

А. В. Храпова¹, Л. В. Сароянц¹, М. Ю. Юшин¹, А. С. Зухайраева^{2,3,*},
А. В. Великородов^{2,3}

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹ Научно-исследовательский институт по изучению лепры Минздрава России, Россия, 414057, Астрахань, пр. Н. Островского, 3.

² Астраханский государственный университет, Россия, 414056, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1.

³ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

* e-mail: duet.da@list.ru

Рост резистентности к антимикобактериальным препаратам диктует необходимость в разработке новых лекарственных средств с высокой терапевтической эффективностью и низкой токсичностью. В обзоре анализируются и обобщаются литературные данные за последние десять лет по синтезу и исследованию антимикобактериальных средств с использованием как эмпирического подхода, так и молекулярного докинга. Наибольший интерес у исследователей вызывают пиримидины, амиды, кумарины, халконы, фураны, азометины, салилцианилиды, оксазолидины, нитроимидазолы, бензотиазиноны, диарилхинолины, азиндолы, имидазопиридины, бензимидазолы и риминофеназины, некоторые из которых проходят различные стадии клинических испытаний. Особое внимание при создании антимикобактериальных средств уделяется выявлению мишеней новых соединений и изучению механизмов их действия.

Ключевые слова: противотуберкулезная активность; противолепрозная активность; мишени; молекулярный докинг; минимальная ингибирующая концентрация; липофильность.

Среди микобактериальных заболеваний основную опасность для человека представляют туберкулез и лепра, лечение которых связано с длительными курсами антибактериальной терапии. Палеонтологические находки с признаками данных патологий имеют обширную географию и датируются различными периодами — начиная от бронзового и железного веков до Нового времени, демонстрируя наглядный пример совместной эволюции патогена и хозяина [1]. Вследствие особенности генома и резистентности микобактерий к большинству антимикробных средств микобактериальные инфекции продолжают оставаться угрозой глобального уровня [1–3]. В связи с этим актуальность исследований, направленных на поиск соединений с антимикобактериальной активностью с целью создания на их основе фармакологических препаратов, не вызывает сомнения [4–6]. Основой для их создания, в частности, могут служить вещества с известной биологической активностью [7, 8].

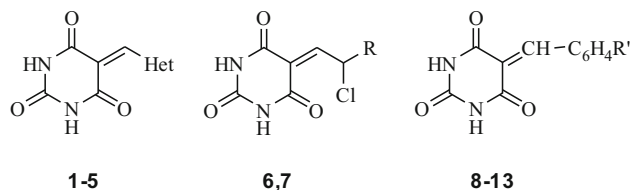
Гетероциклические соединения в целом и пиримидины в особенности являются природными веществами, обладающими значительным потенциалом биологической активности [9, 10].

Пиримидины

К настоящему моменту пиримидины занимают лидирующую позицию среди азотсодержащих гетероциклических соединений, проявляющих широкий спектр противовирусного, антибактериального и антимикобактериального действия [11–13], и проводится интенсивная работа по изысканию новых путей их синтеза [14–19]. По мнению Вербицкого с соавт. [20],

действие моно- и дизамещенных пиримидинов в отношении штаммов микобактерий *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium terrae* обусловлено наличием значительного количества стирил- и (гет)арилзамещенных по атомам C(4)-C(5) пиримидинов.

В исследованиях, проводившихся в “НИИ по изучению лепры” Минздрава России, была изучена антимикобактериальная активность и острая токсичность синтезированных 5-(гетарилметиленден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов (**1-5**) и 5-(2-хлорпропилиден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов (**6, 7**) [21], а также 5-(арилметиленден)-2,4,6-пиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-трионов (**8-13**) [22] в отношении *Mycobacterium lufu*.



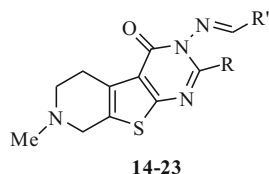
Het: 1-бензофуран-2-ил (**1**), 1,3-бензотиазол-2-ил (**2**), 2,1,3-бензооксадиазол-5-ил (**3**), 1,3-диметил-5-морфолинопириразол-4-ил (**4**), 5-ацетоксиметилфуран-2-ил (**5**);

R: ацетил (**6**), 2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)пиримидинтрион-5-этилиден-5-ил (**7**); R': H (**8**), 4-OMe (**9**), 4-NMe2 (**10**), 4-Cl (**11**), 3-NO₂ (**12**), 4-OH (**13**)

Поскольку возбудитель лепры не культивируется на искусственных питательных средах, для первичного отбора соединений с потенциальной противолепрозной активностью *in vitro* ВОЗ рекомендует использовать *M. lufu*, обладающую чувствительностью, сопос-

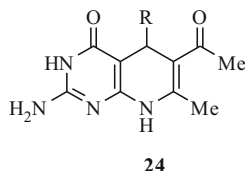
тавимой с таковой у *Mycobacterium leprae* к основному противолепрозному препарату — дапсону [23]. Показано, что эти соединения обладают низкой токсичностью и антимикобактериальной активностью с разной степенью выраженности при сравнении с дапсоном.

Установлено, что 7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-трионы (**14** – **23**) обладают потенциальными антимикробными и антимикобактериальными свойствами как в отношении *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, так и *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv [24].



