

Pochodne imidazolu jako leki przeciwgruźlicze *Imidazole derivatives as antituberculosis drugs*

Justyna Żwawiak, Lucjusz Zaprutko

Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Każdego roku osiem milionów osób zapada na gruźlicę, z czego dwa miliony umiera. W miarę rozpowszechniania się stosowanych metod terapeutycznych, zaczęły pojawiać się szczepy lekooporne. Odsetek prątków opornych na rutynowo stosowane leki wzrósł nawet do 20%. Sytuacja taka zmusza do podjęcia działań zmierzających do poszukiwania nowych substancji leczniczych o podobnej lub większej aktywności przeciwprątkowej. Szereg związków o zróżnicowanej budowie chemicznej, wykazujących aktywność przeciwprątkową, przechodzi obecnie kolejne fazy badań klinicznych. Wśród testowanych substancji można znaleźć także dwie bicykliczne pochodne nitroimidazolu: PA-824 oraz OPC-67683. (*Farm Współ* 2012; 5: 192-199)

Słowa kluczowe: gruźlica, leki tuberkulostatyczne, imidazol, nitroimidazol

Summary

Yearly, 8 million people advance to active TB and nearly 2 million victims die of their infection. Long drug regimen is blamed for the emergence of drug resistant TB. Moreover, 20% of TB isolates are already resistant to the first line antituberculosis drugs. This situation required to develop new, more active anti-TB substances. Several novel drug candidates from different groups of chemical compounds undergoing clinical trials. Among them two bicyclic nitroimidazole derivatives: PA-824 and OPC-67683 are present. (*Farm Współ* 2012; 5: 192-199)

Keywords: tuberculosis, tuberculostatic drugs, imidazole, nitroimidazole

Jedną z najbardziej rozpowszechnionych i niebezpiecznych chorób zakaźnych jest gruźlica. Chorobę tę wywołuje *Mycobacterium tuberculosis* – prątek gruźlicy. Najczęściej atakuje on płuca, ale może również dochodzić do zakażeń innych układów np. kostno-stawowego, limfatycznego, nerwowego czy moczowo-płciowego [1]. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) niemal jedna trzecia populacji ludzkiej jest narażona na zakażenie gruźlicą [2]. Każdego roku osiem milionów osób zapada na tę chorobę, z czego dwa miliony umiera. Ponadto, prawie piętnaście milionów osób jest nosicielami aktywnej postaci TB, a w tej liczbie obserwuje się aż dziewięć milionów nowych przypadków. Dane te dotyczą głównie krajów rozwijających się. Gruźlica

jest główną przyczyną śmierci pacjentów zakażonych wirusem HIV [3]. Odnowienie się gruźlicy jako choroby społecznej związane jest głównie ze wzrostem liczby zachorowań na AIDS oraz z niedostateczną kontrolą rozprzestrzeniania się *M. tuberculosis*. W miarę rozpowszechniania się stosowanych metod terapeutycznych zaczęły pojawiać się szczepy lekooporne. Odsetek prątków opornych na rutynowo stosowane leki wzrósł nawet do 20%, natomiast na leki drugiego rzutu – do 2% [4]. Aktualnie znanych jest szereg czynników, które mogą przyczynić się do wzrostu podatności na gruźlicę. Oprócz wspomnianego wirusa HIV, ryzyko zakażenia gruźlicą rośnie u osób palących papierosy [5], u cukrzyków [6] oraz u osób nadużywających alkoholu i wyniszczonych niedożywieniem.

