



СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ *O*- И *N*-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗЕПАНОБЕТУЛИНА

© 2019 г. Т. В. Лопатина*, Н. И. Медведева*, И. П. Байкова*,
А. С. Исхаков*, **, О. Б. Казакова*,#

*Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, проспект Октября, 71

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Башкирский государственный университет”, Россия, 450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32

Поступила в редакцию 24.01.2019 г.

После доработки 08.02.2019 г.

Принята к публикации 22.02.2019 г.

Осуществлен пятистадийный синтез азепанобетулина из бетулина с общим выходом 47%. В результате ацилирования азепанобетулина ангидридами или хлорангидридами кислот (уксусной, фталевой, никотиновой), тозилрования синтезированы *O*- и *N*-производные азепанобетулина. Противоопухолевую активность в отношении большой панели раковых клеток показали азепанобетулин, его 28-тозилат, 3а-*N*,28-*O*-диникотиноат и 3-*N*,28-*O*-диацетат, в то время как моно-С28-ацилаты оказались неактивными. В отличие от азепанобетулина, его азепаноновый аналог не обладал цитотоксичностью. Наиболее чувствительными к действию азепанобетулина и его бисацилатов оказались лейкоцитарные клетки и опухолевые клетки толстой кишки. Азепанобетулин был высокоактивен в отношении линии клеток меланомы. 28-*O*-пара-Тозилазепанобетулин проявил противоопухолевую активность в отношении девяти типов опухолей, обладая цитоцидным действием в отношении 31 линии клеток.

Ключевые слова: тритерпеноиды, бетулин, азепаны, ацилаты, противоопухолевая активность

DOI: 10.1134/S0132342319040067

ВВЕДЕНИЕ

Тритерпеноиды и их производные обладают широким спектром биологических активностей, включая противоопухолевую [1, 2], стимулируют иммунную систему организма [3]. Механизм антиракового действия лупановых тритерпеноидов состоит в апоптозе митохондрий за счет индуцирования выработки активного кислорода и уменьшения мембранного потенциала в митохондриях опухолевой клетки [4]. Например, лупеол индуцирует апоптоз клеток лейкемии HL-60 при концентрации 75–150 мкМ, не затрагивая здоровые лимфоциты [5]. Сообщалось об отсутствии действия или слабой активности бетулина по отношению к злокачественным клеткам меланомы (MEL-2) и эпидермоидного рака (KB) [6], лейкозов (HL-60, U937, K-562) и нейробластом (GOTO, NB-1) [7], в то же время бетулин спосо-

бен индуцировать зависимый от каспаз апоптоз доброкачественных кератиноцитов иммортализованной линии HaCaT [8], что является одним из механизмов цитотоксической активности. В работе [9] показана связанная с апоптозом цитостатическая активность бетулина в концентрации 20 мкМ по отношению к клеткам рака легкого человека A549. Бетулиновая кислота находится во II фазе клинических испытаний лечения неvusной дисплазии [10].

Ранее мы показали, что тритерпеновые семи-членные циклические амины представляют собой перспективную платформу для синтеза новых противоопухолевых и противотуберкулезных агентов [11, 12]. Настоящая работа является продолжением этих исследований и в ней сообщается о синтезе и цитотоксичности азепанобетулина и его ацильных производных.

Автор для связи: (эл. почта: obf@anrb.ru).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее [12] мы синтезировали азепанобетулин в пять стадий (окисление бетулина до бетулоновой кислоты, защита карбоксильной группы, оксиминирование, перегруппировка Бекмана, восста-

новление) с общим выходом 33%. Для того чтобы определить вклад азепанового (лактамного) и азепанового фрагментов в структуре бетулина в его цитотоксичность, мы провели синтез этих двух соединений по схеме 1.

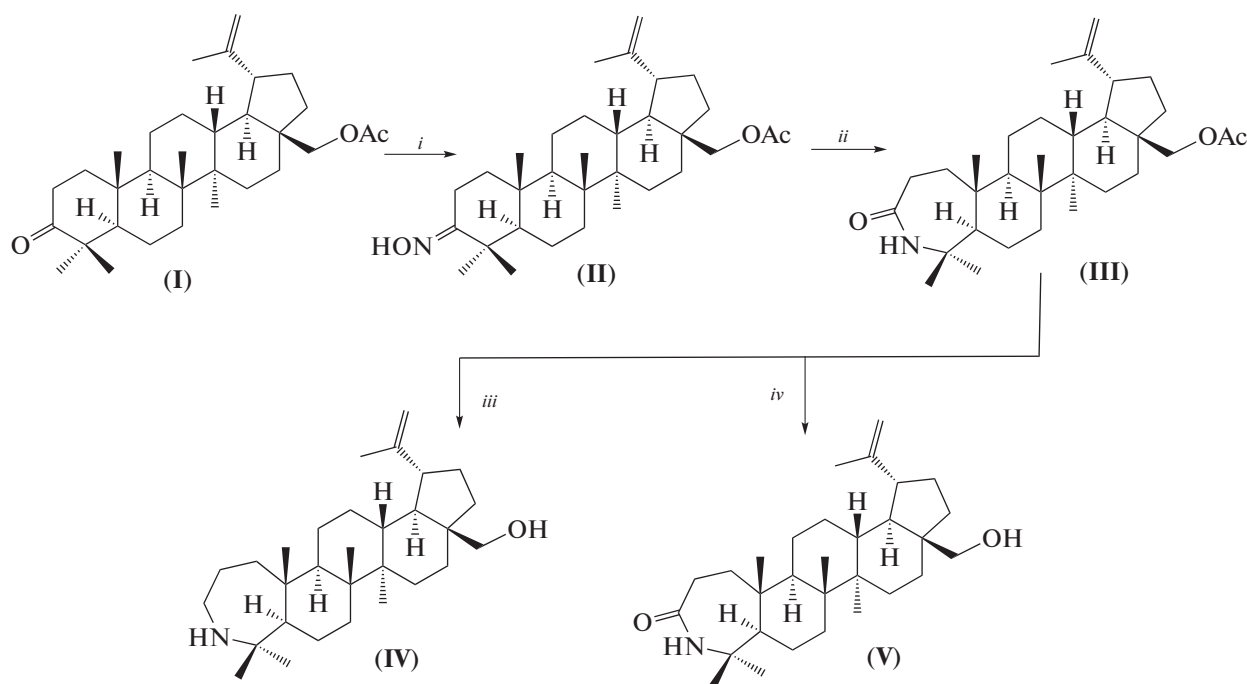


Схема 1. Условия: *i* $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH, 3 ч, кипячение; *ii* SOCl_2 , диоксан, 30 мин, 25°C; *iii* LiAlH_4 , THF, 3 ч, кипячение; *iv* 10% KOH/EtOH, 5 ч, кипячение.

