

УДК: 547.584`873.057:615.277.3.015.11

СКОРИНА Д.Ю., ВОСКОБОЙНИК А.Ю., КОВАЛЕНКО С.И.,*ассистент кафедры фармацевтической химии; кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры органической и биоорганической химии; доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина*

СИНТЕЗ И ПРОТИВОРАКОВАЯ АКТИВНОСТЬ

N-ЗАМЕЩЕННЫХ ФТАЛИЛАМИДОВ С ТРИАЗИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

Циклические амиды, несмотря на простоту своей структуры, являются перспективными объектами дизайна биоактивных молекул, которые впоследствии могут послужить основой инновационных лекарственных препаратов.



АННОТАЦИЯ

В данной работе представлены результаты исследований, направленных на поиск новых противораковых агентов среди производных фталимида, которые содержат триазиновый фрагмент. Изучена реакция взаимодействия фталимида с 3-(2-аминофенил)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-онами – перспективными бинуклеофильными «скаффолдами» с широкими возможностями химической модификации. Установлено, что упомянутая реакция ведет к образованию целевых 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дионов. Структура синтезированных соединений подтверждена комплексом физико-химических методов (ИК-, ЯМР-спектроскопии, хроматомакс- и масс-спектрометрии). Описаны особенности ¹H ЯМР спектров синтезированных соединений. В частности, отмечен сигнал NH-протона триазинового цикла, регистрируемый в аномально слабом поле. Показано, что для полученных веществ характерна противоопухолевая активность по отношению к клеточным линиям рака почки, молочной железы и немелкоклеточного рака легких.

Ключевые слова: противораковые агенты, производные фталимида, «фармакофорные» фрагменты, химиотерапевтические препараты, N-замещенные фталиламиды.

ВВЕДЕНИЕ

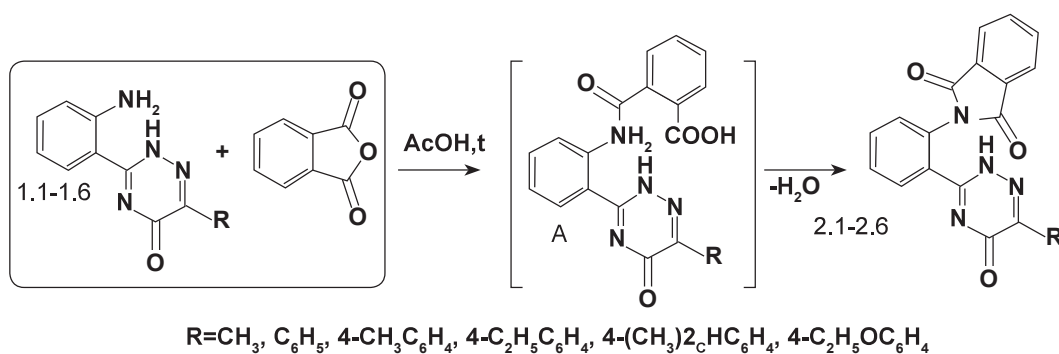
Циклические амиды, несмотря на простоту своей структуры, являются перспективными объектами дизайна биоактивных молекул, которые впоследствии могут послужить основой инновационных лекарственных препаратов. Проанализировав имеющиеся данные о применении производных циклических амидов в медицинской практике, необходимо отметить, что они широко используются для фармакокоррекции разнообразных патологических состояний. Так, на сегодня находят применение лекарственные препараты с противосудорожной (этосукцимид, фенсукцимид, метсукцимид) [1-10], анксиолитической и антидепрессивной (тандспирон), антипсихотической (луразидон (латуда) [11,12], иммуномоделирующей и антинеопластической (талидомид, помалидомид, эдотекарин, [13-23], митонафид, амонафид, бибинелон и биснафид) [24,25] активностью.

Учитывая значительный потенциал циклических амидов в качестве лекарственных препаратов, их структурное подобие известным химиотерапевтическим ЛС (талидомид, помалидомид), широкими возможностями введения к атому азота заместителей, содержащих «фармакофорные» фрагменты, нами было решено провести исследование, направленное на получение N-замещенных фталиламидов с триа-

зиновым фрагментом, как перспективных противораковых агентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Реакцию исходных соединений (1.1-1.6) с ангидридом фталевой кислоты проводили в среде ледяной уксусной кислоты. Реакция протекает через стадию N-ацилирования (интермедиат А) с последующей гетероциклизацией (схема). При этом, как мы и предполагали, из интермедиата А образуется только 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дионы (2.1-2.6). Приведенный факт может быть обусловлен пространственной приближенностью карбоксильной группы к амидной связи фталевого фрагмента.



Строение и чистота соединений 2.1-2.6 доказана данными хроматомасс-, масс-, ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектров и элементарным анализом. В хроматомасс-спектрах соединений 2.1-2.6 в каждом случае регистрировался пик молекулярного иона [M+1], который подтверждает строение соединений 2.1-2.6. Масс-спектры соединений 2.1, 2.2 и 2.5 характеризуются низкоинтенсивным сигналом молекулярного иона M+• (соединение 2.5) или его отсутствием (2.1, 2.2). Важно, что в условиях MS (EI) на первом этапе фрагментация молекулярного иона обусловлена разрывом связи N(1)-N(2) и C(2)-C(3). Последующее отщепление гидроксид радикала приводит к образованию фрагментарного иона (Ф1) с m/z 274 и максимальной интенсивности в спектре. Другими высокостабильными ионами в спектре являются ионы с m/z 247 (6.3-97.1%), 248 (20.7%) и 249 (40.2-66.7%), которые образуются при элиминации с Ф1 радикалов CO, CN и HCN. Необходимо отметить, что в результате масс-распада также образуется тропилиевый катион с m/z 91 и интенсивностью 11.0-12.3%.

