

УДК 615.281:577.15.07:547.587.51

**АНТИМИКОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕТИЧЕСКИХ
АНАЛОГОВ 3-ГЕТЕРОАРИЛ-4Н-КУМАРИНОВ****Исмаилова Г.О., Юлдашев Н.М., Каримова Ш.Ф., Султанходжаев У.Л.,
Арифджанов С.З.***Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, e-mail: ismailova.gulzira@mail.ru*

На антимикобактериальную активность против *M. Tuberculosis* штаммов H₃₇Rv были исследованы синтезированные новые производные кумарины и ряд 3-гетероарил-4Н-кумаринов. Первичный скрининг проводился *in vitro*. для анализа минимальной ингибирующей концентрации использовали образцы в концентрации 6,25 мкг/мл против *M. Tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) и *M. Tuberculosis* Erdman (TMCC 107) на среде BACTEC 12B, используя микропластины Alamar Blue Assay (MABA). Исследования показали, что наличие в структуре синтетических аналогов кумаринов незамещенного гетарильного фрагмента способствует развитию антимикобактериальной активности. Изменение природы заместителей в структуре кумаринов не приводит к повышению их антимикобактериальной активности.

Ключевые слова: кумарины, антимикобактериальная активность**ANTIMICOBACTERIAL ACTIVITY OF SYNTHESIZED DERIVATIVE ANALOGS OF
3-HETEROARIL-4H-COUMARINS****Ismailova G.O., Yuldashev N.M., Karimova S.F., Sultankhodjaev U.L., Arifdjanov S.Z.***Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, e-mail: ismailova.gulzira@mail.ru*

The antimicrobial activity of new synthesized derivatives of coumarins and 3-heteroaryl-4H-coumarins against *M. Tuberculosis* strain H₃₇Rv was tested. Presence in structure of synthetic analogues of coumarines not replaced hetaryl fragment promotes development of antimicrobial activity of these substances. Initial screening was conducted *in vitro*. For the analysis of the minimum inhibitory concentration of the samples was used in a concentration of 6,25 mkg / ml against *M. Tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) and *M. Tuberculosis* Erdman (TMCC 107) on the medium BACTEC 12B, mikroplactiny using the Alamar Blue Assay (MABA). Studies have shown that the presence in the structure of synthetic analogs of coumarin unsubstituted hetaryl moiety contributes to the development of antimicrobial activity. Changing the nature of the substituents in the structure of coumarin does not lead to an increase in their antimicrobial activity.

Keywords: coumarins, antimicrobial activity

Заболееваемость туберкулезом, несмотря на широту осуществляемых лечебных и профилактических мероприятий, растет, причем увеличивается число случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза [1]. Номенклатура средств антимикробной терапии огромна (более 200 антибиотиков) и постоянно увеличивается за счет внедрения в клиническую практику новых поколений антибиотиков, новейших антибактериальных препаратов, полученных путем химического синтеза [3]. В то же время недостаточно работ, посвященных изучению зависимости вида специфического действия от структуры соединений и нет обоснованных рекомендаций по целенаправленному синтезу. В связи с этим представляет интерес поиск новых противотуберкулезных средств, из числа ранее не использованных классов соединений среди продуктов органического синтеза.

Перспективным в данном направлении является исследование синтетических аналогов кумаринов, которые хорошо известны в плане ряда их фармакологической активности, обусловленной наличием в их структуре гетарильных фрагментов, чувствитель-

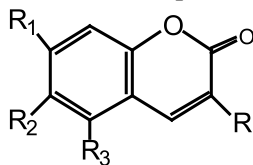
ных к изменению условий внешней среды. Одним из привлекательных свойств производных кумаринов является возможность синтеза соединений с заданными свойствами, способствующих изменению радикалов и незамещенных гетарильных фрагментов.

Целью настоящей работы явилась оценка антимикобактериальную активность синтезированных нами аналогов 3-гетероарил-4Н-кумаринов.

