



УДК 547.92.057

## СИНТЕЗ ИЗ ТИГОГЕНИНА И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗОНОВ 5 $\alpha$ -КЕТОСТЕРОИДОВ

© 2004 г. М. И. Мерлани<sup>\*#</sup>, Э. П. Кемертелидзе<sup>\*</sup>, К. Пападопулос<sup>\*\*</sup>, Н. И. Меньшова<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Институт фармакохимии им. И.Г. Кутателадзе АН Грузии,  
0159, Тбилиси, ул. Сарадживили, 36, Грузия;

<sup>\*\*</sup>Институт физической химии, Национальный научно-исследовательский центр "DEMOKRITOS",  
Афины, Греция;

<sup>\*\*\*</sup>ЦХЛС-ВНИХФИ, Москва, Россия

Поступила в редакцию 11.07.2003 г. Принята к печати 19.01.2004 г.

Исходя из тигогенина синтезированы изоникотиноилгидразоны и тиосемикарбазоны некоторых 5 $\alpha$ -кетостероидов, строение которых подтверждено ЯМР-, ИК- и масс-спектроскопией. Изучение антимикобактериальной активности показало, что некоторые из синтезированных изоникотиноилгидразонов обладают высокой антитуберкулезной активностью.

*Ключевые слова:* антимикобактериальная активность, изоникотиноилгидразоны, 5 $\alpha$ -кетостероиды, синтез.

### ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, каждый третий житель Земли в настоящее время инфицирован *Mycobacterium tuberculosis* и от туберкулеза умирает до 3 млн. больных в год, то есть больше, чем от СПИДа, малярии и тропических заболеваний вместе взятых [1, 2].

Общепризнано, что туберкулез – социально обусловленное заболевание. Тревожит увеличение числа заболевающих туберкулезом не только в развивающихся, но и в экономически развитых странах. Так, например, США, Индия, Южная Африка и некоторые страны СНГ относятся к регионам, наиболее инфицированным туберкулезом [3]. Одним из факторов, способствующих росту заболеваемости, является развитие резистентности к лекарственным препаратам. Для лечения больных туберкулезом обычно применяется комбинированная химиотерапия (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин). Однако длительное применение этих средств как раз и является основной причиной возникновения новых резистентных штаммов. Таким образом, возникает необходимость поиска и синтеза новых эффективных противотуберкулезных соединений.

Открытие противотуберкулезных свойств гидразида изоникотиновой кислоты (НИА, изониазид) стимулировало появление множества работ, связанных с изучением как самого НИА, так и его производных, в том числе гидразонов стероидных кетонов [4–7]. Однако противотуберкулезная активность изоникотиноилгидразонов насыщенных 5 $\alpha$ -кетостероидов почти не изучена.

В последние годы мы синтезировали на основе тигогенина некоторые производные НИА и тиосемикарбазида и исследовали их биологические свойства [8–10]. Были описаны синтез и специфическая активность изоникотиноилгидразонов и тиосемикарбазонов  $\Delta^{16}$ -прегненолона, прегнанолона, эпиандростерона, андростерона и 5 $\alpha$ -андрост-2-ен-17-она. В частности, было установлено, что ряд изоникотиноилгидразонов обладает высокой активностью в отношении *M. tuberculosis* в опытах *in vitro* и некоторые из них по величине МПК практически не уступают изониазиду [10]. Данные биологических испытаний дали основание для продолжения поиска новых высокоэффективных противотуберкулезных соединений в ряду 5 $\alpha$ -стероидов.