Дополнительным подтверждением образования имидов 2.1-2.6 является наличие в их ¹H ЯМР-спектрах аномально дезэкранированного сигнала (14.48-14.02 м.д.) NH-группы триазинового цикла и характеристической группы сигналов анилинового фрагмента (дублет H3 в области 7.85-7.80 м.д., три-

плет H5 – 7.84-7.73 м.д., дублет H4 – 7.78-7.64 м.д. и триплет H6 – 7.62-7.56 м.д.) [26]. В большинстве случаев дублет H3 проявляется совместно с сигналами протонами фталимидного остатка в виде мультиплета, а в соединениях 2.2 и 2.5 дублет H4 и триплет H6 также формируют мультиплет. Протоны фталимидного фрагмента в спектре наблюдаются в виде мультиплета при 7.99-7.85 м.д. Помимо этого в спектрах регистрируется классическая группа сигналов-заместителей в положении 6 триазинохинолиновой системы [28]. В ¹³C ЯМР-спектрах соединений 2.1-2.6 наблюдаются дезэкранированные сигналы sp²-гибридизованных атомов углерода положений 1, 3 изоиндольного цикла и положений 5, 6 триазинового цикла при 167.25-166.36, 167.32-158.32, 166.30-159.83 м.д. соответственно.

В ИК-спектрах соединений 2.1-2.6 наблюдаются интенсивные низкочастотные колебания νCO CO-группы при 1784-1781 см⁻¹ и 1745-1714 см⁻¹ положений 1,3 изоиндольного цикла, что также свойственно циклическим имидам [27].

Скрининг на наличие противоопухолевой активности в условиях *in vitro* проведен на 4 перспективных соединениях, которые были отобраны Национальным институтом рака на основании результатов виртуального скрининга. Исследование проводилось на 60 линиях раковых клеток человека, концентрация исследуемого вещества составила 10,00 μM. Результаты показали, что синтезированные соединения проявляют умеренную противораковую активность. Средний рост линий составил от 92,99 до 109,27% (таблица), при этом соединения 2.1, 2.3 и 2.6 на 20-22% угнетают рост клеточной линии UO-31 рака почки, а соединения 2.1 и 2.2 – рост линий HOP-92 и NCI-H522 немелкоклеточного рака легких.

Таким образом, проведенные исследования показали, что для фталимидов 2.1-2.6, как и для известных лекарственных препаратов схожей структуры (талидомид, помалидомид, эдотекарин), характерна противоопухолевая активность, которая более выражено реализуется в отношении к клеточным линиям рака почки, молочной железы и немелкоклеточного рака легких. Поэтому данный класс соединений яв-

Таблица – Цитотоксическая активность синтезированных соединений у концентрации 10,00 мкМ на 60 клеточных линиях рака*

Номера соединений	Средний рост, %	Диапазон роста, %	Рост в % линий раковых клеток **
2.1	107.10	79.77 – 127.14	99.31 (CCRF-CEM/L), 89.07 (HOP-92/nscLC), 96.92 (NCI-H226/nscLC), 97.69 (NCI-H522/nscLC), 97.53 (SW-620/ColC), 91.46 (SF-295/CNSC), 95.66 (SNB-19/CNSC), 97.70 (SNB-75/CNSC), 98.56 (MDA-MB-435/M), 99.87 (UACC-62/M), 86.97 (CAKI-1/RC), 79.77 (UO-31/RC), 95.15 (PC-3/PC), 96.10 (MCF7/BC)
2.2	107.42	88.02 – 128.12	95.86 (CCRF-CEM/L), 98.47 (SR/L), 99.74 (HOP-92/nscLC), 89.53 (NCI-H522/nscLC), 99.77 (HT29/ColC), 98.10 (SF-295/CNSC), 95.80 (A498/RC), 88.02 (UO-31/RC), 94.25 (PC-3/PC), 91.83 (MCF7/BC), 88.19 (MDA-MB-231/ATCC/BC)
2.3	107.10	78.99 – 134.40	96.51 (NCI-H522/nscLC), 97.52 (SNB-19/CNSC), 91.43 (SNB-75/CNSC), 99.35 (IGROV1/OV), 91.44 (CAKI-1/RC), 78.99 (UO-31/RC), 99.69 (MCF7/BC), 94.78 (HS 578T/BC), 93.38 (T-47D/BC)
2.6	106.66	78.42 – 126.55	98.85 (EKVX/nscLC), 96.97 (NCI-H522/nscLC), 94.07 (SF-295/CNSC), 96.27 (SF-539/CNSC), 91.04 (SNB-75/CNSC), 99.02 (MDA-MB-435/M), 98.10 (UACC-257/M), 93.57 (A498/RC), 97.13 (CAKI-1/RC), 78.42 (UO-31/RC), 99.05 (MCF7/BC)

Примечания:

*в таблице приведены данные ингибирования роста клеточных линий синтезированными соединениями;

** L – лейкомия, nscLC – немелкоклеточный рак легких, ColC – эпителиальный рак прямой кишки, CNSC – рак ЦНС, M – меланома, OV – рак яичников, RC – рак почки, PC – рак простаты, BC – рак молочной железы.

