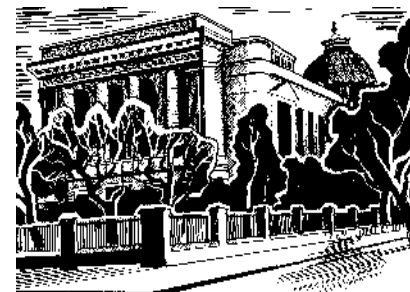




**Российский химико-технологический
университет им. Д.И. Менделеева**
Кафедра органической химии

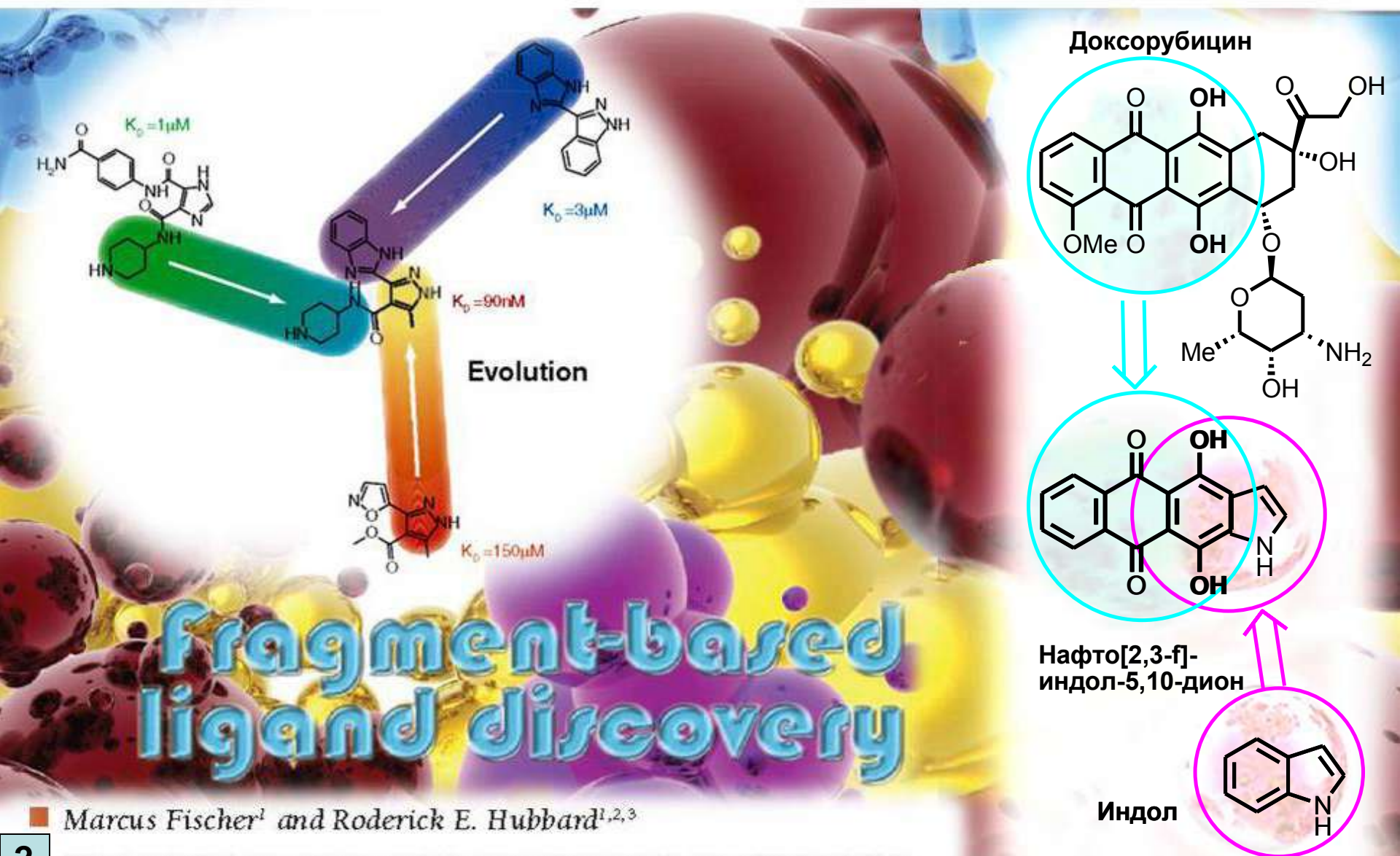
**Научно-исследовательский институт по изысканию
новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН**
Лаборатория химической трансформации антибиотиков



**ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ СТРУКТУРА - АКТИВНОСТЬ В
РЯДУ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ
5,10-ДИОКСОАНТРА[2,3-*b*]ФУРАН-3(2)-
КАРБОКСАМИДОВ**

Щекотихин А.Е., Тихомиров А.С.

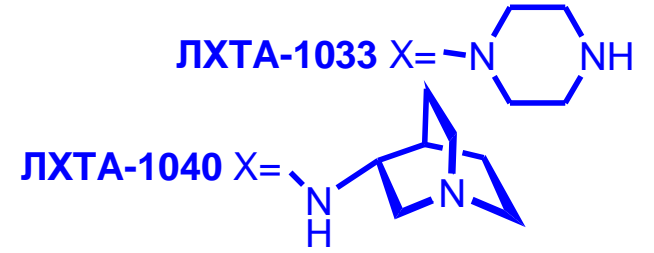
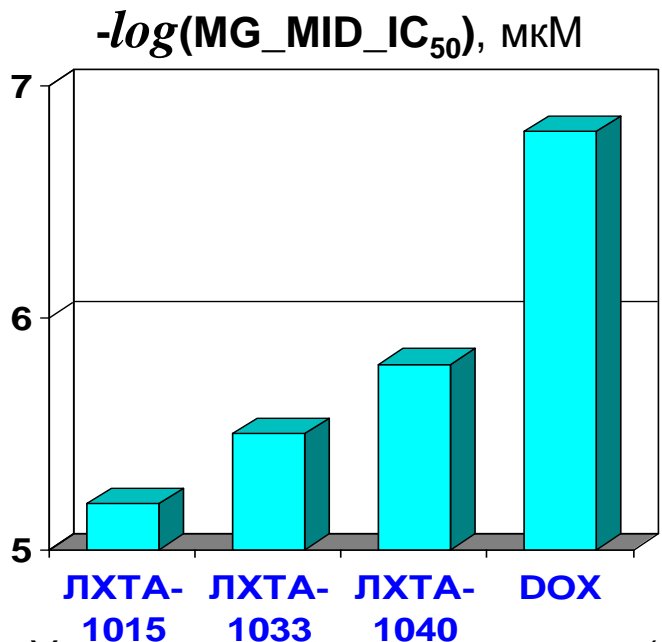
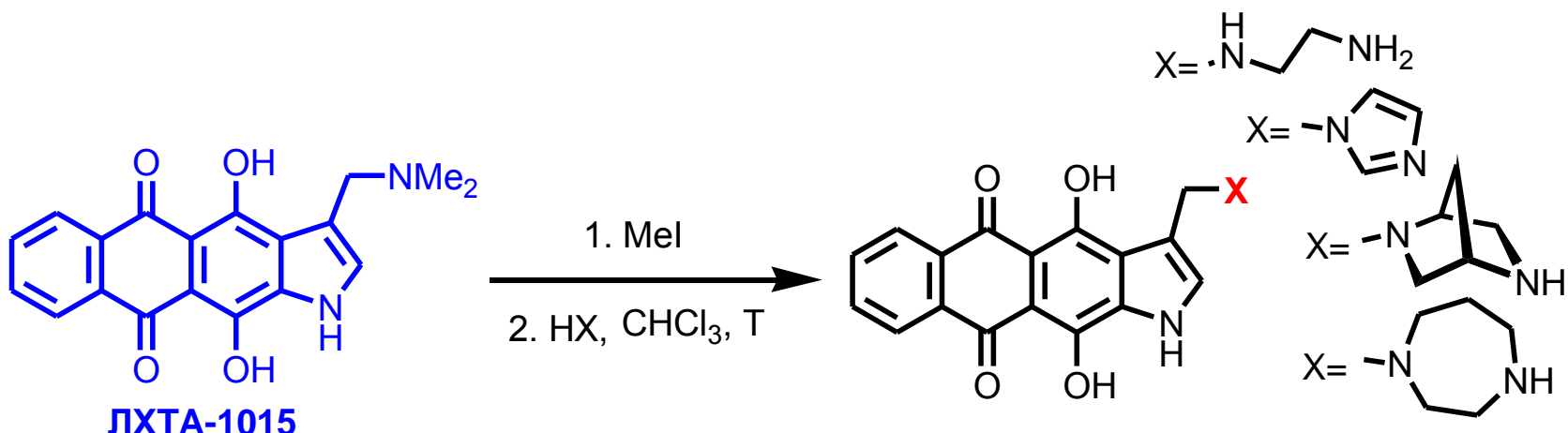
Нафто[2,3-f]индол-5,10-дионы – первый класс гетероарен-антрацендионов, перспективный для поиска противоопухолевых веществ, открытый с помощью «Fragment-based» дизайна



