

ВЛИЯНИЕ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ПРОИЗВОДНЫХ N-ГЛИКОЗИДОВ ИНДОЛО[2,3-А]ПИРРОЛО[3,4-С]-КАРБАЗОЛОВ НА ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ

М.П. Киселева¹, В.С. Покровский^{1,2}, Л.М. Борисова¹, И.С. Голубева¹, Л.В. Эктова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское ш., 24;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Марина Петровна Киселева marina-kiselyova@mail.ru

Введение. В работе рассматривается перспектива рационального подхода к созданию новых противоопухолевых агентов на основе производных индолакарбазолов.

Цель исследования – в ходе анализа связи «структура – активность» провести сравнительное изучение 12 отечественных производных N-гликозидов индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов.

Материалы и методы. Исследование влияния структуры на противоопухолевую активность 12 углеводосодержащих индолакарбазолов, синтезированных в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина, выполняли на солидных моделях перевиваемых опухолей мышей: эпидермоидной карциномы легкого Lewis и меланоме B16. Противоопухолевый эффект оценивали по критерию торможения роста карциномы легкого Lewis и меланомы B16.

Результаты. Разнообразие модификаций индолакарбазолов позволило выявить зависимость их противоопухолевых свойств как от структуры агликона, так и от гликозидного остатка. Замена атомов в верхнем гетероцикле по имидному азоту влияет на изменение противоопухолевой активности производных индолакарбазолов с различными и одинаковыми углеводными остатками. При сравнительном изучении 12 производных N-гликозидов индолакарбазолов на моделях карциномы легкого Lewis и меланомы B16 противоопухолевую активность проявили 8 производных.

Заключение. Сформулированные положения о модификационных особенностях в структуре производных индолакарбазолов могут быть использованы для создания более активных соединений с высокой избирательностью действия.

Ключевые слова: производные индолакарбазолов, химическая структура, противоопухолевая активность, перевиваемые опухоли мышей

DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-2-32-39

N-GLYCOSIDESINDOLO[2,3,-A]PYRROLO[3,4,-C]CARBAZOLE DERIVATIVES CHEMICAL STRUCTURE INFLUENCE ON ANTITUMOR ACTIVITY

M.P. Kiseleva¹, V.S. Pokrovsky^{1,2}, L.M. Borisova¹, I.S. Golubeva¹, L.V. Ektova¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Sh., Moscow 115478, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Introduction. The report considers the prospect of rational approach to the new anticancer agents creation based on indolocarbazole derivatives.

Objective. To conduct a comparative study of 12 domestic N-glycosides, indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole derivatives in the course of “structure – activity” bond analysis.

Materials and methods. The investigation of influence of 12 carbohydrate – containing indolocarbazoles, synthesized in N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, performed on models of solid transplantable mouse tumors: lung Lewis epidermoid carcinoma and B16 melanoma. The antitumor effect was assessed by Lewis epidermoid carcinoma and B16 melanoma tumor growth inhibition (TGI %) criterion.

Results. A variety of indolocarbazoles modifications allowed revealing the dependence of their antitumor properties on the structure of both, the aglycone and the glycoside residue. Imino-nitrogen interchange of atoms in upper heterocycle influences on indolocarbazole derivatives antitumor activity change. During a comparative study of 12 N-glycosides indolocarbazole derivatives on lung Lewis epidermoid carcinoma and B16 melanoma models, 8 derivatives showed antitumor activity.

Conclusion. The formulated concepts on the modification features in indolocarbazole derivatives structure can be used for more active compounds creation with greater action selectivity.

Key words: indolocarbazole derivatives, chemical structure, antitumor activity, transplantable mouse tumors

Введение

Исследование связи «структура — активность» открывает оптимальные пути для создания лекарственных препаратов высокой избирательности и эффективности среди продуктов синтеза природных аналогов или химической модификации их структур.

Химическая структура противоопухолевого цитотоксического вещества должна обеспечивать препарату, как правило, 3 основных свойства. Во-первых, он должен обладать благоприятной фармакокинетикой, то есть при введении в организм концентрироваться главным образом в тканях, пораженных опухолями. Во-вторых, препарат должен легко преодолевать мембранные барьеры и попадать внутрь опухолевых клеток. В-третьих, внутри опухолевых клеток или на их поверхности активное соединение должно поражать ключевые биохимические процессы, чтобы необратимо вызывать повреждение опухолевых клеток или торможение пролиферации. Кроме того, разработка новых противоопухолевых препаратов осуществляется как с целью усиления их специфической активности, так и для уменьшения токсического действия на нормальные ткани. Соотношение этих факторов обеспечивает избирательность противоопухолевого действия и определяет ценность цитостатика как противоопухолевого препарата [1, 2].