ляется перспективны для дальнейшего поиска веществ с высоким химиотерапевтическим действием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Экспериментальная химическая часть. Температуру плавления соединений определяли капиллярным способом на приборе ПТП (М). Определение элементного состава проводили с помощью анализатора ELEMENTAR vario EL cube. Процент отклонения составляет ±0,3%. ИК-спектры снимались на спектрофотометре Bruker Alpha в области 7500-400 см⁻¹ с использованием приставки ATR (прямое введение образца). ¹H ЯМР-спектры регистрировались на спектрофотометре ядерного магнитного резонанса Mercury 400, растворитель – DMSO-d₆, внутренний стандарт – TMS.

Хроматомасс-спектры снимались на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series с диод-матричным и масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL. Способ ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении (APCI). Проводилось одновременное сканирование положи-

тельно и отрицательно заряженных ионов в диапазоне m/z 80-1000. Масс-спектры записаны на приборе Varian 1200L, ионизация осуществляется электронным ударом (70 эВ) при прямом введении образца.

Температура ионного источника – 200° С, нагревание происходит от 25° С до 500° С со скоростью 300° С/мин.

При осуществлении синтетических процедур использованы коммерчески доступные реактивы производства компаний Merck (Дармштадт, Германия), Sigma-Aldrich (Миссури, США), «Синбиас» (Донецк, Украина) и «Укроргсинтез» (Киев, Украина) без дополнительной очистки.

3-(2-Аминофенил)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-оны (1.1-1.6) получены в соответствии с известными синтетическими протоколами [28].

Общий метод синтеза 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дионов (2.1-2.6). К суспензии 0,005 М соответствующего 3-(2-аминофенил)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-она (1.1-1.6) в 15 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0,78 г (0,005 М) ангидрида фталевой кислоты, смесь кипятят на протяжении 6 часов, охлаждают, растворитель удаляют в вакууме. Остаток кристаллизуют из пропанола-2 и сушат.

Синтезированные соединения 2.1-2.6 – белые кристаллические вещества, растворимые в ДМФА, диоксане, малорастворимые в спиртах, нерастворимые в воде.

2-[2-(6-Метил-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (2.1).

Выход: 85,37%.

Температура плавления: 248°-250° С.

ИК (см-1): 3068, 3023, 2919, 2855, 1782, 1714, 1662, 1653, 1646, 1618, 1593, 1538, 1517, 1500, 1470, 1444, 1409, 1385, 1372, 1337, 1307, 1250, 1197, 1173, 1131, 1097, 1077, 1045, 1030, 1016, 973, 953, 889, 823, 798, 778, 759, 741, 718, 692, 667, 643, 620; ¹H ЯМР, δ = 14.02 (с, 1H, NH), 7.98-7.85 (м, 4H, H-4, 5, 6, 7), 7.85-7.73 (м, 2H, H-3, 5 [3-Ph]), 7.73-7.56 (м, 2H, H-4, 6 [3-Ph]), 2.09 (с, 3H, CH₃); ¹³C ЯМР, δ = 166.86 (CO), 162.38 (5-C), 159.08 (6-C), 151.66, 134.88 (3-C), 132.10, 131.82, 130.50, 130.22, 130.10, 129.16, 128.86, 123.87, 17.53; EI-МС, m/z (I_{rel}, %) = 291 (8.7), 275 (9.6), 274 (100.0), 247 (6.3), 205 (8.1), 117 (6.8), 91 (12.3), 89 (5.6), 56 (8.7); LC-MS, m/z = 333 [M+1];

Структурная формула: C₁₈H₁₂N₄O₃.

Вычислено: С, 65.06; Н, 3.64; N, 16.86.

Найдено: С, 65.08; Н, 3.68; N, 16.86.

2-[2-(6-Фенил-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (2.2).

Выход: 94,12%.

Температура плавления: 292-294° С.

ИК (см-1): 3042, 2976, 2892, 1781, 1742, 1706, 1681, 1642, 1603, 1583, 1535, 1501, 1463, 1442, 1362, 1338, 1326, 1285, 1222, 1176, 1148, 1129, 1096, 1063, 1043, 1014, 979, 948, 927, 881, 869, 852, 814, 796, 771, 751, 733, 721, 709, 688, 623; ¹H ЯМР, δ = 14.48 (с, 1H,

NH), 8.04 (д, 2H, $J = 7.2$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.99-7.88 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7; H-3 [3-Ph]), 7.84 (т, 1H, $J = 7.6$, H-5 [3-Ph]), 7.78-7.62 (м, 2H, H-4, 6 [3-Ph]), 7.55 – 7.40 (м, 3H, H-3', 4', 5' [6-Ph]); ^{13}C ЯМР, $\delta = 166.49$ (CO), 158.43 (5-C), 147.65 (6-C), 135.43, 133.15, 132.75, 131.98, 130.75, 130.68, 130.46, 129.23, 128.75, 128.38, 124.32; EI-МС, m/z (I_{rel} , %) = 291 (6.0), 275 (21.7), 274 (100.0), 250 (9.6), 249 (40.2), 247 (23.4), 222 (8.4), 205 (20.5), 118 (9.1), 76 (15.4), 105 (6.6), 91 (9.3), 76 (15.4); LC-MS, $m/z = 395$ [M+1];

Структурная формула: $C_{23}H_{14}N_4O_3$.