■ Marcus Fischer¹ and Roderick E. Hubbard^{1,2,3}

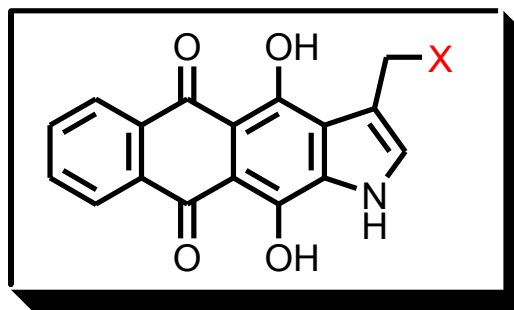
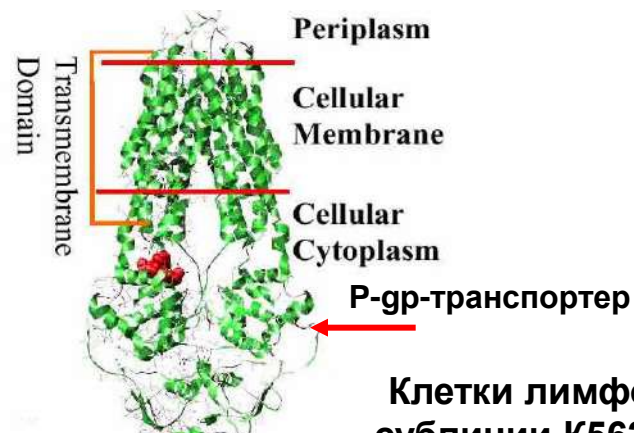
¹York Structural Biology Laboratory and ²Hull York Medical School, University of York, York,

ЛХТА-1015 и его аналоги: оптимизация структуры боковой цепи

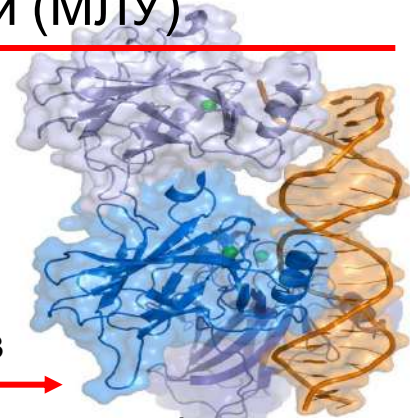


Усредненная цитотоксичность ($-\log(\text{MG_MID_IC}_{50})$) ЛХТА-1015 и его аналогов для панели из 60 типов опухолевых клеток NCI

3-Аминопиirroлидиновые производные нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона – агенты с высокой активностью в отношении опухолевых клеток с фенотипами множественной лекарственной устойчивости (МЛУ)

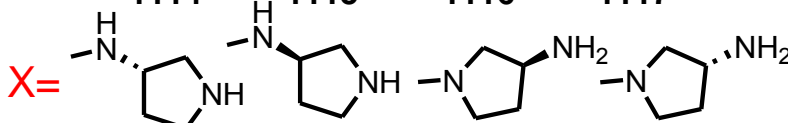
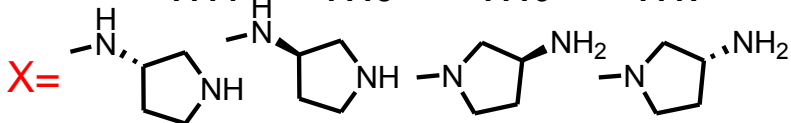
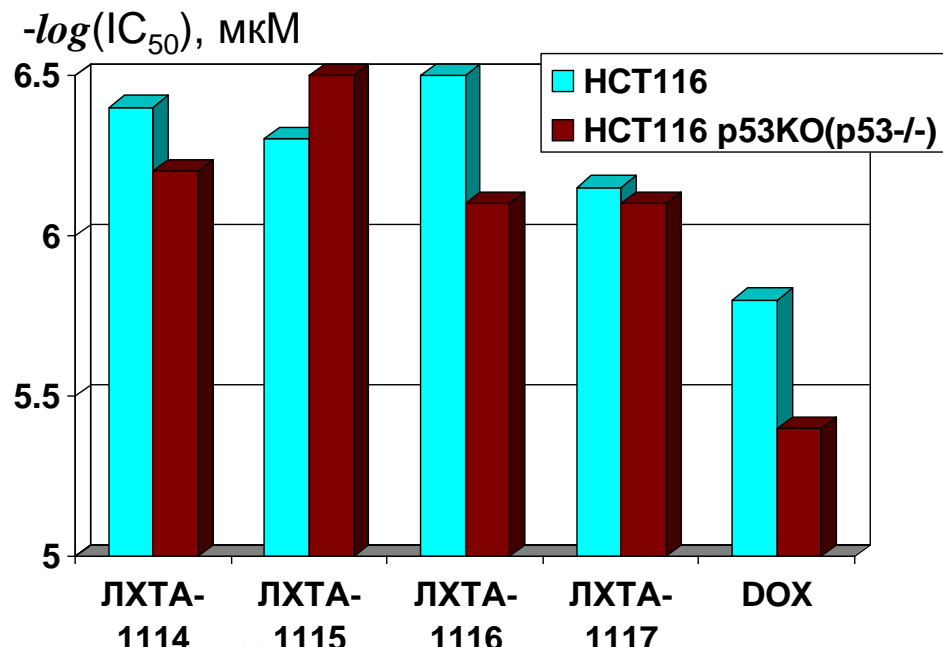
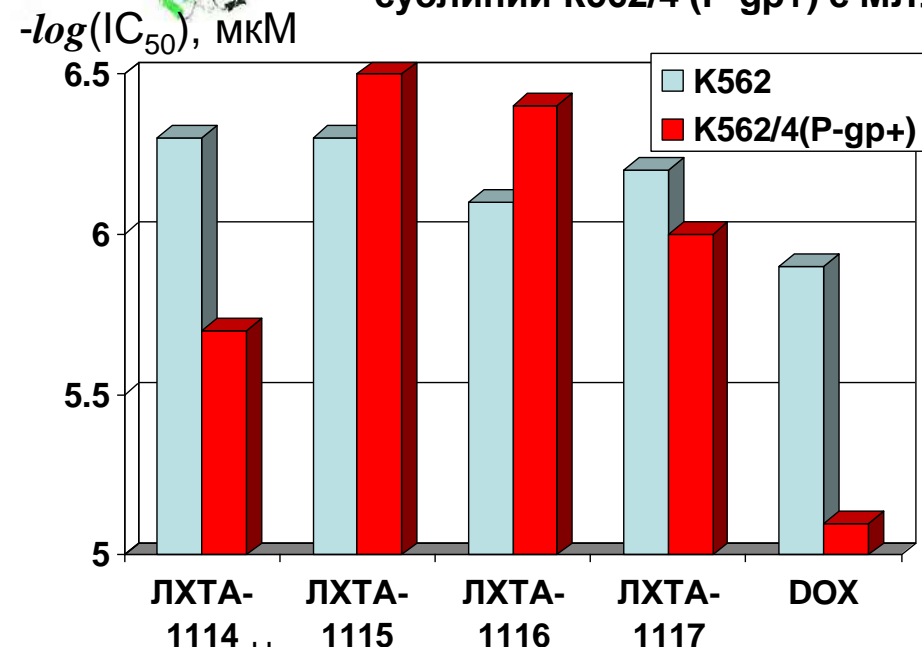


