

Новые антимикробные вещества — гибридные производные малеимидов и трииндолилметанов: синтез и биологическая активность

С. Н. ЛАВРЕНОВ¹, А. Ю. СИМОНОВ¹, А. А. ПАНОВ¹, С. А. ЛАКАТОШ¹, Е. Б. ИСАКОВА¹, Е. А. ЦВИГУН¹, О. П. БЫЧКОВА¹, В. В. ТАТАРСКИЙ², Е. С. ИВАНОВА², Е. П. МИРЧИНК¹, А. М. КОРОЛЕВ¹, А. С. ТРЕНИН^{1*}

¹ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва

Synthesis and Biological Activity of New antimicrobial Agents — Hybrid Derivatives of Maleimides and Triindolylmethanes

S. N. LAVRENOV¹, A. YU. SIMONOV¹, A. A. PANOV¹, S. A. LAKATOSH¹, E. B. ISAKOVA¹, E. A. TSVIGUN¹, O. P. BYCHKOVA¹, V. V. TATARSKIY², E. S. IVANOVA², E. P. MIRCHINK¹, A. M. KOROLEV¹, A. S. TRENIN^{1*}

¹ Gause Institute of New Antibiotics, Moscow

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Разработаны методы синтеза гибридных молекул, сочетающих в себе как структуру высокоактивных антимикробных соединений — трис(1-алкилиндол-3-ил)метилиев, так и 3-(индол-1-ил)малеимидов, ранее проявивших активность на некоторые протеинкиназы. Основная цель исследования состояла в изучении влияния заместителей на активность соединений в отношении различных тест-микроорганизмов, а также на их токсичность в отношении клеток человека. Благодаря введению фрагмента малеимида, например, в некоторых случаях удалось снизить цитотоксичность практически в 40 раз по сравнению с исходным прототипом. При этом антимикробная активность нового вещества осталась примерно на том же уровне.

Ключевые слова: гибридные антибиотики, производные трииндолилметана, малеимиды, химический синтез, антибактериальная и антифунгальная активность *in vitro*, связь структура — биологическая активность.

Methods for the synthesis of hybrid molecules that combine the structure of a highly active antimicrobial compounds — tris(1-alkylindol-3-yl)methylum as well as 3-(indol-1-yl)maleimides that previously showed activity against some protein kinases have been developed. The main purpose of this study was to investigate the influence of substituents on the activity of compounds against different test microorganisms, as well as their toxicity on human cells. For example, with the introduction of a fragment of maleimide, it was possible to reduce cytotoxicity by almost 40 times compared to the original prototype in some cases. At the same time, antimicrobial activity of the new substance remained approximately at the same level.

Keywords: hybrid antibiotics, triindolylmethane derivatives, maleimides, chemical synthesis, antibacterial and antifungal activity *in vitro*, relations between structure and biological activity.

Введение

В последние годы положение в области терапии инфекционных заболеваний значительно осложнилось в связи с широким распространением возбудителей, устойчивых к известным антибиотическим препаратам [1, 2]. Лечение таких инфекций при помощи современного арсенала антибиотиков оказывается невозможным или малоэффективным. Если решение проблемы не будет найдено, смертность от инфекционных заболеваний у людей и сельскохозяйственных животных в обозримом будущем может вернуться к уровню XIX века. Для решения этой проблемы предлага-

ется использовать как методы профилактики развития лекарственной устойчивости с применением рекомендаций по рациональному использованию антибиотиков, так и разработку новых антимикробных средств, способных к преодолению лекарственной устойчивости. Последнее направление является одной из важнейших задач современной медицинской химии [3].

Наиболее перспективным направлением химической модификации является получение молекул, имеющих низкую токсичность в отношении клеток человека и сохраняющих при этом высокую активность в действии на устойчивые штаммы возбудителей. Новым и интересным подходом в дизайне антимикробных препаратов является создание гибридных молекул, объединяющих в своей структуре два или более струк-

© Коллектив авторов, 2018

*Адрес для корреспонденции: 119021 г. Москва, Большая Пироговская, 11. ФГБНУ «НИИНА»; e-mail: as-trenin@mail.ru

турных фрагмента разных антимикробных средств, обладающих различиями в механизме действия [4].

Цель работы — синтез новых производных и изучение связи структура — биологическая активность среди ряда гибридных молекул, сочетающих в структуре фрагменты трис(1-алкилиндол-3-ил)метилия и 3,4-дизамещенных пиррол-2,5-дионов (малеимидов).

Материал и методы

Получение и очистка новых соединений, анализ их физико-химических характеристик, реактивы и материалы. Синтез соединений 1, 2 и 3 описан в наших предыдущих исследованиях [5–7]. Методы получения и очистки новых соединений (4a–4f, 5a–5d, 6a–6d, 7a–7d, 9a–9f), а также их физико-химические характеристики представлены ниже. Схемы синтеза указанных соединений представлены в разделе Результаты и обсуждение. Используемые для их синтеза соединения 1-пропилиндол (8a), 2-метил-1-пропилиндол (8b), 1-бутил-2-метилиндол (8c), другие реагенты и растворители были получены из коммерческих источников.

Получение и характеристика новых оригинальных соединений

1-(4-Бромо-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегид (6a). К раствору POCl_3 (0,93 мл 10 мМ) в ДМФА (50 мл) при перемешивании добавляли 3-бром-4-(1H-индол-1-ил)-1H-пирроло-2,5-дион (5a) (2,5 г, 8,5 мМ). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Реакционную массу при перемешивании порционно выливали в 5% водный раствор Na_2CO_3 (250 мл). После полной нейтрализации экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир — этилацетат 5:1). Получили 7a в виде порошка жёлтого цвета (1,43 г, 4,5 мМ, 53%).

