

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2012

Л. Г. Менчиков¹, М. А. Игнатенко²

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ГЕРМАНИЯ (ОБЗОР)

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, Россия;

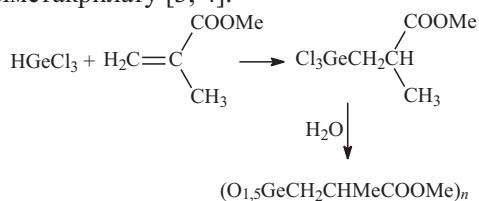
² Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

В обзоре кратко изложены основные сведения о биологически активных органических соединениях германия, появившиеся за последние 5 – 10 лет. Биологически значимый микроэлемент германий необходим для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма. Поэтому практически все водорастворимые стабильные соединения органического германия проявляют биологическую активность и неизменно привлекают к себе повышенное внимание.

Ключевые слова: соединения германия; биологическая активность.

Химический элемент германий был предсказан Д. И. Менделеевым в 1871 г., а позднее, в 1886 г., был открыт К. Винклером. Германий является одним из ключевых микроэлементов живых организмов, недостаток которого обуславливает ряд заболеваний, в том числе, онкогенных [1]. Биологическая активность соединений германия была открыта давно, например, противоопухолевая активность его неорганических соединений была обнаружена еще в 1928 г. [2]. Но интенсивно эта область стала развиваться лишь с середины 60-х годов прошлого века, когда были получены первые водорастворимые органические соединения германия — сесквиоксиды германия.

Впервые сесквиоксиды германия были открыты российскими учеными в 1965 г. при гидролизе продуктов присоединения HGeCl_3 к 1,3-енонам, в частности, к метилметакрилату [3, 4].



В дальнейшем в эту реакцию были вовлечены другие соединения с двойной связью. Наибольшую известность получил бис(2-карбоксиэтилгермания)сесквиоксид: $(\text{O}_{1,5}\text{GeCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})_n$ — продукт присоединения HGeCl_3 к пропионовой кислоте и последующей реакции гидролиза [5, 6]. Это соединение имеет полимерную структуру [7]. В настоящее время физиологическая активность этого соединения (известного также как Ge-132, CEGS) наиболее изучена [8], этот сесквиоксид германия нашел широкое применение в медицинской практике, особенно, в комплексной терапии рака [8, 9]. Спектр его биологиче-

ской активности оказался весьма обширным и, кроме противоопухолевого эффекта, он обладает также анальгезирующим, противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и противовирусным действием, известны его гипотензивные и нейротропные свойства, он является гепатопротектором и радиопротектором, при этом обладает низкой токсичностью [10].

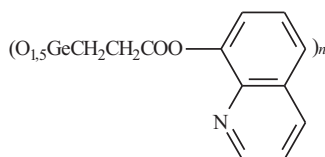
Именно с него началось бурное развитие химии германийорганических соединений как потенциальных лекарственных средств и активное изучение биологической активности соединений германия, этой теме посвящен ряд обзоров [11 – 19] и фундаментальная монография [10]. В данном обзоре основное внимание уделено работам за последние 10 лет.

Сесквиоксиды германия

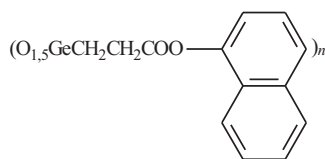
Успехи применения Ge-132 в онкологической практике (в том числе клинически доказанные случаи, например, полная ремиссия в случае рака легких [20]) стимулировали, во-первых, всестороннее изучение других видов физиологической активности самого Ge-132 и, во-вторых, синтез его производных и изучение их свойств.

При изучении Ge-132 была показана его высокая эффективность в комплексной терапии рака в послеоперационный период [21]. Это соединение предложено также для лечения ожогов [22], ряда сердечно-сосудистых заболеваний [23, 24], гепатита [25, 26]. Показано, что оно стимулирует и нормализует работу печени [27]. Также установлено, что наблюдаемая противоопухолевая активность Ge-132 в ряде случаев может быть вторичной (в частности, противоопухолевый эффект может являться результатом увеличения NK активности и увеличения гуморального иммунитета [28]).

