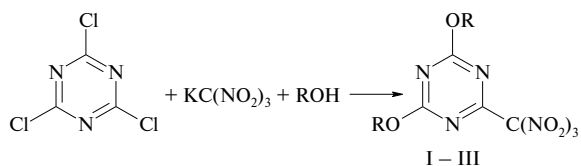


В. В. Бахарев¹, А. А. Гидаспов¹, Н. Г. Якунина², Ю. Н. Булычев²**СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИНИТРОМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНА**¹ Самарский государственный технический университет;² НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

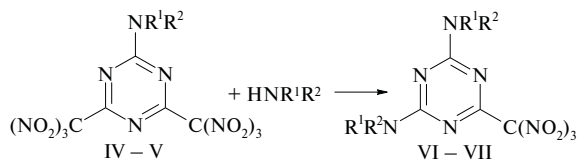
Синтезированы новые тринитрометильные производные 1,3,5-триазина с различными заместителями в положениях 2 и 4. Получены данные о цитотоксической активности *in vitro* полученных соединений в отношении панели, состоящей из 60 линий опухолевых клеток человека. Показано что наиболее активными являются 2,4-диамино- и 2-диметиламино-4-азидопроизводные. По общему уровню цитотоксического действия соединения данного ряда превосходят ранее изученные полинитрометильные производные 1,3,5-триазина.

Ранее мы сообщали о синтезе некоторых новых полинитрометильных производных 1,3,5-триазина: замещенных 1,3,5-триазинилдинитроэтанов и 1,3,5-триазинилдинитроэтанолов [1], метиловых эфиров и нитрилов замещенных 1,3,5-триазинилдинитробутановых кислот [2], замещенных галогендинитрометильных производных 1,3,5-триазина [3]. Изучение их цитотоксического действия *in vitro* в отношении широкого спектра линий опухолевых клеток человека различного генеза показало перспективность дальнейшего поиска потенциальных противоопухолевых веществ в этом ряду. В продолжение этих исследований нами синтезированы тринитрометильные производные 1,3,5-триазина и изучена их цитотоксическая активность, сведения о которой до настоящего времени в литературе отсутствовали.

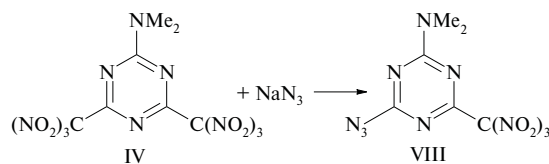
2,4-Диалкокси-6-тринитрометил-1,3,5-триазины (I–III) синтезированы по реакции 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазина (цианурхлорида) с калиевой солью тринитрометана в присутствии соответствующих спиртов по [4].

R = CH₂CH₂Cl (I); R = CH₂Ph (II); R = цикло-C₆H₁₁ (III)

2,4-Диамино-6-тринитрометил-1,3,5-триазины (VI–VII) получены нуклеофильным замещением тринитрометильной группы в соответствующих 2-амино-4,6-бис(тринитрометил)-1,3,5-триазилах (IV–V), синтезированных нами ранее по методу [5], под действием аминов.

R¹ = R² = Me (IV, VI); R¹ = R² = Et (V, VII)

2-Диметиламино-4-азидо-6-тринитрометил-1,3,5-триазин (VIII) синтезирован взаимодействием 2-диметиламино-4,6-бис(тринитрометил)-1,3,5-триазина (IV) с азидом натрия по методу [6].



Характеристики и выходы синтезированных новых 2-R¹-4-R²-тринитрометил-1,3,5-триазинов приведены в табл. 1.

Цитотоксическая активность *in vitro* синтезированных 2-R¹-4-R²-тринитрометил-1,3,5-триазинов была изучена в Национальном Раковом Институте США на стандартной панели, состоящей из 60 линий опухолевых клеток человека (табл. 2) [7].

