

Д. В. Пономарев¹, Л. Р. Григорьева¹,
А. В. Немтарев^{1,2}, В. Ф. Миронов^{1,2}

¹Химический институт им. А. М. Бутлерова КФУ,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, 29/1,
denpomaryov94@gmail.com,

²ИОФХ им. А. Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
420088, Россия, г. Казань, ул. Ак. Арбузова, 8

СИНТЕЗ С-29 И С-30 ФОСФОНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ РЯДА ЛУПАНА С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ*

Ключевые слова: лупановые тритерпеноиды, трифенилфосфин, антипролиферативный эффект.

Разработка новых лекарственных средств для борьбы с социально значимыми заболеваниями, такими как рак, приобретает все большую актуальность. Перспективной платформой для работы в данном направлении являются тритерпеноиды лупанового ряда – природные соединения, примечательные своей доступностью и наличием широкого спектра ценных физиологических и лекарственных свойств [1, 2]. Присутствие нескольких функциональных групп в структуре данных соединений предполагает возможность для модификации различными векторными фрагментами, в том числе липофильными триарилфосфониевыми катионами. Последние способствуют улучшенному накоплению активных соединений в митохондриях раковых клеток, что особенно актуально для «митоканов» – веществ, воздействующих на митохондрии и индуцирующих апоптоз по р-53 независимому пути, к которым также относятся и тритерпеноиды лупанового ряда [3]. Предыдущие исследования нашей научной группы показали, что С-28 фосфониевые конъюгаты бетулина и бетулиновой кислоты (рис. 1) обладают высокой противоопухолевой активностью в сравнении с немодифицированными веществами [4, 5].

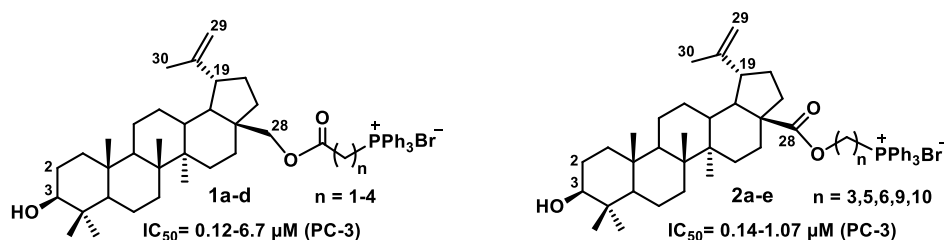


Рисунок 1. Фосфониевые конъюгаты бетулина и бетулиновой кислоты

В рамках данной работы на первом этапе нами были получены С-30 карбоновые кислоты из бетулина и его диацетата, на основе которых в две стадии синтезированы линкерные триарилфосфониевые конъюгаты **7** и карбоксиалкилфосфониевые производные **8** по реакции с Р-Н фосфониевыми солями (схема 1).

