

## Вивчення протипухлинної активності основ Манніха флавоноїдів

М.С. Фрасинюк<sup>1\*</sup>, Г.П. Мруг<sup>1</sup>, С.П. Бондаренко<sup>2</sup>,  
В.П. Хиля<sup>2</sup>, В.С. Броварець<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Інститут біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України  
вул. Мурманська, 1, Київ, 02094, Україна

<sup>2</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
вул. Володимирська, 64, Київ, 01601, Україна

**Резюме.** Синтезовано ряд основ Манніха 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів, 5,7-дигідроксиізофлавонів і хризину. Досліджено їх протипухлинну активність на 60 лініях ракових клітин. За результатами скринінгових досліджень встановлено певні закономірності зв'язку «структура — активність».

**Ключові слова:** основи Манніха, флавоноїд, ізофлавонон, хризин, протипухлинна дія.

**Вступ.** Останнім часом особливий інтерес викликають деякі представники флавоноїдів, що виявляють естрогенні властивості. Велику групу серед фітоестрогенів складають ізофлавоноїди [1], які характеризуються вираженими профілактичними і терапевтичними властивостями щодо багатьох захворювань. Велика кількість публікацій присвячена ролі природних ізофлавононів як протекторів, які перешкоджають розвитку гормонозалежних пухлинних процесів. Цілком імовірно, що протипухлинний ефект може бути обумовлений не лише естрогеноподібними властивостями цих сполук, але і їх здатністю інгібувати активність ряду ферментів та антиоксидантними властивостями [2-4]. Так, ізофлавоноїди не тільки компенсують недостатній рівень ендогенних статевих гормонів, але й знижують ризик пов'язаних з естрогенами злоскісних процесів, наприклад, раку простати та молочної залози [5, 6].

Серед природних нітрогеновмісних похід-

них хромонів найбільш відомим є алкалоїд рохітукін, вилучений із *Dysoxylum binectariferum* [7]. Його синтетична похідна («Флавопіридол») знаходить застосування в терапії ракових захворювань як інгібітор циклінзалежних кіназ (CDKs) [8]. Варто зазначити, що амінометильні похідні флавононів також інгібують CDK-1, а деякі їх представники виявляють вищу активність у порівнянні з «Флавопіридолом» [9].

Виходячи з цього, метою нашої роботи був синтез основ Манніха флавоноїдів і вивчення їх протипухлинної активності.

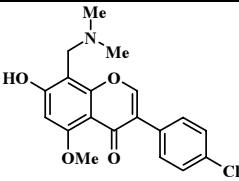
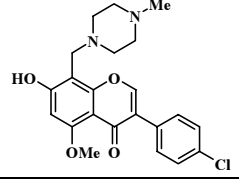
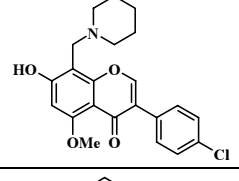
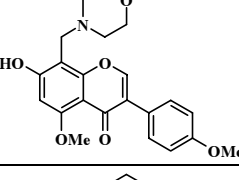
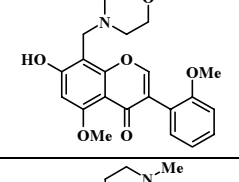
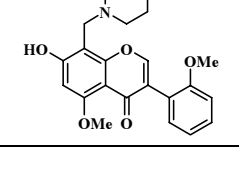
**Результати й обговорення.** Амінометильні похідні 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів **1-6** було синтезовано з 5,7-дигідроксиізофлавононів шляхом попереднього регіоселективного захисту гідроксильної групи в положенні 7 ізофлавонону, метилюванням гідроксильної групи в положенні 5 хромонового циклу та депротекцією 7-гідроксигрупи. Як нами показано, амінометилування 7-гідрокси-5-метоксиізофлавононів перебігає регіоселективно під дією аміналів вторинних амінів з утворенням 8-амінометильних похідних **1-6** [10]. В аналогічних умовах при введенні в реакцію 5,7-дигідроксиізофлавононів [11, 12] і хризину (5,7-дигідроксиізофлавонону) [13] було одержано 6,8-бісамінометильні похідні **7-12**.