Опухолевый супрессор p53



Клетки лимфолейкоза K562 и сублинии K562/4 (P-gp+) с МЛУ

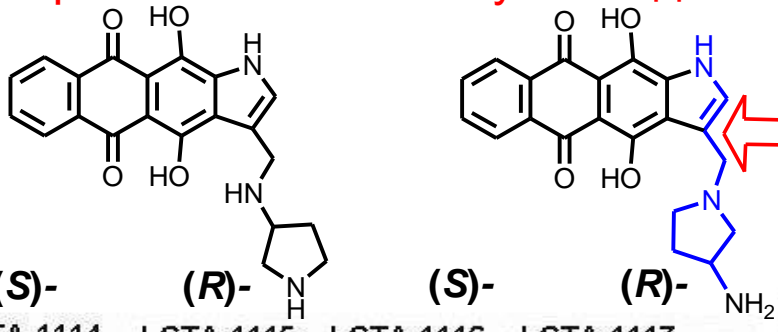
Клетки карциномы НСТ116 и сублинии НСТ116p53KO (p53-/-) с МЛУ



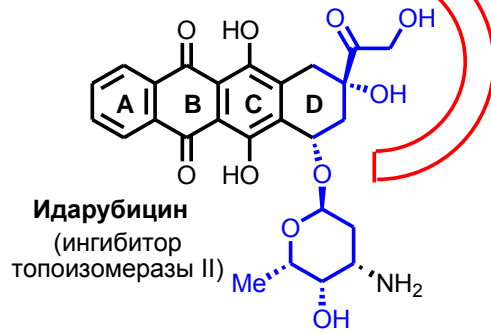
Влияние «Lead-compounds» ЛХТА-1114-1117 на активность топоизомераз I и II в реакции релаксации сверхспирализованной ДНК

“Scaffold-hopping” привел к появлению у лигандов активности в отношении топо I

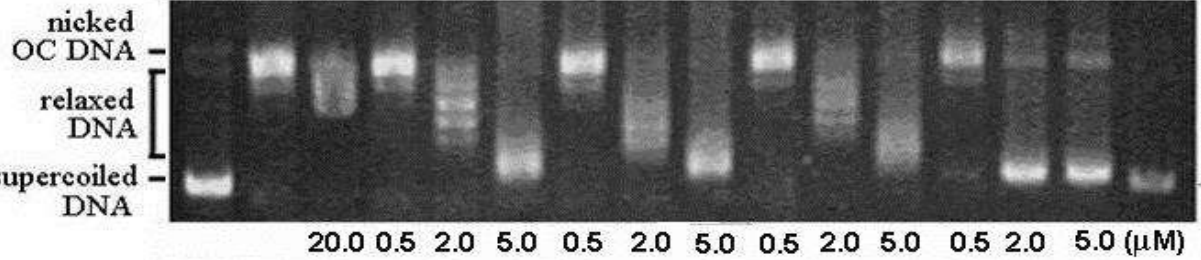
А



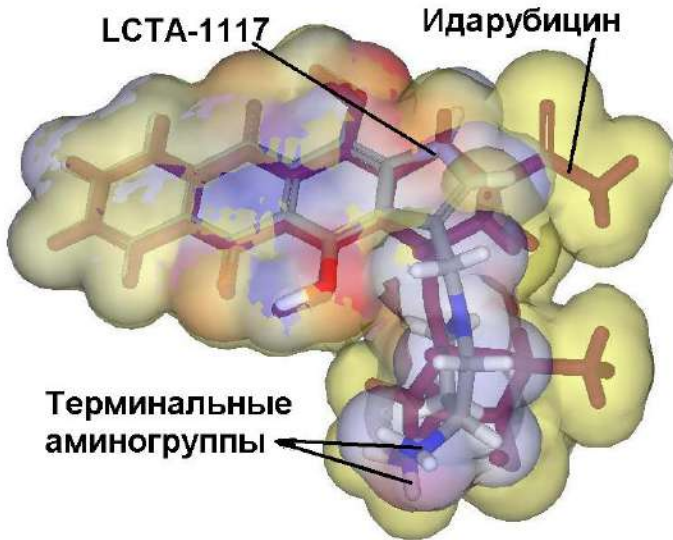
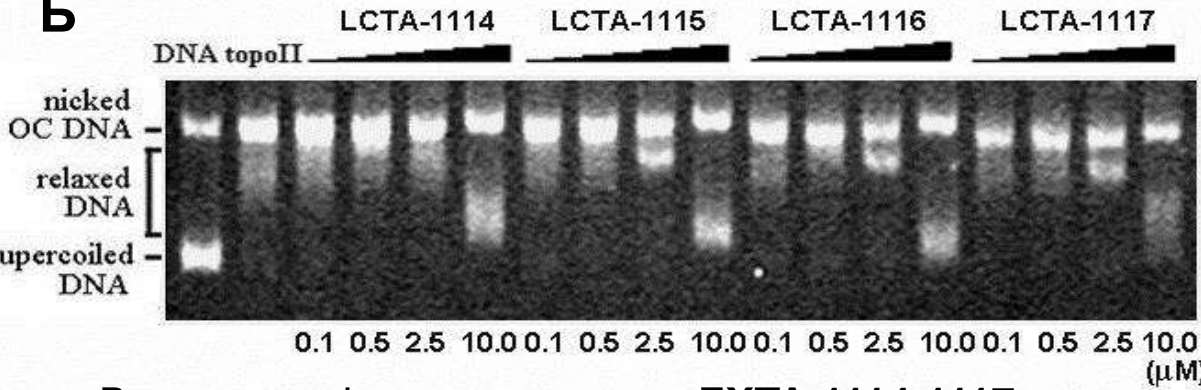
“Scaffold-hopping”



Идарубицин
(ингибитор топоизомеразы II)



Б

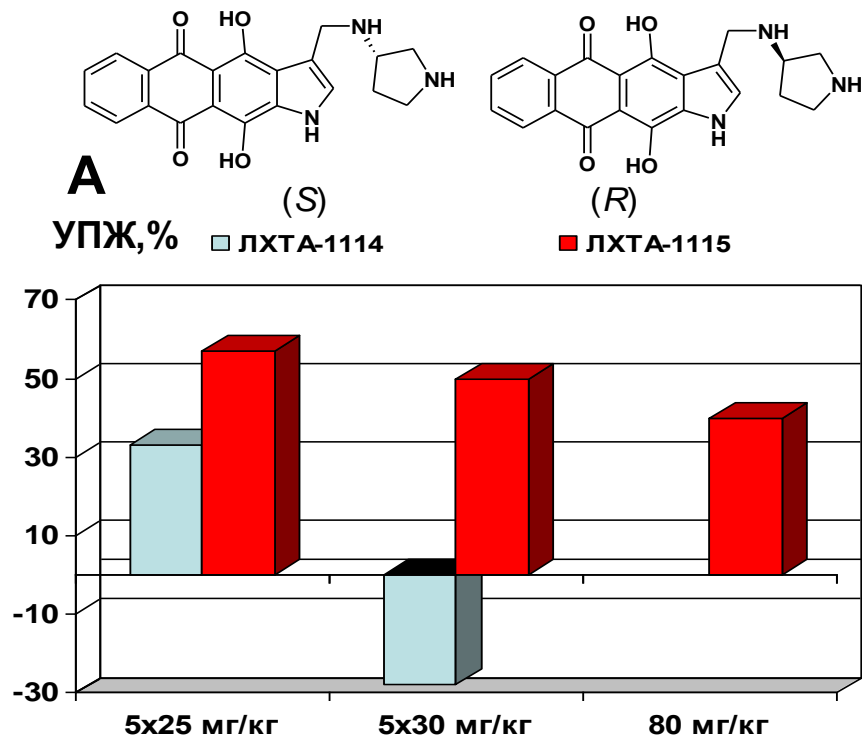


Терминальные аминогруппы

Суперпозиция ЛХТА-1117 и идарубицина

Влияние нафтоиндолдионов ЛХТА-1114-1117 на активность топо I (А) и топо II (Б) в реакциях релаксации сверхспирализованной ДНК