Вычислено: С, 70.05; Н, 3.58; N, 14.21.

Найдено С, 70.08; Н, 3.58; N, 14.24.

2-[2-(6-(4-Метилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (2.3).

Выход: 86,30%.

Температура плавления: 266°-268° С.

ИК (см-1): 3056, 3029, 2977, 2899, 1782, 1742, 1709, 1617, 1603, 1586, 1531, 1499, 1466, 1440, 1407, 1375, 1330, 1304, 1294, 1284, 1239, 1224, 1183, 1146, 1129, 1099, 1067, 1043, 1027, 1014, 981, 950, 885, 852, 830, 796, 769, 754, 723, 712, 678, 646, 627, 620; 1H ЯМР, $\delta = 14.26$ (с, 1H, NH), 8.03 (д, 2H, $J = 7.7$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.94-7.83 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7; H-3 [3-Ph]), 7.78 (т, 1H, $J = 7.5$, H-5 [3-Ph]), 7.67 (т, 1H, $J = 7.5$, H-4 [3-Ph]), 7.57 (д, 1H, $J = 7.8$, H-6 [3-Ph]), 7.18 (д, 2H, $J = 7.9$, H-3', 5' [6-Ph]), 2.38 (с, 3H, CH_3); ^{13}C ЯМР, $\delta = 166.36$ (CO), 158.32 (5-C), 151.28 (6-C), 147.73, 134.34 (3-C), , 131.29, 129.79, 128.28, 128.17, 124.12, 20.98; EI-МС, m/z (I_{rel} , %) = ; LC-MS, $m/z = 409$ [M+1];

Структурная формула: $C_{24}H_{16}N_4O_3$.

Вычислено: С, 70.58; Н, 3.95; N, 13.72.

Найдено: С, 70.59; Н, 3.99; N, 13.75.

2-[2-(6-(4-Этилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (2.4).

Выход: 83,62%.

Температура плавления: 272°-274° С.

ИК (см-1): 2959, 2924, 2852, 2775, 2723, 1784, 1745, 1712, 1645, 1605, 1574, 1556, 1537, 1496, 1468, 1439, 1414, 1372, 1336, 1279, 1250, 1222, 1185, 1174, 1137, 1072, 1042, 1027, 1009, 945, 913, 888, 868, 840, 799, 772, 754, 721, 705, 673, 618; 1H ЯМР, $\delta = 14.35$ (с, 1H, NH), 8.05 (д, 2H, $J = 7.2$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.98-7.85 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7; H-3 [3-Ph]), 7.80 (т, 1H, $J = 7.2$, H-5 [3-Ph]), 7.70 (т, 1H, $J = 7.3$, H-4 [3-Ph]), 7.62 (д, 1H, $J = 7.7$, H-6 [3-Ph]), 7.25 (д, 2H, $J = 7.8$, H-3', 5' [6-Ph]), 2.68 (кв, 2H, $J = 7.3$, 4'- CH_2CH_3), 1.25 (т, 3H, $J = 7.4$, 4'- CH_2CH_3); ^{13}C ЯМР, $\delta = 167.08$ (CO), 161.42 (5-C), 146.50 (6-C), 141.98, 135.11(3-C), 132.44, 131.83, 130.60, 130.32, 129.08, 128.95, 127.71, 124.19, 28.70, 15.83; EI-МС, m/z (I_{rel} , %) = ; LC-MS, $m/z = 423$ [M+1];

Структурная формула: $C_{25}H_{18}N_4O_3$.

Вычислено: С, 71.08; Н, 4.29; N, 13.26.

Найдено С, 71.10; Н, 4.30; N, 13.29.

2-[2-(6-(4-Изопропилфенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (2.5).

Выход: 92,11%.

Температура плавления: 258°-260° С.

ИК (см-1): 1H ЯМР, $\delta = 14.43$ (с, 1H, NH), 7.99 (д, 2H, $J = 7.9$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.97-7.87 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7; H-3 [3-Ph]), 7.84 (т, 1H, $J = 7.4$, H-5 [3-Ph]), 7.78-7.64 (м, 2H, H-4, 6 [3-Ph]), 7.33 (д, 2H, $J = 8.1$, H-3', 5' [6-Ph]), 3.00-2.85 (м, 1H, $-CH(CH_3)CH_3$), 1.22 (д, 6H, $J = 6.9$, $-CH(CH_3)CH_3$); ^{13}C ЯМР, $\delta = 167.25$ (CO), 161.92 (5-C), 158.63 (6-C), 151.32, 148.76, 135.41, 132.71, 131.98, 130.67, 129.47, 128.93, 126.81, 124.12, 40.32, 34.04, 24.09; EI-МС, m/z (I_{rel} , %) = 437 (9.7), 436 (M+), 25.1), 291(8.9), 276 (9.4), 275 (95.6), 274 (100.0), 250 (10.3), 249 (66.7), 248 (20.7), 247 (97.1), 205 (6.6), 146 (11.1), 145 (10.7), 130 (18.8), 118 (7.9), 117 (17.3), 116 (46.8), 115 (62.9), 91 (28.8), 90 (11.0), 89 (13.1), 76 (5.3); LC-MS, $m/z = 437$ [M+1];

Структурная формула: $C_{26}H_{20}N_4O_3$.

