

## Индоло[2,3-*a*]карбазолы: разнообразие, биологические свойства, применение в противоопухолевой терапии

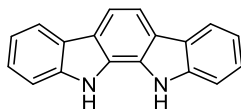
Роман Г. Зенков<sup>1</sup>, Лидия В. Эктова<sup>1</sup>, Ольга А. Власова<sup>1</sup>, Геннадий А. Белицкий<sup>1</sup>, Марианна Г. Якубовская<sup>1</sup>, Кирилл И. Кирсанов<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Каширское шоссе, 24, Москва 115478, Россия; e-mail: kkirsanov85@yandex.ru

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия

Поступило 28.02.2020

Принято после доработки 15.05.2020



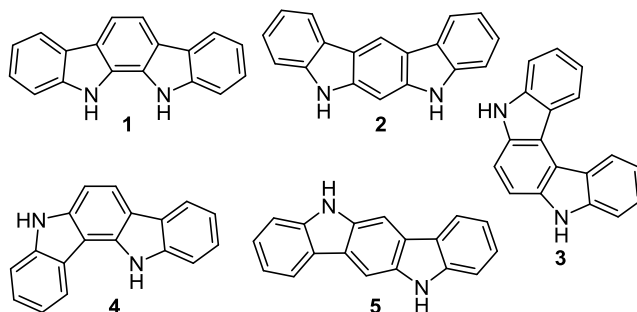
В обзоре приведена история открытия индоло[2,3-*a*]карбазолов, перечислены известные на сегодняшний день природные соединения этого подкласса и указаны источники их получения. Описаны основные подходы, используемые при получении синтетических индоло[2,3-*a*]карбазолов, и приведены примеры соединений из этой группы, наиболее перспективных ввиду их высокой противоопухолевой активности. Освещен спектр биологических свойств природных и синтетических соединений этого подкласса, отдельно рассмотрены молекулярные механизмы их противоопухолевого действия как наиболее значимого в контексте клинического применения. Особое внимание уделено индоло[2,3-*a*]карбазолам, достигшим клинических испытаний или уже применяемым в терапии злокачественных новообразований.

**Ключевые слова:** индолокарбазолы, индоло[2,3-*a*]карбазолы, ребеккамицин, стауреспорин, противоопухолевая активность.

Индолокарбазолы – это класс гетероциклических соединений, включающих в свой состав плоский цикл, состоящий из индольного и карбазольного элементов. Первые индолокарбазолы были обнаружены в стрептомицигах и впоследствии выделены из многочисленных представителей флоры и фауны. На сегодняшний день этот класс гетероциклов также пополнился широким разнообразием синтетических соединений. Интерес к индолокарбазолам связан с рядом проявляемых ими значимых биологических свойств: противоопухолевое действие, антибактериальная и противогрибковая активность, противовирусная активность и др.

К классу индолокарбазолов относятся пять подклассов соединений, различающихся структурой плоского ароматического цикла. Речь идет о пяти изомерах полициклической системы: индоло[2,3-*a*]карбазоле (1), индоло[2,3-*b*]карбазоле (2), индоло[2,3-*c*]карбазоле (3), индоло[3,2-*a*]карбазоле (4) и индоло[3,2-*b*]карбазоле (5) (рис. 1). Наиболее обширным, биологически значимым и детально изученным является подкласс производных 11,12-дигидроиндоло[2,3-*a*]карбазола. Именно этим соединениям посвящен данный обзор. В первую очередь в обзоре дано краткое изложение истории открытия данного подкласса соединений. Описаны природные источники индоло[2,3-*a*]карбазолов – от

бактерий и дрожжей до морских беспозвоночных, а также перечислены соответствующие соединения. Кроме того, в обзоре указаны основные подходы, используемые для получения синтетических представителей данного подкласса, и упомянуты наиболее перспективные из них. Описан спектр биологических свойств природных и синтетических индоло[2,3-*a*]карбазолов. Поскольку в обзоре основное внимание уделено противоопухолевой активности этого подкласса соединений, один из разделов посвящен



**Рисунок 1.** Структурные формулы пяти изомеров индолокарбазолов: индоло[2,3-*a*]карбазол (1), индоло[2,3-*b*]карбазол (2), индоло[2,3-*c*]карбазол (3), индоло[3,2-*a*]карбазол (4) и индоло[3,2-*b*]карбазол (5).

описанию молекулярных механизмов противоопухолевого действия индоло[2,3-*a*]карбазолов. Наконец, в заключительной части приведены примеры производных индоло[2,3-*a*]карбазолов, находящихся в стадии клинических испытаний или уже применяемых в терапии злокачественных новообразований.

Благодаря своей биологической активности, индоло[2,3-*a*]карбазолы активно изучаются, и в современной литературе существует ряд обзоров, близких по направленности к представленной нами работе. Так, обзор 2018 г.<sup>1</sup> посвящен описанию 5 подклассов индолокарбазолов, в том числе и индоло[2,3-*a*]карбазолам. В обзоре описаны последние достижения в области химического синтеза, биосинтеза и выделения из природных источников соединений данного подкласса, а также указаны некоторые наиболее яркие представители и их биологическая активность. Карбазольные алкалоиды, включая индоло[2,3-*a*]карбазолы, были также описаны в обзоре Шмидта и соавторов.<sup>2</sup> Основной акцент был сделан на химический синтез соединений, при этом была также приведена информация по природным индоло[2,3-*a*]карбазолам, выделенным на тот момент.

Наш обзор имеет более узкую направленность: в нем представлен более глубокий анализ опубликованных данных по индоло[2,3-*a*]карбазолам, одному из наиболее обширных и биологически значимых подклассов индолокарбазолов. Ранее данный подкласс соединений был рассмотрен в обзоре со сходной структурой,<sup>3</sup> однако он охватывал период исследований до 2006 г.

### 1. Природные и синтетические индоло[2,3-*a*]карбазолы

Подкласс индоло[2,3-*a*]карбазолов включает преимущественно соединения, имеющие в качестве структурной основы индоло[2,3-*a*]пирроло[3,4-*c*]карбазольный цикл, в котором два индольных фрагмента соединены через бензольный цикл с амидной или имидной группой. Индольные фрагменты соединены через одну или две связи с углеводным фрагментом. При этом в данном подклассе также выделяют небольшую группу соединений, не включающих в свой состав дополнительного пиррольного цикла.<sup>4,5</sup>

Первым обнаруженным представителем индолокарбазолов стал алкалоид стауроспорин (6) (рис. 2), который был выделен из бактерий *Streptomyces staurosporeus* в 1977 г. Тогда же была выявлена антимикотическая активность этого соединения.<sup>6</sup> Лишь спустя 9 лет обнаружили еще одно свойство стауроспорина – способность ингибировать протеинкиназу С в наномолярных концентрациях.<sup>7</sup>

Позже было показано, что ингибирующее действие стауроспорина является неспецифическим и затрагивает множество серин-треониновых и тирозиновых протеинкиназ.<sup>8,9</sup> Эти данные хорошо согласуются с выявленной в экспериментах на различных линиях опухолевых клеток цитотоксичностью данного соединения. В настоящее время стауроспорин рассматривается в качестве "ключевого" соединения целой

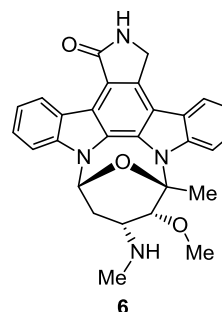


Рисунок 2. Структурная формула стауроспорина (6).

группы индоло[2,3-*a*]пирроло[3,4-*c*]карбазолов. Для аналогов стауроспорина характерно наличие двух связей, соединяющих углеводный фрагмент с индольными фрагментами, а также наличие амидной группы. В ряду стауроспорина известно не менее 55 соединений природного происхождения. Они были получены из оболочников, моллюсков, асцидий, слизевиков и бактерий (стрептомицетов, актинобактерий, цианобактерий).

Несколько позже стауроспорина было открыто соединение, являющееся "ключевым" для другой группы индоло[2,3-*a*]карбазолов, – ребеккамицин (7) (рис. 3), который был выделен из культуры актиномицета *Nocardia aerocolonigenes* (*Saccharothrix aerocolonigenes*). Он проявил активность в отношении перевиваемых мышинных лейкозов (P388, L1210) и меланомы (B16). Кроме того, ребеккамицин (7) подавляет рост клеток аденокарциномы легких человека (A549), что связано с образованием одноцепочечных разрывов ДНК.<sup>10</sup> Оказалось, что при разрезании ДНК топоизомеразой I ребеккамицин (7) стабилизирует ковалентный комплекс-интермедиат фермента и ДНК.<sup>11</sup> Впоследствии были выявлены аналоги и синтезирован ряд производных ребеккамицина (7), характерной особенностью структуры которых является наличие только одной N-гликозидной связи и имидной группы вместо амидной. К настоящему времени известно 23 производных ребеккамицина (7), выделенных из асцидий, слизевиков и бактерий (стрептомицетов, актинобактерий).

Еще два соединения, относящиеся к индоло[2,3-*a*]пирроло[3,4-*c*]карбазолам, были выделены из цианобактерий *Nostoc sphaericum* EX-5-1: 11-метил-6-метоксииндоло[2,3-*a*]карбазол-5-карбонтирил и 6-метоксииндоло[2,3-*a*]карбазол-5-карбонтирил.<sup>5</sup> Они и их про-

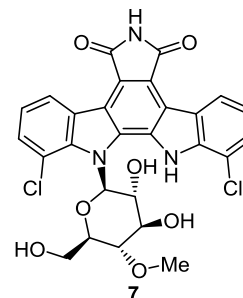


Рисунок 3. Структурная формула ребеккамицина (7).

изводные не содержат в своей структуре пиррольного цикла. Также к этой группе относятся тжипаназолы (кроме тжипаназола J, который относится к аналогам стауроспорина), выделенные из штамма DB-1-1 *Tolythrix tjipanasensis*, – все они не включают в свой состав пиррольный цикл.<sup>4</sup>

Таким образом, внутри подкласса индоло[2,3-*a*]-карбазолов выделяют небольшую группу соединений, не включающих в свой состав пиррольный цикл, и две большие группы производных "ключевых" индоло[2,3-*a*]-карбазолов – стауроспорином и ребеккамицином (табл. 1).

