

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА*



Н.В. Галайко,
Институт технической
химии УрО РАН

С целью получения цитотоксически активных агентов проведена модификация полусинтетических тритерпеновых изоксазолов и оксазолов с получением новых гетероциклических азолов с гидроксильной группой в положении С(1) или С(3). Разработан метод синтеза на основе бетулина С(28) модифицированных азолов. Осуществлен скрининг цитотоксической активности продуктов синтеза и отобраны наиболее перспективные соединения (IC_{50} 1,6–32,5 мкг/мл).

Ключевые слова: тритерпеноиды, бетулин, 1,2,3-триазолы, изоксазолы, цитотоксическая активность.

Онкология – одна из ведущих причин смертности во всем мире. В России от рака гибнет более 250 тыс. человек в год и выявляется почти 500 тыс. больных злокачественными новообразованиями ежегодно. Кроме того, проблема онкологии сегодня актуальна для любого возраста. Лечение рака предполагает проведение комплекса процедур, в том числе химиотерапии широким спектром дорогостоящих, часто импортных, препаратов. При этом остается актуальной проблема токсичности противоопухолевых лекарственных средств в отношении нормальных (неопухолевых) клеток. Снизить токсический эффект химиотерапии на организм человека и исключить риск возможных осложнений позволяют таргетные препараты, направленно воздействующие на раковые клетки без вреда для

здоровых тканей. Поиск доступных таргетных противоопухолевых агентов – одна из актуальных задач российской фармации.

В медицинской химии для разработки новых лекарственных средств активно используются природные соединения и их производные, в том числе основной компонент бересты березы – лупановый спирт бетулин, обладающий значительными синтетическими возможностями и разнообразным фармакологическим действием, что делает его перспективным базовым соединением в синтезе азотсодержащих алициклических и гетероциклических соединений с высоким уровнем биологической активности [1, 2]. Широкий спектр фармакологически активных производных получен также в процессе химических превращений продукта окисления бетулина – биологиче-

* Работа выполнена при финансовой поддержке грантов программы Президиума РАН (№ 15-21-3-2) и «УМНИК» 2-15-4, код договора 0011452.

ски активной бетулиновой кислоты [2, 3–7], обладающей высокой противоопухолевой активностью [8, 9] и при этом не токсичной в отношении здоровых клеток [10]. Так, бетулиновая кислота проходит клинические исследования в США как таргетное средство для лечения рака кожи меланомы [11].

Практика нашей работы с бетулином определила в качестве одного из основных направлений – синтез производных бетулина с противоопухолевыми свойствами. Согласно литературным данным, уровень цитотоксической активности некоторых тритерпеновых соединений можно успешно повысить с помощью введения фармакофорного гетероциклического фрагмента в кольцо А тритерпеновой молекулы [12–15]. Так, 2,3-секолупановый оксодиазолин, синтезированный нами в 7 стадий из бетулина (рис. 1), показал высокий уровень цитотоксичности *in vitro* [16].

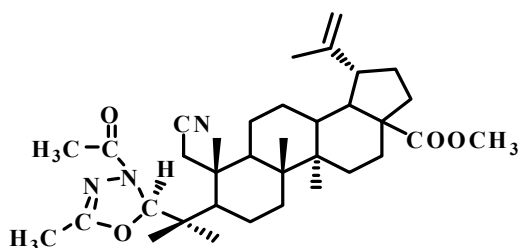


Рис. 1. 2,3-Секолупановый 1,3,4-оксодиазолин

Цель настоящей работы включала разработку методов синтеза соединений с высоким уровнем противоопухолевой активности на основе растительного сырья.

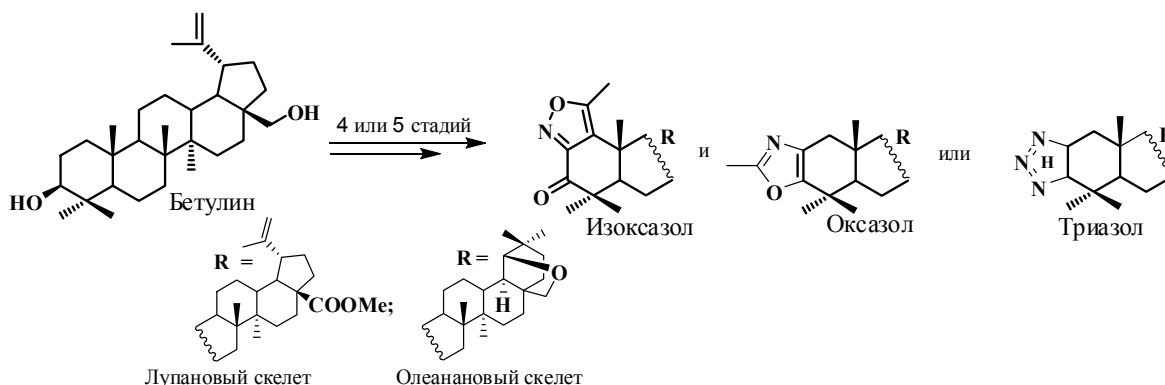


Рис. 2

Многостадийность способа получения цитотоксичного оксодиазолина обусловила задачу по разработке более технологичных способов синтеза новых гетероциклов типа изоксазол, оксазол и триазол с лупановым и олеанановым скелетом на основе бетулина (рис. 2).

