

Л. В. Эктова*, В. А. Еремина, Н. И. Тихонова, И. Л. Плихтяк,
Л. А. Медведева, И. В. Ярцева, Н. И. Моисеева, И. С. Голубева,
И. П. Яворская, А. П. Будько, О. И. Тарасова, Р. Б. Пугачева

СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-ГЛИКОЗИДОВ ИНДОЛО[2,3-*a*]ПИРРОЛО[3,4-*c*]КАРБАЗОЛ-5,7-ДИОНОВ, ЗАМЕЩЕННЫХ ПО МАЛЕИМИДНОМУ АТОМУ АЗОТА

ФГБУ "НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина" Минздрава РФ, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24.

* e-mail: ektova@ronc.ru

Взаимодействием N-гликозидов индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-дионов с гидразингидратом, гидрохлоридом гидроксиламина, формилгидразином получены соответствующие N-6 замещенные гликозиды индолопирролокарбазолов. В качестве углеводных остатков использованы L-арабиноза, D-галактоза, D-ксилоза и D-рибоза. Полученные соединения изучены *in vitro* и *in vivo*. Они показали значительную антипролиферативную активность на клетках НСТ-116 ($IC_{50} 10^{-6} - 10^{-7}$ М) и высокий противоопухолевый эффект на асцитных моделях опухоли Эрлиха и лимфолезкозе Р-388. Увеличение продолжительности жизни животных на первой модели составило от 540–495 % до 172–132 % и от 80–83 % до 120–93 % на второй модели.

Ключевые слова: индоло[2,3-*a*]карбазолы; гликозиды; антипролиферативная и противоопухолевая активность.

Ранее было показано [1], что присутствие таких заместителей как NH_2 , OH , $NHCHO$ при малеимидном атоме азота индолопирролокарбазолов приводит к получению соединений, обладающих широким спектром антипролиферативной активности на клеточных линиях опухолей животных, а также человека.

Усиление цитотоксической активности при введении этих же заместителей было отмечено [2] и на примере клеток солидной опухоли меланомы В-16 и клеток лейкоза Р-388.

Кроме того, было установлено, что присутствие в молекуле индолокарбазола углеводного остатка (глюкозы), присоединенного к одному из атомов азота, также положительно сказывается на цитотоксической активности, усиливая ее в десятки раз [1].

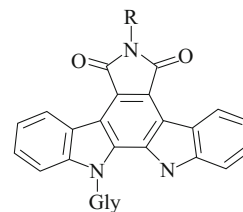
На основании этих данных, были синтезированы N-гликозиды индолокарбазолов с упомянутыми выше заместителями при имидном атоме азота и с различными углеводными остатками: L-арабинозы, D-галактозы, D-ксилозы, D-рибозы. Изучены их цитотоксические и противоопухолевые свойства.

Экспериментальная химическая часть

Гликозиды были получены взаимодействием N-гликозидов индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-диона [3] с гидразингидратом, гидрохлоридом гидроксиламина, формилгидразином соответственно.

Синтезированные гликозиды охарактеризованы данными спектров 1H ЯМР и масс-спектров высокого разрешения. Спектры 1H ЯМР записаны на приборе Bruker WH-360 (Германия) с программным обеспечением, внутренний стандарт — тетраметилсилан, химические сдвиги δ приведены в миллионных долях (м.д.) При описании формы сигналов приведены сле-

дующие сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, м — мультиплет, дд — дублет дублетов, уш.с — уширенный синглет; значение констант спин-спинового взаимодействия J приведены в Гц. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре Finnigan MAT 8430 (Германия) с системой обработки данных SS-300 при ускоряющем напряжении 3 кВ, энергии ионизирующих электронов 70 эВ, температуре источника ионов 250 °С, температуре испарения образца 170–250 °С, с применением системы прямого ввода вещества в область ионизации. Приведены значения m/z . Препаративную ТСХ проводили на пластинках (20 × 20 см) с силикагелем LSL₂₅₄ 5–40 мкм (Chemapol, ЧР) при толщине слоя 1 мм. Аналитическую ТСХ проводили на силуфоле (Chemapol, ЧР).