**Таблица 1.** Природные индоло[2,3-*a*]карбазолы и их организмы-источники

Соединение	Организм	Ссылка
1	2	3
Индоло[2,3- <i>a</i> ]карбазолы без пиррольного цикла		
11-Метил-6-метоксииндоло[2,3- <i>a</i> ]карбазол-5-карбонитрил	<i>Nostoc sphaericum</i> EX-5-1	5
6-Метоксииндоло[2,3- <i>a</i> ]карбазол-5-карбонитрил	<i>Nostoc sphaericum</i> EX-5-1	5
Тжипаназол A1, A2, B, C1, C2, C3, C4, D, F1, F2, G1, G2, E, I	<i>Tolythrix tjipanasensis</i> DB-1-1 <i>Fischerella ambigua</i>	4 12, 13
Производные ребеккамицина (7)		
Арцириафлавин А	<i>Arcyria nutans</i> <i>Eudistoma</i> sp. <i>Lycogala epidendrum</i>	14, 15 16 17
Арцириафлавин В	<i>Arcyria denudata</i> <i>Metatrichia vesparium</i> <i>Tubifera casparyi</i>	15, 18, 19 20 21
Арцириафлавин С	<i>Lycogala epidendrum</i> <i>Arcyria denudata</i> <i>Metatrichia vesparium</i>	17 15, 18, 19 20
Арцириафлавин D	<i>Tubifera casparyi</i> <i>Arcyria ferruginea</i>	21 21
Арцириафлавин E	<i>Dictydiaethalium plumbeum</i>	15
5,6-Дигидроксиярцириафлавин А	комбинированная культура <i>Tsukamurella pulmonis</i> и <i>Streptomyces cinnamoneus</i> NBRC 13823	22
BE-13793C	<i>Lycogala epidendrum</i> <i>Streptoverticillium mobarraense</i> BA13793	17 23
(+)-Индокарбазостатин С, (–)-индокарбазостатин D, (+)-индокарбазостатин и (–)-индокарбазостатин В	комбинированная культура <i>Streptomyces</i> sp. MA37 и <i>Pseudomonas</i> sp.	24
1-Дехлорорибеккамицин	<i>Streptomyces</i> sp. MUV-6-83	25
7-Оксо-3,8,9-тригидроксистауроспорин	<i>Saccharothrix aerocolonigenes</i> ( <i>Nocardia aerocoligenes</i> ) C38383-RK-2	26
7-Оксо-8,9-дигидрокси-4'- <i>N</i> -деметилстауроспорин	<i>Cystodytes solitus</i> Monnier	27
AT2433-A1, AT2433-A2, AT2433-B1 и AT2433-B2	<i>Cystodytes solitus</i> Monnier	27
AT2433-A3, AT2433-A4, AT2433-A5 и AT2433-B3	<i>Actinomadura melliaura</i>	28–30
9-Метоксирибеккамицин	<i>Actinomadura melliaura</i> <i>Pseudonocardia</i> sp. (изоляты, полученные из муравейников) <i>Apterostigma dentigerum</i>	31 32
Производные стауроспорина (6)		
Стауроспорин	<i>Streptomyces actuosus</i>	33
	<i>Streptomyces</i> sp. M-193	34
	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	35
	<i>Micromonospora</i> sp. L-31CLCO-002	36
	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	37
	<i>Streptomyces</i> sp.	38
	<i>Streptomyces</i> sp. C-71799	39, 40
	<i>Streptomyces</i> sp. AB 1869R359	41
	<i>Streptomyces</i> sp. N96C-47	42
	<i>Streptomyces</i> sp. RK-286	43
	<i>Streptomyces</i> sp. ICN19	44

Таблица 1 (продолжение)

1	2	3
Тжипаназол J	<i>Tolypothrix</i> DB-1-1	4
6-Гидрокси-9'-метоксистауропоринон	<i>Perichaena chrysoesperma</i>	45
6,9'-Дигидроксистауропоринон	<i>Arcyria cinerea</i>	45
	<i>Nocardiosis</i> sp. K-290	46, 47
	<i>Lycogala tjipanasensis epidendrum</i>	17
	<i>Eudistoma</i> sp.	16
К-252с (стауропоринон)	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	35
	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
	<i>Streptomyces</i> sp. 196	49
6-Изопропоксиметил-К-252с	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
6-Гидроксистауропоринон (2-гидроксистауропоринон)	<i>Lycogala epidendrum</i>	17
	<i>Nocardiosis dassonvillei</i> C-71425	39, 40
TAN-999	<i>Streptomyces</i> sp. C-71799	39, 40
	мутант (блок последнего этапа в биосинтетическом пути)	
О-Деметилстауропорин (3'-деметокси-3'-гидроксистауропорин, CGP 58 546)	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R 19	50
	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	35
	<i>Streptomyces</i> sp. N96C-47	42
	<i>Eudistoma</i> sp.	51
11-Гидроксистауропорин	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	52
	<i>Eudistoma</i> sp.	51
3,11-Дигидроксистауропорин	<i>Coriocella nigra</i>	53
	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	35
	<i>Coriocella nigra</i>	53
11-Гидрокси-4'-N-деметилстауропорин	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	35
	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	35
3-Гидроксистауропорин	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	35
3-Гидрокси-3'-О-деметилстауропорин (3-гидрокси-3'-деметокси-3'-гидроксистауропорин)	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	35
4'-N-Деметилстауропорин	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	35
5'-Гидрокси-4'-N-метилстауропорин	<i>Micromonospora</i> sp. L-31CLCO-002	36
5'-Гидроксистауропорин	<i>Micromonospora</i> sp. L-31CLCO-002	36
	<i>Streptomyces longisporoflavus</i>	48
N-Метилстауропорин	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	52
3-Гидрокси-4'-N-метилстауропорин	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	52
3-Гидрокси-4'-N-деметилстауропорин	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	52
3'-О-Деметил-4'-N-деметилстауропорин	<i>Eudistoma toealensis</i> и их хищники <i>Pseudoceros</i> sp.	52
	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	37
N-Формилстауропорин	<i>Streptomyces</i> sp.	38
N-Ацетоксиметоксистауропорин	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	37
N-Гидрокси-4'-N-деметил-N-формилстауропорин	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	37
4'-Деметиламино-4'-нитростауропорин	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	37
N-Карбоксамидостауропорин	<i>Streptomyces</i> sp.	38
	<i>Streptomyces</i> sp. C-71799	39, 40
TAN-1030A	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R19	37
6-Метоксиметил-TAN-1030A	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
6-Изопропоксиметил-TAN-1030A	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
4'-Дезоксим-4'-оксо-TAN-1030A	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
4'-Дезоксим-4'-оксо-3'-эпи-TAN1030A	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
	<i>Streptomyces</i> sp. RK-286	54
RK-286C	<i>Streptomyces</i> sp. RK-286	43
RK-1409B	<i>Streptomyces platensis</i> subsp. <i>malvinus</i> RK-1409	55
MLR-52	<i>Streptomyces</i> sp. AB 1869R359	41
ZHD-0501	<i>Actinomadura</i> sp. 007	56
	<i>Streptomyces staurosporeus</i> R10069	57
Вму-41950 (RK-1409, 7-оксостауропорин)	<i>Streptomyces platensis</i> subsp. <i>malvinus</i> RK-1409	58, 59
	<i>Streptomyces sanyensis</i>	60
	<i>Streptomyces</i> sp. N-71	61
UCN-01	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
	<i>Streptomyces</i> sp. N-126	62, 63

Таблица 1 (окончание)

1	2	3
7-Оксо-TAN-1030A	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
7-Гидрокси-TAN-1030A	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
UCN-02	<i>Streptomyces</i> sp. N-126.	62, 63
K252d	<i>Nocardioopsis</i> sp. K-290	46
K252b	<i>Streptomyces</i> sp. N96C-47	42
Холирин А	<i>Nocardioopsis</i> sp. K-290	46
Холирин В	<i>Streptomyces</i> sp. N96C-47	42
RK-286D	<i>Streptomyces</i> sp. RK-286	43
K252a	<i>Actinomadura</i> sp. SF-2370	64
3'-Метиламино-3'-дезокси-К-252a	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
Стрептокарбазол А	<i>Streptomyces longisporoflavus</i> R-19	48
Стрептокарбазол В	<i>Streptomyces</i> sp. FMA	65
	<i>Streptomyces</i> sp. FMA	65
	<i>Streptomyces sanyensis</i>	60
12- <i>N</i> -Метил-К252с	<i>Streptomyces</i> sp. A22	66
Фрадкарбазолы А–С	<i>Streptomyces fradiae</i> 007M135	67
<i>N</i> -Ацетил-3'-эпихолирин А	<i>Streptomyces</i> sp. A68 и мутантный штамм R-M1	68
3'- <i>N</i> -Ацетилхолирин А	<i>Streptomyces</i> sp. A68 и мутантный штамм R-M1	68
3'- <i>N</i> -Формилхолирин А	<i>Streptomyces</i> sp. A68 и мутантный штамм R-M1	68

Новые синтетические производные индоло[2,3-*a*]-карбазолов могут быть получены с применением различных подходов. Одним из них является изменение условий ферментации или замена предшественников конечного продукта на том или ином этапе синтеза в естественных продуцирующих организмах. Так, добавление KBr в культуру *Saccharothrix aerocolonigenes* позволило ввести атомы брома в качестве заместителей на место атомов хлора в структуре ребеккамицина (7) (соединение 7').<sup>69</sup> При добавлении в культуру KBr из

триптофана (8) образуется 7-бромтриптофан (9, R = Br) (схема 1, над стрелками указаны гены функционального кластера, ответственные за конкретную стадию биосинтеза ребеккамицина). Добавление солей фтора и иода не приводит к образованию соответствующих производных ребеккамицина (7), однако получение индолокарбазолов с атомами фтора в плоском цикле возможно при добавлении в среду 7-фтортриптофана (9, R = F) – в естественных условиях в культуре *Saccharothrix aerocolonigenes* на основе двух молекул

