

В. П. Шевердов, О. В. Ершов, О. Е. Насакин

## ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИЦИАНОЗАМЕЩЕННЫХ КАРБО- И ГЕТЕРОЦИКЛОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ 3-(2,2-ДИАЛКИЛГИДРАЗИНО)-4-R-1,1,2,2-ТЕТРАЦИАНОЦИКЛОПЕНТАНОВ

Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, Чебоксары, Россия

Исследована противоопухолевая активность полицианозамещенных карбо- и гетероциклов, полученных из 3-(2,2-диалкилгидразино)-4-R-1,1,2,2-тетрацианоциклопентанов. Наиболее активны из них 1,1,2,2-тетрацианозамещенные.

В настоящее время в поисках новых противоопухолевых препаратов особое внимание стали уделять исследованию цианосодержащих соединений. Так, выделенные из семян и косточек некоторых растений семейства розоцветных, подсемейства сливовых цианогенные глюкозиды — линамарин, лотауэстралин, гетеродентрин, дуррин, амигдалин, тетрафилин А [1] используются в экспериментальной онкологии.

Кроме того, среди цианосодержащих соединений найден ряд РТК-блокаторов [2], ингибиторов Ras онкогенов [3], ингибиторов ферментов класса трансферазы [4], ингибиторов передачи сигналов от онкогенных рецепторов фактора роста и гормонов с поверхности клетки к ядру [5], блокаторов биосинтеза гормонов, участвующих в развитии рака молочной железы [6, 7] и радио- и химиоусиливающие средства при лечении рака [8].

В медицинской практике для борьбы с онкологическими заболеваниями уже используется ряд препаратов, содержащих цианогруппы, — это антиандрогены бикалутамид, анастрозол, летрозол [9], антибиотик тойкамицин [10].

Перспективность синтеза новых цианосодержащих соединений и исследования их противоопухолевой активности показана в [11]. В этой работе сообщается о синтезе аддуктов Дильса-Альдера винилпорфиринов с диметилацетилендикарбоксилатом и с тетрацианоэтиленом на основе винилпорфиринов, которые оказались эффективными в фотодинамической терапии опухолей мочевого пузыря крыс, инициированных N-[4-(5-нитро-2-фурил)-2-тиазолил]формамидом.

Ранее синтезированные нами из пирролидин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов, 2-амино-2-пирролин-3,3,4-трикарбонитрилы и пиррол-3,4-дикарбонитрилы, а также из 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов 6-имино-2,7-диоксибицикло[3,2,1]октан-4,4,5-трикарбонитрилы, 9-оксо-1,2,3,4b,5,6,8a,9-октагидропиридо[3<sup>1</sup>,4<sup>1</sup>:3,4]пирроло[1,2-a]-

[1,3,5]триазин-4b,8a-дикарбонитрилы, 1-оксо-3a,4,5,7a-тетрагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-3a,7a-дикарбонитрилы, 1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы были испытаны на противоопухолевую активность [12]. Среди них наиболее активным оказался 2-(4-бромфинил)-5,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,3,4,4-тетракарбонитрил.