где R= NH_2 ; OH ; $NHCHO$; Gly — L-арабинопиранозил; D-ксилопиранозил; D-галактопиранозил; D-рибопиранозил.

6-Амино-12-(α -L-арабинопиранозил)индоло[2,3-*a*]пирроло[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (1). К 100 мг (0,16 ммоль) 13-формил-12-(2,3,4-три-О-ацетил- α -L-арабинопиранозил)индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-диона добавляют 0,53 мл (11,2 ммоль) гидразин гидрата и 1,6 мл этанола. Смесь кипятят, охлаждают и выдерживают 18 ч при температуре 20–22 °С, затем упаривают досуха. К остатку добавляют воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 77,1 мг соединения **1** с выхо-

дом 84,3 %. ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12,11 (с, 1H, NH инд.), 9,13 (д, 1H, Ar, J 8,0 Гц), 9,12 (д, 1H, Ar, J 8,0 Гц), 8,04 (д, 1H, Ar, J 8,0 Гц), 7,76 (д, 1H, Ar, J 8,0 Гц), 7,68 (т, 1H, Ar), 7,58 (т, 1H, Ar), 7,43 (т, 2H, Ar), 4,97 (уш.с, 2H, NH₂), 5,63 (д, 1H, H1', J_{1,2'} 8,4 Гц), 4,15 (уш.с, 1H, H2'), 3,55 (м, 1H, H3', 3,86 (уш.с, 1H, H4'), 4,10 (уш.д, 1H, H5'), 3,98 (уш.д, 1H, H5''), 5,07 (уш.с, 1H, OH), 4,79 (уш.с, 1H, OH), 4,36 (уш.с, 1H, OH). Масс-спектр, m/z : 472 [M]⁺.

6-Амино-12-(β -D-галактопиранозил)индоло[2,3-*a*]-пирроло[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (2). Получают из 13-формил-12-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-галактопиранозил)индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-диона аналогично соединению **1** с выходом 78 %. ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12,12 (с, 1H, NH инд.), 9,23 (д, 1H, Ar, J 8,2 Гц), 9,12 (д, 1H, Ar, J 8,2 Гц), 7,94 (д, 1H, Ar, J 8,2 Гц), 7,70 (д, 1H, Ar, J 8,2 Гц), 7,61 (т, 1H, Ar), 7,40 – 7,36 (м, 2H, Ar), 6,16 (д, 1H, H1', J_{1,2'} 8,3 Гц), 5,20 (с, 2H, NH₂), 4,24 (м, 1H, H2'), 4,18 – 4,13 (м, 1H, H3'), 3,86 – 3,66 (м, 3H, H4', H5', H5''), 4,93 (с, 1H, OH), 4,85 (с, 1H, OH), 4,79 (с, 1H, OH), 4,35 (с, 1H, OH). Масс-спектр, m/z : 502 [M]⁺.

6-Амино-12-(β -D-ксилопиранозил)индоло[2,3-*a*]-пирроло[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (3). Получают из 13-формил-12-(2,3,4-три-О-ацетил- β -D-ксилопиранозил)индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-диона аналогично соединению **1** с выходом 81,6 %. ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10,59 (с, 1H, NH инд.), 9,13 (д, 1H, Ar), 9,10 (д, 1H, Ar), 7,87 (д, 1H, Ar), 7,71 (д, 1H, Ar), 7,68 (т, 1H, Ar), 7,58 (т, 1H, Ar), 7,50 – 7,30 (м, 2H, Ar), 6,17 (д, 1H, H1', J_{1,2'} 8,6 Гц), 5,07 (с, 2H, NH₂), 3,80 – 3,40 (м, 4H протоны углеводного цикла). Масс-спектр, m/z : 472 [M]⁺.

