

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ АНАЛОГОВ ИЗОКРИПТОЛЕПИНА

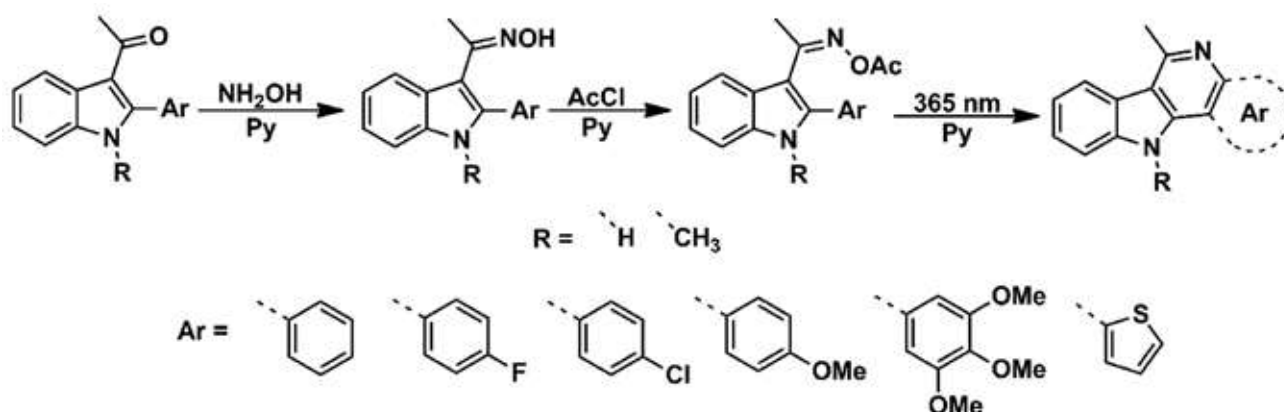
**Волков Е.С.,^a Балахонов Р.Ю.,^a Богданов Ф.Б.,^b Сонин И.В.,^a
Щербаков А.М.,^b Ширинян В.З.^a**

^aФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» РАН,
119991, Москва, Ленинский проспект 47,
e-mail: esvolkov@inbox.ru

^bОтдел экспериментальной биологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, 115522, Москва, Каширское шоссе 24

Индолохинолины — важный класс природных гетероциклических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности [1]. Одним из структурных аналогов является алкалоид **изокриптолепин**. Его производные обладают высоким коэффициентом интеркаляции с ДНК [2] и противоопухолевой активностью [3].

В рамках данного проекта разработан удобный one-pot протокол получения аналогов изокриптолепина из коммерчески доступных исходных соединений и проведена оценка их антипролиферативной активности на опухолевых клетках рака молочной железы (РМЖ). Ключевой стадией синтеза является фотоциклизация ацилоксимов на основе 2-ариллиндов, синтезированных по реакции Фишера.



Полученные изокриптолепины продемонстрировали (суб)микромольную ингибирующую активность в отношении ряда клеточных линий РМЖ (MCF7, T47D, MDA-MB-231 и HCC1954). Обнаружено, что фторсодержащие алкалоиды обладают значительной избирательностью в отношении гормонозависимого РМЖ. Для соединения-лидера значения IC_{50} для гормонозависимых клеток (MCF7 и T47D) составили 0,3 μ M и 0,12 μ M, тогда как для клеточных линий РМЖ (MDA-MB-231 и HCC1954), не экспрессирующих на своей поверхности рецепторы эстрогенов, составили 3,36 μ M и 3,86 μ M, соответственно.

Литература

1. Thobokholt E. N., Larghi E. L., Bracca A. B. J. and Kaufman T. S. Isolation and synthesis of cryptosanguinolentine (isocryptolepine), a naturally-occurring bioactive indoloquinoline alkaloid // RSC Adv. 2020, 10, 18978–19002.
2. Riechert-Krause F. and Weisz K. Indoloquinolines as DNA binding ligands // Heterocycl. Commun., 2013, 19, 145–166.
3. Wang N., Switalska M., Wang L., Shaban E., Hossain M., El Sayed T., Wietrzyk J., Inokuchi T. Structural Modifications of Nature-Inspired Indoloquinolines: A Mini Review of Their Potential Antiproliferative Activity // Molecules, 2019, 24, 2121.