

УДК 547.781 + 547.785.5

## ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА И БЕНЗИМИДАЗОЛА

В.Н.Брицун, П.А.Карпов\*, А.И.Емец\*, М.О.Лозинский, Я.Б.Блюм\*

Институт органической химии НАН Украины  
02094, г. Киев-094, ул. Мурманская, 5. E-mail: ioch@ioch.kiev.ua

\* Институт пищевой биотехнологии и геномики НАН Украины

*Ключевые слова: имидазол; бензимидазол; антитуберкулезные и антимикобактериальные средства*

***В обзоре обобщены и систематизированы литературные данные по антитуберкулезному действию производных имидазола и бензимидазола.***

***ANTITUBERCULOUS PROPERTIES OF IMIDAZOLE AND BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES***

***V.N.Britsun, P.A.Karpov, A.I.Yemets, M.O.Loizinsky, Ya.B.Blum***

***The Literature data about antituberculous properties of imidazole and benzimidazole derivatives have been generalized and systematized in the review.***

***ПРОТИВТУБЕРКУЛЬОЗНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ІМІДАЗОЛУ ТА БЕНЗІМІДАЗОЛУ***

***В.Н.Брицун, П.А.Карпов, А.І.Ємець, М.О.Лозинський, Я.Б.Блюм***

***В огляді узагальнені та систематизовані літературні дані щодо антитуберкульозних властивостей похідних імідазолу та бензімідазолу.***

Соединения, содержащие имидазольный (имидазолиновый, имидазолидиновый) и бензимидазольный циклы, характеризуются широчайшим спектром биологической активности, и их значение в биохимических процессах, протекающих в живых организмах, трудно переоценить. Фрагменты имидазола и бензимидазола входят в структуру молекул алкалоидов (кофеин и пилокарпин), витамина В<sub>12</sub>, коферментов (флавинадениннуклеотид), незаменимых аминокислот (гистидин), предшественников АТФ (рибозин и фосфаден), транквилизаторов (мебикар), аналогов гормонов (мерказолил), антиметаболитов (6-меркаптопурин). Среди лекарств есть десятки производных имидазола и бензимидазола: нафтизин и галазолин (адреномиметические вещества), мебендазол, албендазол и оксфендазол (противоглистные средства), клотримазол и микозолон (противогрибковые препараты), мазиндол (анорексигенное вещество), азапроприл (иммунодепрессант), метронидазол и тинидазол (антипротозойные средства), этимизол (аналептик), фентоламин (α-адреноблокатор), дименгидринат и циметидин (антигистаминные препараты), дибазол и производные пурина (теобромин, темисал, теофиллин и др.) — спазмолитики, клофелин (антигипертензивное средство), аллопуринол (урикозурический препарат) [1, 2].

Необходимо отметить, что физиологическое действие проявляют как замещенные имидазолы и бензимидазолы, так и (бенз)имидазолсодержащие гетероциклические конденсированные системы (ароматические и частично/полностью гидрированные).

Столь широкое использование человеком и природой как натуральных, так и синтетических

производных имидазола и бензимидазола для управления биохимическими реакциями обусловлено тем, что эти гетероциклы легко образуются, устойчивы, высокоосновны и полярны. Вследствие этого они весьма склонны к образованию прочных водородных связей и несвязных взаимодействий. К тому же синтетические имидазол- и бензимидазолсодержащие молекулы по многим параметрам удовлетворяют требованиям правил Липинского [3], используемых для отбора потенциальных лекарствовподобных соединений. По этой причине производные имидазола и бензимидазола вызывают пристальный интерес у биохимиков, химиков, фармацевтов и биологов. Появляются новые и совершенствуются известные методы синтеза (бенз)имидазолсодержащих соединений, продолжается поиск новых видов биологической активности и выясняются механизмы их действия.

Об этом свидетельствует несколько монографий, около трех десятков обзорных статей и сотни публикаций и патентов, появившиеся в печати за последние пять лет. Наибольшее число обзорных работ посвящено систематизации свойств и применению высокоэффективных антигельминтных бензимидазолсодержащих препаратов (мебендазола, альбендазола, триклабендазола) [4-17], а также исследованию антивирусного действия производных имидазола и бензимидазола [18-21]. В работах [22-25] обобщены данные по использованию и клинической фармакологии “ингибиторов протонного насоса” (рабепразола, омепразола, эзомепразола) — концептуально новых лекарственных средств, блокирующих секрецию желудочного сока. В обзорных статьях рассмотрены также

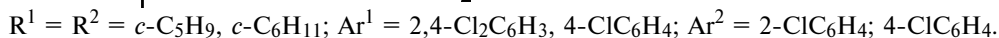
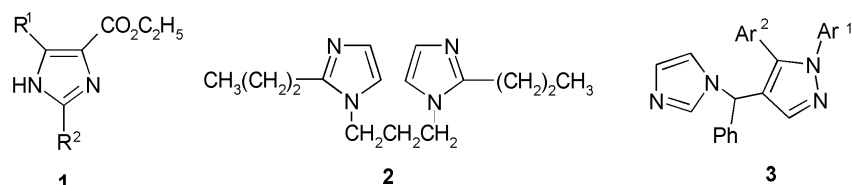


Схема 1

противораковое [26, 27] и антибактериальное действие замещенных имидазолов [28]. Внимание исследователей было также уделено комбинаторному синтезу “библиотек” биологически активных соединений [29], обнаружению производных (бенз)имидазола в биологических объектах [30] и методике их синтеза [31, 32].

Соединения, содержащие имидазольный и бензимидазольный фрагменты, проявляют также высокую антитуберкулезную активность. Однако в литературе отсутствуют обзорные статьи по данной тематике. Даже в работе [33], содержащей данные по фармакологической активности и токсикологическим свойствам производных бензимидазола, этому аспекту применения (бенз)имидазолов внимания не уделялось.

Из обзорных публикаций [34-41], в которых рассмотрены стратегия и цели современной антитуберкулезной терапии, следует, что для *Mycobacterium tuberculosis* характерны слабая проницаемость клеточных стенок для лекарственных средств и способность быстро адаптироваться к их действию. Вследствие этого препараты, ранее зарекомендовавшие себя эффективными антитуберкулезными средствами (изониазид, пиразинамид, стрептомицин, *n*-аминосалициловая кислота, фторхинолоны и др.), в настоящее время показывают посредственные результаты [42], что вынуждает использовать эти средства комплексно [38-41]. Сообщалось о синергизме между эпидемиями туберкулеза и СПИДа и увеличении заболеваемости лекарственноустойчивыми (резистентными) формами туберкулеза [43]. С учетом того, что за последние 30 лет не появилось ни одного нового противотуберкулезного препарата с новым механизмом действия [43], поиск высокоэффективных антимикобактериальных средств является актуальной задачей для современной фармацевтики и биохимии. В связи с этим отмечается значительный рост количества публикаций по данной тематике за последние 10 лет, тогда как за период 1980-2000 гг. внимания данному направлению уделялось гораздо меньше.

Настоящий обзор посвящен обобщению и систематизации информации по антитуберкулезному действию производных имидазола и бензимидазола, а также полиядерных гетероциклов, содержащих эти фрагменты. Так как механизм противотуберкулезного действия известен не для всех соединений, то наиболее удобной, на наш взгляд, является классификация этих структур по строе-

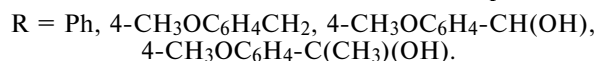
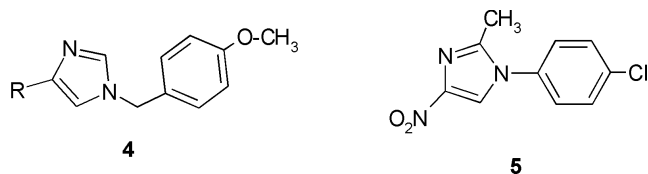


Схема 2

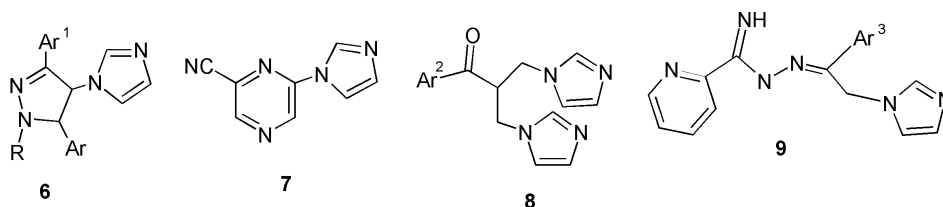
нию. Работы по синтезу и исследованию антимикобактериального действия замещенных имидазолов и бензимидазолов ведутся с 1980-х годов и продолжают до сих пор ввиду относительной простоты получения данных соединений, возможности их дальнейшей функционализации и высокой противотуберкулезной эффективности.

