

Синтез и антибактериальная активность индолпроизводных фузидановых тритерпеноидов

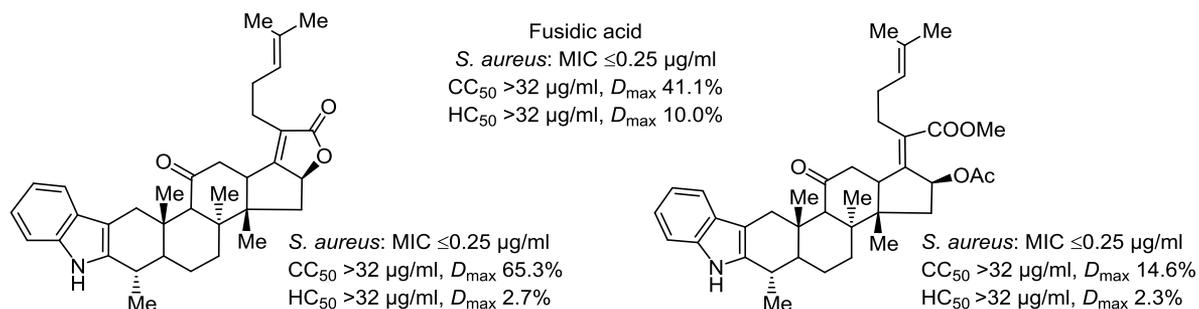
Елена В. Салимова^{1*}, Айгуль А. Магафурова², Елена В. Третьякова¹,
Ольга С. Куковинец², Людмила В. Парфёнова¹

¹ Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
пр. Октября, 141, Уфа 450075, Россия; e-mail: salimovaev@mail.ru

² Башкирский государственный университет,
ул. Заки Валиди, 32, Уфа 450074, Россия

Поступило 5.02.2020

Принято 23.03.2020



С использованием реакции Фишера синтезированы новые индолпроизводные фузидовой кислоты. Скрининг антибактериальной активности *in vitro* показал, что полученные соединения ингибируют рост *Staphylococcus aureus* (MRSA, штамм ATCC 43300) в концентрациях, сравнимых с концентрацией фузидовой кислоты. Полученные индолпроизводные фузидовой кислоты обладают при этом сравнительно низкой цитотоксичностью и минимальным гемолитическим эффектом при максимальной тестируемой концентрации (32 мкг/мл).

Ключевые слова: индолы, фузидовая кислота, антибактериальная активность, реакция Фишера.

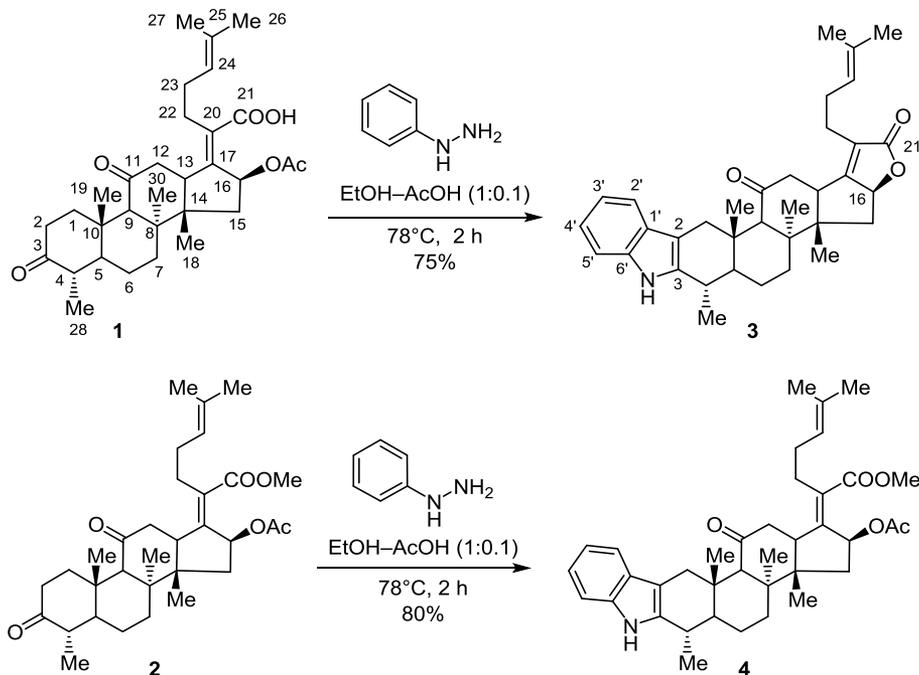
Инфекционные заболевания находятся на втором месте среди причин смертности в мире.¹ В течение последних 80 лет методы лечения бактериальных инфекций обычно включали использование антибиотиков. Их бесконтрольное употребление способствовало возникновению полирезистентных патогенных бактерий, некоторые штаммы которых устойчивы ко всем доступным в настоящее время антибактериальным препаратам.²

