

© Коллектив авторов, 2009

М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Ф. Г. Арсенян, Г. М. Степанян

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА И ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ (ОБЗОР)

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна НАН Республики Армения, Ереван, Армения

Обзор посвящен бис(2-хлорэтил)аминопроизводным имидазола. В основном представлены активные соединения, некоторые из которых прошли предклинические испытания. Приведенные структуры интересны как для поиска новых противоопухолевых средств так и для синтеза соединений с другими биологическими свойствами.

Ключевые слова: имидазол, 4(5)-аминоимидазол-5(4)-карбоксамид, 4-нитро-5-тиоимидазол, бензимидазол, имидазолилпептиды, бис(2-хлорэтил)аминопроизводные, противоопухолевая активность.

Лекарственное лечение опухолевых заболеваний — одно из важнейших достижений XX века в области медицины. С середины 40-х гг. прошлого века, благодаря алкилирующим веществам, химиотерапия злокачественных новообразований оформилась как самостоятельное направление в онкологии.

В настоящее время доказана возможность излечения больных с лимфомой Бэркита, болезнью Ходжкина, хорионэпителиомой, герминогенными заболеваниями яичника, саркомой Юинга, саркомой Капоши, остеосаркомой, раком молочной и предстательной желез, некоторыми острыми формами лейкозов и лимфосарком. Однако и в этих случаях, при запущенных формах болезни, любые методы лечения малоэффективны.

Возможность лечения опухолевых заболеваний производными бис(2-хлорэтил)аминами была обнаружена совершенно случайно. Судовой врач транспортного корабля “Джон Харвей”, перевозившего сернистый иприт (1943 г.), обнаружил токсическое воздействие этого соединения на кровь моряков. Эти и другие наблюдения послужили началом изучения влияния иприта и его производных на экспериментальные и человеческие опухоли. Сам иприт вследствие своей высокой токсичности не нашел применения в медицинской практике. В 1946 г. Джилменом и Филипсом в качестве лечебного средства был предложен метильный аналог иприта — эмбихин, который и явился одним из первых противоопухолевых препаратов. В последующие 20 – 30 лет поиск химиков-синтетиков в этом направлении привел к ароматическим производным бис(2-хлорэтил)аминами — новэмбихину, хлорамбуцилу, пафенцилу, к производным аминокислот — сарколизину, асалину, лофеналу; полиспиртов — дегранолу, фосфорилированных аминов — циклофосфану, азотистых гетероциклов — допану, фтордопану.

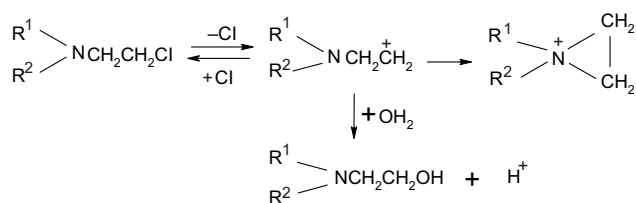
Отличительной чертой этих препаратов является достаточно эффективное воздействие на злокачествен-

но протекающие системные заболевания крови и кровяных органов.

Наличие производных имидазола и их участие в метаболизме у человека привлекает внимание исследователей. Например, ключевым соединением в биосинтезе природных пуриновых компонентов РНК и ДНК является риботид 4(5)-аминоимидазол-5(4)-карбоксамид [1, 2]. Участие 4,5-аминоимидазолкарбоксамидов в процессах метаболизма можно использовать для синтеза его антиметаболитов, которые при биотрансформациях могут тормозить биосинтез и тем самым подавлять рост опухоли.

Биологическая активность бис(2-хлорэтил)аминов обусловлена их взаимодействием с карбоксильными, сульфгидрильными и аминогруппами белков. С нуклеиновыми кислотами реакция может протекать как по гидроксильным группам фосфорной кислоты, так и по атому азота положения 7 гуанинового остатка ДНК [3].

Характерной особенностью 2-хлорэтиламинов в водных растворах является ионизация с внутримолекулярной циклизацией [4, 5].