Установлено, что уровень цитотоксической активности тринитрометильных производных I–III и VI–VIII определяется характером заместителей R¹ и R² в цикле 1,3,5-триазина. Для 2,4-диалкоксипроизводных I–III характерна умеренная (GI₅₀ = 20 – 80 μM для лейкозных клеток, рака толстой кишки, некоторых клеточных линий рака почки и рака молочной железы) и низкая (GI₅₀ > 100 μM для некоторых линий опухолевых клеток рака легкого, ЦНС, яичника и предстательной железы) цитотоксическая активность. В свою очередь 2,4-диаминопроизводные VI, VII и 2-диметиламино-4-азидопроизводное VIII показали заметную, но не избирательную цитотоксическую активность в отношении большинства субпанелей опухолевых клеток (GI₅₀ = 0,1 – 25 μM).

Таким образом, тринитрометильные производные VI–VIII по уровню цитотоксического действия оказались вполне сопоставимы с наиболее активными хлординитрометильными производными 1,3,5-триазина [3] и значительно превосходят производные 1,3,5-триазинилдинитроэтана, 1,3,5-триазинилдинитроэтанола [1] и 1,3,5-триазинилдинитромасляной кислоты [2].

Экспериментальная часть

Соединения I–III синтезированы по [4], соединение VIII — по [6]. ИК-спектры сняты на спектрофотометре Avatar 360ESP в таблетках KBr. ПМР-спектры записаны на спектрометре Bruker AM300 (300 МГц), соединения I–III и VI, VII сняты в ацетоне-d₆, соединение VIII — в ДМСО-d₆, внутренний стандарт — ГМДС. Данные элементного анализа удовлетворяют вычисленным значениям.

Характеристики синтезированных 2-R¹-4-R²-6-тринитрометил-1,3,5-триазинов I – III, VI – VIII.

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Брутто-формула	ИК-спектр, ν, см ⁻¹	ПМР-спектр, δ, м. д.
I	45	59 – 60	C ₈ H ₈ N ₆ O ₈ Cl ₂	2976, 2888, 1630, 1596, 1576, 1548, 1508, 1464, 1448, 1424, 1392, 1356, 1296, 1232, 1136, 1076, 1016, 984, 920, 848, 824, 800	3,89 – 4,07 т (4H, OCH ₂), 4,90 – 5,10 т (4H, CH ₂ Cl)
II	42	89 – 90	C ₁₈ H ₁₄ N ₆ O ₈	3020, 2944, 1628, 1592, 1512, 1432, 1336, 1288, 1216, 1120, 968, 848, 800, 752, 696	5,38 с (2H, CH ₂), 7,30 с (5H, C ₆ H ₅)
III	52	114 – 115	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₈	2944, 2864, 1624, 1600, 1576, 1528, 1500, 1448, 1432, 1364, 1344, 1328, 1288, 1216, 1112, 1032, 1004, 984, 960, 920, 844, 800	1,05 – 1,74 м (10H, цикло-C ₆ H ₁₀), 4,90 м (1H, CH)
VI	84	130 (разл.)	C ₈ H ₁₂ N ₆ O ₆	2936, 2850, 1608, 1592, 1575, 1552, 1488, 1408, 1324, 1288, 1200, 1056, 976, 840, 796	3,07 и 3,15 два с (12H, NCH ₃)
VII	68	64 – 66	C ₁₂ H ₂₀ N ₈ O ₆	2976, 2936, 2872, 1572, 1549, 1526, 1472, 1424, 1372, 1320, 1272, 1228, 1208, 1144, 1129, 1020, 952, 872, 816	1,05 и 1,12 два т (12H, CH ₃), 3,44 и 3,59 два кв. (8H, NCH ₂)
VIII	90	76	C ₆ H ₆ N ₁₀ O ₆	2944, 2880, 2152, 1628, 1588, 1496, 1424, 1388, 1364, 1288, 1272, 1212, 1096, 1036, 976, 856, 808, 792	2,29 и 2,31 два с (6H, NCH ₃)

