

А. В. Великородов^{1,2,*}, А. С. Зухайраева², Л. В. Сароянц^{1,2},
Э. Н. Кутлалиева^{1,2}, Е. А. Шустова², А. В. Наумов²

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЛЕПРОЗНОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ С БЕНЗОФУРАНОВЫМ, ИНДЕНОВЫМ, ТРИАЗЕНОВЫМ И ГИДРАЗОННЫМ ФРАГМЕНТАМИ

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева», Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 20а.

² ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

* e-mail: avelikorodov@mail.ru

Разработан синтез новых 11 функционализированных полициклических соединений с бензофурановым, бензодиазоциновым, триазеновым и гидразонным фрагментами и исследована их противолепрозная активность в отношении *Mycobacterium lufu*. Установлено, что наиболее перспективными для дальнейших исследований являются метил *N*-{4*b*,9*b*-дигидрокси-6-[(метоксикарбонил)амино]-10-оксо-9*b*,10-дигидро-4*bH*-индено-[1,2-*b*]бензофуран-8-ил} карбамат (МИК $1,0 \pm 0$ мкг/мл, МБК 14 ± 2 мкг/мл), 4-метил-*N'*-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)бензолсульфоногидразид (МИК $1,25 \pm 0,25$ мкг/мл, МБК $9 \pm 2,52$ мкг/мл) и 2,4-дигидроксибензолкарбальдегид *N*-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)гидразон (МИК $1,5 \pm 0,29$ мкг/мл, МБК $12 \pm 2,31$ мкг/мл).

Ключевые слова: полициклические соединения; гидразоны; производные бензофурана; *Mycobacterium lufu*; противолепрозная активность; минимальные ингибирующие концентрации; минимальные бактерицидные концентрации.

Болезнь Хансена или лепра (проказа) продолжает оставаться эндемической во многих частях мира. Эту болезнь вызывают некультивируемые *in vitro* микобактериальные возбудители, а именно *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) и *M. lepromatosis*. Ежегодно в мире регистрируется свыше 200000 новых случаев заболевания лепрой более чем в 14 странах, из которых почти две трети регистрируются в Индии и Бразилии [1].

Современная комбинированная химиотерапия лепры, включающая 3 основных противолепрозных препарата по схеме Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (дапсон, рифампицин, клофазимин), позволяет излечивать больных и сокращать вероятность возникновения рецидивов. Однако лечение остается все еще длительным, возникают сложности, связанные с побочными эффектами препаратов, а иногда и с непереносимостью тех или иных противолепрозных препаратов, а также с развитием лекарственной устойчивости. Кроме того, следует подчеркнуть, что на территории Российской Федерации зарегистрированы только дапсон и рифампицин. Отсутствие в схемах терапии клофазимина снижает эффективность проводимого противолепрозного лечения, повышает шансы развития осложнений и резистентности *M. leprae* к применяемым препаратам. Это свидетельствует о перспективности поиска антимикобактериальных, в том числе, и противолепрозных соединений [2, 3]. Для проведения полноценного этиотропного лечения у больных лепрой и обеспечения эпидемиологической безопасности страны необходимо создавать эффективные схемы лечения данной патологии с использованием фармакологически активных веществ с известной биологической активностью, которые могут служить

первоисточником для моделирования аналогов с улучшенными свойствами. Осуществлен микробиологический скрининг соединений с потенциальной противолепрозной активностью среди вновь синтезированных соединений ряда пиримидина [4]. Таким образом, по-прежнему существует необходимость в разработке новых противолепрозных соединений природного или полусинтетического происхождения [5].

В области медицинской химии гидразоны по-прежнему вызывают постоянный интерес благодаря разнообразию и широкому спектру биологических свойств [6 – 9]. Кроме того, они являются универсальными соединениями для синтеза гетероциклических систем [6, 8, 10, 11], получения металлокомплексов и используются в качестве лигандов в координационной химии [12]. Среди профилей биоактивности гидразонов в научной литературе наиболее распространены антимикробные свойства [13 – 16]. Это особенно важно в связи с тем, что бактериальные и грибковые инфекции все труднее поддаются лечению в результате увеличения количества штаммов, устойчивых к антибиотикам и химиотерапии [17]. Стоит отметить, что гидразонный фрагмент присутствует и в химической структуре лекарственных средств с антимикробной активностью, таких как нитрофуразон, фуразолидон или нитрофурантоин [8].