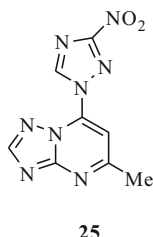
R = H, R' = 4-ClC₆H₄ (**14**); R = H, R' = 4-FC₆H₄ (**15**); R = H, R' = 4-CNC₆H₄ (**16**); R = H, R' = 2,6-Cl₂C₆H₃ (**17**); R = Me, R' = 4-ClC₆H₄ (**18**); R = Me, R' = 4-FC₆H₄ (**19**); R = Me, R' = 4-CNC₆H₄ (**20**); R = Me, R' = 4-OMeC₆H₄ (**21**); R = Me, R' = тиюфен-2-ил (**22**); R = Me, R' = 2,6-Cl₂C₆H₃ (**23**)

Другими авторами установлено, что производные 5-замещенного 6-ацетил-2-амино-7-метил-5,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4(3*H*)-триона (**24**) ингибируют рост штамма *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, но не проявляют активность против *Mycobacterium aurum*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, что указывает на специфичность действия в отношении медленно растущих микобактерий [25].



R = Ph, 2-ClC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeSC₆H₄, 4-OMeC₆H₄, 3,4-(OMe)₂C₆H₃, 3,4,5-(OMe)₃C₆H₂, 4-ONHC₆H₄, 3-OMeC₆H₄, 3-ONHC₆H₄, 3,5-(OMe)₂-4-ONHC₆H₂, 2-SHC₆H₄, (1,3-бензодиоксол)-5-ил

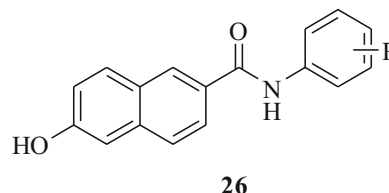
Осуществлен синтез 5-метил-7-(3-нитро-[1,2,4]-триазол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидина (**25**), обладающего противотуберкулезной активностью в отношении штамма *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью [26].



Амиды

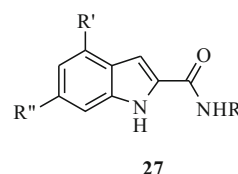
При изучении соединений на основе карбоксамидов также было показано антимикобактериальное действие, обусловленное способностью амидной группы,

связанной с гидрофобным остатком, ингибировать ферментные системы бактерий. Так, проведенные эксперименты *in vitro* с *N*-(алкоксифенил)-2-гидрокси-нафталин-1-карбоксамидом (**26**) показали эффективность тестируемых соединений в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Ra, *Mycobacterium kansasii* и *Mycobacterium smegmatis* [27, 28], а производные 6-гидрокси-нафталин-2-карбоксанилидов — в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Ra и *Mycobacterium avium*, превышающую действие основных противотуберкулезных препаратов: изониазида в 2 раза и рифампицина в 4,5 раза [29].



R = H, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-F, 3-F, 4-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 3-Br, 4-Br, 2-CF₃, 3-CF₃, 4-CF₃, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂

При исследовании индол-2-карбоксамидов (**27**, **28**) была установлена эффективность в отношении целого ряда микобактериальных штаммов: *M. abscessus*, *M. massiliense*, *M. bolletii*, *M. chelonae*, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. xenopi* and, *M. smegmatis* [30]. Авторами выявлено, что минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для каждого тестируемого штамма различна и напрямую зависит от особенностей структуры соединений, так, например, с увеличением количества метиленовых групп и размера алифатических колец повышается антимикобактериальная активность.

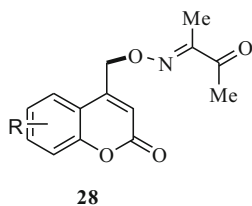


R' = R'' = H, R' = R'' = Me, R = адамантан-1-ил, 1-этил-адамантан-3-ил, 1-этиладамантан-2-ил, циклооктан-1-ил, циклогептан-1-ил, циклогексан-1-ил, циклопентан-1-ил, *транс*-4-метилциклогексан-1-ил, *цис*-4-метилциклогексан-1-ил, *n*-гептан-1-ил, *n*-октан-1-ил, (1*S*,2*S*,5*S*)-2,6,6-триметилбисцикло[3.1.1]гептан-3-ил, 3-ClC₆H₄

Кумарины

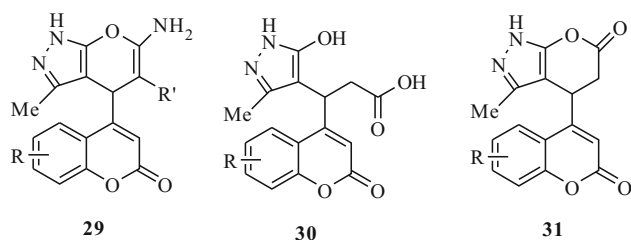
Кумарины — обширный класс природных гетероциклических соединений, в большом количестве содержащихся в различных частях растений и обладающих противовоспалительными, противоопухолевыми, антимикробными и противотуберкулезными свойствами [31 – 37].

Биохимический потенциал и широкое фармакологическое применение кумаринов делают их удобными объектами для синтеза [38 – 42]. Так, наличие в структуре 2-фенил-2*H*-хромена бензольного кольца в синтезированных производных кумарина **28** показало ярко выраженный антимикобактериальный эффект в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv [43, 44].