Цитотоксическая активность 2-R¹-4-R²-6-тринитрометил-1,3,5-триазинов I – III, VI – VIII

Тип опухоли, культура клеток	GI ₅₀ , μМ, соединения:					
	I	II	III	VI	VII	VIII
Лейкемия						
CCRF-CEM	21,6	20,8	18,4	3,0	3,0	2,7
HL-60(TB)	19,1	17,7	15,0	3,0	3,2	3,4
K-562	24,4	32,9	22,7	16,8	15,3	–
MOLT-4	22,7	24,8	16,8	4,1	20,6	15,6
RPMI-8226	–	–	–	11,8	3,4	2,1
SR	–	–	–	2,0	2,1	7,0
Немелкоклеточный рак легкого						
A549/ATCC	–	–	–	17,5	13,4	17,5
EKVX	> 100	> 100	42,1	15,7	19,5	10,6
HOP-62	> 100	> 100	22,7	20,5	5,2	–
HOP-92	43,2	36,7	23,2	13,7	16,3	6,8
NCI-H226	> 100	> 100	> 100	19,9	19,4	14,0
NCI-H23	> 100	> 100	> 100	22,9	14,0	18,7
NCI-H322M	> 100	> 100	> 100	21,3	23,5	31,9
NCI-H460	> 100	> 100	38,9	–	1,3	9,5
NCI-H522	16,9	34,6	12,4	2,1	1,8	4,0
Рак толстой кишки						
COLO 205	35,0	> 100	41,5	9,0	14,6	7,1
HCC-2998	> 100	> 100	> 100	–	10,4	–
HCT-116	20,9	47,9	21,8	15,4	17,9	16,9
HCT-15	33,7	> 100	> 100	–	–	16,4
HT 29	15,9	36,3	41,2	2,7	2,2	7,5
KM 12	> 100	22,9	25,0	10,9	1,8	15,0
SW-620	37,2	77,6	46,3	6,7	10,7	6,8
Рак ЦНС						
SF-268	21,2	68,0	20,0	13,2	4,0	19,2
SF-295	> 100	> 100	20,6	17,6	3,2	17,2
SF-539	> 100	> 100	> 100	16,2	2,5	15,3
SNB-19	> 100	> 100	> 100	> 100	14,6	20,3
SNB-75	59,9	30,8	54,8	13,8	15,5	18,9
U251	> 100	>> 100	20,7	17,0	21,4	20,1
Меланома						
LOX IMVI	26,4	41,2	30,9	5,2	2,7	9,1
MALME-3M	37,2	19,7	25,7	10,0	19,2	–
M14	94,3	88,7	> 100	12,3	10,1	15,0
SK-MEL-2	> 100	> 100	> 100	20,7	17,4	13,3
SK-MEL-28	–	–	–	29,1	30,7	–
SK-MEL-5	> 100	> 100	> 100	82,6	41,6	17,0
UACC-257	> 100	> 100	> 100	20,4	20,4	16,8
UACC-62	75,4	> 100	> 100	16,6	16,7	16,4