Производные бензофурана тоже обладают широким спектром фармакологической активности [18 – 23], включая антимикобактериальную активность [24, 25]. Известно, что некоторые производные 2,2-диарилзамещенных инденов также проявляют антимикробную активность [26].

В настоящее время поиск новых лекарственных средств осуществляется не только традиционным путем, но с использованием молекулярного докинга и биоинформатики. Идентификация новых мишеней для потенциальных лекарств в отношении *M. leprae* имеет большое значение. Полный геном *M. leprae* опубликован на 3 года позже, чем у *M. tuberculosis*, филогенетически наиболее близкого вида, а количество внесенных 3D-структур в банке данных белков (PDB) — 12, что в 1000 раз меньше, чем для *M. tuberculosis*, что, вероятно, связано с наличием большого числа псевдогенов в геноме *M. leprae* [27]. *M. leprae* является внутриклеточным паразитом, и обнаружение мишеней воздействия на нее требует комбинированного *in silico* и *in vitro* подходов. Учитывая дефицит наличия экспериментальных данных по структурам протеомики *M. leprae*, необходимо применять анализ данных по другим видам микобактерий. Выявлено 45 микобактериальных мишеней [28], некоторыми из них являются dnaZX, nrdE, fabG1 и RFBA.

Авторами исследования [29] в качестве биомишени выбрана дигидроптероатсинтаза *M. leprae* (DHPS). Поскольку DHPS недоступна в банке данных белков (PDB), она была смоделирована с помощью метода модели гомологии и подтверждена с помощью графика Рамачандрана наряду с другими подходами биоинформатики. Были введены 2 мутации в кодоны 53 (от Thr до Ile) и в кодоны 55 (от Pro до Leu) для стыковки с изучаемыми веществами, у которых зарегистрирована эффективная противолепрозная активность. Химическая структура веществ и стандартная структура дапсона были получены из базы данных PubChem и подготовлены соответствующим образом для стыковочного исследования с платформой виртуального скрининга PyRx-AutoDock 4.1. Молекулярный докинг выявил более высокую степень стыковки исследуемых веществ с мишенью по сравнению с дапсоном.

Выявленные новые мишени будут эффективными только в том случае, если они будут связаны с особенностями строения возбудителя лепры и, в частности, направлены на ингибирование ферментов в биосинтезе специфического для *M. leprae* фенольного гликолипида-1 (PGL-1) [30].

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Bruker DRX 500 (США) (500 и 126 МГц) в CDCl_3 и DMCO-d_6 . ИК-спектры измерены на ИК-Фурье-спектрофотометре InfraLUM FT-02 (Россия) в интервале 4000 – 400 см^{-1} в KBr. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (Chemapol, Чехия), проявление в парах иода. Элементный анализ выполнен на приборе Perkin-Elmer SeriesII 2400 (Perkin-Elmer, США). В работе использованы коммерческие реактивы фирм Aldrich, AlfaAesar (США).

Метил *N*-(4*b*,9*b*-дигидрокси-6-[(метоксикарбонил)-амино]-10-оксо-9*b*,10-дигидро-4*bH*-индено[1,2-*b*]-

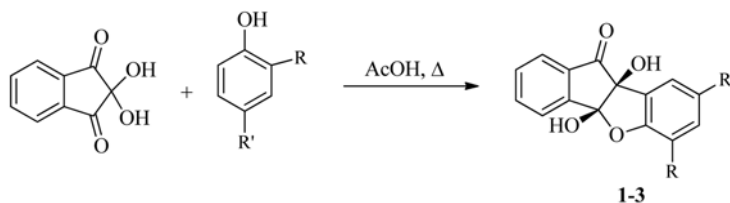
бензофуран-8-ил}карбамат (1). Смесь 0,356 г (2 ммоль) 2,2-дигидроксииндан-1,3-диона, 0,48 г (2 ммоль) диметил (4-гидроксibenзол-1,3-диил)бискарбамата в 10 мл ледяной AcOH кипятили 3 ч, охлаждали, переносили на лед, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой, сушили на воздухе. Выход 0,76 г (95 %), бесцветные кристаллы, $T_{\text{пл}}$ 187 – 189 °C (из хлороформа). ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3365 (ОН), 1680 (C=O), 1610, 1575, 1478 (C-C_{аром.}). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3,71 (с, 6H, NHCO_2CH_3), 3,94 (с, 1H, ОН), 4,73 (с, 1H, ОН), 7,20 (с, 1H_{аром.}), 7,37 – 7,43 (м, 1H_{аром.}), 7,65 (с, 1H_{аром.}), 7,71 – 7,73 (м, 2H_{аром.}), 7,79 – 7,81 (м, 1H_{аром.}), 8,77 (уш. с, 1H, NHCO_2Me), 8,94 (уш. с, 1H, NHCO_2Me). Найдено, %: C 56,66; H 4,08; N 6,59. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 57,00; H 4,00; N 7,00.