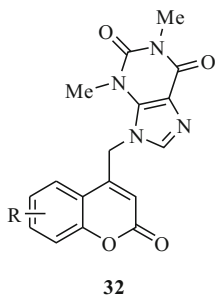
R = 5-Me, 5-Cl, 5-OMe, 7,8-Me₂, 7-Cl, 7-Me, 5,7-Me₂, 6-Br, 5,6-бензо, 7,8-бензо

Также была предпринята попытка получения новых аналогов эфира оксима кумарина с высокой биологической активностью за счет добавления карбонильных групп и атомов азота при молекулярном дизайне синтезируемых изомеров. Серия экспериментов позволила установить выраженное антимикобактериальное действие метилзамещенных аналогов кумарина на штамм *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, при этом самые высокие показатели противотуберкулезной активности характерны для диметилзамещенных кумаринов (МИК = 0,04 и 0,09 мкг/мл), сопоставимые с изониазидом (МИК = 0,02 мкг/мл) [43]. Получены данные об антимикробной активности других производных кумарина: пирано[3,2-с]хроменов (**29** – **31**) в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia faecalis* и *Bacillus cereus*) и граммотрицательных (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Pseudomonas intermedia*) бактериальных штаммов. Наилучшие результаты отмечены при действии тестируемых соединений на *Escherichia faecalis* и *Escherichia coli* [44].



29, 30: R = 6-Me, 6-OMe, 6-Cl, 7-Me, 7,8-бензо; R' = CN, CO₂Et
31: R = 6-Me, 6-OMe, 6-Cl, 7-Me, 7,8-бензо

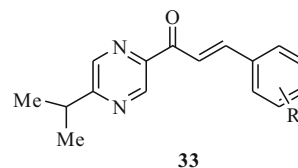
Синтезированы производные кумарин-теофиллинового ряда (**32**) и выявлена их активность в отношении как *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, так и граммотрицательных, грамположительных бактерий и дрожжевых грибов [45, 46]. Авторы установили, что тестируемые соединения угнетают рост в 96 % микобактериальных клеток при 100 % подавлении роста препарата сравнения изониазида.



R = 6-Me, 7-Me, 5,6-бензо, 7,8-бензо, 5,7-Me₂, 6-OMe, 6-Cl, 6-Br, 6-*t*-Bu

Халконы

Другими потенциальными объектами для разработки новых антимикобактериальных препаратов являются халконы — соединения флавоноидового ряда с незамкнутым пирановым кольцом, демонстрирующие высокий уровень биологической активности [47, 48]. Природные халконы: изоликвиритигенин, флавокааин и ксантогумол, присутствующие в семействах Fabaceae, Piperaceae, Cannabaceae и Moraceae обладают противоопухолевыми и химиопрофилактическими свойствами [49, 50]. Выявлена антимикобактериальная и противогрибковая активность нитрозамещенных халконов **33** в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv и *Trichophyton mentagrophytes*, которая сравнима с действием изониазида, рифампицина и флуконазола [51].

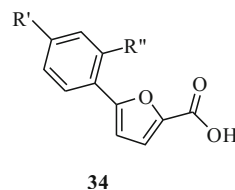


R = 2-OH, 3-OH, 3-OMe, 4-OH, 2-OMe, 4-OMe, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-Cl

Испанскими авторами установлено, что синтезированные ими замещенные халконы с пиримидиновыми кольцами обладают активным противотуберкулезным действием против нескольких микобактериальных штаммов: *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, *Mycobacterium bovis* и высоко вирулентного клинического изолята *Mycobacterium tuberculosis*. Антимикобактериальная активность тестируемых соединений характеризовалась различной степенью выраженности при сравнении с эталонным противотуберкулезным препаратом рифампицином [52].

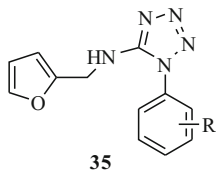
Фураны

Потенциальным источником компонентов для создания новых антимикобактериальных препаратов могут стать фураны природного и синтетического происхождения [53, 54]. Установлено, что синтезированные 5-арилфуран-2-карбоновые кислоты **34** способны подавлять биосинтез туберкулезных микобактерий [55].



R' = CF₃, NO₂, R'' = Cl, F, Br, OH, Me, NH₂, CN, CF₃

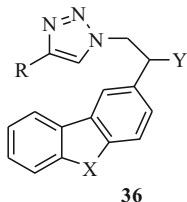
По мнению авторов работы [56], перспективными противотуберкулезными агентами могут служить N-(фуран-2-илметил)-1H-тетразол-5-амины (**35**), обладающие противоопухолевым действием, при отсутствии токсичного эффекта тестируемых соединений на здоровые клетки организма.



35

R = 4-F, 5-Cl, 2-Me, 4-I, 3-Cl, 3,4-Cl₂, 2-F, 3-Br, 4-Cl, 3-F, 4-Br, 2-Cl, 2-Br

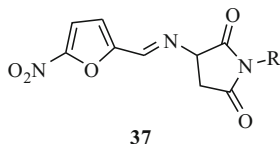
По результатам исследований [57], 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазольные производные 9-этил-9*H*-карбазола и дибензо[*b,d*]фурана **36** проявляют антимикобактериальные свойства в отношении *Mycobacterium smegmatis* и обладают иммуномодуляторной активностью.