6-Амино-12-(β -D-рибопиранозил)индоло[2,3-*a*]-пирроло[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (4). Получают из 13-формил-12-(2,3,4-три-О-ацетил- β -D-рибопиранозил)индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-диона аналогично соединению **1**. Выход 80 %. ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 10,57 (с, 1H, NH инд.), 9,20 (д, 1H, Ar), 9,10 (д, 1H, Ar), 7,97 (уш.д, 1H, Ar), 7,77 (уш.д, 1H, Ar), 7,65 – 7,55 (м, 2H, Ar), 7,45 – 7,30 (м, 2H, Ar), 6,37 (уш.д, 1H, H1', J_{1,2'} 8,4 Гц), 5,23 (уш.с, 2H, NH₂), 4,72 – 3,86 (м, 4H протоны углеводного цикла). Масс-спектр, m/z : 472 [M]⁺.

6-Гидрокси-12-(α -L-арабинопиранозил)индоло[2,3-*a*]пирроло[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (5). К 100 мг (0,16 ммоль) 13-формил-12-(2,3,4-три-О-ацетил- α -L-арабинопиранозил)индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-диона добавляют 2 мл диметилформамида, 970 мг (13,9 ммоль) хлоргидрата гидроксилamina и 1,9 мл (13,9 ммоль) триэтиламина. Смесь перемешивают при 70 °С 2 ч и оставляют на 18 ч при температуре 18 – 20 °С. Растворитель упаривают досуха. К остатку добавляют воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 56 мг соединения **5** с выходом 67,2 %. ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12,10 (с, 1H, NH инд.), 10,61 (с, 1H, NOH), 9,09 (д, 1H, Ar, J 7,8 Гц), 9,08 (д, 1H, Ar, J 7,8 Гц), 7,93 (д, 1H, Ar, J 7,8 Гц), 7,76 (д, 1H, Ar, J

7,8 Гц), 7,68 (т, 1H, Ar), 7,58 (т, 1H, Ar), 7,44 (т, 2H, Ar), 5,63 (д, 1H, H1', J_{1,2'} 8,4 Гц), 4,15 (уш.с, 1H, H2'), 3,53 (м, 1H, H3'), 3,86 (уш.с, 1H, H4'), 4,12 (уш.д, 1H, H5'), 3,98 (уш.д, 1H, H5''), 5,06 (уш.с, 1H, OH), 4,78 (уш.с, 1H, OH), 4,37 (уш.с, 1H, OH). Масс-спектр, m/z : 473 [M]⁺.

6-Гидрокси-12-(β -D-галактопиранозил)индоло[2,3-*a*]-пирроло[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (6). Получают из 13-формил-12-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-галактопиранозил)индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-диона аналогично соединению **5** с выходом 70 %. ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12,18 (с, 1H NH инд.), 10,42 (уш.с, 1H, NOH), 9,09 (д, 2H, Ar, J 8,0 Гц), 8,08 (д, 1H, Ar, J 8,0 Гц), 7,77 (д, 1H, Ar), 7,68 (д, 1H, Ar), 7,58 (т, 1H, Ar), 7,44 (т, 2H, Ar), 5,70 (д, 1H, H1', J_{1,2'} 8,3 Гц), 4,19 (уш.с, 1H, H2'), 3,65 – 3,95 (м, 4H, H3', H4', H5', H5''), 4,93 (уш.с, 1H, OH), 4,85 (уш.с, 1H, OH), 4,79 (уш.с, 1H, OH), 4,35 (уш.с, 1H, OH). Масс-спектр, m/z : 503.

6-Гидрокси-12-(β -D-ксилопиранозил)индоло[2,3-*a*]-пирроло[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (7). Получают из 13-формил-12-(2,3,4-три-О-ацетил- β -D-ксилопиранозил)индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-диона аналогично соединению **5** с выходом 72 %. ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11,70 (с, 1H, NH инд.), 10,57 (уш.с, 1H, NOH), 9,09 (д, 1H, Ar, J 8,0 Гц), 9,08 (д, 1H, Ar, J 8,0), 7,87 (д, 1H, Ar, J 7,8 Гц), 7,76 (д, 1H, Ar, J 7,8 Гц), 7,67 (т, 1H, Ar), 7,58 (т, 1H, Ar), 7,44 (т, 1H, Ar), 7,43 (т, 1H, Ar), 5,63 (д, 1H, H1', J_{1,2'} 8,9 Гц), 3,78 (дд, 1H, H2'), 3,59 (дд, 1H, H3'), 4,14 (м, 1H, H4'), 3,10 – 3,40 (м, 2H, H5', H5''). Масс-спектр, m/z : 473 [M]⁺.