Схема 1

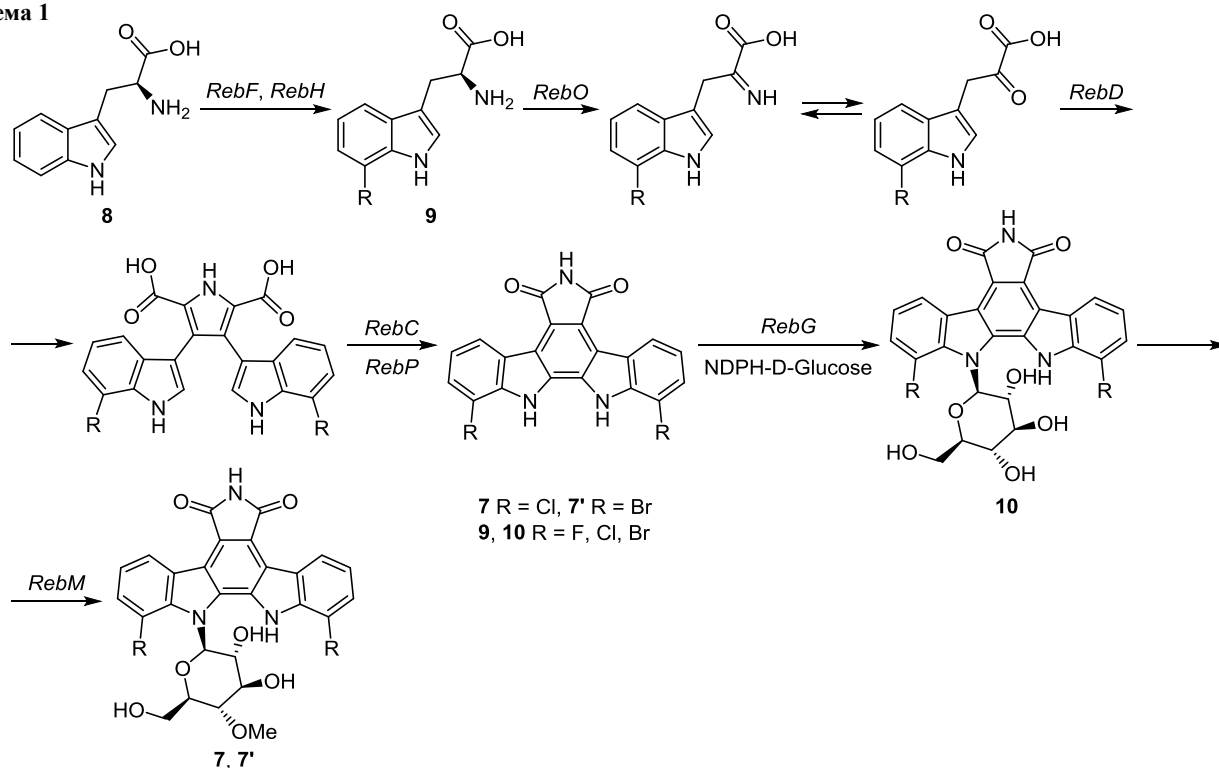
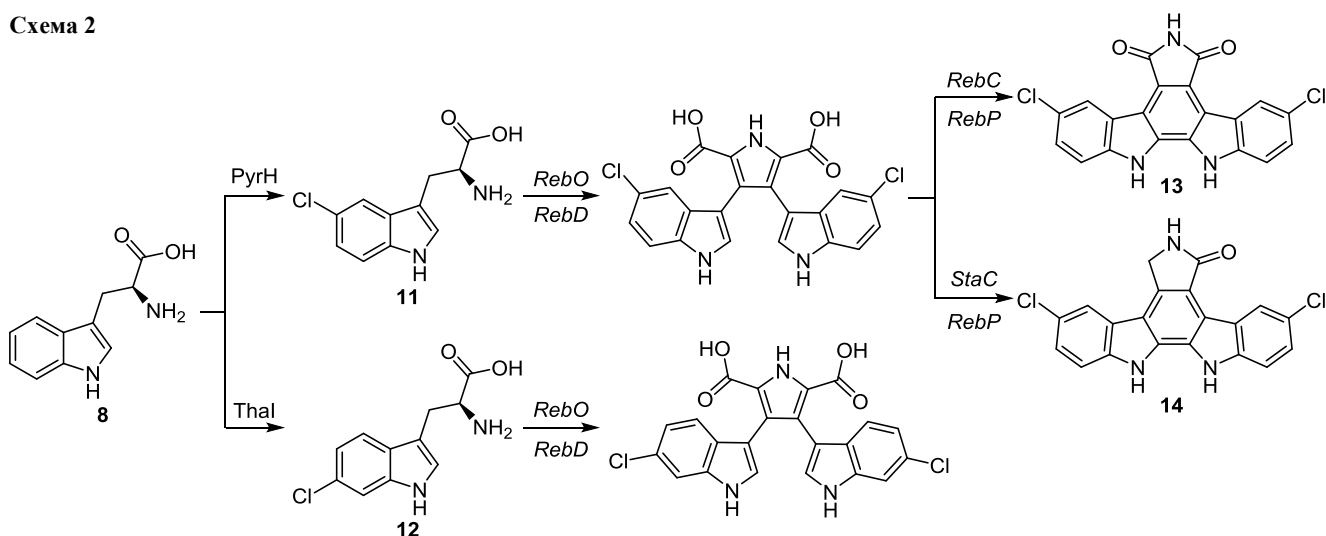


Схема 2



триптофана (**8**) формируется плоский индолокарбазол **С** (**10**, R = F), содержащий индоло[2,3-*a*]-карбазольный ароматический фрагмент (схема 1). Полученные фторпроизводные демонстрируют большую противоопухолевую активность в экспериментах *in vivo* в сравнении с ребеккамицином (**7**).<sup>70</sup>

Еще одним способом получения синтетических индоло[2,3-*a*]карбазолов является комбинаторный биосинтез. Этот генно-инженерный подход заключается в клонировании генов из различных организмов в единую конструкцию для создания функционального кластера, обеспечивающего синтез нового химического соединения. Так, коэкспрессия в клетках *Streptomyces albus* генов галогеназ, вносящих заместители в различные положения триптофана (получение 5-хлортриптофана (**11**) галогеназой PyrH из *Streptomyces rugosporus* и 6-хлортриптофана (**12**) галогеназой Thal из *Streptomyces albogriseolus*), и генов, ответственных за синтез агликона ребеккамицина (*RebO* и *RebD* из *Lechevalieria aerocolonigenes*), позволила получить производные ребеккамицина (**7**) с атомами хлора в различных положениях (схема 2). Также комбинирование генов дает возможность синтезировать индоло[2,3-*a*]карбазолы, относящиеся либо к ребеккамициновому ряду (структура **13**), либо к стауроспориновому (структура **14**). Это достигается посредством включения генов *RebC* или *StaC* в функциональный кластер генов, отвечающий за синтез индолокарбазола. Ген *RebC* (из функционального кластера, обеспечивающего синтез ребеккамицина (**7**)) способствует образованию имидной группы, а ген *StaC* (из функционального кластера, обеспечивающего синтез стауроспорина (**6**)) способствует образованию амидной группы в гетероциклической части индолокарбазола.<sup>71</sup> Наконец, данный метод позволяет также получать индоло[2,3-*a*]карбазолы, включающие в свой состав различные углеводные фрагменты. Для этого используют систему из двух плазмидных конструкций: одна из плазмид включает все гены, отвечающие за синтез агликона и добавление к нему углеводного остатка, вторая плазида кодирует набор ферментов, отвечающих за синтез необходимого сахара.<sup>72,73</sup>

Наиболее перспективным продуктом этого подхода стало соединение EC-70124 (**15**) (рис. 4). Оно зарекомендовало себя как эффективный ингибитор протеинкиназ. Так, EC-70124 оказалось селективным ингибитором киназы ИКК $\beta$ , вовлеченной в сигнальный путь NF $\kappa$ B, с IC<sub>50</sub> <0.03 нМ. Также это соединение подавляет активность киназы JAK2, элемента JAK/STAT с IC<sub>50</sub> 0.73 нМ.<sup>74</sup> Кроме того, EC-70124 является ингибитором сигнальных путей JAK/STAT и PI3K/mTOR.<sup>75</sup> Это соединение продемонстрировало противоопухолевую активность в доклинических исследованиях.<sup>75–77</sup>

Наконец, новые представители подкласса индоло[2,3-*a*]карбазолов могут быть получены с помощью химического синтеза.<sup>2,78,79</sup> Химический синтез оказался наиболее продуктивным методом, предоставившим исследователям наибольшее число перспективных индоло[2,3-*a*]карбазолов, проявивших высокую противоопухолевую активность. Так, на основе природного индоло[2,3-*a*]карбазола BE-13793C (**16**) было получено гликозидное производное **18** за счет присоединения D-глюкопиранозы по индольному атому азота и заместителя NHCHO по имидному атому азота в гетероцикле (схема 3). Этот полусинтетический продукт **18** получил наименование NB-506 и был синтезирован в несколько этапов. На первом этапе из BE-13793C (**16**) получали гликозид ED-110 (**17**) посредством пяти последовательных реакций, по итогам которых остаток D-глюкопиранозы присоединялся к индольному атому азота.<sup>80</sup> Затем из ED-110

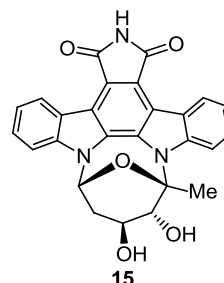
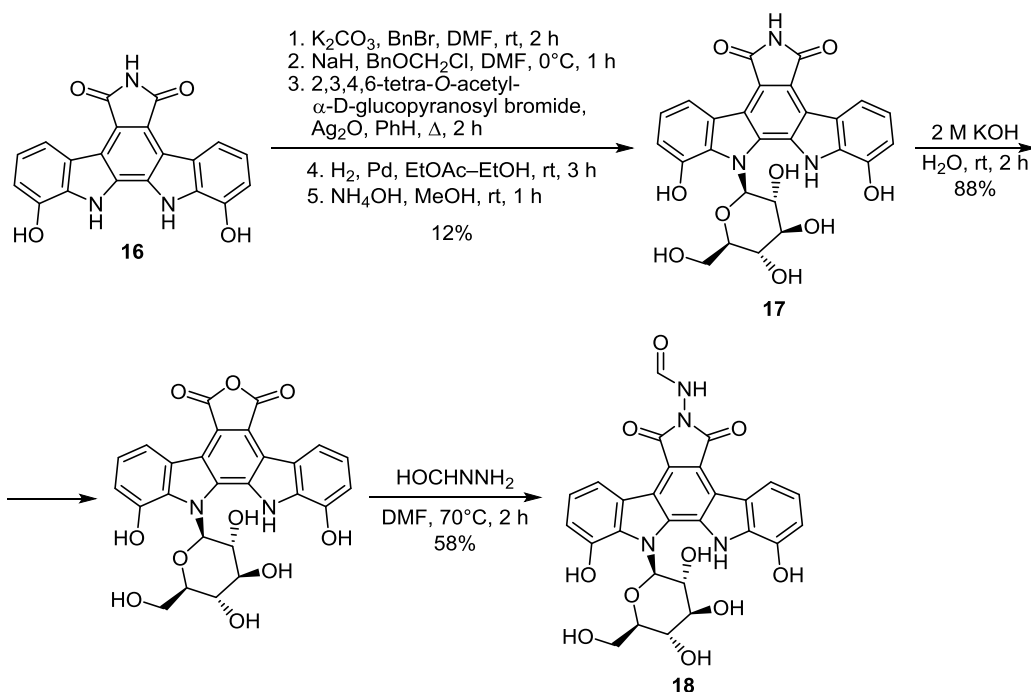
Рисунок 4. Структурная формула соединения EC-70124 (**15**).

Схема 3



(17) получали NB-506 (18) в результате двух последовательных реакций, которые позволили ввести заместитель NHCHO по имидному атому азота.<sup>81</sup>

NB-506 (18) продемонстрировал способность к интеркаляции и ингибированию топоизомеразы I, цитотоксическую активность в отношении линий опухолевых клеток, а также противоопухолевую активность *in vivo* на ксенографтах PC-13, MKN-45, HCT 116 и LS 180.<sup>82,83</sup>

В свою очередь, NB-506 (18) послужил образцом для разработки эдотекарина (J-107088) (19). В его структуре группа NHCHO заменена на NHCH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub> в положении N-6 и два гидроксильных заместителя находятся в положениях 2 и 10 вместо положений 1 и 11 (рис. 5).<sup>84</sup> Химический синтез данного соединения подробно описан в статье Окубо и соавторов.<sup>85</sup> Эдотекарин (19) проявляет интенсивное ингибирующее действие в отношении топоизомеразы I. Он является одним из представителей подкласса индоло[2,3-*a*]-карбазолов, находящихся в стадии клинических испытаний.<sup>86</sup>

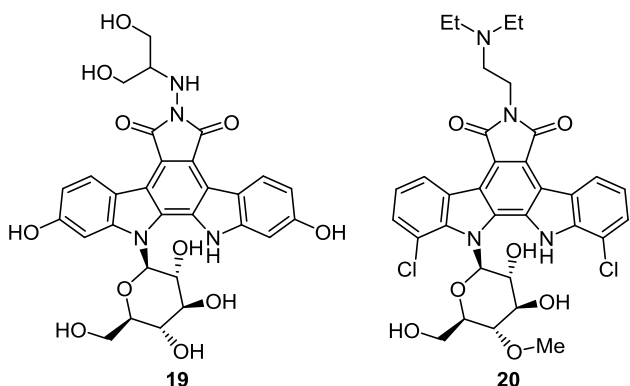


Рисунок 5. Структурные формулы эдотекарина (19) и бекатекарина (20).