ESI-HRMS: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_3^+\text{H}^+$ 318,9713, найдено 318,9750

^1H ЯМР*, λ , м. д. (J, Гц): 7,40 (1H, dt, J = 6,9, 1,3), 7,43 (1H, dt, J = 7,3, 1,7), 7,56 (1H, d, J = 7,5), 8,21 (1H, dd, J = 6,6, 1,5), 8,45 (1H, s), 10,12 (1H, s, NH), 11,91 (1H, s, CONH);

^{13}C ЯМР, λ , м. д.: 113,8, 120,7, 121,4, 124,5, 124,7, 125,2, 133,6, 135,7, 139,7, 164,8 (C=O), 165,7 (C=O), 166,3 (CONH)

1-(4-Амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегид (7a). К раствору 6a (1,3 г, 4 мМ) в ДМФА (25 мл) добавляли водный раствор аммиака (25 %, 0,3 мл, 20 мМ). Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре, затем выливали в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир — этилацетат 3:1). Получали 7a в виде порошка жёлтого цвета (0,62 г, 2,4 мМ, 61%). ESI-HRMS: рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3^+\text{Na}^+$: 278,0536, найдено 278,0564

^1H ЯМР*, λ , м. д. (J, Гц): 7,30 (1H, t, J = 7,3), 7,32 (1H, t, J = 7,29), 7,47 (1H, d, J = 7,3), 8,17 (1H, d, J = 7,3), 8,18 (2H, s, NH₂), 8,26 (1H, s), 10,0 (1H, s), 10,87 (1H, s, NH)

3-Амино-4-(3-(бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил)-1H-индол-1-ил)-1H-пиррол-2,5-дион (9a). К раствору 7a (0,5 г, 1,9 мМ) в метаноле (50 мл) добавляли 8a (0,71 г, 4,5 мМ), $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ (5 мг). Реакционную массу перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 10 ч. Охлаждали до комнатной температуры, упаривали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате, (50 мл) промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии

(элюент: петролейный эфир — этилацетат 3:1). Получали 4 в виде порошка красного цвета (0,88 г, 1,6 мМ, 84%).

^1H ЯМР*, λ , м. д. (J, Гц): 0,75–0,8 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,65–1,75 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,0–4,1 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6,09 (1H, s), 6,89 (3H, t, J = 7,7), 6,97 (2H, t, J = 7,7), 7,04–7,14 (8H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,1), 7,39–7,50 (3H, m), 10,47 (1H, s, NH)

^{13}C ЯМР, λ , м. д.: 11,1 (2C), 23,1 (2C), 30,7 (C-метан), 46,9 (2C), 98,6, 109,7 (2C), 110,9, 116,9 (2C), 118,0 (2C), 119,0, 119,5, 119,6 (2C), 119,7, 120,7 (2C), 121,5, 127,0, 127,1 (2C), 127,3 (2C), 136,2 (2C), 136,9, 141,9, 167,1 (C=O), 169,9 (C=O).

(1-(4-Амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил гидрохлорид (4a). К раствору 9a (0,5 г, 0,9 мМ) в метаноле (50 мл) добавляли $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,35 г, 5 мМ). Реакционную массу нагревали при перемешивании с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали и выливали в воду (300 мл). Экстрагировали бутанолом-1 (2×30 мл). Экстракт промывали водой (2×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл), упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент: хлористый метилен — метанол 25:1). Получили 4a в виде порошка красного цвета (0,47 г, 0,8 мМ, 89%). ESI-HRMS: рассчитано для $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2^+\text{H}^+$ 554,2551, найдено 554,2533. ВЭЖХ Rt = 5,44 мин, 98,5%.

^1H ЯМР*, λ , м. д. (J, Гц): 1,01 (6H, t, J = 7,3, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,99–2,04 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,45 (4H, t, J = 6,9, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 7,02–7,04 (1H, m), 7,13–7,18 (5H, m), 7,40 (4H, t, J = 7,8), 7,44 (2H, t, J = 7,8), 7,53 (1H, d, J = 8,2), 7,75 (2H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,3), 8,27 (1H, s), 8,56 (2H, s, NH₂), 10,59 (1H, s, NH)

3-(Диметиламино)-4-(1H-индол-1-ил)-1H-пирроло-2,5-дион (6b). К раствору 5a (3 г, 10,3 мМ) в ДМФА (50 мл) добавляли водный раствор HNMe_2 (40%, 2,3 мл, 21 мМ). Реакционную массу перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Выливали в воду (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Экстракт промывали насыщенным раствором NaCl (50 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (элюент: петролейный эфир — этилацетат 3:1). Получили 6b в виде порошка жёлтого цвета (1,52 г, 5,9 мМ, 58%). ESI-HRMS: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2^+\text{H}^+$: 256,1081, найдено 256,1101

^1H ЯМР*, λ , м. д. (J, Гц): 2,85 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,59 (1H, dd, J = 3,3, 0,8), 7,08 (1H, dt, J = 7,3, 0,8), 7,17 (1H, dt, J = 9,1, 1,0), 7,29 (1H, d, J = 6,9), 7,30 (1H, d, J = 3,8), 7,59 (1H, d, J = 7,7), 10,69 (1H, s, NH)

^{13}C ЯМР, λ , м. д.: 39,7 (2C), 99,0, 102,5, 110,7, 119,9, 120,4, 122,0, 127,6, 131,6, 139,0, 143,6, 166,5 (C=O), 168,7 (C=O).

3-(Диметиламино)-4-(1H-индол-1-ил)-1-метил-1H-пирроло-2,5-дион (6c). Продукт получали аналогично 6b, из 5b, как кристаллический порошок жёлтого цвета с выходом 62%. ESI-HRMS: рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2^+\text{H}^+$: 256,1081, найдено 256,1101

^1H ЯМР*, λ , м. д. (J, Гц): 2,85 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,98 (3H, s, NCH_3), 6,57 (1H, d, J = 3,6), 7,10 (1H, t, J = 7,5), 7,15 (1H, t, J = 8,9), 7,30 (1H, d, J = 6,9), 7,31 (1H, d, J = 3,8), 7,59 (1H, d, J = 7,9)

3-(Диэтиламино)-4-(1H-индол-1-ил)-1H-пирроло-2,5-дион (6d). Получали аналогично 6b, из 5a и диэтиламина, как порошок жёлтого цвета с выходом 68%. ESI-HRMS: рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2^+\text{H}^+$: 284,1394, найдено 284,1421.