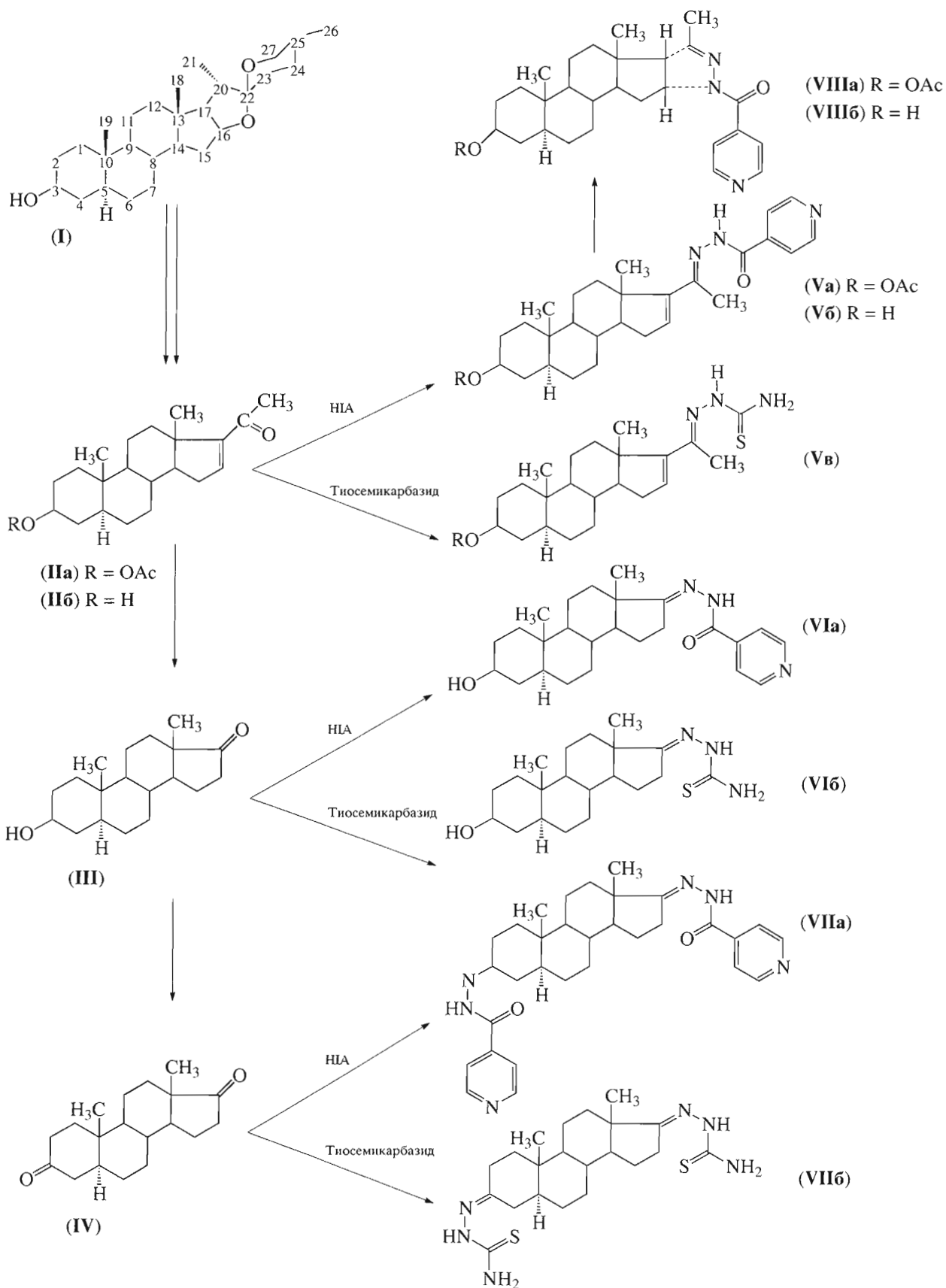
### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### *Синтез и химические свойства*

Исходным соединением для синтеза производных 5 $\alpha$ -кетостероидов послужил тигогенин (I), выделенный из растения *Jucca gloriosa* (семейство Liliacea), культивируемого в Грузии (см. схему).

Сокращения: НИА – гидразид изоникотиновой кислоты (изониазид); INH – изоникотиноилгидразон; TSC – тиосемикарбазон; МПК – минимальная подавляющая концентрация.