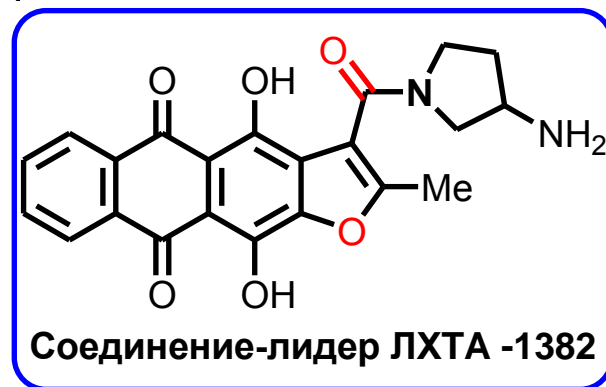
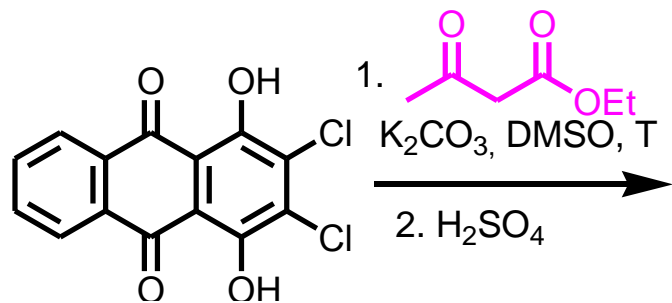
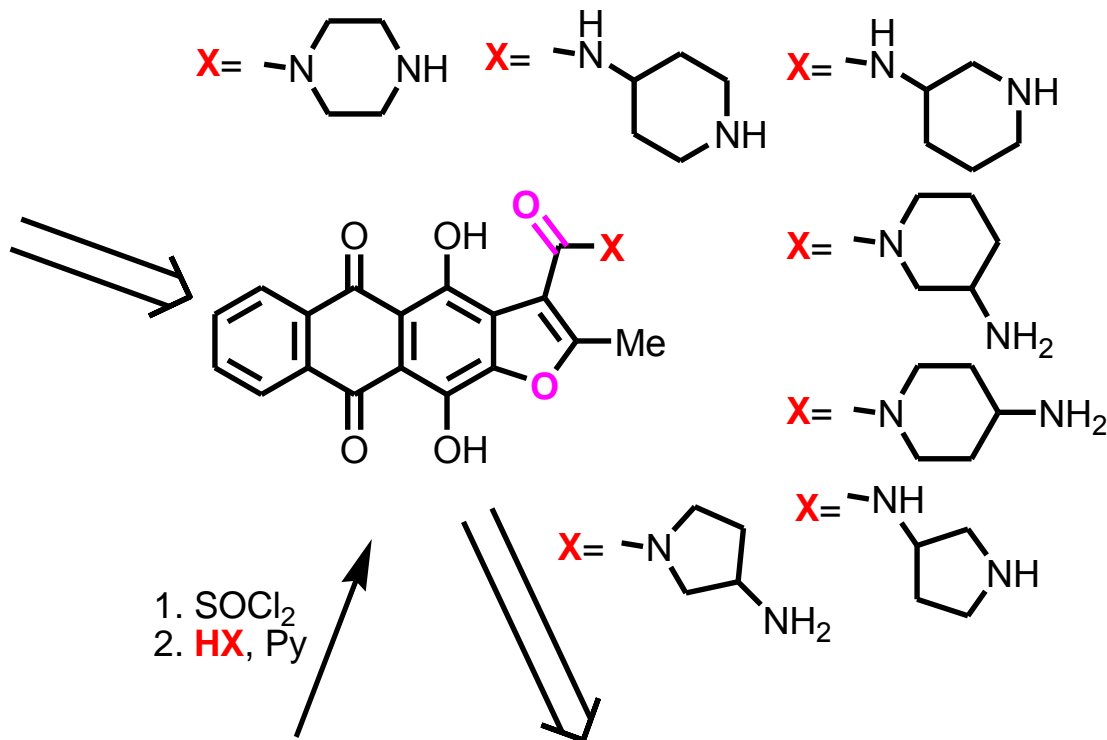
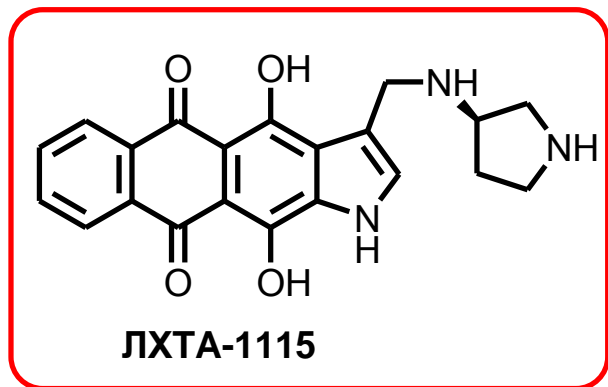
Противоопухолевая активность «Lead-compound» ЛХТА-1115 и его антипода ЛХТА-1114



А – Сравнение противоопухолевой активности стереоизомеров **ЛХТА-1114** и **ЛХТА-1115** (в/б, мыши BDF1, лимфолейкоз P388).

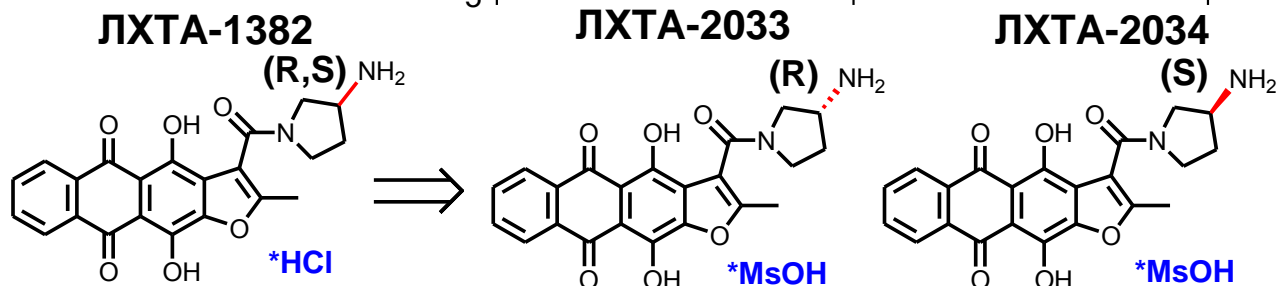
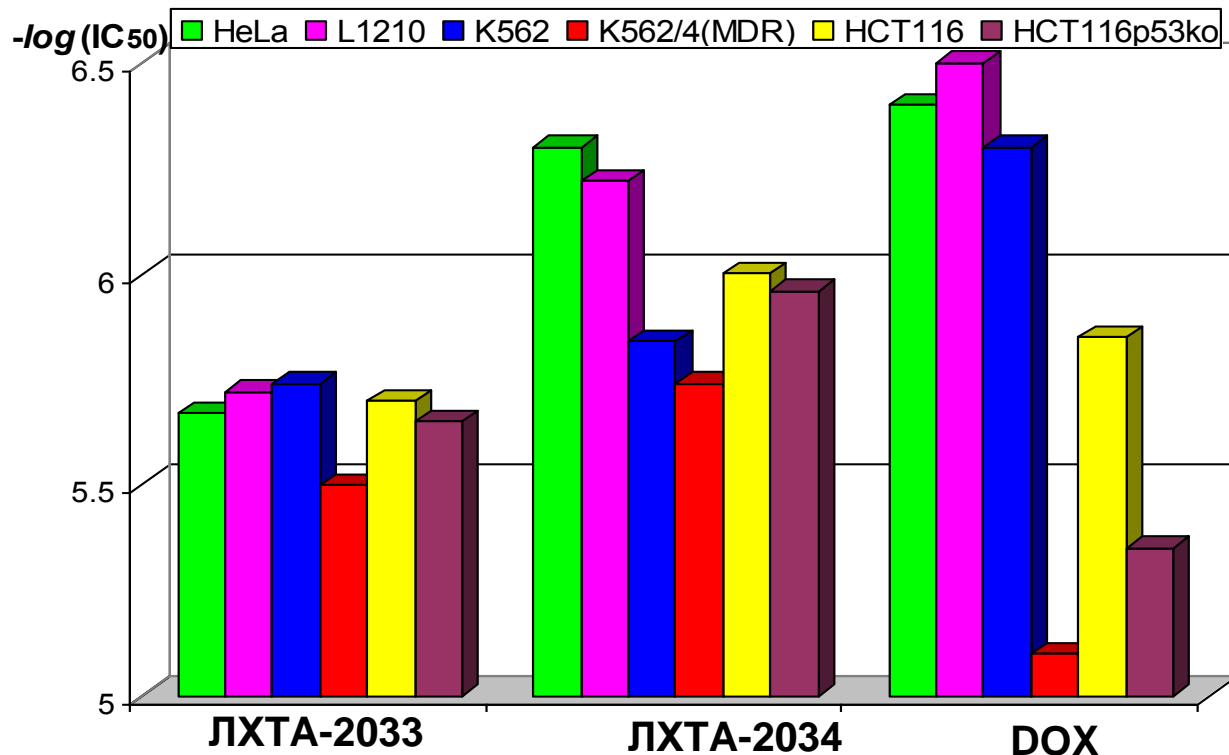
Противоопухолевая активность **ЛХТА-1115** на ксенографтах рака молочной железы T47D при однократном применении на 4 и 6 день после имплантации опухоли бестимусным мышам Balb/c nude: модели «раннего» (**Б**) и «позднего» лечения (**В**).

