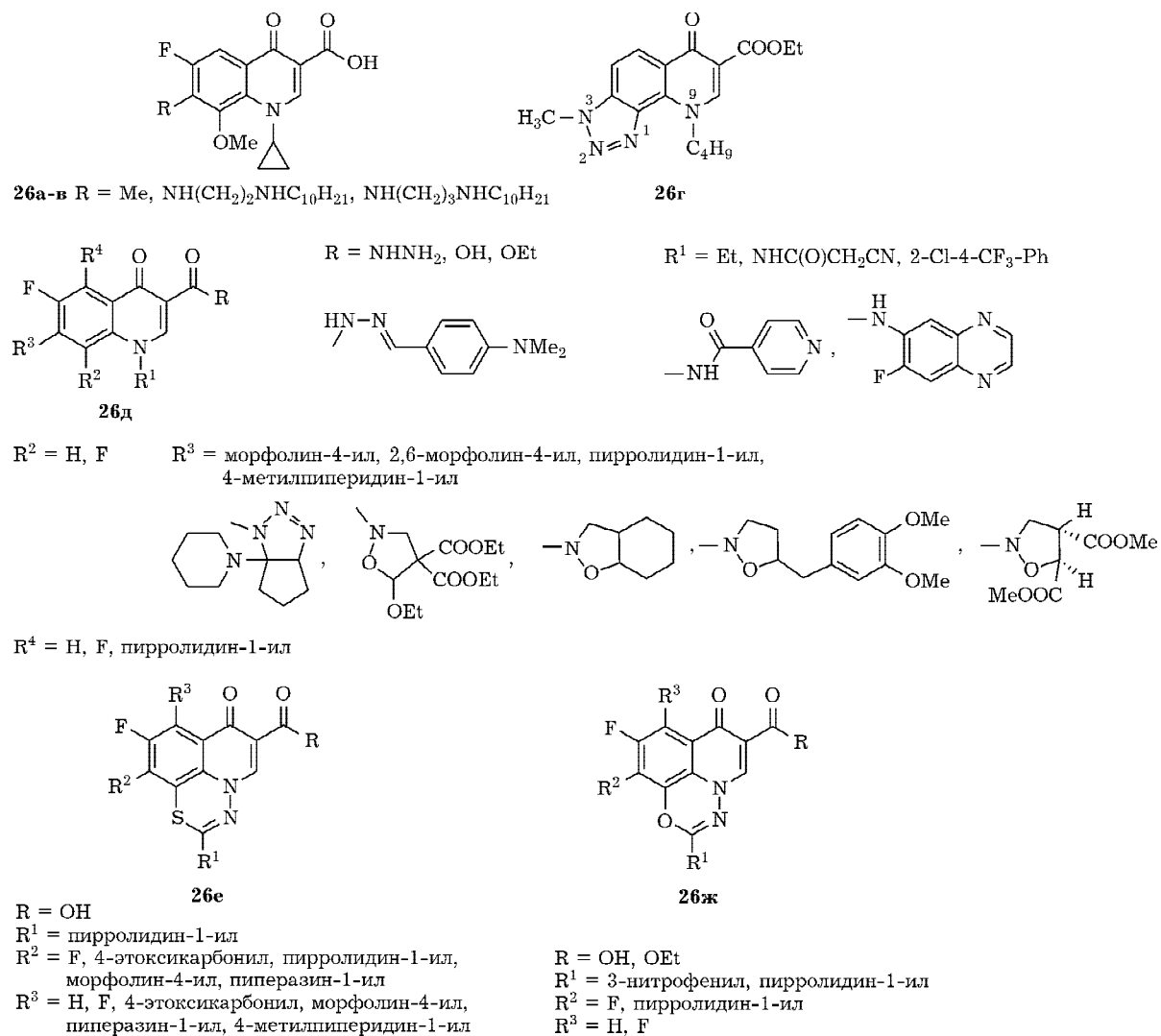


Схема 21.

0.1 мкг/мл), так и в отношении клинических изолятов – восприимчивых (50 штаммов, МИК 0.1–1.0 мкг/мл) и штаммов с МЛУ (80 штаммов, МИК 1.0 мкг/мл). Планируется дальнейшее изучение токсичности, фармакологии и активности *in vivo* на моделях животных [51] (схема 22).

### Кислородсодержащие гетероциклы

В качестве базовой структуры для синтеза второго поколения нитрофураниламидов выбран ранее найденный 3,4-диметоксибензиламид 5-нитрофуран-2-карбоновой кислоты **28a**, обладающий значительной противотуберкулезной активностью (МИК 0.2 мкг/мл), но имеющий низкую растворимость. Авторы ставили задачей улучшить растворимость и биодоступность новых соединений за счет введения гидрофильных циклических фрагментов С в бензильное или фенильное кольцо В. Оказалось, что замещенные бензильные соединения (МИК = 0.0125–3.13 мкг/мл) обладают более высокой противотуберкулезной активностью, чем замещенные фенильные соединения (МИК = 0.4–12.5 мкг/мл). В обоих случаях замещение в *para*-положении улучшало противотуберкулезную активность. Со-

единения из бензильной серии в высшей степени эффективны, особенно соединение **28б** с *para*-бензилпиперазиновым заместителем (МИК 0.0125 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis* H37Rv) и аналогичное ему соединение **28в** с *meta*-атомом фтора в бензольном кольце (МИК 0.025 мкг/мл) [52] (схема 23).

Авторы работы [53] синтезировали потенциальные противотуберкулезные соединения, имеющие в своей структуре дибензофурановый остов и конденсированное с ним диметилпирановое кольцо. Соединение **29a** (МИК 5 мкг/мл) и его восстановленный аналог **29б** (МИК 1–5 мкг/мл) активно ингибируют рост различных штаммов *M. tuberculosis* наравне с изониазидом. Кроме того, полученные соединения обладают низкой цитотоксичностью. Предполагалось, что двойная связь в пирановом цикле предоставит дополнительные возможности по модификации. Однако функционализация этих соединений с целью улучшения растворимости в биосовместимых растворителях, а именно дигидроксилирование диметилпиранового кольца и дальнейшее превращение в эфиры, привела к полной потере активности. В результате исследований по оптимизации отношений структура – противотуберкулезная активность найдены соеди-

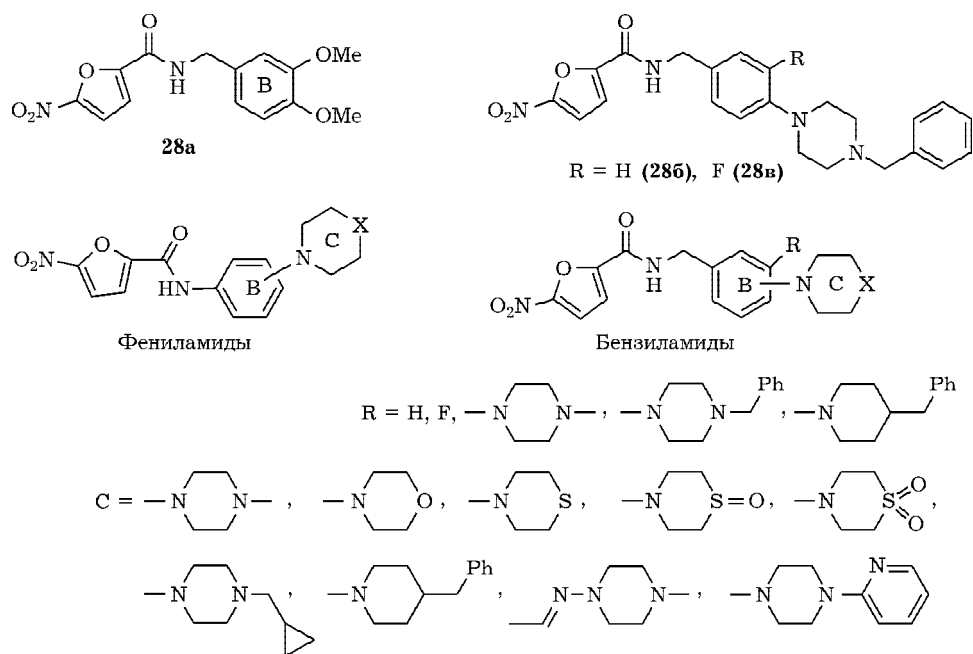


Схема 23.



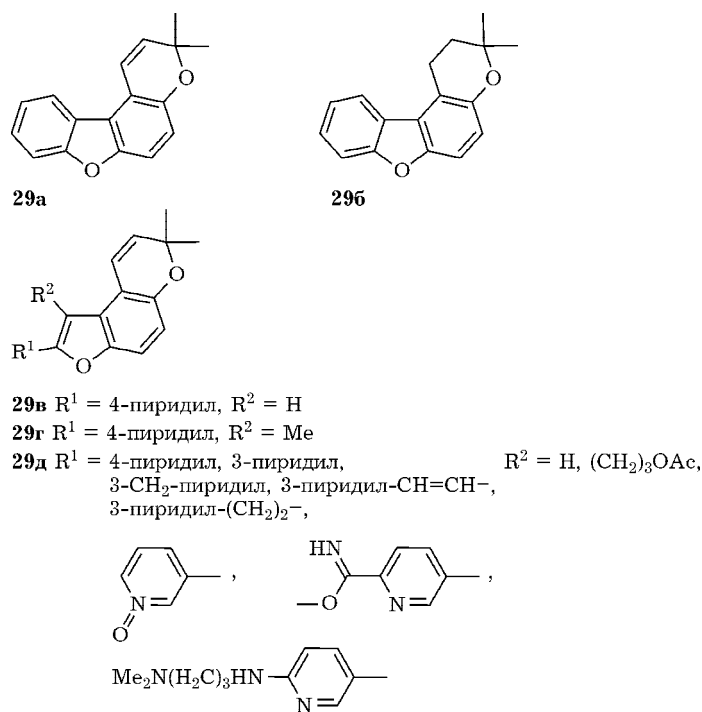


Схема 24.

нения **29в** и **29г**, хорошо ингибирующие *M. tuberculosis* (МИК 2.5 и 3 мкг/мл соответственно) и *M. smegmatis* (МИК 3 и 6.2 мкг/мл соответственно) [54], а также фууро[3,2-*f*]-хроманы **29д** (МИК<sub>95</sub> 0.6–5 мкг/мл для *M. bovis* BCG и *M. tuberculosis* H37Rv) [55]. К сожалению, большинство соединений **29д** в этих концентрациях цитотоксичны (схема 24).

Следующая группа соединений представляет собой синтетические производные сахаридов.

Среди соединений, являющихся *C*-фосфонатными аналогами декапренолфосфоарабинозы и ключевыми интермедиатами в биосинтезе микобактериальных арабиногалактана и липоарабиноманнана, только соединение **30** (МИК 3.13 мкг/мл) с гексадецильным заместителем обладает необходимой активностью в отношении *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294. Этот факт ясно указывает на то, что длина алкильной цепи определяет противотуберкулезную активность этого типа соединений [56]. Новый класс соединений, производные 2,3-дидеокси-гекс-2-енпиринозида с алкильными и арилалкильными заместителями у атома *C*-3 гексенпиринозида, был изучен *in vitro* для полного ингибирования роста *M. tuberculosis* H37Rv. Для дальнейшего изучения отобрано соединение **31** (МИК 3.12 мкг/мл), которому

свойственна наибольшая активность, сочетающаяся с отсутствием цитотоксичности [57].