### 1. Производные имидазола

Среди эфиров 1*H*-имидазол-4-карбоновых кислот к лекарство-восприимчивым и резистентным штаммам *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> наиболее действенными оказались соединения **1** (МИК 6,25 мкг/мл) [44]. Такое же значение МИК продемонстрировали бис-имидазолы **2**, содержащие полиметиленовую цепочку [45]. Данные структуры могут быть оптимизированы с целью получения более энергичных антимикобактериальных средств.

Серия 1,5-диарил-4-[(1*H*-имидазол-1'-ил)(фенил)метил]-1*H*-пиразолов **3**, подобных по структуре бифоназолу, была получена и протестирована на антибактериальное и антимикотическое действие на штаммах *M. tuberculosis* ATCC 27294 (wild type), ATCC 35820 (Str.R), ATCC 35822 (Ison.R), ATCC 35828 (Pyr.R), ATCC 35837 (Eth.R) [46]. Некоторые дихлор- и трихлорсоединения проявили активность по отношению к *M. tuberculosis* выше, чем клотримазол и эконазол, использовавшиеся как стандарты наряду с изониазидом и рифампицином (МИК, соответственно 6,1-47, 12,5-20,4 и 0,1-0,6 мкмоль/л). Отмечалось, что замена атомов хлора на атомы фтора в фенильном кольце снижает активность данной группы соединений. Предполагается, что пиразолы **3** — ингибиторы микобактериальной цитохром-Р450-оксигеназы (схема 1).

1-(4'-Метоксибензил)-3-*R*-имидазолы **4** показали в экспериментах *in vitro* МИК всего лишь 13-16 мкг/мл (амикаин 0,13 мкг/мл) [47], тогда как 2-метил-4-нитро-1-(4'-хлорфенил)имидазол **5** оказался гораздо активнее (МИК 0,39 мкг/мл) [48] (схема 2).



Ar<sup>1</sup> = Ph, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R = H, CH<sub>3</sub>, Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar<sup>2</sup> = Ph, 2-тиенил, 2-(5'-хлортиенил), 2-(5'-бромтиенил), 2-(5'-флортиенил), 2-(5'-метилтиенил), 2-(5'-метокситиенил), 2-(5'-нитроттиенил), 2-(5'-фенилтиенил), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar<sup>3</sup> = 2-(5'-хлортиенил), 2-(5'-бромтиенил), Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Ph-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Схема 3

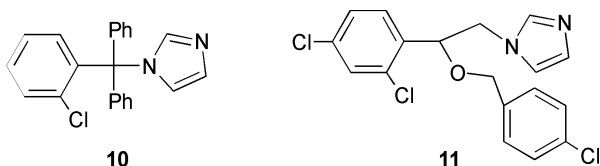


Схема 4

1-(3,5-Диарил-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-1H-имидазолы **6** синтезированы и проверены *in vitro* на фунгицидное и антимикобактериальное действие [49]. МИК для *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv 4-16 мкг/мл (изониазид 0,5 мкг/мл).

2-(Имидазол-1'-ил)пиразины **7**, полученные из 2-циано-6-хлорпиразинов, обладают слабой анти-туберкулезной активностью против *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (МИК 31,2-62,5 мкг/мл) [50] (схема 3).

Производные 2-арил-1,3-ди(1H-имидазол-1-ил)пропана **8** получены и проверены на фунгицидное и антимикобактериальное действие (МИК для *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv 8-16 мкг/мл) [51].

Объединенные компьютерный и экспериментальный подходы для поиска биологически активных соединений были проведены в работе [52]. Авторы полагают, что новые соединения могут связываться с активным сайтом цитохрома P450 стерол-14α-деметилазы микобактерий. Большинство соединений **9** показали умеренное действие (МИК 4-64 мкг/мл, для рифампицина 0,5-1,0 мкг/мл) против штаммов *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv, H<sub>19</sub>, H<sub>21</sub>.

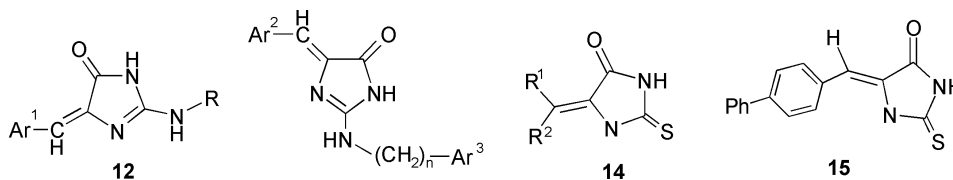
Показательным является цикл работ [53-58], в которых антитуберкулезное действие двух клинически проверенных фунгицидных препаратов — клотримазола **10** и эконазола **11** — испытывалось в условиях *in vitro* и *in vivo* экспериментов против *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv [53] и мультирезистентных штаммов *M. tuberculosis* [54]. Установлено, что для этих соединений МИК составляет 0,11-0,12 мкг/мл

(степень ингибирования 86-92%), МБК 0,125-0,150 мкг/мл. К тому же они показали синергическое действие в смесях с изониазидом или с рифампицином: МИК смесей с изониазидом или рифампицином в 3-4 раза меньше, чем каждого из компонентов в отдельности [53]. Найдено [55], что эконазол уменьшает количество микобактерий на 90% в легких и селезенке мышей, инфицированных *M. tuberculosis*, что равноэквивалентно действию рифампицина. К тому же эконазол не обладает гепатотоксичностью, что подтверждено экспериментами как на здоровых, так и на зараженных мышах. Предполагается, что эконазол может заменить изониазид/рифампицин в химиотерапии туберкулеза.

Полученные данные достаточно четко демонстрируют антимикобактериальный потенциал клотримазола и эконазола и свидетельствуют, что эти соединения могут усиливать эффективность применения современных антитуберкулезных лекарств (схема 4).

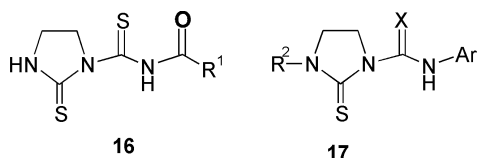
Синтез и оценка первичного антимикобактериального действия производных 5-арилден-2-аминоимидазолин-4-она **12**, **13** и 5-арилден-2-тиогидантоина **14** против *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv и *M. avium* (ATCC 25291) осуществлена в работах [59-62]. Большинство соединений показало МИК 3,13-12,5 мкг/мл (рифампицин 0,125-0,5 мкг/мл [60], изониазид 0,025-0,05 мкг/мл [61]). Наиболее многообещающими оказались Z-5-(1,1'-дифенил-4-илметилен)-2-тиоксоимидазолидин-4-он **15** (МИК 0,78 мкг/мл, [61]) и 5-(3-хлоробензилиден)-2-(изоникотиноилгидразино)-имидазол-4-он **12** (МИК 0,8 мкг/мл, [60]). Но в опытах *in vivo* на зараженных мышах соединение **12** не проявило заметной активности (схема 5).

Серии 1-(N-арилкарбамоилтиоксо)имидазолидин-2-тионов **16** и N<sup>1</sup>-R-N<sup>2</sup>-[арил(тио)карбамо-



Ar<sup>1</sup> = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>; R = PhCH<sub>2</sub>, изоникотиноиламино; Ar<sup>2</sup> = 2,6-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar<sup>3</sup> = Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = Alk, Ar, Het; n = 0-2

Схема 5



$R^1 = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3\text{C}_6\text{H}_2; R^2 = \text{H}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN};$   
 $\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3, 2\text{-нафтил}; X = \text{O}, \text{S}$

Схема 6

ил]имидазолидин-2-тионов **17** синтезированы для антитуберкулезного скрининга [63, 64]. Соединения характеризуются низкой или посредственной активностью (для *M. tuberculosis* H37Rv МИК 8-31 мкг/мл) (схема 6).

В заключение главы отметим, что механизмы действия антибактериальных и антимикобактериальных препаратов, включая имидазолы,  $\beta$ -лактамы и хинолоны, описаны в работе [65].