3-Оксо-28-ацетилбетулин (**I**) получали в соответствии с литературными методиками [13–15] ацилированием бетулина до 28-моноацетата с его последующим окислением. Оксиминированием соединения (**I**) получили оксим (**II**), который в результате перегруппировки Бекмана I рода превращали в лактам (**III**) и восстанавливали далее LiAlH_4 до азепанобетулина (**IV**) с общим выходом 47% в перерасчете на бетулин. Лактам бетулина (**V**) получили после деблокирования ацетильной защиты в соединении (**III**). Представленная в настоящей работе методика получения азепанобетулина (**IV**) альтернативная синтезу, описанному в работе [12], по общему выходу (увеличение на 14%) при сохранении количества стадий.

Синтез ацильных производных азепанобетулина (**IV**) осуществляли с использованием ангидридного и хлорангидридного методов (схема 2).

Ацилирование азепанобетулина (**IV**) привело к 28-*O*-ацетату (**VI**) и 28-*O*-фталату (**VIII**), тозилрование в стандартных условиях дало 28-*O*-тозилат (**IX**). Взаимодействием с W_5O_{16} синтезировали 3а-*N*-*mpet*-бутоксикарбонильное производное (**X**). В результате ацилирования азепанобетулина (**IV**) хлористым ацетиллом образовался *N,O*-бисацетат (**XI**). Взаимодействие с трехкратным избытком хлорангидрида никотиновой кислоты привело к смеси продуктов моно- (**VII**) и бисацилирования (**XII**) примерно в равном соотношении, которые разделяли хроматографически. Варьирование условий реакции (количество хлорангидрида никотиновой кислоты, температура, растворитель) приводило только к изменению соотношения ацилатов (**VII**) и (**XII**) в смеси или неполной конверсии азепанобетулина.

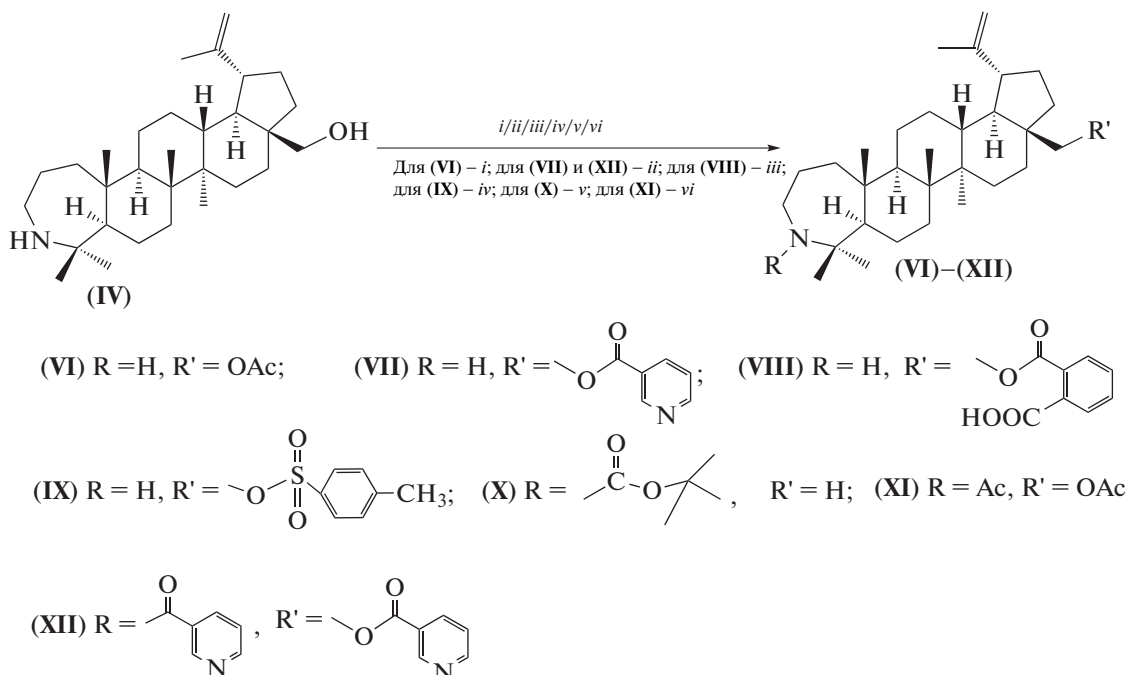


Схема 2. Условия: *i* AcOH, 5 ч, кипячение; *ii* хлорангидрид никотиновой кислоты, пиридин, DMAP, 6 ч, кипячение; *iii* фталевый ангидрид, пиридин, DMAP, 15 ч, кипячение; *iv* *p*-TsCl, пиридин, DMAP, 48 ч, 22 °С; *v* Boc_2O , CH_2Cl_2 , 24 ч, 22 °С; *vi* AcCl, CHCl_3 , DMAP, 6 ч, кипячение.

Структура полученных соединений подтверждена спектрально. Так, в спектрах ЯМР ^{13}C 28-*O*-моноацилатов (VI)–(X) сигналы атомов C28 наблюдались при δ 62–64 м.д., при этом химический сдвиг сигнала атома C3 (δ 63 м.д.) оставался неизменным, таким же как в спектре азапанобетулина. В то же время в спектрах *N,O*-бисацилатов (XI) и (XII) наблюдался слабополюсный сдвиг сигнала атома C3 на 3–4 м.д. (ЯМР ^{13}C) и двойной набор сигналов ацетильной или никотиноильной групп (ЯМР ^1H).

В Национальном институте рака США в соответствии с соглашением между NCI и УФИХ УФИЦ РАН проведено экспериментальное исследование противоопухолевой активности соединений (VI), (VII), (IX)–(XII) *in vitro*, или цитотоксичности, по отношению к клеткам 60 линий 9 различных опухолей человека (легкого, толстой кишки, центральной нервной системы, яичника, почки, простаты, головного мозга, лейкоза, меланомы) по системе скрининга противоопухолевых веществ, описанной в работах [16, 17].