<sup>#</sup>Автор для переписки (тел.: (995-32) 72-26-96; факс: (995-32) 25-00-26; эл. почта: maiamer@hotmail.com).



Синтез гидразонов 5 $\alpha$ -кетостероидов на основе тигогенина.

Таблица 1. Физико-химические характеристики соединений (Va), (VIa), (VIIб), (VIIIa) и (VIIIб)

Соединение	R*	Т. пл., °С	Выход, %	Эмпирическая формула	M
(Va)	CH <sub>3</sub> CO	215–217	40	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	477.65
(VIa)	–	272–274	93	C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	526.61
(VIIб)	–	>300 с разл.	97	C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> N <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	434.62
(VIIIa)	CH <sub>3</sub> CO	>280 с разл.	40	C <sub>29</sub> H <sub>39</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	477.65
(VIIIб)	H	210–212	50	C <sub>27</sub> H <sub>37</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	435.62

\* См. схему.

Превращение тигогенина в 5 $\alpha$ -кетостероиды (IIa), (IIб), (III) и (IV) проводилось по ранее описанным методикам [8–11]. Изоникотиноилгидразоны (INH) (Va), (Vб), (VIa) и (VIIa) и тиосемикарбазоны (TSC) (Vв), (VIб) и (VIIб) получали кипячением соответствующих кетонов (IIa), (IIб), (III) и (IV) с HIA или тиосемикарбазидом в этаноле, хотя INH (Va) и (Vб) образовывались при взаимодействии с кетоном и при комнатной температуре. Кроме того, при кипячении кетонов (IIa) и (IIб) наблюдалось также образование соответствующих циклизованных продуктов – пиразолинов-2 (VIIIa) и (VIIIб). В литературе описано образование подобных соединений путем конденсации гидразонов с  $\alpha$ -гидроксиметилкетонами и их производными [12, 13], циклизацией гидразонов  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов [14], взаимодействием  $\alpha,\beta$ -эпоксикетонов с гидразинами [15] и 1,3-диполярным присоединением алифатических диазосоединений к  $\alpha,\beta$ -непредельным кетонам [16, 17].

Известно, что незамещенные алкил-, арил- и ацилгидразоны  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных соединений претерпевают внутримолекулярную циклоконденсацию, протекающую путем нуклеофильного присоединения NH-группы по кратной связи. Легкость замыкания пиразолинового цикла зависит от природы заместителей в карбонильном и гидразоновом остатках. Циклизация протекает спонтанно уже в момент образования гидразонов или при их нагревании в различных растворителях, часто в присутствии кислот (как правило, в растворе уксусной кислоты). При увеличении электроноакцепторного характера заместителя в гидразоновом остатке способность к циклизации уменьшается [18]. Обнаружено, что некоторые ацилгидразоны  $\Delta^{16}$ -кетостероидов вообще не образуют пиразолинов [19].

Структуры соединений (V)–(VIII) подтверждены ЯМР-, ИК- и масс-спектрами. В ИК-спектрах INH присутствуют характеристические полосы поглощения валентных колебаний NH-группы при 3440–3400 см<sup>-1</sup>, карбонила HNC=O-группы – при

1700–1680 см<sup>-1</sup>, C=N-связи – при 1650–1640 см<sup>-1</sup> и C–C- и C–N-связей пиридинового кольца – при 1550–1450 см<sup>-1</sup>. Полосы поглощения валентных колебаний N–H-связи TSC появляются в интервале частот 3400–3300 см<sup>-1</sup>, C=N-связи – при 1645 см<sup>-1</sup> и тиокарбонильной группы – при 1400–1300 см<sup>-1</sup>. Характеристические полосы поглощения гидроксильной группы стероида отмечены в области 3300–3500 см<sup>-1</sup>.