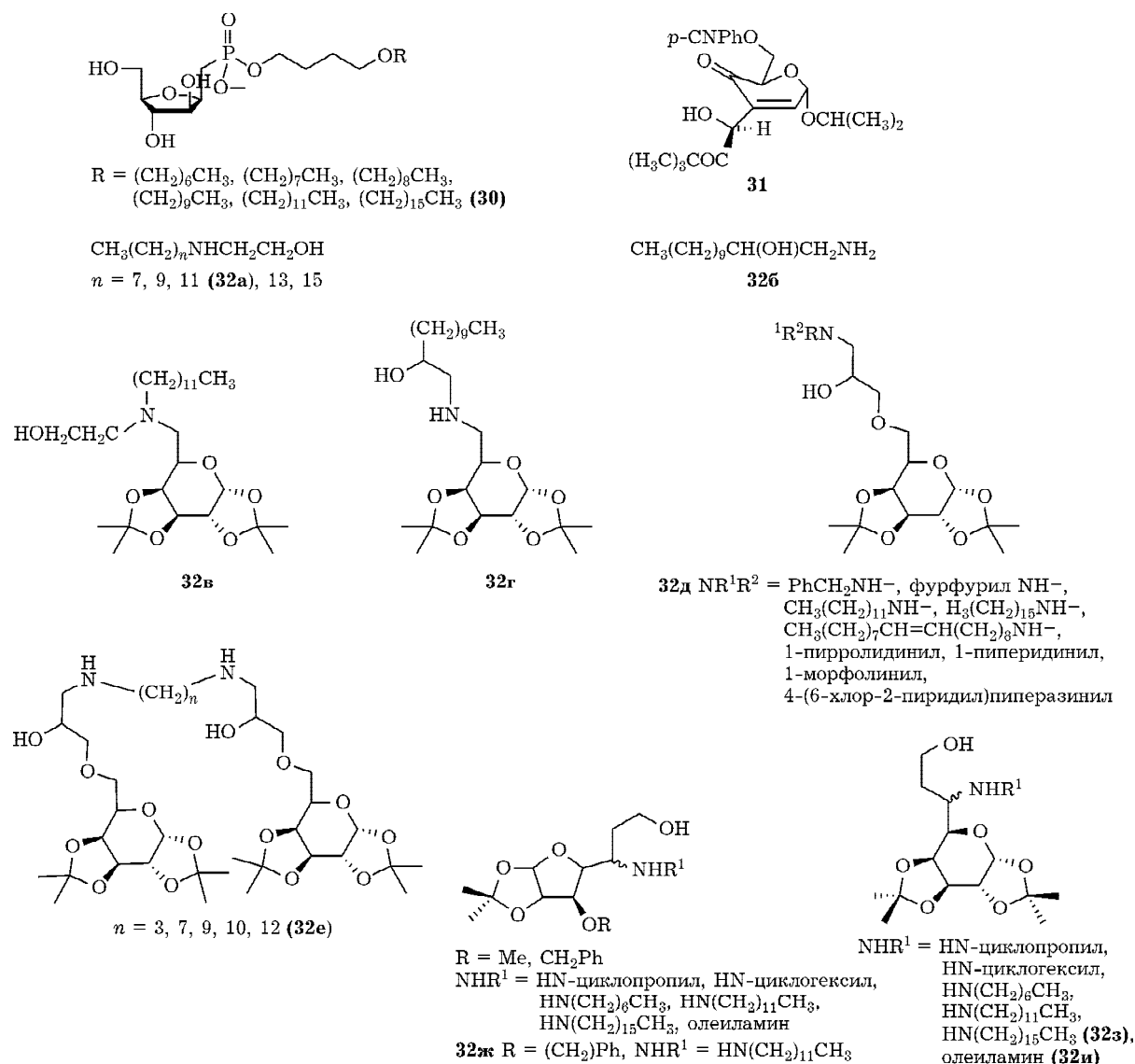
Противотуберкулезная активность изучена для серии *N*- и *C*-алкилированных аминспиртов и их галактопиранозилпроизводных **32а–и**. Показано, что активность свободных аминспиртов зависит от длины алкильной цепи: наилучшие результаты получены для соединений **32а** и **32б**. При этом *C*-алкилированное соединение **32б** (МИК 3.12 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis* H37Rv) в два раза активнее своего *N*-алкилированного аналога **32а** (МИК 6.25 мкг/мл). Соединения с более длинной алкильной цепью оказались в два раза менее активными по сравнению с соединением **32а**, но активнее соединений с укороченной алкильной цепью. Аналогичный эффект наблюдали и для галактопиранозилпроизводных этих аминспиртов, но в этом случае *N*-алкилированное галактозопроизводное **32в** (МИК 3.12 мкг/мл) в четыре раза активнее своего *C*-алкилированного аналога **32г** (МИК 12.5 мкг/мл). В целом, гликозилирование *N*-алкилированных аминспиртов увеличило их активность, указывая на то, что углеводный фрагмент важен для противотуберкулезной активности этих соединений. Еще один важный фактор, определяющий активность, –

это линейность углеводородной цепи, так как соединения, имеющие разветвленную алкильную цепь, не проявляют противотуберкулезную активность в тестируемых концентрациях [58].

Авторы работы [59] отмечают, что противотуберкулезная активность гликозированных аминоспиртов **32д**, имеющих алкильные цепи различной длины, зависит от природы гидроксиминоалкильной цепи. Так, соединения с простой прямой аминоалкильной цепью более активны, чем их аналоги с фурфурил-, бензил- или циклическим аминным фрагментами. Выбранное в качестве лидера для поиска более эффективных аналогов соединения **32е** (МИК 1.56 мкг/мл) превосходит по

действию существующие противотуберкулезные препараты – в отношении *M. tuberculosis* H37Rv лекарственный препарат аминоспирт этамбутол (МИК 3.25 мкг/мл) и в отношении пяти клинических изолятов с МЛУ в концентрации 50 мкг/мл, при которой существующие противотуберкулезные препараты неэффективны. Для такой активности необходимы 12-членная углеродная цепь и наличие двух галактопиранозильных единиц.

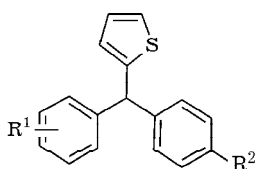
Новая серия производных аминсахаров проверена на противотуберкулезную активность в отношении *M. tuberculosis* H37Ra и H37Rv. Установлено, что соединение **32ж** (МИК 3.12 мкг/мл) с N- додецильным и 3-О-



бензильным заместителями обладает наилучшей противотуберкулезной активностью среди соединений своей серии. Галактопиранозилированный аминспирт **32з** (МИК 3.125 мкг/мл) с гексадецильным заместителем оказался самым активным в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv, в то время как соединение **32и** (МИК 3.12 мкг/мл) с олеиловым фрагментом было наиболее активным в отношении *M. tuberculosis* H37Ra. Для получения соединений с более низкими значениями МИК необходима дальнейшая оптимизация [60] (схема 25).

### Серосодержащие гетероциклы

Новым типом соединений с антимикобактериальной активностью являются производные триарилметана **33а–е** (МИК 3.12 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis* H37Rv), в котором одна арильная группа заменена на тиофеновый фрагмент, также обладающий ароматическими свойствами [61].



**33а–е** R<sup>1</sup> = 4-OMe, 3-OMe, 4-SMe, 4-Cl  
R<sup>2</sup> = OH, NEt<sub>2</sub>, гептаметиленимин

Давно известно, что фенотиазины обладают противотуберкулезной активностью, но их применение ограничивается психотропными эффектами (лекарственные препараты хлорпромазин, тиоридазин, трифторперазин), которые вызваны связыванием этих соединений с рядом допаминовых и серотониновых рецепторов. В связи с этим обстоятельством осуществлен синтез аналогов фенотиазинов с целью выяснения типов их модификации, приводящих к росту противотуберкулезной активности и селективности действия. Все существующие фенотиазиновые препараты имеют в своей структуре различные боковые цепи в положении 10 фенотиазинового кольца, а также заместители в ароматическом кольце. Кроме того, для некоторых классов соединений известны случаи увеличения биологической активности, когда ми-

нимальные активные единицы связываются между собой с образованием димеров или биссоединений.

Для ряда соединений с фиксированной метилпиперидиновой боковой цепью наиболее активными в отношении *M. tuberculosis* H37Rv оказались соединения с фенильными заместителями **34а** и **34б** (МИК 4.5 и 2.1 мкг/мл соответственно), имеющие малую тенденцию к связыванию с серотониновыми рецепторами и лишь умеренную тенденцию к связыванию с допаминовыми рецепторами. Наибольшее снижение тенденции к связыванию с этими рецепторами свойственно аналогам **34в** и **34г**, неактивным в отношении *M. tuberculosis*. Из всех соединений с фиксированным CF<sub>3</sub>-заместителем в ароматической части молекулы и варьируемой боковой цепью можно выделить только два соединения (**34д** и **34е**, МИК 4.6 и 4.2 мкг/мл соответственно). Увеличение стерического объема боковой цепи в соединениях **34ж–к** (МИК 10–20 мкг/мл) уменьшает связывание со всеми подтипами рецепторов. И только оба бисфенотиазина **34л** и **34м** (МИК 2.3 и 2.0 мкг/мл соответственно) одновременно демонстрируют как наиболее значительное увеличение противотуберкулезной активности, так и существенное уменьшение связывания с рецепторами [62] (схема 26).

Объединение цикла 4Н-1,2,4-бензотиадиазин-1,1-диоксидов с пиридиновым фрагментом, по отдельности обладающими противомикробным и противотуберкулезным эффектами, позволило получить новый тип структуры с противотуберкулезной активностью. Соединение **35** демонстрирует превосходную активность в отношении *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294, лекарственно-резистентных и лекарственно-восприимчивых клинических изолятов *M. tuberculosis* (МИК 0.5–2.0 мкг/мл), а также умеренную активность в отношении *M. avium* ATCC 49601 и *M. intracellulare* ATCC 13950 (МИК 2.0 мкг/мл). Однако это соединение не показало такой же активности при тестировании *in vivo* на мышах, вероятно, вследствие плохой биодоступности [63].

С целью оптимизации отношений структура – противотуберкулезная активность синтезированы различные алкиловые эфиры 2- и 3-[5-(нитроарил)-1,3,4-тиадиазол-2-илтио,

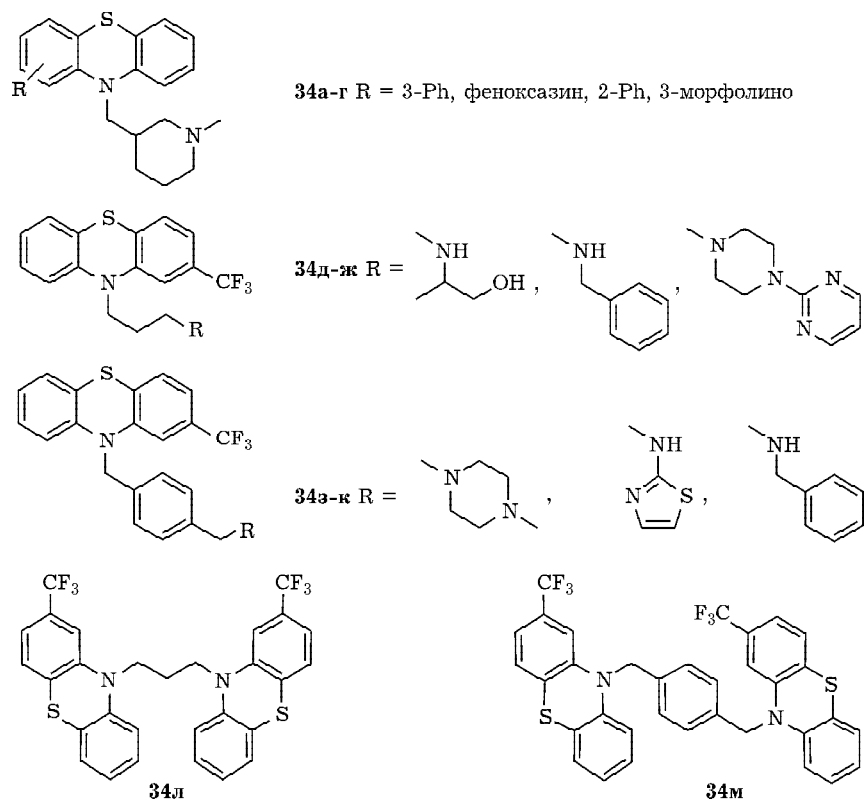


Схема 26.

сульфинил- и сульфонилуксусной и пропионо-вых кислот, при этом варьировали тип арильного заместителя (5-нитрогетероцикл), степень окисления атома серы ( $n = 0-2$ ), наличие метильной и метиленовой групп у  $\alpha$ -углеродного атома эфирного фрагмента, структуру сложноэфирной группы. В результате найдено соединение **36** с высокой противотуберкулезной активностью в отношении *M. tuberculosis* H37Rv (МИК 1.56 мкг/мл), которое подходит для дальнейшей оценки *in vitro* и *in vivo* [64] (схема 27).