Тип опухоли, культура клеток	GI ₅₀ , μ M, соединения:					
	I	II	III	VI	VII	VIII
Рак яичника						
IGROVI	35,5	39,3	25,6	2,8	2,6	1,6
OVCAR-3	51,9	> 100	> 100	16,5	16,0	10,1
OVCAR-4	> 100	> 100	> 100	–	1,7	16,4
OVCAR-5	> 100	> 100	> 100	17,7	17,7	18,8
OVCAR-8	> 100	> 100	78,1	23,2	24,5	16,7
SK-OV-36	> 100	> 100	> 100	18,6	21,1	56,0
Рак почки						
768-0	88,5	> 100	22,2	10,1	3,1	6,7
A 498	–	–	–	17,4	16,5	19,0
ACHN	58,8	97,1	22,9	56,4	2,1	5,2
SAKI-1	43,8	> 100	24,0	55,5	3,6	12,6
RXF-393	42,6	19,2	> 100	–	29,6	16,0
SN12C	> 100	> 100	46,2	–	16,0	16,3
TK-10	> 100	> 100	56,3	20,1	0,06	18,1
UO-31	> 100	79,0	19,8	–	–	18,6
Рак предстательной железы						
PC-3	> 100	> 100	> 100	19,9	16,8	16,5
DU-45	> 100	> 100	> 100	17,6	16,4	19,3
Рак молочной железы						
MCF7	> 100	60,4	> 100	16,6	19,9	21,6
MCF7/ADR-RES	> 100	> 100	> 100	21,6	17,7	15,1
MDA-MB-231/A	33,9	> 100	> 100	21,7	–	19,0
HS 578T	68,1	21,2	31,2	18,3	19,2	24,7
MDA-MB-435	54,8	68,4	49,8	6,6	8,7	15,8
MDA-N	36,9	61,5	61,7	18,8	10,1	14,8
BT-549	36,4	> 100	> 100	17,1	16,9	14,1
T-47D	> 100	> 100	> 100	22,7	18,9	27,3

2,4-Диамино-6-тринитрометил-1,3,5-триазины (VI, VII).

В раствор 0,01 моль 2-диалкиламино-4,6-бис(тринитрометил)-1,3,5-триазина IV, V в 50 мл органического растворителя (эфир, дихлорэтан, толуол, ацетонитрил) приливали по каплям 0,022 моль диэтиламина (для соединения V) или барботировали 0,025 моль газообразного диметиламина (для соединения IV). Реакционную массу выдерживали при перемешивании и температуре 20–25 °С до исчезновения исходного бис-тринитрометильного производного по данным ТСХ (примерно 3–4 ч). После окончания выдержки реакционную массу испаряли и остаток обрабатывали водой на магнитной мешалке. Кристаллический продукт отфильтровывали и сушили на воздухе.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. А. Гидаспов, В. В. Бахарев, Ю. Н. Булычев, *Хим.-фарм. журн.*, **34**(7), 6–12 (2000).
2. А. А. Гидаспов, В. В. Бахарев, Е. В. Качановская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(7), 26–32 (2002).
3. А. А. Гидаспов, В. В. Бахарев, Е. В. Качановская и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(8), 9–15 (2004).
4. А. А. Гидаспов, *Труды третьей Международной конференции “Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов” (20–23 июня 2006, г. Черногоровка)*, Международный фонд “Научное партнерство”, Москва (2006), т. 2, сс. 86–87.
5. А. А. Гидаспов, *Труды третьей Международной конференции “Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов” (20–23 июня 2006, г. Черногоровка)*, Международный фонд “Научное партнерство”, Москва (2006), т. 1, сс. 253–255.
6. Б. С. Федоров, М. А. Фадеев, А. А. Гидаспов и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 2, 259–266 (2005).
7. M. R. Boyd, *Status of the NCI preclinical antitumor drug discovery screen*, in: V. T. Jr De Vita, S. Hellman, S. A. Rosenberg (eds.), *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates*, Vol. 3, № 10, J. B. Lippincott, Philadelphia (1989), pp. 1–12.

Поступила 20.02.07

SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF 1,3,5-TRIAZINE TRINITROMETHYL DERIVATIVES

V. V. Bakharev¹, A. A. Gidasov¹, N. G. Yakunina², and Yu. N. Bulychev²

¹ Samara State Technical University, Samara, Russia;

² Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, Blokhin Oncological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

A series of new trinitromethyl derivatives of 1,3,5-triazine have been synthesized with various substituents at positions 2 and 4. The cytotoxic activity in vitro has been with respect to 60 human tumor cell lines. The maximum antitumor activity was observed for 2,4-diamino and 2-dimethylamino-4-azido derivatives. Compounds of this series have some advantages in terms of the general level of cytotoxic action in comparison to the other known polynitromethyl derivatives of 1,3,5-triazines.