\* Corresponding author.

Tel.: +38050-5450828

E-mail address: mykhaylo.frasinyuk@ukr.net

Цитотоксичність основ Манніха 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів у концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л

Сполука	Формула	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин і мітотична активність, %
1		102,56	85,06÷119,13	UO-31 (рак нирок): 85,06 MDA-MB-468 (рак молочної залози): 86,72
2		94,40	40,35÷128,60	NCI-H522 (рак легень): 40,35 HOP-92 (рак легень): 59,85 MDA-MB-468 (рак молочної залози): 60,75 UO-31 (рак нирок): 60,86 CCRF-CEM (лейкемія): 63,73
3		103,91	86,25÷134,21	SNB-75 (рак ЦНС): 86,25 MOLT-4 (лейкемія): 88,80 NCI-H226 (рак легень): 88,99 MDA-MB-468 (рак молочної залози): 89,76
4		101,06	61,54÷120,66	NCI-H522 (рак легень): 61,54 UO-31 (рак нирок): 78,28 MDA-MB-468 (рак молочної залози): 79,42
5		103,61	84,45÷116,95	NCI-H522 (рак легень): 84,45 UO-31 (рак нирок): 87,10
6		101,67	78,59÷122,83	NCI-H522 (рак легень): 78,59 UO-31 (рак нирок): 79,05 SNB-75 (рак ЦНС): 82,73

Контроль за перебігом реакцій та чистотою одержаних сполук проводили методом ТШХ на пластинках «Sorbfil UV-254» (Росія) та «Merck» (Німеччина). Структуру синтезованих сполук підтверджено за допомогою спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ , виміряних на приладі «VXR-300» («Varian», 300 МГц) у  $\text{CDCl}_3$  відносно ТМС (внутрішній стандарт),  $\delta$  шкала.

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 культурах ракових клітин

— раку легень, нирок, ЦНС, яєчників, простати, молочної залози, епітеліального раку, а також лейкемії та меланоми — при дії речовини в концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  М, у результаті яких визначали відсоток росту (GR) клітин ліній раку в порівнянні з контролем (контроль — 100 %) [14-17].

Варто зауважити, що амінометильні похідні 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів (табл. 1), 5,7-дигідроксиізофлавонів (табл. 2) та природного флавону хризину (табл. 3) не виявили значної протипухлинної активності, проте результати проведених скринінгових досліджень дали змогу встановити деякі закономір-

Цитотоксичність основ Манніха 5,7-дигідроксиізофлавонів концентрації  $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л

Сполука	Формула	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин і мітотична активність, %
7		105,60	86,19÷131,00	MOLT-4 (лейкемія): 86,19 K-562 (лейкемія): 86,24 NCI-H522 (рак легень): 86,84
8		106,22	86,71÷123,85	SR-4 (лейкемія): 86,71 MOLT-4 (лейкемія): 86,77 K-562 (лейкемія): 87,84
9		109,46	80,96÷31,95	NCI-H522 (рак легень): 80,96 HCT-15 (епітеліальний рак): 88,62

ності зв'язку «структура — дія». Так, досліджувані основи Манніха **1-12** виявляють протимітотичну активність відносно пухлинних клітин раку легень. При цьому найбільш чутливою є лінія NCI-H522 (GP=40,35 % для **2**, GP=61,54 % для **4**).

У випадку 8-амінометильних похідних 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів **1-6** спостерігається інгібування росту ракових клітин молочної залози, особливо лінії MDA-MB-468. Разом з тим основи Манніха **7-9**, які містять по два амінометильних залишки, виявляють цитостимулюючу дію.

Крім того, сполуки **1-6** виявляють протимітотичну активність відносно пухлинних клітин раку нирок, а для 5,8-біс-амінометильних похідних ізофлавонів **7-9** така дія не характерна.