Активность в отношении *M. tuberculosis* H37Rv и штаммов *M. tuberculosis* с МЛУ изучена для 22 новых 2-арил-3,4-дигидро-2H-тиено[3,2-b]индолов. Среди протестированных соединений 13 индолов **37а-о** ингибируют рост *M. tuberculosis* эффективнее применяемых лекарственных препаратов. Так, соединения **37дез,мо** (МИК 0.78, 0.78, 0.78, 0.4, 0.78 мкг/мл соответственно в отношении *M. tuberculosis* H37Rv) более активны, чем этамбутол (МИК 1.56 мкг/мл) и пипразинамид (МИК 6.25 мкг/мл), а соединения **37а,б,зи** и **37де,мо** (МИК в отношении *M. tuberculosis* с МЛУ 0.78 и 0.4 мкг/мл соответственно) эффективнее, чем изониазид (МИК 1.56 мкг/мл) и пипразинамид

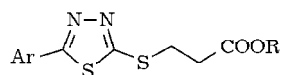
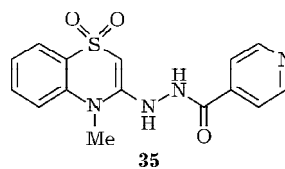


Схема 27.

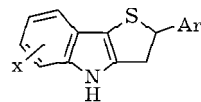


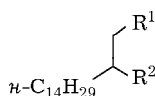
Схема 28.

(МИК 3.13 мкг/мл). Полученные результаты демонстрируют, что усилению активности способствует наличие атома галогена в кольце, причем фторированные производные более активны, чем хлорсодержащие соединения [65] (схема 28).

### Прочие соединения

Очень хорошей противотуберкулезной активностью, сравнимой с активностью этамбутола (МИК 3.12 мкг/мл), обладают  $\alpha,\omega$ -диаминоалканы  $H_2N(CH_2)_nNH_2$  **38a–в** ( $n = 9–12$ , МИК 2.5–3.12 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis* H37Rv). К тому же эти соединения не цитотоксичны в концентрациях, эффективных для ингибирования *M. tuberculosis*. Установлено, что для наличия активности необходимы как определенная длина алкильной цепи, так и две аминогруппы в свободном состоянии [66].

Производные дигидросфингозина **39a–в** (МИК 1.25 мкг/мл) обладают высокой антимикобактериальной активностью в отношении штамма *M. tuberculosis* H37Rv и клинических изолятов, резистентных к пяти лекарственным противотуберкулезным препаратам первой линии, а также 11 различных штаммов с МЛУ. Особо необходимо отметить соединение **39б**, которое ингибирует рост штамма 332, резистентного ко всем лекарственным противотуберкулезным препаратам первой линии, при более низком значении МИК (0.78 мкг/мл) [67].



**39a**  $R^1 = OBn$ ,  $R^2 = NH_2$

**39б**  $R^1 = OBn$ ,  $R^2 = NEt_2$

**39в**  $R^1 = NEt_2$ ,  $R^2 = NH_2$

Известно, что 5-гексил-2-феноксифенол **40a** (МИК<sub>90</sub> (2.1±0.9) мкг/мл) хорошо ингибирует рост как восприимчивых, так и резистентных к изониазиду штаммов *M. tuberculosis*, но обладает одним существенным недостатком: высокая липофильность этого соединения снижает его биодоступность. У аналогов этого соединения **40б–г** (МИК<sub>90</sub> 3.13 мкг/мл), полученных путем модификации кольца В, удалось снизить показатель липофильности и

сохранить уровень противотуберкулезной активности [68].

Высокоактивными в отношении *M. tuberculosis* H37Rv являются также *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенные дифениловые эфиры **40д–о** (МИК 1 мкг/мл) [69].

Проведена оптимизация структуры триклозана (МИК 40 мкг/мл для *M. tuberculosis* H37Rv). Полученные соединения также обладают улучшенной противотуберкулезной активностью, при этом ингибиторы с гидрофобными заместителями, такими как алкильные группы, оказались существенно эффективнее. Производные триклозана **40п,р** (МИК 4.7 мкг/мл) демонстрируют хорошую активность только в отношении клинического изолята 5071 (резистентного к изониазиду и стрептомицину), а соединение **40с** эффективно как в отношении широко распространенного *M. tuberculosis* H37Rv, так и в отношении клинического изолята 5071 с одинаковым значением МИК (4.7 мкг/мл) [70].

Очень важными параметрами для наличия хорошей противотуберкулезной активности салициланилидов **40т,у** (МИК 3.13 мкг/мл, для изониазида МИК 0.025–0.2 мкг/мл) в отношении *M. tuberculosis* H37Rv (АТСС 27294) оказались заместители  $R^1$  ( $CF_3$ -группа и атом Cl в определенном положении ароматического кольца), малый объем и стереохимия заместителя  $R^2$  (*S*-метильная группа). Для определения точных различий в противотуберкулезной активности индивидуальных *R/S*-энантиомеров необходимы дополнительные исследования [71] (схема 29).

Активные ингибиторы роста *M. tuberculosis* H37Rv **41a–г** (МИК 0.795–3.568 мкг/мл, для рифампина МИК 0.125 мкг/мл) найдены среди 5-метил/трифторметокси-1*H*-индол-2,3-дион-3-тиосемикарбазонов [72].

Высокая эффективность в отношении *M. tuberculosis* H37Rv и клинических изолятов *M. tuberculosis* с МЛУ, селективность действия и низкая цитотоксичность свойственны 4-(5-циклобутилоксазол-2-ил)тиосемикарбазонам. Так, в отношении *M. tuberculosis* H37Rv действие соединения **42** эквивалентно изониазиду (МИК 0.05 мкг/мл для обоих соединений), а восемь соединений более эффективны (МИК 0.05–0.78 мкг/мл), чем этамбутол (МИК 1.56 мкг/мл). Восемь соединений инги-

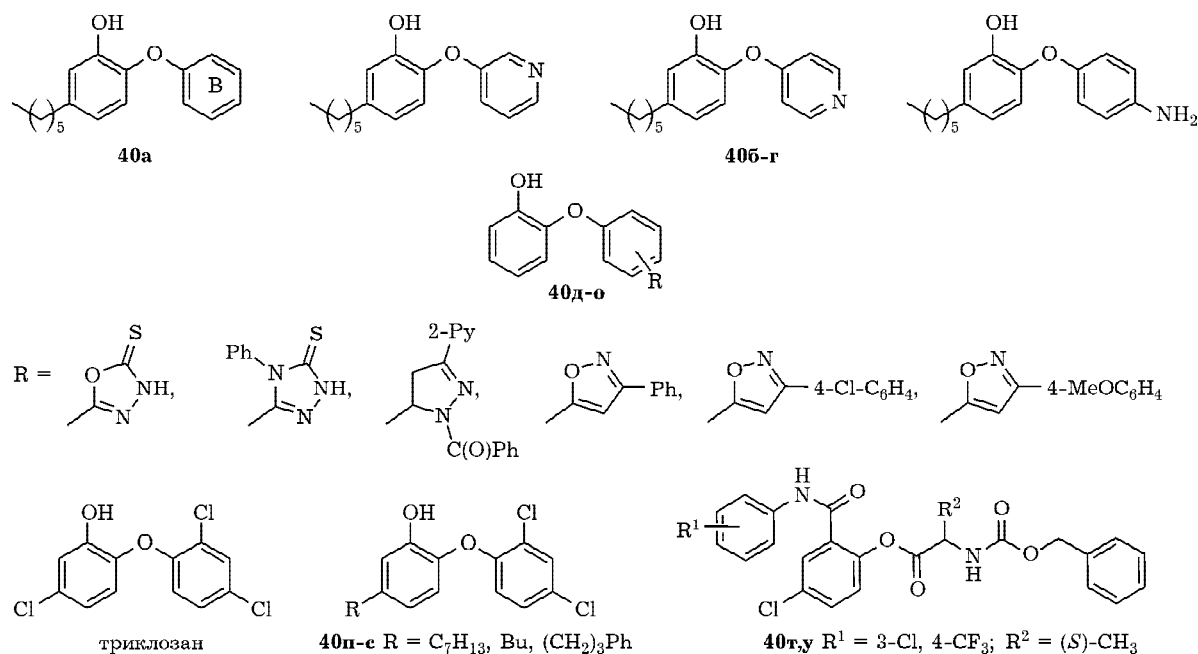


Схема 29.

бируют рост *M. tuberculosis* с МЛУ более эффективно (МИК 0.05–0.78 мкг/мл), чем изониазид (МИК 1.56 мкг/мл), девять соединений – более эффективно, чем рифампицин (МИК 3.12 мкг/мл), а все изученные соединения – более эффективно, чем этамбутол (МИК 25 мкг/мл). Противотуберкулезная активность изученных соединений зависит от наличия и природы заместителей R и R<sup>1</sup>. При R = R<sup>1</sup> = H наблюдали отсутствие ингибирования роста микобактерий. Электронодонорные заместители R<sup>1</sup>(NO<sub>2</sub>, Cl) усиливают активность. От заместителя R активность зависит в следующем порядке: фенил > метил > H [73] (схема 30).

#### ПРИРОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

##### Алкины и гетероциклические соединения

Метаболит нескольких штаммов эндофитного гриба рода *Phomopsis*, 3-нитропропионовая кислота **43**, активно ингибирует рост *M. tuberculosis* H37Ra (МИК 0.4 мкг/мл). Хотя сильная нейротоксичность этого соединения препятствует его применению в качестве лекарственного препарата, оно может быть использовано в качестве полезной модели для синтеза новых ингибиторов изоцитратлиазы – фермента, необходимого для катаболизма жирных кислот и вирулентности *M. tuber-*

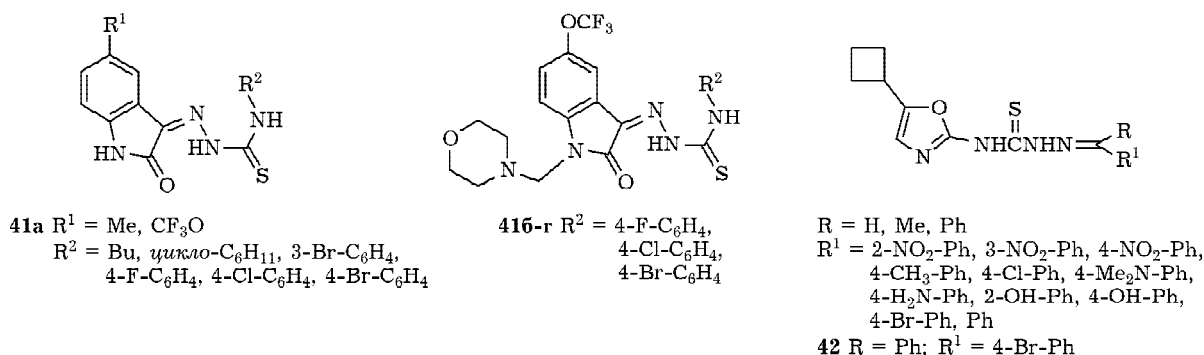


Схема 30.

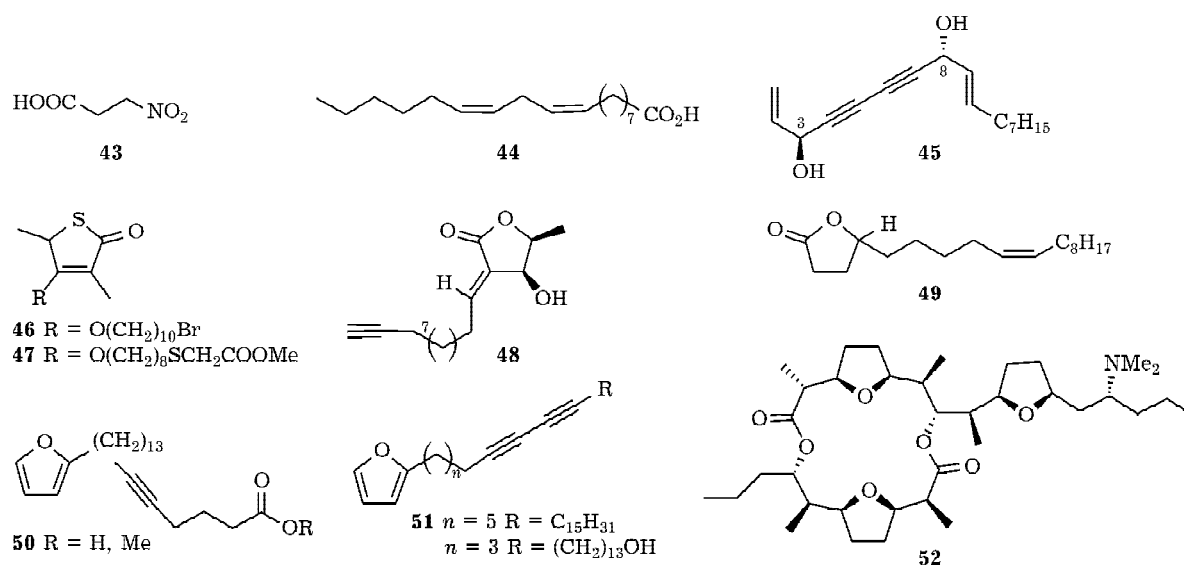


Схема 31.