Вычислено: С, 71.55; Н, 4.62; N, 12.84.

Найдено С, 71.56; Н, 4.68; N, 12.87.

2-[2-(6-(4-Этоксифенил)-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (2.6).

Выход: 83,10%.

Температура плавления: 247°-249° С.

ИК (см-1): 3173, 3064, 2979, 2913, 1783, 1741, 1713, 1620, 1599, 1584, 1568, 1530, 1512, 1466, 1441, 1416, 1373, 1329, 1302, 1285, 1242, 1225, 1176, 1144, 1114, 1098, 1067, 1045, 1023, 1004, 948, 920, 884, 838, 795, 769, 751, 710, 682, 644, 627, 614; 1H ЯМР, $\delta = 14.19$ (с, 1H, NH), 8.14 (д, 2H, $J = 8.1$, H-2', 6' [6-Ph]), 7.97-7.81 (м, 5H, H-4, 5, 6, 7; H-3 [3-Ph]), 7.77 (т, 1H, $J = 6.8$, H-5 [3-Ph]), 7.66 (т, 1H, $J = 7.2$, H-4 [3-Ph]), 7.56 (д, 1H, $J = 7.5$, H-6 [3-Ph]), 6.86 (д, 2H, $J = 8.2$, H-3', 5' [6-Ph]), 4.06 (кв, 2H, $J = 6.6$, $-OCH_2CH_3$), 1.39 (т, 3H, $J = 6.8$, $-OCH_2CH_3$); ^{13}C ЯМР, $\delta = 167.23$ (CO), 167.32 (5-C), 160.95 (6-C), 149.98, 142.56, 134.92, 131.88, 130.53, 129.43, 123.91, 113.95, 63.69, 14.98; EI-МС, m/z (I_{rel} , %) = ; LC-MS, $m/z = 439$ [M+1];

Структурная формула: $C_{25}H_{18}N_4O_4$.

Вычислено: С, 68.49; Н, 4.14; N, 12.78.

Найдено: С, 68.52; Н, 4.16; N, 12.79.

2.1. Экспериментальная биологическая часть. Противоопухолевая активность синтезированных соединений изучалась с использованием подходов высокоэффективного биологического скрининга в рамках Международной научной программы Национального института здоровья США (DTP – Developmental Therapeutic Program) и Национального института рака (Бетезда, Мериленд, США) [29]. Первый in vitro скрининг на наличие противораковой активности [30-33] заключался в тестировании соединений на 60 линиях раковых клеток человека (линии рака легких, молочной железы, яичников, лейкемии, рака толстой кишки, почки, меланомы, рака простаты и ЦНС) в концентрации 10.00 μM . Исследуемые линии охватывают основные онкологические заболевания человека, в том числе лейкемию (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), немелкоклеточный рак легких (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226,

NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), рак толстой кишки (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), рак ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланому (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-5, SK-MEL-28, UACC-62, UACC-257), рак яичников (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), рак почки (786/0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, UO-31), рак простаты (PC-3, DU-145) и рак молочной железы (MCF-7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468).

Эксперимент проводился путем оценки количества погибших клеток методом флуоресцентного окрашивания (краситель – сульфородамин Б, эталоны – 5-фторурацил и адриамицин) и представлен как процент роста клеток каждой линии и среднего значения для всех линий в сравнении с контролем.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что реакция взаимодействия 6-R-3-(2-аминофенил)-1,2,4-триазин-5-онов с ангидридом фталевой кислоты проходит как «классическое» ацилирование с последующей циклизацией и приводит к образованию 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3-дионов. Структура синтезированных соединений подтверждена комплексом инструментальных методов, в том числе элементным анализом, методами ИК-, ЯМР-спектроскопии, хроматомасс- и масс-спектрометрии.

2. Показано, что синтезированные производные фталимида, как и известные лекарственные препараты (талидомид, помалидомид, эдотекарин), обладают противоопухолевой активностью, которая более выражено реализуется в отношении клеточных линий рака почки, молочной железы и немелкоклеточного рака легких.

ТҮЙІНДЕМЕ

СКОРИНА Д.Ю., ВОСКОБОЙНИК А.Ю.,
КОВАЛЕНКО С.И.,

*фармацевтикалық химия кафедрасының көмекшісі;
фармацевтика ғылымдарының
кандидаты, органикалық және биоорганикалық химия
кафедрасының доценті; фармацевтика ғылымдарының
докторы, профессор, органикалық және биоорганикалық
химия кафедрасының меңгерушісі, Запорожье
мемлекеттік медицина университеті, Украина*

ТРИАЗИНДІ ФРАГМЕНТІ БАР N-АУЫСТЫРЫЛМАЛЫ ФТАЛИЛАМИДТЕРДІҢ СИНТЕЗІ МЕН ОБЫРҒА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Құрамында триазинді фрагменті бар фталимид туындыларының арасындағы обырға қарсы жаңа агенттерді табуға бағытталған зерттеулердің нәтижелері көрсетілген. Кең мүмкіндіктері бар химиялық моди-