Zaobserwowano również zależność pomiędzy rodzajem stosowanej diety a częstotliwością występowania tej groźnej choroby. Więcej zakażeń *M. tuberculosis* zanotowano wśród osób odżywiających się zgodnie z zasadami wegetariańskimi [7]. Prawdopodobnie jest to związane z niedostatkami niektórych mikroelementów, zwłaszcza żelaza, a także witamin: B12 i D. Zauważono, że zwłaszcza brak witaminy D jest przyczyną zwiększonej podatności na zakażenie prątkami gruźlicy [8]. Podstawową metodą leczenia gruźlicy jest stosowanie preparatów tuberkulostatycznych. Nasilające się zjawisko lekooporności *M. tuberculosis*, zwłaszcza wobec powszechnie stosowanych leków pierwszego rzutu, zmusza do podjęcia działań zmierzających do poszukiwania nowych substancji leczniczych o podobnej lub większej aktywności przeciwprątkowej. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) rekomenduje obecnie terapię przeciwprątkową polegającą na podawaniu kombinacji czterech leków: izoniazydu (INH), ryfampicyny (RIF), pyrazynamidu (PZA) oraz etambutolu (ETH) lub streptomycyny (SM) przez pierwsze dwa miesiące leczenia. Przez kolejne cztery miesiące pacjent powinien przyjmować tylko izoniazyd lub ryfampicynę [9,10]. Półroczna kuracja jest często wydłużana nawet do dwunastu miesięcy. Niestety, nie w każdym przypadku prowadzi ona do pełnego wyleczenia. Związane jest to ze zjawiskiem lekooporności. Organizacja WHO szacuje, że obecnie u około pięćdziesięciu milionów osób rozwija się wielolekooporna forma gruźlicy (MDR-TB). Zdiagnozowanie oporności wobec leków pierwszego rzutu nie przekreśla szansy na całkowite zwalczenie choroby. Wówczas podaje się leki drugiego rzutu, takie jak kapreomycyna, etionamid, kwas paraminosalicylowy, kanamycyna lub cykloseryna. Są one jednak mniej efektywne, wymagają podawania większych dawek i są bardziej toksyczne. Leczenie za pomocą terapeutyków drugiego rzutu jest ponadto dziesięć razy droższe. Czas kuracji wydłuża się nawet do dwóch lat. W roku 2006 wyizolowano szeroko lekooporne formy *M. tuberculosis* (XDR-TB). Bakterie te nie poddawały się terapii za pomocą RIF i INH oraz były odporne wobec przynajmniej dwóch grup leków drugiego rzutu [4]. Obecnie stosowane tuberkulostatyki pierwszego rzutu zostały wprowadzone kolejno w latach 1940 (SM), 1950 (INH, PZA), 1960 (EMB) i w 1970 (RIF). Pomimo wielu osiągnięć z zakresu wiedzy biologicznej i genetycznej dotyczącej *M. tuberculosis* oraz zrozumienia dla ogromnej potrzeby opracowania bardziej aktywnych substancji, w ciągu ostatnich blisko

czterdziestu lat nie wprowadzono żadnych nowych leków przeciwgruźliczych, oprócz kongenerów terapeutyków z grupy ryfamycyn. Ostatnio co najmniej pięć nowych potencjalnych tuberkulostatyków przechodziło badania kliniczne i zostało zakwalifikowanych do drugiej lub trzeciej fazy tych badań [11].

Współcześnie stosowane leki pierwszego i drugiego rzutu, ze względu na mechanizm działania w obrębie komórki bakteryjnej, można podzielić na:

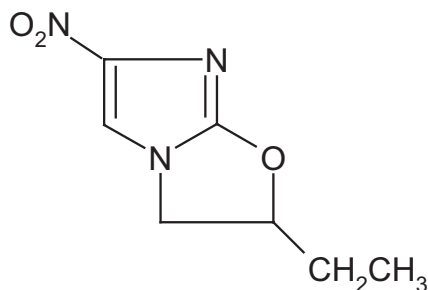
- hamujące biosyntezę elementów ściany komórkowej (izoniazyd, etambutol, etionamid, cykloseryna),
- hamujące syntezę kwasów nukleinowych (ryfampicyna, chinolony),
- hamujące syntezę białek (streptomycyna, kanamycyna),
- hamujące wytwarzanie energii w błonie komórkowej (pyrazynamid).

Terapia przeciwprątkowa polega głównie na stosowaniu preparatów hamujących procesy metaboliczne bakterii, ze szczególnym naciskiem na leki spowalniające syntezę ściany komórkowej *M. tuberculosis* [12]. Dotychczas stosowane leki przeciwgruźlicze wpływają zatem na te bakterie, które w sposób szybki i aktywny wzrastają w zakażonym organizmie. Natomiast preparaty te wykazują jedynie niewielkie działanie wobec latentnych form tych mikroorganizmów, które mogą przetrwać np. wewnątrz makrofagów. W ciągu najbliższych lat powinna pojawić się nowa generacja leków tuberkulostatycznych o odmiennym mechanizmie działania. Wśród tych substancji znajdują się bicykliczne pochodne nitroimidazolu.