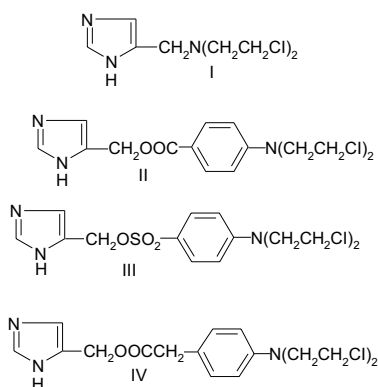


Скорость образования этилениммониевых катионов, ответственных за противоопухолевую активность, зависит от основности атома азота 2-хлорэтиламиногруппы: чем больше основность, тем больше скорость образования этилениммониевых катионов [5]. Отсюда следует, что все факторы, повышающие основность азота 2-хлорэтиламиногруппы, способствуют повышению противоопухолевой активности соединения.

Для активных бис(2-хлорэтил)аминопроизводных действует правило бифункциональности: молекула соединения должна содержать 2 электрофильных центра. Соединения, содержащие 1 электрофильный центр, за некоторым исключением, оказывают очень слабое противоопухолевое действие или вовсе не активны.

С середины 60-х гг. прошлого века ядро имидазола начали применять в качестве “транспортера” алкилирующей группы. При этом использовали как незамещенный имидазол, так и его синтетические и природные биологически активные производные.

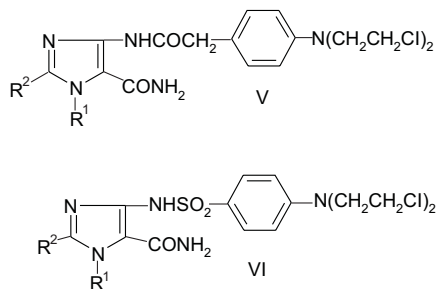
На базе 4(5)-гидроксиимидазола были синтезированы бис(2-хлорэтил)аминопроизводное (I) и сложные эфиры с *n*-бис(2-хлорэтил)-аминобензойной и *n*-*N,N*-бис(2-хлорэтил)сульфаниловой кислотами (соединения II, III).



В биологических опытах I – III не обладают заметной противоопухолевой активностью [6 – 8].

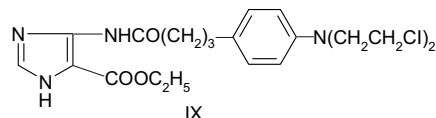
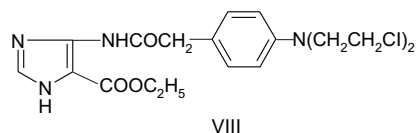
4(5)-Гидроксиимидазол ацилирован также хлорангидридом *n*-бис(2-хлорэтил)аминофенилуксусной кислоты (IV, Имэф). Это соединение проявляет высокую противоопухолевую активность в отношении сарком 45, M-1, ССК, Иенсена, карциномы Герена, умеренную — лимфосаркомы Плисса и слабую — саркомы 536 и альвеолярного рака печени [9]. Имэф по избирательности и широте противоопухолевого действия превосходит допан и близок к сарколизину [9].

4,5-Аминоимидазолкарбоксамид ацилирован по аминогруппе *n*-бис(2-хлорэтил)аминофенилуксусной и *n*-*N,N*-бис(2-хлорэтил)сульфаниловой кислотами (соединения V, VI, R¹, R² = H, алкил).



Первичные испытания на саркомах 45, 180 и асцитной карциноме Эрлиха показали, что некоторые амиды проявляют противоопухолевую активность лишь в

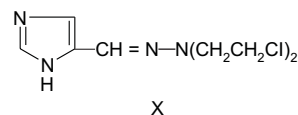
высоких дозах [10]. Замена карбоксамидной группы в VI на карбоксэтильную (VII) не приводит к повышению активности [11].



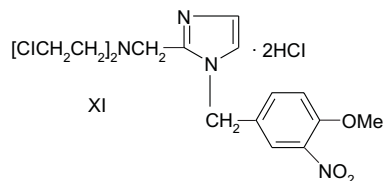
Дальнейший поиск в этом направлении привел к 2 активным соединениям — имафену (VIII) и имбутину (IX).

По силе действия имафен не уступает сарколизину и циклофосфану [12]. В доклинических испытаниях имафен проявляет лечебный эффект при рецидивах и генерализованных формах лимфогранулематоза в случае неэффективности других химиотерапевтических средств. Но из-за выраженного миелодепрессивного эффекта имафен не был разрешен к применению в клинике [13].