фикациялар болашақта зор үміт күттіретін бинуклеофилді «скаффолдтармен», яғни 3-(2-аминофенил)-6-R-1,2,4-триазин-5(2H)-ондармен фталимидтің өзара әрекеттесу реакциясы зерттелді. Аталған реакция мақсатты түрде 2-[2-(6-R-5-оксо-2,5-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-диондардың құрылуына әкелетіні анықталды. Синтезіріленген қосылыстардың құрылымы физикалық-химиялық әдістердің кешенімен дәлелденген (ИК-, ЯМР-спектроскопиялар, хроматомасс- және масс-спектрометриялар). Синтезіріленген қосылыстардың ¹H ЯМР шоғырларының ерекшеліктері баяндалады. Дәлірек айтқанда, нормадан ауытқыған әлсіз өріспен тіркелген триазин цикліндегі NH-протонының сигналы белгіленген. Алынған заттар үшін бүйрек, сүт безі және ұсақ жасушалы емес өкпе обырларының жасушалық сызықшасына обырға қарсы белсенділік тән екені көрсетілген.

Түйін сөздер: обырға қарсы агенттер, фталимидтің туындысы, «фармакофорлы» фрагменттер, химиотерапевтикалық препараттар, N-ауыстырылмалы фталиламидтер.

SUMMARY

SCORINA D.Y., VOSKOBOYNIKOVA
A.Y., KOVALENKO S.I.,

*Assistant of the Department of Pharmaceutical
Chemistry; Candidate of Pharmaceutical Sciences,
Associate Professor, Department of Organic and
Bioorganic Chemistry; Doctor of Pharmacy, professor,
head of department Organic and Bioorganic Chemistry,
Zaporozhye State Medical University, Ukraine*

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF N-SUBSTITUTED FTALILAMID WITH FRAGMENTS TRIAZINE

Results of investigation aimed to the search of the novel anticancer agents among phthalimide derivatives which contains triazine moiety were presented in this article. The reaction of phthalimide with 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazine-5(2H)-ones – prospective “scaffolds” with promising potential for chemical modification was studied. It was shown, that mentioned above interactions yielded 2-[2-(6-R-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazine-3-yl)phenyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-diones. Structures of synthesized compounds were proved by complex of physicochemical methods, namely NMR – spectroscopy, chromat-mass- and mass-spectrometry. Features of ¹H NMR spectra of synthesized compounds were discussed, thus it was shown, that signals of NH – proton of triazine cycle were observed in abnormally low field. It was estimated that synthesized compounds exhibit moderate antitumor action against cells of renal cancer, breast cancer and non-small cell lung cancer.

Key words: anticancer agents, phthalimide derivatives, “pharmacophore” fragments, chemotherapy drugs, N-substituted ftalilamid.

Литература:

1. Patsalos P.N. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46, Suppl. 9. – P. 140-148.
2. Coulter D.A., Huguenard J.R., Prince D.A. Specific petit mal anticonvulsants reduce calcium currents in thalamic neurons. // *Neurosci Lett*. – 1989. – Vol. 13, №98(1). – P. 74-78.
3. Coulter D.A., Huguenard J.R., Prince D.A. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. // *Ann Neurol*. – 1989. – Vol. 25(6). – P. 582-593.
4. Coulter D.A., Huguenard J.R., Prince D.A. Differential effects of petit mal anticonvulsants and convulsants on thalamic neurones: calcium current reduction. // *Br J Pharmacol*. – 1990. – Vol. 100(4). – P. 800-806.
5. Different action of ethosuximide on low- and high-threshold calcium currents in rat sensory neurons. / Kostyuk P.G., Molokanova E.A., Pronchuk N.F. et al. // *Neuroscience*. – 1992. – Vol. 51(4). – P. 755-758.
6. Urinary tract effects of phenisuximide in the Sprague-Dawley and Fischer 344 rat. / Rankin G.O., Cressey-Veneziano K., Wang R.T. et al. // *J Appl Toxicol*. – 1986. – Vol. 6(5). – P. 349-56.
7. Chen G., Weston J.K., Bratton A.C. Anticonvulsant activity and toxicity of phenisuximide, methisuximide and ethosuximide. // *Epilepsia*. – 1963. – Vol. 4. – P. 66-76.
8. Ferrendelli J.A., Kinscherf D.A. Inhibitory effects of anticonvulsant drugs on cyclic nucleotide accumulation in brain. // *Ann Neurol*. – 1979. – Vol. 5(6). – P. 533-538.
9. Hurst D.L. Methisuximide therapy of juvenile myoclonic epilepsy. // *Seizure*. – 1996. – Vol. 5(1). – P. 47-50.
10. Besag F.M., Berry D.J., Pool F.: Methisuximide lowers lamotrigine blood levels: A pharmacokinetic antiepileptic drug interaction. // *Epilepsia*. – 2000. – Vol. 41(5). – P. 624-7.
11. George M., Amrutheshwar R., Rajkumar R.P. et al Newer antipsychotics and upcoming molecules for schizophrenia. // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. – 2013. – Vol. 2. – P. 134-137.
12. Tarazi F.I., Stahl S.M. Iloperidone, asenapine and lurasidone: a primer on their current status. // *Expert Opin Pharmacother*. – 2012. – Vol. 13(13). – P. 1911-1922. doi: 10.1517/14656566.2012.712114.
13. Солдатов А.Т. Основы органической химии лекарственных веществ. – М.: Химия, 2001. – 192 с.
14. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. / Zhou S.F., Zhou Z.W., Yang L.P., Cai J.P. // *Curr Med Chem*. – 2009. – Vol. 16(27). – P. 3480-675.
15. Gertz M.A. Pomalidomide and myeloma meningitis. // *Leuk. Lyt. homa*. – 2013. – Vol. 54(4). – P. 681-682. doi: 10.3109/10428194.2012.723708.
16. Mc Curdy A.R., Lacy M.Q. Pomalidomide and its clinical potential for relapsed or refractory multiple myeloma: an update for the hematologist. // *Ther. Adv. Hematol*. – 2013. – Vol. 4(3). – P. 211-216. doi: 10.1177/2040620713480155.
17. Pomalidomide: a novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma. / Terpos E., Kanellias N., Christoulas D. et al. // *Onco. Targets. Ther*. – 2013. – Vol. 10(6). – P. 531-538. doi: 10.2147/OTT.S34498. Print 2013.
18. Saif M.W., Diasio R.B. Edotecarin: a novel topoisomerase I inhibitor. // *Clin. Colorectal. Cancer*. – 2005. – Vol. 5(1). – P.27-36.
19. Phase I and pharmacokinetic study of edotecarin, a novel topoisomerase I inhibitor, administered once every 3 weeks in patients with solid tumors. / Yamada Y., Tamura T., Yamamoto N. et al. // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2006. – Vol. 58(2). – P. 173-182.
20. Long-lasting partial regression of glioblastoma multiforme achieved by edotecarin: case report. / Vrdoljak E., Boban M., Saratlija-Novakovic Z. et al. // *Croat. Med. J*. – 2006. – Vol. 47(2). – P. 305-309.
21. Antitumor efficacy of edotecarin as a single agent and in combination with chemotherapy agents in a xenograft model. / Ciomei M., Croci V., Ciavolella A. et al. // *Clin. Cancer Res*. – 2006. – Vol. 1. – №12(9). – P. 2856-61.
22. A phase I study of the safety and pharmacokinetics of edotecarin (J-107088), a novel topoisomerase I inhibitor, in patients with advanced solid tumors. / Hurwitz H.I., Cohen R.B., McGovren J.P. et al. // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2007. – Vol. 59(1). – P. 139-47.
23. Antitumor activity of edotecarin in breast carcinoma models. / Ciomei M., Croci V., Stellari F. et al. // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 2007. – Vol. 60(2). – P. 229-235.
24. Naphthalimide derivatives with therapeutic characteristics: a patent review / A. Kamal, N.R. Bolla, P.S. Srikanth, A.K. Srivastava // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. – 2013. – Vol. 23. – №3. – P. 299317.
25. Cytotoxic activity and DNA binding of naphthalimide derivatives with amino acid and dichloroacetamide functionalizations. K-R. Wang, F. Qian, X-M. Wang [et al.]. // *Chinese Chemical Letters*. – 2014. – Vol. 25. – N7. – P. 1087-1093.
26. Harald Gunther NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry, 3rd Edition. – Wiley, 2013. – 734 p.
27. Mitsuo Tasumi Introduction to Experimental Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Practical Methods. – Wiley, 2014. – 408 p.
28. Hydrazinolysis of 3-R-[1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. Synthetic and Theoretical Aspects / T.Yu. Sergeieva, O.Yu. Voskoboynik, S.I. Okovytyy, S.I. Kovalenko, Sv.V. Shishkina, O.V. Shishkin, J. Leszczynski // *J. Phys. Chem. A*. – 2014. – 118. – P. 1895-1905. – [Electronic resource]: dx.doi.org/10.1021/jp4052616.
29. [Electronic resource]: <http://dtp.nci.nih.gov>.
30. Boyd M.R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen / M.R. Boyd, K.D. Paul // *Drug Development Research*. – 1995. – Vol. 34. – P. 91-109.
31. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / M.C. Alley, D.A. Scudiero, P.A. Monks [et al.] // *Cancer Research*. – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.
32. Grever M.R. The national cancer institute: cancer drug discovery and development program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // *Seminars in Oncology*. – 1992. – Vol. 19, №6. – P. 622-638.
33. Shoemaker R.H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R.H. Shoemaker // *Nature Reviews Cancer*. – 2006. – Vol. 6. – P. 813-823.

**Ежемесячный журнал о рынке лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и медицинской техники**

№6(169) 2015 • Издаётся с 2001 г.

Учредитель: Министерство здравоохранения и социального развития РК

**Издатель: РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств,
изделий медицинского назначения и медицинской техники»**

WWW.DARI.KZ

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Ф.Э. Сулеева**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.М. Адекенов (Казахстан)
А.А. Аканов (Казахстан)
А.И. Гризодуб (Украина)
В.Л. Дорофеев (Россия)
А.З. Зурдинов (Кыргызстан)
С.З. Каирбекова (Казахстан)
М.К. Мамедов (Азербайджан)
Е.В. Матвеева (Украина)
Л.Ю. Пак (Казахстан)
Д.А. Рождественский (Беларусь)
Д.А. Сычев (Россия)
Т.Ш. Шарманов (Казахстан)
Е.В. Гладох (Украина)

**СПЕЦИАЛИСТ ОТДЕЛА РЕДАКЦИИ
Н. Нусипкожаева**

**ДИЗАЙН И ВЕРСТКА
Г. Албаева**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ш.А. Байдуллаева
И.Р. Кулмагамбетов
У.М. Датхаев
Р.С. Кузденбаева
В.Н. Локшин
Д.М. Сабденалиев
С.Е. Султанов
З.Н. Сыбанкулова
А.У. Тулегенова
С.Н. Шин