### 2. 1- и 2-замещенные бензимидазолы

2-Замещенные бензимидазолы являются доступными соединениями и могут быть получены гетероциклизацией *o*-фенилендиаминов с соответствующими карбоновыми кислотами [66-76]. В работах [66-69] впервые было показано наличие антимикобактериальных свойств у 1- и 2-замещенных бензимидазолов. Для этой цели были синтезированы производные 2-цианометилбензимидазола **18-21**, из которых наиболее действенным оказалось соединение **19**, содержащее 5-нит-

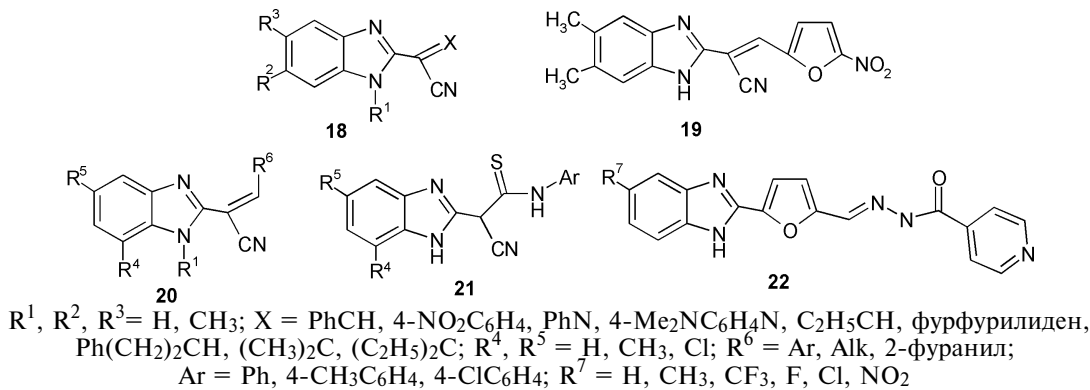
рофурановое ядро (МИК 4 мкг/мл для штамма *M. tuberculosis* H37Rv) [66, 67] (схема 7).

Свойства 2-(5'-*R*-фурил)бензимидазолов **22** были предметом исследования в работе [68]. Выяснилось, что эти соединения в испытаниях на штамме *M. aurum* показали действие, сравнимое с активностью стрептомицина и изониазида.

2-(Феноксиметил)бензимидазолы **23** и 2-(арилметил)бензимидазолы **24** были протестированы *in vitro* на антитуберкулезные свойства против *M. tuberculosis* H37Rv [69]. Эксперименты показали, что 2-(феноксиметил)бензимидазолы **23** ингибируют рост микобактерий несколько активнее, чем соответствующие 2-(арилметил)бензимидазолы **24**, но в целом результативность действия соединений **23, 24** оказалась низкой (МИК 125 мкг/мл).

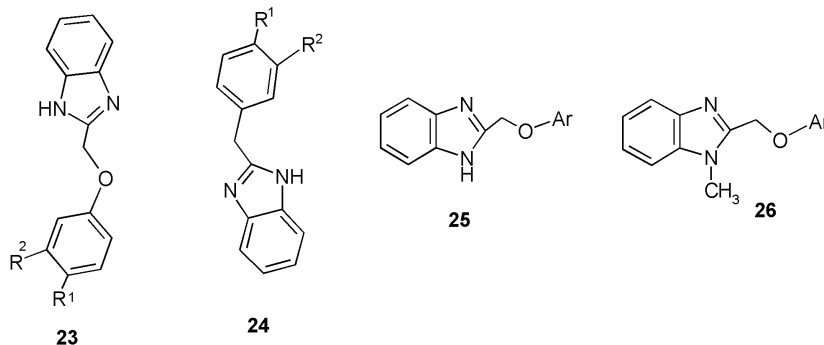
Изучение антимикобактериальных, фунгицидных и антибактериальных свойств 2-феноксиметилбензимидазолов **25** и 1-алкил-2-феноксиметилбензимидазолов **26** было продолжено в работе [70]. Данные бензимидазолы проявили высокую микобактериальную активность в опытах *in vitro* на штамме *M. tuberculosis* H37Rv (МИК 1 мкг/мл). Очевидно, 2-феноксиметилбензимидазолы являются перспективными структурами для дальнейших исследований (схема 8).

Вследствие относительной легкости получения 2-замещенных бензимидазолов были синтезированы соединения, содержащих фрагмент 3-винил-4*H*-хромен-4-она **27**, 3-(1'-гидроксиэтил)-4*H*-хромен-4-она **28** [71], 2-карбамоилбензола **29** [72],



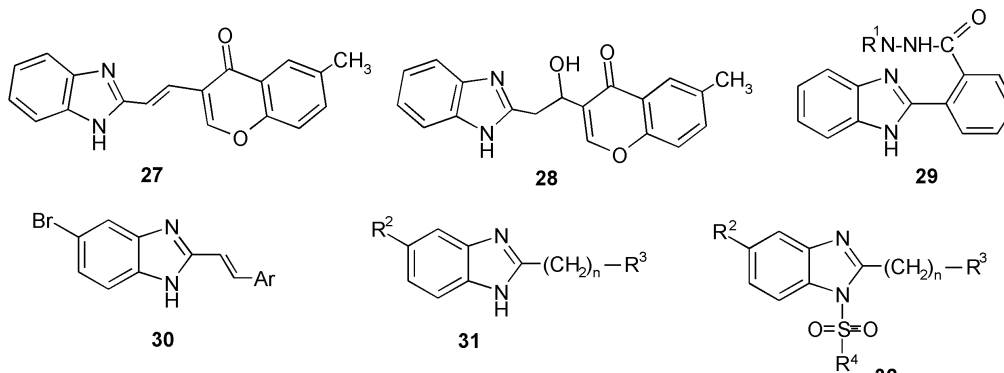
$R^1, R^2, R^3 = \text{H}, \text{CH}_3; X = \text{PhCH}, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, \text{PhN}, 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}, \text{C}_2\text{H}_5\text{CH}, \text{фурфурилен}, \text{Ph(CH}_2\text{)}_2\text{CH}, (\text{CH}_3)_2\text{C}, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{C}; R^4, R^5 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{Cl}; R^6 = \text{Ar}, \text{Alk}, 2\text{-фуририл};$   
 $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4; R^7 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CF}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{NO}_2$

Схема 7



$R^1 = \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}, \text{NO}_2, R^2 = \text{H}; R^1 = \text{H}, R^2 = \text{Cl}, \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{O}, \text{NO}_2; \text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 3\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-3-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3.$

Схема 8



$R^1 = \text{Alk, Ar, Het}$ ;  $R^2 = \text{H, CH}_3$ ;  $R^3 = \text{H, Ph, PhCH}_2, \text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}, 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ;  $R^4 = \text{CH}_3, \text{Ph}$ ;  
 $n = 1\text{-}3$ ;  $\text{Ar} = \text{Ph, 3,4-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3, 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 2,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ .

Схема 9

ω-стирола **30** [73], арилалканов **31** и их N-сульфонильных производных **32** [74] и оценено *in vitro* их антимикобактериальное действие против *M. tuberculosis* (H37Rv) и *M. fortuitum*. По причине умеренной активности функционализация этих структур дальнейшего развития не получила (схема 9).

Недавно сообщалось о синтезе циклоконденсацией 1-адамantanуксусной кислоты с *o*-фенилендиаминами 2-(адамантилметил)бензимидазолов **33**, проявивших заметную антитуберкулезную активность (МИК 3,9 мкг/мл) [75] (схема 10).

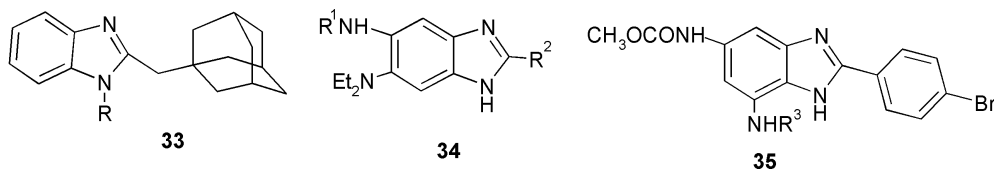
Более сложные производные 2-бензимидазола **34**, **35**, содержащие амидные и аминные группы в положениях 5, 6, 7, были запатентованы как компоненты фармацевтических составов для борьбы с *M. tuberculosis* и *Francisella tularensis* [76].

Проведено модифицирование структуры 2-(арилметил)бензимидазолов **24** введением S-атома между бензимидазольным и арилметильным фрагментами молекулы [77-80]. Действительно, 2-(арилметилтио)бензимидазолы **36** показали значительное антитуберкулезное действие *in vitro* на штаммах *Mycobacterium* CNCTC My 331/88, *M. kansasii* CNCTC My 235/80, *M. kansasii* My 6509/96 и *M. avium* CNCTC My 330/88. Сделана попытка анализа связи структуры с активностью тестируемых бензимидазолов [77]. Наиболее действенными являются бензимидазолы **36** с тиокарбамоиль-

ной или двумя нитрогруппами в фенильном кольце и 5,6-дихлор-2-перфторбутилбензимидазол **37**. Их действие (МИК 2-8 ммоль/л) для *M. kansasii* и *M. avium* сопоставимо с таковым для изониазида (МИК 0,5-4 ммоль/л). Стоит отметить, что нитро- и полинитроароматические соединения, как правило, цитотоксичны [81, 82], что ограничивает перспективы применения таких соединений в качестве антитуберкулезных лекарств (схема 11).