Метил *N*-(4*b*,9*b*-дигидрокси-8-нитро-10-оксо-9*b*,10-дигидро-4*bH*-индено[1,2-*b*]-бензофуран-6-ил)-карбамат (2) получали аналогично соединению 1 взаимодействием 0,356 г (2 ммоль) 2,2-дигидроксииндан-1,3-диона и 0,424 г (2 ммоль) метил (4-гидрокси-3-нитрофенил)карбамата. Выход 0,7 г (94 %), кристаллы светло-желтого цвета, $T_{\text{пл}}$ 104 – 105 °C (из смеси этанол — петролейный эфир, 1:2). ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 3360 (ОН), 1680 (C=O), 1610, 1575, 1478 (C-C_{аром.}), 1520, 1365 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3,71 (с, 3H, NHCO_2Me), 3,96 (с, 1H, ОН), 4,72 (с, 1H, ОН), 7,40 (т, 1H_{аром.}, J 7,2 Гц), 7,69 (с, 1H_{аром.}), 7,73 (т, 1H_{аром.}, J 7,2 Гц), 7,79 (д, 2H_{аром.}, J 7,2 Гц), 8,65 (с, 1H_{аром.}), 9,65 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 54,47; H 3,11; N 7,38. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 54,85; H 3,25; N 7,52.

4-Метил-*N'*-(2-оксо-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-илиден)бензолсульфоногидразид (4). Кипятили 8 ч смесь 1,47 г (10 ммоль) изатина и 1,86 г (10 ммоль) тозилгидразина в 40 мл этанола в присутствии трех капель ледяной уксусной кислоты, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 3,02 г (96 %), кристаллы золотисто-желтого цвета, $T_{\text{пл}}$ 227 – 229 °C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3330 – 3410 (NH), 1680 (C=O), 1642 (C=N), 1615, 1585 (C-C_{аром.}), 1430, 1160 (SO_2), 900 (S-N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2,37 (с, 3H, CH_3), 7,09 (д, 1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 7,20 – 7,27 (м, 2H_{аром.}), 7,39 (д, 2H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,76 (д, 2H_{аром.}, J 8,5 Гц), 8,18 (д, 1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 10,98 (с, 1H, NH), 13,13 (уш. с, 1H, NH). Найдено, %: C 56,88; H 3,95; N 13,06. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 57,14; H 4,13; N 13,33.

4-Метил-*N'*-[2-тиенилметилиден]бензолсульфоногидразид (5). Смесь 0,93 г (5 ммоль) тозилгидразина и 0,47 мл (5 ммоль) тиофен-2-карбальдегида в 10 мл этанола кипятили 3 ч, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси этанол — диоксан, 2:1 (по объему). Выход 1,25 г (89 %), кристаллы желтого цвета, $T_{\text{пл}}$ 142 – 144 °C. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3320 (NH), 1670 (C=O), 1640 (C=N), 1615, 1570 (C-C_{аром.}). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3,76 (с, 3H, NHCO_2Me), 7,40 (д, 1H_{аром.}, J

Схема 1



R = R' = NHCO₂Me (1), R = NO₂, R' = NHCO₂Me (2), R = 1-Ad, R' = Me (3).