Тритерпеноиды представляют собой большой класс природных соединений, широко распространенных в растительном мире, одной из физиологических функций которых является повышение устойчивости растений к проникновению патогенов.³ Среди тритерпеноидов особое место занимают соединения фузиданового ряда, все представители которого проявляют в разной степени антибиотические свойства в отношении грамположительных бактерий, в большей степени против штаммов *Staphylococcus aureus*.⁴ Единственным

представителем этого класса природных соединений, нашедшим применение в клинической практике, является фузидовая кислота (ФК), используемая для лечения стафилококковых инфекций, устойчивых к пенициллину.⁵ В связи с этим представляет интерес синтез новых производных фузидановых тритерпеноидов как перспективных средств антибактериального действия.

Известно, что индольный цикл входит в состав многих природных и синтетических биологически активных соединений,^{6–10} в том числе обладающих антимикробным эффектом.^{7,8} Анализ литературных данных показал, что, несмотря на обширные исследования ФК и ее производных,^{11–18} индолсодержащие аналоги ФК не были получены.

Синтез индолов осуществлен по реакции Фишера, в которой в качестве исходных соединений были использованы 3,11-диоксопроизводное ФК **1** или метиловый эфир **2**. Дикетон **1** или **2** вовлекали в реакцию с

Схема 1. Синтез индолпроизводных фузидановых тритерпеноидов **3** и **4**

3 экв. фенилгидразина в смеси сухого EtOH и ледяной AcOH, 1:0.1. В результате реакций выделены производные **3** и **4** с выходами 75 и 80% соответственно (схема 1).

В условиях проведения реакции в результате гидролиза происходит отщепление ацетоксигруппы при атоме С-16 дикетона ФК **1** и последующее взаимодействие карбоксильной группы при атоме С-21 с образовавшейся гидроксильной группой при атоме С-16, в результате которого формируется лактонный цикл. В спектре ЯМР ^1H соединения **3** отсутствует сигнал метильной группы ацетатного фрагмента при 1.98 м. д., а также наблюдается сдвиг сигнала протона при атоме С-16 в более сильное поле, по сравнению с исходным соединением, который регистрируется в виде дублета дублетов при 5.02 м. д. Кроме того, образование лактонного цикла приводит к сдвигу сигналов атомов С-16 и С-21 в спектре ЯМР ^{13}C соединения **3** в более слабое поле по сравнению с таковыми в спектре исходного соединения **1**. В спектрах ^1H - ^{13}C НМВС соединения **3** присутствует кросс-пик между протоном при атоме С-16 и карбоксильным углеродом С-21, что однозначно указывает на образование лактонного цикла. В спектрах ЯМР ^{13}C индолов **3** и **4**, помимо сигналов ароматических углеродов, регистрируются сигналы углеродных атомов С-2 и С-3 при 110.2, 137.4 м. д. и 110.3, 137.5 м. д. соответственно.

Противомикробный скрининг соединений **3** и **4** проводили на пяти бактериальных штаммах: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (MRSA). Противогрибковую активность определяли на двух грибковых штаммах: *Candida albicans* и *Crypto-*

coccus neoformans. Результаты роботизированного высокопроизводительного скрининга представлены в табл. S1 (см. сопроводительные материалы). Образцы со значением ингибирования, равным или превышающим 80%, были классифицированы как активные.