В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах гидразонов (V)–(VIII) сигналы анулярных 18- и 19-метильных групп проявляются в виде синглетов при 0.56–0.92 м. д., протоны пиридинового кольца – в виде двух дублетов при 7.50–8.65 м. д. с КССВ  $J_{ortho} \approx 5.85$ ,  $J_{meta} \approx 1.2$  Гц. Сигнал NH проявляется в пределах 10.18–10.68 м. д. в виде синглета (в DMSO). Сигналы аксиальных 3 $\alpha$ -протонов 3 $\beta$ -стероидных спиртов прегнанового ряда и их эфиров характеризуются наличием мультиплетов при 4.06 и 4.60 м. д. соответственно. В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах соединений (VIIIa) и (VIIIб) отсутствуют сигналы от NH гидразона, проявляющийся при 7.66 у (Va) и 10.48 м. д. у (Vб) [10] и появляется новый сигнал от H17 при 2.51 и 3.36 м. д. соответственно, в виде дублета с  $J_{17,16} \approx 8.7$  Гц, что указывает на *цис*-сочленение стероидного D и пиразолинового колец.

В <sup>13</sup>C-ЯМР-спектрах INH проявляются два интенсивных характеристических пика пиридиновых углеродов при 149.6 и 121.4 м. д., сигнал четвертичного углерода пиридинового кольца при 140.5 м. д. и два пика меньшей интенсивности, относящиеся к карбонильной группе гидразона, при 176.23 м. д. и C=N-связи при 163.9 м. д. В <sup>13</sup>C-ЯМР-спектрах TSC проявляются интенсивные характеристические пики тиокарбонильных и гидразоновых углеродов при 167.2 и 156.8 м. д. соответственно.

Физико-химические характеристики соединений (Va), (VIa), (VIIб), (VIIIa) и (VIIIб) приведены в табл. 1 и 2, а для соединений (Vб), (Vв), (VIa) и (VIб) опубликованы в работах [8–10].

**Таблица 2.** Данные <sup>1</sup>H-ЯМР- и ИК-спектров соединений (Va), (VIIa), (VIIб), (VIIIa) и (VIIIб)

Соединение	<sup>1</sup> H-ЯМР	ИК, ν (см <sup>-1</sup> )
(Va)	0.71 (3H, с, C18-H <sub>3</sub> ), 0.72 (3H, с, C19-H <sub>3</sub> ), 1.86 (3H, с, C21-H <sub>3</sub> ), 1.94 (3H, с, OAc), 4.25 (1H, м, H16), 4.60 (1H, м, H3), 7.53 и 8.63 (4H, дд, ароматич. протоны, <i>J</i> <sub>орто</sub> 5.84, <i>J</i> <sub>мета</sub> 1.2), 7.66 (1H, уш. с, NH)	1730 (C=O), 1680 (NHC=O), 1620 (C=N), 1550 (пиридиновое кольцо), 1280 (C-N)
(VIIa)*	0.91 (3H, с, C18-H <sub>3</sub> ), 0.92 (3H, с, C19-H <sub>3</sub> ), 7.70–8.65 (4H, дд, ароматич. протоны, <i>J</i> <sub>орто</sub> 5.84, <i>J</i> <sub>мета</sub> 1.2), 10.18 (1H, уш. с, NH), 10.68 (1H, уш. с, NH)	3440–3280 (NH), 1700 (NHC=O), 1650 (C=N), 1550 (пиридиновое кольцо)
(VIIб)*	0.70 (3H, с, 18-CH <sub>3</sub> ), 0.79 (3H, с, C19-H <sub>3</sub> ), 7.23 и 7.83 (NH <sub>2</sub> TSC при C3), 7.38 и 7.90 (NH <sub>2</sub> в TSC при C17), 9.71 (1H, с, NHC=S в TSC при C3), 10.00 (1H, с, NHC=S в TSC при C17)	3440 (NH <sub>2</sub> ), 1645 (C=N), 1500 (C=S), 1300 (NHCS)
(VIIIa)	0.56 (3H, с, C18-H <sub>3</sub> ), 0.75 (3H, с, C19-H <sub>3</sub> ), 1.95 (3H, с, C21-H <sub>3</sub> ), 2.51 (1H, д, <i>J</i> <sub>17,16</sub> 8.7, H17), 2.01 (3H, с, 3-OAc), 4.08 (1H, м, H16), 4.60 (1H, м, H3), 7.20 и 8.65 (4H, дд, ароматич. протоны, <i>J</i> <sub>орто</sub> 5.84, <i>J</i> <sub>мета</sub> 1.2)	1730 (C=O), 1700 (NHC=O), 1620 (C=N), 1550 (пиридиновое кольцо), 1280 (C-N)
(VIIIб)*	0.61 (3H, с, C18-H <sub>3</sub> ), 0.74 (3H, с, C19-H <sub>3</sub> ), 1.93 (3H, с, C21-H <sub>3</sub> ), 3.36 (1H, д, <i>J</i> <sub>17,16</sub> 8.7, H17), 4.06 (2H, м, H3 и 16H), 7.64 и 8.64 (4H, дд, ароматич. протоны, <i>J</i> <sub>орто</sub> 5.84, <i>J</i> <sub>мета</sub> 1.2)	3300–3500 (OH), 1680 (NHC=O), 1620 (C=N), 1550 (пиридиновое кольцо), 1280 (C-N)