Схема 2

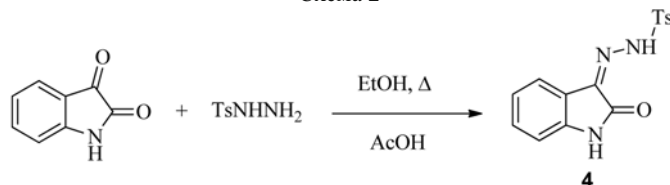


Схема 3

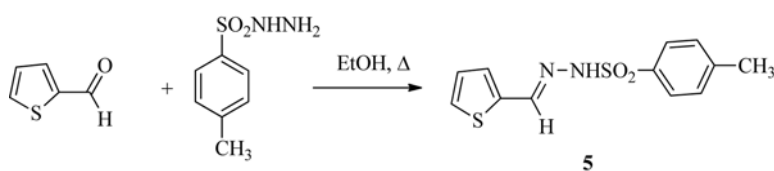
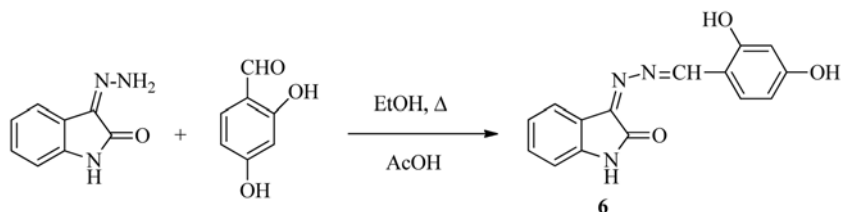


Схема 4



7,5 Гц), 7,57 (т, 2H_{аром.}, J 7,5 Гц), 7,76 (д, 1H_{аром.}, J 8,6 Гц), 7,84 (д, 2H_{аром.}, J 8,6 Гц), 8,60 (д, 1H_{аром.}, J 7,5 Гц), 9,67 (с, 1H, NH), 11,03 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 51,24; Н 4,05; N 9,76. C₁₂H₁₂N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 51,41; Н 4,31; N 9,99.

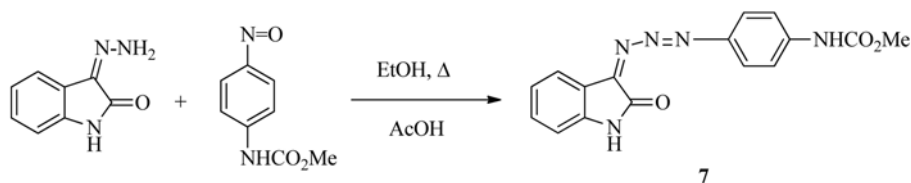
2,4-Дигидроксибензолкарбальдегид N-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)гидразон (6). Смесь 0,805 г (5 ммоль) 1H-индол-2,3-дион 3-гидразона [31] и 0,69 г (5 ммоль) 2,4-дигидроксибензальдегида в 10 мл этанола кипятили 5 ч, охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 1,22 г (87 %), кристаллы вишневого цвета, T_{пл} 318 – 321 °С (с разложением). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3450 (ОН), 3370 (NH), 1680 (C=O), 1260 (C-O), 1610, 1575 (C-C_{аром.}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6,54 (д, 1H_{аром.}, J 8,6 Гц), 6,70 (с, 1H_{аром.}), 6,90 (д, 1H_{аром.}, J 8,6 Гц), 7,03 (д, 1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 7,20 (т, 1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 7,39 (т, 1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 8,25 (с, 1H, CH=N), 8,45 (д, 1H_{аром.}, J 7,8 Гц), 10,20 (с, 2H, 2ОН), 10,65 (1H, NH). Найдено, %: С 63,89; Н 3,85; N 14,90. C₁₅H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 64,05; Н 3,94; N 14,94.

Метил N-{4-[(E)-3-(2-оксо-1,2-дигидро-3H-индол-3-илиден)-1-триазенил]фенил}карбамат (7). Смесь

0,805 г (5 ммоль) 1H-индол-2,3-дион 3-гидразона [31], 0,90 г (5 ммоль) метил N-(4-нитрозофенил)карбамата в 15 мл этанола кипятили 4 ч, охлаждали, образовавшийся кристаллический продукт отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 1,53 г (95 %), кристаллы желтого цвета, T_{пл} 245 – 247 °С (с разл.). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3400, 3310 (NH), 1680, 1710 (CO), 1610, 1573 (C-C_{аром.}), 1400, 1210 (триазеновая группировка). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,13 (с, 3H, CH₃), 7,08 (с, 1H, CH=N), 7,25 (д, 2H_{Фу}, J 5,2 Гц), 7,76 (д, 1H_{Фу}, J 4,2 Гц), 7,80 (д, 2H_{аром.}, J 8,5 Гц), 7,85 (д, 2H_{аром.}, J 8,5 Гц), 11,87 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 59,27; Н 3,80; N 21,47. C₁₆H₁₃N₅O₃. Вычислено, %: С 59,44; Н 4,05; N 21,66.