Еще один полусинтетический представитель ребеккамицинового ряда – бекатекарин (NSC 655649) (20). Он был получен путем введения заместителя (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub> вместо атома водорода у имидного атома азота молекулы ребеккамицина (рис. 5). Схема реакции и условия синтеза приведены в статье Канэко и соавторов.<sup>87</sup> Бекатекарин (20) является интеркалятором и ингибитором топоизомераз I и II.<sup>88</sup>

В стауроспориновом ряду полусинтетическое производное природного соединения K252a (21) – лестауртиниб (SEP-701, KT-5555)<sup>89</sup> (22) – было получено из K252a (21) в реакции восстановления сложноэфирной группы до гидроксиметильной в углеводном фрагменте стауроспорина (рис. 6).<sup>90</sup>

Лестауртиниб (22) впервые привлек внимание исследователей благодаря способности ингибировать нейротрофную рецепторную тирозинкиназу 1 (NRTK1). С этим свойством связали противоопухолевую активность лестауртиниба на модели аденокарциномы простаты крыс (R-3327) *in vivo*. Позже лестауртиниб проявил себя в качестве ингибитора fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) *in vitro* и *in vivo*, а также продемонстрировал противоопухолевую активность

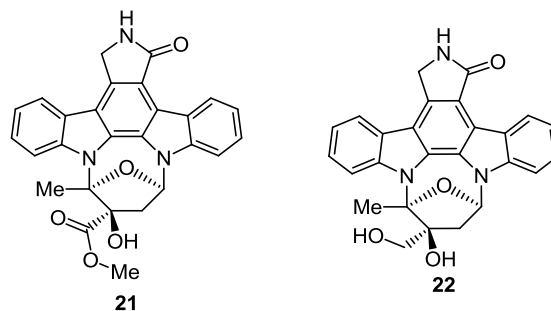


Рисунок 6. Структурные формулы K252a (21) и его производного – лестауртиниба (22).

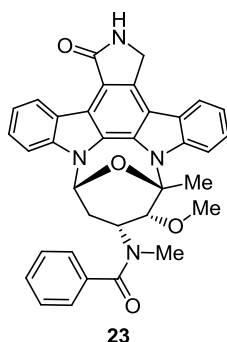


Рисунок 7. Структурная формула мидостаурина (23).

*in vivo* на модели мышинного лейкоза Ba/F3, ассоциированного с активирующей мутацией киназы FLT3 (внутренняя тандемная дупликация).<sup>91</sup> В связи с этим лестауртиниб (22) проходит клинические исследования для лечения острого миелоидного лейкоза с наличием мутации киназы FLT3.

Производное стауроспорина – мидостаурин (4'-N-бензоилстауроспорин) (23) (рис. 7) – был получен из стауроспорина (6) путем введения бензоильной группы в углеводный фрагмент в реакции ацилирования.<sup>92</sup> Мидостаурин (23) уже применяется в терапии злокачественных новообразований.<sup>93,94</sup>

## 2. Биологические свойства индоло[2,3-*a*]карбазолов в доклинических испытаниях

Индоло[2,3-*a*]карбазолы обладают широким спектром биологической активности (табл. 2). Большая часть исследований была направлена на изучение противоопухолевой активности соединений *in vivo*, а также цитостатического и цитотоксического действия в отношении линий опухолевых клеток человека и мышей. Так, цитотоксическое и цитостатическое действие было обнаружено у 26 природных производных индоло[2,3-*a*]карбазолов. Среди перспективных синтетических производных индоло[2,3-*a*]карбазолов цитотоксическую активность продемонстрировали лестауртиниб (22),<sup>91</sup> ЕС-70124,<sup>75,77</sup> эдотекарин (19)<sup>84</sup> и Gö6976 (24) (рис. 8).<sup>105</sup>

Противоопухолевая активность на моделях перевиваемых опухолей мышей или ксенографтах была показана при изучении природных индоло[2,3-*a*]карбазолов: ребеккамицина (7),<sup>10</sup> TAN-999,<sup>39</sup> АТ2433-А1,<sup>30</sup> АТ2433-В1,<sup>30</sup> ВЕ-13793С (16)<sup>23</sup> и UCN-01.<sup>61</sup> Также в

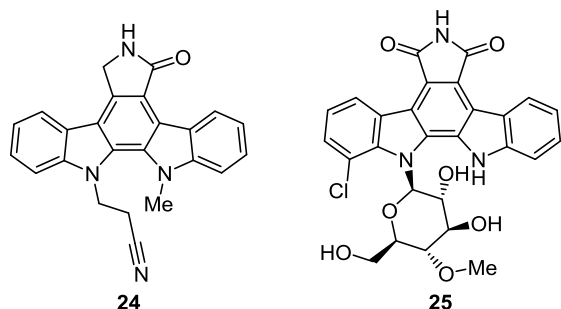


Рисунок 8. Структурные формулы Gö6976 (24) и 1-дехлороребеккамицина (25).

ряде работ продемонстрировано противоопухолевое действие синтетических индолокарбазолов лестауртиниба (22),<sup>89,91,107–109</sup> бекатекарина (20),<sup>87</sup> эдотекарина (19)<sup>84</sup> и ЕС-70124.<sup>75–77</sup>

Производные индоло[2,3-*a*]карбазолов также проявляют антибактериальное действие. К числу таких соединений относятся АТ2433-А1,<sup>30</sup> АТ2433-А2,<sup>30</sup> АТ2433-В1,<sup>30</sup> АТ2433-В2,<sup>30</sup> арцириафлавины А–D,<sup>15,19</sup> К252а (21)<sup>64</sup> и 1-дехлороребеккамицин (25) (рис. 8).<sup>26</sup> Преимущественно антибактериальный эффект ограничивается действующим на грамположительные бактерии. Тем не менее токсичными для грамотрицательных бактерий оказались 1-дехлороребеккамицин (25)<sup>26</sup> и АТ2433-В2.<sup>30</sup>

Противогрибковую активность проявляют следующие индоло[2,3-*a*]карбазолы: стауроспорин (6),<sup>6</sup> RK-1409В,<sup>58</sup> RK-286С,<sup>58</sup> арцириафлавины А–D,<sup>15</sup> тжипаназол А1 (26),<sup>4</sup> тжипаназол А2 (27)<sup>4</sup> (рис. 9). Слабое действие демонстрируют также 7-оксостауроспорин (против *Pyricularia oryzae*)<sup>59</sup> и К252а (21) (против *Rhizoctonia solani* и *Pyricularia oryzae*)<sup>64</sup>.

Ряд соединений обладает противопаразитарным действием. Так, стрептокарбазол В (28) (рис. 10), 4'-деметиламино-4'-оксостауроспорин, 7-оксостауроспорин, ребеккамицин (7), К252с и арцириафлавин А оказались активными в отношении амёб рода *Acanthamoeba*: *A. castellanii*, *A. griffini* и *A. polyphaga*.<sup>60</sup> Стауроспорин (6) способен индуцировать клеточную смерть *Trypanosoma brucei*.<sup>112</sup>

Для ряда индоло[2,3-*a*]карбазолов также характерна противовирусная активность. Природные индоло[2,3-*a*]карбазолы – 5-циано-6-метокси-11-метилиндоло[2,3-*a*]карбазол и 5-циано-6-метоксииндоло[2,3-*a*]карбазол, выделенные из цианобактерий *Nostoc sphaericum* EX-5-1, демонстрируют активность в отношении вируса простого герпеса второго типа.<sup>5</sup> Арцириафлавин А,<sup>97</sup> К252а (21)<sup>114</sup> и К252с<sup>114</sup> являются высокоэффективными ингибиторами вируса герпеса человека пятого типа (цитомегаловируса человека). Кроме того, К252а (21) также активен в отношении вируса Эпштейна–Барр.<sup>115</sup> Из синтетических индоло[2,3-*a*]карбазолов Gö6976 (24) активен против ВИЧ-1<sup>113</sup> и цитомегаловируса человека.<sup>98,114</sup> Другой синтетический индоло[2,3-*a*]карбазол, NGIC-I (29) (рис. 10), ингибирует репликацию цитомегаловируса человека<sup>98</sup> и вируса Эпштейна–Барр.<sup>115</sup> Кроме того, способность к подавлению репродукции ВИЧ-1 была продемонстрирована рядом синтетических производных ребеккамицина.<sup>95,96</sup> Помимо упомянутого выше арцириафлавина А, активность

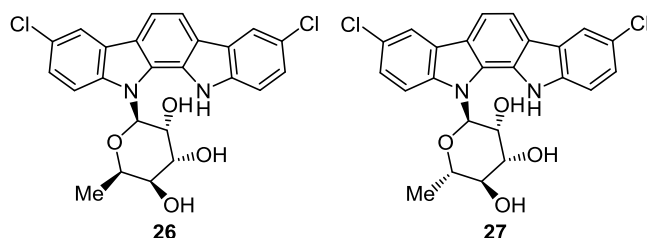
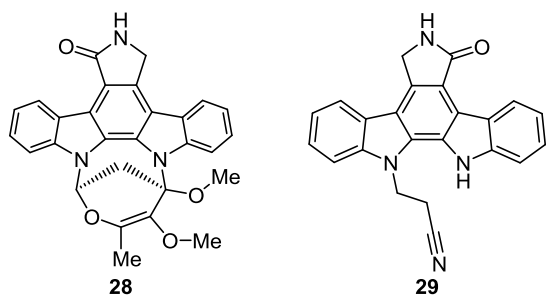


Рисунок 9. Структурные формулы тжипаназола А1 (26) и тжипаназола А2 (27).