\* Спектры соединений сняты в DMSO-d<sub>6</sub> при 60°C.

**Таблица 3.** Антимикобактериальная активность (МПК, мкг/мл) соединений (V)–(VIII)\*

Соединение	Штаммы								
	<i>M. H37Rv</i>	<i>M. academia</i>	<i>M. bovis</i> 8	<i>M. kansasii</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. fortuitum</i>	ATCC-607	<i>M. phlei</i>
(Vб)	3.5	<0.08	–	>150	>1000	–	>1000	–	–
(Vв)	–	>1000	–	>1000	>150	–	>150	–	–
(VIa)	0.04	<0.08	<0.08	23	>1000	>3.5	>23	150	>1000
(VIб)	>1000	150	>1000	>150	>1000	>150	>1000	>1000	>1000
(VIIIб)	<0.08	<0.08	>3.5	150	–	150	–	–	–
НIA	0.015	–	0.06	–	–	–	–	64	8.0

\* Антимикобактериальная активность соединений (Va), (VIIa), (VIIб) и (VIIIa) не исследовалась.

*Изучение биологической активности*

Бактериостатическая активность соединений (Vб), (Vв), (VIa), (VIб) и (VIIIб) изучена в опытах *in vitro*. Устанавливалась МПК в ряду серийных разведений на среде Сотона. В качестве тест-культур были использованы *M. tuberculosis* (штаммы H37Rv, *M. academia*, *M. bovis* 8), условно патогенные микобактерии (штаммы *M. kansasii*, *M. avium*, *M. intracellulare* и *M. fortuitum*) и сапрофиты ATCC-607 и *M. phlei*. Полученные результаты приведены в табл. 3.

Можно видеть, что изученные TSC (Vв) и (VIб) не обладают антимикобактериальным действием, в то время как INH (Vб) и (VIa) и соединение

(VIIIб) проявляют высокую активность в отношении *M. tuberculosis* и по величине МПК почти не уступают изониазиду. Как и изониазид, они не оказывают существенного влияния на рост условно патогенных и сапрофитных микобактерий.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего углубленного изучения гидразонов 5α-стероидного ряда с целью выявления потенциальных противотуберкулезных средств.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Температуры плавления определены на блоке Кофлера. ИК-спектры сняты на приборе Magna-IR Spectrometer 550 в таблетках с KBr. Масс-спектры

записаны на хроматомакс-спектрометре МАТ-112 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура ионизационной камеры 180°C, прямой ввод образца в источник). Спектры ЯМР получены на приборе Bruker AC 250 (рабочая частота 250 МГц по протонам и 62.5 МГц по <sup>13</sup>C); приведены значения химических сдвигов протонов относительно внутреннего стандарта – тетраметилсилана в миллионных долях; КССВ – в герцах. Спектры ЯМР сняты в дейтерированных растворителях CDCl<sub>3</sub> или DMSO-*d*<sub>6</sub>. Результаты элементного анализа соответствуют вычисленным. Протекание реакций и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV 254 (Kavalier, Чехия) в системе хлороформ-метанол (6 : 1). Пятна обнаруживали рассмотрением в УФ-свете или опрыскиванием 10% раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием.