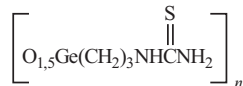
Было синтезировано и изучено также большое количество различных производных бис(2-карбоксиэтилгермания)сесквиоксида, в основном его сложных эфиров. Так, синтезирован ряд его сложных эфиров хинолинового ряда и показано [29], что введение хинолиновых заместителей в качестве сложноэфирной группы повышает их противоопухолевую активность. При этом наибольшую активность показал β -(8-хинолиновый эфир) 2-карбоксиэтилгермания сесквиоксид (ингибирование роста клеток аденомы простаты РС-3М до 78 %).



В ряду новых производных сесквиоксидов германия [30, 31] с антрахиноновыми и нафталиновыми заместителями было найдено, что введение в качестве сложноэфирной группы антрахиноновых и нафталиновых заместителей также существенно повышает их противоопухолевую активность по сравнению с Ge-132. Наибольшую активность показал его нафтиловый эфир ($IC_{50} = 4,8$ мкмоль/л, клетки K562 человеческой миелоидной лейкемии).



Из других сесквиоксидов высокую противоопухолевую активность показал γ -тиокарбамидопропил сесквиоксид германия [32], для которого в тестах (в концентрации 50 мкг/л) на клетках KB (человеческие клетки эпидермоидного рака), НСТ (человеческие клетки рака толстой кишки) и Bel (клетки гепатоцеллюлярной карциномы) ингибирование составило 92,9, 84,9 и 70,9 % соответственно.



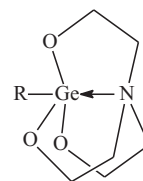
При этом Ge-132 в тех же самых тестах оказался активным лишь в случае НСТ (ингибирование 31,4 %), а в 2 других — не активным.

Сопоставив данные по различным производным сесквиоксида германия [29–32], можно отметить, что по цитостатическому действию сами кислоты менее активны, чем их сложные эфиры. Кроме того, на основании изучения активности рядов его производных [29–32] можно сделать вывод о том, что производные акриловой кислоты $(O_{1,5}GeCH_2CH_2COOR)_n$ по сравнению с производными метакриловой кислоты $(O_{1,5}GeCH_2CHMeCOOR)_n$ показывают существенно большую активность (противоопухолевая активность оказалась выше в среднем в 2 раза).

Герматраны

Другую группу биологически активных соединений германия представляют 1-герма-2,8,9-триокса-5-

азатрицикло[3.3.3.0^{1,5}]ундекан и его производные (герматраны) [19, 33]. Эти соединения стабильны благодаря гипервалентному атому германия с трансаннулярной связью с азотом.



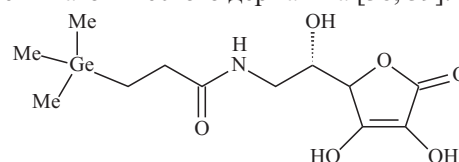
Среди новых герматранов получены бензил и бромбензилзамещенные ($R=CH_2C_6H_5$, $CH_2C_6H_4Br$) герматраны [34], которые показали низкую токсичность ($LD_{50} > 1000$ мг · кг⁻¹) и широкий спектр нейротропной активности, в частности, бромбензилзамещенные герматраны улучшают процессы памяти.

Синтезированы также производные герматрана с коричневыми кислотами [35] ($R=CH(C_6H_4OH)CH_2COOH$) и кофейной кислотой [36, 37] ($R=CH(C_6H_3(OH)_2)CH_2COOH$), которые имеют низкую токсичность и хорошую противоопухолевую активность, причем производные кофейной кислоты оказались более активными, чем производные коричневой кислоты.

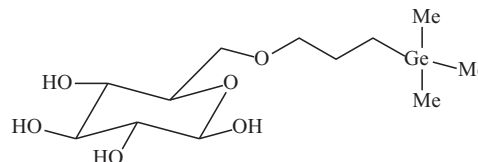
Другие соединения германия

Среди соединений других классов германий введен в виде R_3Ge -заместителя (обычно в виде триметилгермильной группы) в органические соединения с известной физиологической активностью. И в результате в ряде случаев было зафиксировано их синергическое действие.

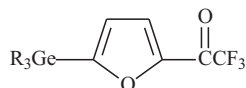
Так, синтезирован амид триметилгермилпропиононовой кислоты аминоксидом аскорбиновой кислоты с антиоксидантными свойствами, предложенный также для лечения атопического дерматита [38, 39].



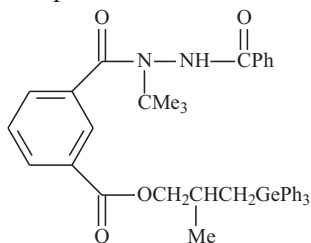
Другое соединение с триметилгермильной группой — 6-O-[3-(триметилгермил)пропил]- β -D-глюкопиранозид — благодаря своей высокой растворимости в воде более активно, чем Ge-132, стимулирует выработку интерферона [40], причем по сравнению с Ge-132 значительно менее токсично.