Najważniejsze właściwości farmakologiczne dwupierścieniowych pochodnych nitroimidazolu

Pochodne nitroimidazolu wykazują szeroki zakres właściwości farmakologicznych [13]. W latach pięćdziesiątych ubiegłego wieku odkryto, że pochodne nitrodiazolu o bicyklicznej strukturze nitroimidazo-[2,1-*b*]dihydroooksazolu mogą wykazywać aktywność przeciwgruźliczą [14]. Substancją wiodącą z tej serii był 2-etylo-6-nitroimidazo[2,1-*b*]-2,3-dihydroooksazol, oznaczony symbolem CGI-17341 (Rycina 1).

Wyniki badań biologicznych wskazywały, że aktywność tuberkulostatyczna związku CGI-17341 była porównywalna z aktywnością izoniazydu (INH) i ryfampicyny (RIF), a zatem z lekami pierwszego



Rycina 1. Struktura cząsteczki CGI-17341
 Figure 1. The structure of CGI-17341

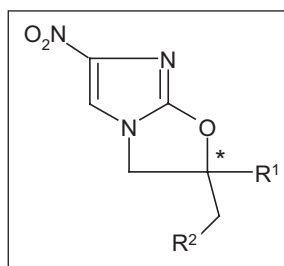
rzutu, oraz była wyższa od aktywności antybiotyków, takich jak streptomycyna i cyprofloksacyna. Ponadto, preparat ten nie wykazywał krzyżowej oporności z INH i RIF. Niestety, omawiana substancja charakteryzowała się znaczącą mutagennością. W dalszych badaniach poczyniono kolejne obserwacje dotyczące relacji pomiędzy działaniem biologicznym a obecnością wpływających na nie elementów strukturalnych cząsteczki. Okazało się, że wprowadzenie atomu chlorowca w pozycję 2 układu imidazooksazolowego powodowało szesnastokrotny wzrost aktywności tuberkulostatycznej w badaniach *in vitro*. Obecność pierścienia fenylowego, jako podstawnika przy tym samym atomie węgla, wywoływała dwukrotne zwiększenie działania przeciwgruźliczego, jednocześnie powodując znaczne zmniejszenie efektu mutagennego. Natomiast długi łańcuch alkilowy w tejże pozycji obniżał aktywność tuberkulostatyczną w warunkach *in vitro*. Zauważono również, że pochodne z grupą nitrową w pozycji 6 układu imidazooksazolowego

są od dwóch do dwóch tysięcy razy mniej aktywne (w zależności od rodzaju podstawnika przy C-2) od izomerów z grupą nitrową w pozycji 5 [15] (Rycina 2).

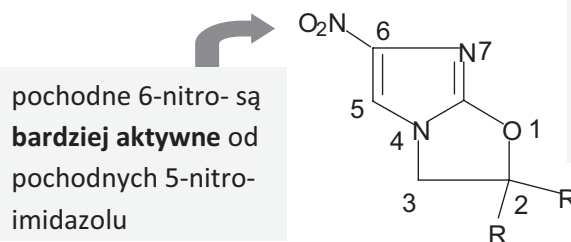
Sasaki wraz ze współpracownikami (Otsuka Pharmaceuticals) zsyntetyzował szereg nitroimidazodihydrooksazoli z różnie podstawionymi grupami fenylowymi przy C-2 [16] (Tabela 1).