^1H ЯМР*, λ , м. д. (J, Гц): 0,94 (6H, t, J = 6,5, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3,23–3,30 (4H, m, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6,59 (1H, d, J = 3,1), 7,09 (1H, t, J = 7,1), 7,16 (1H, t, J = 8,1), 7,24 (1H, d, J = 8,1), 7,34 (1H, d, J = 2,5), 7,60 (1H, d, J = 7,7), 10,71 (1H, s, NH)

^{13}C ЯМР, λ , м. д.: 13,7 (2C), 44,7 (2C), 98,7, 102,5, 110,5, 119,9, 120,5, 121,9, 127,6, 131,2, 138,5, 141,7, 166,4 (C=O), 168,9 (C=O).

1-(4-(Диметиламино)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегид (7b). Получали аналогично 7a из 6b, порошок жёлтого цвета, выход 81%. ESI-HRMS: рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3^+\text{H}^+$: 284,1030, найдено 284,1106.

¹H ЯМР*, λ, м. д. (J, Гц): 2,89 (6H, s, N(CH₃)₂), 7,31 (1H, t, J = 7,0), 7,36 (1H, t, J = 7,0), 7,50 (1H, d, J = 7,4), 8,15 (1H, d, J = 7,5), 8,28 (1H, s), 10,0 (1H, s), 10,84 (1H, s, NH)

¹³C ЯМР, λ, м. д.: 40,1 (2C), 97,3, 111,9, 118,6, 121,0, 123,0, 123,7, 124,4, 140,4, 143,5, 143,9, 166,0 (C=O), 168,2 (C=O), 185,3 (COH).

1-(4-(Диметиламино)-1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегид (7c). Получали аналогично 7a из 6c, порошок жёлтого цвета, выход 83%. ESI-HRMS: рассчитано для C₁₅H₁₃N₃O₃⁺H⁺: 284,1030, найдено 284,1106.

¹H ЯМР*, λ, м. д. (J, Гц): 2,87 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,97 (3H, s, NCH₃), 7,30 (1H, t, J = 7,1), 7,34 (1H, t, J = 7,3), 7,49 (1H, d, J = 7,5), 8,12 (1H, d, J = 7,7), 8,20 (1H, s), 10,6 (1H, s).

1-(4-(Диэтиламино)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-карбальдегид (7d). Получали аналогично 7a из 6d, жёлтый порошок, выход 71%. ESI-HRMS: рассчитано для C₁₇H₁₇N₃O₃⁺H⁺: 312,1343, найдено 312,1376.

¹H ЯМР*, λ, м. д. (J, Гц): 0,89—1,04 (6H, m, N(CH₂CH₃)₂), 3,26—3,40 (4H, m, N(CH₂CH₃)₂), 7,29 (1H, t, J = 6,8), 7,32 (1H, t, J = 7,0), 7,43 (1H, d, J = 7,3), 8,13 (1H, d, J = 8,1), 8,37 (1H, s), 9,97 (1H, s), 10,80 (1H, s, NH)

¹³C ЯМР, λ, м. д.: 13,7 (2C), 45,1 (2C), 96,8, 111,6, 118,7, 121,1, 123,1, 123,7, 124,4, 139,9, 142,1, 143,4, 165,9 (C=O), 166,4 (C=O), 185,2 (COH).

(1-(4-(Диметиламино)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил-ий гидрохлорид (4b). Получали аналогично 4a, красный порошок, выход 86%. ESI-HRMS: рассчитано для C₃₇H₃₆N₅O₂⁺: 582,2864, найдено 582,2915. ВЭЖХ анализ Rt = 6,75 мин, 95,7%.

¹H ЯМР**, λ, м. д. (J, Гц): 1,00 (6H, t, J = 6,4, NCH₂CH₂CH₃), 1,99—2,03 (4H, m, N(CH₂CH₂CH₃), 3,12 (6H, s, N(CH₃)₂), 4,45 (4H, t, J = 7,0, N(CH₂CH₂CH₃), 7,02-7,06 (2H, m), 7,15 (3H, t, J = 7,0), 7,43 (3H, t, J = 7,3), 7,67 (1H, d, J = 7,3), 7,86 (2H, d, J = 7,3), 8,32 (1H, s), 8,47 (2H, s), 10,71 (1H, s, NH).

(1-(4-(Диметиламино)-1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(2-метил-1-пропил-1H-индол-3-ил)метил-ий гидрохлорид (4d). Получали аналогично 4a, красный порошок, выход 91%. ESI-HRMS: рассчитано для C₄₀H₄₂N₅O₂⁺: 624,3333, найдено 624,3353. ВЭЖХ анализ Rt = 19,8 мин, 98,4%.

¹H ЯМР**, λ, м. д. (J, Гц): 1,01 (6H, t, J = 7,9, N(CH₂CH₂CH₃), 1,89—1,90 (4H, m, N(CH₂CH₂CH₃), 2,97 (3H, s, NCH₃), 3,08 (6H, s, N(CH₃)₂), 3,12 (6H, s, 2-CH₃), 4,37—4,41 (4H, m, N(CH₂CH₂CH₃), 6,75—6,85 (1H, m), 6,90—6,96 (1H, m), 7,01—7,04 (2H, m), 7,05—7,09 (1H, m), 7,14—7,19 (1H, m), 7,32—7,34 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 6,9), 7,67 (1H, d, J = 8,2), 7,77 (2H, d, J = 8,3), 8,16 (1H, s).

(1-(4-(Диметиламино)-1-метил-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-пропил-1H-индол-3-ил)метил-ий гидрохлорид (4c). Получали аналогично 4a, красный порошок, выход 93%. ESI-HRMS: рассчитано для C₃₈H₃₈N₅O₂⁺: 596,3020, найдено 596,3020. ВЭЖХ анализ Rt = 8,58 мин, 96,2%.