Синтезированы триалкилгермилзамещенные трифторацетилфураны ($R = Me, Et$) и изучены их анестезирующее действие и цитотоксичность [41]. Из них 5-триэтилгермил-2-трифторацетилфуран ($R = Et$) показал анестезирующую активность (ED_{50} , 0,9 мг · кг⁻¹). Оба соединения показали низкую противоопухолевую активность.

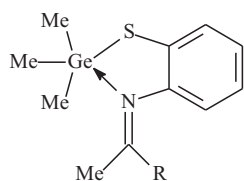


В поисках новых средств контроля роста насекомых в известный регулятор *N*-трет-бутил-*N,N'*-дибензоилгидразин был введен 2-метил-3-(триметилгерманий)пропоксикарбонильный заместитель [42].

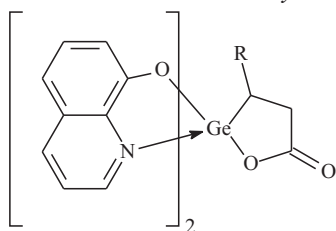


Однако продукт показал низкую инсектицидную активность [42], хотя неожиданно проявил фунгицидные свойства.

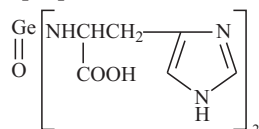
Введением триметилгермилльной группы в бензотиазолины получен ряд комплексов со связью сера — германий и трансаннулярной связью с азотом ($R =$ пиридил, фурил, тиофенил) с целью изучения их антиандрогенных и биоцидных свойств [43]. Эти соединения показали фунгицидную активность, сравнимую с бавистином, и бактерицидную, сравнимую со стрептомицином.



Среди других классов германийорганических соединений синтезирован ряд герма- γ -лактонов ($R =$ Me, Ar), и исследовано их влияние на рост 7 видов патогенных бактерий и как ингибиторов их уреазы [44]. Особенно эффективными эти соединения оказались против *Proteus mirabilis* и *Saccharomyces cerevisiae*.



Представители еще одного класса — германаты аминокислот — были изучены как потенциальные иммуномодуляторы [45].

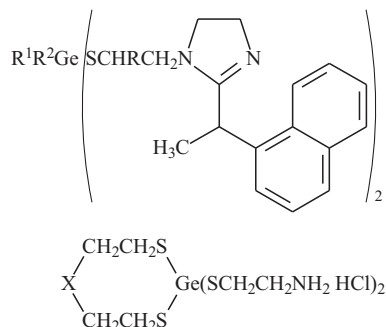


Кроме гистидина в качестве аминокислот использовали метионин и глутатион. Показано, что все полученные соединения обладают хорошим интерферон-индуцирующим действием (особенно бис-метионин германат).

Германийорганические соединения часто имеют очень низкую растворимость в воде [10]. Придание им

амфифильных свойств является еще одним из путей решения этой задачи. В ряде работ получены германийсодержащие ПАВ [46, 47], и показана их противоопухолевая активность на нескольких видах клеток.

Радиопротекторные свойства найдены у известного лактата-цитрата германия [48]. С целью создания препаратов с радиопротекторными свойствами синтезирован ряд германийорганических соединений — гермадитиоацеталей производных замещенных нафтилэтилимидазолинов ($R =$ H, Me; $R^1 = R^2 = n$ - C_6H_{13} , *изо*- C_5H_{11}) [49 – 52], а также производных 2,2'-оксидиэтантолов ($X=O$) и 2,2'-тиодиэтантолов ($X=S$) [52, 53].



У 2,2'-оксидиэтантолов также изучена противоопухолевая активность на 7 видах раковых клеток и показано, что хотя и эти соединения обладают выраженной цитостатической активностью, но она заметно ниже, чем у известных *цис*-платина и этопозиды [53].

В последние годы в России отмечается повышенный интерес к биологически активным добавкам (БАД), содержащим органические соединения германия. Так только на основе герматранола Минздрав РФ зарегистрировал более 10 препаратов [54].