Биоизостерная модификация «Lead-compound»: открытие противоопухолевых антрафуран-3-карбоксамидов



Оптимизация стереохимии и солевой формы ЛХТА-1382: «New lead-compound» ЛХТА-2034

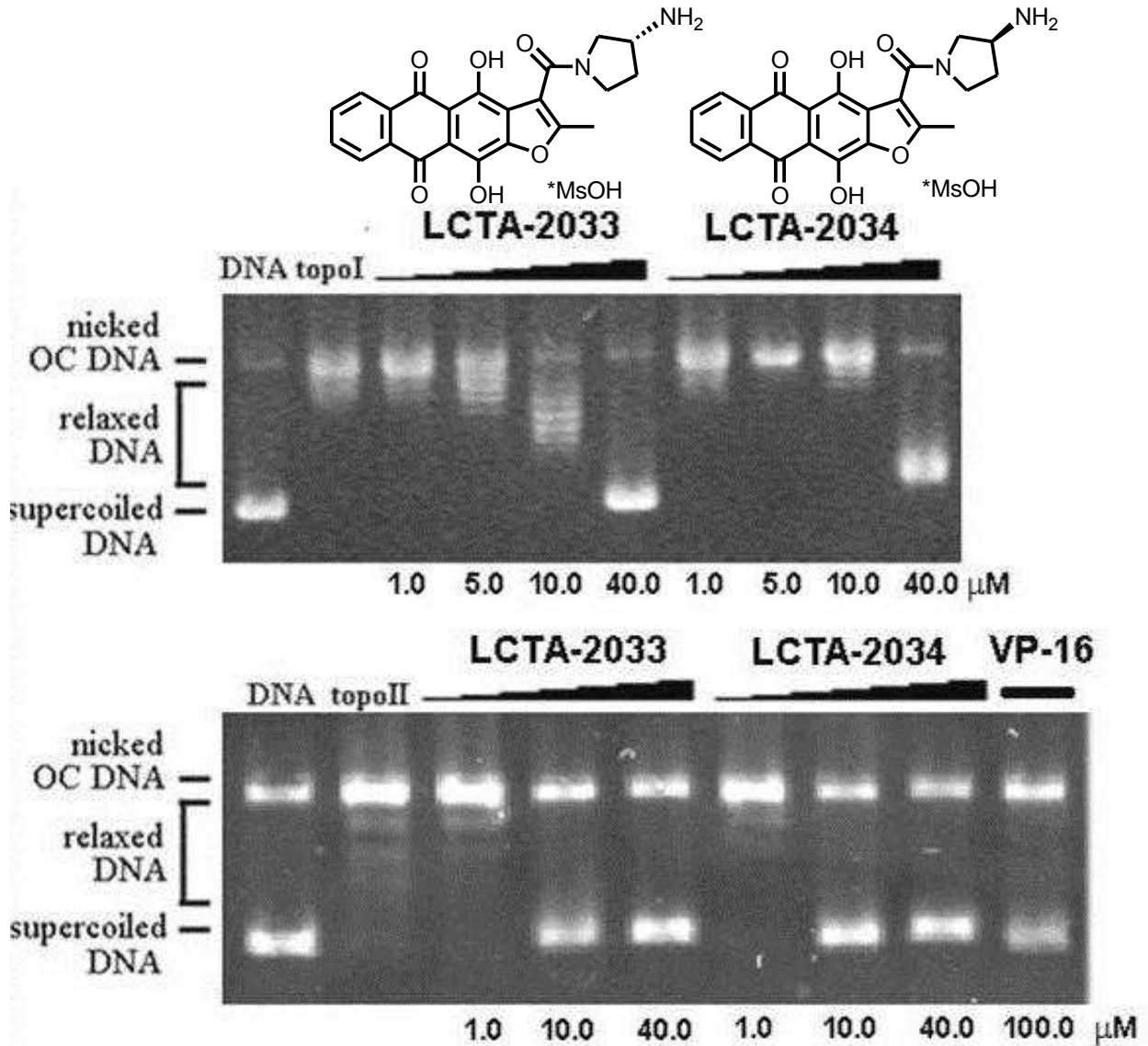
S-изомер активнее R-изомера и превосходит доксорубин в отношении резистентных линий



Антипролиферативная активность ($-\log(\text{IC}_{50})$, мкМ) **LHTA-2033**, **2034** и препарата сравнения доксорубина (**Dox**) для опухолевых клеток HeLa, L1210, K562 и сублиний с МЛУ K562/4 (с экспрессией Pgp), HCT116p53ko (с делецией гена p53).

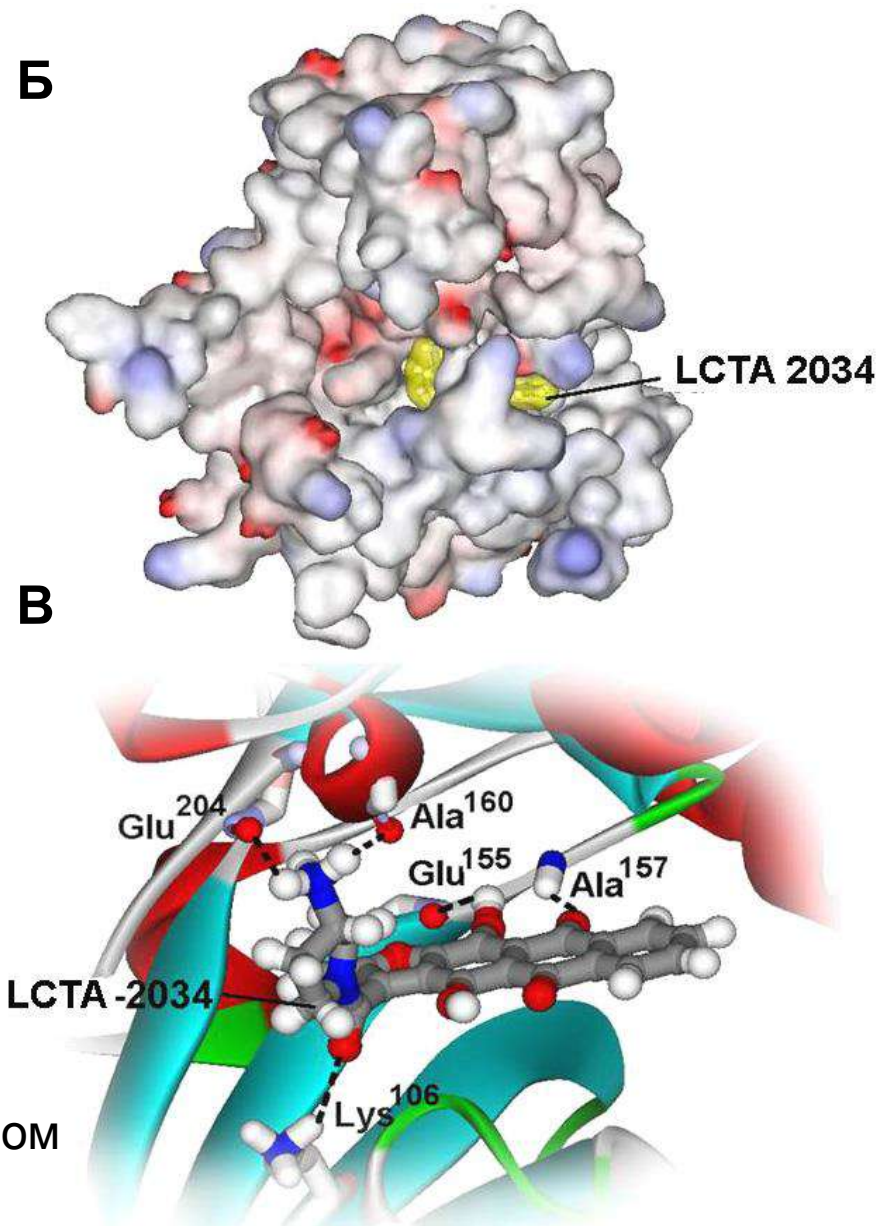
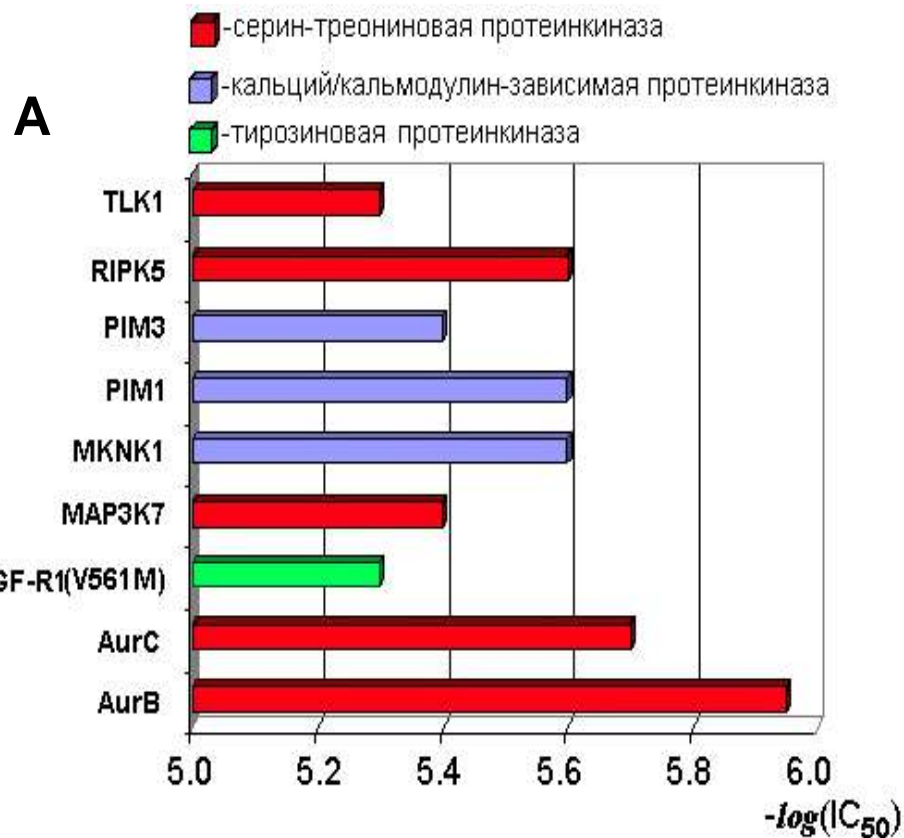
Влияние стереоизомеров ЛХТА-2033 и 2034 на активность топоизомераз I и II в реакции релаксации сверхспирализованной ДНК

