

6. Синтез основ Манніха 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів та вивчення їх протипухлинної активності

Галина Мруг, Михайло Фрасинюк

Інститут біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України, Київ, Україна

Світлана Бондаренко

Національний університет харчових технологій

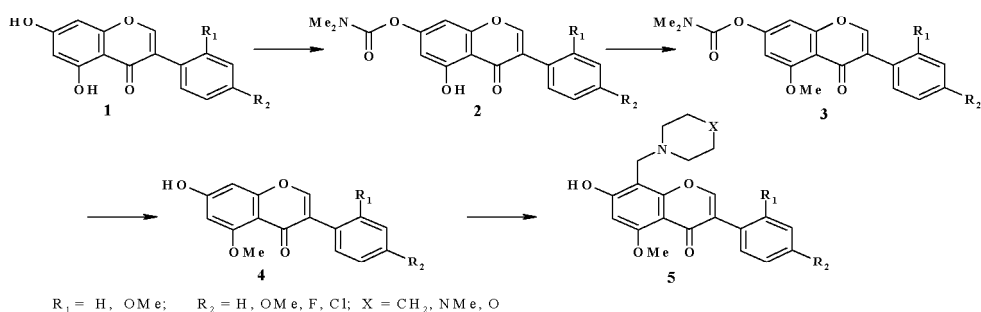
Вступ. Надзвичайно важливою проблемою сьогодення є пошук селективних й безпечних хіміотерапевтичних засобів боротьби з онкологічними захворюваннями. Ключову роль в цьому пошуку відіграють природні сполуки, які слугують моделями для синтезу нових лікарських засобів. Так, синтетична похідна хроманового алкалоїду рохітукіну, вилученого з *Dysoxylum binectariferum* [1], флавопіридол

знаходить застосування в терапії ракових захворювань як інгібітор циклінзалежних кіназ (CDKs) [2]. Він пригнічує проліферацію пухлинних клітин карциноми молочної залози та карциноми легень [3]. Крім того, флавопіридол індукує зупинку клітинного циклу та апоптоз у випадку недрібноклітинного раку легень [4]. Слід зазначити, що амінометильні похідні флавонів інгібують CDK-2, а деякі їх представники виявляють вищу активність в порівнянні з флавопіридом [5]. Виходячи з цього, метою нашої роботи був синтез 8-амінометильних похідних 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів і вивчення їх протипухлинної активності.

Матеріали та методи. Всі сполуки отримані методом органічного синтезу. Контроль за перебігом реакцій та чистотою одержаних сполук проводили методом ТШХ на пластинках Merck (Німеччина). Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою спектрів ЯМР ^1H , виміряних на приладі VXR-300 ("Varian", 300 МГц) в CDCl_3 .

Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США - DTP Національного інституту раку (США). Скринінгові дослідження проводили *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини при дії речовини в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ М, у результаті яких визначали відсоток росту (GI) клітин ліній раку в порівнянні з контролем (контроль - 100 %).

Результати. Амінометильні похідні 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів **5** були синтезовані з 5,7-дигідроксиізофлавонів **1** шляхом попереднього регіоселективного захисту гідроксильної групи в положенні 7 ізофлавону, метилуванням гідроксильної групи в положенні 5 хромонового циклу та депротекцією 7-гідроксигрупи. Як нами показано, амінометилування 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів **4** протікає регіоселективно під дією аміналів вторинних амінів з утворенням 8-амінометильних похідних **5**.



За результатами проведених скринінгових досліджень показано, що досліджувані основи Манніха виявляють протимітотичну активність відносно пухлинних клітин недрібноклітинного раку легень, при цьому найбільш чутливою є лінія NCI-H522. Крім того, спостерігається інгібування росту ракових клітин молочної залози, особливо лінії MDA-MB-468, а також пухлинних клітин раку нирок (UO-31).

Висновки. Синтезовано ряд основ Манніха 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів та досліджено їх протипухлинну активність на 60 лініях ракових клітин при дії речовини в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ М. За результатами скринінгових досліджень встановлено деякі закономірності зв'язку "структура - дія".

Література

1. Naik, R.G. An anti-inflammatory and immunomodulatory piperidinybenzopiranone from *Dysoxylum binectariferum*: Isolation, structure and total synthesis / R.G. Naik, S.L. Kattige, S.V. Bhat, B. Alreja, N.J. de Souza, R.H. Rupp // *Tetrahedron*. - 1988. - Vol. 44. - P. 2081 - 2086.
2. Cohen, P. Protein kinases - the major drug targets of the twenty-first century? / P. Cohen. // *Nature reviews. Drug discovery*. - 2002. - Vol. 1. - P. 309 - 315.
3. Kaur, G. Growth inhibition with reversible cell cycle arrest of carcinoma cells by flavone L86-8275 / G. Kaur, M. Stetler-Stevenson, S. Sebers, P. Worland, H. Sedlacek, C. Myers, J. Czech, R. Naik, E. Sausville // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1992. - Vol. 84. - P. 1736 - 1740.
4. Shapiro, G. I. Flavopiridol induces cell cycle arrest and p53-independent apoptosis in non-small cell lung cancer cell lines / G.I. Shapiro, D.A. Koestner, C.B. Matranga, B.J. Rollins // *Clin. Cancer Res.* - 1999. - Vol. 5. - P. 2925 - 2938.
5. Liu, T. Nitrogen-containing flavonoids as CDK1/Cyclin B inhibitors: Design, synthesis, and biological evaluation / T. Liu, Z. Xu, Q. He, Y. Chen, B. Yang, Y. Hu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2007. - Vol. 17. - P. 278 - 281.