При первичном тестировании клетки культивировали в присутствии 10^{-5} М испытуемых соединений в течение 48 ч. После этого оценивали рост обработанных клеток по сравнению с необработанными контрольными клетками колориметрическим методом, окрашивая жизнеспособные клетки сульфородамино В. В соответствии с критерием, принятым в Национальном институте рака, вещества считаются активными в случае,

если они ингибируют рост клеток до 32% от контроля или вызывают их гибель. Для соединений, проявивших цитотоксическую активность при первичном тестировании, проводили углубленное исследование в пяти различных концентрациях (10^{-4} – 10^{-8} М).

В соответствии с результатами первичного тестирования соединений (IV), (V), (VII)–(XII) (табл. 1) наиболее активными оказались соединения (IV), (IX), (XI) и (XII), для которых интервал ингибирования составил от 98.01 до 31.81%, а наиболее чувствительными к их действию оказались клеточные линии лейкемии и рака толстой кишки. Соединение (IX) проявило противоопухолевую активность в отношении всех 9 типов раковых клеток. Из 59 тестированных линий опухолевых клеток в отношении 31 линии соединение (IX) обладало цитотоксическим действием. Характерной особенностью соединения (IX) была высокая активность в отношении линий немелкоклеточного рака легкого и рака яичника. Отличительной чертой азапанобетулина (IV) оказалась высокая активность в отношении линии меланомы. Спектр цитотоксической активности соединения (VII) при первичном тестировании был более узким. К нему были чувствительны клетки 8 опухолей человека. Соединения (V), (VII) и (X) при первичном тестировании цитотоксической активности не проявили.

На основании выявленной при первичном изучении значимой цитотоксической активно-

Таблица 1. Результаты предварительного тестирования цитотоксической активности соединений (IV), (V), (VII)–(XII) в концентрации 100 мкМ по отношению к клеткам рака человека 60 линий*

Линия клеток	Соединение							
	(IV)	(V)	(VII)	(VIII)	(IX)	(X)	(XI)	(XII)
Лейкемия								
CCRF-CEM	12.43	–	105.72	28.79	1.15	73.06	59.95	24.89
K-562	–26.59	76.13	–	–	–33.39	85.03	0.97	13.68
MOLT-4	–4.40	86.14	90.18	–7.13	–11.10	67.12	–9.90	23.58
RPMI-8226	–36.88	84.73	63.09	23.33	–14.81	53.68	–6.50	14.02
SR	–40.44	91.11	87.99	6.59	–46.14	64.66	–35.60	11.27
HL-60(TB)	–51.88	95.03	94.35	6.45	–34.96	71.14	–29.22	11.58
Немелкоклеточный рак легкого								
A549/ATCC	44.88	84.16	96.89	61.44	12.00	97.52	33.83	29.32
EKVX	63.26	89.48	87.57	78.63	9.77	98.07	90.02	49.60
HOP-62	78.96	96.24	107.82	–	69.02	102.48	82.58	60.96
HOP-92	81.99	39.11	69.78	86.08	19.03	64.03	69.34	32.86
NCI-H226	84.36	90.29	90.52	66.33	82.14	93.08	45.20	42.07
NCI-H23	62.57	100.40	98.49	80.73	25.70	100.66	89.15	42.63
NCI-H322M	69.84	79.50	79.31	93.32	39.70	99.62	61.26	65.59
NCI-H460	–54.44	97.30	94.33	55.91	–49.08	98.00	0.02	17.69
NCI-H522	64.19	84.54	93.91	78.27	–40.98	90.76	59.58	34.30
Рак толстой кишки								
COLO 205	–63.45	97.28	89.25	–	–86.09	104.70	–76.47	27.87
HCC-2998	–5.02	103.54	92.10	72.08	–75.78	98.41	–28.80	50.15
HCT-116	–78.86	87.00	80.38	32.17	–82.77	93.52	–35.71	28.06
HCT-15	–3.28	97.69	80.28	57.95	–61.50	91.67	0.47	24.85
HT29	2.58	87.17	88.30	26.57	–50.82	95.87	–7.38	32.32
KM-12	23.20	103.31	87.99	51.93	–25.19	101.94	5.81	31.23
SW-620	–66.45	95.89	95.86	70.46	–69.40	99.03	–53.88	32.22
Рак центральной нервной системы								
SF-268	61.21	99.38	85.96	73.19	48.23	87.48	90.88	45.48
SF-295	40.41	101.91	101.94	66.62	–11.53	99.36	103.65	40.87
SF-539	34.26	96.22	96.23	75.68	71.90	98.22	80.97	46.43
SNB-19	49.62	94.33	96.87	70.95	38.96	89.76	84.60	47.09
SNB-75	77.06	93.52	86.02	74.96	81.57	90.96	107.52	53.35
U251	7.49	97.59	99.04	44.76	–82.13	94.51	6.47	25.58
Меланома								
LOX IMVI	–57.73	98.06	98.29	48.27	–86.54	100.13	–98.01	21.34
MALME-3M	–65.40	98.25	110.68	68.21	4.10	127.96	50.97	69.10
M14	–49.76	93.87	93.29	61.71	–20.64	100.69	–65.88	41.46
MDA-MB-435	13.55	93.83	91.03	60.91	–25.35	90.41	4.85	38.29
SK-MEL-2	78.76	96.10	90.28	94.45	83.12	108.17	60.30	65.32
SK-MEL-28	–65.40	102.62	97.91	74.41	68.35	93.12	96.57	51.27
SK-MEL-5	–82.49	93.81	81.84	46.22	92.12	86.45	84.59	2.50
UACC-257	–8.72	100.32	101.00	81.71	58.52	110.87	59.95	9.95
UACC-62	43.16	75.50	79.03	75.59	87.68	74.53	–2.48	28.36

