

Э.В. Носова^{1,2}, Г.Н. Липунова², В.Н. Чарушин^{1,2}

ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

¹Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия;

²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Введение. В последние годы в ряду производных хиназолина выявлено значительное количество соединений, обладающих противоопухолевой активностью. Наиболее известные препараты ряда ариламинохиназолинов – gefitinib, erlotinib, lapatinib, vandetanib – прочно вошли в медицинскую практику и успешно применяются при лечении ряда опухолей.

Цель исследования — синтез новых фторсодержащих производных 4-ариламинохиназолинов, исследование противоопухолевой активности полициклических хиназолинов.

Материалы и методы. Активность бензимидазо [1,2-*a*] пиразоло- [1,5-*c*] хиназолинов изучена в Национальном институте рака (г. Бетесда, штат Мэриленд, США) на культурах 60 линий раковых клеток 9 групп (лейкемия, рак легких, рак толстого кишечника, рак CNS, меланома, рак яичников, рак почек, рак предстательной железы, рак молочной железы), а также в Исследовательском технологическом институте Samsung (Корея) на 3 линиях раковых клеток: A549 (рак легких), SKOV-3 (рак яичников) и SK-MEL-2 (меланома) при 4 различных концентрациях (0,01, 0,1, 1 и 10 мг/мл).

Результаты. Показано, что увеличение количества атомов фтора в бензольных фрагментах, а также замещение атома фтора в положении 6 на остаток 1-метилпиперазина приводят к возрастанию противоопухолевой активности. Введение в бензимидазольный фрагмент атомов брома способствует снижению активности. Этиловый эфир 6-(4-метил-1-пиперазинил) — 5,7-дифторбензимидазо [1,2-*a*] пиразоло [1,5-*c*] хиназолин-3-карбоновой кислоты при концентрации 1 мг/мл превосходит адриамицин в отношении 2 линий клеток. Взаимодействием 2-метилтио-6,7,8-трифторхиназолин-4 (3Н) — она, полученного на основе тетрафторбензоилхлорида и S-метилизотиомочевина, с хлорокисью фосфора и последующим замещением атома хлора ариламином синтезированы новые производные 4-ариламинохиназолина. Структура соединений подтверждена спектральными методами.

Заключение. Найден удобный синтетический подход к новым производным 4-ариламинохиназолина — аналогов противоопухолевых агентов gefitinib и lapatinib. Исследована противоопухолевая активность фторсодержащих бензимидазо [1,2-*a*] пиразоло- [1,5-*c*] хиназолинов, показана взаимосвязь структуры и биологической активности.

О.А. Омельчук, Л.Н. Лысенкова, Л.Г. Деженкова, А.Е. Щекотихин

ПОИСК ПРОИЗВОДНЫХ ОЛИГОМИЦИНА, СЕЛЕКТИВНО ИНГИБИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия

Введение. Макролидный антибиотик олигомицин А ингибирует F0F1АТФ-синтазу, связываясь с F0 субъединицей, блокирует транспорт протонов и нарушает энергетический обмен. Олигомицин А действует на ряд прокариотов и эукариотические клетки, в том числе и на опухолевые клетки млекопитающих.

Цель исследования — поиск новых производных олигомицина А, способных селективно ингибировать рост опухолевых клеток.

Материалы и методы. Для получения новых полусинтетических производных олигомицина А разработаны 2 новых способа модификации 33-ОН-группы его боковой цепи. Этерификацией олигомицина НСООН получено 33-О-формильное производное. Ацилированием олигомицина метизилхлоридом с последующим окислением 33-О-мезилолигомицина А по методу Корнблюма синтезирован 33-дегидроолигомицин А. Сравнительное исследование активности олигомицина и его новых производных выполнено на клетках миелоидного лейкоза человека К562, а также первичных фибробластов человека (МТТ-тест).

Результаты. Олигомицин-33-формат и 33-дегидроолигомицин А более активны в отношении клеток К-562 по сравнению с олигомицином А. Цитотоксичность новых производных в отношении неопухолевых клеток (первичных фибробластов человека) снижена в 2 раза по сравнению с исходным антибиотиком.

Заключение. Найденные методы модификации 33-ОН-группы олигомицина А повышают селективность ингибирования роста опухолевых клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (№ 15-15-00141).

В.С. Павлов^{1,2}, Т.Р. Криворотова³, А.А. Балакина², Т.А. Раевская², С.А. Гончарова², А.А. Терентьев^{1,2}

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КЛЕТКАХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ШТАММОВ ЛЕЙКОЗА Р-388 МЫШЕЙ

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

²ФГБУН Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Московская область, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», Иваново, Россия

Введение. Одной из проблем в терапии онкологических заболеваний является развитие лекарственной устойчивости (ЛУ) и множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолей. Механизмы возникновения ЛУ, а также подходы к преодолению ЛУ могут быть связаны с изменением регуляции антиоксидантной системы. Изучение функционирования антиоксидантной системы (АОС) опухолевых клеток и ее роли в механизмах развития резистентности к противоопухолевым агентам — важная