Имбутин по противоопухолевой активности сопоставим с хлорбутином [14]. Был синтезирован *N,N*-бис(2-хлорэтил)гидразон имидазол-4(5)-карбальдегида (X), который проявляет высокую активность на карциносаркоме Уокера [15].



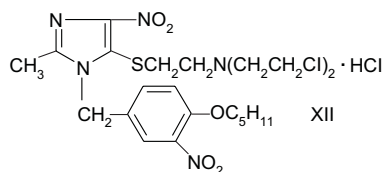
При введении бис(2-хлорэтил)аминогруппы в положение 2 1-(4-метокси-3-нитробензил)имидазола было получено соединение XI, которое обладает выраженной антиэластической активностью на саркомах 45, 180, карциносаркоме Уокера, при асцитной карциноме Эрлиха, лимфосаркоме Плисса, лейкозе Швеца и карциноме Герена. По действию на опухоли крыс соединение XI не отличается от сарколизина, но отличается от последнего меньшей токсичностью [16].



Известно, что 4-алкокси-3-нитробензил-бис(2-хлорэтил)амины в химиотерапевтических опытах малотоксичны и достаточно эффективны на саркомах 45, 180 и карциносаркоме Уокера [17]. Возможно этим заместителем обусловлена высокая активность соединения XI.

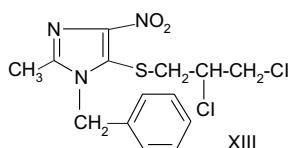
Следует отметить, что алкоксипроизводные XI обладают сильным мутагенным действием. Например, этоксипроизводное этого ряда по действию в несколько раз превосходит азотистый иприт и нитрозометил мочевины [18].

В качестве транспорта алкилирующей группы было использовано ядро 4-нитро-5-тиоимидазола. В этом ряду наибольшую активность проявляет гидрохлорид 1-(4-амилокси-3-нитробензил)-2-метил-4-нитро-5-[бис(2-хлорэтил)аминоэтил]тиоимидазола (XII). Это соединение высокоактивно на саркомах 45, 180, карциносаркоме Уокера, при лейкозе Швеца, лимфосаркоме Плисса, аденокарциноме Са 755, асцитной карциноме Эрлиха и гематоцитобластозе La.



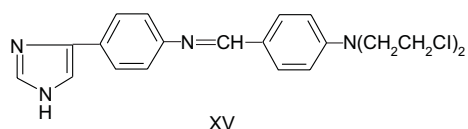
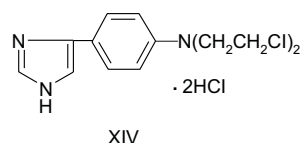
По спектру противоопухолевого действия соединение XII имеет преимущество перед сарколизиним [19].

Ядро 4-нитро-5-тиоимидазола было использовано для синтеза S-замещенного производного с модифицированной бис(2-хлорэтил)аминогруппой (соединение XIII).



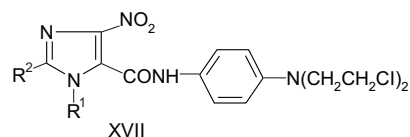
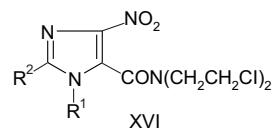
Соединение XIII вызывает существенное торможение роста сарком 37, 45, 180, карциносаркомы Уокера и лимфосаркомы Плисса, но не асцитной карциномы Эрлиха и лейкоза Швеца [20].

На базе 4(5)-(4-аминофенил)имидазола были получены соединения XIV, XV.

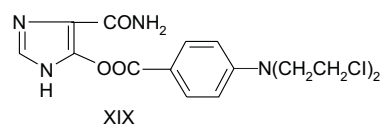
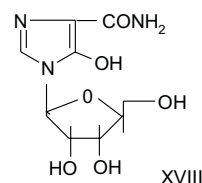


Соединение XIV по способности тормозить рост саркомы 45, 180, карциносаркомы Уокера и асцитной карциномы Эрлиха не отличается от сарколизина [21]. Соединение XV оказалось менее активным [22].