Tabela 1. Aktywność anti-MTB nitroimidazodihydrooksazoli różnie podstawionych w pozycji C-2 [16]

Table 1. Anti-MTB activity of nitroimidazodihydrooxazoles with different C-2 substituents



produkt	R ¹	R ²	konfiguracja	MIC (µg/ml)
a	H	OPh	racemat	0,78
b	H	OCH ₂ Ph	racemat	3,13
c	H	O(CH ₂) ₂ Ph	racemat	1,56
d	H	OCH ₂ CH=CHPh	racemat	12,5
e	CH ₃	OPh	racemat	0,1
f	CH ₃	OPh	(R)	0,05
g	CH ₃	OPh	(S)	3,13



pochodne 6-nitro- są **bardziej aktywne** od pochodnych 5-nitroimidazolu

małe, lipofilowe grupy alkilowe, halogenoalkilowe lub układy bicykliczne połączone w formie *spiro* **zwiększają aktywność**; długie łańcuchy alkilowe **obniżają aktywność**

Rycina 2. Zależność między strukturą a siłą działania tuberkulostatycznego 6-nitroimidazo[2,1-*b*]-2,3-dihydrooksazoli

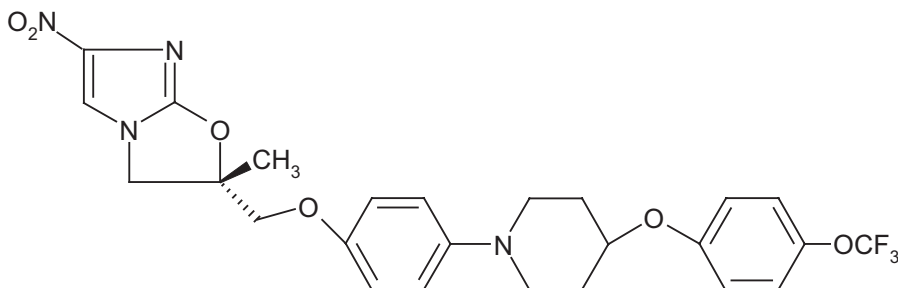
Figure 2. Structure – tuberculostatic activity relationships in 6-nitroimidazo[2,1-*b*]-2,3-dihydrooxazoles

Początkowo otrzymano cztery racemiczne związki (a-d). Wartości MIC wyznaczone w badaniach aktywności tuberkulostatycznej przeciwko szczepom Tb H37Rv wynosiły dla nich odpowiednio: 0,78; 3,13; 1,56 i 12,5 $\mu\text{g/ml}$. Najlepszy rezultat otrzymano dla pochodnej z grupą fenoksymetylową w pozycji C-2 (związek a). Następnie zsyntetyzowano pochodną, w której, oprócz grupy fenoksymetylowej znalazł się dodatkowo podstawnik metylowy w tym samym położeniu. Wartość MIC dla związku e w porównaniu z a była blisko ośmiokrotnie niższa i wynosiła 0,1 $\mu\text{g/ml}$. W trakcie dalszych badań zauważono, że enancjomery związku e różnią się między sobą siłą działania przeciwpłatkowego. Forma (R) okazała się bardziej aktywna (MIC = 0,05 $\mu\text{g/ml}$) od formy (S) (MIC = 3,13 $\mu\text{g/ml}$). W celu zwiększenia biodostępności tych dobrze rokujących substancji, podjęto próby wprowadzenia hydrofilowych podstawników złożonych z reszt amin cyklicznych, w pozycję 4 pierścienia benzenowego. Jednak poziom aktywności przeciwgruźliczej nowo otrzymanych pochodnych obniżył się istotnie w stosunku do niepodstawionych związków wyjściowych. Aby poprawić parametry farmaceutyczne, do cząsteczek takich dodatkowo wprowadzono lipofilowe grupy fenoksylowe w pozycję 4 pierścienia owej aminy cyklicznej. Testy farmakologiczne wykazały, że szczególnie związki z ugrupowaniem CF_3 i OCF_3 są bardzo dobrymi tuberkulostatykami i to zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo*. Substancja z grupą trifluorometoksylową okazała się bardziej aktywna od izoniazylu. Związek ten, oznaczony symbolem OPC-67683, wykorzystywany jest do dalszych intensywnych badań farmakologicznych i klinicznych (Rycina 3).