**Таблица 2.** Биологические свойства природных и синтетических индоло[2,3-*a*]карбазолов

Соединение	Ссылка	Соединение	Ссылка
<i>Цитотоксическая и цитостатическая активность</i>		<i>Антибактериальная активность</i>	
Стауроспорин (6)	7, 8, 33, 102	AT2433-A1, AT2433-A2, AT2433-B1 и AT2433-B2	30
7-Оксостауроспорин	57	Арцириафлавины А–D	15, 19
5-Гидрокси-4- <i>N</i> -метилстауроспорин	36	K252a (SF-2370) (21)	64
5-Гидроксистауроспорин	36	1-Дехлороребеккамицин (25)	26
ZHD-0501	36	<i>Противогрибковая активность</i>	
11-Гидроксистауроспорин	51	Стауроспорин (6)	6
3,11-Дигидроксистауроспорин	51	RK-1409B	58
4- <i>N</i> -Деметил-11-гидроксистауроспорин	53	RK-286C	58
3-Гидроксистауроспорин	102	Арцириафлавины А–D	15
4'- <i>N</i> -Деметилстауроспорин	102	Тжипаназол А1 (26)	4
3'-Деметокси-3'-гидроксистауроспорин	102	Тжипаназол А2 (27)	4
<i>N</i> -Карбоксамидостауроспорин	38	7-Оксостауроспорин (Вму-41950, RK-1409)	59
Ребеккамицин (7)	10	K252a (SF-2370) (21)	64
BE-13793C (16)	23, 24	<i>Противопаразитарная активность</i>	
K252c	16	Стрептокарбазол В (28)	60
Арцириафлавин А	16, 103	4'-Деметиламино-4'-оксостауроспорин	60
Арцириафлавин В	16, 103	7-Оксостауроспорин	60
Дигидроксиарцириафлавин А	17	Ребеккамицин (7)	60
6-Гидроксистауроспорин	17	K252c	60
5-Циано-6-метокси-11-метилиндоло[2,3- <i>a</i> ]карбазол	5	Арцириафлавин А	60
5-Циано-6-метоксиндоло[2,3- <i>a</i> ]карбазол	5	Стауроспорин (6)	112
UCN-01	63	<i>Противовирусная активность</i>	
UCN-02	63	11-Метил-6-метоксиндоло[2,3- <i>a</i> ]карбазол-5-карбонитрил	5
Стрептокарбазол А	65	6-Метоксиндоло[2,3- <i>a</i> ]карбазол-5-карбонитрил	5
Стрептокарбазол В (28)	65	Gö6976 (24)	98, 113, 114
Фрадкарбазол А	67	K252a (21)	114, 115
Лестауртиниб (22)	91	K252c	114
ЕС-70124	75, 77	Арцириафлавин А	97
Мидостаурин (PKC412) (23)	104	NGIC-I (29)	98, 115
Эдотекарин (J-107088) (19)	84	<i>Гипотензивный эффект</i>	
Gö6976 (24)	105	Стауроспорин (6)	8
12-( $\alpha$ -L-Арабинопиранозил)индоло[2,3- <i>a</i> ]пирроло-[3,4- <i>c</i> ]карбазол-5,7-дион (JLXC-1006)	106	<i>Ингибирование агрегации тромбоцитов</i>	
<i>Противоопухолевая активность</i>		Стауроспорин (6)	8
TAN-999	39	RK-286C	54
Ребеккамицин (7)	10	<i>Подавление сокращения гладкой мускулатуры</i>	
AT2433-A1	30	Стауроспорин (6)	8
AT2433-B1	30	<i>Активация макрофагов</i>	
BE-13793C (16)	23	TAN-999	39
UCN-01	61	TAN-1030A	39
Эдотекарин (J-107088) (19)	84	<i>Нейропротективный и нейротрофический эффект</i>	
Бекатекарин (20)	87	Стауроспорин (6)	8, 116
Лестауртиниб (22)	89, 91, 107–109	K252a (21)	116
Мидостаурин (23)	110	Gö6976 (24)	117
ЕС-70124 (15)	75–77	<i>Подавление множественной лекарственной устойчивости</i>	
12-( $\alpha$ -L-Арабинопиранозил)индоло[2,3- <i>a</i> ]пирроло-[3,4- <i>c</i> ]карбазол-5,7-дион (JLXC-1006)	106	CGP 42700	118
6-Амино-12-( $\alpha$ -L-арабинопиранозил)индоло[2,3- <i>a</i> ]пирроло[3,4- <i>c</i> ]карбазол-5,7-дион (JLXC-1208)	111	Мидостаурин (PKC412) (23)	119
		<i>Иммуносупрессия (in vitro)</i>	
		MLR-52	41



**Рисунок 10.** Структурные формулы стрептокарбазола В (28) и NGIC-I (29).

против цитомегаловируса человека проявили его синтетические производные с различными алкильными заместителями у индольного атома азота.<sup>97</sup> Молекулярный механизм противовирусного действия был предложен для Gö6976 (24) и NGIC-I (29) (рис. 10). Было показано, что данные индолокарбазолы ингибируют вирусную протеинкиназу pUL97. Этот фермент играет важную роль в жизненном цикле вируса: он активирует промотор немедленно-ранних (предранних) генов вируса; а также фосфорилирует и инактивирует опухолевый супрессор pRb, стимулируя пролиферацию клеток хозяина.<sup>98</sup>

Широким спектром биологической активности отличается первый обнаруженный индоло[2,3-*a*]-карбазол – стауроспорин (6). Он обладает гипотензивным,<sup>8</sup> нейропротективным и нейротрофическим действиями<sup>8,116</sup> (наряду с K252a (21)<sup>116</sup> и Gö6976 (24)<sup>117</sup>), ингибирует агрегацию тромбоцитов<sup>8</sup> (наряду с RK-286C<sup>54</sup>), подавляет сокращение гладкой мускулатуры,<sup>8</sup> а также блокирует пролиферативный ответ Т-лимфоцитов на митогены.<sup>99</sup> Также у подкласса производных индоло[2,3-*a*]карбазолов отмечены такие биологические эффекты, как подавление множественной лекарственной устойчивости (синтетические производные стауроспорина – CGP 42700<sup>118</sup> и мидостаурин (23)<sup>119</sup>), активация макрофагов (TAN-999 и TAN-1030A),<sup>39</sup> ингибирование дифференциации нейронов в ответ на действие фактора роста нервов (индолкарбазостатин, индолкарбазостатины В, С и D),<sup>100,101</sup> способность вызывать иммуносупрессию *in vitro* (MLR-52).<sup>41</sup>

### 3. Молекулярные механизмы противоопухолевой активности индоло[2,3-*a*]карбазолов

Противоопухолевая активность индоло[2,3-*a*]карбазолов является объектом наиболее пристального внимания и детального изучения. В связи с этим были подробно описаны молекулярные механизмы, лежащие в основе противоопухолевой активности этих соединений. Как было сказано выше, большинство индоло[2,3-*a*]карбазолов подразделяются на две группы в соответствии с их структурой – ребеккамициновый ряд и стауроспориновый ряд. Каждой группе соответствует определенный механизм, обеспечивающий реализацию противоопухолевого действия, и набор внутриклеточных мишеней.

Помимо упомянутой ранее стабилизации комплекса топоизомеразы I и ДНК, производные ребеккамицина

(7) интеркалируют в ДНК, что приводит к изменению конформации и может нарушать матричные процессы (репликация, транскрипция, функционирование топоизомеразы и др.).<sup>120,121</sup> Для некоторых соединений данной группы описано ингибирование топоизомеразы II.<sup>23,120</sup>

В ходе изучения связи между структурными модификациями и ингибирующей активностью соединений, а также способностью образовывать интеркаляционные комплексы было выделено три функциональных домена в структуре соединений. Было высказано предположение, что имидная группа в гетероцикле небходима для связывания с топоизомеразой, плоский хромофор обеспечивает интеркаляцию, а углеводный фрагмент встраивается в узкую или широкую бороздку ДНК.<sup>122,123</sup> Для ингибирования активности топоизомеразы I и интеркаляции наибольшее значение имеет углеводный фрагмент. Показано, что наличие второй связи с углеводным фрагментом существенно ослабляет ингибирующую и интеркаляционную активность. Такой же эффект оказывает замена β-N-гликозидной связи на α-N-гликозидную. Удаление углеводного фрагмента приводит к полной потере этих эффектов. В плоском ароматическом цикле негативное влияние на способность к интеркаляции может оказывать наличие атомов хлора. Наличие различных заместителей как полярных (аминной, формиламинной или гидроксильной группы), так и неполярных (метильной группы) у имидного атома азота не препятствует интеркаляции в ДНК.<sup>95,121</sup>

Соединения из стауроспоринового ряда являются эффективными ингибиторами протеинкиназ. Стауроспорин и его производные подавляют активность изоформ протеинкиназы С, протеинкиназ А и G, циклин-зависимых киназ (CDK1, CDK2, CDK4 и др.) и других серин-треониновых киназ (киназ семейства MLK, киназы легких цепей миозина, кальмодулина, кальмодулин-зависимой протеинкиназы II, киназы контрольной точки-1 (CHK1), 3-фосфоинозитид-зависимой протеинкиназы-1 (PDPK1)). Список мишеней также включает различные тирозинкиназы: рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), JAK2, KIT, RET, нерцепторная тирозинкиназа Src, c-FGR, FLT3.<sup>8,110,124–131</sup>

Стауроспорин (6) и его производные конкурируют с молекулами АТФ за АТФ-связывающий сайт протеинкиназ, что подтверждается многими кристаллическими структурами комплексов индолокарбазолов и ферментов. Плоский хромофор встраивается в гидрофобный аденин-связывающий карман, в то время как углеводный фрагмент взаимодействует с сайтом связывания рибозы посредством водородных и гидрофобных связей. Амидная группа формирует водородные связи с линкерным участком между N- и C-концевыми доменами киназ. Добавление гидроксильных и аминных групп в положения 6 и 7 обеспечивает дополнительные водородные связи с аминокислотными фрагментами активных сайтов белков и повышает ингибирующую активность соединений.<sup>132,133</sup> Таким образом, пред-

ставители стауроспоринового ряда повторяют форму молекулы АТФ и воспроизводят паттерн водородных связей аденина, что позволяет подавлять активность широкого круга ферментов. Помимо превалирующих в этом списке протеинкиназ к их мишеням также могут быть отнесены АВС-транспортёры (Р-гликопротеин и АВСG2), которые играют основную роль в развитии множественной лекарственной устойчивости.<sup>118,134</sup>

Стоит также отметить, что функциональное разграничение между двумя группами индоло[2,3-*a*]карбазолов соблюдается не во всех случаях. Так, для некоторых производных ребеккамицина (**7**) описано ингибирование протеинкиназ С и А, а также циклин-зависимых киназ.<sup>135</sup> С другой стороны, 7-оксоаналоги стауроспорина (**6**) способны снижать каталитическую активность топоизомеразы II.<sup>120</sup>

Подкласс индоло[2,3-*a*]карбазолов включает широкое разнообразие соединений, обладающих противоопухолевой активностью. Их значительным преимуществом является наличие нескольких внутриклеточных мишеней, что позволяет одновременно запускать различные механизмы гибели опухолевых клеток и тем самым предотвращать формирование устойчивости к препаратам. Мультитаргетное действие выявлено у аналогов стауроспорина (**6**), непосредственно подавляющих активность элементов сразу нескольких сигнальных путей.<sup>105,124</sup> Группа ингибиторов топоизомераз – производные ребеккамицина – также имеет дополнительные мишени, позволяющие сохранять значительную цитотоксичность даже при устойчивости клеток к ингибитору фермента топоизомеразы I камптотедину.<sup>136</sup>

#### 4. Индоло[2,3-*a*]карбазолы с высокой противоопухолевой активностью

Как было показано выше, соединения подкласса индоло[2,3-*a*]карбазолов обладают широким спектром биологической активности и являются мультитаргетными агентами. После выявления противоопухолевого действия этих препаратов на животных для ряда препаратов были проведены клинические испытания с привлечением пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

Одним из таких препаратов является лестауртиниб (**22**), для которого была показана способность ингибировать киназу FLT3 путем подавления ее аутофосфорилирования. Было продемонстрировано, что с ингибированием киназы ассоциирован цитотоксический эффект лестауртиниба (**22**) *in vitro* и его противоопухолевая активность *in vivo* на модели лейкоза, сопряженного с активирующей мутацией киназы FLT3.<sup>91</sup> В течение 15 лет проводили различные клинические испытания этого препарата с привлечением пациентов с острым миелоидным лейкозом.<sup>130,137,138</sup> Было продемонстрировано, что препарат ингибирует киназу FLT3 у человека. Тем не менее монотерапия лестауртинибом (**22**) оказалась малоэффективна как в отношении опухолей с мутацией киназы FLT3, так и без нее. Добавление лестауртиниба (**22**) к основной

химиотерапии у пациентов с острым миелоидным лейкозом с наличием мутации киназы FLT3, также не приводило к увеличению 5-летней общей и безрецидивной выживаемости.<sup>139</sup>

Другим биологическим свойством лестауртиниба (**22**) является его способность подавлять активность киназы JAK2. Показано, что это соединение подавляет пролиферацию популяции CD34<sup>+</sup> эритроидных клеток, полученных от пациентов с миелолифолиферативными заболеваниями, не оказывая при этом воздействия на рост эритроидных клеток в контрольных здоровых образцах.<sup>140</sup> В связи с этим проводились клинические испытания лестауртиниба (**22**) на пациентах с миелофиброзом, однако на второй стадии испытания были прекращены в связи с низкой эффективностью и рядом побочных эффектов препарата.<sup>141</sup>