**◆◆◆
АДРЕС РЕДАКЦИИ:**

050004, РК, г. Алматы
пр. Абылай хана, 63, оф. 315
тел.: +7 (727) 273 03 73
факс: +7 (727) 273 55 00
e-mail: pharmkaz@dari.kz; pharmkaz@mail.ru

ОТПЕЧАТАНО В ТИПОГРАФИИ

ТОО «VEDA PRESS»
РК, г. Алматы, пр. Абая, 68/74
тел.: +7 (727) 266 55 87
Подписано к печати 26.06.2015 г.
Тираж — 800 экз. Заказ №
Периодичность — 1 раз в месяц

ТЕРРИТОРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ

Казахстан, Россия, Украина, Узбекистан,
Кыргызстан, Беларусь, Азербайджан

Журнал зарегистрирован Министерством
культуры, информации и общественного согласия
Республики Казахстан.
Свидетельство об учетной регистрации №3719-Ж
от 19.03.2003 г.

Подписка и распространение журнала:
тел. +7 (727) 273 03 73

Подписной индекс: 75888

Ответственность за рекламу несет рекламодатель.

Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Журнал входит в Перечень изданий, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан для публикации результатов научной деятельности.

Для оформления первой страницы использованы фотоматериалы, любезно предоставленные сотрудниками Территориального филиала НЦЭЛС г. Караганды.

СОДЕРЖАНИЕ

ОҚИҒА

- Н. НҮСІПҚОЖАЕВА.* «Кәсібінің үздігі» республикалық байқауының жеңімпаздары марапатталды.....4
- Ф. СУЛЕЕВА.* В День медицинского работника чествуют лучших и говорят о достижениях.....6

АНАЛИЗ. КОНЪЮНКТУРА. ПЕРСПЕКТИВЫ

- Б.А. ОМАРОВА, О.В. СЕРМУХАМЕДОВА, З.Б. САКИПОВА, А.А. КЕСИКОВА, Е.Н. ЕВТУШЕНКО, У.М. ДАТХАЕВ.* Обзор казахстанского рынка лекарственных средств растительного происхождения.....7
- З.Б. КАРАБУЛОВА, А.Р. ШОПАБАЕВА.* Анализ качества фармацевтического обслуживания при самолечении в аптеках города Алматы.....13
- Г.К. КАУСОВА, С.С. БЕКБАНОВ, А.Н. НУРБАКЫТ, С.С. СУЛЕЙМЕНОВ, Р.К. КУРМАНГАЛИЕВА.* К вопросу проведения скрининговых программ на уровне первичной медико-санитарной помощи (литературный обзор).....17
- С.С. БЕКБАНОВ, Г.К. КАУСОВА, А.Н. НУРБАКЫТ, Р.К. КУРМАНГАЛИЕВА, С.С. СУЛЕЙМЕНОВ.* Мониторинг здоровья в профилактической медицине (литературный обзор).....22

ЮБИЛЕИ

- Рахымжан ДИЛБАРХАНУЛЫ:* Талантливый ученый и замечательный человек!.....27
- Мария Куспановна КАМАНОВА:* Преданное служение фармации!.....28

ПОИСК. ИССЛЕДОВАНИЯ. ЭКСПЕРИМЕНТ

- Х.Г. ГАНИЕВА, А.А. ЮНУСХОДЖАЕВ.* Контрольные карты Шухарта для оценки качества лекарственных препаратов.....29
- М.К. МАМЕДОВ, А.Э. ДАДАШЕВА, Н.М. НАГИЕВА.* Фармакотерапевтическая и экономическая оценка лекарственных препаратов рекомбинантных и пегилированных интерферонов для лечения больных ХГС.....33
- Д.Ю. СКОРИНА, А.Ю. ВОСКОБОЙНИК, С.И. КОВАЛЕНКО.* Синтез и противораковая активность N-замещенных фталиламидов с триазиновым фрагментом.....36
- М.Д. ДАУЛЕТОВА, Д.С. РАХЫМБЕРДИЕВ, Б.А. ТУЛЕПБЕРГЕНОВА, М.А. САЙДЕНОВА, Г.Р. ДЮСЕБАЕВА.* Дополнительные методы лечения артериальной гипертонии.....42
- A. S. KALYKOVA.* Stability and storage conditions of the new pharmaceutical substance with antibacterial action.....45
- А.А. ТУРГУМБАЕВА.* Қазақстандық мақсарының Ақмай сұрыпты гүлінің негізінде жасалған жақпамайдың сапасын бағалау.....49
- Д.С. РАХЫМБЕРДИЕВ, Ж.А. ЕРМАХАНОВА, М.Д. ДАУЛЕТОВА, К.С. АБДИРАМАШЕВА, А.С. АНДАБАСОВА.* Абдоминальді семіздік және артериялық гипертензиямен сырқаттанған науқастардың күйзеліске төзімділігінің деңгейі.....53

ФАРМАКОГНОЗИЯ

- С.Е. КЕЛИМХАНОВА, Л.Г. САТАЕВА, А.Б. ШУКИРБЕКОВА, М.А. НУРЖАНОВА.* Морфолого-анатомические признаки среднеазиатского вида Псоралеи костянковой, произрастающей в Казахстане.....57