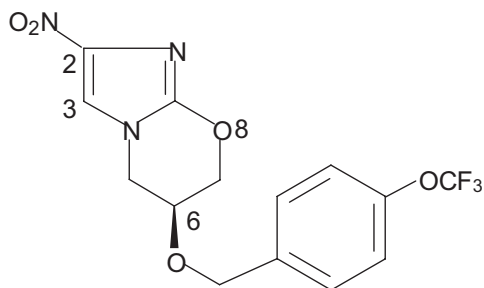
W warunkach *in vitro* charakteryzuje się on doskonałą aktywnością wobec opornych na leki szczepów prątków gruźlicy, a przy tym nie wykazuje oporności

krzyżowej ze stosowanymi lekami pierwszego rzutu. Dowiedziono również jego efektywności w niskich dawkach oraz przy rzadkim stosowaniu [17]. Ze względu na długi okres półtrwania, brak metabolizmu przez enzymy cytochromu P450 oraz wykazaną u myszy skuteczność w upośledzeniu odporności, może być użyteczny u pacjentów z jednocześnie występującą gruźlicą i AIDS. Lek ten nie wykazuje działania antagonistycznego wobec tzw. leków pierwszego rzutu, takich jak: ryfampicyna, izoniazyl, etambutol i streptomycyna, a udowodniono jego synergizm z ryfampicyną oraz etambutolem w warunkach *in vitro*. Mechanizmy działania tuberkulostatycznego związku OPC-67683 i izoniazylu są bardzo zbliżone i polegają na hamowaniu syntezy kwasów mykoloowych – głównych składników ściany komórkowej *M. tuberculosis* [17]. Różnica w działaniu pomiędzy tym nitroimidazodihydrooksazolem a INH polega na tym, że OPC-67683 jest inhibitorem syntezy kwasów metoksy- oraz ketomykoloowych, natomiast izoniazyl hamuje powstawanie wszystkich rodzajów tych specyficznych kwasów tłuszczowych [17]. OPC-67683 jest prolekiem. Jest aktywowany przez jeden z enzymów *M. tuberculosis* – Rv3547, który redukuje grupę nitrową. Wykazuje on działanie przeciwko szczepom opornym na ryfampicynę, etambutol, pyrazynamid, izoniazyl oraz streptomycynę. Nie jest mutagenny, a czas terapii uzyskanym lekiem prawdopodobnie będzie można skrócić do dwóch miesięcy. Ostatnio substancja ta przeszła pomyślnie drugi etap badań klinicznych [18].

Drugim, niezwykle obiecującym potencjalnym tuberkulostatykiem z grupy bicyklicznych pochodnych nitroimidazolu jest związek oznaczony symbolem PA-824. Pod względem chemicznym jest to substancja o strukturze skondensowanej nitroimidazooksazyny [19-21] (Rycina 4).