Другое производное стауроспорина – мидостаурин (PKC412) (**23**) – является ингибитором тирозинкиназы FLT3, подавляющим активность киназы в наномолярных концентрациях. Также оно способно ингибировать PDGFR ( $\alpha$  и  $\beta$ ), Src, Fgf, c-KIT и протеинкиназу C.<sup>110</sup> Мидостаурин (**23**) был утвержден FDA в США и EMA в Европе для лечения острого миелобластного лейкоза с активирующей мутацией тирозинкиназы FLT3. Кроме того, мидостаурин (**23**) разрешен для лечения прогрессирующего системного мастоцитоза, так как обладает высокой ингибирующей активностью в отношении мутантных форм белковой тирозинкиназы KIT (CD117), ассоциированных с этим заболеванием.<sup>93,94</sup>

Эдотекарин (J-107088) (**19**) – соединение ребеккамицинового ряда, является ингибитором топоизомеразы I. Эдотекарин (**19**) подобно ребеккамицину (**7**) стабилизирует комплекс топоизомеразы I и ДНК, приводя к образованию одноцепочечных разрывов. По эффективности на молекулярном уровне он превосходит классический ингибитор камптотедин. Противоопухолевая активность эдотекарина (**19**) была подтверждена на моделях рака молочной железы, шейки матки, глотки, легких, простаты, толстого кишечника, желудка и печени. В связи с этим эдотекарин (**19**) изучался в качестве препарата для монотерапии в трех клинических исследованиях I фазы и пяти исследованиях II фазы.<sup>86</sup> Эдотекарин (**19**) оказался недостаточно эффективным в отношении опухолей различного гистогенеза, и испытания были прекращены.<sup>142–144</sup>

Бекатекарин (**20**) – синтетическое производное ребеккамицина, интеркалирует в ДНК и является ингибитором топоизомераз I и II. В доклинических исследованиях этот индолокарбазол демонстрировал противоопухолевое действие в отношении лейкозов (P388 и L1210), меланомы (B16), ретикулярной саркомы (M5076) и легочной карциномы (M109).<sup>88</sup> Умеренная активность бекатекарина (**20**) была показана в исследованиях II фазы на метастатическом раке почки, на рефрактерных формах рака молочной железы, на нейробластоме и рабдомиосаркоме, однако в целом его эффективность была ниже эффективности уже существующих препаратов.<sup>145–148</sup> В испытаниях

II фазы на метастатическом раке толстой кишки и немелкоклеточном раке легкого бекатекарин (20) оказался малоэффективным.<sup>149,150</sup>

Подкласс индоло[2,3-*a*]карбазолов представлен многочисленными соединениями, полученными из природных источников, – на сегодняшний день насчитывается более 90 соединений. Имеющиеся в распоряжении исследователей методы комбинаторного биосинтеза и химического синтеза позволяют получить индоло[2,3-*a*]карбазолы, идентичные выделенным из живых организмов, а также не встречающиеся в природе. Комбинирование различных заместителей в плоском цикле, вариантов гетероцикла (с амидной или имидной группой) и различных углеводных фрагментов позволяет изучать структурно-функциональные связи и отбирать молекулы с необходимой биологической активностью.

Несмотря на биологическую активность этих соединений, к настоящему моменту в клинической практике используется только одно соединение – мидостаурин – для терапии миелолейкоза с активирующей мутацией тирозинкиназы FLT3, а также для терапии мастоцитоза, связанного с наличием мутантных форм белковой тирозинкиназы KIT (CD117). Для таких индоло[2,3-*a*]карбазолов, как лестауртиниб, эдотекарин и бекатекарин, была продемонстрирована значительная противоопухолевая активность *in vitro* и *in vivo*, однако в клинических испытаниях их эффективность была невысокой. Некоторые индолокарбазолы, такие как ЕС-70124 и G66976, активно изучаются в доклинических исследованиях в настоящее время и имеют шансы выйти на уровень клинических испытаний.

Несмотря на многочисленность известных индоло[2,3-*a*]карбазолов, продолжают публиковаться исследования, сообщающие об обнаружении в природных источниках новых представителей этого подкласса, анализ которых приводит к расширению спектра их известных биологических свойств. Таким образом, можно утверждать, что потенциал индоло[2,3-*a*]карбазолов до сих пор не исчерпан, равно как и возможности их практического применения.

В целом весь спектр биологического действия индоло[2,3-*a*]карбазолов сводится к двум основным свойствам. Первое из них преимущественно ассоциировано с ребеккамициновой структурой, для которой характерно наличие имидной группы в гетероцикле и одной гликозидной связи между плоским циклом и углеводным фрагментом. Производные ребеккамицина осуществляют связывание с ДНК по типу интеркаляции и ингибирование топоизомераз. Этот молекулярный механизм обеспечивает противоопухолевую активность (за счет нарушения метаболизма ДНК), а также токсичность в отношении эукариотических (цитотоксическое действие) и прокариотических (антибактериальная активность) клеток.

Второе свойство, наблюдаемое при действии индоло[2,3-*a*]карбазолов, ассоциировано со стауроспориновой структурой, для которой характерна амидная группа в гетероцикле и наличие двух связей между плоским

компонентом и углеводным фрагментом. Производные стауроспорина ингибируют серин-треониновые и тирозиновые протеинкиназы за счет конкуренции с молекулами АТФ за АТФ-связывающий сайт. Этот молекулярный механизм позволяет оказывать противоопухолевое действие (за счет ингибирования киназ, участвующих в сигнальных путях опухолевой клетки), а также противовирусную активность (за счет ингибирования вирусных киназ, важных для жизненного цикла вируса).

Более подробно структурно-функциональные связи изучены для представителей ребеккамицинового ряда. Наибольшее влияние на способность к интеркаляции оказывает углеводный фрагмент, который укладывается в узкую или широкую бороздку ДНК. Наличие двух связей между плоским ядром и углеводным фрагментом существенно ослабляет способность к интеркаляции. По всей видимости, эта структурная характеристика является одним из признаков, разграничивающих две группы соединений.

Плоское ядро молекулы встраивается между парами оснований, а наличие заместителей может оказывать влияние на способность к интеркаляции. Так, наличие атомов хлора препятствует встраиванию между парами оснований, а наличие полярных и неполярных заместителей у имидного атома азота не ослабляет способность к интеркаляции. В то же время литературные данные свидетельствуют о том, что многие интеркаляторы характеризуются наличием положительного заряда в плоском цикле. В связи с этим целесообразным является изучение связи между наличием положительно заряженных (при значении рН, характерном для ядра клетки) заместителей у имидного атома азота и способностью индоло[2,3-*a*]карбазолов образовывать комплексы с молекулами ДНК.

Соединения стауроспориновой группы демонстрируют способность ингибировать широкий спектр серин-треониновых и тирозиновых протеинкиназ, а также АТФ-зависимых транспортеров. Столь широкое и неизбирательное действие является нежелательным свойством, в связи с чем необходим поиск новых структур с более высокой специфичностью. Некоторый успех в данном направлении был достигнут на примере индоло[2,3-*a*]карбазолов UCN-01 и мидостаурина. Специфичность этих соединений была повышена благодаря введению заместителей в пиррольный цикл и углеводный фрагмент, которые выступают донорами/акцепторами водородных связей. Модификации структуры в данном направлении представляются наиболее перспективными. Присоединение к пиррольному циклу и углеводной части полярных заместителей, способных стать донорами/акцепторами водородных связей, может обеспечить направленное ингибирование узкого круга ферментов. Таким образом, соединения из подкласса индоло[2,3-*a*]карбазолов могут быть модифицированы с целью повышения и оптимизации требуемой биологической активности.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-315-70038).*