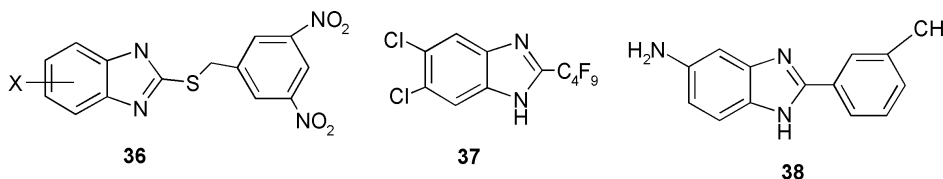
Структура 5-амино-2-(3'-метилфенил)бензимидазола **38** использовалась для компьютерного моделирования комплексообразования гетероциклических аминов с молекулами микобактериального фермента Р450 [83]. Показано, что координирование осуществляется с участием ферментного атома железа и через образование водородной связи арил-аминогруппы с карбонильным кислородом Glu243. Отмечалось, что такой подход и полученные данные могут быть использованы для конструирования молекул новых антитуберкулезных средств.

Производные 2-аминобензимидазола **39** (VRT-125853) и **40** (VRT-752586) относятся к новому классу синтетических бактериальных ингибиторов, блокирующих функционирование ДНК-гиразы и топоизомеразы IV [84]. Эти соединения показали значительное антибактериальное действие против широкого спектра проблемных патогенов (стафилококки, стрептококки, энтерокок-



$R = \text{H, CH}_3\text{CH(OH)CH}_2$ ;  $R^1 = \text{H, PhCO, 4-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;  $R^2 = \text{Ph, 4-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 1\text{-нафтил}$ ;  $R^3 = \text{H, CH}_3\text{CO}$ .

Схема 10



$X = 4\text{-NH}_2\text{CS-C}_6\text{H}_4, 3,5\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3, 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3, 5\text{-Cl, 5-Br, 5-I, 5-CH}_3, 4,6\text{-Cl}_2$ .

Схема 11

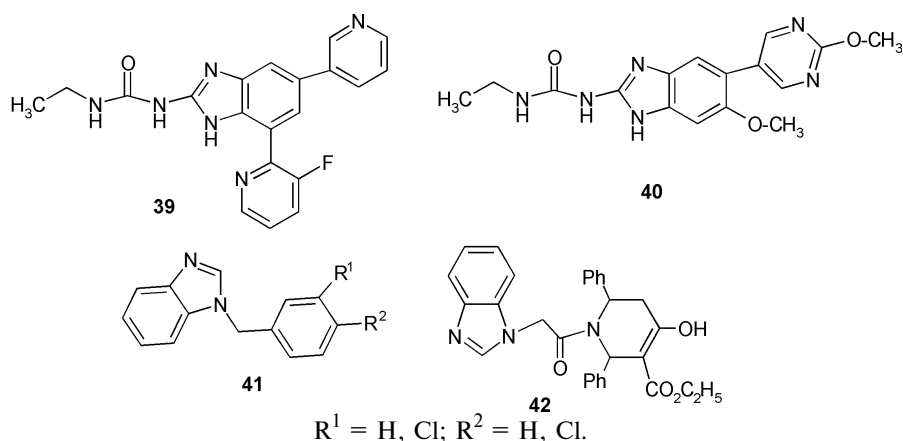


Схема 12

ки, микобактерии *M. tuberculosis* H37Rv и MSI 04-294, MSI 04-295, MSI 04-3543, MSI 04-7770). Для штамма *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) МИК соединения **39** 2 мкг/мл, соединения **40** — 0,12 мкг/мл (схема 12).

1-Алкил(арил)бензимидазолы менее доступны, чем соответствующие 2-замещенные бензимидазолы [45, 85-87].

В исследовании [45] установлено, что 1-(арилметил)бензимидазолы **41** проявляют на порядок более высокую антитуберкулезную активность (МИК 12,5 мкг/мл), чем изомерные им 2-(арилметил)бензимидазолы **24** (МИК > 125 мкг/мл) [69].

Поиск эффективных средств против мультирезистентных патогенных микроорганизмов продиктовало синтез производных 2,6-диарилпиперидин-4-онов и тетрагидропиперидин-4-олов, в том числе содержащих бензимидазольный фрагмент [80]. Антибактериальное действие этих соединений оценивалось на нескольких штаммах бактерий как лекарствочувствительных, так и резистентных (*St. aureus*, *Ent. faecalis*, *Ent. faecium*, *M. tuberculosis*). Наиболее перспективным для дальнейшей оптимизации структуры является соединение **42** (для *M. tuberculosis* H37Rv МИК 16 мкг/мл, МИК рифампицина — 32 мкг/мл).

Фторсодержащие 2-арил-1-(1',2',3'-тразолил-4'-ил)метилбензимидазолы **43**, полученные в работе [86], проявили свойства ингибиторов роста микобактерий. Оценка SAR-замещения осуществлялась в серии соединений **43**: МИК для штамма *M. tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) <6,25 мкг/мл (МИК для рифампицина 16-32 мкг/мл). Экспери-

менты с использованием линии клеток Vero-C-1008 в различных концентрациях (6,25-50 мкг/мл) показали отсутствие токсичности для данных соединений.

Высокопропускной скрининг двухсот тысяч структур позволил выявить соединения **44**, обратимо ингибирующие работу фермента RmlC клеточной стенки микобактерии [87]. Одним из наиболее активных является производное бензимидазол-2-она **44** (SID 7975595,  $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R^2 = \text{H}$ ): МИК для *M. tuberculosis* H37Rv 19 мкг/мл, оценка ингибирования  $\text{IC}_{50}$  0,2 мкмоль. Компьютерное моделирование показало, что координирование гетероциклической двухядерной молекулы **44** по активному сайту фермента происходит, соответственно, на его тимидиновом и углеводном участках (схема 13).

### 3. Конденсированные полиядерные структуры, содержащие имидазольный или бензимидазольный циклы

#### 3.1. Производные имидазо[4,5-*b*]пиридина

Синтез и изучение производных имидазо[4,5-*b*]пиридина в большинстве случаев осуществлялись в период 1980-1996 г.г. Имидазо[4,5-*b*]пиридины **45-47** с различными заместителями в положении 2 синтезированы и проверены *in vitro* на антитуберкулезное действие [88] (схема 14).

Производные 1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты **48** и 1-метил-1*H*-2-(цианометил)имидазо[4,5-*b*]пиридина **49** показали антимикобактериальную активность против *M. tuberculosis* H37Rv, 192, 210 [89, 90]. Наиболее дей-

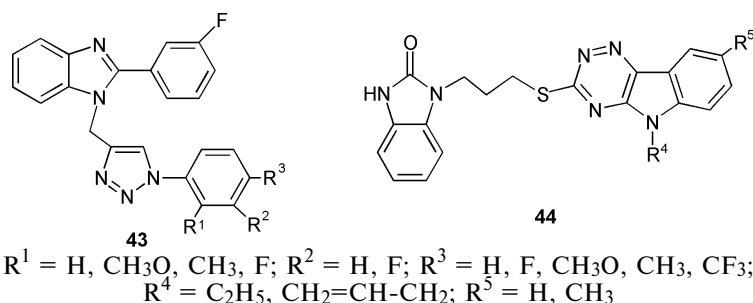


Схема 13

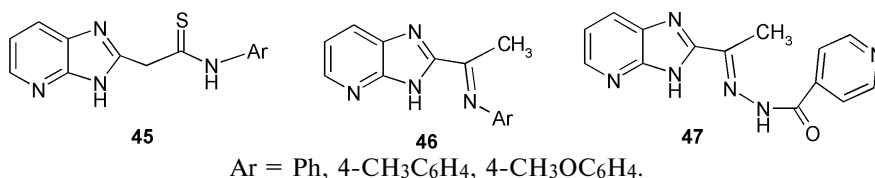


Схема 14

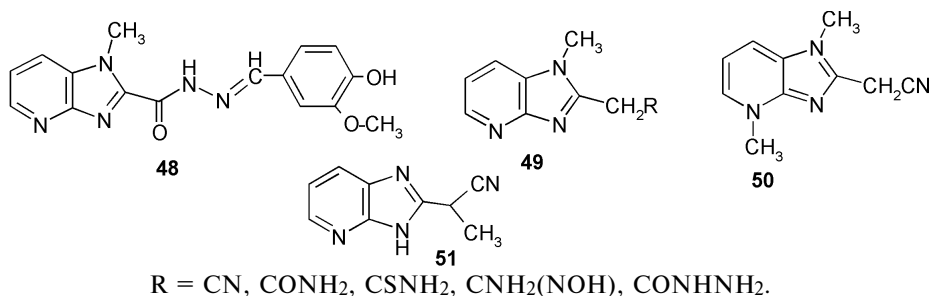


Схема 15

ственным оказался гидразоно-гидразид **48** (МИК 31,2 мкг/мл) (схема 15).