Rycina 3. Struktura związku OPC-67683
Figure 3. The structure of OPC-67683

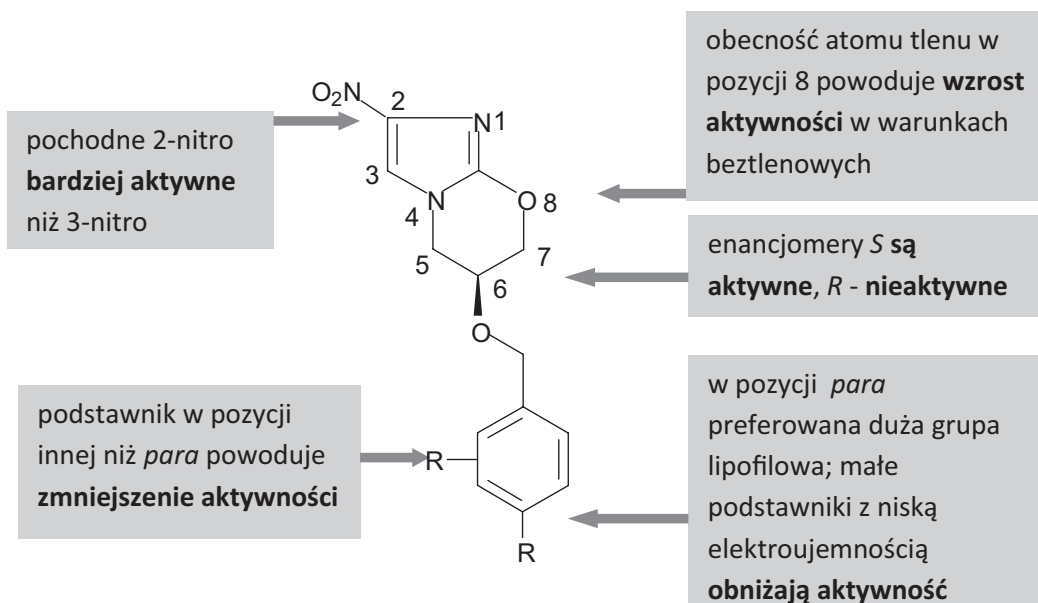


Rycina 4. Struktura związku PA-824

Figure 4. The structure of PA-824

Ważną zaletą tego związku jest brak oporności krzyżowej z innymi lekami tuberkulostatycznymi [22], oraz potwierdzenie aktywności w warunkach *in vivo* wobec bakterii niereplikujących. Mechanizm działania PA-824 polega głównie na tworzeniu rodników wykazujących zdolność uszkodzenia DNA *M. tuberculosis* [23]. Ponadto zauważono, że podobnie jak OPC-67683, również PA-824 hamuje syntezę kwasów mykolowych [22]. W najbliższych latach PA-824 może stać się głównym lekiem stosowanym w leczeniu gruźlicy. Obecnie znajduje się on w III fazie badań klinicznych.

Ostatnio opublikowane rezultaty badań zależności pomiędzy strukturą nitroimidazodihydrooksazyn a siłą ich działania tuberkulostatycznego wskazały na pewne elementy strukturalne, których obecność w cząsteczce jest warunkiem koniecznym pojawienia się aktywności [24,25]. Wystąpieniu działania przeciwpłatkowego sprzyja konfiguracja *S* na chiralnym atomie węgla C-6 w pierścieniu oksazynowym, a sztywny układ bicykliczny zapobiega zmianom tej konfiguracji. Podobnie jak w przypadku nitroimidazodihydrooksazoli, pochodne 2-nitro są bardziej aktywne niż te z grupą nitrową w pozycji 3. Zauważono także znaczący wpływ rodzaju atomu w pozycji 8 bicyklicznej cząsteczki na jej aktywność tuberkulostatyczną. Najkorzystniejsza jest w tym celu obecność atomu o charakterze elektronodonorowym, a wśród nich preferowany jest atom tlenu. Zastąpienie go atomem azotu lub siarki nie wpływało niekorzystnie na wartości MIC w warunkach aerobowych. Natomiast w warunkach beztlenowych, pochodne 8-aza i 8-tia związku PA-824 wykazywały zmniejszoną aktywność tuberkulostatyczną, odpowiednio 10- i 5-krotnie, w porównaniu z podstawową strukturą PA-824. Obecność atomu o charakterze elektronodonorowym w tej pozycji jest konieczna ze względu na możliwość utworzenia wiąza-

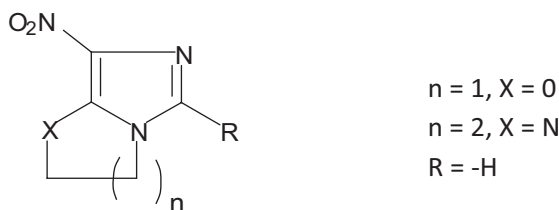


Rycina 5. Zależności SAR dla pochodnych nitroimidazooxazyny

Figure 5. SAR for nitroimidazooxazine derivatives

nia wodorowego pomiędzy cząsteczką substancji czynnej a miejscem aktywnym enzymu nitroreduktazy. Wprowadzenie w pozycję 8 ugrupowania $-CH_2-$ niemal całkowicie eliminowało działanie przeciwgruźlicze, i to zarówno w warunkach tlenowych jak i beztlenowych. Korzystny wpływ wykazywał natomiast podstawnik o charakterze lipofilowym połączony poprzez grupę alkoksylową z asymetrycznym atomem węgla C-6. Zauważono również pozytywny wpływ ugrupowania trifluorometoksylogo umiejscowionego w pozycji *para* pierścienia aromatycznego (Rycina 5).

Dowiedziano także, że bicykliczne pochodne nitroimidazolu – zarówno o budowie nitroimidazodihydrooksazolowej, jak i nitroimidazotetrahydropiryminy, będące izomerami typu [5,1-*b*], nie wykazują istotnej aktywności przeciwgruźliczej [26,27] (Rycina 6).