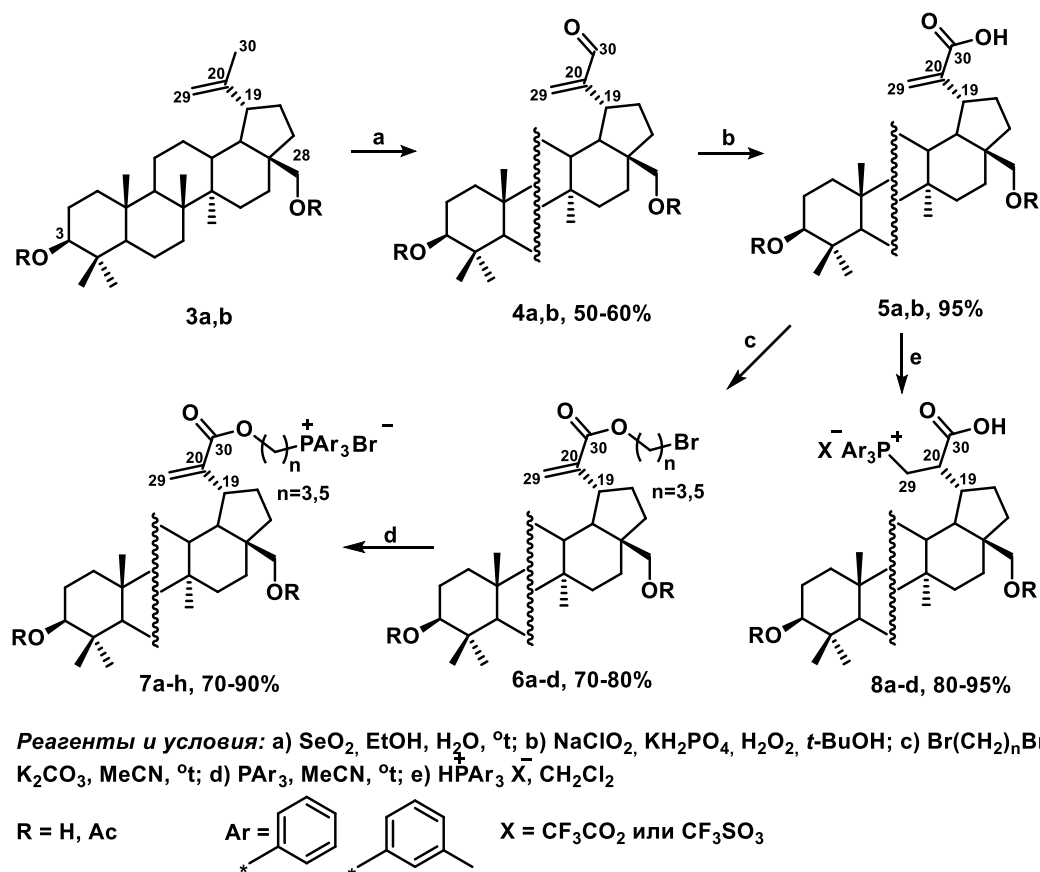


Схема 1. Схема синтеза триарилфосфониевых производных

Таким образом, в результате ряда синтетических превращений были получены новые С-29 и С-30 фосфониевые производные тритерпеноидов ряда лупана. На основании имеющихся данных о противоопухолевой активности ранее синтезированных фосфониевых конъюгатов тритерпеноидов лупанового ряда можно предположить, что представленные в работе соединения также будут проявлять высокий антипролиферативный эффект в отношении раковых линий клеток.

Список литературы

1. Толстиков Г. А., Флехтер О. Б., Шульц Э. Э. и др. // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. № 13. С. 1–30.
2. Alakurtti S., Mäkelä T., Koskimies S. et al. // Eur. J. Pharm. Sci. 2006. Vol. 29. P. 1–13.
3. Chairez-Ramirez M. H., Moreno-Jimenez M. R., Gonzalez-Laredo R. F. et al. // Excli Journal. 2016. Vol. 15. P. 758–771.
4. Tsepaeva O. V., Nemtarev A. V., Abdullin T. I. et al. // J. Nat. Prod. 2017. Vol. 80. P. 2232–2239.

5. Цепева О. В., Немтарев А. В., Григорьева Л. Р. и др. Пат. РФ. № 2665922 (2018) // Бюлл. Изобрет. 2019. № 25.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-33-90275.

УДК 577.181.6+615.322

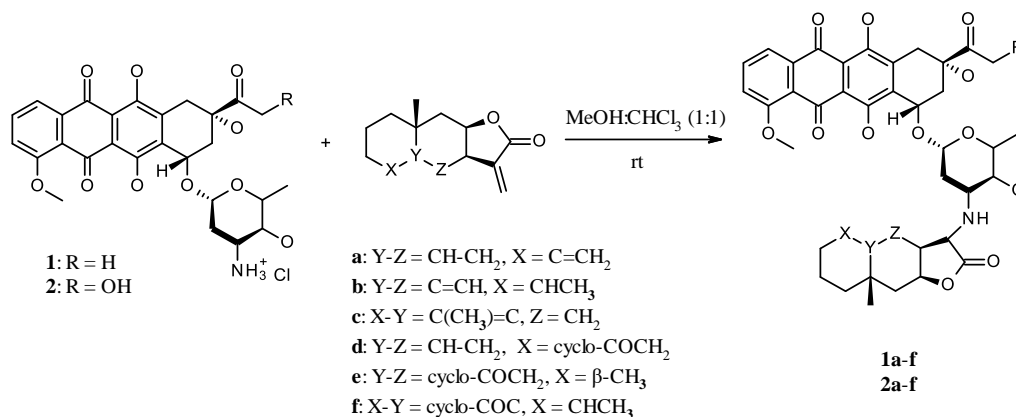
**С. А. Пухов, А. В. Семаков,
А. А. Глоба, Л. В. Аникина,
С. В. Афанасьева, С. Г. Клочков**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Россия, г. о. Черноголовка, Северный проезд, 1,
pukhov.sergey@gmail.com*

КОНЬЮГАТЫ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ С СЕСКВИТЕРПЕНОВЫМИ ЛАКТОНАМИ*

Ключевые слова: антрациклиновые антибиотики, сесквитерпеновые лактоны, цитотоксичность.

Проблема разработки высокоэффективных противоопухолевых препаратов и подходов, позволяющих снизить их побочные эффекты, является весьма актуальной. Применение антрациклиновых антибиотиков в большинстве случаев сопровождается выраженными органотоксическими эффектами. Для их снижения, а также для преодоления лекарственной устойчивости получены конъюгаты доксо- и даунорубицина с природными лактонами по методике, разработанной ранее [1].



Синтезированные производные доксо- и даунорубицина с алантолактонами по 3'-аминогруппе антрациклинов **1a-f** и **2a-f**, а также исходные