Основываясь на результатах анализа количественных отношений структура-активность (QSAR), ученые синтезировали имидазо[4,5-*b*]пиридины **50**, **51** и проверили их противотуберкулезное действие на *M. tuberculosis* [91]. Найдено удовлетворительное соотношение между теоретическими прогнозами и практическими данными.

Реакцией соответствующих 2,3-диаминопиридинов с янтарным ангидридом получены 3-(2-имидазо[4,5-*b*]пиридин)пропионовые кислоты, функционализированные далее в эфиры, амиды, нитрилы, тиаомиды, амидоксиды и гидразиды **52**, **53** [92]. Подобным образом синтезированы и производные имидазо[4,5-*b*]пиридина **54** [93]. При проверке туберкулостатического действия только соединения **52** и **53** проявили умеренную активность.

Из имидазо[4,5-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты получены метиловый эфир, гидразид, гидразон, амид, нитрил, тиаомид и амидоксид **55** [94]. Последний наиболее действенен против *M. tuberculosis* (схема 16).

В целом имидазо[4,5-*b*]пиридины проявили более низкую противотуберкулезную активность, чем близкие по строению бензимидазолы. В настоящее время работы в данном направлении прекращены.

### 3.2. Производные 6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазола и 2-нитро-6,7-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазина

Исследования химии и микобактериального действия 6(2)-нитроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазолов

(оксазинов) начались в 1989 г. и продолжаются до сих пор.

О замечательных антимикобактериальных свойствах 6-нитро-2,3-дигидроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазолов впервые сообщалось в работе [95]. Отмечалось [96], что наиболее эффективным в данном ряду является соединение **56** (CGI 17341), которое в *in vitro* экспериментах продемонстрировало активность против *M. tuberculosis* на уровне изониазида и рифампицина (МИК 0,1-0,3 мкг/мл) и выше стрептомицина, ципрофлоксацина или норфлоксацина. При действии *in vivo* имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазол **56** также показал значительное действие, но вследствие обнаруженной мутагенности [96, 97] данное соединение утратило перспективу для применения (схема 17).

Тем не менее исследования *in vitro* и *in vivo* данной группы гетероциклов с целью поиска новых эффективных средств против восприимчивых и резистентных штаммов *M. tuberculosis* были продолжены в работах [98-101]. Наибольшую активность *in vitro* против лекарствовосприимчивых и лекарстоустойчивых штаммов *M. tuberculosis* H37Rv продемонстрировало соединение **57** OPC-67683 ( $R^1=OCF_3$ ) (МИК 0,006 мкг/мл, МИК рифампицина 0,1-0,39 мкг/мл). Соединение **57** при оральном введении мышам, зараженным *M. tuberculosis* Kurono, показало эффективность, сравнимую с рифампицином. Соединения **58** несколько менее активны: для  $R^1 = CH_3$  МИК 0,012 мкг/мл.

Исследование антитуберкулезных свойств имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазинов началось несколько позже, чем имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазолов. В работе

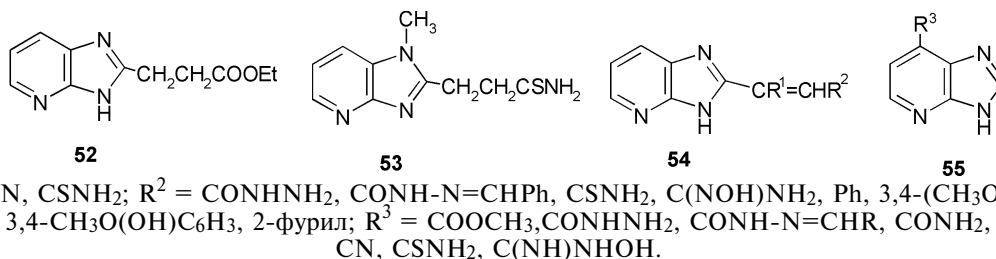


Схема 16

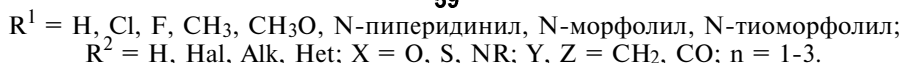
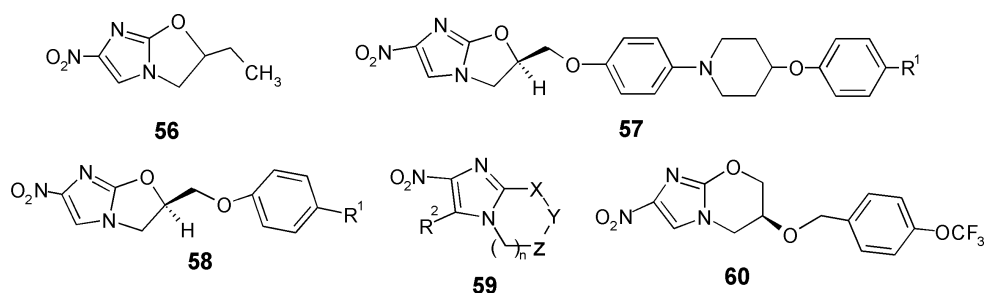


Схема 17

[102] соединения общей формулы **59** запатентованы как эффективные антибактериальные и анти-туберкулезные средства.

Синтез и свойства имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазинов, а также механизмы их антимикобактериального действия подробно рассмотрены в работах [43, 103, 104]. Выяснено, что наиболее перспективным анти-туберкулезным средством является соединение **60** (PA-824), протестированное *in vitro* и *in vivo* против лекарствовосприимчивых и резистентных штаммов *M. tuberculosis* (CSU 19, C1, CSU 21, I5, CSU 25, CSU 31, CSU 34, CSU 36, CSU 40, CSU 45, H37Rv) [43, 103]. Оно показало высокую эффективность даже при субмикромольных концентрациях (МИК 0,039-0,531 мкг/мл, для изониазида МИК 0,03-0,06 мкг/мл) и многообещающее действие при оральном введении в экспериментах на животных. Стереохимия заместителя возле углерода C-3 соединения **60** весьма важна для активности, так как *S*-энантиомер примерно в 10 раз активнее *R*-энантиомера. Отмечалось, что PA-824 по Ames-тесту не является мутагеном или потенциальным канцерогеном [43]. В настоящее время соединение PA-824 проходит 2-ю фазу клинических испытаний [105].

В отличие от других анти-туберкулезных препаратов, имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазины показывают бактерицидную активность против делящейся и статической форм *M. tuberculosis* [103]. Предполагается [43], что они ингибируют синтез протеинов и липидов клеточных стенок микобактерий.

Близкий по структуре к нитроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазолам (оксазинам) метронидазол (1-(2'-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол) во время испытаний не проявил антимикобактериального действия [106, 107].

Таким образом, имидазо[2,1-*b*][1,3]оксазолы (оксазины) перспективны как новый класс ле-

карств, которому присущи высокие анти-туберкулезные свойства.

### 3.3. Производные пурина

Анти-туберкулезное действие производных пурина были замечены еще в работе [108], но интенсивное изучение микобактериальных свойств данной группы соединений началось в 2000 г. Оно характеризуется значительным числом публикаций, новыми подходами к конструированию молекул и синтезом высокоэффективных против-туберкулезных средств.

Исследование [109] подтвердило активность 2-метиладенозина **61** в экспериментах *in vitro* против *M. tuberculosis* и продемонстрировало внутриклеточную эффективность внутри макрофагов. МИК и МБК 2-метил-аденозина определены, соответственно, как 3,1 и >100 мкг/мл для штамма *M. tuberculosis* H37Rv; для штамма *M. tuberculosis* H37Ra МИК и МБК, соответственно, 8 и >64 мкг/мл. Для этамбутола (позитивный контроль) МИК 2-4 мкг/мл. Также выяснено действие 2-метиладенозина **61** против штаммов *M. tuberculosis Erdman* ATCC 35801 (МИК < 1,56 мкг/мл), изониазид-резистентного ATCC 35822 (3,13 мкг/мл), рифампицин-устойчивого ATCC 35838 (< 1,56 мкг/мл), этамбутол-устойчивого ATCC 35837 (< 1,56 мкг/мл), канамицин-устойчивого ATCC 35827 (< 1,56 мкг/мл) и ципрофлоксацин-устойчивого (6,25 мкг/мл).

Предполагается, что ингибиторные эффекты 2-метиладенозина связаны с синтезом белков и ДНК, но не с синтезом РНК [109] (схема 18).

Недавние исследования подтвердили энергичное антимикобактериальное действие 2-метиладенозина **61** и позволили уточнить механизм его ингибирования [110].

Реакцией 6-тиоксопурина с сульфенилхлоридами и сульфенилхлоридами получена серия 9-сульфонил(сульфенил)-6-тиоксопуринов **62, 63** [111].