¹H ЯМР**, λ, м. д. (J, Гц): 1,01 (6H, t, J = 7,4, NCH₂CH₂CH₃), 1,99—2,03 (4H, m, N(CH₂CH₂CH₃), 2,98 (3H, s, NCH₃), 3,15 (6H, s, N(CH₃)₂), 4,46 (4H, t, J = 6,9, N(CH₂CH₂CH₃), 7,00—7,03 (2H, m), 7,06—7,07 (1H, m), 7,15 (3H, t, J = 7,3), 7,40—7,45 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,3), 7,87 (2H, d, J = 8,3), 8,30 (1H, s), 8,49 (2H, s).

(1-(4-(Диэтиламино)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(2-метил-1-пропил-1H-индол-3-ил)метил-ий гидрохлорид (4e). Получали аналогично 4a, красный порошок, выход 90%. ESI-HRMS: рассчитано для C₄₁H₄₄N₅O₂⁺: 638,3490, найдено 638,3619. ВЭЖХ анализ Rt = 10,35 мин, 95,4%.

¹H ЯМР**, λ, м. д. (J, Гц): 1,02 (6H, t, J = 6,8, N(CH₂CH₂CH₃), 1,07 (6H, t, J = 6,0, NCH₂CH₂CH₃), 1,90 (4H, t, J = 5,5, NCH₂CH₂CH₃), 2,23—2,26 (4H, m, N(CH₂CH₃)₂), 3,49 (6H, s, 2-

Me), 4,39—4,41 (4H, m, NCH₂CH₂CH₃), 6,80—6,83 (1H, m), 6,93—6,96 (1H, m), 7,00—7,03 (2H, m), 7,06—7,10 (1H, m), 7,15—7,17 (1H, m), 7,32—7,35 (2H, m), 7,49—7,41 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,3), 7,77 (2H, d, J = 7,7), 8,26 (1H, s), 10,75 (1H, s, NH).

Бис(1-бутил-2-метил-1H-индол-3-ил)(1-(4-(диэтиламино)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)метил-ий гидрохлорид (4f). Получали аналогично 4a, красный порошок, выход 88%. ESI-HRMS: рассчитано для C₄₁H₄₄N₅O₂⁺: 666,3803, найдено 666,3846. ВЭЖХ анализ Rt = 13,57 мин, 95,1%.

¹H ЯМР**, λ, м. д. (J, Гц): 0,97 (12H, t, J = 7,06, N(CH₂CH₃)₂, NCH₂CH₂CH₃), 1,39—1,47 (4H, m,), 1,78—1,83 (4H, m), 2,17—2,18 (4H, m, N(CH₂CH₃)₂), 3,36 (6H, s, 2-CH₃), 4,41—4,42 (4H, m, NCH₂CH₂CH₃), 6,64—6,69 (1H, m), 6,77—6,82 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 6,9), 6,97—7,04 (2H, m), 7,08—7,16 (1H, m), 7,25 (1H, t, J = 7,1), 7,32—7,39 (2H, m), 7,44 (1H, t, J = 8,9), 7,86 (1H, t, J = 8,5), 7,77—7,82 (1H, m), 8,36 (1H, s), 11,03 (1H, s, NH).

Тестированию подвергали растворы полученных соединений в диметилсульфоксиде (ДМСО). Концентрация исходных растворов в ДМСО составляла от 1,6 до 6,4 мг/мл. Из нее получали серию двукратных разведений в том же растворителе, которые в дальнейшем использовались для внесения в водные питательные среды при тестировании антибиотиков. Конечная концентрация растворителя (ДМСО) в эксперименте по выявлению биологической активности составляла 1% [6, 8].

Анализ физико-химических характеристик соединений. Спектры ЯМР регистрировали на двух приборах: «Varian VXR-400»* при частоте 400 МГц (ЯМР 1H) и при 100 МГц (ЯМР 13C), используя сигнал растворителя в качестве стандарта и на приборе Bruker Avance II 600** с рабочей частотой по протонам 600,22 Mhz. Эксперименты проводились при температуре 353K с термостатированием каждого образца в течение 30 мин. Масс-спектры высокого разрешения ESI регистрировали на приборе «microTOF-Q II» («Bruker Daltonics GmbH», Германия). Растворы образцов (0,1 мг×мл⁻¹ в MeOH или MeCN) прямо вводили в ESI-источник с помощью шприцевого насоса со скоростью потока 3 мкл×мин⁻¹. Положительно и отрицательно заряженные ионы анализировали при следующих условиях: напряжение на капилляре —4,5 и +4 кВ, соответственно, давление азота в небулайзере (распылителе) 0,4 Бар (5,8 psi), скорость потока осушающего газа 4,0 л/мин и температура источника 180°C. Аналитическое ВЭЖХ проводили с использованием хроматографа «Shimadzu LC10» на колонке Gemini 110A-C18 размером 4,6×250 мм с зернением 5 мкм («Phenomenex», США). Детектирование проводили на спектрофотометре «Shimadzu UV#VIS 10A» при длинах волн, соответствующих максимумам поглощения. Подвижная фаза состояла из 0,2% HCOONH₄ (A) и ацетонитрила (B). Элюция проходила в градиентном режиме, при котором процентное содержание ацетонитрила (B) изменялось от 50 до 90% за 20 мин и сохранялось равным 90% — 10 мин при скорости потока — 1 мл×мин⁻¹. Объём петли инжектора — 10 мкл, образцы вводили до концентрации 0,01—0,05 мг×мл⁻¹ в смеси ацетонитрил — вода (1:1).

Препараты сравнения, материалы и реактивы. Препаратами сравнения служили левофлоксацин (Лф, «Белмедпрепараты РУП», Беларусь) и амфотерицин В (Ам В, «Sigma», США). В работе использовали одноразовые стерильные 96-луночные планшеты (Пан-Эко, Россия), пластиковые чашки Петри, пластиковые стерильные пипетки, пробирки (Пан-Эко, Россия), одноканальные и многоканальные дозаторы ВНИИ БП, Россия, фильтры Sterivex-GV 0,22 мкм (Millipore, США).

Для оценки микробных культур, имевших разную чувствительность к антибиотикам, использовали препараты антибиотиков отечественных и зарубежных компаний, а также антибиотики, полученные в НИИНА им. Г. Ф. Гаузе.