## Список литературы

- Janosik, T.; Rannug, A.; Rannug, U.; Wahlström, N.; Slätt, J.; Bergman, J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9058.
- Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193.
- Sánchez, C.; Méndez, C.; Salas, J. A. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 1007.
- Bonjouklian, R.; Smitka, T. A.; Doolin, L. E.; Molloy, R. M.; Debono, M.; Shaffer, S. A.; Moore, R. E.; Stewart, J. B.; Patterson, G. M. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7739.
- Knübel, G.; Larsen, L. K.; Moore, R. E.; Levine, I. A.; Patterson, G. M. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1236.
- Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 275.
- Tamaoki, T.; Nomoto, H.; Takahashi, I.; Kato, Y.; Morimoto, M.; Tomita, F. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *135*, 397.
- Omura, S.; Sasaki, Y.; Iwai, Y.; Takeshima, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 535.
- Rüegg, U. T.; Burgess, G. M. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, *10*, 218.
- Bush, J. A.; Long, B. H.; Catino, J. J.; Bradner, W. T.; Tomita, K. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 668.
- Yamashita, Y.; Fujii, N.; Murakata, C.; Ashizawa, T.; Okabe, M.; Nakano, H. *Biochemistry* **1992**, *31*, 12069.
- Falch, B. S.; Koenig, G. M.; Wright, A. D.; Sticher, O.; Ruegger, H.; Bernardinelli, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6570.
- Wright, A. D.; Papendorf, O.; König, G. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*(3), 459.
- Gill, M.; Steglich, W. In *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Herz, W.; Grisebach, H.; Kirby, G. W.; Tamm, Ch., Eds.; Springer-Verlag: Wien, 1987, vol. 51, p. 1.
- Steglich, W. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 281.
- Horton, P. A.; Longley, R. E.; McConnell, O. J.; Ballas, L. M. *Experientia* **1994**, *50*, 843.
- Hosoya, T.; Yamamoto, Y.; Uehara, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Ishibashi, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2776.
- Steglich, W. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1233.
- Steglich, W.; Steffan, B.; Kopanski, L.; Eckhardt, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 459.
- Kopanski, L.; Li, G.-R.; Besl, H.; Steglich, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1722.
- Nakatani, S.; Naoe, A.; Yamamoto, Y.; Yamauchi, T.; Yamaguchi, N.; Ishibashi, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2879.
- Hoshino, S.; Zhang, L.; Awakawa, T.; Wakimoto, T.; Onaka, H.; Abe, I. *J. Antibiot.* **2015**, *68*, 342.
- Kojiri, K.; Kondo, H.; Yoshinari, T.; Arakawa, H.; Nakajima, S.; Satoh, F.; Kawamura, K.; Okura, A.; Suda, H.; Okanishi, M. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 723.
- Maglangit, F.; Fang, Q.; Kyeremeh, K.; Sternberg, J. M.; Ebel, R.; Deng, H. *Molecules* **2020**, *25*, 256.
- Feng, Y.; Matsuura, N.; Ubukata, M. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 627.
- Matson, J. A. US Patent 4524145.
- Reyes, F.; Fernández, R.; Rodríguez, A.; Bueno, S.; de Eguilior, C.; Francesch, A.; Cuevas, C. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1046.
- Golik, J.; Doyle, T. W.; Krishnan, B.; Dubay, G.; Matson, J. A. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1784.
- Horan, A. C.; Golik, J.; Matson, J. A.; Patel, M. G. EU Patent 175284.
- Matson, J. A.; Claridge, C.; Bush, J. A.; Titus, J.; Bradner, W. T.; Doyle, T. W.; Horan, A. C.; Patel, M. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1547.
- Shaaban, K. A.; Elshahawi, S. I.; Wang, X.; Horn, J.; Kharel, M. K.; Leggas, M.; Thorson, J. S. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1723.
- Van Arnam, E. B.; Ruzzini, A. C.; Sit, C. S.; Currie, C. R.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14272.
- Morioka, H.; Ishihara, M.; Shibai, H.; Suzuki, T. *Agric. Biol. Chem.* **1985**, *49*, 1959.
- Oka, S.; Kodama, M.; Takeda, H.; Tomizuka, N.; Suzuki, H. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 2723.
- Schupp, P.; Eder, C.; Proksch, P.; Wray, V.; Schneider, B.; Herderich, M.; Paul, V. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 959.
- Cañedo Hernández, L. M.; De la Fuente Blanco, J. A.; Pérez Baz, J.; Fernández Puentes, J. L.; Romero Millán, F.; Espliego Vázquez, F.; Fernández-Chimeno, R. I.; García Gravalos, D. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 895.
- Cai, Y.; Fredenhagen, A.; Hug, P.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 143.
- Wu, S. J.; Fotso, S.; Li, F.; Qin, S.; Kelter, G.; Fiebig, H. H.; Laatsch, H. *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 331.
- Tanida, S.; Takizawa, M.; Takahashi, T.; Tsubotani, S.; Harada, S. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1619.
- Tsubotani, S.; Tanida, S.; Harada, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3565.
- McAlpine, J.; Karwowski, J.; Jackson, M.; Mullally, M.; Hochlowski, J.; Premachandran, U.; Bures, N. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 281.
- Williams, D. E.; Bernan, V. S.; Ritacco, F. V.; Maiese, W. M.; Greenstein, M.; Andersen, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7171.
- Osada, H.; Satake, M.; Koshino, H.; Onose, R.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 278.
- Niyan, A. M.; Sudarman, E.; Wink, J.; Kannan, R. R.; Vincent, S. G. P. *J. Antibiot.* **2019**, *72*, 99.
- Shintani, A.; Toume, K.; Rifai, Y.; Arai, M. A.; Ishibashi, M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1711.
- Akanishi, S.; Matsuda, Y.; Iwahashi, K.; Kase, H. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1066.
- Yasuzawa, T.; Iida, T.; Yoshida, M.; Hirayama, N.; Takahashi, M.; Shirahata, K.; Sano, H. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1072.
- Cai, Y.; Fredenhagen, A.; Hug, P.; Meyer, T.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 519.
- Kumar, P.; Kundu, A.; Kumar, M.; Solanki, R.; Kapur, M. K. *Microbiol. Res.* **2019**, *229*, 126312.
- Hoehn, P.; Ghisalba, O.; Moerker, T.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 300.
- Kinnel, R. B.; Scheuer, P. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6327.
- Schupp, P.; Proksch, P.; Wray, V. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 295.
- Cantrell, C. L.; Groweiss, A.; Gustafson, K. R.; Boyd, M. R. *Nat. Prod. Lett.* **1999**, *14*, 39.
- Osada, H.; Takahashi, H.; Tsunoda, K.; Kusakabe, H.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 163.
- Koshino, H.; Osada, H.; Amano, S.; Onose, R.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1428.
- Han, X.-X.; Cui, C.-B.; Gu, Q.-Q.; Zhu, W.-M.; Liu, H.-B.; Gu, J.-Y.; Osada, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6137.
- Schroeder, D.; Lam, K. S.; Mattei, J.; Hesler, G. A. EU Patent 388962.
- Koshino, H.; Osada, H.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 195.
- Osada, H.; Koshino, H.; Kudo, T.; Onose, R.; Isono, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 189.
- Cartuche, L.; Reyes-Battle, M.; Sifaoui, I.; Arberas-Jiménez, I.; Piñero, J. E.; Fernández, J. J.; Lorenzo-Morales, J.; Diaz-Marrero, A. R. *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 588.
- Takahashi, I.; Kobayashi, E.; Asano, K.; Yoshida, M.; Nakano, H. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1782.

62. Takahashi, I.; Asano, K.; Kawamoto, I.; Tamaoki, T.; Nakano, H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 564.
63. Takahashi, I.; Saitoh, Y.; Yoshida, M.; Sano, H.; Nakano, H.; Morimoto, M.; Tamaoki, T. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 571.
64. Sezaki, M.; Sasaki, T.; Nakazawa, T.; Takeda, U.; Iwata, M.; Watanabe, T.; Koyama, M.; Kai, F.; Shomura, T.; Kojima, M. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1437.
65. Fu, P.; Yang, C.; Wang, Y.; Liu, P.; Ma, Y.; Xu, L.; Su, M.; Hong, K.; Zhu, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2422.
66. Cheng, X.; Zhou, B.; Liu, H.; Huo, C.; Ding, W. *Nat. Prod. Res.* **2018**, *32*, 2583.
67. Fu, P.; Zhuang, Y.; Wang, Y.; Liu, P.; Qi, X.; Gu, K.; Zhang, D.; Zhu, W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6194.
68. Qin, L.-L.; Zhou, B.; Ding, W.; Ma, Z. *Phytochem. Lett.* **2018**, *23*, 46.
69. Lam, K. S.; Schroeder, D. R.; Veitch, J. M.; Matson, J. A.; Forenza, S. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 934.
70. Lam, K. S.; Schroeder, D. R.; Veitch, J. M.; Colson, K. L.; Matson, J. A.; Rose, W. C.; Doyle, T. W.; Forenza, S. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 1.
71. Sánchez, C.; Zhu, L.; Braña, A. F.; Salas, A. P.; Rohr, J.; Méndez, C.; Salas, J. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 461.
72. Rodríguez, L.; Aguirrezabalaga, I.; Allende, N.; Braña, A. F.; Méndez, C.; Salas, J. A. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 721.
73. Salas, A. P.; Zhu, L.; Sánchez, C.; Braña, A. F.; Rohr, J.; Méndez, C.; Salas, J. A. *Mol. Microbiol.* **2005**, *58*, 17.
74. Sánchez, C.; Salas, A. P.; Braña, A. F.; Palomino, M.; Pineda-Lucena, A.; Carbajo, R. J.; Méndez, C.; Moris, F.; Salas, J. A. *Chem. Commun.* **2009**, 4118.
75. Cuenca-López, M. D.; Serrano-Heras, G.; Montero, J. C.; Corrales-Sánchez, V.; Gomez-Juarez, M.; Gascon-Escribano, M. J.; Morales, J. C.; Voisin, V.; Núñez, L. E.; Moris, F.; Bader, G. D.; Pandiella, A.; Ocaña, A. *Oncotarget* **2015**, *6*, 27923.
76. Estupiñan, O.; Santos, L.; Rodríguez, A.; Fernandez-Navado, L.; Costales, P.; Perez-Escuredo, J.; Hermosilla, M. A.; Oro, P.; Rey, V.; Tornin, J.; Allonca, E.; Fernandez-Garcia, M. T.; Alvarez-Fernandez, C.; Braña, A.; Astudillo, A.; Menendez, S. T.; Moris, F.; Rodríguez, R. *Int. J. Cancer* **2019**, *145*, 254.
77. Puente-Moncada, N.; Costales, P.; Antolín, I.; Núñez, L.-E.; Oro, P.; Hermosilla, M. A.; Pérez-Escuredo, J.; Ríos-Lombardía, N.; Sanchez-Sanchez, A. M.; Luño, E.; Rodríguez, C.; Martín, V.; Moris, F. *Mol. Cancer Ther.* **2018**, *17*, 614.
78. Janosik, T.; Wahlström, N.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9159.
79. Panov, A. A.; Simonov, A. Y.; Lavrenov, S. N.; Lakatosh, S. A.; Trenin, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 103. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 103.]
80. Tanaka, S.; Ohkubo, M.; Kojiri, K.; Suda, H.; Yamada, A.; Uemura, D. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1797.
81. Kojiri, K.; Kondo, H.; Arakawa, H.; Ohkubo, M.; Suda, H. EU Patent 0545195.
82. Arakawa, H.; Iguchi, T.; Morita, M.; Yoshinari, T.; Kojiri, K.; Suda, H.; Okura, A.; Nishimura, S. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 1316.
83. Yoshinari, T.; Matsumoto, M.; Arakawa, H.; Okada, H.; Noguchi, K.; Suda, H.; Okura, A.; Nishimura, S. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 1310.
84. Yoshinari, T.; Ohkubo, M.; Fukasawa, K.; Egashira, S.-i.; Hara, Y.; Matsumoto, M.; Nakai, K.; Arakawa, H.; Morishima, H.; Nishimura, S. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 4271.
85. Ohkubo, M.; Nishimura, T.; Honma, T.; Nishimura, I.; Ito, S.; Yoshinari, T.; Arakawa, H.; Suda, H.; Morishima, H.; Nishimura, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 3307.
86. Saif, M. W.; Diasio, R. B. *Clin. Colorectal Cancer* **2005**, *5*, 27.
87. Kaneko, T.; Wong, H.; Utzig, J.; Schurig, J.; Doyle, T. W. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 125.
88. Nock, C. J.; Brell, J. M.; Bokar, J. A.; Cooney, M. M.; Cooper, B.; Gibbons, J.; Krishnamurthi, S.; Manda, S.; Savvides, P.; Remick, S. C.; Ivy, P.; Dowlati, A. *Invest. New Drugs* **2011**, *29*, 126.
89. George, D. J.; Dionne, C. A.; Jani, J.; Angeles, T.; Murakata, C.; Lamb, J.; Isaacs, J. T. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 2395.
90. Sun, X.; Zhou, X.; Ke, B.; Song, H.; Wang, X.; Yu, G.; Xu, T.; Deng, X. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3089.
91. Levis, M.; Allebach, J.; Tse, K.-F.; Zheng, R.; Baldwin, B. R.; Smith, B. D.; Jones-Bolin, S.; Ruggeri, B.; Dionne, C.; Small, D. *Blood* **2002**, *99*, 3885.
92. Caravatti, G.; Meyer, T.; Fredenhagen, A.; Trinks, U.; Mett, H.; Fabbro, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 399.
93. Kim, E. S. *Drugs* **2017**, *77*, 1251.
94. Stone, R. M.; Manley, P. W.; Larson, R. A.; Capdeville, R. *Blood Adv.* **2018**, *2*, 444.
95. Moreau, P.; Anizon, F.; Sancelme, M.; Prudhomme, M.; Bailly, C.; Severe, D.; Riou, J.-F.; Fabbro, D.; Meyer, T.; Aubertin, A.-M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 584.
96. Moreau, P.; Anizon, F.; Sancelme, M.; Prudhomme, M.; Severe, D.; Riou, J.-F.; Goossens, J.-F.; Hénichart, J.-P.; Bailly, C.; Labourier, E.; Tazzi, J.; Fabbro, D.; Meyer, T.; Aubertin, A. M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1816.
97. Slater, M. J.; Baxter, R.; Bonser, R. W.; Cockerill, S.; Gohil, K.; Parry, N.; Robinson, E.; Randall, R.; Yeates, C.; Snowden, W.; Walters, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1993.
98. Marschall, M.; Stein-Gerlach, M.; Freitag, M.; Kupfer, R.; van den Bogaard, M.; Stamminger, T. *J. Gen. Virol.* **2002**, *83*, 1013.
99. Kubbies, M.; Goller, B.; Russmann, E.; Stockinger, H.; Scheuer, W. *Eur. J. Immunol.* **1989**, *19*, 1393.
100. Feng, Y.; Matsuura, N.; Ubukata, M. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 627.
101. Matsuura, N.; Tamehiro, N.; Andoh, T.; Kawashima, A.; Ubukata, M. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 355.
102. Schupp, P.; Steube, K.; Meyer, C.; Proksch, P. *Cancer Lett.* **2001**, *174*, 165.
103. Kamata, K.; Kiyota, M.; Naoe, A.; Nakatani, S.; Yamamoto, Y.; Hayashi, M.; Komiyama, K.; Yamori, T.; Ishibashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 594.
104. Gleixner, K. V.; Mayerhofer, M.; Aichberger, K. J.; Derdak, S.; Sonneck, K.; Böhm, A.; Gruze, A.; Samorapoompichit, P.; Manley, P. W.; Fabbro, D.; Pickl, W. F.; Sillaber, C.; Valent, P. *Blood* **2006**, *107*, 752.
105. Yoshida, A.; Ookura, M.; Zokumasu, K.; Ueda, T. *Biochem. Pharmacol.* **2014**, *90*, 16.
106. Kaluzhny, D. N.; Tatarskiy, V. V., Jr.; Dezhenkova, L. G.; Plikhtyak, I. L.; Miniker, T. D.; Shchyolkina, A. K.; Strel'tsov, S. A.; Chilov, G. G.; Novikov, F. N.; Kubasova, I. Y.; Smirnova, Z. S.; Mel'nik, S. Y.; Livshits, M. A.; Borisova, O. F.; Shtil, A. A. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1641.
107. Miknyoczki, S. J.; Chang, H.; Klein-Szanto, A.; Dionne, C. A.; Ruggeri, B. A. *Clin. Cancer Res.* **1999**, *5*, 2205.
108. Miknyoczki, S. J.; Dionne, C. A.; Klein-Szanto, A. J. P.; Ruggeri, B. A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1999**, *880*, 252.
109. Weeraratna, A. T.; Dalrymple, S. L.; Lamb, J. C.; Denmeade, S. R.; Miknyoczki, S.; Dionne, C. A.; Isaacs, J. T. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 2237.
110. Garcia, J. S.; Percival, M. E. *Drugs Today* **2017**, *53*, 531.
111. Киселева, М. П.; Смирнова, З. С.; Борисова, Л. М.; Кубасова, И. Ю.; Эктова, Л. В.; Миникер, Т. Д.; Плихтяк, И. Л.; Медведева, Л. А.; Еремينا, В. А.; Тихонова, Н. И. *Российский онкологический журнал* **2015**, *20*(1), 33.