36

X = NEt, O; Y = Me, Ph

Микробиологический скрининг серии аналогов нитрофуранов **37** позволил определить высокую антимикобактериальную активность в отношении лабораторного штамма *Mycobacterium tuberculosis*, сопоставимую с контрольным препаратом изониазидом [58].



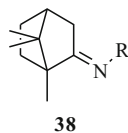
37

R = Me, Et, Pr, Bu, *n*-C₅H₁₁, *n*-C₆H₁₃, *n*-C₈H₁₇, *n*-C₉H₁₉, *n*-C₁₀H₂₁, *n*-C₁₁H₂₃, *n*-C₁₂H₂₅, 4-NO₂C₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-MeC₆H₄, Ph, 4-OMeC₆H₄, 4-BrC₆H₄, C₆H₅CH₂CH₂

Азометины

Основания Шиффа, представляющие собой “азотные” аналоги альдегидов или кетонов, содержащие иминную или азометиновую группу, могут служить примером эффективных антимикобактериальных, противомаларийных, противовирусных и противогрибковых средств [59 – 61].

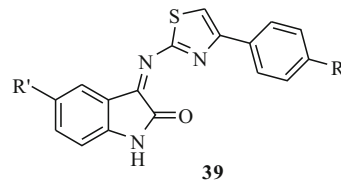
Найдена антимикобактериальная активность синтезированных производных имида **38** в отношении *M. tuberculosis*, сопоставимая с таковой противотуберкулезного препарата этамбутола [60].



38

R = PhCH₂, Bu, циклопропил, циклогексил, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-OH, 4-OMe, 2-OH, пиридин-4-ил, пиридин-2-ил, 2,5-(OMe)₂C₆H₃, 1,3-тиазол-2-ил

В ходе экспериментальных исследований [62] выявлено противотуберкулезное действие 3-{[4-(4-гидроксифенил)-1,3-тиазол-2-ил]имино}-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-она (**39**) на штамм *M. tuberculosis* H₃₇Rv.

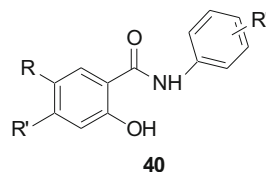


39

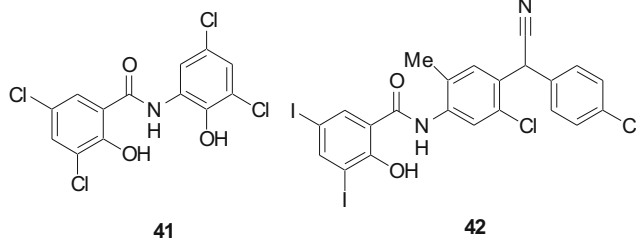
R = H, OH, OMe, NO₂; R'' = H, Cl

Салициланилиды

Салициланилиды **40** – **42** представляют группу органических соединений, известных своей антигельминтной, антимикробной и противотуберкулезной активностью [63 – 65].



40

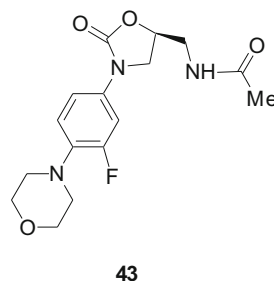


41

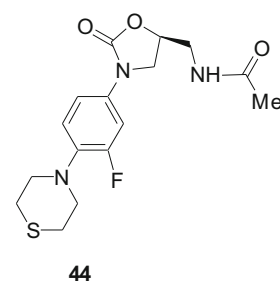
40: R = Cl, R' = Br; R = Br, R' = Cl; R = R' = Br; R = R' = Cl;
R'' = 4-Br, 3,4-Cl₂, 4-CF₃, 3,5-(CF₃)₂

Оксазолидины и нитроимидазолы

К числу перспективных противотуберкулезных средств относятся производные с оксазолидиноновым и нитроимидазольным фрагментами. Установлено, что производные оксазолидинонов, в частности, линезолид (**43**) и сулзелид (**44**), проявляют высокую активность в отношении грамположительных легочных патогенов, в том числе обладающих множественной лекарственной устойчивостью, включая *M. tuberculosis*. Линезолид (**43**) блокирует синтез рибосомального протеина на ранней стадии [66].

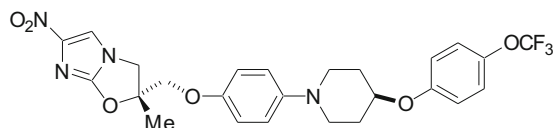


43



44

Нитроимидазолы ингибируют клеточный рост путем освобождения реактивных частиц азота и блокируют синтез миколиновой кислоты. Установлено, что деламанид (**45**) действует на компоненты стенки микобактериальной клетки, ингибируя синтез миколиновой и кетомиколиновой кислот [67].



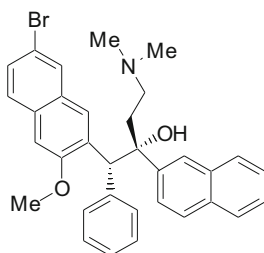
45

Деламанид проявляет активность как в отношении аэробных, так и анаэробных организмов.