*culosis* [74]. Из гексанового экстракта всех частей растения *Humulus lupulus* выделена линолевая кислота **44**, ингибирующая рост *M. phlei* (МИК 2 для) [75]. Примером полиацетиленовых соединений служит фалькариндиол **45**, выделенный из *Anethum graveolens* (МИК 2–4 мкг/мл при испытаниях на группе быстрорастущих микобактерий (*M. fortuitum* ATCC 6841, *M. smegmatis* ATCC 14468, *M. phlei* ATCC 11758, *M. aurum* Pasteur Institute 104482 и *M. abscessus* ATCC 19977; для этамбутола МИК 0.5–4 мкг/мл) [76]. Однако цитотоксичность этого класса полиацетиленовых соединений может ограничить интерес к их биологической активности [77]. Соединения **46** и **47**, синтетические аналоги природного антибиотика тиолактомицина, ингибируют рост *M. tuberculosis* с МИК 1–16 мкг/мл, включая и штаммы с лекарственной устойчивостью [78]. Изучение компонентов растения *Cinnamomum kotoense* привело к выделению ряда соединений, из которых наибольшей противотуберкулезной активностью обладает линкомолид В **48** (МИК 2.8 мкг/мл) [79]. Микромолид **49**,  $\gamma$ -лактоное производное олеиновой кислоты, выделено из коры стебля *Micromelum hirsutum* и характеризуется МИК 1.5 мкг/мл в отношении *M. tuberculosis* (H37Rv). Дальнейшая оценка активности на клетках мыши J774, инфицированных более вирулентным штаммом *M. tuberculosis* Erdman, показала, что величина МИК состав-

ляет 5.6 мкг/мл [80]. Выделенные из корней *Polyalthia evecata* 2-замещенные фураны **50** и **51** обладают активностью в отношении *M. tuberculosis* (МИК 3.1 и 6.25 мкг/мл соответственно) [81]. Синтезированное природное соединение памамицин-607 **52** ингибирует рост *M. bovis* BCG, *M. smegmatis* and *M. tuberculosis* (МИК 0.5–4.7 мкг/мл). Установлено отсутствие перекрестной резистентности к изониазиду и рифампицину [82] (схема 31).

#### Фенолы и хиноны

Фенилпропаноиды **53** и **54**, метаболиты *Pimpinella* sp., ингибируют рост ряда микобактерий, включающих *M. intracellulare*, *M. smegmatis*, *M. aurum* и *M. phlei* (МИК 1.25–10 мкг/мл) [83]. Трициклический дифенольный эфир энгелхардион **54** очень активен в отношении *M. tuberculosis* H37Rv (МИК 0.2 мкг/мл) [84]. В качестве противотуберкулезных компонентов *Engelhardia roxburghiana* выделены (–)-4-гидрокси-1-тетралон **55** (МИК 4.0 мкг/мл), 3-метоксиюглон **56a** (МИК 0.2 мкг/мл) и 3-метоксикарбонил-1,5-дигидроксиантрахинон **57** (МИК 3.125 мкг/мл) [84]. Известно, что уровень внутриклеточного и внеклеточного ингибирования *M. tuberculosis* 7-метилюглоном **56b** (МИК 0.5 мкг/мл), выделенным из растения *Euclea natalensis*, сопоставим со стрептомицином и этамбутолом (МИК 1 и 2 мкг/мл

соответственно). Его производные – 5-гидрокси-, 5-алкокси- и 5-ацетокси-8-замещенные нафтохиноны – менее активны (МИК от 2.5 и более 20 мкг/мл) и к тому же обладают низкой противотуберкулезной селективностью, что, по-видимому, обусловлено их неспецифической активностью в отношении различных дисульфидных редуктаз, найденных в клетках млекопитающих. Необходима оптимизация специфичности этих соединений для микотиолдисульфидредуктазы – одной из нескольких биологических мишеней для противотуберкулезной активности нафтохинонов такой структуры [85]. Морские метаболиты псевдопиронины А и В **58a,б** (МИК 0.78–3.125 мкг/мл) хорошо ингибируют рост *M. tuberculosis* H37Rv [86]. Активным в отношении *M. tuberculosis* H37Rv компонентом *Piper sanctum* является пирон **59** (МИК 4 мкг/мл) [87]. Выделенный из сардинского гигантского фенхеля *Ferula communis* феруленол **60a** эффективен в отношении *M. smegmatis* (МИК 0.5 мкг/мл) и в отношении *M. fortuitum*, *M. phlei* и *M. aurum* (МИК 2 мкг/мл). Из этого же рас-

тения выделены его аналоги **60б–г**, из которых соединение **60б** с бензилоксигруппой сохраняет активность в отношении *M. smegmatis* и *M. phlei* и в меньшей степени – в отношении *M. fortuitum* и *M. aurum*, а активность соединений **60в,г** с гидроксигруппами заметно снижена [88]. Острутин **60д**, метаболит *Peucedanum ostruthin* Koch, также ингибирует рост *M. aurum* (МИК 3.4 мкг/мл) [75] (схема 32).

Соединения **61a–з**, выделенные из лишайникового гриба *Microsphaeropsis* sp., в разной степени обладают активностью в отношении *M. tuberculosis* H37Ra (МИК 25, 3.12, 3.12–6.25, 6.25, 12.5, 25, 1.56–3.12, 50 мкг/мл соответственно), но им свойственна цитотоксичность [89]. Дибензофурановое производное – усниновая кислота **62**, вторичный метаболит лишайника – ингибирует рост *M. tuberculosis* (МИК 2.5–5 мкг/мл) [90]. Один из ксантоновых димеров, выделенных из эндофитного гриба рода *Phomopsis*, фомоксантон А **63a** очень активен в отношении *M. tuberculosis* H37Ra (МИК 0.5 мкг/мл), в то время как его

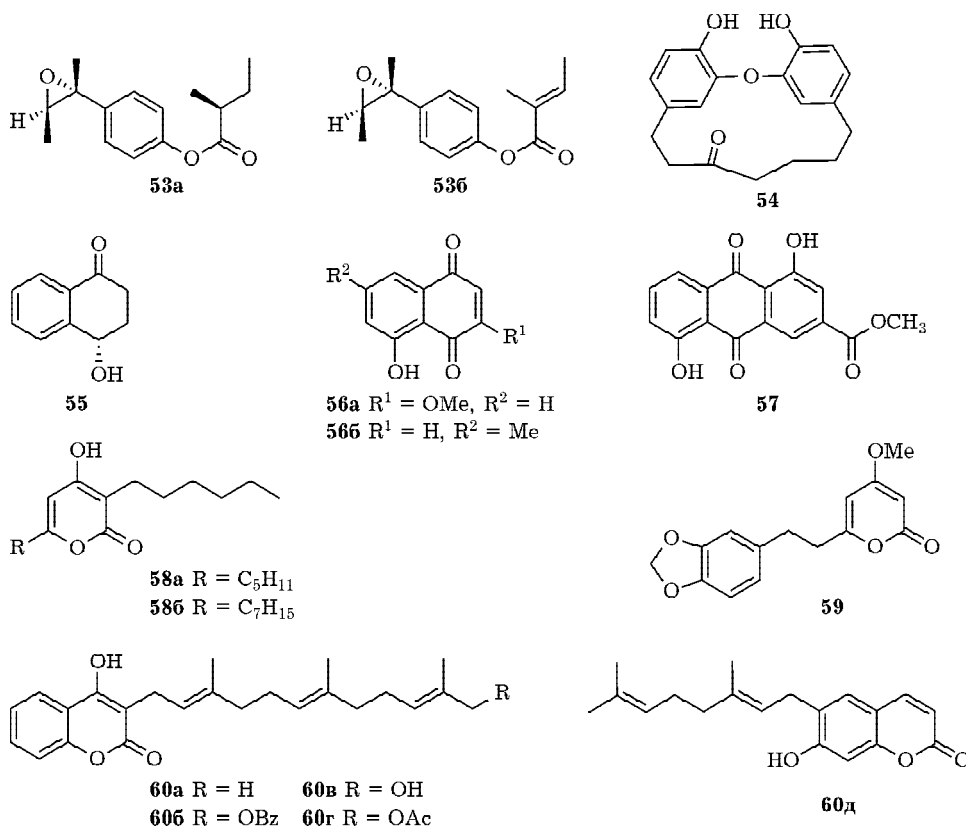


Схема 32.



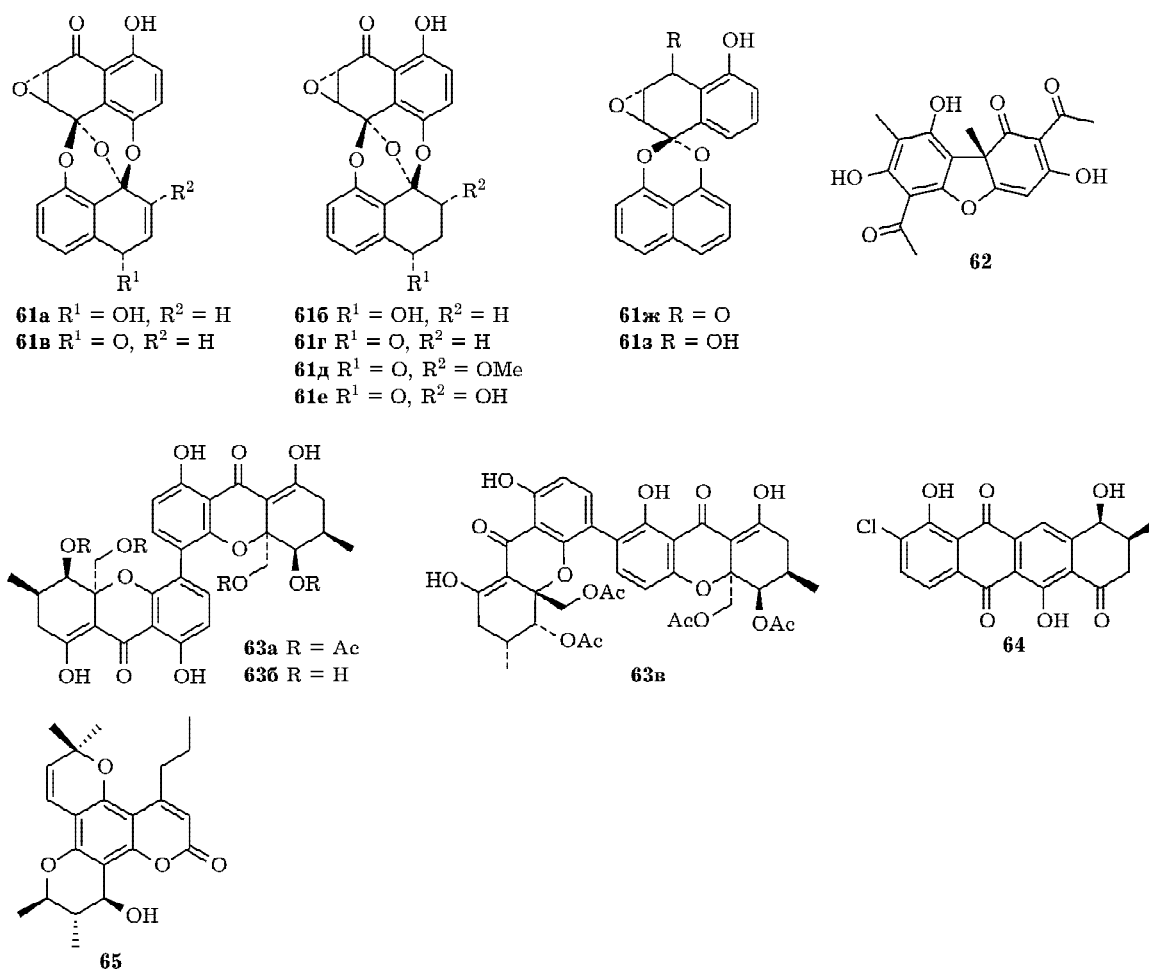


Схема 33.