Таблица 1. Окончание

Линия клеток	Соединение							
	(IV)	(V)	(VII)	(VIII)	(IX)	(X)	(XI)	(XII)
Рак яичника								
IGROV1	36.30	119.91	96.91	54.55	-87.10	86.73	57.55	42.80
OVCAR-3	44.42	97.80	89.54	68.00	-87.72	105.13	88.26	32.85
OVCAR-4	31.81	92.51	87.60	57.26	-64.39	98.07	50.70	37.56
OVCAR-5	74.96	94.93	101.88	90.05	63.30	120.26	59.15	53.91
OVCAR-8	23.54	94.88	103.77	70.53	-77.60	102.03	48.63	26.90
NCI/ADR-RES	44.82	94.78	99.50	89.69	-3.42	99.67	66.93	42.73
SK-OV-3	92.20	95.00	107.01	54.55	98.73	102.06	110.54	53.15
Рак почки								
786-0	30.17	104.75	89.31	84.37	-77.52	103.93	8.13	45.12
A498	-	-	97.24	112.93	81.33	77.14	107.82	46.67
ACHN	50.20	95.41	92.87	65.02	44.63	99.92	27.95	29.46
CAKI-1	38.39	91.80	62.65	91.73	-68.31	78.16	24.35	32.62
RXF 393	48.36	99.26	80.09	-	-79.87	107.35	64.12	56.07
SN12C	45.93	93.90	91.60	59.28	-94.44	93.12	67.46	38.09
TK-10	80.77	101.91	112.19	65.58	43.18	113.24	90.31	51.78
UO-31	53.76	94.29	67.38	72.68	60.97	76.79	76.95	35.92
Рак простаты								
PC-3	25.61	77.28	57.69	20.79	10.45	42.80	65.63	14.62
DU-145	49.53	106.50	92.89	65.85	0.90	104.36	59.93	44.01
Рак молочной железы								
MCF7	-12.60	91.24	82.62	26.32	-32.58	85.60	19.65	25.62
MDA-MB-231/ATCC	46.85	96.37	94.89	94.30	-10.26	90.01	45.23	52.66
HS 578T	46.76	101.70	96.04	78.51	61.41	94.75	73.33	58.97
BT-549	77.10	98.99	97.26	72.55	83.72	99.69	88.62	51.90
T-47D	36.46	77.34	85.06	-	59.60	87.13	0.90	31.29
MDA-MB-468	11.74	94.76	82.60	51.97	-78.23	81.41	-49.46	23.32

* Приведены значения выживаемости клеток, культивируемых в присутствии 100 мкМ изученных соединений, в процентах по сравнению с контрольными клетками (без добавления испытуемых соединений в среду культивирования). Отрицательные значения соответствуют гибели клеток. Знак “-” означает отсутствие данных.

сти, соединения (IV), (IX) и (XI) протестировали в пяти различных концентрациях (табл. 2). По результатам этого тестирования рассчитаны значения логарифмов молярных концентраций, вызывающих 50% снижения роста клеток (lgGI₅₀), полное торможение роста клеток (lgTGI), гибель 50% клеток (lgLC₅₀). Меньшие значения lgGI₅₀, lgTGI и lgLC₅₀ указывают на способность соединения оказывать цитотоксическое действие в меньших концентрациях, то есть на его более высокую цитотоксическую активность.

Расширенное изучение соединений (IV), (IX) и (XI) подтвердило их значимую цитотоксическую активность по отношению к широкому спектру линий клеток опухолей человека. Цитотоксиче-

ская активность соединения (IV) была в основном ниже активности соединения (XI). Схожий или несколько более высокий уровень цитотоксичности соединения (IV) в сравнении с соединением (XI) отмечен на 3 из 9 линий клеток рака легкого, 5 из 7 линий клеток рака толстой кишки, 3 из 6 клеток рака центральной нервной системы, 3 из 9 линий клеток меланомы, 4 из 7 линий клеток рака яичника, 3 из 8 линий клеток рака почки, 2 из 2 линий клеток предстательной железы, 2 из 6 линий клеток рака молочной железы. Средние значения цитотоксической активности (MID) lgLC₅₀ соединений (IV) и (XI) оказались одинаковыми.

Высокую противоопухолевую активность *in vitro* и широкий спектр действия показал азепанобету-

Таблица 2. Цитотоксическая активность соединений (IV), (IX) и (XI) в пяти концентрациях в среде культивирования клеток

Линия клеток	(IV)			(IX)			(XI)		
	lgGI ₅₀	lgTGI ₅₀	lgLC ₅₀	lgGI ₅₀	lgTGI ₅₀	lgLC ₅₀	lgGI ₅₀	lgTGI ₅₀	lgLC ₅₀
Лейкемия									
CCRF-CEM	-5.68	-5.31	>-4.00	-5.64	-	>-4.00	-5.73	-5.31	>-4.00
K-562	-5.97	-5.42	>-4.00	-5.80	-	>-4.00	-5.80	-5.38	-4.37
MOLT-4	-5.75	-5.35	>-4.00	-5.79	-5.45	-	-5.74	-5.38	-5.02
RPMI-8226	-5.71	-5.35	>-4.00	-5.73	-5.34	>-4.00	-5.70	-5.38	-5.05
SR	-5.80	-5.42	-	-	-	-	-6.44	-	>-4.00
HI-60(TB)	-	-	-	-	-	-	-5.72	-5.42	-5.12
Немелкоклеточный рак легкого									
A549/ATCC	-5.76	-5.49	-5.22	-5.73	-5.46	-	-5.77	-5.49	-5.21
EKVX	-5.81	-5.52	-5.23	-5.79	-5.51	-	-5.80	-5.50	-5.19
HOP-62	-5.74	-5.47	-5.19	-5.78	-5.50	-	-5.77	-5.50	-5.23
HOP-92	-5.76	-5.48	-5.19	-5.81	-5.52	-	-5.88	-5.57	-5.25
NCI-H226	-5.70	-5.39	-5.07	-5.74	-5.44	-	-5.66	-5.30	-4.57
NCI-H23	-5.77	-5.47	-5.17	-5.76	-	-	-5.72	-5.45	-5.18
NCI-H322M	-5.79	-5.52	-5.25	-5.75	-5.50	-	-5.79	-5.52	-5.26
NCI-H460	-5.79	-5.49	-5.20	-5.77	-	-	-5.72	-5.43	-5.14
NCI-H522	-5.78	-5.47	-	-5.77	-5.49	-	-5.78	-5.49	-5.20
Рак толстой кишки									
COLO 205	-5.81	-5.49	-5.17	-5.49	-	-	-5.92	-5.59	-5.26
HCC-2998	-5.82	-5.53	-5.25	-	-	-	-5.78	-5.50	-5.22
HCT-116	-5.89	-5.58	-5.27	-5.48	-	-	-5.75	-5.48	-5.21
HCT-15	-5.86	-5.56	-5.26	-	-	-	-5.78	-5.52	-5.25
HT29	-5.90	-5.55	-	-5.46	-	-	-5.82	-5.53	-5.24
KM-12	-5.76	-5.49	-5.22	-5.47	-	-	-5.74	-5.47	-5.19
SW-620	-5.74	-5.47	-5.19	-	-	-	-5.76	-5.46	-5.16
Рак центральной нервной системы									
SF-268	-5.76	-5.45	-5.14	-5.42	-	-	-5.47	-4.87	-4.27
SF-295	-5.78	-5.50	-5.23	-5.52	-	-	-5.77	-5.51	-5.24
SF-539	-5.80	-5.52	-5.24	-	-	-	-5.78	-5.51	-5.25
SNB-19	-5.76	-5.49	-5.23	-5.43	-	-	-5.74	-5.49	-5.23
SNB-75	-5.81	-5.54	-5.26	-	-	-	-5.83	-5.54	-5.25
U251	-5.78	-5.51	-5.24	-	-	-	-5.77	-5.50	-5.23
Меланома									
LOX IMVI	-5.82	-5.52	-	-5.76	-	-	-5.84	-5.56	-5.28
MALME-3M	-5.82	-5.52	-5.21	-5.73	-5.42	-	-5.80	-5.52	-5.23
M14	-5.80	-5.50	-5.21	-5.74	-5.48	-	-5.72	-5.41	-5.09
MDA-MB-435	-5.81	-5.53	-	-5.76	-5.50	-	-5.83	-5.54	-5.26
SK-MEL-2	-5.73	-5.43	-	-5.74	-5.48	-	-5.73	-5.45	-5.18
SK-MEL-28	-5.79	-5.50	-5.21	-5.67	-	-	-5.74	-5.48	-5.22
SK-MEL-5	-5.86	-5.57	-5.28	-5.78	-5.51	-	-5.75	-5.50	-5.24
UACC-257	-5.71	-5.43	-5.15	-5.71	-5.44	-	-5.76	-5.48	-5.20
UACC-62	-5.74	-5.49	-5.24	-5.69	-5.44	-	-5.75	-5.49	-5.23