Среди ранее [17] синтезированных соединений выбраны лупановые изоксазол и триазол, цитотоксичные в отношении трех видов опухолевых клеток: RD TE32, A549, MS (IC_{50} 2,8–32,6 мкг/мл).

В настоящей работе данные гетероциклы использованы как интермедиаты для получения новых противоопухолевых агентов путем модификации по указанным положениям (рис. 3).

Так, при использовании в качестве основы изоксазолов и оксазолов лупанового и олеананового типов (схема 1) получены новые гетероциклические азолы с гидроксильной группой в положении С(1) или С(3). Разработаны методы синтеза на основе бетулона (рис. 4) [18] новых азолов, модифицированных по атому С(28) гидроксильной, сложноэфирной или карбоксильной функцией.

В результате скрининга противоопухолевых свойств продуктов синтеза выявлены наиболее перспективные соединения с уровнем цитотоксической активности (IC_{50}) от 1,6 до 32,5 мкг/мл. Экспериментальные данные позволили определить дальнейшую стратегию синтеза новых цитотоксически активных производных с гетероциклическим фрагментом.

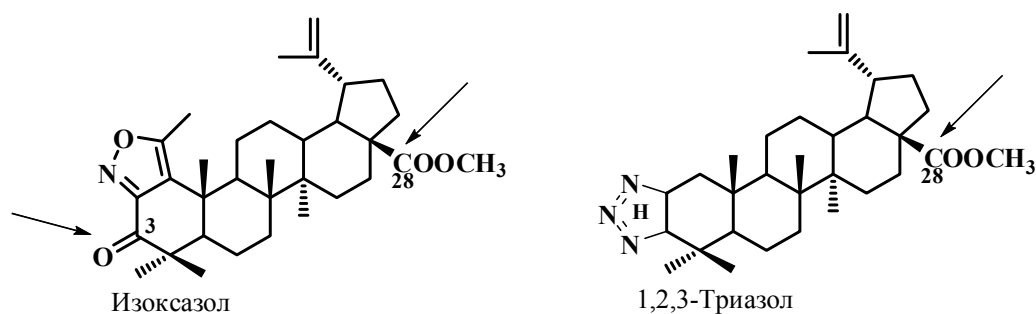


Рис. 3. Тритерпеновые азолы

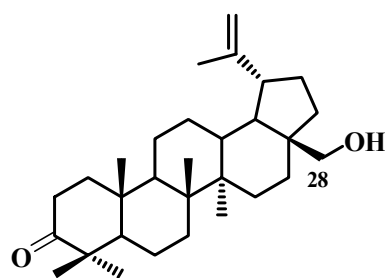


Рис. 4. Бетулон

Библиографический список

1. Терпеноиды ряда лупана как перспективные для медицины биологически активные агенты. Ч. 2. Полусинтетические производные лупана. Обзор / Г.А. Толстиков, О.Б. Флехтер, Э.Э. Шульц, Л.А. Балтина, А.Г. Толстиков // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – Т. 13. – С. 1–30.
2. Терпеноиды ряда лупана – биологическая активность и фармакологические перспективы. II. Полусинтетические производные лупана / Т.Г. Толстикова, И.В. Сорокина, Г.А. Толстиков, А.Г. Толстиков, О.Б. Флехтер // Биоорганическая химия. – 2006. – Т. 32. – С. 291–307.
3. Синтез производных растительных тритерпенов и исследование их противовирусной и иммуностимулирующей активности / А.Г. Покровский, О.А. Плясунова, Т.Н. Ильичева, О.А. Борисова, Н.В. Федюк, Н.И. Петренко, В.З. Петухова, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков // Химия в интересах устойчивого развития. – 2001. – Т. 9. – С. 485–491.
4. New cytotoxic lupane triterpenoids from the twigs of *Coussarea paniculata* / V.S.P. Chaturvedula, J.K. Schilling, R.K. Johnson, D.G.I. Kingston // J. Nat. Prod. – 2003. – Vol. 66. – P. 419–422.
5. Cichewicz R.H., Kouzi S.A. Chemistry, biological activity, and chemotherapeutic potential of betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection // Med. Res. Rev. – 2004. – Vol. 24. – P. 90–114.
6. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic ring-fused betulinic acid derivatives as novel inhibitors of osteoclast differentiation and bone resorption / J. Xu, Z. Li, J. Luo, F. Yang, T. Liu, M. Liu, W.-W. Qiu, J. Tang // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55 – P. 3122–3134.
7. Heterocycle-fused lupane triterpenoids inhibit *Leishmania donovani* mastigotes / R. Haavikko, A. Nasereddin, N. Sacerdoti-Sierra, D. Kopelyanskiy, S. Alakurtti, M. Tikka, C.L. Jaffe, J. Yli-Kauhahuoma // Med. Chem. Commun. – 2014. – Vol. 5. – P. 445–451.
8. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis / E. Pisha, H. Chai, I.S. Lee, T.E. Chagwedera, N.R. Farnsworth, G.A. Cordell, C.W.W. Beecher, H.H.S. Fong, A.D. Kinghorn, D.M. Brown, M.C. Wani, M.E. Wall, T.J. Hieken, T.K.D. Gupta, J.M. Pezzuto // Nat. Med. – 1995. – Vol. 1. – P. 1046–1051.