6-Гидрокси-12-(β -D-рибопиранозил)индоло[2,3-*a*]-пирроло[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (8). Получают из 13-формил-12-(2,3,4-три-О-ацетил- β -D-рибопиранозил)индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-диона аналогично соединению **5**. Выход 60 %. ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 11,58 (с, 1H, NH инд.), 10,61 (с, 1H, NOH), 9,13 (дб 1H, Ar, J 7,8 Гц), 9,10 (д, 1H, Ar, J 7,8 Гц), 7,92 (д, 1H, Ar, J 7,8 Гц), 7,78 (д, 1H, Ar, J 7,8 Гц), 7,67 (т, 1H, Ar), 7,55 (т, 1H, Ar), 7,43 (т, 1H, Ar), 7,41 (т, 1H, Ar), 5,98 (д, 1H, H1', J_{1,2'} 8,27 Гц), 4,26 (дд, H1, H2'), 4,05 – 3,85 (м, 4H, H3', H4', H5', H5''), 4,94 (уш.с, 1H, OH), 4,93 (уш.с, 1H, OH), 4,85 (уш.с, 1H, OH). Масс-спектр, m/z : 473 [M]⁺.

6-Формамидо-12-(α -L-арабинопиранозил)индоло[2,3-*a*]пирроло[3,4-*c*]карбазол-5,7-дион (9). К 81 мг (0,176 ммоль) 12-(α -L-арабинопиранозил)индоло[2,3-*a*]фурано[3,4-*c*]карбазол-5,7-диона в 8,8 мл диметилформамида добавляют 104,6 мг (1,74 мМ) формилгидразида [6]. Смесь перемешивают при температуре 140 °С 1 ч. После охлаждения смесь упаривают. К остатку добавляют воду. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 69,4 %. ПМР-спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 12,87 (с, 1H NH инд.), 10,79 (с, 1H, NHCHO), 9,07 (д, 1H, Ar, J 8,0 Гц), 9,06 (д, 1H, Ar, J 8,0 Гц), 8,44 (с, 1H, CHO), 8,12 (д, 1H, Ar), 7,78 (д, 1H, Ar), 7,70 (т, 1H, Ar), 7,59 (т, 1H, Ar), 7,45 (т, 2H, Ar), 5,66 (д, 1H, H1', J_{1,2'} 8,5 Гц),

4,20 – 3,80 (м, 5Н, Н2', Н3', Н4', Н5', Н5''), 5,05 (с, 1Н, ОН), 4,77 (уш.с, 1Н, ОН), 4,35 (уш.с, 1Н, ОН). Масс-спектр, m/z : 500 [M]⁺.

6-Формаидо-12-(β-D-галактопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион (10). Получают из 12-(β-D-галактопиранозил) индоло[2,3-а]фурано[3,4-с]карбазол-5,7-диона аналогично соединению **9** с выходом 82,3 %. ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 12,20 (с, 1Н, NH инд.), 9,20 (д, 1Н, Ar), 9,19 (д, 1Н, Ar), 7,94 (д, 1Н, Ar), 7,70 (д, 1Н, Ar), 7,61 (т, 1Н, Ar), 7,40 – 7,36 (м, 2Н, Ar), 6,19 (д, 1Н, Н1', J_{1,2'} 9,5 Гц), 4,97 (уш.с, 2Н, NH₂), 5,20 (с, 2Н, NH₂), 4,24 (м, 2Н, Н2', Н3') 4,13 (уш.с, 1Н, Н4'), 4,10 (уш.д, 1Н, Н5'), 3,98 (уш.д, 1Н, Н5''). Масс-спектр, m/z : 530 [M]⁺.