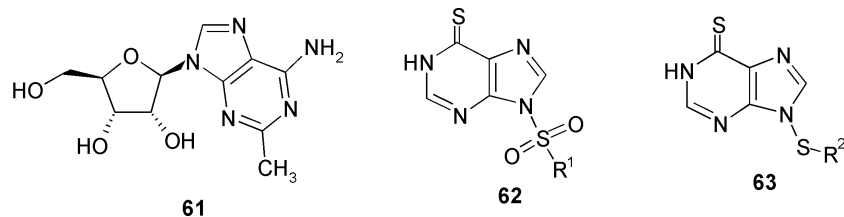


Схема 18



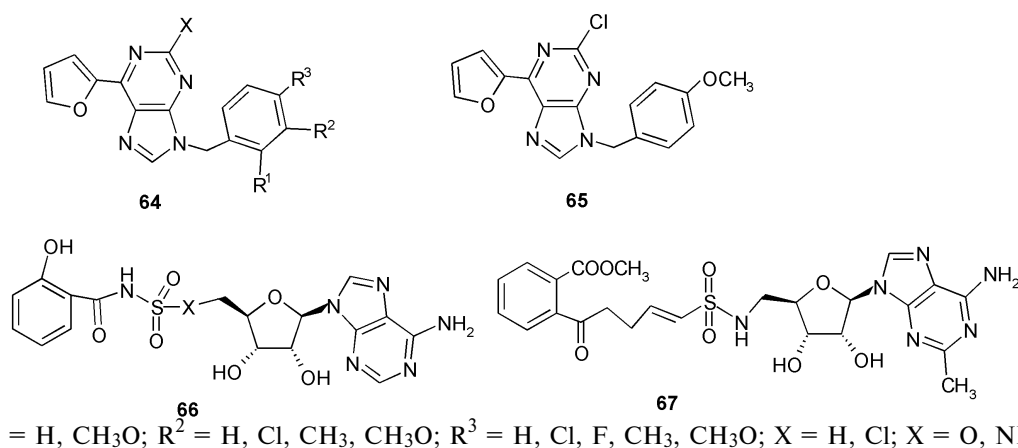


Схема 19

Эти соединения являются представителями нового класса перспективных противотуберкулезных средств, у которых МИК (для штаммов *M. tuberculosis* H37Rv и *M. avium*) находится на уровне 0,39–3,39 мкг/мл (рифампицин в тех же условиях 0,125 мкг/мл). Данные соединения эффективно ингибируют рост и некоторых резистентных штаммов *M. tuberculosis*. Указанные структуры представляют интерес для получения более энергичных антимикобактериальных препаратов.

9-Арил-, 9-арилсульфонил- и 9-бензил-6-(2'-фурил)пурины синтезированы *N*-алкилированием или *N*-ариллированием пуринов, за которым следовало введение фурильного заместителя по Стилли в положение 6 [112–115]. 9-Арил- и 9-сульфонилпурины показали слабую активность, но 9-бензилпурины **64**, содержащие электронодонорные заместители в фенильном кольце, проявили высокое действие против *M. tuberculosis* H37Rv (МИК 0,39–6,25 мкг/мл, МИК рифампицина 0,25 мкг/мл).

Для данной группы соединений анализировалась связь структура-активность. Установлено, что наличие хлора в положении 2 пуринового ядра усиливает антимикобактериальные свойства. Наибольшая антимикобактериальная активность против *M. tuberculosis* и низкая токсичность для млекопитающих ( $\text{IC}_{50}$  на клетках VERO > 10 мкг/мл) найдена для 2-хлор-6-(2'-фурил)-9-(4''-метоксифенилметил)-9H-пурина **65** (схема 19).

В работах [116–118] сообщалось о конструировании, синтезе, биологической оценке и вероятном механизме действия пуринсодержащего антибиотика общей формулы **66**. Данные соединения существенно замедляют рост *M. tuberculosis* H37Rv и *Y. pestis*: для структуры **66** ( $X = \text{NH}$ )  $\text{MIC}_{99} = 0,19$  мкмоль/л, для **66** ( $X = \text{O}$ )  $\text{MIC}_{99} = 0,29$  мкмоль/мл,

для изониазида — 0,18 мкмоль/мл. Установлено, что механизм действия сводится к разрушению сидерофора биосинтеза.

Биосинтез менахинона (MenE) — важное звено в цепи переноса электрона многих патогенов, включая *M. tuberculosis*. В исследовании [119] приведен синтез ингибитора MenE, ацил-CoA синтетазы, которая катализирует аденилирование и тиоэстерификацию *o*-сукцинилбензойной кислоты (OSB), препятствуя тем самым биосинтезу менахинона. Наибольшую активность продемонстрировало соединение **67**, ингибирующее образование MenE с показателем  $\text{IC}_{50}$  5,7 мкмоль/мл.

Оценка противотуберкулезного действия фторированных деазааденозинов (2-фтор-3-деазааденозина, 3-фтор-3-деазааденозина и 2,3-дифтор-3-деазааденозина) против *M. tuberculosis* H37Ra проведена в работе [120]. Для *M. tuberculosis* H37Ra МИК для 2-фтор-3-деазааденозина **68** и этамбутола одинаковы: 1–10 мкг/мл (схема 20).

Обнаружено, что 9-замещенные 6-алкил(арил)тиопурины **69** при концентрации 0,78–5,25 мкг/мл хорошо ингибируют рост *M. Tuberculosis* H37Rv [121]. Наиболее перспективны 9-(этилкарбоксиметил)-6-(децилтио)-9H-пурин и 9-(этилкарбоксиметил)-6-(додецилтио)-9H-пурин **70**, показавшие, соответственно, МИК 1,56 и 0,78 мкг/мл для *M. tuberculosis* H37Rv (ингибирование 100 и 98%), стандарт — этамбутол (2–4 мкг/мл). Они проявили также умеренную токсичность на клетках линии Vero ( $\text{IC}_{50} > 10$  и  $> 62,5$  мкг/мл).

#### 3.4. Иные конденсированные полиядерные структуры, содержащие имидазольный или бензимидазольный циклы

Сообщалось о первичных *in vitro* антимикобактериальных испытаниях различных конденсированных

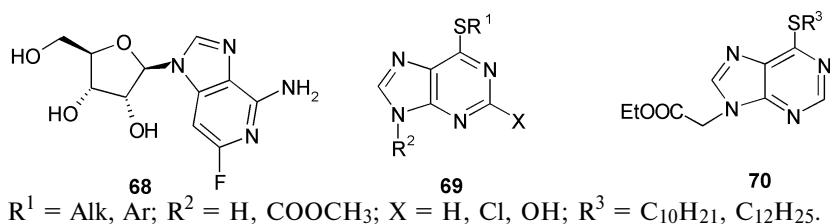


Схема 20

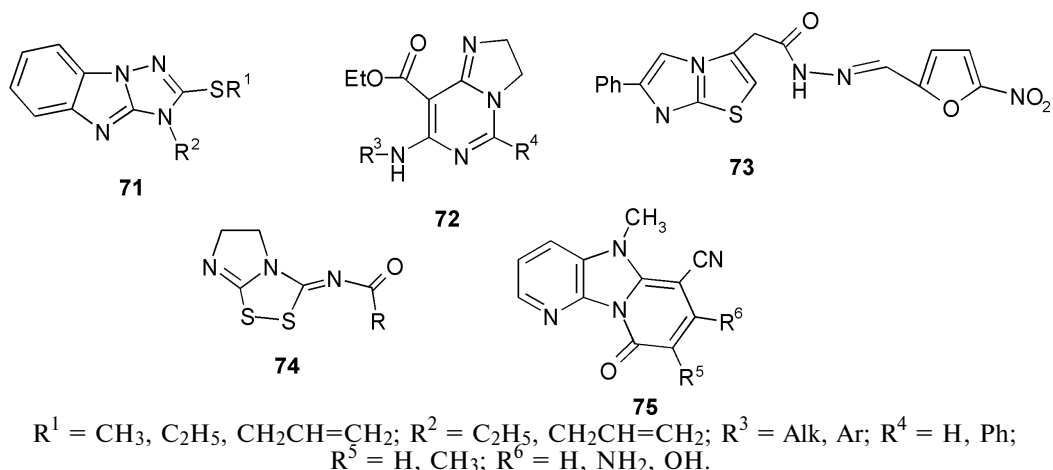


Схема 21

гетеросоединений — производных 1,2,4-триазоло [2,3-*a*]бензимидазола **71** [122], имидазо [1,2-*c*]пиримидина **72** [123], гидразидов 6-фенилимидазо [2,1-*b*]тиазол-3-уксусной кислоты **73** [124], 3-ароил-имино-5,6-дигидро-3*H*-имидазо[2,1-*c*][1,2,4] дитиазолов **74** [63], дипиридо[1,2-*a*:3',2'-*d*]имидазола **75** [90]. Данные соединения проявили умеренную и слабую антитуберкулезную активность (для *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv МИК в пределах 2-62 мкг/мл), поэтому дальнейшей функционализации не подвергались (схема 21).