При первичном скрининге было выявлено наличие противомикробной активности у полученных производных в отношении культуры бактерий *Staphylococcus aureus* (MRSA, штамм ATCC 43300). Для соединений **3** и **4** была определена минимальная ингибирующая концентрация (MIC) в отношении *Staphylococcus aureus*, а также изучена их цитотоксическая (на линии клеток эмбриональной почки человека HEK293 (ATCC CRL-1573)) и гемолитическая активность (табл. 1).

Результаты антибактериального скрининга показали, что индолпроизводные ФК в концентрации 0.25 мкг/мл обладают противомикробной активностью, ингибируя рост 100% грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* (MRSA, штамм ATCC 43300), что сравнимо с антибактериальным действием фузидовой кислоты. Гемолитическая активность производных **3** и **4** не превышает 2.7% даже при максимальной тестируемой концентрации 32 мкг/мл, что ниже таковой фузидовой кислоты в ~3.5 раз. Цитотоксичность соединения **3** в ~1.5 раз выше, чем у фузидовой кислоты, тогда как соединение **4** в ~2.8 раз менее токсично по сравнению с нативным антибиотиком.

Таким образом, нами впервые синтезированы индолфузиданы и показано, что введение N-гетероциклического фрагмента в структуру фузиданового тритерпеноида приводит к сохранению высокой антибактериальной активности и снижению гемолитического эффекта полученных производных в сравнении с нативным антибиотиком – фузидовой кислотой, что

Таблица 1. Антибактериальная, цитотоксическая и гемолитическая активность соединений **3**, **4** и ФК

Соединение	Антибактериальная активность		Цитотоксическая активность		Гемолитическая активность	
	<i>Staphylococcus aureus</i>		HEK293 (ATCC CRL-1573)			
	MIC*, мкг/мл		CC ₅₀ ** ² , мкг/мл	D _{max} *** ³ , %	HC ₅₀ ** ⁴ , мкг/мл	D _{max} , %
3	≤0.25		26.7	60.5	>32	2.7
	≤0.25		>32	65.3	>32	2.1
4	≤0.25		>32	7.8	>32	2.1
	≤0.25		>32	14.6	>32	2.3
ФК	≤0.25		>32	25.1	>32	10.0
	≤0.25		>32	41.1	>32	9.7
Ванкомицин	1		–	–	–	–
Тамоксифен	–		9	50	–	–
Мелиттин	–		–	–	8.5	50

* MIC (минимальная ингибирующая концентрация) – наименьшая концентрация, при которой было обнаружено полное ингибирование бактерий. Соединения классифицированы как активные при MIC ≤16 мкг/мл в любой реплике (n = 2 на разных планшетах).

** CC₅₀ – концентрация исследуемого вещества, при которой происходит гибель 50% клеточной линии эмбриональных почек человека HEK293 (ATCC CRL-1573).

*** D_{max} – максимальная доля ингибирования.

** HC₅₀ – концентрация исследуемого вещества, вызывающая 50% гемолиз эритроцитов.

свидетельствует о перспективности поиска новых классов антибактериальных препаратов среди индолпроизводных фузидовой кислоты.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и COSY, NOESY, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance 400 (400 МГц для ядер ¹H, 100 МГц для ядер ¹³C) и Bruker Avance II 500 HD Ascend (500 МГц для ядер ¹H, 125 МГц для ядер ¹³C) в CDCl₃, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры высокого разрешения MALDI TOF/TOF с регистрацией положительных ионов (матрица – синапиновая кислота) записаны на масс-спектрометре Bruker Autoflex™ III Smartbeam. Подготовка проб для регистрации масс-спектров проведена по методике "сухая капля": в отдельной пробирке смешивают растворы матричного и анализируемого соединения (50:1–100:1), после этого каплю раствора наносят на мишень и высушивают потоком теплого воздуха. Пробу с мишени переводят в газовую фазу с помощью лазерных импульсов (200 импульсов с частотой 100 Гц). В качестве источника лазерного излучения применяют твердотельный УФ лазер с длиной волны излучения 355 нм. Температуры плавления определены на приборе РНМК 80/2617. Оптические углы измерены на поляриметре PerkinElmer 341. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil (Сорб-полимер), используя систему растворителей CHCl₃–MeOH, 40:1, проявляя 10% раствором H₂SO₄ с последующим нагреванием при 100–120 °С в течение 2–3 мин. Для колоночной хроматографии использован силикагель L марки КСКГ, размер частиц 50–160 мкм.