6-Формаидо-12-(β-D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион (11). Получают из 12-(β-D-ксилопиранозил)индоло[2,3-а]фурано[3,4-с]карбазол-5,7-диона аналогично соединению **9** с выходом 80,5 %. ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 10,80 (с, 1Н, NHCHO), 9,06 (д, 1Н, Ar, J 8,0 Гц), 9,05 (д, 1Н, Ar, J 8,0 Гц), 8,42 (с, 1Н, CHO), 7,90 (д, 1Н, Ar, J 8,0 Гц), 7,80 (д, 1Н, Ar, J 8,0 Гц), 7,70 (т, 1Н, Ar), 7,62 (т, 1Н, Ar), 7,45 (т, 2Н, Ar), 5,65 (д, 1Н, Н1', J_{1,2'} 8,7 Гц), 4,30 – 4,04 (м, 3Н, Н2', Н3', Н4'), 3,78 – 3,62 (м, 2Н, Н5', Н5''), 5,22 (уш.с, 1Н, ОН), 5,03 (уш.с, 1Н, ОН), 4,48 (уш.с, 1Н, ОН). Масс-спектр, m/z : 500 [M]⁺.

6-Формаидо-12-(β-D-рибопиранозил)индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазол-5,7-дион (12). Получают из 12-(β-D-рибопиранозил)индоло[2,3-а]фурано[3,4-с]карбазол-5,7-диона аналогично соединению **9** с выходом 73,5 %. ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 10,8 (с, 1Н, NHCHO), 9,08 (д, 1Н, Ar, J 8,7 Гц), 9,07 (д, 1Н, Ar, J 8,7 Гц), 8,46 (с, 1Н, CHO), 7,97 (д, 1Н, Ar, J 8,2 Гц), 7,85 (д, 1Н, Ar, J 8,2 Гц), 7,71 (т, 1Н, Ar), 7,60 (т, 1Н, Ar), 7,47 (т, 1Н, Ar), 7,46 (т, 1Н, Ar), 6,02 (д, 1Н, Н1', J_{1,2'} 9,0 Гц), 4,08 – 3,86 (м, 5Н, Н2', Н3', Н4', Н5', Н5''), 5,05 (уш.с, 1Н, ОН), 4,96 (уш.с, 1Н, ОН), 4,34 (уш.с, ОН). Масс-спектр, m/z : 500 [M]⁺.

Экспериментальная биологическая часть

Антипролиферативные свойства синтезированных соединений были изучены на клеточной линии НСТ-116 рака толстой кишки.

Принцип метода изучения цитотоксической активности аналогичен принципу, используемому в NCI [4].

Некоторые из синтезированных соединений были изучены *in vivo*. Изучение противоопухолевой актив-

ности проводили на мышах в соответствии с методикой, принятой в ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина” Минздрава РФ [5]. Статистический анализ данных проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Различия между сравниваемыми группами считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В таблице представлены данные по IC₅₀ (цитотоксическому индексу — концентрации препарата в микромолях, подавляющей рост опухолевых клеток на 50 %), из которых видно, что наименьшей цитотоксичностью обладают гликозиды для всех углеводных остатков, в которых в качестве заместителей присутствует ОН-группа; наибольшая токсичность отмечена у гликозидов с заместителями NHCHO, соединения с NH₂-группой демонстрируют промежуточное значение IC₅₀.

Наибольшей токсичностью при одинаковых заместителях обладают L-арабинозиды, наименьшей — D-галактозиды.