### Выводы

За прошедшие два десятилетия были синтезированы и проверены на противотуберкулезное действие тысячи производных имидазола и бензимидазола. Если в 1970-80 гг. поиск проводился бессистемно, то в 1990-2010 гг. благодаря выяснению определенных соотношений структура-активность, применению правил Липинского, компьютерного моделирования связывания лекарственных молекул с биологическим объектом-ми-

шенью был достигнут существенный прогресс, который можно оценить по значительному уменьшению МИК тестируемых сегодня соединений. Для наиболее активных структур она сопоставима или превышает МИК изониазида, рифампицина и других лекарственных средств. Высокую активность проявляют разные молекулы: замещенные имидазолы и бензимидазолы, производные пурина и нитроимидазо[2,1-*b*][1,3]оксазолы(оксазины). Действие столь непохожих соединений объясняется различными механизмами блокирования жизнедеятельности *M. tuberculosis*. Следовательно, высокопродуктивный органический синтез и применение новых технологий для поиска и скрининга позволят в ближайшем будущем получить более эффективные противотуберкулезные средства, которые могут быть освоены производством. Но нельзя забывать о том, что туберкулез является социальной болезнью, и для результативной борьбы с ним должны предприниматься усилия не только в области химии и медицины.

### Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Ч. 1. — М.: Медицина, 1998. — 624 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Ч. 2. — М.: Медицина, 1998. — 574 с.
3. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // *Adv. Drug Delivery Rev.* — 1997. — Vol. 23. — P. 3-25.
4. Song X.H., Ding L.W., Wen H. // *Postgrad. Med. J.* — 2007. — Vol. 83. — P. 536-542.
5. Stojkovic M., Zwahlen M., Teggi A. et al. // *PLoS. Negl. Trop. Dis.* — 2009. — Vol. 3 (9). — e524.
6. Canete R., Escobedo A.A., Almirall P. et al. // *Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2009. — Vol. 103 (5). — P. 437-442.
7. Finsterer J., Auer H. // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo.* — 2007. — Vol. 49(5). — P. 279-287.
8. Samson-Himmelstjerna G. // *Vet. Parasitol.* — 2006. — Vol. 136 (2). — P. 99-107.
9. Bethony J., Brooker S., Albonico M. et al. // *Lancet.* — 2006. — Vol. 367 (9521). — P. 1521-1532.
10. Nasser M.S., Abrishami A., Malekzadeh R. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Vol. 19(2). — CD003623.
11. Rey P., Debonne J.M. // *Med. Trop. (Mars).* — 2006. — Vol. 66 (4). — P. 324-228.
12. Gilleard J.S. // *Int. J. Parasitol.* — 2006. — Vol. 36 (12). — P. 1227-1239.
13. Shaw J.M., Bornman P.C., Krige J.E. // *S. Afr. J. Surg.* — 2006. — Vol. 44 (2). — P. 70-77.
14. Hotez P.J., Bethony J., Bottazzi M.E. et al. // *Trends Parasitol.* — 2006. — Vol. 22 (7). — P. 327-331.
15. Keiser J., Engels D., Boscher G., Utzinger J. // *Expert. Opin. Investig. Drugs.* — 2005. — Vol. 14 (12). — P. 1513-1526.
16. Gottstein B. // *Ther. Umsch.* — 2005. — Vol. 62 (10). — P. 685-22.
17. Meier A., Hertzberg H. // *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* — 2005. — Vol. 147 (9). — P. 381-388.
18. Razonable R.R. // *World. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14 (31). — P. 4849-4860.
19. Trofe J., Pote L., Wade E. et al. // *Ann. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 42 (10). — P. 1447-1457.
20. De Clercq E., Naesens L. // *J. Clin. Virol.* — 2006. — Vol. 37. — Suppl. 1. — S. 82-86.

21. Beaulieu P.L. // *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* — 2006. — Vol. 9 (5). — P. 618-626.
22. Shin J.M., Sachs G. // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2008. — Vol. 10 (6). — P. 528-534.
23. Savarino V., Mario F., Scarpignato C. // *Pharmacol. Res.* — 2009. — Vol. 59 (3). — P. 135-153.
24. Sachs G., Shin J.M., Howden C.W. // *Aliment. Pharm. Ther.* — 2006. — Vol. 23, Suppl 2. — P. 2-8.
25. Sharara A.I. // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* — 2005. — Vol. 3 (6). — P. 863-870.
26. Bhattacharya S., Chaudhuri P. // *Curr. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 15 (18). — P. 1762-1777.
27. Wilson W.D., Nguyen B., Tanious F.A. et al. // *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents.* — 2005. — Vol. 5 (4). — P. 389-408.
28. Evskova V.Y., Andreyeva I.D., Kazmirchuk V.V., Maslyanchuk O.A // *Annals of Mechnikov Institute.* — 2010. — №1. — P. 5-9.
29. Kamal A., Reddy K.L., Devaiah V. et al. // *Mini Rev. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 6 (1). — P. 71-89.
30. Danaher M., Ruyck H., Crooks S.R. et al. // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci* — 2007. — Vol. 845 (1). — P. 1-37.
31. Luca L.D. // *Curr. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 13 (1). — P. 1-23.
32. Gribble G.W., Joule J.A. *Progress in the Heterocyclic Chemistry.* — Oxford: Elsevier Sci. Ltd, 2009. — P. 196.
33. Спачов А.А., Нещуца И.И., Бузаева Л.И., Анисимова В.А. // *Хим.-фарм. журн.* — 1999. — №5. — С. 6-17.
34. Janin Y.L. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15. — P. 2479-2513.
35. Agrawal Y.K., Bhatt H.G., Raval H.G. et al. // *J. Sci. Ind. Res.* — 2007. — Vol. 66. — P. 191-208.
36. Ballell L., Field R.A., Duncan K., Young R.J. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49 (6). — P. 2153-2163.
37. Jain S.K., Lamichhane G., Nimmagadda S., Bishai W.R. // *Microbe.* — 2008. — Vol. 3 (6). — P. 285-292.
38. Onyebujoh P., Zumla A., Ribeiro I. et al. // *Bull. World. Health. Org.* — 2005. — Vol. 83. — P. 857-865.
39. Tripathi R.P., Tewari N., Tiwari V.K. // *Med. Res. Rew.* — 2005. — Vol. 25. — P. 131-206.
40. O'Brien R.J., Spigelman M. // *Clin. Chest. Med.* — 2005. — Vol. 26. — P. 327-340.
41. Speck-Planche A., Tullius Scotti M., Paulo-Emerenciano V. // *Cur. Pharm. Design.* — 2010. — Vol. 16(24). — P. 2656-2665.
42. Somoskovi A., Parsons L.M., Salfinger M. // *Respiratory Res.* — 2001. — Vol. 2(3). — P. 164-168.
43. Stover C.K., Warren P., VanDevanter D.R. et al. // *Nature.* — 2000. — Vol. 405. — P. 962-966.
44. Gupta P., Hameed Sh., Jain R. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39 (9). — P. 805-814.
45. Pandey J., Tiwari V.K., Verma S.S. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44 (8). — P. 3350-3355.
46. Menozzi G., Merello L., Fossa P. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 12. — P. 5465-5483.
47. Miranda P.O., Gundersen L.L. // *Arch. Pharm.* — 2010. — Vol. 343 (1). — P. 40-47.
48. Walczak K., Gondela A., Suwinski J. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 39 (10). — P. 849-853.
49. Zampieri D., Mamolo M.G., Laurini E. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 16 (8). — P. 4516-4522.
50. Foks H., Janowiec M., Pilarski B. // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* — 1978. — Vol. 30 (1). — P. 105-111.
51. Zampieri D., Mamolo M.G., Vio L. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2007. — Vol. 15(23). — P. 7444-7458.
52. Banfi E., Scialino G., Zampieri D. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2006. — Vol. 58 (1). — P. 76-84.
53. Ahmad Z., Sharma S., Khuller G.K. // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2005. — Vol. 251 (1). — P. 19-22.
54. Ahmad Z., Sharma S., Khuller G.K. et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2006. — Vol. 28 (6). — P. 543-544.
55. Ahmad Z., Sharma S., Khuller G.K. // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2006. — Vol. 261 (2). — P. 181-186.
56. Milano A., Pasca M.R., Provedi R. et al. // *Tuberculosis (Edinb).* — 2009. — Vol. 89 (1). — P. 84-90.
57. Burguiere A., Hitchen P.G., Dover L.G. et al. // *Microbiol.* — 2005. — Vol. 151 (Pt. 6). — P. 2087-2095.
58. Jackson C.J., Lamb D.C., Kelly D.E., Kelly S.L. // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2000. — Vol. 192 (2). — P. 159-162.
59. Szymanska E., Kiec-Kononowicz K., Bialecka A., Kasproicz A. // *Farmaco.* — 2002. — Vol. 57 (1). — P. 39-44.
60. Szymanska E., Kiec-Kononowicz K. // *Farmaco.* — 2002. — Vol. 57 (5). — P. 355-362.
61. Kiec-Kononowicz K., Szymanska E. // *Farmaco.* — 2002. — Vol. 57 (11). — P. 909-916.
62. Zaidi S.M., Satsangi R.K., Nasir P.K. et al. // *Pharmazie.* — 1980. — Vol. 35 (12). — P. 755-756.
63. Saczewski F. // *Acta. Pol. Pharm.* — 1993. — Vol. 50 (4-5). — P. 341-344.
64. Sawlewicz J., Wisterowicz K., Janowiec M. // *Acta. Pol. Pharm.* — 1978. — Vol. 35 (4). — P. 403-411.
65. Piddock L.J. // *Curr. Opin. Microbiol.* — 1998. — Vol. 1 (5). — P. 502-508.
66. Sawlewicz J., Milczarska B., Manowska W. // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* — 1975. — Vol. 27 (2). — P. 187-201.
67. Milczarska B., Wrzesniowska K., Janowiec M. // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* — 1981. — Vol. 33 (2). — P. 217-221.
68. Bistocchi A.G., Meo G., Pedini M. et al. // *Farmaco. Sci.* — 1986. — Vol. 41 (12). — P. 970-983.
69. Gumus F., Altuntas T.G., Ozden T. // *J. Pharm. Belg.* — 1989. — Vol. 44 (6). — P. 398-402.
70. Reddy V.B., Bhat R.K.S., Shenoy G.G. // *Asian J. Res. Chem.* — 2009. — Vol. 2 (2). — P. 162-167.
71. Gasparova R., Lacova M., el-Shaer H.M., Odlerova Z. // *Farmaco.* — 1997. — Vol. 52 (4). — P. 251-253.
72. Kagthara P., Shah R., Doshi R., Parekh H. // *Heterocyclic Comms.* — 1998. — Vol. 4(6). — P. 561-566.
73. Shingalapur R.V., Hosamani K.M., Keri R.S. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44 (10). — P. 4244-4248.
74. Foks H., Pancechowska-Ksepko D., Kuzmierkiewicz W. et al. // *XFC.* — 2006. — №5. — С. 697-700.
75. Kuzmierkiewicz W., Sczewski F., Foks H. et al. // *Arch. Pharm.* — 2006. — Vol. 319 (9). — P. 830-834.
76. Ojima I., Lee S. *Benzimidazoles and pharmaceutical compositions thereof.* — Pat. WO 2008/130669 (30.10.2008).
77. Klimesova V., Koci J., Waisser K., Kaustova J. // *Farmaco.* — 2002. — Vol. 57 (4). — P. 259-265.
78. Waisser K. // *Folia. Pharm. Univ. Carol.* — 1995. — Vol. 19. — P. 79-82.
79. Kazmierczuk Z., Andrzejewska M., Kaustova J., Klimesova V. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 40 (2). — P. 203-208.
80. Klimesova V., Koci J., Pour M. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 37 (5). — P. 409-418.