Уникальность структуры и биологические свойства соединений, относящихся к классу N-гликозидов индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов, стимулировали поиск и создание активных противоопухолевых агентов среди их синтетических аналогов и низкомолекулярных производных.

Индолокарбазолы состоят из 2 индольных групп, связанных с гетероциклической частью через бензол, и гликозида (пентозы или гексозы), соединенного с 1 или 2 индольными группами. В качестве функциональных, связанных с углеводородным радикалом групп, в гетероциклической части молекулы индолокарбазола могут выступать азотсодержащие или кислородсодержащие группы атомов. Интерес представляют гетероциклы, включающие фрагмент индоло[2,3-а]карбазола, присоединенный к малеимидному или лактонному остатку. N-гликозиды этого ряда соединений известны как высокоактивные вещества в отношении клеточных ферментов — протеинкиназ и топоизомераз [3–6].

В 1977 г. одним из первых в группе N-гликозидов индолокарбазолов, обладающих биологической активностью, был выделен стауроспорин, и установлено его строение (культура *Streptomyces staurosporeus*) [7]. Позже, в 1983 г., из актинобактерий *Nocardia aerocolonigenes* получен известный в ряду N-гликозидов индолокарбазолов противоопухолевый антибиотик ребеккамицин (рис. 1) [8].

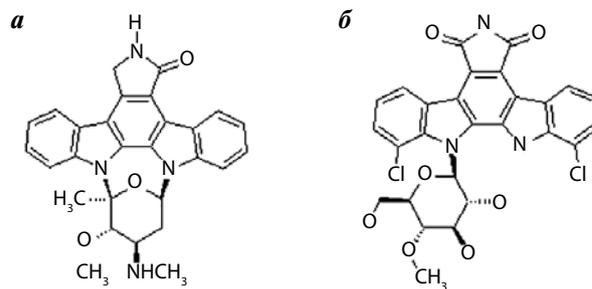


Рис. 1. Структурные формулы: а — стауроспорин; б — ребеккамицин
Fig. 1. Structural formulas: а — staurosporine and б — rebeccamycin

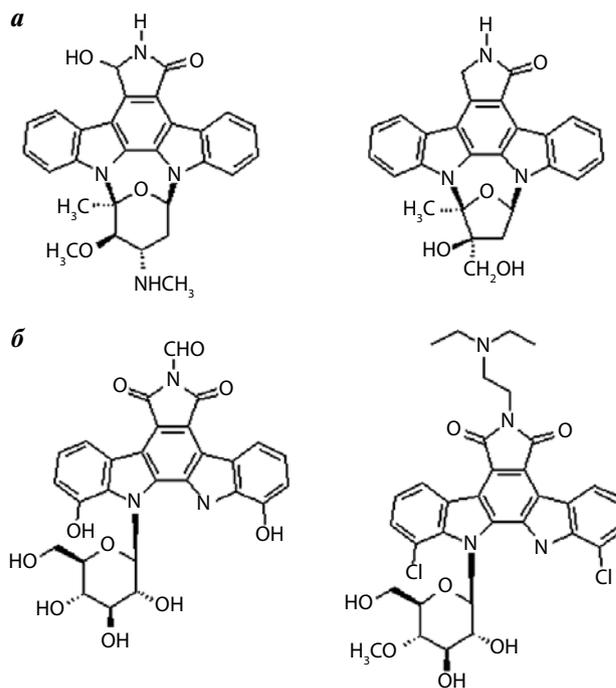


Рис. 2. Структурные формулы производных: а — стауроспорина (UCN-01, CEP-701); б — ребеккамицина (NB-506, NSC-655649)

Fig. 2. Structural formulas of: а — staurosporine derivatives (UCN-01, CEP-701); б — rebeccamycin derivatives (NB-506, NSC-655649)

Для повышения растворимости и увеличения активности исходные природные индолокарбазолы подвергали различным модификациям: а) присоединению заместителей к верхнему гетероциклу, замене атомов в верхнем гетероцикле или удалению гетероцикла; б) модификации плоского хромофора; в) модификации замены или удаления углеводной части [9–11].