9. Synthesis and cytotoxic activity of A-ring modified betulinic acid derivatives / Y.-J. You, Y. Kim, N.-H. Nam, B.-Z. Ahn // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13. – P. 3137–3140.
10. Selective cytotoxicity of betulinic acid on tumor cell lines, but not on normal cells / V. Zuco, R. Supino, S.C. Righetti, L. Cleris, E. Marchesi, C. Gambacorti-Passerini, F. Formelli // Cancer Lett. – 2002. – Vol. 175. – P. 17–25.
11. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00346502> [Электронный ресурс].
12. Synthesis and cytotoxic activity of heterocyclic ring-substituted betulinic acid derivatives / V. Kumar, N. Rani, P. Aggarwal, V.K. Sanna, A.T. Singh, M Jaggi., N. Joshi, P.K. Sharma, R. Irchhaiya,

- A.C. Burman* // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18. – P. 5058–5062.
13. Cytotoxic heterocyclic triterpenoids derived from betulin and betulinic acid / *M. Urban, M. Vlk, P. Dzubak, M. Hajduch, J. Sarek* // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – Vol. 20. – P. 3666–3674.
 14. Synthesis and biological evaluation of oleanolic acid derivatives as novel inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B / *H. Li, H. Zou, L. Gao, T. Liu, F. Yang, J. Li, J. Li, W.W. Qiu, J. Tanga* // Heterocycles. – 2012. – Vol. 85. – P. 1117–1139.
 15. Synthesis of triterpenoid triazine derivatives from allobetulone and betulonic acid with biological activities / *T.D. Ngoc, N. Moons, Y. Kim, W.D. Borggraeve, A. Mashentseva, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, W. Dehaen* // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – Vol. 22. – P. 3292–3300.
 16. Synthesis, transformation and biological evaluation of 2,3-secotriterpene acetylhydrazones and their derivatives / *V.V. Grishko, I.A. Tolmacheva, N.V. Galaiko, A.V. Pereslavceva, L.V. Anikina, L.V. Volkova, B.A. Bachmetyev, P.A. Slepukhin* // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – Vol. 68. – P. 203–211.
 17. Synthesis of triterpene A-condensed azoles / *N.V. Galaiko, A.V. Nazarov, I.A. Tolmacheva, P.A. Slepukhin, Yu.B. Vikharev, O.A. Maiorova, V.V. Grishko* // Chem. Het. Compd. – 2014. – Vol. 50. – P. 65–75.
 18. Chemical conversions of betulone produced by biotransformation / *V.V. Grishko, A.V. Nazarov, I.A. Tolmacheva, E.V. Tarasova, I.B. Ivshina* // Chem. Nat. Compd. – 2014. – Vol. 50. – P. 857–861.

CYTOTOXIC ACTIVITY OF HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF BETULIN

N.V. Galaiko

Institute of Technical Chemistry of Ural Branch of the RAS

In order to obtain active cytotoxic agents, semisynthetic triterpene oxazoles and isoxazoles with a yield of novel heterocyclic azoles with the hydroxyl group at position C (1) or (3) have been modified. A method for synthesis on the basis of betulin modified on carbon (28) azoles has been developed. The screening of anti-tumor activity of the synthesis products has been done, the most promising compounds (IC₅₀ 1.6–32.5 mg/ml) being selected.

Keywords: triterpenoids, betulin, 1,2,3-triazole, isoxazole, cytotoxic activity.

Сведения об авторе

Галайко Наталья Владимировна, кандидат химических наук, научный сотрудник, Институт технической химии УрО РАН (ИТХ УрО РАН), 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3; e-mail: natagalaiko@gmail.com

Материал поступил в редакцию 25.05.2015 г.