Микробные штаммы, питательные среды, условия культивирования. В работе использовали клинические изоляты бактерий, полученные из клиник и из музея штаммов Лаборато-

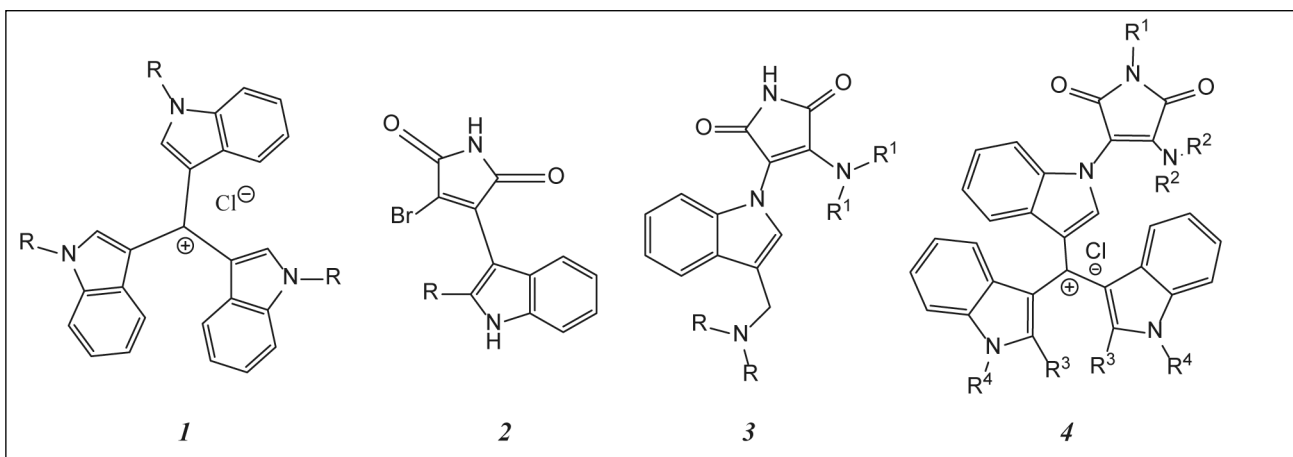


Рис. 1. Химическая структура некоторых биологически активных трииндолилметилиев и производных малеимида.

1 — R = H (турбомицин A) (a), n-пропил (b), n-бутил (c); **2** — R = алкил, арил; **3** — R = алкил, R' = алкил; **4** — R' = H, CH₃, R² = H, алкил, R³ = H, CH₃, R⁴ = H, алкил.

рии проблем клинической микробиологии и контроля за госпитальными инфекциями ПМГМУ им. И. М. Сеченова, а также коллекционные штаммы грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов. Использовали клинические изоляты грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* 10, *Staphylococcus aureus* 100KC, *Staphylococcus aureus* 3798; коллекционные культуры грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 700699; коллекционные культуры грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883; коллекционные культуры дрожжей *Candida albicans* ATCC 14053 и грибов *Aspergillus niger* ATCC 16404.

Определение антимикробной активности тестируемых соединений in vitro. Определение антимикробной активности, проводили путём выявления их минимальной подавляющей концентрации (МПК) методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде с использованием 96-луночных стерильных планшетов. Работу с бактериями проводили в питательной среде Мюллера-Хинтон, с грибами — в среде RPMI 1640 с L-глутамином, без бикарбоната натрия. Определение, подробно описанное ранее [6, 8], проводили в соответствии с требованиями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI/NCCLS) и методическими указаниями по изучению активности фармакологических веществ [9–12].

Определение цитотоксического действия тестируемых соединений в отношении клеточных линий человека. Цитотоксическое действие тестируемых соединений определяли с помощью МТТ-теста, с использованием клеточных линий НЕК-293 (эпителий эмбриональных почек человека) и ПФЧ-hTERT (постнатальные фибробласты человека, иммортализованные hTERT). Клетки линий НЕК-293 или ПФЧ культивировали в модифицированной среде Дульбекко (DMEM), содержащей 2 mM L-глутамина, 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Инкубацию проводили в увлажненной атмосфере 5% CO₂ при 37°C. В эксперименте использовали клетки, находящиеся в логарифмической фазе роста. Для исследования цитотоксичности соединений в ячейки 96-луночных планшетов вносили по 190 мкл суспензии клеток (~2 тыс. клеток на лунку) и инкубировали 16 ч. В день эксперимента готовили серийные разведения тестируемых соединений в ДМСО (исходный раствор — 10 mM в 100% ДМСО). В дальнейшем разведения проводили в питательной среде. Конечные концентрации соединений в опыте составляли 50, 17, 5,6, 1,85, 0,61, 0,21, 0,07, 0,02, 0,008, 0,0025 мкМ. Конечная концентрация растворителя (ДМСО) составляла

1%. Каждая концентрация была представлена в 3 повторах. Контролем служили лунки, не содержащие тестируемых препаратов. Инкубацию клеток с тестируемыми соединениями проводили в течение 72 ч. После окончания инкубации в лунки вносили по 20 мкл раствора МТТ в ростовой среде (5 мг/мл). Клетки инкубировали 2 ч до развития фиолетовой окраски, после чего культуральную среду удаляли. В лунки вносили по 100 мкл ДМСО и суспендировали осадок. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Thermo Scientific Multiscan FC при длине волны 570 нм. За 100% выживаемость клеток принимали значения оптической плотности в лунках без добавления тестируемых соединений (контроль). Процент выживаемости клеток, инкубированных с тестируемыми соединениями, вычисляли делением оптической плотности в соответствующей лунке (среднее 3 независимых измерений) на значение оптической плотности в контроле. Оценивали концентрацию препаратов, вызывающую гибель 50% клеток (IC₅₀) и выражали её в мкг/мл.

Результаты и обсуждение

Ранее нами было начато изучение связи структура—активность в ряду представителей нового класса антибактериальных агентов — трис(1-алкилиндол-3-ил)метилиев (1), имеющих структурное сходство с природным антибиотиком турбомицином A (1a) (рис. 1) [5–7]. Среди вновь полученных соединений был обнаружен ряд веществ, обладающих высокой (субмикромольной) активностью, в том числе на мультирезистентные штаммы золотистого стафилокока. Полученные нами первые симметричные алкильные производные были высокоактивны в отношении бактерий, однако при этом имели низкую избирательность действия. Их структура нуждалась в совершенствовании.