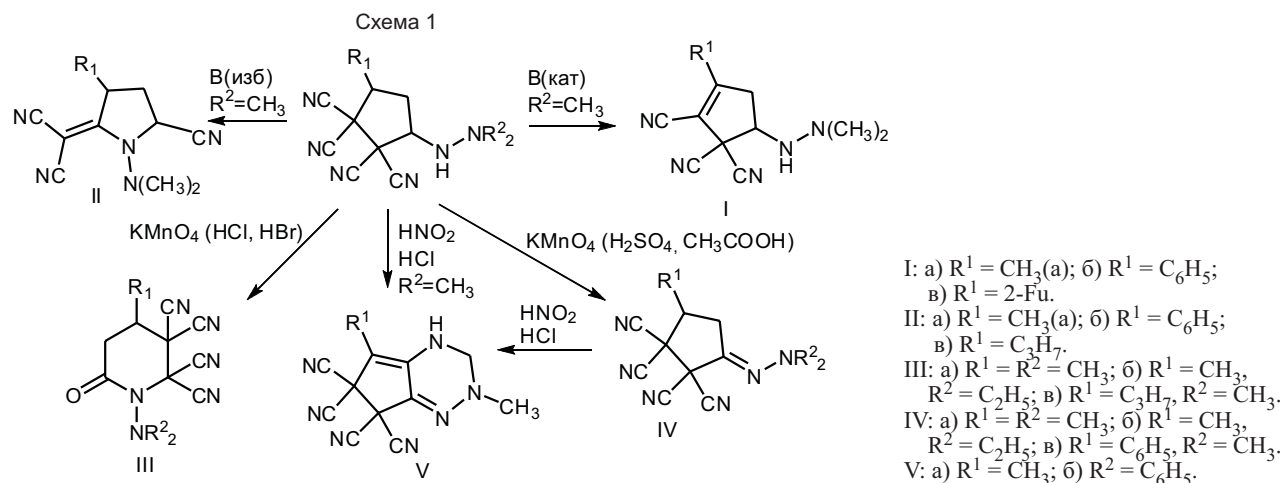
При проведении в этом направлении поиска новых биологически активных соединений нами на основе 3-(2,2-диалкилгидразино)-4-R-1,1,2,2-тетрацианоциклопентанов с учетом их уникальной способности к разрыву простой C(2)-C(3) связи цикла, даже при растворении их при комнатной температуре в органических растворителях, были синтезированы новые полицианосодержащие карбо- и гетероциклы I–V (схема 1).

Реакции протекают быстро, за несколько минут, в одну стадию [13–15].

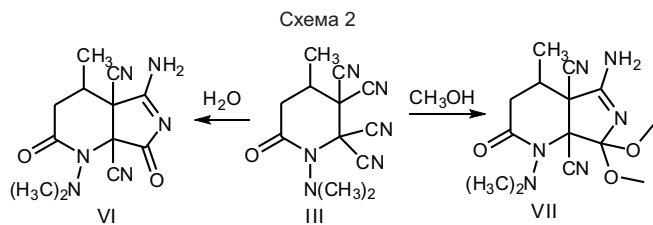
Результаты скрининга показали, что все исследованные соединения I–V обладают противоопухолевыми свойствами (таблица). В среднем их противоопухолевая активность выше, чем у карбо- и гетероциклов [12], полученных из пирролидин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов и 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.

По противоопухолевой активности соединений I–V можно выделить 3 отличительных для них признака: 1) самую высокую активность (со значениями LC<sub>50</sub> доходящими до 10<sup>-6</sup> М) имеют тетрацианозамещенные соединения III–V, содержащие наибольшее число нитрильных групп; 2) активность соединений I–V мало зависит от природы заместителей; 3) для всех них характерно более устойчивое действие на рак почек и предстательной железы.

Терапевтический индекс, т.е. интервал между возможными лечебными и летальными дозами, наиболее высок у 1-диалкиламино-5,5,6,6-тетрациано-4-R-пиперидин-2-онов







ридин-2-она IIIa с 10 мл метанола. Добавляли 1–2 капли диэтиламина или пиперидина. При этом через 5–10 мин происходило растворение соединения IIIa. После охлаждения раствора до 0–5 °С выпал осадок, который отфильтровывали и промывали 20 мл смеси метанол–вода (1:1). Выход нитрила VII 77%, т.пл. 164–165 °С (разл.). C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>. ИК-спектр (см<sup>-1</sup>): 3410, 2258, 1710, 1670, 1610. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.д.): 33,78; 37,28; 54,93; 71,42; 114,07; 114,38; 120,37; 166,46; 170,79.