Бензотиазины, диарилхинолины, азаиндолы, имидазопиридины, бензимидазолы

К числу перспективных антимикобактериальных препаратов относятся гетероциклические соединения с бензотиазиновым, диарилхинолиновым, азаиндольным, имидазопиридиновым, бензимидазольным фрагментами, действующие на различные мишени [66, 68].

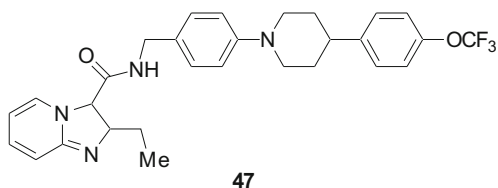
Мишенью гетероциклического соединения с диарилхинолиновым фрагментом – бедаквила (46) является АТФ-синтаза.



46

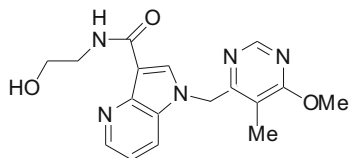
Данный препарат подавляет энергетический метаболизм клетки [69].

Исследование соединения с имидазопиридиновым фрагментом (47) показало, что мишенью его действия является комплекс цитохрома *bc1*, оно ингибирует синтез АТФ [70].



47

Азоиндол (48) является ингибитором фермента DprE₁, умеренным ингибитором фермента PDE₆. Проявляет достаточно высокую активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* (МИК 0,78 – 3,12 мкг/мл).



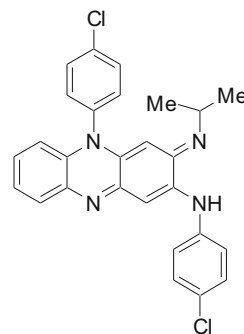
48

Штаммы *Mycobacterium tuberculosis*, которые оказались устойчивыми к соединению 48, имели мутации в *dprE1* (Rv3790), где тирозин в положении 314 заменен гистидином. Вторая мутация в Rv1937 (Phe426Cys) также была обнаружена в этих штаммах, но ее роль в устойчивости к этому веществу остается неясной.

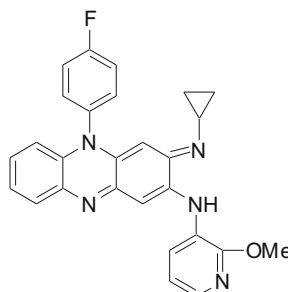
Риминофеназины

Краткое историческое описание риминофеназинов, их общий синтез, механизмы действия, их физико-химические свойства и противотуберкулезная активность рассмотрены в обзоре [71]. Клофазимин (49), один из представителей риминофеназинов, используется для лечения проказы с 1969 г., а сегодня он считается “перепрофилированным” средством от туберкулеза [72, 73].

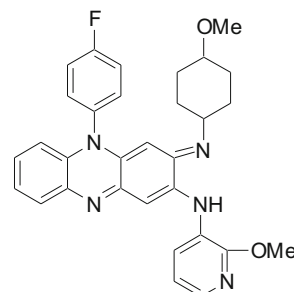
Антимикобактериальная активность соединения 49, вероятно, связана с его высокой липофильностью (ClogP = 7,50) и высоким окислительно-восстановительным потенциалом при pH 7,0 (0,18 В). Помимо антимикобактериальной активности риминофеназины также проявляют проокислительную активность [71]. Синтез новых представителей риминофеназинов, например, соединений 50, 51, представляется перспективным направлением поиска новых кандидатов противолепрозных и противотуберкулезных средств [74, 75].



49



50



51

Проявление лекарственной устойчивости к микобактериям требует пристального внимания и изучения различных пиразолиновых, оксадиазольных, триазольных и других производных изониазида — препарата первой линии, применяемого при химиотерапии туберкулеза [76 – 78].

С целью снижения минимизации побочных эффектов от используемых в клинике противотуберкулезных препаратов первого ряда, таких как изониазид, рифампицин, пиразинамид и стрептомицин, проводятся исследования, связанные с изучением нанокристаллов функционализированного полиуретаном крахмала в качестве систем доставки лекарств [79].