При изучении *in vivo* наибольшая противоопухолевая активность была выявлена на асцитных моделях опухоли Эрлиха и лимфолейкозе Р-388. Так для гликозидов (арабинозида, галактозида и ксилозида) с заместителями NH₂-группы увеличение продолжительности жизни животных на опухоли Эрлиха составило 540, 485 и 132 % соответственно, а на лимфолейкозе Р-388-80, 95, 83 % соответственно. Из солидных моделей наиболее чувствительной к воздействию этих соединений оказалась опухоль РШМ-5 (рак шейки матки). Так для арабинозида, ксилозида и галактозида торможение роста опухолей более 50 % держалось до 22, 14 и 8 дней. На остальных солидных моделях Са-755 (аденокарциноме молочной железы) и меланоме В-16 эффект торможения роста опухоли был незначителен и держался в течение 4 – 8 дней. Для гликозидов с заместителями NHCHO на опухоли Эрлиха увеличение продолжительности жизни животных составило для арабинозида 497 %, галактозида — 281 %, ксилозида — 176 %; на Р 388 – 129, 62 и 93 % соответственно. На упомянутых выше солидных моделях торможение роста опухолей составляло 52 – 46 % и держалось до 4 – 8 дней.

Цитотоксические свойства синтезированных соединений на клеточной линии НСТ-116

Заместитель	Углеводные остатки			
	L-Ara	D-Gal	D-Xyl	D-Rib
IC ₅₀ , мкМ (номер соединения)				
NH ₂	0,80 ± 0,04 (1)	1,29 ± 0,06 (2)	1,40 ± 0,07 (3)	0,31 ± 0,02 (4)
ОН	1,60 ± 0,08 (5)	8,40 ± 0,42 (6)	15,80 ± 0,79 (7)	1,34 ± 0,07 (8)
NHCHO	0,25 ± 0,1 (9)	0,25 ± 0,01 (10)	0,85 ± 0,04 (11)	0,30 ± 0,02 (12)

ЛИТЕРАТУРА

1. E. R. Pereira, L. Belin, M. Sancelme, *J. Med. Chem.*, **39**, 4471 – 4477 (1996).
2. S. Akinaga, T. Ashizawa, K. Gomi, et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **29**, 266 – 272 (1992).
3. С. Я. Мельник и др., Патент РФ 2427585 (2011), *Бюл. изобрет.*, № 33 (2011).
4. M. R. Boyd, *Princip. Pract. Oncol.*, **2**, 23 – 40 (1989).
5. Е. М. Трещалина, О. С. Жукова, Г. К. Герасимова и др., в кн. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Ч. 1, А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильев и др. (ред.), Гриф и К, Москва (2012), сс. 39, 642 – 657.
6. А. Д. Кирилин и др., Патент РФ 2637122, *Бюл. изобрет.*, № 34 (2016).

Поступила 28.01.20

SYNTHESIS AND CYTOTOXICITY OF N-GLYCOSIDES OF INDOLO[2,3-*a*]PYRROLO[3,4-*c*]CARBAZOLO-5,7-DIONES SUBSTITUTED AT THE MALEIMIDE NITROGEN ATOM

L. V. Ektova*, V. A. Eremina, N. I. Tikhonova, I. L. Plikhtyak, L. A. Medvedeva, I. V. Yartseva, N. I. Moiseeva, I. S. Golubeva, I. P. Yavorskaya, A. P. Bud'ko, O. I. Tarasova, and R. B. Pugacheva

N. N. Blokhin Russian Oncological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 115478 Russia

* e-mail: ektova@ronc.ru

Using the interaction of N-glycosides of indolo[2,3-*a*]furano[3,4-*c*]carbazole-5,7-diones with hydrazine hydrate, hydroxylamine hydrochloride, and formylhydrazine, the corresponding N-6 substituted indolocarbazole glycosides were synthesized in which L-arabinose, D-galactose, D-xylose and D-ribose were used as carbohydrate residues. The obtained compounds were studied *in vitro* and tested *in vivo* for their properties, showing significant antiproliferative activity against HCT-116 cells ($IC_{50} = 10^{-6} - 10^{-7}$ M) and high antitumor effect on Ehrlich ascites tumor model and P-388 lympholeukosis. Increase in the test animal lifetime ranged from 540 – 495 to 172 – 132% for the first model and from 80 – 83 to 120 – 93% for the second model.

Keywords: indolo[2,3-*a*]carbazoles; glycosides; antiproliferative activity, antitumor activity.