Известно, что у представителей производных стауроспорина (UCN-01, CEP-701) гликозид связан с 2 индольными группами через атомы азота, в отличие от аналогов ребеккамицина (NB-506, NSC-655649), у которых сахар присоединяется только к 1 индолу (рис. 2). Гетероцикл стауроспорина соединен с лактонным кольцом, гетероцикл ребеккамицина — с имидным кольцом.

Принято считать, что верхний гетероцикл отвечает за связывание индолокарбазолов с киназами и топоизомеразами, плоский хромофор с ненасыщенными группами атомов позволяет встраиваться (интеркалировать) индолокарбазолам между основаниями молекулы ДНК, а углеводный остаток обеспечивает ковалентную связь с ДНК. Кроме того, модификации в строении углеводной части молекулы меняют не только сродство к ДНК, но и способность ингибировать ферменты метаболизма нуклеиновых кислот – топоизомеразы I и II [3, 10, 12]. Например, определенные модификационные изменения в структуре 6-N-амино-аналогов индолокарбазола NB-506 позволяют обеспечить лучшую противоопухолевую активность ингибиторов топоизомеразы I [13, 14]. При этом наличие гликозидного остатка у атома азота в индоле является ключевым элементом как для взаимодействия с ДНК, так и для ингибирования топоизомеразы I [5, 10].

Различные модификации природных и синтетических производных индолокарбазолов приводят к изменениям их физико-химических свойств и биологической активности, что важно для разработки соединений в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. Очевидно, что на противоопухолевый эффект исследуемого соединения могут оказывать влияние как заместители в агликоне, так и природа гликозидного остатка. Это может быть связано с изменением спектра противоопухолевого действия либо разной степенью лечебного эффекта, неодинаковой биодоступностью соединений, что впоследствии повлияет на величину терапевтической дозы препарата. Таким образом, индолокарбазолы и их углеводосодержащие производные перспективны для дальнейшей оптимизации химической структуры.

В лаборатории химического синтеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина разработан оригинальный метод синтеза N-гликозидов индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов, позволяющий получать ряды аналогов, отличающихся структурой углеводного остатка и/или агликона. Метод обеспечивает стереоспецифичность гликозидной связи и использование легкоудаляемых защитных групп. В разработанном синтезе в качестве ключевых соединений выступают защищенные гликозиды индола, полученные «индолин-индольным» методом [15]. Последующее взаимодействие гликозидов с оксалилхлоридом и дальнейшая конденсация с индолилуксусной кислотой приводят к выделению N-гликозидов бис(индолил)фуран-2,5-диона, которые в результате фотохимического окисления образуют производные индоло[2,3-а]фурано[3,4-с]карбазола. Обработка последних водным аммиаком в диметилформамиде дает возможность получить незащищенные гликозиды

индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов с различными заместителями в агликоне, а также разными углеводными остатками для сопоставления биологических свойств модифицированных соединений и выявления среди них наиболее активных [16].

Цель исследования – изучить противоопухолевую активность 12 соединений в ряду N-гликозидов индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов и по результатам скрининга провести анализ связи «структура – активность».

Материалы и методы

Лабораторные животные. В работе использовали самцов и самок мышей линий C57Bl/6j, DBA/2 (доноры опухолевого материала) и гибридов 1-го поколения BDF1 (DBA/2 × C₅₇Bl/6j) в возрасте 1,5–2 мес с начальной массой 19–23 г. Мышей получали из разведения в отделе лабораторных животных НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Перед лечением грызунов распределяли по группам. В контрольной группе было 10–12 мышей, в опытных группах – по 6–8 животных.

Модели опухолевого роста. Исследования выполнены на солидных моделях опухолевого роста мышей: эпидермоидной карциноме легкого Lewis (LLC) и меланоме B16. В опытах использованы 2–10-й пассажи *in vivo*. Сольидные формы LLC и B16 перевивали лабораторным животным по стандартным методикам [17]. При перевивке инокуляция опухолевых клеток проводилась подкожно в правую подмышечную область каждой мыши BDF1 по 50 мг опухолевой взвеси в среде 199 в разведении 1 : 10 (5 × 10⁶ клеток). Лечение начинали через 48 ч после перевивки.

