

С. А. Захаренкова¹, Д. С. Лукина², В. В. Абзианидзе¹,
К. А. Полушкина¹, П. П. Бельтюков¹, Ю. Г. Тришин²

¹ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России,
188663, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район,
г. п. Кузьмолровский, ст. Капитолово, корп. № 93,
nii@rihophe.ru,

²Санкт-Петербургский государственный университет
промышленных технологий и дизайна,
198095, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. И. Черных, 4,
mail@gturp.spb.ru

С(6)-АЦИЛОКСИМЕРКАПТОАЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПРИРОДНОГО ФЕОСФЕРИДА А: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Ключевые слова: органический синтез, природный феосферид А, противоопухолевая активность, биологическая активность, IC₅₀.

Онкологические заболевания требуют дорогостоящего лечения и являются одной из значимых причин летальности. В течение многих лет в качестве средств для лечения онкологической патологии использовались природные соединения, многие из них в результате синтетической модификации стали основой для создания эффективных препаратов для химиотерапии. Так были получены, например, широко используемые в химиотерапии опухолей иринотекан и этопозид.

Феосферид А (РРА) впервые выделен в 2006 году из эндофитного гриба FA39 (*Phaeosphaeria avenaria*) Кларди с коллегами [1]. В 2010 году во Всероссийском институте защиты растений (ВИЗР) РРА был выделен из твердой культуры гриба *Phoma* sp. № 19. Он показал высокую цитотоксическую активность [2] при отсутствии выраженной токсичности в отношении нормальных, онкологически не трансформированных клеток, поэтому его химическая модификация вызывает интерес. Ранее [3] нами был получен ряд производных РРА, среди которых С(6)-меркаптобензотиазольное производное показало наибольший цитотоксический эффект.

Азагетероциклические меркаптаны обладают биологической активностью [4], поэтому нами был выбран путь модификации РРА с целью получения

меркаптоазагетероциклических C(6)-производных PPA (рисунок), в которых к гидроксилу при атоме C(6) через соответствующий хлорацетил хлорид присоединены различные меркаптоазагетероциклы 1–7.

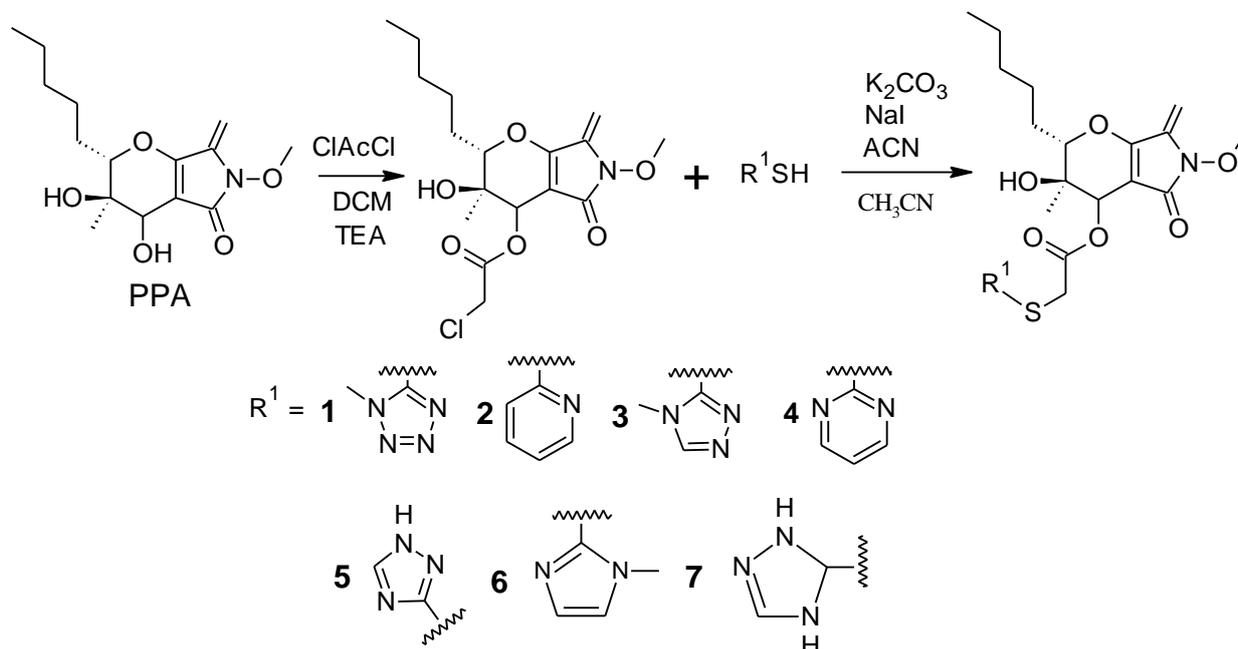


Рисунок. C(6)-ацилоксимеркаптоазагетероциклические производные природного феосфериды А

Цитотоксическая активность всех синтезированных соединений оценена на опухолевых клеточных линиях: K562 и U937 (таблица). В качестве положительного контроля использовали полуприродное вещество – этопозид.

Таблица

Цитотоксическая активность соединений 1–7

Соединение	IC50 (мкМ)	
	U-937	K562
1	12,32	12,35
2	17,95	13,29
3	21,68	12,85
4	9,62	11,36
5	17,04	15,70
6	13,25	12,06
7	12,85	8,94
AV6	11,80	14,47
14	3,75	12,15
Этопозид	3,70	0,76

Список литературы

1. Maloney K. et al. // Org. Lett. 2006. Vol. 8 (18). P. 4067–4070.
2. Abzianidze V. V. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015. Vol. 25. P. 5566–5569.
3. Abzianidze V. V. et al. // Mendeleev Comm. 2017. Vol. 27 (5). P. 490–492.
4. Sokolova S. A. et al. // Chem. Heterocyclic Comp. 2017. Vol. 53 (3). P. 371–377.