**Материалы
и методы исследования**

Соединения (I) – (XII) синтезировали в условиях реакции Кневенагеля [6]. Первичный скрининг антимикобактериальной активности проводился *in vitro*. для анализа минимальной ингибирующей концентрации использовали образцы в концентрации 6,25 мкг/мл против *Micobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) и *Micobacterium tuberculosis* Erdman (TMCC 107) на среде BACTEC 12B, используя микропластины Alamar Blue Assay (MABA). Флуоресценцию составов определяли на радиометрической системе BACTEC 460 [5], эффективность ингибирования выражали в %. Активными антимикобактериальными соединениями считали образцы, проявляющие активность сопоставимую с изониазидом (при концентрации 6,25 мкг/мл активность изониазида 90%) [9].

Противотуберкулезная активность производных кумаринов и ряд

3-гетероарил-4Н-кумаринов против M. Tuberculosis H₃₇Rv и M. Tuberculosis Erdman в BACTEC 12B (in vitro)

Наименование соединения	R	R ₁	R ₂	R ₃	Минимальная ингибирующая концентрация, мкг/мл	Ингибирование, %
(I) – 3-(7-бензодиоксепан-1,5-ил)-4Н-кумарин		H	H	H	>6,25	86
(II) – 3-(5-бензодиоксол-1,3-ил)-4Н-кумарин		H	H	H	>6,25	76
(III) – 3-(6-бензодиоксан-1,4-ил)-4Н-кумарин		H	H	H	>6,25	49
(IV) – 6-бромкумарин	H	H	Br	H	>6,25	39
(V) – 6-нитрокумарин	H	H	NO ₂	H	>6,25	37
(VI) – 3-(6-бензодиоксан-1,4-ил)-4Н-7-метоксикумарин		OCH ₃	H	H	>6,25	36
(VII) – 6-хлоркумарин	H	H	Cl	H	>6,25	30
(VIII) – 3-(6-бензодиоксан-1,4-ил)-4Н-5,6-нафтокумарин		H	-CH=CH-CH=CH-	>6,25	30	
(IX) – 3-(7-бензодиоксепан-1,5-ил)-4Н-6-бромкумарин		H	Br	H	>6,25	29
(X) – 3-(6-бензодиоксан-1,4-ил)-4Н-6-нитрокумарин		H	NO ₂	H	>6,25	24
(XI) – 5,6-нафтокумарин	H	H	-CH=CH-CH=CH-	>6,25	21	
(XII) – 3-(6-бензодиоксан-1,4-ил)-4Н-6-бромкумарин		H	Br	H	>6,25	13
контроль Изониазид					>6,25	90

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящей работе представлены результаты первичного скрининга на антимикобактериальную активность среди продуктов органического синтеза (I) – (XII). на антимикобактериальную активность были протестированы синтезированные нами ранее модифицированными методами [4, 6, 7] новые производные кумаринов, не содержащие гетарильных фрагментов (IV), (V), (VII), (XI), а также ряд 3-гетероарил-4Н-кумаринов, содержащих в составе фрагменты 1,3-бензодиоксола (II), 1,4-бензодиоксана (III), (VI), (VIII), (X), (XII) и 1,5-бензодиоксепана (I), (IX) (таблица).

Полученные кумарины (I) – (XII) – бесцветные кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей и нерастворимые в воде. Они легко обнаруживаются по голубой или фиолетовой флуоресценции в УФ-свете [6]. Структуры впервые полученных кумаринов были доказаны с помощью элементного анализа, спектров ¹H-ЯМР и масс-спектрометрического анализа [2, 6].

Исследование антимикобактериальной активности образцов проводилось совместно с Southern Research Institute, Birmingham в рамках Антитуберкулезной программы «Tuberculosis Antimicrobial Acquisition & Coordinating Facility», USA в сравнении с изониазидом как стандартом (эффективная доза 6,25 мкг/мл) [8, 10].

Антимикобактериальная активность кумаринов, полученных на основе ряда ароматических альдегидов, зависела от радикалов и незамещенных гетарильных фрагментов. Так, из ряда 3-гетероарил-4Н-кумаринов соединение (I) с 1,5-бензодиоксепановым фрагментом ингибировало рост микобактерий на 86%, тогда как его бромзамещенный кумарин (IX) практически не обладал таким свойством, ингибируя рост микобактерий лишь на 29%. Незамещенный кумарин (II) с 1,3-бензодиоксоловым фрагментом ингибировал рост микобактерий на 76%, а соединение (III) с 1,4-бензодиоксановым фрагментом только на 49%. Замещенные соединения (VI), (VIII), (X), (XII) с 1,4-бензодиоксановым фрагментом обладали низкой активностью (от 13 до 36%). Введение различных заместителей кумаринов (IV), (V), (VII), (XI) не приводило к увеличению активности в отношении микобактерий туберкулеза. Так, при этом она менялась от 21 до 39%.