деацетилированное производное **63б** неактивно. Фомоксантон В **63в** менее эффективен (МИК 6.25 мкг/мл). Оба активных соединения цитотоксичны [91]. Антрахинон целастрамицин В **64**, выделенный из неизвестного вида *Streptomyces*, активен в отношении *M. Vaccae* (МИК 3.1 мкг/мл) [92]. На противотуберкулезную активность был проверен анти-ВИЧ-агент (+)-каланолид А **65**, поскольку наличие одного агента с анти-ВИЧ- и противотуберкулезными активностями является очень привлекательным, особенно учитывая совместное течение этих двух болезней. Это соединение, выделенное из тропического дерева *Calophyllum lanigerum*, обладает также противотуберкулезной активностью в отношении *M. tuberculosis* (МИК 3.13 мкг/мл) и ряда лекарственно-резистентных штаммов (МИК 8–16 мкг/мл) [93] (схема 33).

### Пептиды

Четыре циклических пептида – энниатины Н **66a**, I **66б**, В **66в** и В4 **66г**, компоненты патогенного грибка *Verticillium hemipterigenum*, ингибируют рост *M. tuberculosis* H37Ra (МИК 3.12–6.25 мкг/мл) [94]. Сирингомицин Е **67**, выделенный из *Pseudomonas syringae* pv. *Syringae*, активен в отношении *M. smegmatis* (МИК 1.5 мкг/мл) [95]. Метаболит *Nocardia* sp. (ATCC 202099), тиазольный пептид нокатицин I **68**, обладает активностью в отношении *M. tuberculosis* ATCC 35828, *M. avium* A26778 и *M. avium* A26640 (МИК 0.008, 0.06 и 0.25 мкг/мл соответственно). К сожалению, для этого класса соединений характерны плохая фармакинетика и проблема растворимости, которая может быть решена синтезом более водорастворимых аналогов [96] (схема 34).

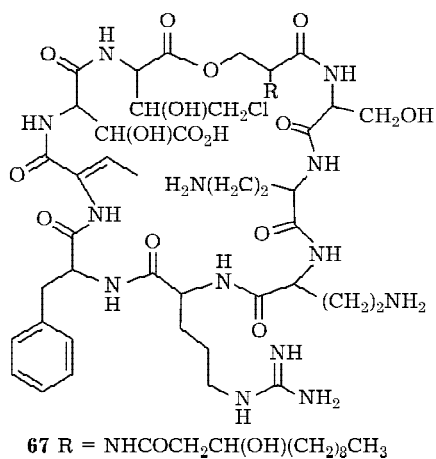
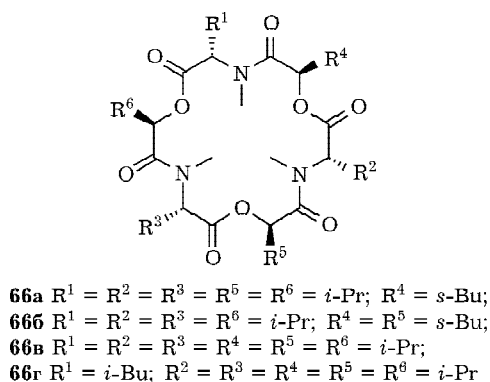
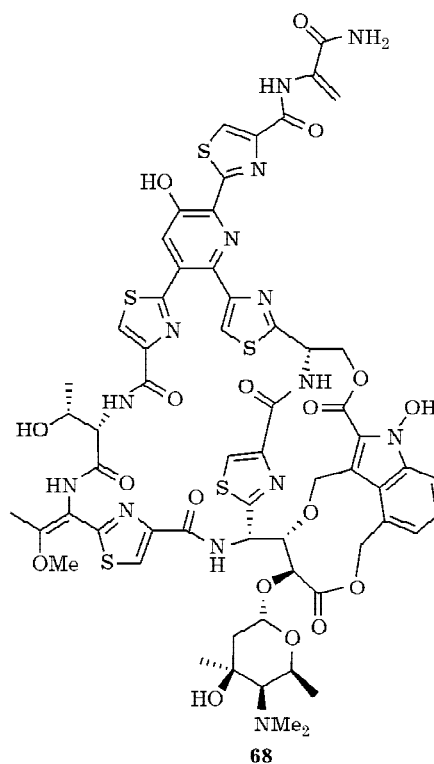


Схема 34.

### Алкалоиды

Два соединения – известный антибиотик пирролнитрин **69a** и банегазин **69b**, выделенный из зубактерии *Aristabacter nicator*, – действуют синергично в отношении *M. smegmatis* (для **69b** МИК  $> 0.5$  мкг/мл, для **69a** – 0.3 мкг/мл, (**69b** + **69a**) – 0.075 мкг/мл) [97]. Схожому с ними целастрамицину А **70**, дихлорпиррольному метаболиту штамма *Streptomyces*, присущ широкий спектр антимикукобактериальной активности (МИК 0.05–3.1 мкг/мл в отношении *M. smegmatis*, *M. aurum*, *M. vaccae* и *M. fortuitum*) [98]. Выделенные из сушеных незрелых плодов *Evodia rutaecarpa* хинолоновые алкалоиды **71a–г**, имеющие ненасыщенную алифатическую цепь в положении 2 хинолонового кольца, обладают лучшей антимикукобактериальной активностью по сравнению со своими аналогами с насыщенной боковой цепью (МИК 2–4 мкг/мл в отношении *M. fortuitum* ATCC 6841, *M. smegmatis* ATCC 19429, *M. phlei* ATCC 19249) [75]. Выделенный из морской губки *Xestospongia exigua*,



бис-1-оксахинолизидиновый алкалоид (–)-арагуспонжин С **72** ингибирует рост *M. tuberculosis* H37Rv (МИК 1.9 мкг/мл) [99]. Агелазин Е **73a** и агелазин D **73b** ранее выделены из морской губки *Agelas nakamurai*. В то время как агелазин Е является неактивным, его метоксианалоги **73в–д**, имеющие различные терпеноидные боковые цепи, демонстрируют высокую активность в отношении *M. tuberculosis* H37Rv (МИК 3.13, 1.56 и 3.13 мкг/мл соответственно). По-видимому, наличие алкоксигруппы у терминального атома азота является очень важным фактором для антимикукобактериальной активности этих соединений. В то же время найдено лишь небольшое различие в активностях агелазина D **73b** и его алкоксипроизводных **73e,ж** [100]. Интересно, что более простой аналог обсуждаемых соединений – 9-метиладенин **73з** – имеет МИК, равную 6.25 мкг/мл [101]. Тетрациклический алкалоид криптолепин **74a**, выделенный из *Cryptolepis sanguinolenta*, обладает активностью в отношении ряда быстрорастущих микобактерий, включая *M. aurum*

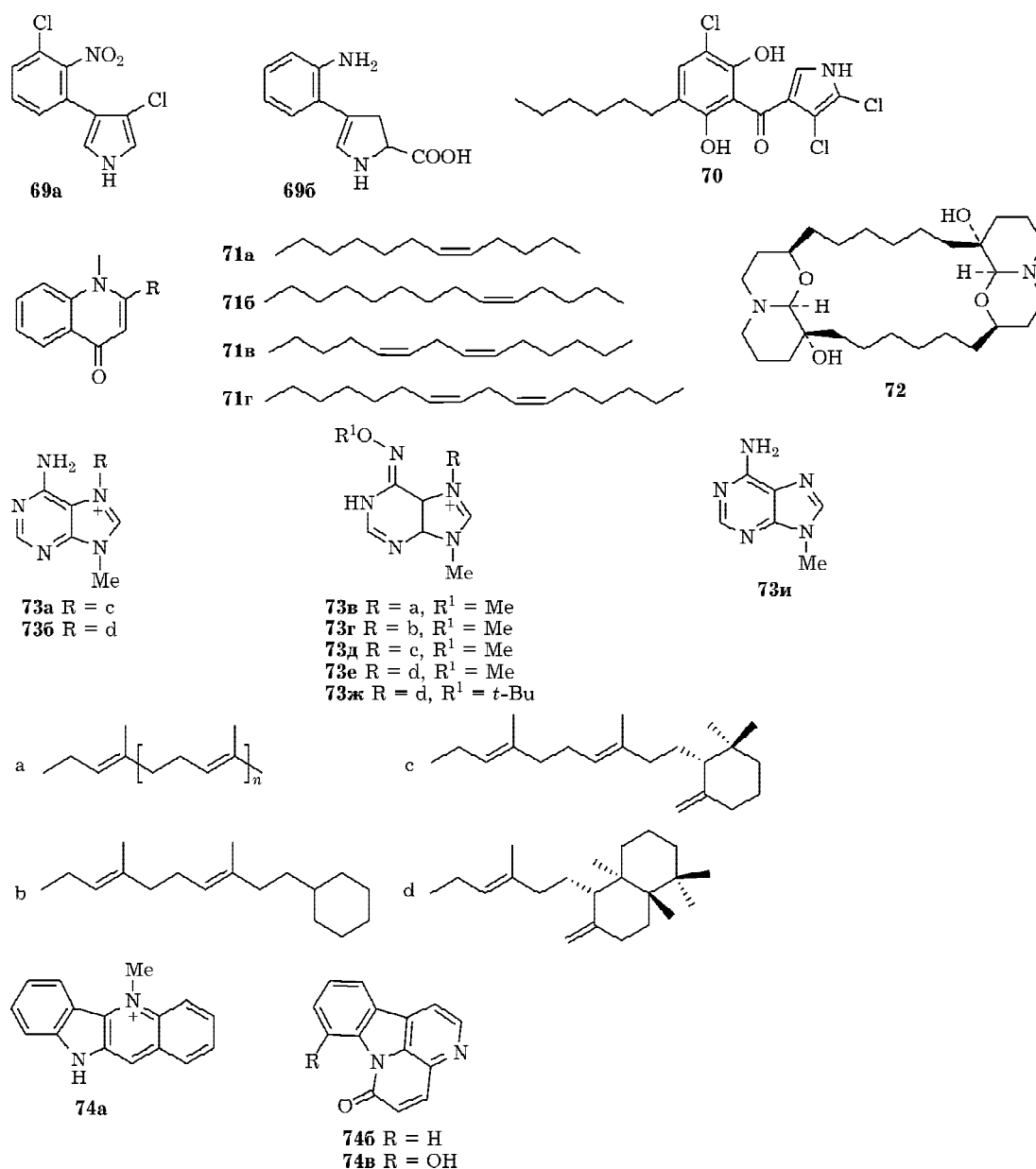


Схема 35.

(МИК 2 мкг/мл), *M. phlei* (МИК 4 мкг/мл) и *M. fortuitum* (МИК 16 мкг/мл) [102]. Метаболит *Allium neapolitanum* **74в** обладает повышенной активностью в отношении штамма *M. smegmatis* (mc<sup>2</sup>2700) по сравнению со своим незамещенным аналогом кантин-6-оном **74б** (МИК 2 и 8 мкг/мл соответственно). Установлено, что активность соединения **74в** в отношении штамма *M. smegmatis* (mc<sup>2</sup>2700) гораздо выше, нежели в отношении штамма *M. smegmatis* (ATCC 14468) (для **74в** и **74б** МИК 16 и 8 мкг/мл соответственно) [103] (схема 35).