Фрагмент 3-(индол-3-ил)малеимида является основой структуры веществ типа (2), проявивших антибактериальную активность на резистентных штаммах *S. aureus*, *Mycobacterium smegmatis* и некоторых других грамположительных бактерий [13].

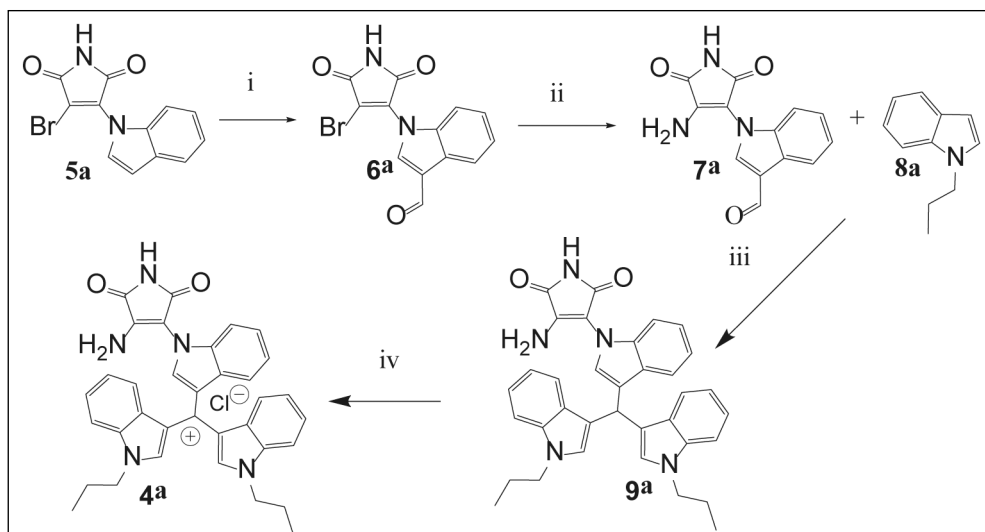


Рис. 2. Схема синтеза 4а.

i – POCl_3 ; DMF, rt, 2h; ii – NH_4OH 25% aq, DMF, rt, 10h; iii – $\text{Dy}(\text{OTf})_3$, MeOH; iv – FeCl_3 , MeOH.

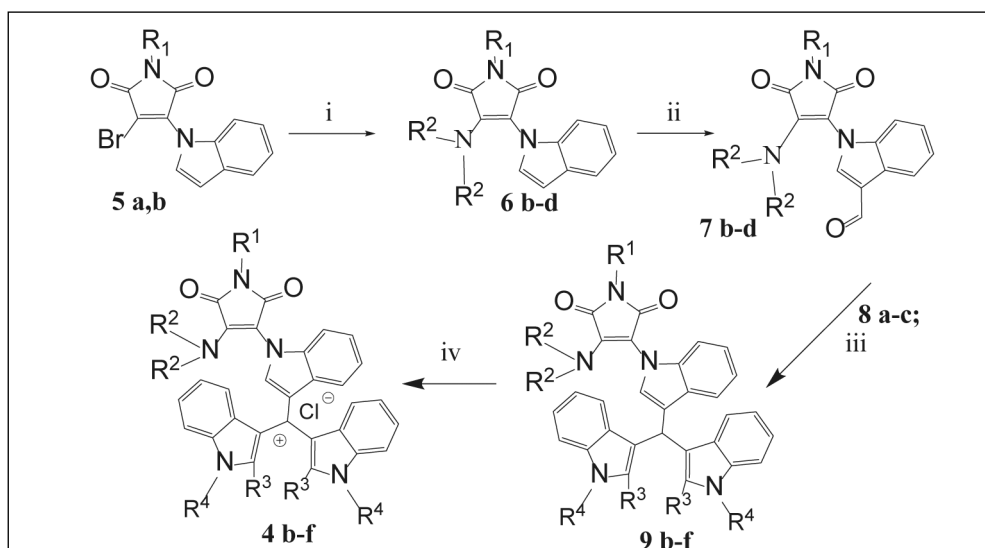


Рис. 3. Схема синтеза соединений 4b–4f и их предшественников.

i – $\text{HN}(\text{R}_2)_2$, DMF, rt, 2h; ii – POCl_3 , DMF, rt, 2h; iii – $\text{Dy}(\text{OTf})_3$, MeOH; iv – FeCl_2 , MeOH.
5: $\text{R}^1 = \text{H}$ (a); CH_3 (b); **6:** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (b); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (c); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (d); **7:** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (b); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (c); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (d); **8:** $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (a), $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (b); $\text{R}^4 = n\text{-Bu}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$ (c); **9:** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$ (b); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$ (c); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$ (d); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$ (e); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = n\text{-Bu}$ (f); **4:** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$ (b); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$ (c); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$ (d); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = n\text{-Pr}$ (e); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$, $\text{R}^4 = n\text{-Bu}$ (f).

Структурный мотив замещённого малеимида присутствует и во многих других биологически активных веществах как природного происхождения, таких как аркириарубины, полицитрины, стауроспорин, так и в большом количестве синтетических ингибиторов протеинкиназы C [8, 14], в том числе, в высокоактивных производных 3-(индол-1-ил)малеимида типа (3), разработанных на-

ми ранее (см. рис. 1) [15].

В этой работе были разработаны методы синтеза гибридных молекул (4), сочетающих как фрагмент соединений типа 1, так и соединений типа 3 (рис. 1). Основная цель исследования состояла в изучении влияния заместителей на активность соединений в отношении различных тест-микроорганизмов, а также на их токсичность в отношении клеток человека. При этом особое внимание уделялось выявлению взаимосвязи структура–активность у полученных соединений.

Синтез вещества 4а проводили по схеме, показанной на рис. 2, остальные соединения синтезировали по схемам на рис. 3. Методика получения исходных соединений 5а и 5b была описана в нашей предыдущей публикации [16].