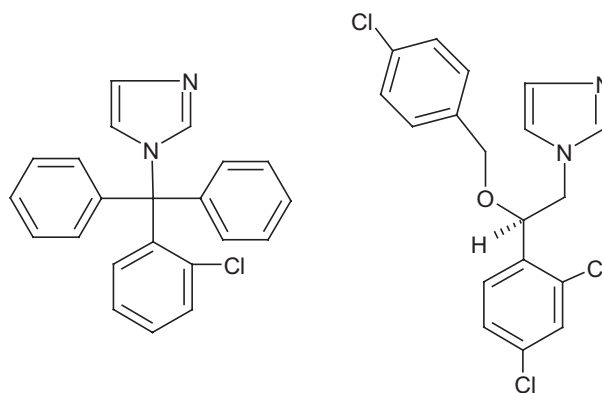
Rycina 6. Struktura małoaktywnych tuberkulostatycznie izomerów [5,1-*b*], dwupierścieniowych pochodnych nitroimidazolu

Figure 6. The structure of less active isomers [5,1-*b*], bicyclic nitroimidazole derivatives

Szereg związków o zróżnicowanej budowie chemicznej, wykazujących aktywność przeciwprątkową, przechodzi obecnie kolejne fazy badań klinicznych [28-30]. W najbliższych latach, farmakologiczne zasoby pulmonologów powinny wzbogacić się o przynajmniej kilka nowych, skutecznych leków. Wśród testowanych substancji można znaleźć także omówione wcześniej, dwie bicykliczne pochodne nitroimidazolu: PA-824 oraz OPC-67683.

Każdego roku ukazuje się szereg doniesień naukowych, opisujących związki należące do różnego rodzaju grup chemicznych i prezentujących wyniki wstępnych badań tuberkulostatycznych, przeprowadzonych dla tych właśnie substancji. Dwie, znane od szeregu lat, pochodne imidazolu o działaniu przeciwgrzybiczym

– klotrimazol i ekonazol (Rycina 7), zostały poddane testom przeciwgruźliczym w warunkach *in vitro* i *ex vivo* [31]. Otrzymane rezultaty wskazały, że badane azole wykazują właściwości hamujące wzrost *M. tuberculosis*, a wartości MIC w obu przypadkach wynoszą 0,12 $\mu\text{g/ml}$. Klotrimazol i ekonazol są zatem substancjami o wyższej aktywności niż powszechnie stosowana ryfampicyna, dla której MIC = 0,2 $\mu\text{g/ml}$. Autorzy ci zauważyli także synergizm działania wymienionych pochodnych imidazolu użytych w kombinacjach z ryfampicyną i izoniazidem.



Rycina 7. Struktury chemiczne klotrimazolu i ekonazolu

Figure 7. Chemical structures of clotrimazole and econazole

Podsumowanie

W drugiej połowie XX wieku został opracowany szereg leków wykorzystywanych do zwalczania prątków gruźlicy. Aby terapia była skuteczna, zalecane jest ściśle przestrzeganie ustalonych reguł. Niestety, brak konsekwencji wśród pacjentów poddawanych leczeniu spowodował powstanie nowych, lekoopornych form *Mycobacterium tuberculosis*. Niezbędne stało się zatem opracowywanie nowych tuberkulostatyków, zwalczających bakterie według innego mechanizmu działania. Poszukiwania potencjalnych leków zaowocowały wykryciem szeregu obiecujących substancji, także wśród dwupierścieniowych pochodnych nitroimidazolu. Należy mieć nadzieję, że po pomyślnym zakończeniu badań klinicznych, związki te w istotny sposób przyczynią się do zahamowania ekspansji tej groźnej choroby wśród ludności praktycznie wszystkich krajów świata.