Метаболиты тайландского патогенного грибка *Hirsutella nivea* ВСС 2594 хирсутеллоны А–D **75а–г** ингибируют рост *M. tuberculosis* H37Ra (МИК 0,78, 3,125, 0,78, и 0,78 мкг/мл соответственно). Для соединения **75г** свойственна умеренная *in vitro* цитотоксичность, в то время как остальные соединения менее цитотоксичны [104]. Выделенный совместно с уже известными хирсутеллонами А, В и С из семян гриба *Trichoderma* sp. ВСС 7579 хирсутеллон F **75д**, новый димерный алкалоид, проявляет более слабую противотуберкулезную активность в отношении *M. tuberculosis*

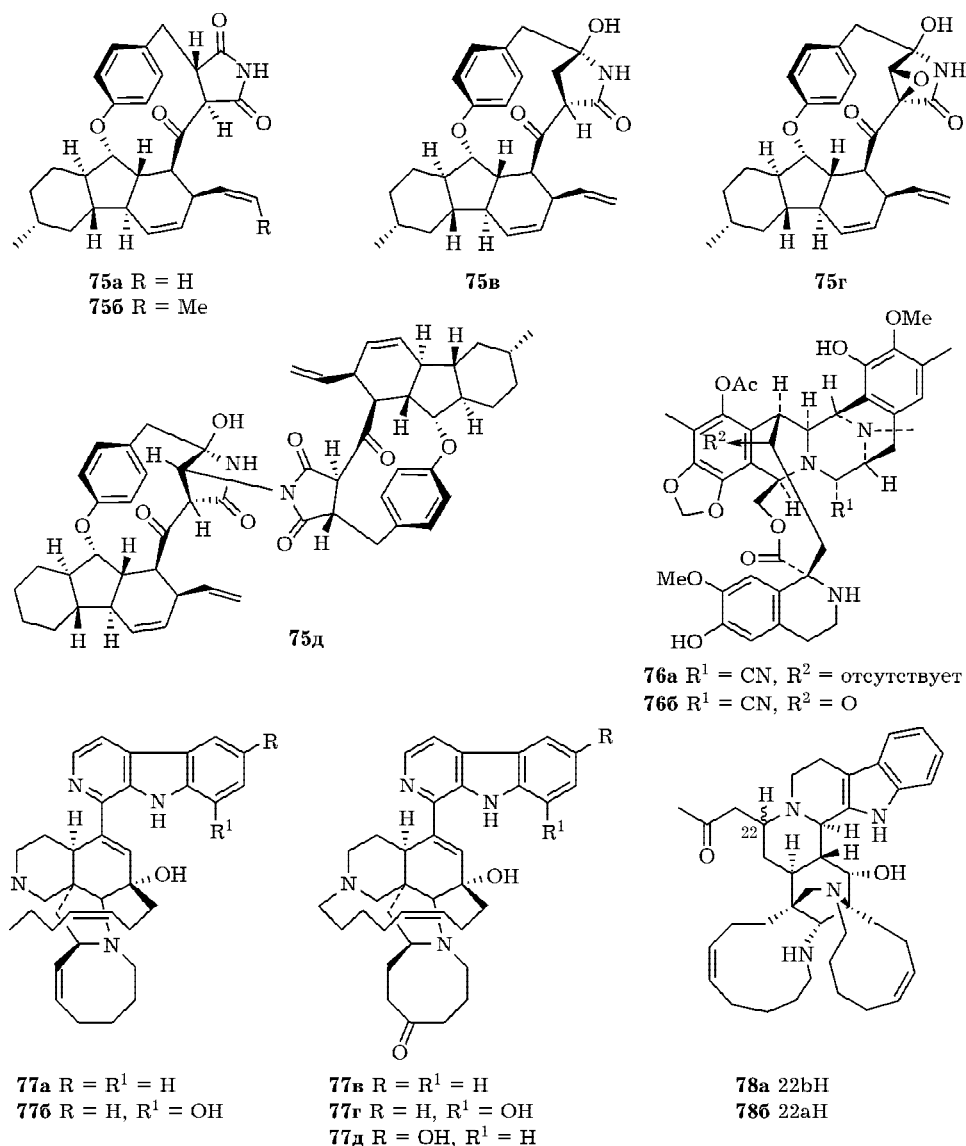


Схема 36.

НЗ7Ra (МИК 3.12 мкг/мл) по сравнению с хирсутеллонами А, В и С [105]. Уже известный алкалоид эстенасцидин **770** **76a** и новый эстенасцидин **786** **76б**, выделенные из *Ecteinascidia thurstoni*, ингибируют рост *M. tuberculosis* НЗ7Ra (МИК 0.1 и 1.6 мкг/мл соответственно) [106]. Многообещающей противотуберкулезной активностью обладают манзаминовые алкалоиды, выделенные из морских губок. Манзамин А **77a**, Е **77в**, F **77г** и их гидроксипроизводные, 6-гидроксиманзамин Е **77д** и (+)-8-гидроксиманзамин А **77б**, обладают активностью в отношении *M. tuberculosis*

НЗ7Rv (МИК 1.5, 3.8, 2.6, 0.4 и 0.9 мкг/мл соответственно) [107]. Манадоманзамин А **78a** и В **78б** ингибируют рост *M. tuberculosis* НЗ7Rv (МИК 1.9 и 1.5 мкг/мл соответственно) [108] (схема 36).

#### Терпеноиды

Выделенное из *Indigofera longracetosa* соединение **79** активно в отношении *M. tuberculosis* (МИК 0.38 мкг/мл) [109]. Одинаковое значение МИК в отношении *M. tuberculosis* НЗ7Rv имеют дитерпеноиды **80** и **81** из

*Calceolaria pinnifolia* [110] и структурно близкий лехеронол А **82** (из *Sapium haematospermum*) [111], а также метаболит *Melica volkensis* 6-гидроксикулактон **83** [75] (МИК 4 мкг/мл). При этом же значении МИК уганденсидиал **84** (из *Warbugia ugandensis*) ингибирует рост *M. aurum* и *M. phlei* [75]. Дитерпены – диапортейны А **85а** и В **85б** – выделены из грибка *Diaporthe* sp. Соединение **85б** обладает противотуберкулезной активностью в отношении *M. tuberculosis* H37Ra (МИК 3.1 мкг/мл) и цитотоксичностью, в то время как соединение **85а** существенно менее активно и цитотоксично (МИК 200 мкг/мл) [112]. Эти данные свидетельствуют о важной роли карбонильной группы для противотуберкулезной активности. Метаболитом африканского дерева *Combretum imberbe*, традиционно используемого в народной медицине, является имбербиковая кислота **86**, которая обладает активностью в отношении *M. fortuitum* (МИК 1.56 мкг/мл) [113]. Химическая модификация

урсоловой кислоты (путем введения фрагмента замещенной коричной кислоты в положение С-3) в четыре раза увеличивает противотуберкулезную активность этого типа соединений **87а,б** (МИК 3.13 мкг/мл для *M. tuberculosis* H37Ra, для урсоловой кислоты МИК 12.5 мкг/мл) [114]. Тритерпен **88**, выделенный из листвы *Elateriospermum tapos*, активен в отношении *M. tuberculosis* H37Ra (МИК 3.13 мкг/мл, для изониазида и канамицина МИК составляет 0.5 и 1.25 мкг/мл соответственно) [115]. Аегигерин **89а** и протопримулагенин А **89б** выделены из *Aegiceras* spp., *Embelia Schimperi* и перуанского растения *Clavija procera*. Аегигерин **89а** протестирован на 37 различных штаммах туберкулеза (МИК 1.6–3.1 мкг/мл в отношении одного штамма H37Rv, 21 восприимчивого клинического штамма, двух резистентных к изониазиду клинических изолятов и 13 клинических штаммов с МЛУ). Отсутствие активности протопримулагенина А **89б** (МИК 200 мкг/мл) подтверждает предпо-

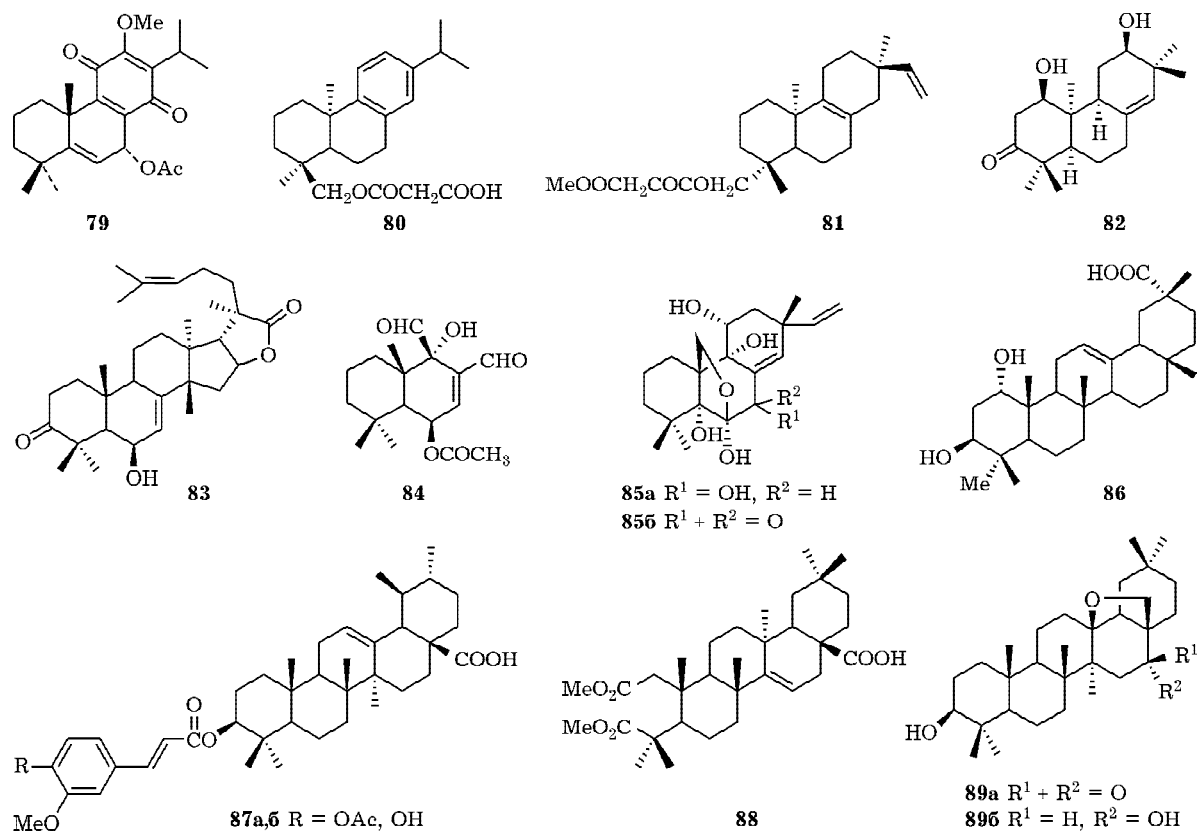


Схема 37.

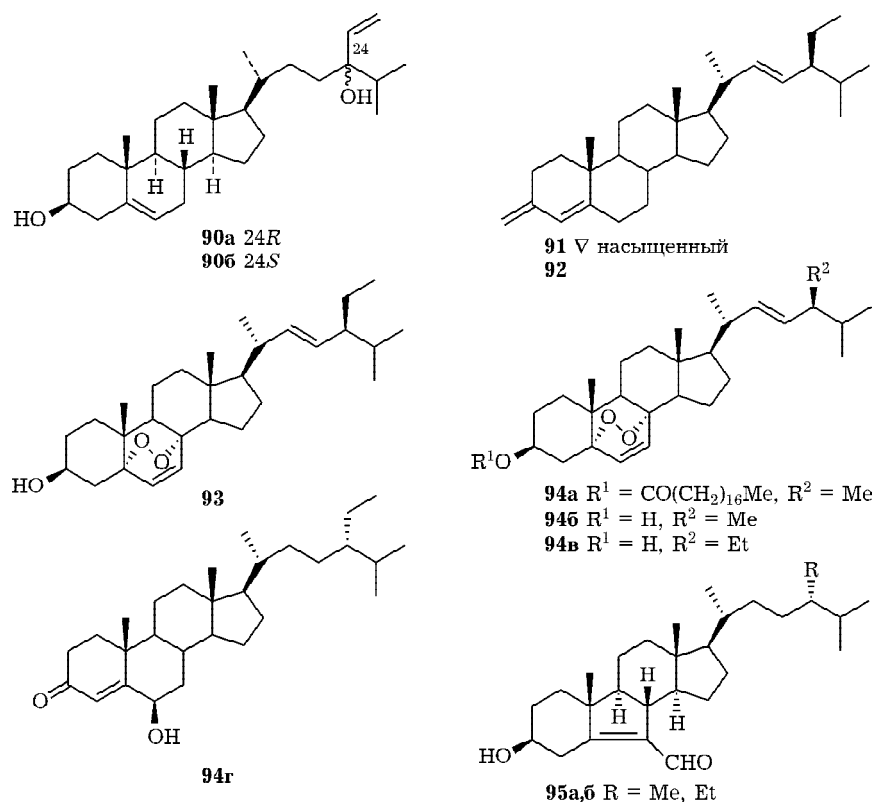


Схема 38.