Использованный в работе фенилгидразин приобретен в компании Sigma-Aldrich, чистота 97%. Соединения **1** и **2** синтезированы по литературной методике.¹⁹

Синтез индолпроизводных 3, 4 (общая методика). В 5 мл сухого EtOH растворяют 0.2 г (0.32 ммоль) diketona **1** или 0.1 г (0.21 ммоль) diketona **2**,

добавляют 3 экв. фенилгидразина и 0.5 мл ледяной AcOH. Смесь нагревают при 78 °С в течение 2 ч, затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют 30 мл ледяной H₂O. Продукт реакции экстрагируют CHCl₃ (3 × 30 мл), объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором NaCl и сушат над CaCl₂. Растворитель упаривают при пониженном давлении, получая сырой продукт, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир – EtOAc, 2:1. Соединения **3**, **4** выделяют в виде коричневых порошков.

(3aS,4aS,4bS,6aS,7S,13aS,13bS,15aR)-4a,4b,7,13a-Тетраметил-1-(4-метилпент-3-ен-1-ил)-4,4a,5,6,6a,7,8,13,13a,13b,15,15a-додекагидрофуоро[3'',2''':3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[2,1-b]карбазол-2,14(3aH,4bH)-дион (3). Выход 172 мг (75%), т. пл. 194–196 °С, [α]_D²⁰ +31.2° (c 0.86, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.03 (3H, c, 19-CH₃); 1.15 (3H, c, 18-CH₃); 1.19–1.22 (1H, м, 6-CH₂); 1.28–1.36 (1H, м, 7-CH₂); 1.33 (3H, д, J = 6.7, 28-CH₃); 1.38 (3H, c, 30-CH₃); 1.49 (1H, д, J = 7.1, 15-CH₂); 1.63 (3H, c, 27-CH₃); 1.72 (3H, c, 26-CH₃); 1.74–1.91 (2H, м, 5-CH, 6-CH₂); 2.04–2.14 (1H, м, 7-CH₂); 2.21–2.31 (2H, м, 23-CH₂); 2.25–2.39 (1H, м, 15-CH₂); 2.37–2.48 (2H, м, 22-CH₂); 2.61 (1H, c, 9-CH); 2.64–2.73 (1H, м, 4-CH); 2.74–2.88 (3H, м, 1,12-CH₂); 3.37 (1H, д, д, J = 13.0, J = 5.4, 13-CH); 3.77 (1H, д, J = 15.7, 1-CH₂); 5.02 (1H, д, д, J = 10.8, J = 4.3, 16-CH); 5.13 (1H, т, J = 6.0, 24-CH); 7.09 (1H, д, д, J = 7.5, J = 7.7, 3'-CH); 7.17 (1H, д, д, J = 7.2, J = 7.7, 4'-CH); 7.33 (1H, д, J = 7.2, 5'-CH); 7.55 (1H, д, J = 7.5, 2'-CH); 7.79 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ, м. д.: 17.2 (C-28); 17.8 (C-27); 19.7 (C-18); 20.3 (C-6); 20.6 (C-19); 24.1 (C-22); 25.7 (C-26,30); 27.2 (C-23); 29.8 (C-4); 30.8 (C-1); 33.6 (C-7); 33.7 (C-15); 37.5 (C-10); 40.5 (C-12); 40.8 (C-13); 41.6 (C-8); 47.5 (C-5); 54.5 (C-14); 58.6 (C-9); 81.6 (C-16); 110.2 (C-2); 110.4 (C-5'); 118.2 (C-2'); 119.2 (C-3'); 121.2 (C-4'); 122.9 (C-24); 124.3 (C-20); 128.4 (C-1'); 133.3 (C-25); 136.1 (C-6'); 137.4 (C-3); 166.8

(C-17); 175.8 (C-21); 208.4 (C-11). Найдено, m/z : 525.3036 [M]⁺. C₃₅H₄₃NO₃. Вычислено, m/z : 525.3209.