Безуспешной оказалась попытка получить активные соединения в ряду 1,2-диалкил-4-нитроимидазола. Введение бис(2-хлорэтил)аминогруппы в положение 5 имидазола (соединения XVI, XVII) не привело к положительным результатам [10, 23].

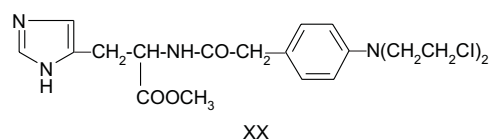


Интересные фармакологические свойства у алкалоида брединина (XVIII) и его агликона. Эти соединения и их производные обладают иммунодепрессивными, противоопухолевыми и антибактериальными свойствами. В частности, агликон брединина (SM 108) проявляет высокую активность на карциноме Эрлиха, саркоме 180, лейкомиях P 388 и L 1210, карциноме Льюиса [24, 25]. Исследованы противоопухолевые свойства сложного эфира агликона с бис(2-хлорэтил)аминобензойной кислотой (соединение XIX) [26].

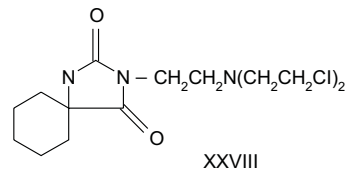
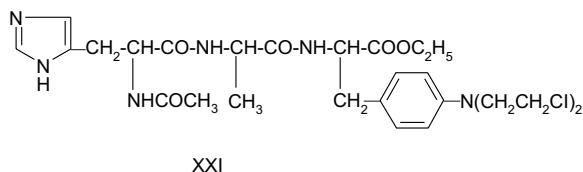


Пептиды и аминокислоты обладают способностью проникать через мембраны раковых клеток в 4 – 5 раз быстрее, чем через мембраны нормальных клеток. Это обстоятельство учтено при синтезе пептидов, содержащих бис(2-хлорэтил)аминогруппу. Исследования в этом направлении выявили, что противоопухолевая активность, избирательность действия и токсичность пептидов зависят от природы аминокислоты, положения алкилирующей группы, способе присоединения кислотных остатков.

Изучена активность пептидов бис(2-хлорэтил)аминофенилалкановых кислот. Наиболее активным в этом ряду оказался метиловый эфир 4-бис(2-хлорэтил)аминофенацетил-L-гистидина (гисфен, XX), который, однако в клинике оказался при лейкозах малоэффективным [27].

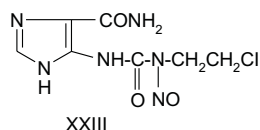


Синтезирован трипептид, содержащий наряду с сарколизиним аланин и гистидин (XXI).

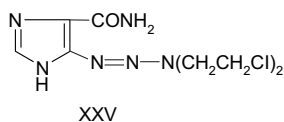
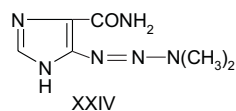


Активность XXI сравнима с активностью сарколизина [28]. Получен также трипептид N-ацетил-D, L-сарколизил-L-гистидил-L-глутаминовой кислоты (XXII), который проявляет высокую активность на меланоме В₁₆, на саркоме 37 и лейкозе L 1210 [29].

На базе 4,5-аминоимидазолкарбоксамида было синтезировано производное N-имидазолил-N',N'-нитрозо(2-хлорэтил)мочевины (XXIII). Это соединение обладает антилейкемической активностью на лейкозах L 1210 и P 388 [30].

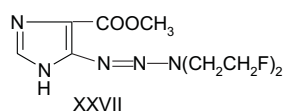
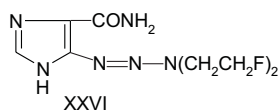


В 1962 г. был синтезирован 4(5)-(3,3-диметилтриазено-1)имидазол-5(4)-карбоксамид (XXIV, дакарбазин) [31], обладающий высокой противоопухолевой активностью [32]. При замене в дакарбазине диметиламиногруппы на бис(2-хлорэтил)аминогруппу было получено соединение XXV, которое по своим антилейкемическим свойствам в некоторых случаях превосходит дакарбазин [33, 34].



Однако несмотря на высокую эффективность при лечении некоторых форм лейкемии, соединение XXV не нашло применения в клинике из-за проблем, связанных с его нестабильностью (в растворах оно превращается в малоактивную триазолиевую соль) [35].