Следует отметить, что незамещенный кумарин (I) с 1,5-бензодиоксепановым фрагментом был более активен, чем с 1,3-бензодиоксоловым (II) и 1,4-бензодиоксановым (III) фрагментами. Мы полагаем, что в проявлении антимикобактериальной активно-

сти имеет значение взаимодействие гетарильного фрагмента 1,5-бензодиоксепана с мембраной *M. Tuberculosis*. Замещенные кумарины бензольного кольца (-Br, -NO₂, -OCH₃, -Cl, -CH=CH-CH=CH-) (IV) – (XII) оказались не активными.

Как видно из полученных результатов, наличие в структуре синтетических аналогов кумаринов незамещенного гетарильного фрагмента способствует развитию антимикобактериальной активности, когда процент торможения роста микобактерий составляет 80-86%. Именно эти соединения могут быть модифицированы до достижения антимикобактериальной активности до 90% и более, они являются перспективными в плане синтеза на их основе противотуберкулезных препаратов.

Таким образом, изучение биологической активности синтетических аналогов кумаринов показало перспективность исследования их антимикобактериальных свойств. Наличие в структуре синтетических аналогов кумаринов незамещенного гетарильного фрагмента способствует развитию антимикобактериальной активности. Изменение природы заместителей в структуре кумаринов не приводит к повышению их антимикобактериальной активности.

Список литературы

1. Гулямова А.К., Акбаров М.С. Особенности выявления больных туберкулезом легких в общесоматических лечебных учреждениях // Сб. тез. Респуб. научно-практ. конф. «На пути к открытию». – Ташкент, 2013. – С. 175-176.
2. Исмаилова Г.О., Юлдашев Н.М., Узакбергенова З.Д., Калимбетова Р.Ю., Аташов А.К. Уточнение структуры синтетической модели 3-арил-кумарины с 1,4-бензодиоксановым фрагментом с помощью масс-спектрометрического анализа // Современные проблемы науки и образования. Интернет-журн. – 2013. – №5. – URL: <http://www.science-education.ru/111-r10465>.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 2010. – 1216 с.
4. Aitmbetov A., Ismailova G.O. Synthesis of natural coumarin analogues // 2th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. – Eskişehir-Turkey, 1996. – P.120.
5. Collins L., Franzblau S.G. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* // Antimicrob. Agents Chemother. – 1997. Vol. 41. – P. 1004-1009.
6. Ismailova G.O. Synthesis of Analogues of Natural Coumarins and Coumarinolignans // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2005. V. 31. No. 3. – P. 292-296. [Исмаилова Г.О. Синтез аналогов природных кумаринов и кумаринолигнанов // Биоорганическая химия. – 2005. – Т. 31, № 3. – С. 326-330.
7. Ismailova G.O., Kipchakova V.A. Research on the biological activity of the synthesized analogs of natural coumarin derivatives with hetaryl fragments // 10th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. – Tashkent-Bukhara, 2013. – P. 227.
8. Kelly B.P., Furney S.K., Jessen M.T., Orme I.M. Low-dose aerosol infection model for testing drugs for efficacy against *Mycobacterium tuberculosis*. // Antimicrob. Agents Chemother. – 1996. Vol. 40. – P. 2809-2812.
9. Maccari R., Ottana R., Monforte F., Vigorita M.G. In Vitro Antimycobacterial Activities of 2'-Monosubstituted Isonicotinohydrazides and Their Cyanoborane Adducts // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002. Vol. 46, № 2. – P. 294-299.
10. Skinner P.S., Furney S.K., Jacobs M.R., Klopman G., Ellner J.J., Orme I.M. A bone marrow-derived murine macrophage model for evaluating efficacy of antimycobacterial drugs under relevant physiological conditions // Antimicrob. Agents Chemother. – 1994. Vol. 38. – P. 2557-2563.