(Z)-Метил-2-[(2S,3aS,3bS,5aS,6S,12aS,12bS,14aR)-2-ацетокси-3а,3b,6,12а-тетраметил-13-оксо-3,3а,4,5,5а,6,12,12а,12b,13,14,14а-додекагидроциклопента[5,6]-нафто[2,1-*b*]карбазол-1(2H,3bH,7H)-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (4). Выход 91.2 мг (80%), т. пл. 185–187 °С, $[\alpha]_D^{20} +78.5^\circ$ (с 0.92, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H 500 МГц, δ, м. д. (J, Гц): 1.03 (3H, с, 19-CH₃); 1.15–1.28 (2H, м, 6,7-CH₂); 1.22 (3H, с, 30-CH₃); 1.25 (3H, с, 18-CH₃); 1.32 (3H, д, J = 6.7, 28-CH₃); 1.47 (1H, д, J = 14.3, 15-CH₂); 1.64 (3H, с, 27-CH₃); 1.71 (3H, с, 26-CH₃); 1.72–1.82 (2H, м, 6-CH₂, 5-CH); 2.04–2.21 (2H, м, 23-CH₂); 2.05 (3H, с, O–C(O)CH₃); 2.06–2.13 (1H, м, 7-CH₂); 2.40–2.47 (2H, м, 22-CH₂); 2.60–2.69 (1H, м, 4-CH); 2.71 (1H, с, 9-CH); 2.72–2.89 (2H, м, 1,12-CH₂); 2.93–3.11 (2H, м, 13-CH, 12-CH₂); 3.70 (3H, с, COOCH₃); 3.77 (1H, д, J = 15.9, 1-CH₂); 5.12 (1H, т, J = 6.5, 24-CH); 5.95 (1H, д, J = 8.3, 16-CH); 7.10 (1H, д, д, J = 7.4, J = 7.5, 3'-CH); 7.14 (1H, д, д, J = 7.0, J = 7.5, 4'-CH); 7.31 (1H, д, J = 7.0, 5'-CH); 7.55 (1H, д, J = 7.4, 2'-CH); 7.86 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ, м. д.: 16.9 (C-18); 17.2 (C-28); 17.8 (C-27); 20.6 (C-6); 20.9 (C-19); 21.0 (O–C(O)CH₃); 24.2 (C-30); 25.8 (C-26); 27.9 (C-23); 29.0 (C-22); 29.8 (C-4); 31.0 (C-1); 33.9 (C-7); 37.3 (C-10); 38.2 (C-15); 40.6 (C-8); 44.6 (C-12); 46.5 (C-13); 47.4 (C-5); 48.7 (C-14); 51.6 (COOCH₃); 57.6 (C-9); 74.3 (C-16); 110.3 (C-2); 110.4 (C-5'); 118.2 (C-2'); 119.1 (C-3'); 121.1 (C-4'); 122.6 (C-24); 128.5 (C-1'); 131.8 (C-20); 133.1 (C-25); 136.1 (C-6'); 137.5 (C-3); 145.7 (C-17); 170.1 (C-21); 170.3 (O–C(O)CH₃); 210.1 (C-11). Найдено, m/z : 599.3953 [M]⁺. C₃₈H₄₉NO₅. Вычислено, m/z : 599.3994.

Исследования биологической активности соединений 3, 4. Противомикробный скрининг проведен в Университете Квинсленда (Австралия) в рамках программы сообщества по исследованию антимикробных препаратов (The Community for Antimicrobial Drug Discovery (CO-ADD)), финансируемой Wellcome Trust (Великобритания) на пяти бактериальных штаммах: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) и *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300). Противогрибковая активность определена на двух грибковых штаммах: *Candida albicans* (ATCC 90028) и *Cryptococcus neoformans* (ATCC 208821).²⁰ Для испытаний использованы растворы соединений 3, 4 в ДМСО. Растворитель ДМСО не оказывает негативного воздействия на развитие исследуемых бактерий и грибов. Доля ингибирования роста рассчитана для каждой лунки, используя отрицательный контроль (только среда) и положительный контроль (бактерии без ингибиторов). Все тесты продублированы.