В настоящее время отмечающийся рост случаев резистентности к противомикробным препаратам диктует необходимость в разработке новых лекарственных средств с высокой терапевтической эффективностью и низкой токсичностью. Сегодня существует несколько подходов, которым должны следовать ученые, заинтересованные в разработке антимикобактериальных препаратов. Одним из возможных решений данной проблемы может быть эмпирический подход, основанный на использовании известных химических соединений с сочетанием различных функциональных групп в их структуре, для получения новых, более эффективных по сравнению с исходными препаратами веществ. Подобный подход дает возможность получить малотоксичные соединения с широким спектром действия, в том числе с выраженной антимикобактериальной активностью. Большее значение в настоящее время приобретает направленный скрининг, основанный на молекулярном докинге с использованием определенных мишеней. Объединение этих двух подходов увеличивает шансы для выявления новых кандидатов при разработке антимикобактериальных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Henneberg, K. Holloway-Kew, T. Lucas, *Plos one*, **16**(2), e0243687 (2021); doi: 10.1371
2. В. Н. Зимина, С. Ю. Дегтярева, Е. Н. Белобородова и др., *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, **19**(4), 276 – 282 (2017).
3. H. Farad, D. Jagdale, *World J. Pharm. Res.*, **9**(5), 1581 – 1588 (2020); doi: 10.20959 / wjpr20205 – 17364
4. Н. Н. Ковганко, И. Н. Слабко, В. Н. Ковганко, *Тез. докл. Респ. конф. с междунар. участием, посвященная 110-летию В. А. Бандарина “Физико-химическая биология как основа современной медицины”*, Минск (2019), сс. 145 – 146.
5. С. А. Лужнова, Н. М. Габитова, А. В. Воронков и др., *Фундаментальные исследования*, **2 – 11**, 2377 – 2380 (2015).
6. И. В. Петров, Т. Х. Амирова, Л. В. Петрова и др., *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, **19**(3), 89 – 94 (2020); doi: 10.31631 / 2073-3046-2020-19-3-89-94
7. М. А. Самогтруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявкая и др., *Астраханский мед. журн.*, **10**(1), 12 – 29 (2015).
8. А. Н. Тевяшова, Е. Н. Олсуфьева, М. Н. Преображенская, *Успехи химии*, **84**(1), 61 – 97 (2015); doi: 10.1070 / RCR4448
9. D. T. Hurst (ed.), *Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines and Pteridines*, John Wiley & Sons, New York (1980).
10. K. Singh, K. Singh, B. Wan, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 2290 (2011); doi: 10.1016 / j.ejmech.2011.03.010
11. Д. Н. Ляпустин, Е. Н. Уломский, В. Л. Русинов, *Тез. докл. Междунар. науч. конф. “Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии”*, Екатеринбург (2020), сс. 127 – 128.
12. К. В. Саватеев, Е. Н. Уломский, В. В. Федотов и др., *Био-орг. хим.*, **43**(4), 402 – 410 (2017); doi: 10.7868 / S0132342317040108
13. S. B. Patil, *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, **9**(1), 44 – 52 (2018).
14. А. С. Агарков, Г. В. Коноров, А. С. Сапунова и др., *Тез. докл. II науч. конф. “Динамические процессы в химии элементоорганических соединений”*, Казань (2020), с. 65.
15. Г. Г. Данагулян, *Тез. докл. междунар. науч. конф. “От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет”*, Пермь (2018), сс. 16 – 18.
16. Н. С. Демина, Н. А. Распутин, Г. Л. Русинов, *Тез. докл. IV междисциплинар. симп. по мед., орг. и биол. хим. и фармацевтике*, Москва (2018), с. 125.
17. Е. С. Офицерова, Л. Н. Алексеева, А. А. Шкляренко, И. П. Яковлев, *Вестник Смоленск. гос. мед. академии*, **19**(4), 46 – 49 (2020).
18. K. V. Savateev, S. S. Borisov, E. K. Voinkov, et al., *Chimica Techno Acta*, **2**(2), 129 – 130 (2015); doi: 10.15826 / chimtech.2015.2.2.013
19. S. Vembu, P. Parasuraman, M. Gopalakrishnan, *J. Pharm. Res.*, **8**(10), 1552 – 1558 (2014).
20. Е. В. Вербицкий, Г. Л. Русинов, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Изв. АН. Сер. Хим.*, № 12, 2172 – 2189 (2019); doi: 10.1007 / s11172-019-2686-x
21. М. Ю. Юшин, А. Г. Тырков, Л. В. Сароянц и др., *Хим.-фарм. журн.*, **54**(2), 32 – 35 (2020); doi: 10.30906 / 0023-1134-2020-54-2-32-35; *Pharm. Chem. J.*, **54**(2), 134 – 137 (2020).
22. С. А. Лужнова, А. Г. Тырков, Н. М. Габитова, Е. А. Юртаева, *Хим.-фарм. журн.*, **49**(12), 12 – 14 (2015); doi: 10.30906 / 0023-1134-2015-49-12-12-14; *Pharm. Chem. J.*, **49**(12), 810 – 812 (2015).
23. J. K. Seydel, E. G. Wempe, *Int. J. Lepr.*, **50**, 20 – 30 (1982).
24. N. Malothu, U. Kulandaivelu, J. Malathi, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **66**(10), 923 – 931 (2018); doi: 10.1248 / cpb.c17 – 00999
25. N. Agre, M. Degani, A. Gupta, et al., *Arch. Pharm.*, **352**(9), 1900068 (2019); doi: 10.1002 / ardp. 201900068
26. Патент РФ 2705591 (2019), *РЖ Химия*, 20.03 – 190.75П (2020).
27. I. Zadrzilova, S. Pospisilova, M. Masarikova, et al., *Eur. J. Pharm. Sci.*, **77**, 197 – 207 (2015); doi: 10.1016 / j.ejps.2015.06.009
28. I. Zadrzilova, S. Pospisilova, K. Pauk, et al., *BioMed Res. Int.* (2015); doi: 10.1155 / 2015 / 349534
29. J. Kos, I. Nevin, M. Soral, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **23**(9), 2035 – 2043 (2015); doi: 10.1016 / j.bmc.2015.03.018
30. N. D. Franz, J. M. Belardinelli, M. A. Kaminski, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **25**(14), 3746 – 3755 (2017); doi: 10.1016 / j.bmc.2017.05.015
31. М. Ш. Икрамова, Х. М. Комилов, *Фармацевт. вестн. Узбекистана*, № 2, 55 – 59 (2017).
32. А. В. Липеева, Д. О. Захаров, А. Г. Макаров и др., *Тез. докл. XII межрегион. науч.-практ. конф. “Химическая наука и образование Красноярья”*, Красноярск (2019), сс. 26 – 31.
33. D. Srikrishna, C. Godugu, P. K. Dubey, *Mini Rev. Med. Chem.*, **18**(2), 113 – 141 (2018); doi: 10.2174 / 1389557516666160801094919
34. A. Thakur, R. Singla, V. Jaitak, *Eur. J. Med. Chem.*, **101**, 476 – 495 (2015); doi: 10.1016 / j.ejmech.2015.07.010
35. H. Li, Y. Yao, L. Li, *J. Pharm. Pharmacol.*, **69**(10), 1253 – 1264 (2017); doi: 10.1111 / jphp. 12774
36. M. A. Gouda, M. A. Salem, M. H. Helal, *Curr. Bio. Comp.*, **16**(6), 818 – 836 (2020); doi: 10.2174 / 1573407215666190405154406
37. Г. О. Исмаилова, Н. М. Юлдашев, З. Д. Узакбергенова и др., *Совр. проблемы науки и образования*, № 5, 674 (2013).
38. О. М. Цивилева, О. В. Кофтин, А. А. Аниськов, Д. Н. Ибрагимова, *Успехи мед. микологии*, **20**, 546 – 552 (2019).
39. G. Kirsch, A. B. Abdelwahab, P. Chaimbault, *Molecules*, **21**(10), 1322 (2016); doi: 10.3390 / molecules21101322
40. C. Dong-Wei, Z. Yuan, D. Xiao-Yi, et al., *Critical Rev. Anal. Chem.*, **51**(6), 503 – 526 (2021); doi: 10.1080 / 10408347.2020.1750338
41. Y. Wu, J. Xu, Y. Liu, et al., *Front. Oncol.*, **10**, 1 – 10 (2020); doi: 10.3389 / fonc.2020.592853
42. Ф. В. Антипин, Н. Н. Мочульская, *Тез. докл. “Современные синтетические методологии для создания лекарственных*