Биоизостерная модификация нафтоиндолдионов в антрафурандионы привела к повышению способности соединений ингибировать топо II



Влияние антрафурандиона ЛХТА-2034 на активность протеинкиназ

Биоизостерная модификация скаффолда привела к появлению противокиназной активности



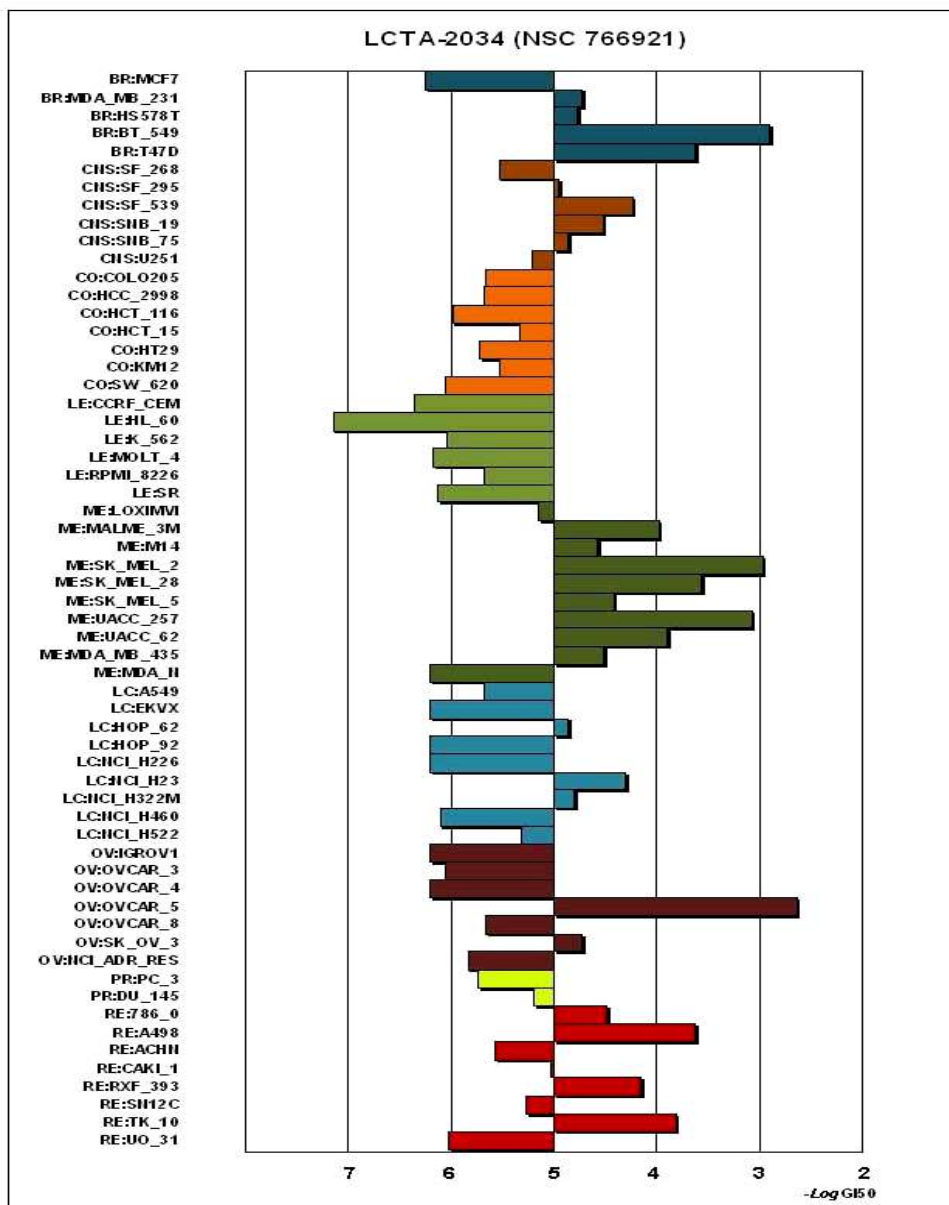
А - спектр киназной активности ЛХТА-2034.

Б - Молекулярный докинг комплекса ЛХТА-2034 с протеинкиназой Аврора В.

В - связывание ЛХТА-2034 с активным центром

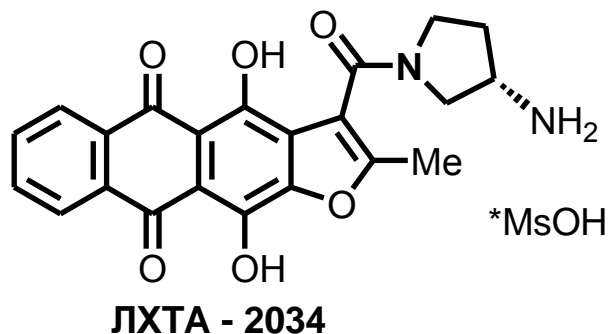
10 Авроры В (Б).

Спектр антипролиферативной ($-\text{LogGI}_{50}$) активности антрафурандиона ЛХТА-2034 на панели из 60 линий опухолевых клеток человека NCI



- BR – рак молочной железы;
- CNS – рак ЦНС;
- CO – рак кишечника;
- LE – лейкемия;
- ME – меланома;
- LC – рак легкого;
- OV – рак матки;
- PR – рак простаты
- RE – рак почки;