Все полученные вещества 4а–f были протестированы на бактериальных и грибных тест-культурах, а также на клетках человека. Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2. Для сравнения приведены данные

об активности антибиотиков сравнения — левофлоксацина (Лф) и амфотерицина В (Ам В), а также широко распространённого антибактериального средства — бриллиантового зелёного, имеющего сходный тип строения с одним из фрагментов полученных нами соединений и представляющего собой соль триарилметилия. Также приведены данные об активности одного из ранее получен-

Таблица 1. Антимикробная активность 1b, 4a и 4b

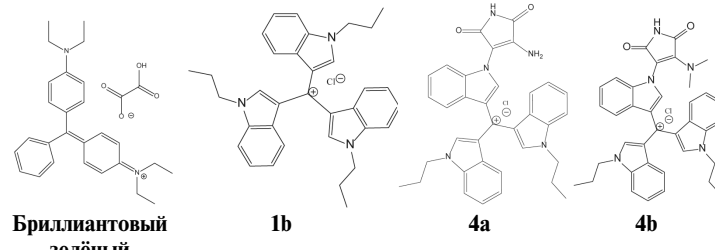
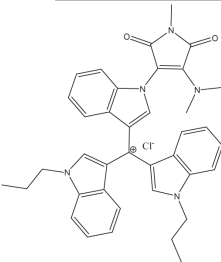
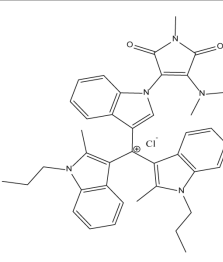
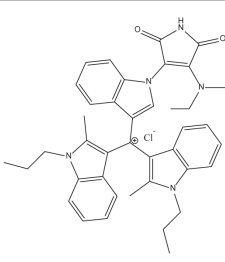
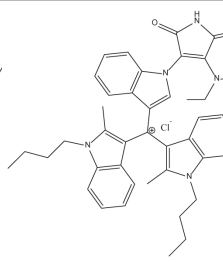
Культуры клеток и микробные штаммы		МПК, мкг/мл			
Контроль*					
Молекулярная масса		474,6	522,1	590,1	618,1
Цитотоксичность, IC ₅₀ , мкг/мл (действие на клетки линий НЕК293*/ ПФЧhTERT**)	>50** (ЛФ) 0,72** (Ам В)	0,03**	0,07**	2,77**	0,78*/0,57**
<i>Staphylococcus aureus</i> 3798	32,0 (ЛФ)	0,06	0,13	0,25	0,13
<i>Staphylococcus aureus</i> 100KC	32,0 (ЛФ)	0,06	0,25	0,5	0,13
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 700699	16,0 (ЛФ)	0,06	0,5	0,5	0,13
<i>Staphylococcus aureus</i> 10	0,13 (ЛФ)	0,13	0,25	1,0	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> 5	0,25 (ЛФ)	0,06	0,5	0,25	0,5
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,06 (ЛФ)	4,0	>64,0	>64,0	16,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	0,25 (ЛФ)	8,0	>64,0	>64,0	>64,0
<i>Candida albicans</i> ATCC 14053	1,0 (Ам В)	1	1	12	2
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	1,0 (Ам В)	0,25	2	8	2

Таблица 2. Антимикробная активность 4с–4f

Культуры клеток и микробные штаммы	МПК, мкг/мл			
				
	4c	4d	4e	4f
Молекулярная масса	632,1	660,2	674,3	702,3
IC ₅₀ , мкг/мл (HEK293*/ ПФЧhTERT**)	0,06*/0,18**	0,15*/0,33**	0.39*	1,23*
<i>Staphylococcus aureus</i> 3798	0,13	0,13	0,5	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> 100 KC	0,06	0,13	0,5	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 700699	0,13	0,13	0,5	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> 10	0,13	0,25	1,0	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> 5	0,25	0,5	1,0	1,0
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	16,0	0,5	>64,0	>64,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	>64,0	>64,0	>64,0	>64,0
<i>Candida albicans</i> ATCC 14053	—	8	24	96
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404	—	48	48	128

ных симметричных производных — трис(1-пропилиндол-3-ил)метилиа (1b) [7].

Анализ взаимосвязи структура—активность показывает, что наличие заместителей у индольного азота R⁴ чрезвычайно важно для проявления антимикробной активности. При R⁴=H вещества 4 практически утрачивали антимикробную активность. Оптимальным является размер заместителя C3—C4 [17]. Заместитель R¹=CH₃ значительно увеличивал ингибирующее воздействие на клеточные линии НЕК293*/ ПФЧ hTERT, т. е. приводил к усилению цитотоксичности соединений, одновременно мало воздействуя на их антимикробную активность. Заместители R² увеличивали цитоток-

сичность в отношении клеток НЕК293*/ ПФЧ hTERT в ряду H < CH₃ < CH₂CH₃.

Заключение

Благодаря введению фрагмента малеимида, например, в соединении 4a, удалось снизить цитотоксичность практически в 40 раз по сравнению с исходным прототипом — соединением 1b. При этом антибактериальная активность нового препарата осталась примерно на том же уровне. Токсическое действие в отношении клеток человека у соединения 4a оказалось в 92 раза меньше, чем у бриллиантового зелёного и в 4 раза меньше, чем у известного противогрибкового антибиоти-