Adres do korespondencji:

✉ Justyna Żwawiak

Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań

☎ (+48 61) 854 66 78

✉ jzwawiak@ump.edu.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, et al. Harrison's principles of internal medicine. 16th Edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2004. p. 953-966.
2. WHO. Fact Sheet No. 104. Tuberculosis. March, 2012; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>.
3. Ayles H, Schapp A, Nota A, et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS ONE* 2009;4:e5602.
4. CDC: Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs - worldwide, 2000-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301-5.
5. Jha P, Jacob B, Gajalakshmi V, et al. A nationally representative case-control study of smoking and death in India. *N Engl J Med* 2008;358:1137-47.
6. Restrepo BI. Convergence of the tuberculosis and diabetes epidemics: renewal of old acquaintances. *Clin Infect Dis* 2007;45:436-8.
7. Strachan DP, Powell KJ, Thaker A, et al. Vegetarian diet as a risk factor for tuberculosis in immigrant south London Asians. *Thorax* 1995;50:175-80.
8. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011;378:57-72.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003;52(RR-11):1-77.
10. Douglas JG, McLeod MJ. Pharmacokinetic factors in the modern drug treatment of tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:127-46.
11. Protopopova M, Bogatcheva E, Nikonenko B, et al. In search of new cures for tuberculosis. *Med Chem* 2007;3:301-16.
12. Zhang Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:529-64.
13. Mital A. Synthetic Nitroimidazoles: Biological Activities and Mutagenicity Relationships. *Sci Pharm* 2009;77:497-520.
14. Ashtekar DR, Costa-Pereira R, Nagarajan K, et al. In vitro and in vivo activities of the nitroimidazole CGI 17341 against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:183-6.
15. Barry CE 3rd, Boshoff HIM, Dowd CS. Prospects for clinical introduction of nitroimidazole antibiotics for the treatment of tuberculosis. *Curr Pharm Design* 2004;10:3239-62.
16. Sasaki H, Haraguchi Y, Itotani M, et al. Synthesis and Antituberculosis Activity of a Novel Series of Optically Active 6-Nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazoles. *J Med Chem* 2006;49:7854-60.
17. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydroimidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro in mice. *Plos Medicine* 2006;3:2131-44.
18. (autorzy niewyszczególnieni): OPC-67683. *Tuberculosis* 2008;88:132-3.
19. (autorzy niewyszczególnieni): PA-824. *Tuberculosis* 2008;88:134-6.
20. Saliu OY, Crismale C, Schwander SK, Wallis RS. Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant Mycobacterium tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:994-8.
21. Nowakowska J, Pikul P, Ciura K. PA-824 – rewolucja w terapii gruźlicy. *Farm Pol* 2012;68:382-6.
22. Stover CK, Warrenner P, VanDevanter DR, et al. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* 2000;405:962-6.
23. Singh R, Manjunatha U, Boshoff HIM, et al. PA-824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release. *Science* 2008;322:1392-5.
24. Kim P, Zhang L, Manjunatha UH, et al. Structure-activity relationships of antitubercular nitroimidazoles. 1. Structural features associated with aerobic and anaerobic activities of 4- and 5-nitroimidazoles. *J Med Chem* 2009;52:1317-28.

25. Kim P, Kang S, Boshoff HI, et al. Structure-activity relationships of antitubercular nitroimidazoles. 2. Determinants of aerobic activity and quantitative structure-activity relationships. *J Med Chem* 2009;52:1329-44.
26. Żwawiak J, Olender D, Zwolska Z, et al. Synthesis of 2,3-dihydro-7-nitroimidazo-[5,1-b]oxazoles as potential tuberculostatic agents. *Acta Pol Pharm* 2008;65:229-33.
27. Zaprutko L, Żwawiak J, Augustynowicz-Kopeć E, et al. Synthesis, structure and biological evaluation of novel bicyclic nitroimidazole derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci* 2012;345:463-7.
28. Protopopova M, Bogatcheva E, Nikonenko B, et al. In search of new cures for tuberculosis. *Med Chem* 2007;3:301-16.
29. Laughon BE. New tuberculosis drugs in development. *Curr Topics Med Chem* 2007;7:463-73.
30. Showalter HDH, Denny WA. A roadmap for drug discovery and its translation to small molecule agents in clinical development for tuberculosis treatment. *Tuberculosis* 2008;88:Suppl. 1:S3-S17.
31. Ahmad Z, Sharma S, Khuller GK. In vitro and ex vivo antimycobacterial potential of azole drugs against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *FEMS Microbiol Lett* 2005;251:19-22.