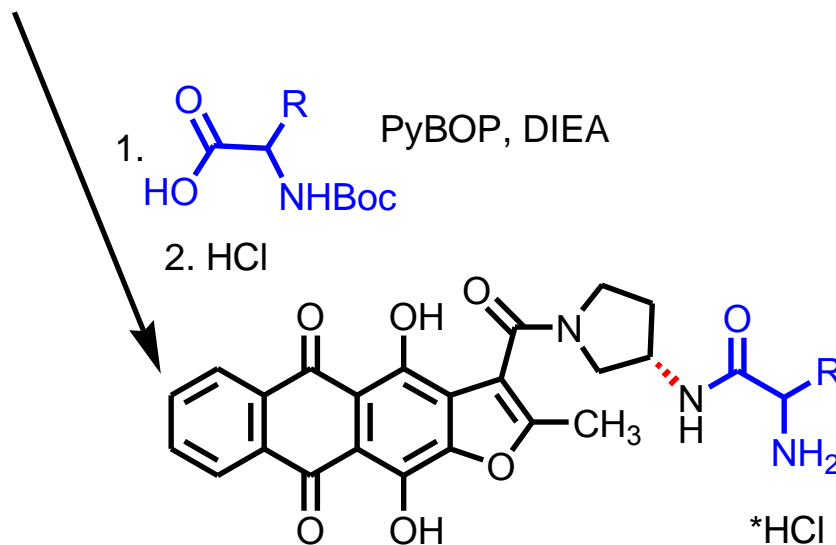
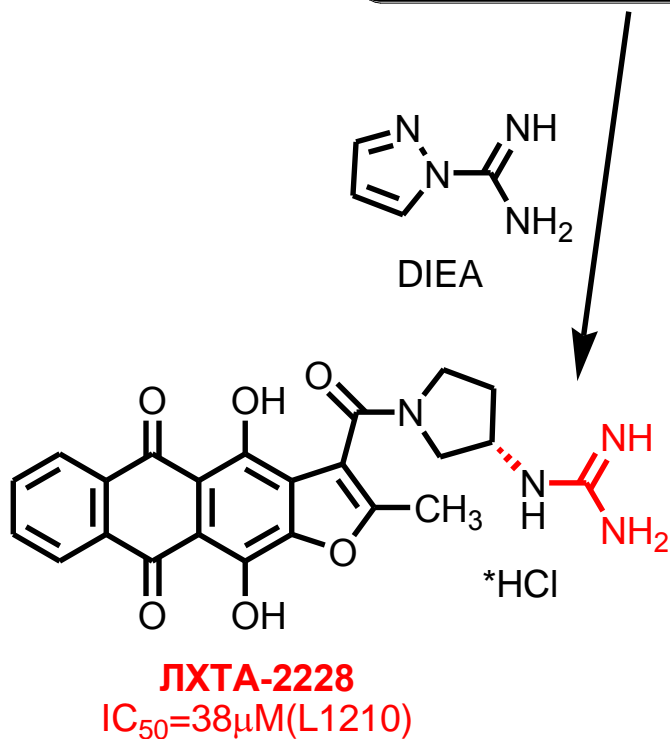
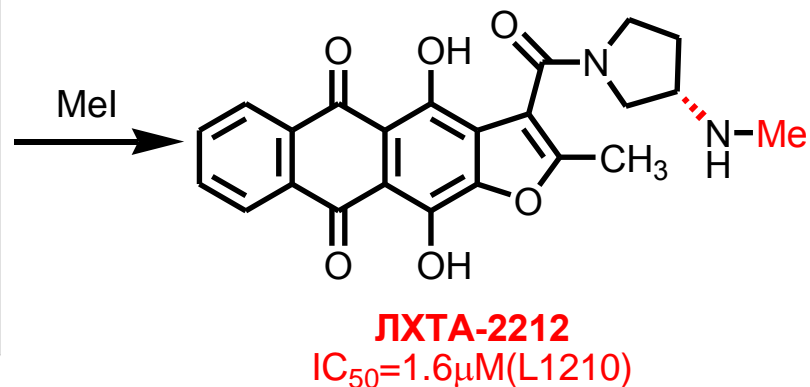
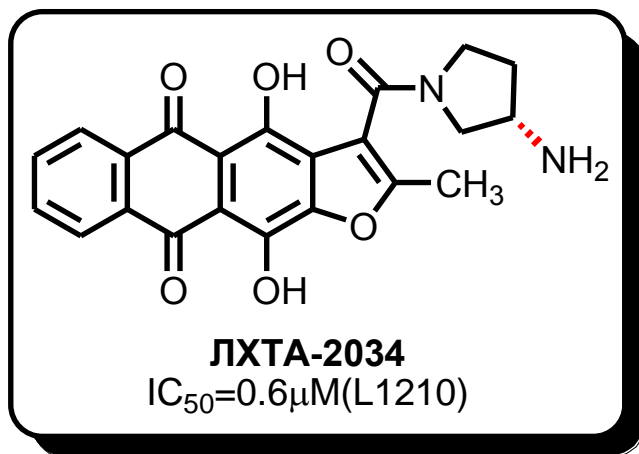
Разработка и доклинические исследования противоопухолевого препарата на основе антрафурандиона ЛХТА-2034



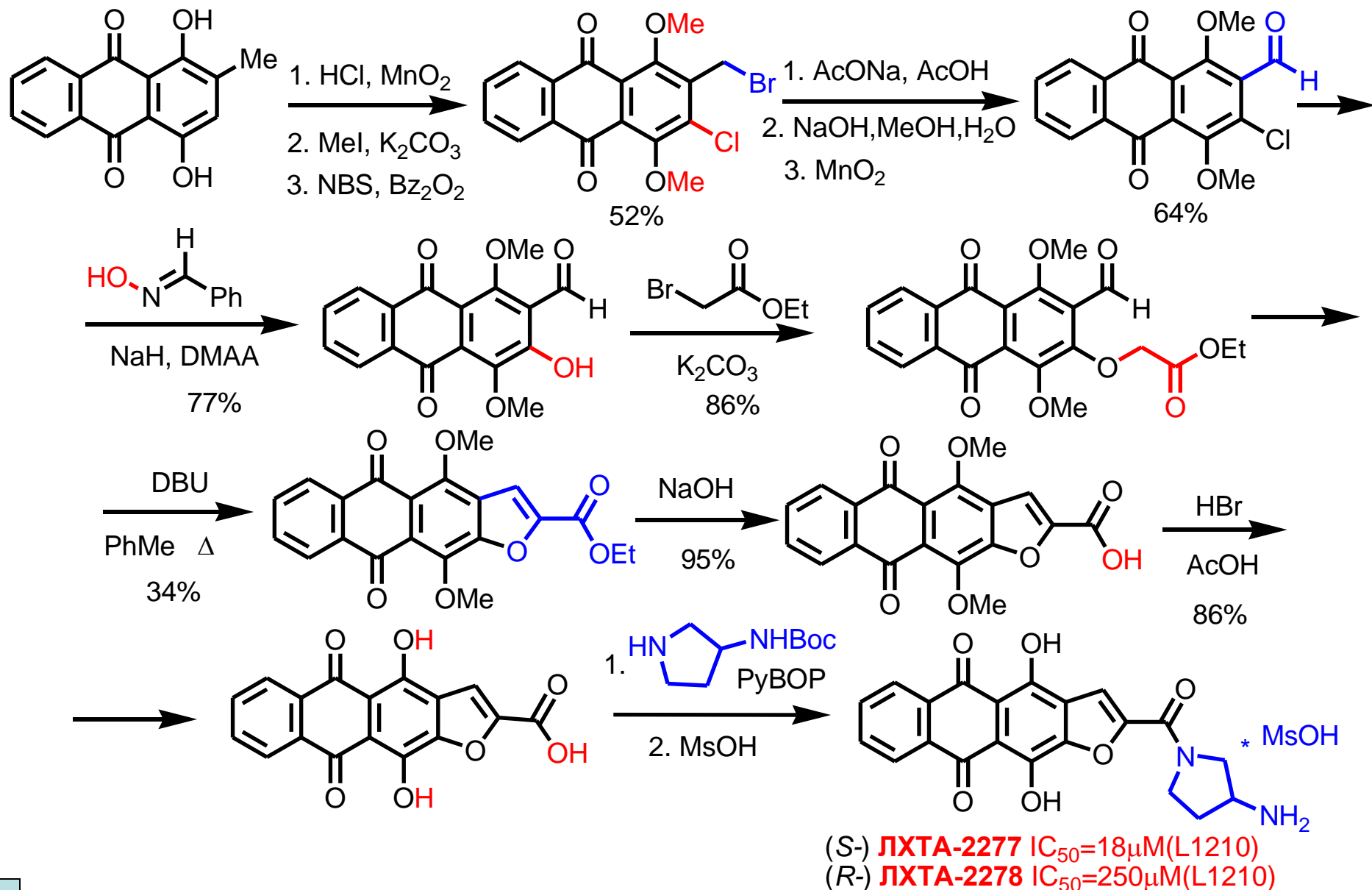
- На основе ЛХТА-2034 разработан противоопухолевый *мультитаргетный* препарат, действующий на несколько мишеней, важных для пролиферации опухолевых клеток (блокирует работу топоизомераз I и II и ряд серин-треониновых протеинкиназ).
- Препарат действует на резистентные опухолевые клетки с экспрессией Pgr и дисфункцией опухолевого супрессора p53.
- Разработан прототип фармацевтической композиции для парентерального применения ЛХТА-2034 и проведены его доклинические исследования.
- Определены токсикологические и фармакокинетические характеристики препарата.
- Показана высокая противоопухолевая активность Антрафурандиона на различных опухолевых моделях (P388, P388/DOX, B16, AK766).