### Экспериментальная биологическая часть

Испытания противоопухолевой активности синтезированных соединений проводили в Национальном институте рака в Мэриленде (США). Для исследований использовали модель *in vitro*, позволяющую стандартизировать условия эксперимента для повторяющихся серий. Исследования проведены на 60 клеточных линиях, полученных из твердых опухолей легких, прямой кишки, мозга, яичников, почек, предстательной железы, молочной железы, а также лейкемии и меланомы человека. Определяли процент роста опухолевых клеток и критерии GI<sub>50</sub>, TGI, LC<sub>50</sub> (GI<sub>50</sub> — концентрации исследуемых веществ, при которых подавление развития опухолевых клеток составляет 50%; TGI — концентрации, полностью подавляющие рост опухолевых клеток; LC<sub>50</sub> — концентрации, вызывающие гибель 50% опухолевых клеток). Опухолевые клетки выдерживали на пластинках с микрошашечками в присутствии исследуемых веществ и без них. Антиопухолевая активность выявлялась по подавлению роста (гибели) опухолевых клеток, определяемому спектрофотометрически. В качестве реагента для определения конечной точки клеточного роста в исследованиях использовали разовой анионный краситель сульфородамин В, который присоединяется только к живым клеткам, зафиксированным трихлоруксусной кислотой. После про-

мывки присоединившийся краситель определяли спектрофотометрически. Анализ основан на цитотоксическом действии исследуемых веществ на опухолевые клетки. Число живых клеток в культуре определяли по интенсивности флуоресценции родамина В в промывной жидкости. Чем выше интенсивность флуоресценции, тем меньше живых клеток, захватывающих краситель из раствора.

Определение острой токсичности соединений I–VII для белых беспородных крыс массой 250 г показало, что величины их ЛД<sub>50</sub> составляют 350–1700 мг/кг при внутрибрюшном введении, и они относятся к классу малотоксичных или практически нетоксичных веществ по классификации Сидорова.

### ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Племенков, *Введение в химию природных соединений*, Казань (2001), сс.59–60.
2. K. Hinterding, A. Knebei, P. Herrlich, H. Waldmanna, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 1153–1162 (1998).
3. E. Poradosu, A. Gazit, H. Reuveni, A. Levitzki, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 1727–1736 (1999).
4. S. MacTough, de S. J. Solms, A. W. Shaw, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1257–1260 (2001).
5. N. Zhang, B. Wu, D. Powell, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 2825–2828 (2000).
6. M. Recanatini, A. Gavalli, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 377–388 (1998).
7. A. Gavalli, G. Greco, E. Novellino, M. Recanatini, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, 2771–2780 (2000).
8. M. Stockley, W. Clegg, G. Fontana, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 2837–2841 (2001).
9. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, РИИ “Новая волна”, Москва (2007), сс.981, 989, 990, 1013, 1014.
10. E. C. Taylor, R. W. Hendess, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 951–952 (1964).
11. A. R. Morgan, D. Skalkos, G. M. Grabo, et al., *J. Med. Chem.*, **34**, 2126–2133 (1991).
12. О. Е. Насакин, А. Н. Лыщиков, Я. С. Каюков, В. П. Шевердов, *Хим.-фарм. журн.*, **34**(4), 11–23 (2000).
13. В. П. Шевердов, В. В. Булкин, О. В. Ершов и др., *Ж. общ. химии*, **72**, 972–974 (2002).
14. В. П. Шевердов, В. В. Булкин, О. Е. Насакин, В. А. Тафеенко, *Ж. общ. химии*, **74**, 91–93 (2004).
15. А. Б. Золотой, В. П. Шевердов, П. М. Лукин и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 2867 (1989).

Поступила 06.05.2008

## ANTITUMOR ACTIVITY OF POLYCYANO-SUBSTITUTED CARBO-AND HETEROCYCLES OF 3-(2,2-DIALKYLHYDRAZINO)-4-R-1,1,2,2-TETRACYANOCYCLOPENTANES

V. P. Sheverlov, O. V. Ershov, and O. E. Nasadkin

Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, Russia

The anticancer activity tests have been carried out at the National Cancer Institute (USA) on a series of polycyano-substituted carbo- and heterocyclic compounds, synthesized on the basis of 3-(2,2-dialkylhydrazino)-4-R-1,1,2,2-tetracyanocyclopentanes. It is established that 1,1,2,2-tetracyano-substituted derivatives are most active, showing a high activity comparable with that of reference drugs with respect to colon, ovarian, prostate and renal cancer. The antitumor effect of the investigated compounds is explained by the presence of dialkylhydrazino- and 1,1,2,2-tetracyanoethyl moieties in their structures.