Таблица 2. Окончание

Линия клеток	(IV)			(IX)			(XI)		
	lgGI ₅₀	lgTGI ₅₀	lgLC ₅₀	lgGI ₅₀	lgTGI ₅₀	lgLC ₅₀	lgGI ₅₀	lgTGI ₅₀	lgLC ₅₀
Рак яичника									
IGROV1	-5.78	-5.49	-5.19	-5.73	-	-	-5.74	-5.47	-5.20
OVCAR-3	-5.78	-5.50	-5.23	-5.78	-	-	-5.72	-5.43	-5.14
OVCAR-4	-5.84	-5.55	-	-5.73	-5.47	-	-5.80	-5.51	-5.21
OVCAR-5	-5.82	-5.54	-5.26	-5.79	-5.50	-	-5.78	-5.50	-5.21
OVCAR-8	-5.74	-5.46	-5.17	-5.72	-5.44	-	-5.74	-5.47	-5.20
NCI/ADR-RES	-5.79	-5.50	-5.21	-5.76	-	-	-5.72	-5.43	-5.15
SK-OV-3	-5.74	-5.46	-5.18	-5.73	-5.48	-5.23	-5.70	-5.38	-5.05
Рак почки									
786-0	-5.79	-5.50	-5.21	-5.72	-5.44	-	-5.76	-5.49	-5.23
A498	-5.66	-5.25	-4.48	-5.79	-5.50	-5.22	-5.01	-4.63	-4.26
ACHN	-5.77	-5.51	-5.25	-5.70	-5.46	-	-5.77	-5.51	-5.26
CAKI-1	-5.81	-5.54	-5.27	-5.76	-5.50	-5.24	-5.80	-5.53	-5.26
RXF 393	-5.78	-5.50	-5.22	-5.79	-5.50	-	-5.80	-5.52	-5.24
SN12C	-5.79	-5.52	-5.25	-5.73	-5.47	-	-5.76	-5.48	-5.20
TK-10	-5.75	-5.46	-5.16	-5.78	-5.49	-	-5.77	-5.50	-5.23
UO-31	-5.81	-5.52	-5.24	-5.79	-5.52	-	-5.86	-5.57	-5.26
Рак простаты									
PC-3	-5.82	-5.53	-5.24	-5.80	-5.52	-	-5.80	-5.49	-5.18
DU-145	-5.79	-5.52	-5.25	-5.75	-5.48	-	-5.76	-5.48	-5.21
Рак молочной железы									
MCF7	-5.89	-5.56	-5.23	-5.84	-	-	-5.84	-5.50	-5.17
MDA-MB-231/ATCC	-5.75	-5.49	-5.24	-5.73	-	-	-5.76	-5.46	-5.16
HS 578T	-5.70	-5.32	-4.51	-5.75	-5.40	-	-5.73	-5.39	-5.05
BT-549	-5.75	-5.46	-	-5.74	-5.45	-	-5.62	-5.19	-4.50
T-47D	-5.76	-5.43	-5.10	-5.81	-5.50	-	-5.79	-5.49	-5.20
MDA-MB-468	-5.78	-5.47	-5.16	-5.76	-5.48	-	-5.82	-5.52	-5.23
MID	-5.78	-5.48	-5.09	-5.75	-5.47	-4.62	-5.76	-5.45	-5.09

* Приведены значения логарифмов молярных концентраций, вызывающих 50% снижения роста клеток (lgGI₅₀), полное торможение роста клеток (lgTG₅₀), гибель 50% клеток (lgLC₅₀). В случае, если указанные концентрации соединений превышали 100 мкМ, их точные значения не рассчитывались, в таблице указано ">-4.00". Знак "-" означает отсутствие данных.

лин (IV), модификация которого введением ацетатного, тозилонного, фталильного, трет-бутоксикарбонильного или никотиноильного фрагментов (соединения (VII)–(XII)) привела в случае соединения (IX) к значительному увеличению, а в случае соединений (VII), (VIII) и (X) – к уменьшению или потере противоопухолевой активности. При этом N,O-бисацилаты азепанобетулина также обладают широким спектром противоопухолевой активности. На основании результатов тестирования можно сделать вывод о том, что именно азепановое, а не азепаноновое, кольцо в структуре бетулина необходимо для наличия активности; N,O-бисацилаты более активны, чем C3a или C28-моноацилаты за исключением вы-

сокоактивного 28-O-тозилата. Соединениями-лидерами стали азепанобетулин (IV) и его 3a-N,28-O-диацетат (XI).