Исследуемые соединения. Используемые в работе соединения ЛХС нерастворимы в воде (рис. 3, табл. 1). Их растворяли в диметилсульфоксиде и разводили физиологическим раствором до 10 % концентрации диметилсульфоксида. Испытание проводили по схеме, применяемой для первичного исследования потенциальных противоопухолевых препаратов

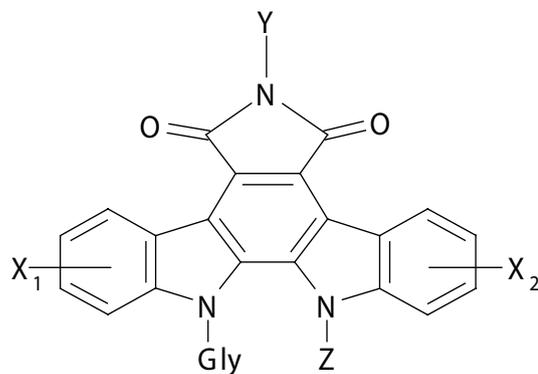


Рис. 3. Общая формула производных индолокарбазола
Fig. 3. General formula of indolocarbazole derivatives

Таблица 1. Представленные к изучению N-гликозиды индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов

Table 1. N-glycosides of indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazoles presented for the study

Название соединения Compound name	X, Y, Z	Gly – углеводный остаток Gly-carbohydrate residue	Шифр соединения Compound code
6-амино-12-(α-L-арабино-пиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 6-amino-12-(α-L-arabino-pyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - NH_2,$ $Z - H$	Арабиноза Arabinose	ЛХС-1208 LCS-1208
6-[2-морфолиноэтил]-12-(α-L-арабинопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 6-[2-morpholinethyl]-12-(α-L-arabinopyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - CH_2CH_2N(CH_2)_4,$ $Z - H$	Арабиноза Arabinose	ЛХС-1054 LCS-1054
13-метил-12-(α-L-арабинопиранозил)9-бром-индоло [2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 13-methyl-12-(α-L-arabino-pyranosil)9-bromo indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 - Br, X_2 - H,$ $Y - H,$ $Z - CH_3$	Арабиноза Arabinose	ЛХС-1007 LCS-1007
12-(α-L-арабинопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 12-(α-L-arabinopyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - H,$ $Z - H$	Арабиноза Arabinose	ЛХС-1006 LCS-1006
6-(ацетилами́до)-12-(α-L-арабинопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 6-(acetylamido)-12-(α-L-arabinopyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - NHCOCH_2CH_3,$ $Z - H$	Арабиноза Arabinose	ЛХС-1254 LCS-1254
6-(2-диэтиламиноэтил)-12-(β-D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 6-(2-diethylaminoethyl)-12-(β-D-xylopyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - CH_2CH_2N(C_2H_5)_2,$ $Z - H$	Ксилоза Xylose	ЛХС-1040 LCS-1040
13-метил-12-(β-D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 13-methyl-12-(β-D-xylopyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - H,$ $Z - CH_3$	Ксилоза Xylose	ЛХС-976 LCS-976
12-(β-D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 12-(β-D-xylopyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - H,$ $Z - H$	Ксилоза Xylose	ЛХС-983 LCS-983
6-(2-диэтиламиноэтил)-12-(β-D-галактопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 6-(2-diethylaminoethyl)-12-(β-D-galactopyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - CH_2CH_2N(C_2H_5)_2,$ $Z - H$	Галактоза Galactose	ЛХС-1098 LCS-1098
12-(β-D-галактопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 12-(β-D-galactopyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - H,$ $Z - H$	Галактоза Galactose	ЛХС-999 LCS-999
6-цианоэтиламино-12-(β-D-галактопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 6-cyanoethylamino-12-(β-D-galactopyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - NHCH_2CH_2CN,$ $Z - H$	Галактоза Galactose	ЛХС-1264 LCS-1264
12-(β-D-рибопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион 12-(β-D-riboypyranosil)indolo[2,3-a]pyrrolo[3,4-c]carbazole-5,7-dione	$X_1 = X_2 - H,$ $Y - H,$ $Z - H$	Рибоза Ribose	ЛХС-985 LCS-985

в широком диапазоне доз от 5 до 175 мг/кг в соответствующих концентрациях от 0,5 до 10 мг/мл при ежедневном внутривенном введении в течение 5 дней.