Получение 6-(1-адамантил)-4b,9b-дигидрокси-8-метил-4b,9b-дигидро-10H-индено[1,2-b]-бензофуран-10-она (3), 5-{(1E)-1-[2-(1-бензотиофен-2-ил)гидразинилиден]этил}-4-гидрокси-2H-1,3-тиазин-2,6(3H)-диона (8), 2,2-диарилзамещенных инденов (9, 10) и бензодиазона (11), их физико-химические и спектральные характеристики приведены в работах [30, 32, 33].

Схема 5



Экспериментальная биологическая часть

Противолепрозную активность соединений **1-11**, предварительно растворенных в димексиде, исследовали *in vitro* на культуре микобактерий *M. lufu* (предложена для предварительного отбора средств с противолепрозной активностью [34]), которые высевали на ряд серийных разведений препарата в жидкой питательной среде Школьниковой [35]. Препаратом сравнения служил основной противолепрозный препарат — дапсон (4,4'-диаминодифенилсульфон), производитель НПЦ ФАРМЗАЩИТА, ФГУП ФМБА России, лекарственная форма — таблетки.

Исследование включало 4 серии экспериментов. Ряды пробирок, содержащих разведения в димексиде каждого соединения от 128 до 0,25 мкг/мл, засеивали по $1 \cdot 10^6$ *M. lufu*. Посевы инкубировали в термостате в течение 12 дней при температуре 37 °С, извлекали из термостата. Из каждой пробирки производили пересев на плотную среду Левенштейна–Йенсена 0,1 мл образовавшейся взвеси микобактерий [35]. Посевы вновь инкубировали в термостате при температуре 37 °С в течение 12 дней и подсчитывали количество колоний, выросших на косяке среды Левенштейна–Йенсена.

Далее определяли минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), при которой отмечалась задержка роста микобактерий по сравнению с контролем на 50 %, и минимальную бактерицидную концентрацию соединения (МБК), т.е. то его количество, после инкубации с которым роста колоний не обнаруживалось [36].

Результаты и их обсуждение

Анализ литературных источников показывает, что функционализированные гидразоны и бензофураны находят применение в качестве антибактериальных и противогрибковых средств [5 – 24]. В этой связи синтез новых представителей этих классов соединений (**1-7**) и изучение их антимикобактериальной активности представляет актуальную задачу медицинской химии и фармакологии.

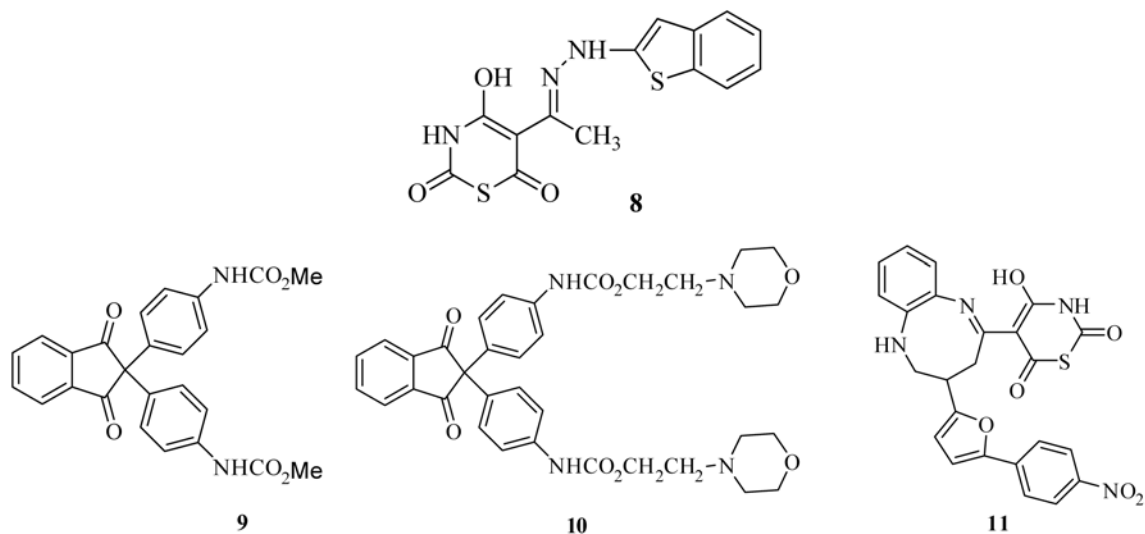
Производные бензофурана **1-3** получали конденсацией нингидрина соответственно с диметил (4-гидроксibenзол-1,3-диил)бискарбаматом, метил (4-гидрокси-3-нитрофенил)карбаматом 2-(1-адамантил)-4-метилфенолом в ледяной уксусной кислоте [37] (схема 1).