Таким образом, предложена новая схема синтеза азепанобетулина из бетулина, проведены реакции его O- и N-ацилирования. Установлено, что наиболее чувствительными к действию ацилатов оказались все раковые клетки лейкоза и толстой кишки. Соединение (IX) проявило противоопухолевую активность в отношении всех 9 клеточных линий, в отношении 31 клетки (из 39 чувствительных) (IX) обладало цитотоксическим действием. Соединение (IX) проявило противоопухолевую активность в отношении всех 9 типов раковых клеток. Из 59 тестированных линий опу-

холевых клеток в отношении 31 соединение (IX) обладало цитоцидным действием. Характерной особенностью соединения (IX) была высокая активность в отношении линий немелкоклеточного рака легкого и рака яичника. Отличительной чертой (IV) высокая активность в отношении линии меланомы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на микростоліке "Voetius". Оптическое вращение измеряли на поляриметре "Perkin-Elmer 241 MC" (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40 : 1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе Euro EA-3000, основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на Al₂O₃, Silica 60 (Macherey-Nagel). Спектры ЯМР получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Химия" УФИХ УФИЦ РАН. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C (δ, м.д.; J, Гц) зарегистрированы для растворов в CDCl₃ на ЯМР-спектрометре высокого разрешения "Bruker" Avance III (США) с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H), 125.47 МГц (¹³C) с использованием 5-мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги приведены в миллионных долях относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана.

Бетулин выделяли согласно [13]. 28-О-Ацетилбетулин [14], 28-О-ацетил-3-оксобетулин (I) [15] и хлорангидрид никотиновой кислоты [18] синтезировали, как описано ранее.

28-О-Ацетил-3-оксиминолуп-20(29)-ен (II). К раствору 1 ммоль (0.44 г) соединения (I) в 50 мл этанола добавляли 1.3 ммоль (0.1 г) NH₂OH · HCl, кипятили 3 ч, выливали в 50 мл 5% раствора HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя последовательно бензолом и хлороформом. Выход 0.43 г (95%). Т. пл. 223°C. [α]_D²⁰ + 75° (с 0.003, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H: 0.86, 0.96, 1.04, 1.05 (15H, 5с, 5CH₃), 1.20–2.00 (21H, м, CH₂, CH), 1.69 (3H, с, CH₃), 2.10 (3H, с, OAc), 2.35–2.56 (3H, м, H13, H16), 3.03–3.17 (1H, м, H19), 4.62 и 4.75 (оба уш. сигнала по 1H, H29), 9.21 (1H, уш. сигнал, N-OH). Спектр ЯМР ¹³C: 15.1, 15.8, 16.1, 19.1, 19.2, 21.2, 21.5, 22.9, 25.5, 27.4, 29.4, 30.7, 33.3, 34.0, 37.4, 37.6, 38.1, 38.7, 40.2, 40.8, 42.3, 46.8, 50.0, 50.3, 55.0, 55.5, 62.8 (C28), 109.9 (C29), 149.7 (C20), 167.3 (C3). Найдено С 79.00; Н 10.76; N 3.00.

C₃₀H₄₉NO₂. Вычислено С 79.07; Н 10.84; N 3.07. (M_r 455.72).

28-О-Ацетил-3-оксо-3а-гомо-3а-азалуп-20(29)-ен (III). К раствору 1 ммоль (0.45 г) соединения (II) в 40 мл 1,4-диоксана добавляли 5 ммоль (0.4 мл) SOCl₂. Смесь перемешивали 30 мин, выливали в 100 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя последовательно хлороформом и смесью хлороформ–этанол (50 : 1). Выход 0.38 г (78%). Т. пл. 146°C. [α]_D²⁰ + 33° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H: 0.95, 1.03, 1.05, 1.20, 1.30 (15H, 5с, 5CH₃), 1.40–2.00 (23H, м, CH₂, CH), 1.60 (3H, с, H30), 2.10 (3H, с, OAc) 2.30–2.40 (1H, м, H19), 2.45–2.55 (2H, м, H2), 3.30 (1H, д, J 9.6, H28a), 3.55 (1H, д, J 9.5, H28b), 4.55 (1H, с, H29a), 4.65 (1H, с, H29b). Спектр ЯМР ¹³C: 14.5, 15.8, 18.7, 19.0, 21.8, 22.4, 25.4, 26.9, 27.0, 29.0, 29.6, 30.9, 31.2, 33.2, 33.5, 33.9, 36.6, 37.4, 38.8, 40.2, 40.9, 42.8, 47.8, 48.5, 50.8, 53.1, 56.3, 62.7, 109.4 (C29), 150.7 (C20), 171.6 (OC(O)CH₃), 176.4 (C3). Найдено С 77.13; Н 10.04; N 2.52. C₃₂H₅₁NO₃. Вычислено С 77.22; Н 10.33; N 2.81. (M_r 497.39).

28-Гидрокси-3-дезоксид-3а-гомо-3а-азалуп-20(29)-ен (IV). К раствору 1 ммоль (0.49 г) соединения (III) в 20 мл безводного THF добавляли 1.3 ммоль (0.046 г) LiAlH₄, кипятили с обратным холодильником 3 ч, выливали в 50 мл 5% раствора HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя последовательно бензолом, хлороформом и смесью хлороформ–этанол (50 : 1). Выход 0.34 г (77%). Т. пл. 175–177°C. [α]_D²⁰ + 1.7° (с 1.00, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H: 0.88, 0.96, 1.01, 1.29, 1.48 (15H, 5с, 5CH₃), 1.19–1.98 (24H, м, CH₂, CH), 1.58 (3H, с, H30), 2.24–2.38 (3H, м.д, H13, H16), 2.95–3.05 (2H, м.д, OH, NH), 3.23–3.33 (1H, м.д, H28b), 3.70–3.80 (1H, м.д, H28a), 4.55 и 4.65 (2H, уш.с, H29). Спектр ЯМР ¹³C: 14.2, 15.8, 16.2, 18.9, 19.1, 21.8, 21.9, 22.7, 23.0, 23.3, 25.6, 26.6, 27.5, 28.8, 29.5, 31.9, 33.2, 33.7, 37.4, 40.2, 40.8, 42.7, 47.3, 47.5, 48.3, 53.8, 59.7 (C4), 62.4 (C28), 109.5 (C29), 150.2 (C20). Найдено С 81.55; Н 11.67; N 3.16. C₃₀H₅₁NO. Вычислено С 81.57; Н 11.64; N 3.17. (M_r 441.739).