Германий — незаменимый ультрамикрорезульт, который принимает участие в глобальных биохимических процессах живой клетки, что обуславливает широкий спектр биологической активности его соединений [10]. За последние 5 лет выросло число патентов по применению германийорганических соединений. Среди них есть средства для профилактики и лечения определенных заболеваний, например, периферических суставов и позвоночника [55], диабета II типа [56], для нормализации иммунитета при раке и ВИЧ [57]. Предложены различные БАД на основе германийорганических соединений [58, 59]. Разработаны также косметические средства [60, 61], средства ухода за кожей [62], волосами [63] и контактными линзами [64].

В заключение отметим критический обзор имеющейся информации о соединениях германия и их биологической активности [65]. В этой статье рассмотрены основные направления и особенности применения германийорганических соединений в качестве перспективных лекарств, надежды и ожидания их применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. B. Marczynski, *Med. Hypotheses*, **26**, 239 – 249 (1988).

2. F. Ishiwara, *Berichte ueber die Gesamte Physiologie und Experimentelle Pharmakologie*, **49**, 615 (1928).
3. С. П. Колесников, *Дис. канд. хим. наук*, Москва (1966).
4. С. П. Колесников, О. М. Нефедов, *Ж. общ. химии*, **37**, 746 (1967).
5. В. Ф. Миронов, Е. М. Берлинер, Т. К. Гар, *Ж. общ. химии*, **37**, 962 (1967).
6. В. Ф. Миронов, Е. М. Берлинер, Т. К. Гар, Е. А. Рыбаков, *Ж. общ. химии*, **38**, 2292 (1968).
7. M. Tsutsui, N. Kakimoto, D. D. Axtell, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8287 – 8289 (1976).
8. K. Asai, *The Miracle Cure: Organic Germanium*; Japan publications, New York (1980).
9. T. Lahans, *Integrating Conventional and Chinese Medicine in Cancer Care: A Clinical Guide*; Churchill Livingstone, Elsevier, Edinburgh (2007).
10. Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов, *Биологическая активность соединений германия*, Зинатне, Рига (1990).
11. М. А. Игнатенко, *Хим.-фарм. журн.*, **21**, 402 – 408 (1987).
12. J. S. Thayer, *Appl. Organometal. Chem.*, **1**, 227 – 234 (1987).
13. *The Chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds*, Vol. 1; S. Patai (ed.), Wiley (1995).
14. *The Chemistry of Organic Germanium, Tin and Lead Compounds*, Vol. 2; Z. Rappoport (ed.), Wiley (2002).
15. E. J. Thomas, *Sci. Synthesis*, **5**, 3 – 8 (2003).
16. T. A. Chase, M. J. Cupp, T. S. Tracy, *Dietary Supplements*, 197 – 207 (2003).
17. J. Satge, *Actual. Chim.*, 31 – 33 (2004).
18. B. J. Kaplan, W. W. Parish, G. M. Andrus, et al., *J. Altern. Complement. Med.*, **10**, 337 – 344 (2004).
19. E. Lukevics, L. Ignatovich, In: *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*, M. Gielen, E. R. T. Tiekink (Eds.), J. Wiley, Chichester, England (2005); Vol. 15, pp. 279 – 295.
20. M. G. Mainwaring, C. Poor, D. S. Zander, E. Harman, *Chest*, **117**, 591 – 593 (2000).
21. S. Gerik, J. Maupole, In: *Complementary Therapies for Physical Therapy*; J. E. Deutsch and E. Z. Anderson (eds.); W. B. Saunders, Saint Louis (2008), pp. 156 – 175.
22. Патент Японии 514226 (2002).
23. J. K. Aronson, In: *Side Effects of Drugs Annual*, J. K. Aronson (ed.), Elsevier (2008), Vol. 30, pp. 209 – 222.
24. J. Harenberg, In: *Side Effects of Drugs Annual*; J. K. Aronson (ed.), Elsevier (2008), Vol. 30, pp. 399 – 422.
25. Патент Китая 1509736 (2004).
26. C. Hirayama, H. Suzuki, M. Ito, et al., *J. Gastroenterol.*, **38**, 525 (2003).
27. T. Nakamura, T. Nagura, M. Akiba, et al., *J. Health Sci.*, **56**, 72 – 80 (2010).
28. M. Kuwabara, S. Ohba, M. Yukawa, *J. Vet. Med. Sci.*, **64**, 719 – 721 (2002).