Гидразоны **4, 5** получены конденсацией соответственно изатина и тиофен-2-карбальдегида с тозилгидразидом (схемы 2, 3), а гидразон **6** — конденсацией 3-гидразинилиден-1,3-дигидро- 2*H*-индол-2-она [31] с 2,4-дигидроксibenзальдегидом (схема 4).

Кроме того, представлял интерес синтез и изучение антимикобактериальной активности некоторых других полициклических соединений, в частности, триазенового производного (**7**), гидразона (**8**), 2,2-диарилзамещенных инденов (**9, 10**) [37] и производного бензодиазоцина (**11**) (рисунок) [30].

Производное триазена (**7**) получали конденсацией 3-гидразинилиден-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-она с метил (4-нитрозофенил)карбаматом (схема 5).

Отметим, что ранее нами были получены триазеновые производные *N*-арилкарбаматов и исследована их антимикобактериальная активность *in vitro* на культу-



Производные 5,5-дизамещенных инденов (**9, 10**) и бензодиазоцина (**11**).

Показатели визуальной оценки активности исследуемых соединений в отношении роста *M. lufu* (МБТ-бульон)

Соединение	Концентрация соединений, мкг/мл									
	128	64	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25
1	+	+	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
2	—	—	—	—	+	+	++	++	+++	+++
3	—	—	—	—	—	+	+	++	+++	+++
4	—	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++
5	—	—	—	+	+	+	+	++	+++	+++
6	—	—	—	—	—	+	++	++	+++	+++
7	—	—	+	+	++	++	++	+++	+++	+++
8	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
9	+	+	+	+	+	+	+	++	+++	+++
10	—	—	+	+	+	+	++	++	+++	+++
11	—	—	—	—	+	+	++	+++	+++	+++
Дапсон	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Контроль	+++									

Примечание: “—” — полная прозрачность среды; “+” — слабый рост; “++” — умеренный рост; “+++” — интенсивный рост.

рах *Mycobacterium tuberculosis* (лабораторный штамм H₃₇R_v) и *M. lufu* [38].

Показатели визуальной оценки антимикобактериальной активности синтезированных соединений в отношении роста *M. lufu* приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в пробирках с соединениями 3, 4 и 6 помутнение среды начиналось при концентрации 4 мкг/мл, а с соединениями 2 и 11 — при концентрации 8 мкг/мл, при дальнейшем снижении концентрации веществ интенсивность роста микобактерий возрастала. Соединение 8 даже при самых высоких используемых концентрациях не способно полностью подавить рост тест-культуры: при концентрациях вещества 128 – 8 мкг/мл отмечался умеренный рост микобактерий, а далее среда полностью теряла прозрачность.

Таблица 2

Антимикобактериальная активность соединений в отношении *M. lufu*

Соединения	Антимикобактериальная активность	
	МИК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
1	8,0 ± 0	—
2	1,25 ± 0,25	40 ± 8***
3	1,0 ± 0	14 ± 2*
4	1,25 ± 0,25	9 ± 2,52***
5	0,88 ± 0,13	28 ± 4*
6	1,5 ± 0,29	12 ± 2,31***
7	1,5 ± 0,29	48 ± 9,24***
8	10,0 ± 2,0	—
9	1,13 ± 0,31	—
10	1,25 ± 0,25	80 ± 16***
11	2,5 ± 0,5	20 ± 4***
Дапсон	—	0,56 ± 0,16

Примечание: *p* — критерий достоверности различий по отношению к дапсону; * *p* < 0,05; ** *p* < 0,01; *** *p* < 0,001.

Результаты определения МИК и МБК подвергали статистической обработке с использованием *t*-критерия Стьюдента, которые представлены в табл. 2.

При использованных разведениях МИК дапсона и МБК соединений 1, 8 и 9 определить не удалось. Полученные результаты свидетельствуют о низкой их антимикобактериальной активности в отношении культуры *M. lufu*. Соединение 9 по сравнению с соединениями 1, 8 обладает существенно более выраженной антимикобактериальной активностью, однако по своему ингибирующему воздействию на культуру *M. lufu* значительно уступает препарату сравнения — дапсону. Наибольшей антимикобактериальной активностью в отношении *M. lufu*, которая сопоставима с препаратом сравнения — дапсоном, обладают синтезированные соединения, относящиеся к классу бензофурана (3) и к классу гидразонов (4, 6).