- препаратов и функциональных материалов (MOSM 2018)”, Екатеринбург (2019), с. 318.
43. D. S. Reddy, M. Kongot, S. P. Netalkar, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **150**, 864 – 875 (2018); doi: 10.1016 / j.ej-mech.2018.03.042
 44. B. M. Chougala, S. Samundeeswari, M. Holiyachi, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **143**, 1744 – 1756 (2018); doi: 10.1016 / j.ej-mech.2016.09.021
 45. S. N. Mangasuli, K. M. Hosamani, H. C. Devarajegowda, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **146**, 747 – 756 (2018); doi: 10.1016 / j.ej-mech.2018.01.025
 46. P. A. Музычкина, Н. В. Курбатова, Д. Ю. Корупкин, *Вестн. КазНУ. Сер. биол.*, **4**(69), 22 – 31 (2018).
 47. C. Zhuang, W. Zhang, C. Sheng, et al., *Chem. Rev.*, **117**(12), 7762 – 7810 (2017); doi: 10.1021 / acs.chemrev.7b00020
 48. R. Irfan, S. Mousavi, M. Alazmi, R. S. Z. Saleem, *Molecules*, **25**(22), 5381 (2020); doi: 10.3390 / molecules25225381
 49. A. Leon-Gonzalez, N. Acero, D. Muñoz-Mingarro, et al., *Curr. Med. Chem.*, **22**(30), 3407 – 3425 (2015); doi: 10.2174 / 0929867322666150729114829
 50. C. W. Phan, S. Vikineswary, Y. Wai-Kuan, et al., *Nat. Prod. Res.*, **32**(10), 1229 – 1233 (2018); doi: 10.1080 / 14786419.2017.1331226
 51. M. Kucerova-Chlupacova, J. Kunes, V. Buchta, et al., *Molecules*, **20**(1), 1104 – 1117 (2015); doi: 10.3390 / molecules20011104
 52. T. L. B. Ventura, S. D. Calixto, B. de Azevedo Abraham-Vieira, et al., *Molecules*, **20**(5), 8072 – 8093 (2015); doi: 10.3390 / molecules20058072
 53. M. Alizadeh, M. Jalal, K. Hamed, et al., *J. Inflam. Res.*, **13**, 451 (2020).
 54. F. Gao, H. Yang, T. Lu, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **159**, 277 – 281 (2018); doi: 10.1016 / j.ej-mech.2018.09.049
 55. L. R. Chiarelli, M. Mori, G. Beretta, et al., *J. Enzyme Inhibition and Med. Chem.*, **34**(1), 823 – 828 (2019); doi: 10.1080 / 14756366.2019.1589462
 56. D. Szulczyk, A. Bielenica, P. Roszkowski, et al., *Molecules*, **26**(2), 323 (2021); doi: 10.3390 / molecules26020323
 57. S. S. Chirke, J. S. Krishna, B. B. Rhathod, et al., *Chem. Select.*, **2**(24), 7309 – 7318 (2017); doi: 10.1002 / slct.201701377
 58. N. H. Zuma, F. J. Smit, R. Seldon, et al., *Bioorg. Chem.*, **96**, 103587 (2020); doi: 10.1016 / j.bioorg.2020.103587
 59. M. A. Altamimi, A. Hussain, S. Alshehri, et al., *Processes*, **8**(11), 1476 (2020); doi: 10.3390 / pr8111476
 60. E. T. Da Silva, A. S. Araújo, A. M. Moraes, et al., *Sci. Pharm.*, **84**(3), 467 – 483 (2016); doi: 10.3390 / scipharm84030467
 61. M. S. Hossain, S. Sarker, S. M. E. Shaheed, et al., *Chem. Bio-mol. Eng.*, **2**(1), 41 – 50 (2017); doi: 10.11648 / j.cbe.20170201.16
 62. N. Joy, B. Mathew, *Anti-infective Agents*, **13**(1), 60 – 64 (2015); doi: 10.2174 / 2211352512666140905232639
 63. J. N. Copp, D. Pletzer, A. S. Brown, et al., *Mbio.*, **11**(5), e02068 – 20 (2020); doi: 10.1128 / mBio.02068-20
 64. R. Domalaon, O. Okunnu, G. G. Zhanel, F. Schweizer, *J. Anti-biotics*, **72**(8), 605 – 616 (2019); doi: 10.1038 / s41429-019-0186-8
 65. G. Paraskevopoulos, S. Monteiro, R. Vosátka, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **25**(4), 1524 – 1532 (2017); doi: 10.1016 / j.bmc.2017.01.016
 66. S. R. Tetali, E. Kunapaeddi, R. P. Mailavaram, et al., *Tubercu-losis*, **125**, 101989 (2020); doi: 10.1016 / j.tube.2020.101989
 67. A. A. Lardizabal, A. N. Khan, S. B. Morris, et al., *Morb. Mor-tal Wkly Rep.*, **67**(35), 996 – 997 (2018); doi: 10.15585 / mmwr.mm6735a6.
 68. T. Umumararungu, M. J. Mukazayire, M. Mpenda, et al., *Indian J. Tuberculosis*, **67**, 539 – 559 (2020); doi: 10.1016 / j.ijtb.2020.07.017
 69. A. Bahuguna, D. S. Rawat, *Med. Res. Rev.*, **40**(1), 263 – 292 (2019); doi: 10.1002 / med.21602
 70. S. Kang, Y. M. Kim, R. Y. Kim, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **125**, 807 – 815 (2017); doi: 10.1016 / j.ej-mech.2016.09.082
 71. M. V. Bvumbi, *Chem. Med. Chem.*, **15**, 2207 – 2219 (2020); doi: 10.1002 / cmdc.202000580
 72. A. Mafukidze, E. Haraus, J. Furin, *Expert Rev. Clin. Pharma-col.*, **9**(10), 1331 – 1340 (2016); doi: 10.1080 / 17512433.2016.1208562
 73. R. V. Nugraha, V. Yunivita, P. Santoso, et al., *Sci. Pharm.*, **89**, 19 (2021); doi: 10.3390 / scipharm89020019
 74. M. V. Bvumbi, C. van der Westhuyzen, E. M. Mmutlane, A. Ngwane, *Molecules*, **26**, 4200 (2021); doi: 10.3390 / molecules26144200
 75. K. T. Angula, L. J. Legoabe, R. M. Beteck, *Pharmaceuticals*, **14**, 461 (2021); doi: 10.3390 / ph14050461
 76. H. Farad, D. Jagdale, *World J. Pharm. Res.*, **9**(5), 1581 – 1588 (2020); doi: 10.20959 / wjpr2025-17364
 77. M. E. D. Sauer, H. Salomão, G. B. Ramos, et al., *Clinics in Dermatology*, **33**(1), 99 – 107 (2015); doi: 10.1016 / j.clinder-matol.2014.10.001
 78. P. F. Dalberto, E. V. de Souza, B. L. Abbadi, et al., *Front. in Chem.*, **8**, 586294 (2020); doi: 10.3389 / fchem.2020.586294
 79. S. K. Desai, D. Mondal, S. Bera, *Sci. Rep.*, **11**, 8331 (2021); doi: 10.1038 / s41598-021-86767-1