Оценка антибактериальной активности соединений 3, 4. Антибактериальный скрининг проводят методом серийных разведений. Образцы готовят в ДМСО в тестовой концентрации 32 мкг/мл. Все бактерии культивируют в катион-сбалансированном бульоне Мюллера–Хинтона при 37 °С в течение ночи.

Образец каждой культуры затем разбавляют в 40 раз и инкубируют при 37 °С в течение 1.5–3 ч. Полученные культуры добавляют в каждую лунку 384-луночного планшета, содержащую исследуемый образец (плотность клеток 5×10^5 КОЕ/мл, общий объем 50 мкл). Все планшеты накрывают и инкубируют при 37 °С в течение 18 ч без встряхивания. Ингибирование роста бактерий определяют измерением поглощения при 600 нм с использованием монохромного микропланшетного ридера Tecan M1000 Pro. Долю ингибирования роста рассчитывают для каждой лунки с использованием отрицательного контроля (только для среды) и положительного контроля (бактерии без ингибиторов) на том же планшете. Образцы со значением ингибирования выше 80% для обеих реплик классифицируют как активные вещества. Образцы с показателями ингибирования от 50 до 80% для обеих реплик классифицируют как частично активные.

Минимальная ингибирующая концентрация (МИС, мкг/мл) определена в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, <https://clsi.org>) как самая низкая концентрация, при которой наблюдается полное ингибирование бактерий или грибов. Полное ингибирование роста было определено при $\leq 20\%$ роста (или $> 80\%$ ингибирования). Тесты проводят в двойном повторе. Максимальный процент ингибирования роста обозначается как D_{max} . Соединения классифицированы как активные при МИС ≤ 16 мкг/мл в любой реплике ($n = 2$ на разных планшетах).

Цитотоксическая активность (CC₅₀, мкг/мл) – концентрация исследуемого соединения, при которой происходит гибель 50% клеток линии эмбриональных почек человека HEK293. Максимальная доля цитотоксичности обозначается как D_{max} . Соединение считается токсичным при $CC_{50} \leq 32$ мкг/мл. Кроме того, образцы были отмечены как частично цитотоксичные, если $D_{max} \geq 50\%$ даже при CC_{50} выше максимальной тестируемой концентрации.

Гемолитическая активность (HC₅₀, мкг/мл) – концентрация исследуемого вещества, вызывающая 50% гемолиз эритроцитов. Максимальная доля гемолиза обозначается как D_{max} . Низкое значение D_{max} при $HC_{50} > 32$ мкг/мл (максимально испытанная концентрация) указывает на образцы без гемолитической активности. Образцы, обладающие гемолитической активностью, были охарактеризованы при $HC_{50} \leq 32$ мкг/мл. Кроме того, образцы были помечены как частично гемолитические, если $D_{max} \geq 50\%$ даже при HC_{50} выше максимальной тестируемой концентрации.

Колистин и ванкомицин использованы в качестве положительных стандартов при скрининге ингибирования грамотрицательных и грамположительных бактерий соответственно. Флуконазол использован в качестве стандартного фунгицидного средства в экспериментах на определение противогрибковой активности в отношении *C. albicans* и *C. neoformans*. Тамоксифен и мелиттин использованы в качестве положительных стандартов при проверке цитотоксической и

гемолитической активности соответственно. Методики тестирования противомикробной, фунгицидной, цитотоксической и гемолитической активности *in vitro* соединений приведены на сайте <http://www.co-add.org>.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектры высоко разрешения соединений **3**, **4**, спектр ^1H – ^{13}C HMBC соединения **3**, а также данные исследования антимикробной активности соединений **3**, **4**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена в рамках госзадания № АААА-А19-119022290012-3 при финансовой поддержке Минобрнауки России (грант ФЦП 019-05-595-000-058) с использованием оборудования центра коллективного пользования "Агидель" Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Антимикробный скрининг проводился CO-ADD (*The Community for Antimicrobial Drug Discovery*), финансируемое Wellcome Trust (Великобритания) и Университетом Квинсленда (Австралия).