Оценка результатов. Противоопухолевый эффект соединений ЛХС оценивали по торможению роста опухолей и вычисляли по формуле:

$$TPO = (V_k - V_0) / V_k \times 100,$$

где TPO – торможение роста опухолей (%); V_k и V_0 – средний объем опухолей (мм^3) в контрольной и опытной группах, который для каждой солидной опухоли определялся как произведение размеров 3 перпендикулярных диаметров опухолевого узла. Измерение объема опухолей LLC и B16 проводили на разных сроках после окончания лечения [18].

Показатели эффективности изучаемых соединений определяли в сравнении с контрольными группами животных без лечения.

При сравнительном исследовании связи «структура – активность» эффективными считали дозы соединений ЛХС, вызывающие торможение роста опухолей на 50 % после окончания лечения.

Оценка результатов. Статистический анализ данных проводили с использованием компьютерной

программы STATISTICA 6.0. Различия между сравниваемыми группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Проведен анализ соединений ЛХС, одинаковых по структуре агликона и отличающихся углеводными (гликозидными) остатками, и соединений ЛХС, модифицированных по агликону, но с одинаковыми углеводными остатками.

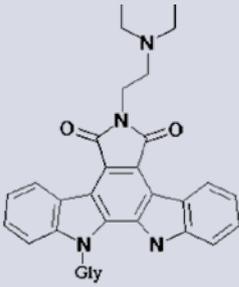
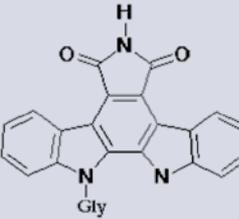
В табл. 2 представлены эффективные дозы соединений ЛХС, подавляющие рост LLC и B16 на 50 %. Результаты скрининга позволили оценить противоопухолевое действие соединений ЛХС и провести анализ связи «структура – активность».

На моделях LLC и B16 соединения галактопиранозил ЛХС-1098 и ксилопиранозил ЛХС-1040 с одинаковым агликоном (2-диэтиламиноэтильная группа по имидному азоту) продемонстрировали эффективность в одинаковых суммарных дозах 125 мг/кг.

Изменения в структуре агликона (NH-группа в верхнем гетероцикле) приводили к изменениям противоопухолевых свойств галактопиранозила ЛХС-999, который в дозе 500 мг/кг был активен только на модели LLC, а ксилопиранозил ЛХС-983

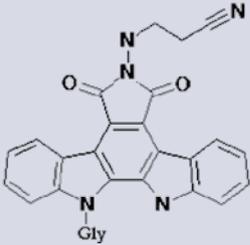
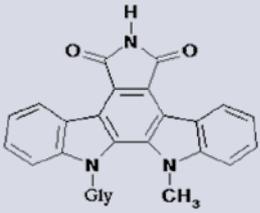
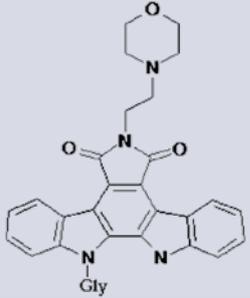
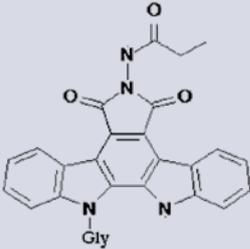
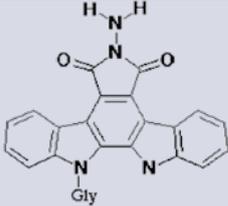
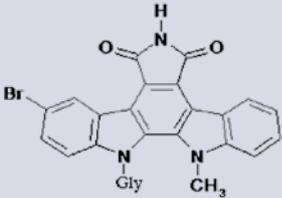
Таблица 2. Исследование связи «структура–активность» производных индолокарбазолов на солидных моделях опухолей мышей

Table 2. Association between structure and activity of indolocarbazole derivatives in solid murine tumors