Заслуговує уваги й той факт, що для основ Манніха природного флавонолу хризину спостерігається більш виразна протипухлинна дія. Так, на відміну від сполук **1-9** ізофлавонового ряду, 5,8-біс-амінометильні похідні хризину **10-12** виявляють протимітотичну активність відносно пухлинних клітин лейкемії, найбільш чутливими є лінії CCRF-CEM і MOLT-4. Крім

того, основи Манніха флавонового ряду інгібують ріст клітин ліній епітеліального раку. Найбільш чутливою є лінія HT29 (GP=47,35 % для **11**, GP=63,92 % для **12**).

Серед досліджуваних нітрогеновмісних похідних флавоноїдів найвищий відсоток інгібування росту ракових клітин спостерігався для 6,8-біс[[4-(2-гідроксиетил)піперазин-1-іл]метил]-5,7-дигідрокси-2-феніл-4Н-хромен-4-ону **12** на лінію клітин лейкемії CCRF-CEM: GP=25,71% (середня мітотична активність 60 ліній 95,63 %), а також для 7-гідрокси-8-[[4-метилпіперазин-1-іл]метил]-5-метокси-3-(4-хлорофеніл)-4Н-хромен-4-ону **2** на лінію клітин недрібноклітинного раку легень NCI-H522: GP=40,35 % (середня мітотична активність 60 ліній 94,40 %) та для 6,8-біс[[4-метилпіперазин-1-іл]метил]-5,7-дигідрокси-2-феніл-4Н-хромен-4-ону **11** на лінію клітин HT29 епітеліального раку, GP=47,35 %, середня мітотична активність 60 ліній 95,47 %.

**Висновок.** Таким чином, синтезовано ряд основ Манніха 7-гідрокси-5-метоксиізофлавонів, 5,7-дигідроксиізофлавонів і хризину. Досліджено їх протипухлинну активність на 60



modulatory piperidinylbenzopirane from *Dysoxylum binectariferum*: Isolation, structure and total synthesis // *Tetrahedron*. — 1988. — Vol. 44. — P. 2081-2086.

8. *Cohen P.* Protein kinases — the major drug targets of the twenty-first century? // *Nature reviews. Drug discovery*. — 2002. — Vol. 1. — P. 309-315.

9. *Liu T., Xu Z., Q. He, Chen Y., Yang B., Hu Y.* Nitrogen-containing flavonoids as CDK1/Cyclin B inhibitors: Design, synthesis, and biological evaluation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2007. — Vol. 17. — P. 278-281.

10. *Мруг Г.П., Хиля В.П., Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С.* Синтез и аминотетилирование 7-гидрокси-5-метоксиизофлавонов // *Химия природн. соед.* — 2013. — С. 203-208.

11. *Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С., Хиля В.П.* Синтез аминотетильных производных софорикозида // *Химия природн. соед.* — 2012. — С. 29-31.

12. *Бондаренко С.П., Левенец А.В., Фрасинюк М.С., Хиля В.П.* Синтез аналогов природных изофлавоноидов, содержащих флороглюциновый фрагмент // *Химия природн. соед.* — 2003. — С. 211-214.

13. *Бондаренко С.П., Фрасинюк М.С.* Синтез аминотетильных производных хризина // *Химия природн. соед.* — 2013. — С. 724-727.

14. *Alley M.C., Scudiero D.S., Monks P.A., Hursey M.L., Czerwinski M.J., Fine D.L., Abbott B.J., Mayo J.G., Shoemaker R.H., Boyd M.R.* Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay // *Cancer Research*. — 1988. — Vol. 48, No. 3. — P. 589-601.

15. *Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A.* The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program // *Seminars in Oncology*. — 1992. — Vol. 19, No. 6. — P. 622-638.

16. *Boyd M.R., Paull K.D.* Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen // *Drug Development Research*. — 1995. — Vol. 34, No 2. — P. 91-109.

17. *Shoemaker R.H.* The NC160 human tumour cell line anticancer drug screen // *Nature Reviews*. — 2006. — No. 6. — P. 813-823.