По результатам проведенных доклинических исследований

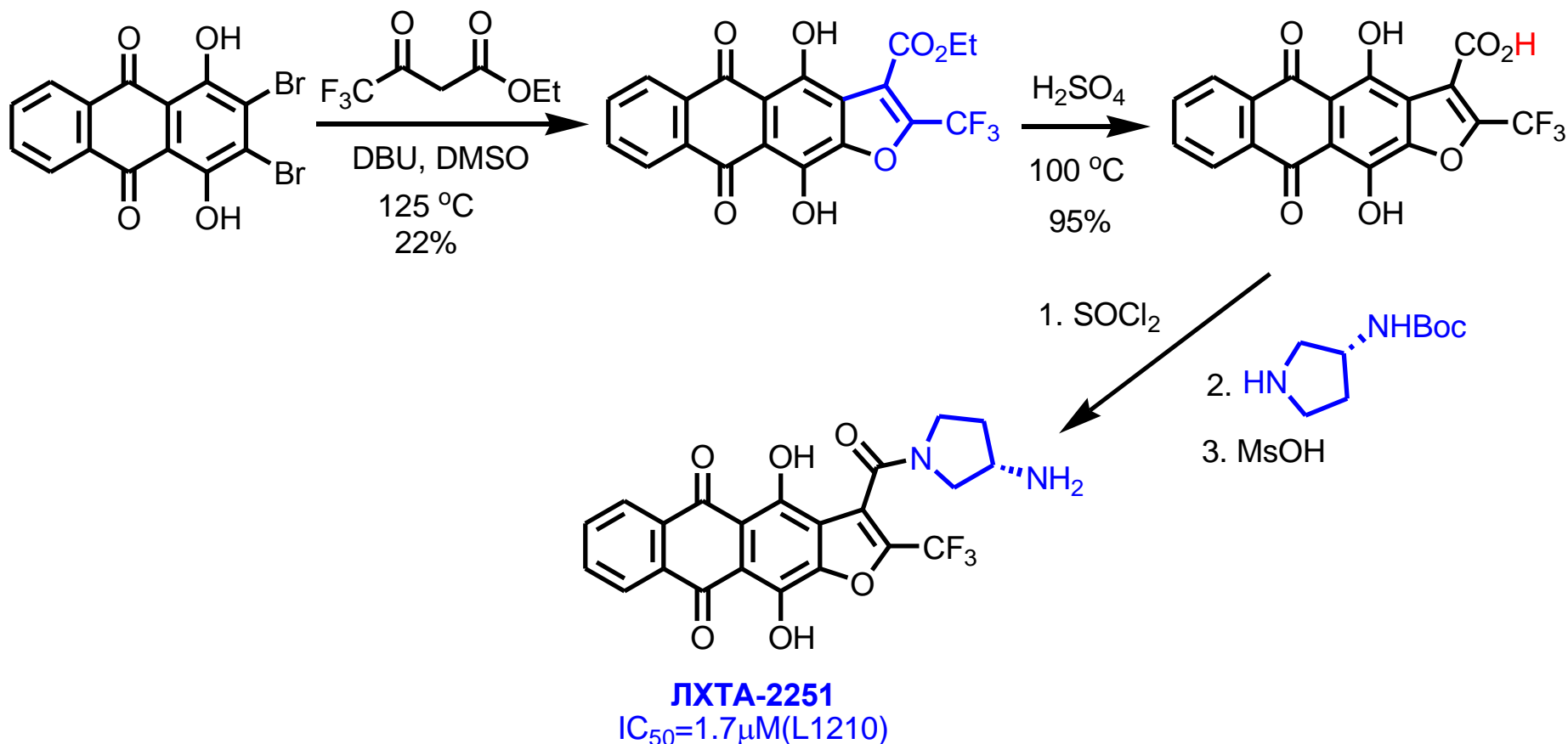
Исследование связи структура-активность в ряду антрафуранкарбоксамидов: синтез производных ЛХТА-2034



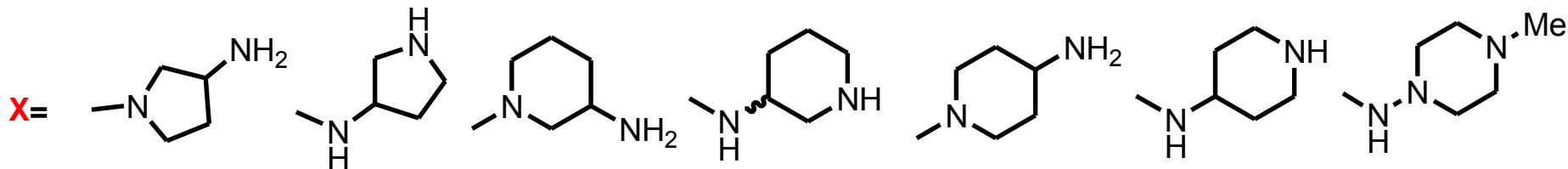
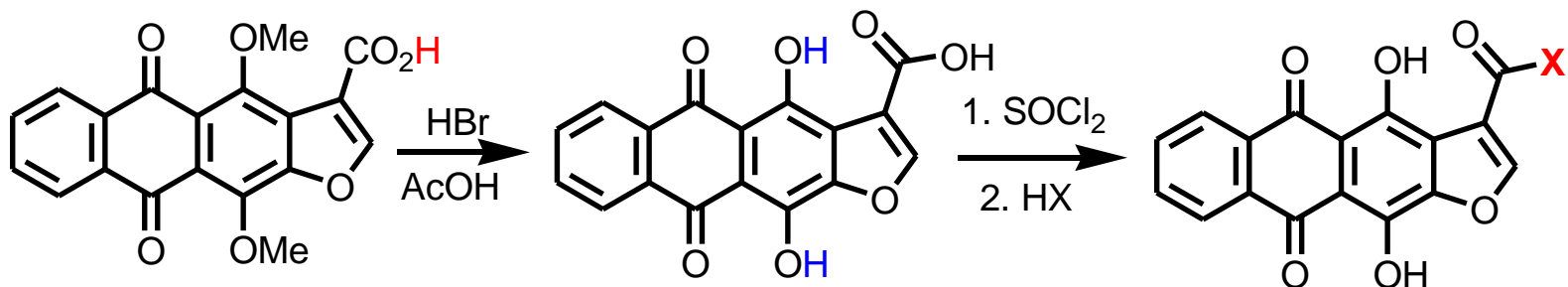
Исследование связи структура-активность в ряду антрафуранкарбоксамидов: синтез антрафуран-2-карбоксамидов



Исследование связи структура-активность в ряду антрафуранкарбоксамидов: синтез 2-трифторметильного аналога



Исследование связи структура-активность в ряду антрафуранкарбоксамидов: синтез 2-деметилованных аналогов



Антипролиферативная активность (IC₅₀, μM) антрафуранкарбоксамидов

Структура	R	ЛХТА#	L1210
	H	ЛХТА-2180	2.5 ± 1.2
	Me	ЛХТА-2033	1.9 ± 1.6
	H	ЛХТА-2181	0.60 ± 0.01
	Me	ЛХТА-2034	0.60 ± 0.08

Авторы выражают глубокую признательность за участие и помощь в исследованиях:

проф. Преображенской М.Н., в.н.с Королеву А.М., в.н.с. Резниковой М.И., с.н.с. Деженковой Л.Г., с.н.с. Лузикову Ю.Н., н.с. Малютиной Н.М., с.н.с. Трещалину И.Д., м.н.с. Тихомирову А.С. (НИИНА им. Гаузе РАМН);

д.м.н. Штилю А.А., проф. Трещалиной Е.М., с.н.с. Лесной Н.А., с.н.с. Романенко В.И., к.б.н. Глазуновой В.А. (РОНЦ им. Блохина РАМН);

prof. Balzarini J. (Rega Institute for Medical Research, Leuven Belgium);

prof. Pommier Y. (National Cancer Institute, Bethesda, USA);

Dr. Kubbutat M.H.G. (ProQinase GmbH, Freiburg, Germany);

Исследование частично выполнено при финансовой поддержке Минпрома РФ в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (ГК № 12411.1008799.13.007)

Спасибо за внимание