28-Гидрокси-3-оксо-3а-гомо-3а-азалуп-20(29)-ен (V). К раствору 1 ммоль (0.49 г) соединения (III) в 37 мл этанола добавляли 3.2 г КОН. Смесь кипятили 5 ч с обратным холодильником, выливали в 100 мл 5% раствора HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя последовательно хлороформом и смесью хлороформ – этанол (50 : 1). Выход 0.40 г (89%). Т. пл. 237°C. [α]_D²⁰ + 43° (с 0.003, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H: 0.95, 1.03, 1.05,

1.20, 1.30 (15H, 5с, 5CH₃), 1.40–2.00 (24H, м, CH₂, CH), 1.60 (3H, с, H30), 2.30–2.40 (1H, м, H19), 2.45–2.55 (2H, м, H2), 3.30 (1H, д, J 9.6, H28a), 3.55 (1H, д, J 9.5, H28b), 4.55 (1H, с, H29a), 4.65 (1H, с, H29b). Спектр ЯМР ¹³C: 14.5, 15.8, 18.7, 19.0, 21.8, 22.4, 25.4, 26.9, 27.0, 29.0, 29.6, 30.9, 31.2, 33.2, 33.5, 33.9, 37.4, 38.8, 40.2, 40.9, 42.8, 47.6, 48.5, 50.7, 53.0, 57.1, 60.4, 109.8 (C29), 150.2 (C20), 177.0 (C3). Найдено С 79.13; Н 10.04; N 2.95. C₃₀H₄₉NO₂. Вычислено С 79.07; Н 10.84; N 3.07. (M_r 455.72).

28-О-Ацетил-3-дезоксид-3а-гомо-3а-азалуп-20(29)-ен (VI). Раствор 1 ммоль (0.44 г) соединения (IV) в 30 мл ледяной АсОН кипятили 5 ч с обратным холодильником, растворитель отгоняли до половины объема, реакционную массу выливали в 50 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя бензолом. Выход 0.42 г (87%). Т. пл. 142°C. [α]_D²⁰ + 49° (с 0.003, СНCl₃). Спектр ЯМР ¹H: 0.96, 0.99, 1.01, 1.03, 1.48 (15H, 5с, 5CH₃), 1.10–1.60 (26H, м, CH₂, CH), 1.65 (3H, с, H30), 2.10 (3H, с, OAc), 2.35–2.45 (2H, м, H3), 3.80 (1H, д, J 9.6, H28a), 4.20 (1H, д, J 9.5, H28b), 4.55 (1H, с, H29a), 4.65 (1H, с, H29b). Спектр ЯМР ¹³C: 14.5, 14.7, 16.9, 18.2, 19.15, 19.9, 20.8, 20.9, 24.2, 25.1, 25.4, 26.9, 27.1, 29.5, 29.7, 33.9, 34.5, 34.7, 37.4, 41.3, 41.8, 42.3, 43.1, 46.3, 47.5, 48.7, 54.5, 62.7, 63.7, 109.8 (C29), 150.0 (C20), 171.5 (O=C(O)CH₃). Найдено, %: С 79.19; Н 10.93; N 2.78. C₃₂H₅₃NO₂. Вычислено: С 79.45; Н 11.04; N 2.90. (M_r 483.77).

Методика получения соединений (VII), (XII). К раствору 1 ммоль (0.44 г) соединения (IV) в 30 мл безводного пиридина добавляли 3 ммоль хлорангидрида никотиновой кислоты, каталитическое количество диметиламинопиридина и кипятили 6 ч с обратным холодильником, выливали в 100 мл 5% раствора HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя последовательно бензолом, хлороформом (соединение (VII)), и смесью хлороформ–этанол (50 : 1) (соединение (XII)).

28-О-Никотиноил-3-дезоксид-3а-гомо-3а-азалуп-20(29)-ен (VII). Выход 0.20 г (35%). Т. пл. 205°C. [α]_D²⁰ + 18° (с 0.003, СНCl₃). Спектр ЯМР ¹H: 0.99, 1.10, 1.20, 1.30, 1.55 (15H, 5с, 5CH₃), 1.66 (3H, с, H30), 1.70–2.10 (25H, м, CH₂, CH) 2.47 (2H, уш. сигнал, H3), 4.10 (1H, д, J 9.6, H28a), 4.55 (1H, д, J 9.5, H28b), 4.65 (1H, с, H29a), 4.75 (1H, с, H29b), 7.40, 8.25, 8.80, 9.20 (5H, четыре уш. сигнала, Наром.). Спектр ЯМР ¹³C: 14.6, 14.9, 16.8, 17.4, 19.2, 19.7, 25.7, 26.9, 27.5, 28.1, 29.5, 29.7, 33.6, 34.6, 36.6, 38.0, 41.3, 43.0, 45.6, 45.1, 46.7, 47.5, 48.6, 52.6, 53.0, 55.4, 63.7 (C3), 64.2 (C28), 109.5 (C29), 123.3, 126.2, 137.0, 150.6 (C20), 150.8, 153.4, 165.6 (O=C=O).

Найдено С 79.00; Н 9.83; N 5.03. C₃₆H₅₄N₂O₂. Вычислено С 79.07; Н 9.95; N 5.12. (M_r 546.83).