ка амфотерицина В. Таким образом, полученные результаты подтверждают перспективность разработки гибридных антибиотиков и свидетельствуют о целесообразности проведения работ в выбранном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Shallcross L.J., Davies S.C.* The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 11: 2883–2885.
2. *Arias C.A., Murray M.D.* Antibiotic-resistant bugs in the 21st century — a clinical super-challenge. *New England J Med* 2009; 360: 5: 439–443.
3. *MacKenzie F.M., Struelens M.J., Towner K.J., Gould I.M.* Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 11: 938–954.
4. *Тевяшова А.Н., Олсуфьева Е.Н., Преображенская М.Н.* Создание антибиотиков двойного действия как путь поиска новых перспективных лекарственных препаратов. *Успехи химии*. — 2015. — Т. 84. — №1. — С. 61–97. / *Tevyashova A.N., Olsufeva E.N., Preobrazhenskaya M.N.* Sozdanie antibiotikov dvoynogo deystviya kak put' poiska novykh perspektivnykh lekarstvennykh preparatov. *Uspekhi khimii*. 2015; 84: 1: 61–97. [in Russian].
5. *Степанова Е.В., Штиль А.А., Лавренов С.Н. и др.* Соли трис(1-алкилиндол-3-ил)метилия — новый класс противоопухолевых соединений. *Известия Академии наук. Серия химическая*. — 2010. — Т. 59. — № 12. — С. 2203–2211. / *Stepanova E.V., Shtil' A.A., Lavrenov S.N. i dr.* Soli tris(1-alkilindol-3-il)metiliya — novyy klass protivopukholevykh soedineniy. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*. 2010; 59: 12: 2203–2211. [in Russian]
6. *Тренин А.С., Лавренов С.Н., Мирчик Е.П. и др.* Разработка препаратов на основе трис(1-алкилиндол-3-ил)метана с целью преодоления лекарственной устойчивости возбудителей. *Антибиотики и химиотер* 2017. — Т. 62. — № 1–2. — С. 3–9. / *Trenin A.S., Lavrenov S.N., Mirchik E.P. i dr.* Razrabotka preparatov na osnove tris(1-alkilindol-3-il)metana s tselyu preodoleniya lekarstvennoy ustoychivosti vzbuditeley. *Antibiotiki i khimioter* 2017. — Т. 62. — № 1–2. — С. 3–9. [in Russian]
7. *Lavrenov S.N., Luzikov Y.N., Bykov E.E. et al.* Synthesis and cytotoxic potency of novel tris(1-alkylindol-3-yl)methyl salts: Role of N-alkyl substituents. *Bioorgan Med Chem* 2010; 18: 6905–6913.
8. *Лакатос С.А., Тренин А.С., Симонов А.Ю. и др.* Новые биологически активные соединения в ряду производных 3-(индол-1-ил)-, 3-(N-аминоарил)- и 3-(S-тиоарил)малеимида. *Антибиотики и химиотер*. — 2017. — Т. 62. — № 5–6. — С. 3–11. / *Lakatosh S.A., Trenin A.S., Simonov A. YU. i dr.* Novye biologicheski aktivnye soedineniya v ryadu proizvodnykh 3-(indol-1-il)-, 3-(N-aminoaril)- i 3-(S-tioaril)maleimida. *Antibiotiki i khimioter* 2017; 62: 5–6: 3–11. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лавренов Сергей Николаевич — к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА», Москва

Симонов Александр Юрьевич — к. х. н., научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА», Москва

Панов Алексей Александрович — аспирант лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА», Москва

Лакатос Сергей Александрович — к. х. н., старший научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА», Москва

Исакова Елена Борисовна — научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА», Москва

Цвигун Елена Анатольевна — научный сотрудник лаборатории Разработки методов поиска биологически активных соединений ФГБНУ «НИИНА», Москва

Бычкова Ольга Петровна — к. б. н., Старший научный сотрудник лаборатории Разработки методов поиска биологически активных соединений ФГБНУ «НИИНА», Москва

Благодарности

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10300).

9. Рекомендации Национального Комитета Клинических Лабораторных Стандартов США (NCCLS), 2000. / NCCLS Reference Method for Broth Dilution Antibacterial Susceptibility Testing, USA, 2000.
10. CLSI M38-A2. Ed. 2. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standart. Clinical and Laboratory Standards Institute. Pennsylvania, 2008.
11. CLSI M27-S3. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Clinical and Laboratory Standards Institute. Pennsylvania, 2013.
12. *Кубанова А.А., Степанова Ж.В., Гуськова Т.А. и др.* Методические указания по изучению противогрибковой активности фармакологических веществ. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. / Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К. 2012. — С. 576–584. / *Kubanova A.A., Stepanova ZH.V., Gus'kova T.A. i dr.* Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu protivogribkovoy aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. CHast' 1. / Pod red. A.N. Mironova. M.: Grif i K. 2012; 576–584. [in Russian]
13. *Mahboobi S., Eichhorn E., Popp A. et al.* 3-Bromo-4-(1H-3-Indolyl)-2,5-Dihydro-1H-2,5-Pyrroledione Derivatives as New Lead Compounds for Antibacterially Active Substances. *Eur J Medicinal Chem* 2006; 41: 176–191.
14. *Cohen P.* Protein kinases — the major drug targets of the twenty-first century? *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 4: 309–315.
15. *Simonov A.Yu., Lakatosh S.A., Luzikov Yu.N., et al.* Synthesis of 4-substituted 3-[3-(dialkylaminomethyl)indol-1-yl]maleimides and study of their ability to inhibit protein kinase c- α , prevent development of multiple drug resistance of tumor cells and cytotoxicity. *Russian Chemical Bulletin* 2008; 57: 9: 2011–2020.
16. *Lakatosh S.A., Luzikov Y.N., Preobrazhenskaya M.N.* Synthesis of 6Hpyrrolo[3',4':2,3][1,4]diazepino[6,7,1-h]indole-8,10(7H,9H)-diones using 3-bromo-4-(indol-1-yl)maleimide scaffold. *Organ Biomolec Chem* 2003; 1: 826–833.
17. *Panov A.A., Lavrenov S.N., Simonov A.Y. et al.* Hybrid antibiotics based on protein kinase inhibitors with some antimicrobial agents: synthesis and biological properties. The Fourth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» Moscow, Russia, 24–28 April 2017, V.1. P.187.

Татарский Виктор Вячеславович — к. б. н., научный сотрудник лаборатории Механизмы гибели опухолевых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Иванова Екатерина Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории Механизмы гибели опухолевых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Мирчик Елена Павловна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии ФГБНУ «НИИНА», Москва

Королев Александр Михайлович — д. х. н., Главный научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА», Москва

Тренин Алексей Сергеевич — д. б. н., Заведующий лабораторией Разработки методов поиска биологически активных соединений ФГБНУ «НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе» (ФГБНУ «НИИНА»), Москва