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что данные соединения могут рассматриваться перспективными в плане дальнейшего изучения их антимикобактериальной, в том числе, противолепрозной активности.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование поддержано в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 123011600118-0.

Вклад авторов

Вклад авторов статьи распределяется в равной степени. Общая концепция статьи: Великородов А. В., Сароянц Л. В., Зухайраева А. С. Анализ и интерпретация: Великородов А. В., Сароянц Л. В., Зухайраева А. С., Кутлалиева Э. Н., Шустова Е. А. Наумов А. В. Оформление статьи: Шустова Е. А., Зухайраева А. С.

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization Leprosy elimination [cited Apr 2021]; Available from: <http://www.who.int/lep/epidemiology/en/>
- В. Н. Зимина, С. Ю. Дегтярева, Е. Н. Белобородова и др., *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, **19**(4), 276 – 282 (2017).
- И. В. Петров, Т. Х. Амирова, Л. В. Петрова и др., *Эпидемиол. и вакцинопроф.*, **19**(3), 89 – 94 (2020); doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-3-89-94
- А. В. Луценко, М. Ю. Юшин, Г. Н. Генатуллина и др., *Сибирский журн. клин. и эксперим. мед.*, **38**(2), 218 – 226 (2023); doi: 10.29001/2073-8552-2022-482
- S. Mukul, S. Pushpendra, *Combin. Chem. High Through. Screen.*, **25**(10), 1578 – 1586 (2022); doi: 10.2174/1386207325666211007110638
- В. К. Kaymakçioğlu, S. Rollas, *Il Farmaco*, **57**, 595 – 599 (2002).
- Н. Al-Sharif, H. S. Patel, *Der Pharm. Sin.*, **3**(3), 305 – 311 (2012).
- Ł. Popiołek, *Med. Chem. Res.*, **26**, 287 – 301 (2017).
- P. C. Sharma, D. Sharma, A. Sharma, et al., *Mater. Today Chem.*, **18**, 100349 (2020); doi: 10.1016/j.mtchem.2020.100349
- Ł. Popiołek, A. Biernasiuk, A. Malm, *J. Heterocycl. Chem.*, **53**, 479 – 486 (2016).
- Ł. Popiołek, I. Piątkowska-Chmiel, M. Gawrońska-Grzywacz, et al., *Biomed. Pharmacother.*, **103**, 1337 – 1347 (2018).
- A. Kendel, S. Miljanic, D. Kontrec, et al., *J. Mol. Struct.*, **1207**, 127783 (2020).
- O. O. Ajani, K. T. Iyaye, D. V. Aderohunmu, et al., *Arab. J. Chem.*, **13**, 1809 – 1820 (2020).
- V. T. Angelova, V. Valcheva, N. G. Vassilev, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 223 – 227 (2017).
- R. M. Beteck, R. Seldon, A. Jordaan, et al., *Med. Chem. Commun.*, **10**, 326 (2019).
- A.-E. Dascalu, A. Ghinet, E. Lipka, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **30**, 127220 (2020).
- M. S. Morehead, C. Scarbrough, *Prim. Care Clin. Off. Pract.*, **45**, 467 – 484 (2018).
- B. R. Thorat, B. Nazirkar, V. B. Thorat, et al., *Asian J. Res. Chem.*, **9**, 116 – 126 (2016).
- S. B. Bari, S. Y. Sonawane, S. J. Surana, *Indian J. Het. Chem.*, **20**, 175 – 176 (2010).
- H. Khanam, *Eur. J. Med. Chem.*, **97**, 483 – 504 (2015); doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.039
- K. M. Dawood, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **23**, 1133 – 1156 (2013); doi: 10.1517/13543776.2013.801455
- A. A. Abbas, K. M. Dawood, *Expert Opin. Drug Discov.*, **17**(12), 1357 – 1376 (2022); doi: 10.1080/17460441.2023.2157400
- T. G. Shruthi, S. Subramanian, S. Eswaran, *Heterocycl. Commun.*, **26**(1), 137 – 147 (2020); doi: 10.1515/hc-2020-0109
- D. E. Shelke, B. R. Thorat, S. N. Malic, S. S. Dhabardea, *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **48**(1), 74 – 86 (2022); doi:10.1134/S1068162023010259
- V. J. Desale, S. N. Mali, B. R. Thorat, R. S. Yamgar, *Curr. Computer-Aided Drug Des.*, **17**(4), 493 – 503 (2021); doi: 10.2174/1573409916666200615141047
- S. Das, A. Dutta, *ChemistrySelect*, **5**, 11361 – 11377 (2020); doi: 10.1002/slct.202003245
- M. Acrbròn-Garcia-de-Eulate, T. L. Blundell, S. C. Vedithi, *Drug Discov. Today*, **26**(7), 1569 – 1573 (2021); doi: 10.1016/j.drudis.2021.03.026
- B. P. Bannerman, S. C. Vedithi, J. Júlvez, et al., *bioRxiv*, 1 – 22 (2019); doi: 10.1101/535856
- S. S. Shasank, S. Gunanidhi, M. P. Kumari, P. S. Kumar, *Curr. Topics Med. Chem.*, **22**(19), 1611 – 1625 (2022); doi: 10.2174/1568026621666210909162435
- A. V. Velikorodov, N. N. Stepkina, V. P. Osipova, et al., *Russ. J. Org. Chem.*, **57**, 575 – 581 (2021); doi: 10.1134/S1070428021040114
- В. П. Осипова, М. А. Половинкина, А. Д. Колумбет и др., *Докл. РАН. Химия, науки о материалах*, **505**, 30 – 35 (2022); doi: 10.31857/S2686953522600180
- A. V. Velikorodov, E. N. Kutlalieva, S. B. Nosachev, E. A. Shustova, *Russ. J. Org. Chem.*, **59**, 60 – 66 (2023); doi: 10.1134/S1070428023010062
- A. С. Зухайраева, А. В. Великородов, Л. В. Сароянц и др., *Хим.-фарм. журн.*, **56**(5) 24 – 28 (2022); *Pharm. Chem. J.*, **56**, 597 – 601 (2022); doi: 10.1007/s11094-022-02682-3
- О. А. Иртуганова, Н. Г. Урляпова, *Актуальные вопросы лепрологии*, Астрахань (1984), сс. 147 – 150.
- А. И. Коротяев, С. А. Бабичев, *Медицинская микробиология, иммунология и вирусология*, Спецлитература, Санкт-Петербург (1998).
- Ф. Герхард, *Методы общей бактериологии*, Т. 2, Мир, Москва (1983), с. 29.
- A. V. Velikorodov, A. S. Zukhairaeva, A. K. Chabakova, S. B. Kovalev, *Russ. J. Org. Chem.*, **54**, 1509 – 1514 (2018); doi: 10.1134/S1070428018100123
- А. В. Великородов, Н. Г. Урляпова, А. Д. Даудова, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(3), 16 – 17 (2005); *Pharm. Chem. J.*, **39**, 126 – 128 (2005); doi: 10.1007/s11094-005-0099-7