ложение, что наличие карбонильной группы, как и в случае соединений **85a** и **85b**, – определяющий фактор для противотуберкулезной активности. Впервые тритерпен олеанового типа показывает такую единообразно высокую активность в отношении широкого ряда как восприимчивых, так и резистентных штаммов. К сожалению, его превосходная противотуберкулезная активность для большого числа штаммов с МЛУ (для сравнения: МИК изониазида 4–32 мкг/мл, МИК рифампицина 2–16 мкг/мл) до сих пор не нашла практического применения [116] (схема 37).

### Стероиды

Сарингостерол, выделенный из коричневых морских водорослей *Sargassum ringgoldianum* и *Lessonia nigrescens* в виде смеси (1 : 1) 24*R*-изомера **90a** и 24*S*-изомера **90b**, ингибирует рост *M. tuberculosis* H37Rv (МИК 0.25 мкг/мл) и к тому же мало цитотоксичен. В чистом виде эти изомеры обладают разной активностью (МИК 24*R*-изомера 0.125 мкг/мл, МИК 24*S*-изомера 1 мкг/мл) [117]. Из экс-

тракта *Morinda citrifolia* (Rubiaceae), традиционно применяемого филиппинской народной медициной для лечения туберкулеза и респираторных заболеваний, выделены липиды, ингибирующие рост *M. tuberculosis* H37Rv. Наибольшей активностью обладает смесь соединений **91** и **92** (МИК < 2.0 мкг/мл для смеси 2 : 1) и эндопероксид **93** (МИК 2.5 мкг/мл) [118]. Производные стерина **94a–г**, выделенные из экстракта аргентинского растения *Ruprechtia triflora*, активны в отношении *M. tuberculosis* (МИК 2–4 мкг/мл) [110]. Синтетические аналоги 5(6→7)абео-стерола, метаболита карибской морской губки *Svenzea zeai*, соединения **95a,б** хорошо ингибируют рост *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 (МИК 3.8 и 3.9 мкг/мл соответственно), но обладают умеренной цитотоксичностью [119] (схема 38).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ материала обзора позволяет сделать вывод о том, что в литературе отсутствуют работы, посвященные синтезу веществ, представляющих собой соединения структур при-

родных метаболитов противотуберкулезного действия с синтетическими микостатиками.

Между тем исследования в области дизайна и синтеза агентов подобного типа проводятся в ходе разработки лекарственных препаратов самого различного направления медицинского использования.

Можно выразить надежду, что синтез потенциальных микостатических агентов смешанных структурных типов приведет к ожидаемому успеху и позволит выявить вещества с высокой перспективностью.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Бастиан И., Поргалс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: Пер. с англ. М.: Медицина и жизнь, 2003. С. 17.
- 2 Бастиан И., Поргалс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: Пер. с англ. М.: Медицина и жизнь, 2003. С. 21, 22.
- 3 Бастиан И., Поргалс Ф. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: Пер. с англ. М.: Медицина и жизнь, 2003. С. 23.
- 4 Фисенко В.П. // Врач. 2006. Т. 12. С. 30.
- 5 Nefzi A., Appel J., Arutyunyan S., Houghten R. A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. P. 5169.
- 6 Biava M., Porretta G. C., Poce G., De Logu A., Saggi M., Meleddu R., Manetti F., De Rossi E., Botta M. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. P. 3644.
- 7 Biava M., Porretta G. C., Poce G., Deidda D., Pompei R., Tafic A., Manetti F. // Bioorg. Med. Chem. 2005. Vol. 13. P. 1221.
- 8 Biava M., Porretta G. C., Poce G., Supino S., Deidda D., Pompei R., Molicotti P., Manetti F., Botta M. // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49. P. 4946.
- 9 Biava M., Porretta G. C., Poce G., De Logu A., Meleddu R., De Rossi E., Manetti F., Botta M. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 4734.
- 10 Castagnolo D., Manetti F., Radi M., Bechi B., Pagano M., De Logu A., Meleddu R., Saggi M., Botta M. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 5716.
- 11 Zampieri D., Mamolo M. G., Laurini E., Scialino G., Banfi E., Vio L. // Bioorg. Med. Chem. 2008. Vol. 16. P. 4516.
- 12 Dixit P. P., Patil V.J., Nair P. S., Jain S., Sinha N., Arora S. K. // Eur. J. Med. Chem. 2006. Vol. 41. P. 423.
- 13 Demaray J. A., Thuener J. E., Dawson M. N., Sucheck S. J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18. P. 4868.
- 14 Pichota A., Duraiswamy J., Yin Zh., Keller Th. H., Alam J., Liung S., Lee G., Ding M., Wang G., Chan W. L., Schreiber M., Maa I., Beer D., Ngew X., Mukherjee K., Nanjundappa M., Teo J. W. P., Thayalan P., Yap A., Dick Th., Meng W., Xu M., Koehn J., Pan Sh.-H., Clark K., Xie X., Shoen C., Cynamon M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. Vol. 18. P. 6568.
- 15 Sasaki H., Haraguchi Y., Itotani M., Kuroda H., Hashizume H., Tomishige T., Kawasaki M., Matsumoto M., Komatsu M., Tsubouchi H. J. Med. Chem. // 2006. Vol. 49. P. 7854.
- 16 Chande M. S., Verma R. S., Barve P. A., Khanwelkar R. R., Vaidya R. B., Ajaikumar K. B. // Eur. J. Med. Chem. 2005. Vol. 40. P. 1143.
- 17 Santos J. L., Yamasak P. R., Chin Ch. M., Takashi C. H., Pavan F. R., Leite C. Q. F. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 3795.
- 18 Украинец И. В., Моспанова Е. В., Сидоренко Л. В. // ХГС. 2007. Т. 7. С. 1023.
- 19 Украинец И. В., Моспанова Е. В., Гриневич Л. А. // ХГС. 2008. Т. 8. С. 1189.
- 20 Das U., Das S., Bandy B., Stablesa J. P., Dimmock J. R. // Bioorg. Med. Chem. 2008. Vol. 16. P. 3602.
- 21 Kumar R. R., Perumal S., Senthilkumar P., Yogeewari P., Sriram Dh. // Tetrahedron. 2008. Vol. 64. P. 2962.
- 22 Fasshi A., Azadpour Z., Delbari N., Saghaie L., Memarian H. R., Sabet R., Alborzi A., Miri R., Pourabbas B., Mardaneh J., Mousavi P., Moeinifard B., Sadeghi-aliabadi H. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 3253.
- 23 Zampierali D., Mamolo M. G., Laurini E., Fermeglia M., Posocco P., Priol S., Banfi E., Scialino G., Vio L. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 4693.
- 24 Hearn M. J., Cynamon M. H., Chen M. F., Coppins R., Davis J., Kang H. J.-O., Noble A., Tu-Sekine B., Terrot M. S., Trombino D., Thai M., Webster E. R., Wilson R. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 4169.
- 25 Kumar A., Patel G., Menon S. K. // Chem. Biol. Drug Des. 2009. Vol. 73. P. 553.
- 26 Imramovsky A., Polanc S., Vinsova J., Kocevar M., Jampilek J., Reckova Z., Kaustova J. // Bioorg. Med. Chem. 2007. Vol. 15. P. 2551.
- 27 Sriram D., Yogeewari P., Reddy S. P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. P. 2113.
- 28 Seitz L. E., Suling W. J., Reynolds R. C. // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. P. 5604.
- 29 Rai D., Johar M., Srivastav N. C., Manning T., Agrawal B., Kunimoto D. Y., Kumar R. // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. P. 4766.
- 30 Johar M., Manning T., Tse Ch., Desroches N., Agrawal B., Kunimoto D.Y., Kumar R. // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. P. 3696.
- 31 Chhabria M. T., Jani M. H. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 3837.
- 32 Jaso A., Zarranz B., Aldana I., Monge A. // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. P. 2019.
- 33 Vicente E., Perez-Silanes S., Lima L. M., Ancizu S., Burguete A., Solano B., Villar R., Aldana I., Monge A. // Bioorg. Med. Chem. 2009. Vol. 17. P. 385.
- 34 Silva R. S. F., do Carmo M., Pinto F. R., Goulart M. O. F., de Souza Filho J. D., Neves Jr. I., Lourenco M. Cr. S., Pinto A. V. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. P. 2334.
- 35 Tripathi R. P., Verma S. S., Pandey J., Agarwal K. C., Chaturvedi V., Manju Y. K., Srivastva A. K., Gaikwad A., Sinha S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. Vol. 16. P. 5144.
- 36 Kamal A., Babu A. H., Ramana A. V., Sinha R., Yadav J. S., Arora S. K. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005. Vol. 15. P. 1923.
- 37 Gundersen L. L., Nissen-Meyer J., Spilsberg B. // J. Med. Chem. 2002. Vol. 45. P. 1383.
- 38 Bakkestuen A. K., Gundersen L. L., Utenova B. T. // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. P. 2710.
- 39 Scozzafava A., Mastrolorenzo A., Supuran C. T. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001. Vol. 11. P. 1675.