**Изоникотиноилгидразоны 3β-ацетокси-5α-прегн-16-ен-20-она (Va) и 3β-гидрокси-5α-прегн-16-ен-20-она (Vб).** Смесь кетона, 3β-ацетокси-5α-прегн-16-ен-20-она (Pa) или 3β-гидрокси-5α-прегн-16-ен-20-она (Pб) (1 ммоль) с изониазидом (1.1 ммоль) перемешивали в этаноле в присутствии уксусной кислоты при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель упаривали, остаток промывали водой, и сырой продукт разделяли хроматографированием на колонке с силикагелем, элюируя последовательно смесями петролейный эфир–этилацетат, 20 : 1 и 10 : 1. Выходы продуктов (Va) и (Vб) – 40 и 50% соответственно. Масс-спектры, *m/z*: (Va), 477 [M]<sup>+</sup>, 462 [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 371 [M – COC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>; (Vб), 435 [M]<sup>+</sup>, 420 [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 329 [M – COC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>.

**3β-Ацетокси-1'-изоникотиноил-3'-метил-5α-андростан-[17,16d]-пирозолин-2 (VIIIa) и 1'-изоникотиноил-3'-метил-5α-андростан-3β-ол-[17,16d]-пирозолин-2 (VIIIб).** Смесь кетона [3β-ацетокси-5α-прегн-16-ен-20-она (Pa) или 3β-гидрокси-5α-прегн-16-ен-20-она (Pб)] (1 ммоль) с изониазидом (1.1 ммоль) в этаноле в присутствии уксусной кислоты кипятили в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали, и осадок промывали водой. Разделением сырого продукта колоночной хроматографией при последовательной элюции смесями петролейный эфир–этилацетат, 20 : 1 и 10 : 1, получали соединения (VIIIa) и (VIIIб) с 40 и 50%-ным выходом соответственно. Масс-спектры, *m/z*: (VIIIa), 477 [M]<sup>+</sup>, 462 [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 371 [M – COC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>; (VIIIб), 435 [M]<sup>+</sup>, 420 [M – CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 329 [M – COC<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>.

**Диизоникотиноилгидразон 5α-андростан-3,17-диона (VIIa).** Смесь 5α-андростан-3,17-диона (IV) (1 г, 3.46 ммоль), изониазида (1 г, 7.3 ммоль) и 1 мл уксусной кислоты в 10 мл этанола кипятили в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промы-

вали водой и кристаллизовали из этанола. Выход продукта (VIIa) 93%; т. пл. 275–277°C [20].