Список литературы

1. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Demain, A. L.; Gómez-Ortiz, B.; Ruiz-Villafán, B.; Rodríguez-Sanoja, R.; Sánchez, S. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2019**, 48, 40.
3. Zinov'eva, S. V.; Udalova, Zh. V.; Vasil'eva, I. S.; Vanyushkin, S. A.; Paseshnichenko, V. A. *Appl. Biochem. Microbiol.* **2001**, 37, 456.
4. Zhao, M.; Gödecke, T.; Gunn, J.; Duan, J.-A.; Che, C.-T. *Molecules* **2013**, 18, 4054.
5. Kucers, A.; Crowe, S.; Grayson, M. L.; Hoy, J. *The Use of Antibiotics*; Butterworth Heinemann: Oxford, 1997, 5th ed.
6. Rapolu, S.; Alla, M.; Bommena, V. R.; Murthy, R.; Jain, N.; Bommareddy, V. R.; Bommineni, M. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 66, 91.
7. El-Mekabaty, A.; El-Shora, H. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 618. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, 54, 618.]
8. Leboho, T. C.; Michael, J. P.; van Otterlo, W. A. L.; van Vuuren, S. F.; de Koning, C. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4948.
9. Zhao, J.-C.; Wang, Y.-L.; Zhang, T.-Y.; Chen, Z.-J.; Yang, T.-M.; Wu, Y.-Y.; Sun, C.-P.; Ma, X.-C.; Zhang, Y.-X. *Phytochemistry* **2018**, 148, 21.
10. Zhang, G.-N.; Li, Q.; Zhao, J.; Zhang, X.; Xu, Z.; Wang, Y.; Fu, Y.; Shan, Q.; Zheng, Y.; Wang, J.; Zhu, M.; Li, Z.; Cen, S.; He, J.; Wang, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 186, 111861.
11. Duvold, T.; Bretting, K. O. S.; Rasmussen, P. R.; Duvold, L. M. E. B.; Torkhauge, J. WO Patent 2005007669.
12. Duvold, T. WO Patent 2003087121 A1.
13. Shakurova, E. R.; Salimova, E. V.; Mescheryakova, E. S.; Parfenova, L. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1204. [*Химия гетероцикл. соединений* **2019**, 55, 1204.]
14. Guo, M.; Ren, Q.; Wang, B.; Ji, W.; Ni, J.; Feng, Y.; Bi, Y.; Tian, J.; Wang, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 182, 111668.
15. Gilchrist, S. E.; Lange, D.; Letchford, K.; Bach, H.; Fazli, L.; Burt, H. M. *J. Controlled Release* **2013**, 170, 64.
16. Espinoza-Moraga, M.; Singh, K.; Njoroge, M.; Kaur, G.; Okombo, J.; De Kock, C.; Smith, P. J.; Wittlin, S.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 658.
17. Ni, J.; Guo, M.; Cao, Y.; Lei, L.; Liu, K.; Wang, B.; Lu, F.; Zhai, R.; Gao, X.; Yan, C.; Wang, H.; Bi, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 162, 122.
18. Kilic, F. S.; Erol, K.; Batu, O.; Yildirim, E.; Usluer, G. *Pharmacol. Res.* **2002**, 45, 265.
19. Salimova, E. V.; Mamaev, A. G.; Tret'yakova, E. V.; Kukovinets, O. S.; Mavzyutov, A. R.; Shvets, K. Yu.; Parfenova, L. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1411. [*Журн. орган. химии* **2018**, 54, 1395.]
20. Blaskovich, M. A. T.; Zuegg, J.; Elliott, A. G.; Cooper, M. A. *ACS Infect. Dis.* **2015**, 1, 285.