112. Barth, T.; Bruges, G.; Meiwes, A.; Mogk, S.; Mudogo, C.; Duszenko, M. *Open J. Apoptosis* **2014**, 3, 16.
113. Qatsha, K. A.; Rudolph, C.; Marmé, D.; Schächtele, C.; May, W. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, 90, 4674.
114. Zimmermann, A.; Wilts, H.; Lenhardt, M.; Hahn, M.; Mertens, T. *Antiviral Res.* **2000**, 48, 49.
115. Gershburg, E.; Hong, K.; Pagano, J. S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, 48, 1900.
116. Lazarovici, P.; Rasouly, D.; Friedman, L.; Tabekman, R.; Ovadia, H.; Matsuda, Y. In *Natural Toxins 2*; Singh, B. R., Tu, A. T., Eds.; Plenum Press: New York, 1996, p. 367.
117. Jeohn, G.-H.; Cooper, C. L.; Jang, K.-J.; Kim, H.-C.; Hong, J.-S. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2002**, 962, 347.
118. Conseil, G.; Perez-Victoria, J. M.; Jault, J.-M.; Gamarro, F.; Goffeau, A.; Hofmann, J.; Di Pietro, A. *Biochemistry* **2001**, 40, 2564.
119. Fabbro, D.; Ruetz, S.; Bodis, S.; Pruschy, M.; Csermak, K.; Man, A.; Campochiaro, P.; Wood, J.; O'Reilly, T.; Meyer, T. *Anticancer Drug Des.* **2000**, 15, 17.
120. Long, B. H.; Rose, W. C.; Vyas, D. M.; Matson, J. A.; Forenza, S. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2002**, 2, 255.
121. Prudhomme, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 123.
122. Bailly, C.; Qu, X.; Anizon, F.; Prudhomme, M.; Riou, J.-F.; Chaires, J. B. *Mol. Pharmacol.* **1999**, 55, 377.
123. Staker, B. L.; Feese, M. D.; Cushman, M.; Pommier, Y.; Zembower, D.; Stewart, L.; Burgin, A. B. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2336.
124. Civenni, G.; Longoni, N.; Costales, P.; Dallavalle, C.; García Inclán, C.; Albino, D.; Nuñez, L. E.; Moris, F.; Carbone, G. M.; Catapano, C. V. *Mol. Cancer Ther.* **2016**, 15, 806.
125. Fathi, A. T.; Levis, M. *Expert. Rev. Hematol.* **2009**, 2, 17.
126. Lawrie, A. M.; Noble, M. E. M.; Tunnah, P.; Brown, N. R.; Johnson, L. N.; Endicott, J. A. *Nat. Struct. Biol.* **1997**, 4, 796.
127. Maroney, A. C.; Finn, J. P.; Connors, T. J.; Durkin, J. T.; Angeles, T.; Gessner, G.; Xu, Z.; Meyer, S. L.; Savage, M. J.; Greene, L. A.; Scott, R. W.; Vaught, J. L. *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 25302.
128. Meggio, F.; Deana, A. D.; Ruzzene, M.; Brunati, A. M.; Cesaro, L.; Guerra, B.; Meyer, T.; Mett, H.; Fabbro, D.; Furet, P.; Dobrowolska, G.; Pinna, L. A. *Eur. J. Biochem.* **1995**, 234, 317.
129. Sato, S.; Fujita, N.; Tsuruo, T. *Oncogene* **2002**, 21, 1727.
130. Senderowicz, A. *Oncologist* **2002**, 7(Suppl 3), 12.
131. Strock, C. J.; Park, J.-I.; Rosen, M.; Dionne, C.; Ruggeri, B.; Jones-Bolin, S.; Denmeade, S. R.; Ball, D. W.; Nelkin, B. D. *Cancer Res.* **2003**, 63, 5559.
132. Komander, D.; Kular, G. S.; Bain, J.; Elliott, M.; Alessi, D. R.; Van Aalten, D. M. *Biochem. J.* **2003**, 375, 255.
133. Rodrigues Pereira, E.; Belin, L.; Sancelme, M.; Prudhomme, M.; Ollier, M.; Rapp, M.; Severe, D.; Riou, J.-F.; Fabbro, D.; Meyer, T. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4471.
134. Robey, R. W.; Shukla, S.; Steadman, K.; Obrzut, T.; Finley, E. M.; Ambudkar, S. V.; Bates, S. E. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, 6, 1877.
135. Moreau, P.; Holbeck, S.; Prudhomme, M.; Sausville, E. A. *Anticancer Drugs* **2005**, 16, 145.
136. Urasaki, Y.; Laco, G.; Takebayashi, Y.; Bailly, C.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y. *Cancer Res.* **2001**, 61, 504.
137. Smith, B. D.; Levis, M.; Beran, M.; Giles, F.; Kantarjian, H.; Berg, K.; Murphy, K. M.; Dausies, T.; Allebach, J.; Small, D. *Blood* **2004**, 103, 3669.
138. Levis, M.; Ravandi, F.; Wang, E. S.; Baer, M. R.; Perl, A.; Coutre, S.; Erba, H.; Stuart, R. K.; Baccarani, M.; Cripe, L. D.; Tallman, M. S.; Meloni, G.; Godley, L. A.; Langston, A. A.; Amadori, S.; Lewis, I. D.; Nagler, A.; Stone, R.; Yee, K.; Advani, A.; Douer, D.; Wiktor-Jedrzejczak, W.; Juliusson, G.; Litzow, M. R.; Petersdorf, S.; Sanz, M.; Kantarjian, H. M.; Sato, T.; Tremmel, L.; Bensen-Kennedy, D. M.; Small, D.; Smith, B. D. *Blood* **2011**, 117, 3294.
139. Knapper, S.; Russell, N.; Gilkes, A.; Hills, R. K.; Gale, R. E.; Cavenagh, J. D.; Jones, G.; Kjeldsen, L.; Grunwald, M. R.; Thomas, I.; Konig, H.; Levis, M. J.; Burnett, A. K. *Blood* **2017**, 129, 1143.
140. Hexner, E. O.; Serdikoff, C.; Jan, M.; Swider, C. R.; Robinson, C.; Yang, S.; Angeles, T.; Emerson, S. G.; Carroll, M.; Ruggeri, B.; Dobrzanski, P. *Blood* **2008**, 111, 5663.
141. Hexner, E. O.; Mascarenhas, J.; Prchal, J.; Roboz, G. J.; Baer, M. R.; Ritchie, E. K.; Leibowitz, D.; Demakos, E. P.; Miller, C.; Siuty, J.; Kleczko, J.; Price, L.; Jeschke, G.; Weinberg, R.; Basu, T.; Pahl, H. L.; Orazi, A.; Najfeld, V.; Marchioli, R.; Goldberg, J. D.; Silverman, L. R.; Hoffman, R. *Leuk. Lymphoma* **2015**, 56, 2543.
142. Yamada, Y.; Tamura, T.; Yamamoto, N.; Shimoyama, T.; Ueda, Y.; Murakami, H.; Kusaba, H.; Kamiya, Y.; Saka, H.; Tanigawara, Y.; McGovern, J. P.; Natsumeda, Y. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2006**, 58(2), 173.
143. Hurwitz, H. I.; Cohen, R. B.; McGovern, J. P.; Hirawat, S.; Petros, W. P.; Natsumeda, Y.; Yoshinari, T. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, 59(1), 139.
144. Saif, M. W.; Sellers, S.; Diasio, R. B.; Douillard, J.-Y. *Anticancer Drugs* **2010**, 21, 716.
145. Burstein, H. J.; Overmoyer, B.; Gelman, R.; Silverman, P.; Savoie, J.; Clarke, K.; Dumadag, L.; Younger, J.; Ivy, P.; Winer, E. P. *Invest. New Drugs* **2007**, 25, 161.
146. Hussain, M.; Vaishampayan, U.; Heilbrun, L. K.; Jain, V.; LoRusso, P. M.; Ivy, P.; Flaherty, L. *Invest. New Drugs* **2003**, 21, 465.
147. Langevin, A.-M.; Bernstein, M.; Kuhn, J. G.; Blaney, S. M.; Ivy, P.; Sun, J.; Chen, Z.; Adamson, P. C. *Pediatr. Blood Cancer* **2008**, 50, 577.
148. Schwandt, A.; Mekhail, T.; Halmos, B.; O'Brien, T.; Ma, P. C.; Fu, P.; Ivy, P.; Dowlati, A. *J. Thorac. Oncol.* **2012**, 7(4), 751.
149. Dowlati, A.; Chapman, R.; Subbiah, S.; Fu, P.; Ness, A.; Cortas, T.; Patrick, L.; Reynolds, S.; Xu, N.; Levitan, N.; Ivy, P.; Remick, S. C. *Invest. New Drugs* **2005**, 23, 563.
150. Goel, S.; Wadler, S.; Hoffman, A.; Volterra, F.; Baker, C.; Nazario, E.; Ivy, P.; Silverman, A.; Mani, S. *Invest. New Drugs* **2003**, 21, 103.