**Дитиосемикарбазон 5α-андростан-3,17-диона (VIIб).** Смесь 5α-андростан-3,17-диона (IV) (1.5 г, 4.32 ммоль) и тиосемикарбазида (0.78 г, 8.64 ммоль) кипятили в этаноле в течение 10 мин и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и кристаллизовали из этанола. Выход продукта (VIIб) 97%.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rouhi A.M. // Chem. Eng. News. 1999. V. 17. P. 52–69.
2. Скулкова Р.С., Шапкова Г.В., Пebaлг Л.К., Афанасьев Н.Ю. // Фармация. 1998. Т. 57. С. 7–10.
3. Barry C.E. // Biochem. Pharmacol. 2000. V. 59. P. 221–231.
4. Cavallini G., Massarani F., Mazzuchi F., Ravenna F. // Farm. Sci. e Tec. (Pavia). 1952. V. 7. P. 397–404.
5. Mantegazza P., Tommasini R. // Atti Soc. lombarda Sci. Med. Biol. 1952. V. 7. P. 496–503.
6. Воловельский Л.Н. // Укр. хим. журн. 1957. Т. 23. С. 72–74.
7. Воловельский Л.Н. // Укр. хим. журн. 1957. Т. 23. С. 513–515.
8. Мерлани М.И., Сладков В.И., Меньшова Н.И., Кемертелидзе Э.П., Суворов Н.Н. // Сообщ. АН СССР. 1989. Т. 135. С. 565–568.
9. Мерлани М.И., Сладков В.И., Меньшова Н.И., Кемертелидзе Э.П., Суворов Н.Н. // Сообщ. АН Грузии. 1995. Т. 152. С. 546–551.
10. Мерлани М.И., Сладков В.И., Меньшова Н.И., Филитис Л.Н., Кемертелидзе Э.П., Суворов Н.Н. // Сообщ. АН Грузии. 1995. Т. 153. С. 763–767.
11. Knox L.H., Villotty R., Kincl F.A., Ringold H.J. // J. Org. Chem. 1961. V. 26. P. 501–504.
12. Clinton R.O., Manson A.J., Stonner F.W., Neumann H.C., Christiansen R.C., Clarke R.L., Ackerman J.H., Page D.F., Dean J.W., Dickinson W.B., Carabateas C. // J. Am. Chem. Soc. 1961. V. 83. P. 1478–1491.
13. Hirschmann R., Buchschacher P., Steinberg N.G., Fried J.H., Ellis R., Kent G.J., Tishler M. // J. Am. Chem. Soc. 1964. V. 86. P. 1520–1527.
14. Cazaux J.B., Jacquier R., Maury G. // Tetrahedron Lett. 1971. P. 41–44.
15. Benn W.R., Dodson R.M. // J. Org. Chem. 1964. V. 29. P. 1142–1148.
16. Bladon P., Rae D.R., Tait A.D. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1974. P. 1468–1475.
17. Green B., Jensen B.L., Lalan P.L. // Tetrahedron. 1978. V. 34. P. 1633–1639.
18. Китаев Ю.П., Бузыкин Б.И. Гидразоны. М.: Наука, 1974. С. 191.
19. Камерницкий А.В., Павлова-Гришина Н.С., Скорова А.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1980. № 9. С. 1136–1139.
20. Воловельский Л.Н. // Журн. общей химии. 1966. Т. 36. С. 237–239.

## Some Derivatives of 5 $\alpha$ -Ketosteroid Hydrazones: Synthesis from Tigogenin and Antituberculosis Activity

M. I. Merlani<sup>##</sup>, E. P. Kemertelidze<sup>\*</sup>, K. Popandopoulos<sup>\*\*</sup>, and N. I. Men'shova<sup>\*\*\*</sup>

<sup>#</sup>Phone: (995-32) 72-2696; fax: (995-32) 25-0026; e-mail: maiamer@hotmail.com

<sup>\*</sup> Kutateladze Institute of Pharmacochemistry, Academy of Sciences of Georgia,  
ul. Saradzhishvili 36, Tbilisi, 0159 Georgia

<sup>\*\*</sup> Institute of Physical Chemistry, National Research Center Demokritos,  
Athens, Greece

<sup>\*\*\*</sup> Center for Drug Chemistry, All-Russia Research Institute of Pharmaceutical Chemistry,  
Moscow, Russia

Isonicotinoylhydrazones and thiosemicarbazones of some 5 $\alpha$ -ketosteroids were synthesized from tigogenin, and their structures were confirmed by NMR and IR spectroscopy and mass spectrometry. Their antimycobacterial activities were studied, and it was shown that some of the synthesized isonicotinoylhydrazones exhibit a high antituberculosis activity. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004, vol. 30, no. 5; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words:* antimycobacterial activity, isonicotinoylhydrazones, 5 $\alpha$ -ketosteroids, synthesis