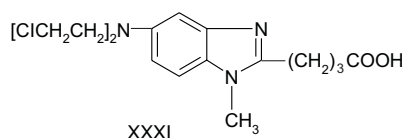
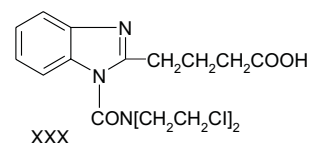
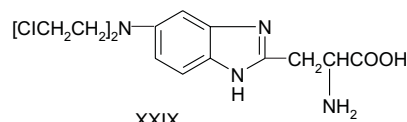
Синтезированы фтораналоги соединения XXV (соединения XXVI, XXVII), которые однако оказались более токсичными и менее эффективными [36].



Был синтезирован 2-[бис(2-хлорэтил)аминоэтил]1,3-диоксо-2,4-дiazаспироциклогексимидазолон-2,5 (XXVIII) [37].

Это соединение оказалось активным при опухолях центральной нервной системы. Показано, что его воздействие на опухоли связано с алкилированием ДНК внутримозговой глиомы GL и костного мозга крыс [38].

Была выявлена высокая активность 5-бис(2-хлорэтил)аминобензимидазолил-2-аланина (XXIX) [39], 1-[бис(2-хлорэтил)карбамоил]бензимидазолил-2-масляной кислоты (XXX) [40] и 1-метил-5-бис(2-хлорэтил)аминобензимидазолил-2-масляной кислоты (XXXI). Последнее соединение нашло применение при лечении лимфогранулематоза и метастазированных форм лейкемии [41].



ЛИТЕРАТУРА

1. J. Montgomery, *Prog. Med. Chem.*, **7**, 69 – 123 (1970).
2. J. Henderson, *Regulation of Purine Biosynthesis*, American Chemical Society, Washington (1972), p. 303.
3. C. C. Price, R. I. Rutman, W. J. Steele, *Science*, **132**, 1498 – 1502 (1960).
4. J. S. Fruton, W. H. Stein, M. Bergmann, *J. Org. Chem.*, **11**, 559 – 570 (1946).
5. А. Я. Берлин, Л. С. Ягужинский, *Успехи химии*, **34**, 1293 – 1310 (1965).
6. Р. Н. Гирева, Н. Н. Гаврилова, В. М. Марьяновский и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 2, 327 – 328 (1968).
7. Р. Н. Гирева, Л. А. Резниченко, Г. А. Алешина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **2(7)**, 11 – 13 (1968).
8. Р. Н. Гирева, Н. Н. Гаврилова, Г. А. Алешина и др., *Азотсодержащие гетероциклы*, сб. 1, 123 – 125 (1967).
9. Л. Ф. Мальцева, Р. Н. Гирева, Г. П. Муратова и др., в сб. *“Химиотерапия опухолей в СССР”*, Москва (1977), вып. 23 – 24, сс. 79 – 83.
10. Р. Н. Гирева, Г. А. Алешина, Л. А. Резниченко и др., *Хим.-фарм. журн.*, **10(9)**, 48 – 51 (1976).
11. Р. Н. Гирева, Г. А. Алешина, Л. Ф. Мальцева, и др., *Хим.-фарм. журн.*, **2(9)**, 39 – 42 (1968).
12. Г. П. Муратова, Л. Ф. Мальцева, А. К. Арафьева и др., в сб. *“Химиотерапия опухолей в СССР”*, Москва (1975), вып. 19, сс. 78 – 82.
13. Л. А. Данова, В. Б. Кондратьева, М. Л. Гершакович и др., в сб. *“Химиотерапия опухолей в СССР”*, Москва (1983), вып. 39, сс. 117 – 127.

