АМИДЫ ПИРРОЛ- И ТИОФЕН-КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАХИНОНА: РОЛЬ ГЕТЕРОЦИКЛА В ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВАХ

**Ю.Л. Володина¹, А.С. Тихомиров², Л.Г. Деженкова², А.А. Рамонова³,
В.Б. Цветков⁴, Д.Н. Калюжный⁵, М.М. Мойсенович³,
А.Е. Щекотихин², А.А. Штиль¹**

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ,
115478, Россия, Москва, Каширское ш., 24.

²ФГБНУ НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, 119021, Россия, Москва, Б. Пироговская, 11.

³ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1.

⁴ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, 119435, Россия, Москва, М. Пироговская, 1А.

⁵ИМБ им В.А. Энгельгардта РАН, 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 32.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-104

E-mail: uvo2003@mail.ru

Антрафуранкарбоксамиды – гетероциклические аналоги антрациклиновых антибиотиков – обладают высокой противоопухолевой активностью. Соединения этого класса ингибируют топоизомеразы I и/или II, вызывают повреждения ДНК, нарушения клеточного цикла и апоптоз опухолевых клеток, в т.ч. устойчивых к отдельным химиопрепаратам. Соединение-лидер ЛХТА-2034 также ингибирует ряд серин-треониновых протеинкиназ и демонстрирует высокую противоопухолевую эффективность. В ходе дальнейшей оптимизации производных были получены пиррольные и тиюфеновые аналоги антрафуран-2- и -3-карбоксамидов. Новые соединения в микромолярных и субмикромолярных концентрациях вызывали каспазозависимый апоптоз опухолевых клеток разного видового и тканевого происхождения, включая резистентные линии с гиперэкспрессией Р-гликопротеина или делецией p53. Однако биологические свойства этих соединений – цитотоксичность, внутриклеточное распределение, способность к индукции активных форм кислорода и повреждений ДНК, аффинность к двухцепочечной ДНК, влияние на функцию топоизомеразы I и на клеточный цикл – различались. Наиболее значимые отличия продемонстрировал антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид ЛХТА-2692: соединение вызывало повреждение митохондрий и быструю (в течение 3-6 часов) гибель клеток лейкоза K562. Таким образом, пиррольные и тиюфеновые производные антрахинона перспективны в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов. Изучение взаимосвязей “структура-активность” позволяет создавать близкие по структуре соединения с разными механизмами действия.

Материал подготовлен при частичной поддержке гранта РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70209.