Структура агликона Aglycone structure	Углеводный остаток, gly Carbohydrate residue, gly	Шифр соединения Compound code	Опухолевые модели мышей Model murine tumor	Суммарная доза*, мг/кг Total dose, mg/kg
	Галактоза Galactose	ЛХС-1098 LCS-1098	LLC	125
			B16	125
	Ксилоза Xylose	ЛХС-1040 LCS-1040	LLC	125
			B16	125
	Галактоза Galactose	ЛХС-999 LCS-999	LLC	500
			B16	б/эф** n/ef**
	Ксилоза Xylose	ЛХС-983 LCS-983	LLC	б/эф** n/ef**
			B16	50
	Арабиноза Arabinose	ЛХС-1006 LCS-1006	LLC	300
			B16	300
	Рибоза Ribose	ЛХС-985 LCS-985	LLC	125
			B16	125

Окончание табл. 2

End of table 2

Структура агликона Aglycone structure	Углеводный остаток, gly Carbohydrate residue, gly	Шифр соединения Compound code	Опухолевые модели мышей Model murine tumor	Суммарная доза*, мг/кг Total dose, mg/kg
	Галактоза Galactose	ЛХС-1264 LCS-1264	LLC	б/эф** n/ef**
			B16	250
	Ксилоза Xylose	ЛХС-976 LCS-976	LLC	125
			B16	125
		ЛХС-1054 LCS-1054	LLC	375
			B16	375
	Арабиноза Arabinose	ЛХС-1254 LCS-1254	LLC	б/эф** n/ef**
			B16	150
		ЛХС-1208 LCS-1208	LLC	125
			B16	125
		ЛХС-1007 LCS-1007	LLC	200
			B16	200

*Эффективная доза, подавляющая рост опухоли на 50 %, **б/эф – без терапевтического эффекта во всех исследуемых дозах.

*Effective dose reducing tumor growth by 50 %, **n/ef – no therapeutic effect in all studied doses.

в дозе 50 мг/кг проявил эффективность только в отношении В16.

При сравнении противоопухолевых свойств соединений ЛХС, имеющих одинаковый углеводный остаток (галактозу), но модифицированных по агликону галактопиранозидов ЛХС-1098 (с 2-диэтиламиноэтильной группой в агликоне), ЛХС-999 (с NH-группой в агликоне) и ЛХС-1264 (с цианоэтиламиногруппой в агликоне) активность на солидных моделях LLC и В16 показал только ЛХС-1098. Полученные результаты свидетельствуют о том, что модификации в структуре агликона ведут к изменениям противоопухолевых свойств рассмотренных соединений [10, 19].

Анализируя данные о противоопухолевом действии ксилопиранозидов ЛХС-1040, ЛХС-976 и ЛХС-983, которые также имеют одинаковый гликозидный остаток –ксилозу и отличаются структурой агликона, отмечено, что на эффективность лечения LLC и В16 влияет наличие 2-диэтиламиноэтильной группы у имидного азота в агликоне ЛХС-1040 и CH_3 -группы в индоле ЛХС-976. Отсутствие таковых групп в агликоне ЛХС-983 не приводило к противоопухолевому эффекту на LLC. Значит, на противоопухолевые свойства соединений, имеющих одинаковые гликозидные остатки, влияют заместители в агликоне.

Следующую группу, представленную к рассмотрению связи «структура – активность», составили производные индолюкарбазолов с одинаковым агликоном, но модифицированные по гликозидному остатку: галактопиранозид ЛХС-999, ксилопиранозид ЛХС-983, арабинопиранозид ЛХС-1006 и рибопиранозид ЛХС-985. Установлено, что противоопухолевый эффект соединений аналогичной структуры зависит от природы гликозидного остатка [10, 16]. Так, при исследовании противоопухолевого действия соединений на LLC и В16 активность показали ЛХС-1006 и ЛХС-985. Отсутствие терапевтического эффекта в отношении LLC наблюдали у ЛХС-983. Соединение ЛХС-999 было неэффективным на меланоме В16.

При изучении связи «структура–активность» было продолжено сравнение противоопухолевых свойств соединений ЛХС-1006, ЛХС-1054, ЛХС-1254, ЛХС-1208 и ЛХС-1007, содержащих в качестве гликозидного остатка арабинозу и отличающихся только структурой агликона. Воздействие на LLC и В16 показали все соединения, кроме ЛХС-1254 (с ацетиламидогруппой в агликоне), которое проявило активность только в отношении В16. Следовательно, противоопухолевые свойства индолюкарбазолов, имеющих одинаковый гликозидный остаток, зависят от различных заместителей в структуре их агликона.