Поступила 01.09.21

PROSPECTS OF USING PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS FOR THE CREATION OF ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS

A. V. Khrapova¹, L. V. Saroyants¹, M. Yu. Yushin¹, A. S. Zukhairaeva^{2,3,*}, A. V. Velikorodov^{2,3}

¹ Leprosy Research Institute, Astrakhan, 414057 Russia

² Astrakhan State University, Astrakhan, 414056 Russia

³ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000 Russia

* e-mail: duet.da@list.ru

The growth of resistance to antimycobacterial drugs dictates the need to develop new agents with high therapeutic efficacy and low toxicity. The review analyzes and summarizes literature data over the past ten years on the synthesis and study of antimycobacterial agents using both the empirical approach and molecular docking. Greatest interest among researchers has been devoted to pyrimidines, amides, coumarins, chalcones, furans, azomethines, salicylanilides, oxazolidinones, nitroimidazoles, benzothiazinones, diarylquinolines, azaindoles, imidazopyridines, benzimidazoles and rimonophenazines, some of which undergo various stages of clinical trials. When creating antimycobacterial agents, special attention is paid to identifying the targets of new compounds and studying the mechanisms of their action.

Keywords: antituberculosis activity; antileprosy activity; targets; molecular docking; minimum inhibitory concentration; lipophilicity.