- 40 Pathak A. K., Pathak V., Seitz L. E., Suling W. J., Reynolds R. C. // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. P. 273.
- 41 Trivedi A., Dodiya D., Surani J., Jarsania S., Mathukiya H., Ravat N., Shah V. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2008. Vol. 341. P. 435.
- 42 de Souza M. V. N., Pais K. C., Kaiser C. R., Peralta M. A., de L. Ferreira M., Lourenco M. C. S. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. P. 1474.
- 43 Carvalho S. A., da Silva E. F., de Souza M. V. N., Lourenco M. C. S., Vicente F. R. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 538.
- 44 Yoya G. K., Bedos-Belval F., Constant P., Duran H., Daffe M., Baltas M. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 341.
- 45 Upadhyaya R. Sh., Kulkarni G. M., Vasireddy N. R., Vandavasi J. K., Dixit Sh. S., Sharma V., Chattopadhyaya J. // *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17. P. 4681.
- 46 Nayyar A., Patel S. R., Shaikh M., Coutinho E., Jain R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. P. 2017.
- 47 Sriram D., Yogeewari P., Reddy S. P. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 2113.
- 48 de Almeida M. V., Saraiva M. F., de Souza M. V. N., da Costa C. F., Vicente F. R. C., Lourenco M. C. S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. P. 5661.
- 49 Carta A., Palomba M., Paglietti G., Molicotti P., Paglietti B., Cannas S., Zanetti S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. P. 4791.
- 50 Lipunova G. N., Nosova E. V., Kravchenko M. A., Mochulskaia N. N., Sidorova L. P., Tsoi E. V., Mokrushina G. A., Chasovskich O. M., Charushin V. N. // *Pharm. Chem. J.* 2004. Vol. 38. P. 15.
- 51 Shen H., Wang F., Zhang Y., Huang Q., Xu Sh., Hu H., Yue J., Wang H. // *FEBS Journal.* 2009. Vol. 276. P. 144.
- 52 Tangallapally R. P., Yendapally R., Lee R. E., Lenaerts A. G. M. // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 8261.
- 53 Prado S., Ledoit H., Michel S., Koch M., Darbord J. C., Cole S. T., Tillequina F., Brodin P. // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. P. 5423.
- 54 Alvey L., Prado S., Huteau V., Saint-Joanis B., Michel S., Koch M., Cole S. T., Tillequin F., Janin Y. L. // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. P. 8264.
- 55 Alvey L., Prado S., Saint-Joanis B., Michel S., Koch M., Cole S. T., Tillequin F., Janin Y. L. // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. P. 2497.
- 56 Centrone C. A., Lowary T. L. // *J. Org. Chem.* 2002. Vol. 67. P. 8862.
- 57 Saquib M., Gupta M. K., Sagar R., Prabhakar Y. S., Shaw A. K., Kumar R., Maulik P. R., Gaikwad A. N., Sinha S., Srivastava A. K., Chaturvedi V., Srivastava R., Srivastava B. S. // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. P. 2942.
- 58 Taveira A. F., Hyaric M. L., Reis E. F. C., Araujo D. P., Ferreira A. P., de Souza M. A., Alves L. L., Lourenco M. C. S., Vicentec F. R. C., de Almeida M. V. // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15. P. 7789.
- 59 Tewari N., Tiwari V. K., Tripathi R. P., Chaturvedi V., Srivastava A., Srivastava R., Shukla P. K., Chaturvedi A. K., Gaikwad A., Sinhad S., Srivastava B. S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14. P. 329.
- 60 Katiyar D., Tiwari V. K., Tewari N., Verma S. S., Sinha S., Gaikwad A., Srivastava A., Chaturvedi V., Srivastava R., Srivastava B. S., Tripathi R. P. // *Eur. J. Med. Chem.* 2005. Vol. 40. P. 351.
- 61 Parai M. K., Panda G., Chaturvedi V., Manjub Y. K., Sinha S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 289.
- 62 Madrid P. B., Polgar W. E., Tolla L., Tangaa M. J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17. P. 3014.
- 63 Kamal A., Reddy K. S., Ahmed S. K., Khan M. N. A., Sinha R. K., Yadava J. S., Arora S. K. // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14. P. 650.
- 64 Foroumadi A., Kargar Z., Sakhteman A., Sharifzadeh Z., Feyzmohammadi R., Kazemib M., Shafiee A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16. P. 1164.
- 65 Karthikeyan S. V., Perumal S., K. Shetty A., Yogeewari P., Sriram Dh. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 3006.
- 66 Vergara F. M. F., Henriques M. das G. M. O., Candea A. L. P., Wardell J. L., De Souza M. V. N. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 4937.
- 67 del Olmo E., Molina-Salinas G. M., Escarcena R., Alves M., Lopez-Perez J. L., Hernandez-Pando R., Said-Fernandez S., San Feliciano A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 5764.
- 68 am Ende Ch. W., Knudson S. E., Liu N., Childs J., Sullivan T. J., Boyne M., Xu H., Gegino Y., Knudson D. L., Johnson F., Peloquin Ch. A., Slaydend R. A., Tonge P. J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 3029.
- 69 Kini S. G., Bhat A. R., Bryant B., Williamson J. S., Dayan F. E. // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. P. 492.
- 70 Freundlich J. S., Wang F., Vilcheze C., Gulten G., Langley R., Schiehsler G. A., Jacobus D. P., Jacobs W. R., Sacchettini J. C. // *ChemMedChem.* 2009. Vol. 4. P. 241.
- 71 Imramovsky A., Vinsova J., Feriz J. M., Buchta V., Jampilek J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 348.
- 72 Guzel O., Karali N., Salman A. // *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16. P. 8976.
- 73 Sriram D., Yogeewari P., Thirumurugan R., Pavana R. K. // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. P. 3448.
- 74 Chomcheon P., Wiyakrutta S., Sriubolmas N., Ngamrojanavanich N., Isarangkul D., Kittakoop P. // *J. Nat. Prod.* 2005. Vol. 68. P. 1103.
- 75 Negi A. S., Kumar J. K., Luqman S., Saikia Dh., Khanuja S. P. S. *Опубли. онлайн на Wiley InterScience ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)). DOI 10.1002/med.20170.* Дата обращения: 02.09.2009
- 76 Stavri M., Gibbons S. // *Phytother. Res.* 2005. Vol. 19. P. 938.
- 77 Bernart M. W., Cardellina II J. H., Balaschak M. S., Alexander M. R., Shoemaker R., Boyd M. R. // *J. Nat. Prod.* 1996. Vol. 59. P. 748.
- 78 Kamal A., Ali Shaik A., Sinha R., Yadav J. S., Arora S. K. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15. P. 1927.
- 79 Chen F.-C., Peng C.-F., Tsai I.-L., Chen I.-S. // *J. Nat. Prod.* 2005. Vol. 68. P. 1318.
- 80 Ma C., Case R. J., Wang Y., Zhang H.-J., Tan G. T., Hung N. V., Cuong N. M., Franzblau S. G., Soejarto D. D., Fong H. H. S., Pauli G. F. // *Planta Med.* 2005. Vol. 71. P. 261.
- 81 Kanokmedhakul S., Kanokmedhakul K., Kantikeaw I., Phonkerd, N. // *J. Nat. Prod.* 2006. Vol. 69. P. 68.
- 82 Lefevre P., Peirs P., Braibant M., Fauville-Dufaux M., Vanhoof R., Huygen K., Wang X.-M., Pogell B., Wang Y., Fischer P., Metz P., Content J. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2004. Vol. 54. P. 824.
- 83 Tabanca N., Bedir E., Ferreira D., Slade D., Wedge D. E., Jacob M. R., Khan S.I., Kirimer N., Baser K. H. C., Khan I. A. // *Chem. Biodiversity.* 2005. Vol. 2. P. 221.
- 84 Lin W.-Y., Peng C.-F., Tsai I.-L., Chen J.-J., Cheng M.-J., Chen I.-S. // *Planta Med.* 2005. Vol. 71. P. 171.



- 85 Mahapatra A., Mativandlela S. P. N., Binneman B., Fourie P. B., Hamilton C. J., Meyer J. J. M., van der Kooy F., Houghtond P., Lalla N. // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15. P. 7638.
- 86 Giddens A. C., Nielsen L., Boshoff H. I., Tasdemir D., Perozzo R., Kaiser M., Wang F., Sacchettini J. C., Copp B. R. // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64. P. 1242.
- 87 Mata R., Morales I., Perez O., Rivero-Cruz I., Acevedo L., Enriquez-Mendoza I., Bye R., Franzblau S., Timmermann B. // *J. Nat. Prod.* 2004. Vol. 67. P. 1961.
- 88 Schinkovitz A., Gibbons S., Stavri M., Cocksedge M. J., Bucar F. // *Planta Med.* 2003. Vol. 69. P. 369.
- 89 Seephonkai P., Isaka M., Kittakoop P., Palittapongarnpim P., Kamchonwongpaisan S., Tanticharoen M., Thebtaranonth Y. // *Planta Med.* 2002. Vol. 68. P. 45.
- 90 Ingólfssdóttir K. // *Phytochemistry*. 2002. Vol. 61. P. 729.
- 91 Isaka M., Jaturapat A., Rukseree K., Danwisetkanjana K., Tanticharoen M., Thebtaranonth Y. // *J. Nat. Prod.* 2001. Vol. 64. P. 1015.
- 92 Pullen C., Schmitz P., Meurer K., Bamberg D. D. V., Lohmann S., de Castro França S., Groth I., Schlegel B., Möllmann U., Gollmick F., Gräfe U., Leistner E. // *Planta*. 2002. Vol. 216. P. 162.
- 93 Xu Z.-Q., Barrow W. W., Suling W. J., Westbrook L., Barrow E., Lin Y.-M., Flavin M. T. // *Bioorg. Med. Chem.* 2004. Vol. 12. P. 1199.
- 94 Nilanonta C., Isaka M., Chanphen R., Thong-orn N., Tanticharoen M., Thebtaranonth Y. // *Tetrahedron*. 2003. Vol. 59. P. 1015.
- 95 Buber E., Stindl A., Acan N. L., Kocagoz T., Zocher R. // *Nat. Prod. Lett.* 2002. Vol. 16. P. 419.
- 96 Pucci M. J., Bronson J. J., Barrett J. F., DenBleyker K. L., Discotto L. F., Fung-Tome J. C., Ueda Y. // *Agents Chemother.* 2004. Vol. 48. P. 3697.
- 97 Cain C. C., Lee D., Waldo III R. H., Henry A. T., Casida E. J., Wani M. C., Wall M. E., Oberlies N. H., Falkinham III J. O. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003. Vol. 47. P. 2113.
- 98 Pullen C., Schmitz P., Meurer K., Bamberg D. D. V., Lohmann S., de Castro F., Groth I., Schlegel B., Möllmann U., Gollmick F., Gräfe U., Leistner E. // *Planta*. 2002. Vol. 216. P. 162.
- 99 Orabi K. Y., El Sayed K. A., Hamann M. T., Dunbar D. C., Al-Said M. S., Higa T., Kelly M. // *J. Nat. Prod.* 2002. Vol. 65. P. 1782.
- 100 Vik A., Hedner E., Charnock C., Samuelsen O., Larsson R., Gundersen L.-L., Bohlin L. // *J. Nat. Prod.* 2006. Vol. 69. P. 381.
- 101 Bakkestuen A. K., Gundersen L.-L., Petersen D., Utenova B. T., Vik A. // *Org. Biomol. Chem.* 2005. Vol. 3. P. 1025.
- 102 Gibbons S., Fallah F., Wright C. W. // *Phytother. Res.* 2003. Vol. 17. P. 434.
- 103 O'Donnell G., Gibbons S. // *Phytother. Res.* 2007. Vol. 21. P. 653.
- 104 Isaka M., Rugseree N., Maithip P., Kongsaree P., Prabpai S., Thebtaranonth Y. // *Tetrahedron*. 2005. Vol. 61. P. 5577.
- 105 Isaka M., Prathumpai W., Wongsap P., Tanticharoen M. // *Organic Lett.* 2006. Vol. 8. P. 2815.
- 106 Suwanborirux K., Charupant K., Amnuoypol S., Pummangura S., Kubo A., Saito N. // *J. Nat. Prod.* 2002. Vol. 65. P. 935.
- 107 Karumanchi V. R., Donia M. S., Peng J., Garcia-Palomero E., Alonso D., Martinez A., Medina M., Franzblau S. G., Tekwani B. L., Khan S. I., Wahyuono S., Willett K. L., Hamann M. T. // *J. Nat. Prod.* 2006. Vol. 69. P. 1034.
- 108 Peng J., Hu J.-F., Kazi A. B., Li Z., Avery M., Peraud O., Hill R. T., Franzblau S. G., Zhang F., Schinazi R. F., Wirtz S. S., Tharnish P., Kelly M., Wahyuono S., Hamann, M. T. // *J. Am. Chem. Soc.* 2003. Vol. 125. P. 13382.
- 109 Thangadurai D., Viswanathan M. B., Ramesh N. // *Pharmazie*. 2002. Vol. 57. P. 714.
- 110 Woldemichael G. M., Franzblau S. G., Zhang F., Wang Y., Timmermann B. N. // *Planta Med.* 2003. Vol. 69. P. 628.
- 111 Woldemichael G. M., Gutierrez-Lugo M.-T., Franzblau S. G., Wang Y., Suarez E., Timmermann B. N. // *J. Nat. Prod.* 2004. Vol. 67. P. 598.
- 112 Dettrakul S., Kittakoop P., Isaka M., Nopichai S., Suyarnsestakorn C., Tanticharoen M., Thebtaranonth Y. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. Vol. 13. P. 1253.
- 113 Katerere D. R., Gray A. I., Nash R. J., Waigh R. D. // *Phytochemistry*. 2003. Vol. 63. P. 81.
- 114 Tanachatchairatana T., Bremner J. B., Chokchaisiri R., Suksamrarn A. // *Chem. Pharm. Bull.* 2008. Vol. 56. P. 194.
- 115 Pattamadilok D., Suttisri R. // *J. Nat. Prod.* 2008. Vol. 71. P. 292.
- 116 Rojas R., Caviedes L., Aponte J. C., Vaisberg A. J., Lewis W. H., Lamas G., Sarasara C., Gilman R. H., Hammond G. B. // *J. Nat. Prod.* 2006. Vol. 69. P. 845.
- 117 Wächter G. A., Franzblau S. G., Montenegro G., Hoffmann J. J., Maiese W. M., Timmermann B. N. // *J. Nat. Prod.* 2001. Vol. 64. P. 1463.
- 118 Saludes J. P., Garson M. J., Franzblau S. G., Aguinaldo A. M. // *Phytother. Res.* 2002. Vol. 16. P. 683.
- 119 Wei X., Rodriguez A. D., Wang Y., Franzblau S. G. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 5448.