Поступила 17.07.24

SYNTHESIS AND STUDY OF ANTILEPROSIC ACTIVITY OF COMPOUNDS WITH BENZOFURAN, INDENE, TRIAZENE, AND HYDRAZONE FRAGMENTS

A. V. Velikorodov^{1,2*}, A. S. Zukhairaeva², L. V. Saroyants^{1,2}, E. N. Kutlalieva^{1,2}, E. A. Shustova², and A. V. Naumov²

¹ Tatishchev Astrakhan State University, Astrakhan, 414056 Russia

² Astrakhan State Medical University, Astrakhan, 414000 Russia

* e-mail: avelikorodov@mail.ru

A synthesis of eleven new functionalized polycyclic compounds with benzofuran, benzodiazocine, triazene and hydrazone fragments was developed and their antileprose activity against *Micobacterium lufu* was studied. It was established that the most promising for further research are methyl *N*-(4*b*,9*b*-dihydroxy-6-[(methoxycarbonyl)amino]-10-oxo-9*b*,10-dihydro-4*bH*-indeno[1,2-*b*]benzofuran-8-yl)carbamate (MIC 1.0 ± 0 µg/ml, MBC 14 ± 2 µg/ml), 4-methyl-*N*-(2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)benzenesulfonohydrazide (MIC 1.25 ± 0.25 µg/ml, MBC 9 ± 2.52 µg/ml) and 2,4-dihydroxybenzenecarbaldehyde *N*-(2-oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)hydrazone (MIC 1.5 ± 0.29 µg/ml, MBC 12 ± 2.31 µg/ml).

Keywords: polycyclic compounds; hydrazones; benzofuran derivatives; *Mycobacterium lufu*; anti-leprosy activity; minimum inhibitory concentrations; minimum bactericidal concentrations.