29. G. Shangguan, F. Xing, X. Qu, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 2962 – 2965 (2005).
30. G. Q. Shangguan, L. L. Huang, X. G. Qu, *Chinese Chem. Lett.*, **18**, 1347 – 1350 (2007).
31. J. Zhou, G. Shangguan, G. Wang, *Shuli Yiyaoxue Zazhi*, **20**, 699 – 701 (2007).
32. C. L. Zhang, T. H. Li, S. H. Niu, et al., *Bioinorganic Chem. Applicat.*, Article ID 908625 (2009).
33. С. С. Карлов, Г. С. Зайцева, *Химия гетероцикл. соед.*, **37**, 1451 – 1486 (2001).
34. E. Lukevics, L. Ignatovich, T. Shul'ga, et al., *J. Organometal. Chem.*, **659**, 165 – 171 (2002).
35. L. Ye, W. Zhang, *Med. Chem.*, **3**, 466 – 468 (2007).
36. L. Ye, Y. Luo, X. Peng, et al., *Med. Chem.*, **5**, 382 – 384 (2009).
37. Патент Китая 1478782 (2004).
38. D. H. Lim, M. Li, J.-A. Seo, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 4032 – 4034 (2010).
39. D. Lim, M. Li, E.-hye Kim, S. W. Ham, *Bul. Korean Chem. Soc.*, **31**, 1839 – 1840 (2010).
40. S. Choi, C. Oh, J. Han, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 1654 – 1656 (2010).
41. L. Ignatovich, D. Zarina, I. Shestakova, et al., *Metal Based Drugs*, **8**, 211 – 214 (2001).
42. Q.-M. Wang, R.-Q. Huang, *Appl. Organometal. Chem.*, **16**, 593 – 596 (2002).
43. M. Swami, R. V. Singh, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **183**, 1350 – 1364 (2008).
44. Z. Amtul, C. Follmer, S. Mahboob, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **356**, 457 – 463 (2007).
45. A. M. Badawi, A. A. Hafiz, *J. Iran. Chem. Soc.*, **4**, 107 – 113 (2007).
46. N. Katir, A. E. Kadib, A. Castel, et al., *Appl. Organometal. Chem.*, **22**, 402 – 406 (2008).
47. S. M. I. Morsy, A. M. Badawi, J. M. Jajte, *Tenside, Surfactants, Detergents*, **46**, 18 – 23 (2009).
48. N. K. B. El-Din, *Nut. Res.*, **24**, 271 – 291 (2004).
49. B. Celaries, G. Rima, L. Court, et al., *Metal Based Drugs*, **8**, 199 – 210 (2001).
50. B. Celaries, C. Amourette, C. Lion, G. Rima, *Appl. Organometal. Chem.*, **17**, 135 – 138 (2003).
51. B. Celaries, C. Amourette, C. Lion, G. Rima, *Appl. Organometal. Chem.*, **17**, 561 – 569 (2003).
52. D. Cressier, T. Negreanu-Pirjol, C. Amourette, et al., *An. Univ. "Ovidius" Constanta, Ser. Chim.*, **20**, 217 – 221 (2009).
53. B. Celaries, M. Gielen, D. de Vos, G. Rima, *Appl. Organometal. Chem.*, **17**, 191 – 193 (2003).
54. *Реестр продукции, прошедшей госрегистрацию*; Минздрав, Москва (2009).
55. Патент России 2376011 (2008).
56. Патент Японии 2003081843 (2003).
57. Патент Японии 2003265139 (2003).
58. Патент Японии 2006063040 (2006).
59. Патент России 2262276 (2005).
60. Патент Японии 2010043014 (2010).
61. Патент Японии 2005097226 (2005).
62. Патент Японии 2007031399 (2007).
63. Патент Японии 2009073773 (2009).
64. Патент США 2010208196 (2010).
65. M. Kluska, *Critical Rev. in Anal. Chem.*, **38**, 84 – 92 (2008).

Поступила 09.02.11

BIOLOGICAL ACTIVITY OF ORGANOGERMANIUM COMPOUNDS (A REVIEW)

L. G. Menchikov^{*1} and M. A. Ignatenko²

¹ Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia;

² Lomonosov Moscow State Academy of Fine Chemical Technology, Moscow, 117571 Russia;

* e-mail: mlg@ioc.ac.ru

This review summarizes data on the main biologically active organogermanium compounds that which have synthesized in the past 5 – 10 years. In particular, dietary ultra-trace element germanium is necessary to ensure normal functioning of the body. Therefore, almost all water-soluble stable organogermanium compounds exhibit biological activity and attract attention of researchers.

Key words: Organogermanium compounds, biological activity