Авторы многочисленных исследовательских работ установили, что верхний гетероцикл отвечает за связывание индолюкарбазолов с топоизомеразами, а углеводный остаток обеспечивает ковалентную связь

с ДНК. Также отмечено, что при модификации углеводной части молекулы меняется не только аффинность к ДНК, но и способность к ингибированию топоизомеразы I [3, 10, 12–14]. Это положение подтверждают результаты данного исследования. То есть, замена атомов в верхнем гетероцикле по имидному азоту влияет на изменение противоопухолевой активности производных индолюкарбазолов с различными и одинаковыми углеводными остатками. Так, арабинопиранозид ЛХС-1254 с ацетиламидогруппой в верхнем гетероцикле и ксилопиранозид ЛХС-983 с водородом у имидного азота проявили активность только в отношении В16. Галактопиранозиды ЛХС-999 с NH-группой в верхнем гетероцикле и ЛХС-1264 с цианоэтиламиногруппой оказались неэффективными на моделях В16 и LLC соответственно.

В ходе анализа связи «структура–активность» из рассмотренных 12 N-гликозидов индолю[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолов активными на моделях LLC и В16 оказались 8 производных.

Заключение

Разнообразие модификаций индолюкарбазолов позволило выявить зависимость их противоопухолевых свойств от структуры и агликона, и гликозидного остатка. Однако для определения четкой взаимосвязи «структура–активность» необходимо проведение скрининга с большим количеством производных индолюкарбазолов, объединенных в определенные модификационные группы.

Результаты настоящего исследования показали, что модификации в структуре агликона приводят к изменениям противоопухолевых свойств индолюкарбазолов, а именно:

- замена атомов в верхнем гетероцикле оказывает влияние на противоопухолевую активность соединений ЛХС с разными гликозидными остатками;
- противоопухолевый эффект соединений ЛХС с одинаковым агликоном, но модифицированных по гликозидному остатку, зависит от природы гликозидного остатка;
- противоопухолевые свойства соединений ЛХС, имеющих одинаковый гликозидный остаток, зависят от различных заместителей в структуре агликона.

