

ЗД-55

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ, СОДЕРЖАЩИХ ДИГИДРОХИНАЗОЛИНОВЫЙ ЦИКЛ

А. В. Колотаев¹, В. Н. Осипов², А. Н. Балаев³, К. А. Охманович³, Д. С. Хачатрян¹

¹НИЦ «Курчатовский институт» - ИРЕА, 107076, Россия, г. Москва, Богородский вал, 3;

²НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, 115478, г. Москва, Каширское ш., 24;

³Акционерное общество «Фарм-синтез», 121357, г. Москва, Вере́йская ул., 29, стр. 134.

E-mail: kolotaev2005@rambler.ru

В опухолевых клетках наблюдается сверхэкспрессия гистондеацетилаз (HDAC), и поэтому применение ингибиторов HDAC (HDACi) является перспективной противораковой стратегией^{1,2}. Большинство HDACi имеют общую модель фармакофоров, наподобие SAHA, которая состоит из группы, связывающей цинк (ZBG), линкера и домена поверхностного связывания с сайтом фермента («крышка», cap group). Как показали результаты исследований³ использование хиназолинового фрагмента в качестве «крышки» в HDACi может привести к созданию эффективных и, возможно, бифункциональных и селективных HDACi. В связи с этим нами была синтезирована серия новых хиназолинсодержащих гидроксамовых кислот.

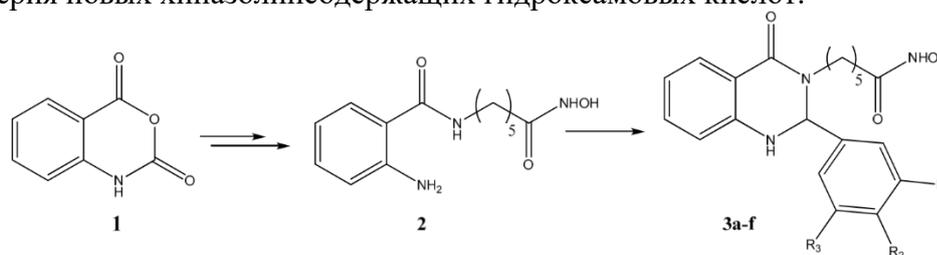


Рисунок 1. Общая схема синтеза соединений (3a-f)

Цитотоксическую активность соединений определяли с помощью МТТ-теста. Концентрацию полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для синтезированных веществ определяли на клетках рака молочной железы линии MCF-7, аденокарциномы простаты линии PC-3, колоректального рака линии HCT-116 и рака легких A549 (табл.1).

Таблица 1. Цитотоксическая активность соединений (IC_{50} , μ M)

Шифр	HCT-116	PC3	MCF-7	A549
3a	3,7	2,2	10	12
3b	4,1	40	24	20
3c	79	>100	>100	>100
3d	38	47	81	>100
3e	3,4	18	10	8,3
3f	-	-	1,8±0,5	-

Таким образом, **3a** и **3f** являясь наиболее активными соединениями, могут быть прототипами для дальнейшего поиска противоопухолевых субстанций нового поколения.

Библиографический список

1. Inhibitors of histone deacetylase as antitumor agents: a critical review/ Mohammed M., Chandrasekar M. J. N., Jeyapal G.P., [et al] // Bioorg.Chem. – 2016. – Vol. 67. – P. 18–42.
2. Trend of histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: isoform selectivity or multitargeted strategy / Zhang L., Han Y., Jiang Q., [et al] // Med. Res. Rev. – 2015. – Vol. 35. – P. 63–84.
3. Quinazoline-based hydroxamic acids: design, synthesis, and evaluation of histone deacetylase inhibitory effects and cytotoxicity / Hieu D.T., Anh D.T., Hai P.-T., [et al] // Chemistry & Biodiversity. – 2018.– Vol. 15. – No 6. – P.e1800027.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (Соглашение № 075-11-2018172 от 03.12.18) Уникальный идентификатор проекта RFMEFI62418X0051.