81. Huang Q., Wang L., Han S. // *Chemosphere*. — 1995. — Vol. 30. — P. 915-923.
82. Assmann N., Emmrich M., Kampf G. // *Mutat. Res.* — 1997. — Vol. 395. — P. 139-144.
83. Podust L.M., Ouellet H., Kries J., Montellano P.R. // *J. Biol. Chem.* — 2009. — Vol. 284. — P. 25211-25219.
84. Mani N., Gross C.H., Parsons J.D., Grossman T.H. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50. — P. 1228-1237.
85. Aridoss G., Amirthaganesan S., Kumar N.A. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18(24). — P. 6542-6548.
86. Gill C., Jadhav G., Shaikh M. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18(23). — P. 6244-6247.
87. Sivendran S., Jones V., Sun D. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 18. — P. 896-908.
88. Bukowski L., Janowiec M., Zwolska-Kwiek Z., Andrzejczyk Z. // *Pharmazie*. — 1999. — Vol. 54(9). — P. 651-654.
89. Bukowski L., Janowiec M. // *Pharmazie*. — 1996. — Vol. 51. — P. 27-30.
90. Bukowski L., Janowiec M. // *Pharmazie*. — 1990. — Vol. 45. — P. 904-907.
91. Bukowski L., Kaliszan R. // *Arch. Pharm.* — 1991. — Vol. 324(9). — P. 537-42.
92. Bukowski L., Janowiec M. // *Pharmazie*. — 1989. — Vol. 44(4). — P. 267-269.
93. Bukowski L. // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* — 1986. — Vol. 38(1). — P. 91-98.
94. Bukowski L. // *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* — 1980. — Vol. 32(5). — P. 767-72.
95. Nagarajan K., Shankar R.G., Rajappa S. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1989. — Vol. 24. — P. 631-633.
96. Ashtekar D.R., Costa-Perira R., Nagrajan K. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37(2). — P. 183-186.
97. Walsh J.S., Wang R., Bagan E. et al. // *J. Med. Chem.* — 1987. — Vol. 30. — P. 150-156.
98. Baker W.R., Mitscher L.A., Arain M.A., Shaver R. // *Ann. Rep. Med. Chem.* — 1996. — Vol. 31. — P. 161-170.
99. Sasaki H., Haraguchi Y., Itotani M. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 7854-7860.
100. Okada M., Kobayashi K. // *Kekkaku*. — 2007. — Vol. 82(10). — P. 783-799.
101. Saliu O.Y., Crismale C., Schwander S.K., Wallis R.S. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2007. — Vol. 60(5). — P. 994-998.
102. Baker W.R., Shaopei C., Keeler E.L. Nitro[2,1-b]imidazopyran compounds and antibacterial uses thereof / U.S. Pat. 6,087,358 (11.07.2000).
103. Lenaerts A.J., Gruppo V., Marietta K.S. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49(6). — P. 2294-2301.
104. Barry C.E., Boshoff H.I., Dowd C.S. // *Curr. Pharm. Des.* — 2004. — Vol. 10(26). — P. 3239-3262.
105. Dogra M., Palmer B.D., Bashiri G. et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. Oct 18. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2010.01040.x.
106. Klinkenberg L.G., Sutherland L.A., Bishai W.R., Karakousis P.C. // *J. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 198(2). — P. 275-283.
107. Kim S.Y., Shin S.J., Song C.H. et al. // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2008. — Vol. 282(2). — P. 282-289.
108. Suhadolnik R.J. *Nucleoside Antibiotics*. John Wiley & Sons Inc., NY, USA, 1970.
109. Barrow E.W., Westbrook L., Bansal N. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 52(5). — P. 801-808.
110. Long M.C., Parker W.B. // *Curr. Pharm. Des.* — 2007. — Vol. 13(6). — P. 599-608.
111. Scozzafava A., Mastrolenzo A. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2001. — Vol. 11(13). — P. 1675-1678.
112. Bakkestuen A.K., Gundersen L.L., Langli G. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2000. — Vol. 10. — P. 1207-1210.
113. Gundersen L.L., Nissen-Meyer J., Spilsberg B. // *J. Med. Chem.* — 2002. — Vol. 45. — P. 1383-1386.
114. Bakkestuen A.K., Gundersen L.L., Utenova B.T. // *J. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 48. — P. 2710-2723.
115. Braendvang M., Gundersen L.L. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — Vol. 13. — P. 6360-6373.
116. Ferreras J.A., Ryu J.S., Di Lello F. et al. // *Nat. Chem. Biol.* — 2005. — Vol. 1. — P. 29-32.
117. Somu R.V., Boshoff H., Qiao C. et al. // *J. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 31-34.
118. Stirrett K.L., Ferreras J.A., Jayaprakash V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18(8). — P. 2662-2668.
119. Lu X., Zhang H., Tongeb P.J., Tan D.S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18(22). — P. 5963-5966.
120. Long M.C., Allan P.W., Luo M.Z. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2007. — Vol. 59. — P. 118-121.
121. Pathak A.K., Pathak V., Seitz L.E. et al. // *J. Med. Chem.* — 2004. — Vol. 47. — P. 273-276.
122. Bahaa G.M., Mostafa A.H., Abdel-Alim A.A., Mohammed H. // *Arch. Pharm. Res.* — 2006. — Vol. 29(1). — P. 26-33.
123. Chhabria M.T., Jani M.H. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44(10). — P. 3837-3844.
124. Ulusoy N., Capan G., Otuk G., Kiraz M. // *Bull. Chim. Farm.* — 2000. — Vol. 139(4). — P. 167-172.

Надійшла до редакції 20.01.2010 р.