14. Л. Ф. Мальцева, Г. П. Муратова, Л. А. Шиповская и др., в сб. "Химиотерапия опухолей в СССР", Москва (1976), вып. 21 – 22, сс. 133 – 137.
15. В. Н. Конюхов, Г. П. Муратова, Л. А. Шиповская и др., в сб. "Химиотерапия опухолей в СССР", Москва (1975), вып. 20, сс. 23 – 24.
16. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Г. М. Степанян и др., А. с. СССР 976654 (1982).
17. Г. М. Степанян, С. С. Маргарян, М. А. Ирадян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **15**(2), 24 – 27 (1981).
18. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Г. М. Пароникян и др., А. с. СССР 1152212 (1984).
19. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, Г. М. Степанян и др., А. с. СССР 1314627 (1987).
20. М. А. Ирадян, А. Х. Айвазян, В. С. Мирзоян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **22**(4), 411 – 415 (1988).
21. Г. М. Степанян, Ф. Г. Арсенян, М. А. Ирадян и др., в сб. "Химиотерапия опухолей в СССР", (1982), вып. 36, сс. 170 – 174.
22. М. А. Ирадян, Н. С. Ирадян, А. А. Овагимян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **18**(7), 807 – 811 (1984).
23. Р. Н. Гирева, Л. А. Резниченко, П. М. Кочергин, *Хим.-фарм. журн.*, **11**(10), 38 – 42 (1977).
24. N. Yoshida, M. Nakamura, M. Fukui, et al., *Cancer Res.*, **43**(12), 5851 – 5856 (1983); *Chem. Abstr.*, **100**, 132221r (1984).
25. M. Nakamura, M. Fukui, S. Morisada, et al., *Gan to Kadaku Ryoho*, **12**(10), 2030 – 2036 (1985); *Chem. Abstr.*, **104**, 378v (1986).
26. Patent Japan 81 40,670 (1981); *Chem. Abstr.*, **95**, 169180f (1981).
27. Л. Д. Проценко, З. П. Булкина, *Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов*, Киев (1985) сс. 16 – 19.
28. Л. А. Пак, Л. А. Медведева, З. В. Пушкарева, в сб. "Химиотерапия опухолей в СССР", Москва (1977), вып. 23 – 24, сс. 3 – 5.
29. Л. Ф. Петрова, Л. В. Меньшикова, Г. М. Аношина и др., в сб. "Химиотерапия опухолей в СССР", Москва (1982), вып. 35, сс. 63 – 67.
30. Patent Japan 81 10,176 (1981); *Chem. Abstr.*, **95**, 80962q (1981).
31. Y. F. Shealy, C. A. Krauth, J. A. Montgomery, *J. Org. Chem.*, **27**, 2150 – 2154 (1962).
32. L. T. Loo, J. K. Luce, J. H. Jardine, et al., *Cancer Res.*, **28**, 2448 – 2453 (1968).
33. Y. F. Shealy, C. A. Krauth, D. B. Holum, et al., *J. Pharm. Sci.*, **57**, 83 – 86 (1968).
34. Y. F. Shealy, C. A. O'Dell, C. A. Krauth, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 177 – 180 (1975).
35. R. H. James, P. D. Sternglanz, Y. F. Shealy, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 1193 – 1195 (1969).
36. Y. F. Shealy and C. A. O'Dell, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1358 – 1360 (1970).
37. G. W. Peng, V. E. Marguez, J. S. Driscoll, *J. Med. Chem.*, 846 – 849 (1975).
38. J. Hilton, R. H. Sessions, M. D. Walker, *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **18**, 112 (1977).
39. DDR 28784 (1964); *РЖ Химия*, **8** Н 238 П (1965).
40. DDR 96,974 (1975); *Chem. Abstr.*, **79**, 137154d (1973).
41. DDR 37727 (1964); *РЖ Химия*, **16** Н 264 П (1966).

Поступила 27.03.08

IMIDAZOLE DERIVATIVES AND THEIR ANTITUMOR ACTIVITY (A REVIEW)

M. A. Iradyan, N. S. Iradyan, F. G. Arsenyan, and G. M. Stepanyan

Mndzhoyan Institute of Fine Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Armenia, Yerevan, 375014, Armenia

The review is devoted to bis(2-chloroethyl)amino derivatives of imidazole, 4(5)-aminoimidazole-5(4)-carboxamide, 4-nitro-5-thioimidazole, benzimidazole, and imidazolylpeptides. Data on active compounds are presented, some of which have passed a preclinical testing stage. The structures under consideration are interesting with respect to both the search for new antitumor drugs and the synthesis of compounds with different biological properties.

Key words Imidazole, 4(5)-aminoimidazole-5(4)-carboxamide, 4-nitro-5-thioimidazole, benzimidazole, imidazolylpeptides, bis(2-chloroethyl)amino derivatives, antitumor activity.