Экспериментально-практический материал, полученный в ходе анализа связи «структура – активность» индолюкарбазолов, открывает возможности рациональной разработки из этого класса соединений новых противоопухолевых агентов. Сформулированные положения о модификационных особенностях в структуре производных индолюкарбазолов могут быть использованы для создания более активных соединений с высокой избирательностью действия.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Онкология: справочник практического врача. Под ред. И.В. Поддубной. М.: МЕДпресс-информ., 2009. 768 с. [Oncology: Reference practitioner. Edn. I.V. Poddubnaya. M.: MEDpress-inform., 2009. 768 p. (In Russ.)].
2. Семенов А.А. Природные противоопухолевые соединения (структура и механизм действия). Новосибирск: Наука, 1979. 222 с. [Natural antitumor compounds (structure and mechanism of action). Novosibirsk: Nauka, 1979. 222 p. (In Russ.)].
3. Bailly C. Topoisomerase I poisons and suppressors as anticancer drugs. *Curr Med Chem* 2000;7(1):39–58.
4. Pereira E.R., Belin L., Sancelme M. et al. Structure-activity relationships in a series of substituted indolocarbazoles: topoisomerase I and protein kinase C inhibition and antitumoral and antimicrobial properties. *J Med Chem* 1996;39(22):4471–7.
5. Pindur U., Kim Y.S., Mehrabani F. Advances in indolo[2,3-a]carbazole chemistry: design synthesis of protein kinase C and topoisomerase I inhibitors. *Curr Med Chem* 1999;6(1):29–69.
6. Deslandes S., Chassaing S., Delfourme E. Marine pyrrolocarbazoles and analogues: synthesis and kinase inhibition. *Mar Drugs* 2009;7(4):754–86. DOI: 10.3390/md7040754.
7. Omura S., Ywai Y., Hirano A. et al. A new alkaloid AM-2282 of *Streptomyces* origin. Taxonomy, fermentation, isolation and preliminary characterization. *J Antibiot* 1977;30(4):275–82.
8. Nettleton D.E., Doyle T.W., Krishnan B. et al. Isolation and structure of rebeccamycin – a new antitumor antibiotic from *Nocardia aerocoligens*. *Tetrahedron Lett* 1985;26:4011–4. DOI.org/10.1016/S0040-4039(00)89280-1.
9. Wada Y., Nagasaki H., Tokuda M. et al. Synthesis of N-protected staurosporinones. *J Org Chem* 2007;72(6): 2008–14. DOI: 10.1021/jo062184r.
10. Prudhomme M. Biological Targets of antitumor indolocarbazoles bearing a sugar moiety. *Curr Med Chem Anti-Cancer Agents* 2004;4(6):509–21.
11. Gescher A. Analogs of staurosporine: potential anticancer drugs? *Gen Pharmacol* 1998;31:721–8.
12. Zembower D.E., Zhang H., Lineswala J.P. et al. Indolocarbazole poisons of human topoisomerase I: regioisomeric analogues of ED-110. *Bioorg Med Chem* 1999;9:145–50.
13. Urasaki Y., Laco G., Takebayashi Y. et al. Use of camptothecin-resistant mammalian cell lines to evaluate the role of topoisomerase I in the antiproliferative activity of the indolocarbazole, NB-506 and its topoisomerase I binding site. *Cancer Res* 2001;61(2):504–8.
14. Ohkubo M., Kojiri K., Kondo H. et al. Synthesis and biological activities of topoisomerase I inhibitors, 6-N-amino analogues of NB-506. *Bioorg Med Chem Lett* 1999;9(9):1219–24.
15. Preobrazhenskaya M.N., Korbukh I.A. The synthesis and reactions of pyrrole, pyrazole, triazole, indole, indazole and benzotriazole nucleosides and nucleotides. In: *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*. Ch. 3. Ed. L.B. Townsend. New York, London: Plenum Press, 1993. Pp. 1–105.
16. Мельник С.Я. Синтез и изучение гликозидов, производных бисиндола и родственных индоло[2,3-а]карбазолов. Под ред. М.И. Давыдова, А.Ю. Барышниковой Экспериментальная онкология на рубеже веков. М., 2003. С. 281–93. [Melnik S.Ya. Synthesis and study of glycosides, bisindole derivatives and related indolo[2,3-a]carbazoles. Ed. Davydov M.I., Baryshnikov A.Yu. Experimental oncology at the turn of the century. Moscow, 2003. P. 281–93 (In Russ.)].
17. Экспериментальная оценка противоопухолевых препаратов в СССР и США. Под ред. З.П. Софьиной, А.Б. Сыркина (СССР), А. Голдина, А. Кляйна (США). М.: Медицина, 1980. 295 с. [Experimental evaluation of antitumor drugs in the USSR and the USA. Ed. Z.P. Sofina, A.B. Syrkin (USSR), A. Goldin, A. Klein (USA), M.: Medicine, 1980:296 p. (In Russ.)].
18. Трещалина Е.М., Жукова О.С., Герасимова Г.К. и др. Методические рекомендации по доклиническому изучению противоопухолевой активности лекарственных средств. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Под ред. А.Н. Миронова, Н.Д. Бунятян, А.Н. Васильева и др. М.: Гриф и К, 2012;39:642–57. [Treshchalina E.M., Zhukova O.S., Gerasimova G.K. et al. Guidelines for preclinical study of the antitumor activity of drugs. In the book: Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. Ed. A.N. Mironov, N.D. Bunyatyan, A.N. Vasil'yev et al. M.: Grief and K, 2012;39:642–57 (In Russ.)].
19. Голубева И.С., Яворская Н.П., Эктова Л.В. и др. Сравнение противоопухолевой активности производных индолокарбазола с углеводными остатками галактозой, арабинозой и заместителями по имидному атому азота. *Российский биотерапевтический журнал* 2017;16(s1):23. [Golubeva I.S., Yavorskaya N.P., Ektova L.V. et al. Comparison of the antitumor activity of indolocarbazole derivatives with carbohydrate residues galactose, arabinose and substituents on the imide nitrogen atom. *Rossiysky bioterapevtichesky zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal* 2017;16(S):23 (In Russ.)].

ORCID авторов/ ORCID of authors

V.C. Покровский / V.S. Pokrovsky: <https://orcid.org/0000-0003-4006-9320>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with principles of bioethics. The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

Статья поступила: 28.02.2019. **Принята в печать:** 12.04.2019.

Article received: 28.02.2019. **Accepted for publication:** 12.04.2019.