3а-Н,28-О-Диникотиноил-3-дезоксид-3а-гомо-3а-азалуп-20(29)-ен (XII). Выход 0.30 г (45%). Т. пл. 143°C. [α]_D²⁰ + 9° (с 0.003, СНCl₃). Спектр ЯМР ¹H: 0.99, 1.00, 1.10, 1.20, 1.45 (15H, 5с, 5CH₃), 1.70 (3H, с, H30), 1.80–2.05 (25H, м, CH, CH₂) 3.30–3.40 (2H, м, H3), 4.10 (1H, д, J 9.6, H28a), 4.55 (1H, д, J 9.5, H28b), 4.63 (1H, с, H29a), 4.70 (1H, с, H29b), 7.30, 7.40, 7.70, 8.25, 8.60, 8.75, 9.20 (8H, семь уш. сигналов, Наром.). Спектр ЯМР ¹³C: 14.7, 17.0, 19.1, 19.7, 20.6, 23.8, 25.3, 27.1, 29.5, 29.7, 29.8, 32.6, 34.0, 34.6, 34.7, 37.5, 41.2, 41.7, 43.2, 44.0, 45.1, 45.6, 46.7, 47.6, 48.7, 50.5, 54.5, 63.7 (C3), 64.2 (C28), 110.1 (C29), 123.3, 126.2, 128.3, 134.6, 135.4, 137.0, 147.2, 149.8, 150.2, 150.8 (C20), 153.4, 165.6 (O=C=O), 171.0 (NO=C=O). Найдено С 75.47; Н 8.23; N 6.18. C₄₂H₅₇N₃O₄. Вычислено С 75.53; Н 8.60; N 6.29. (M_r 667.92).

28-О-Фталил-3-дезоксид-3а-гомо-3а-азалуп-20(29)-ен (VIII). Смесь 1 ммоль (0.44 г) соединения (IV), 1.5 ммоль (0.22 г) фталевого ангидрида и каталитическое количество диметиламинопиридина в 30 мл безводного пиридина кипятили 15 ч с обратным холодильником, выливали в 100 мл 5% раствора HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя последовательно хлороформом и смесью хлороформ–этанол (50 : 1). Выход 0.40 г (68%). Т. пл. 223°C. [α]_D²⁰ + 14° (с 0.003, СНCl₃). Спектр ЯМР ¹H: 0.90, 0.95, 1.01, 1.03, 1.10 (15H, 5с, 5CH₃), 1.60 (3H, с, H30), 1.20–2.10 (27H, м, CH, CH₂) 2.50 (2H, уш. сигнал, H3), 3.95 (1H, д, J 9.6, H28a), 4.55 (1H, д, J 9.5, H28b), 4.60 (1H, с, H29a), и 4.70 (1H, с, H29b), 7.40, 7.55, 7.65 (4H, три уш. сигнала, Наром.). Спектр ЯМР ¹³C: 18.2, 19.1, 22.1, 22.4, 22.8, 23.2, 23.5, 26.9, 28.2, 29.1, 29.6, 33.5, 34.0, 34.5, 37.6, 38.1, 39.1, 40.9, 41.1, 41.2, 42.9, 46.8, 47.4, 47.6, 47.7, 54.0, 54.6, 60.0, 62.5, 109.9 (C29), 127.3, 127.6, 128.5, 128.8, 131.3, 150.4 (C20), 167.9 (O=C=O), 175.0 (COOH). Найдено С 77.28; Н 9.04; N 2.25. C₃₈H₅₅NO₄. Вычислено С 77.38; Н 9.40; N 2.37. (M_r 589.85).

28-О-пара-Тозил-3-дезоксид-3а-гомо-3а-азалуп-20(29)-ен (IX). Смесь 1 ммоль (0.44 г) соединения (IV), 1.5 ммоль (0.29 г) *p*-тозилхлорида и каталитическое количество диметиламинопиридина в 30 мл безводного пиридина перемешивали 48 ч при комнатной температуре, выливали в 100 мл 5% раствора HCl, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя хлороформом и смесью хлороформ–этанол (50 : 1, 40 : 1). Выход 0.56 г (95%). Т. пл. 182°C. [α]_D²⁰ + 15° (с 0.003, СНCl₃). Спектр ЯМР ¹H: 0.80, 0.85, 1.10, 1.50, 1.55 (15H, 5с,

5CH₃), 1.60 (3H, с, Н30), 1.70–2.10 (26H, м, CH₂, CH), 2.45 (3H, с, Наром) 3.00 (1H, уш. сигнал, Н3а), 3.25 (1H, уш. сигнал, Н3b), 3.70 (1H, д, J 9.6, Н28а), 4.05 (1H, д, J 9.5, Н28b), 4.50 (1H, с, Н29а), 4.60 (с, 1H, Н29b), 7.40, 7.70 (4H, два уш. сигнала, Наром). Спектр ЯМР ¹³C: 14.4, 16.2, 19.1, 21.1, 21.6, 21.8, 22.5, 22.9, 25.5, 26.3, 27.8, 28.9, 29.1, 29.7, 33.4, 34.0, 37.9, 39.1, 40.6, 40.9, 41.1, 42.8, 46.6, 47.1, 47.3, 48.4, 52.6, 53.0, 54.3, 63.1 (C3), 69.2 (C28), 110.2(C29), 128.0, 128.0, 129.8, 129.8, 132.7, 144.7, 149.4 (C20). Найдено С 74.45; Н 9.57; N 2.15; S 5.24. С₃₇H₅₇NO₃S. Вычислено С 74.57; Н 9.64; N 2.35, S 5.38. (M_r 589.85).

3а-N-трет-Бутоксикарбонил-3-дезоксигомо-3а-азалуп-20(29)-ен (X). Смесь 1 ммоль (0.44 г) соединения (IV), 1.1 ммоль (0.25 г) Вос₂O в 30 мл CH₂Cl₂ перемешивали 24 ч при комнатной температуре, затем промывали водой (2 × 100 мл), сушили CaCl₂, растворитель упаривали в вакууме, хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя хлороформом. Выход 0.47 г (87%). Т. пл. 160°C. [α]_D²⁰ + 30° (с 0.003, CHCl₃). Спектр ¹H-ЯМР: 0.80, 0.90, 0.95, 1.01, 1.03 (15H, 5с, 5CH₃), 1.50 (9H, с, 3CH₃), 1.60 (3H, с, Н30), 1.70–2.20 (26H, м, CH₂, CH), 2.40 (2H, уш. сигнал, Н3), 3.45 (1H, д, J 9.6, Н28а), 3.70 (1H, д, J 9.5, Н28b), 4.55 (1H, с, Н29а), 4.70 (с, 1H, Н29b). Спектр ¹³C-ЯМР: 14.5, 16.2, 16.5, 16.9, 19.1, 20.5, 21.2, 22.9, 24.8, 25.5, 27.6, 27.8, 28.6, 29.1, 29.7, 31.2, 33.5, 34.7, 37.2, 37.6, 41.1, 41.3, 41.7, 42.9, 43.0, 47.4, 47.6, 47.8, 48.4, 48.6, 60.5, 78.7 (C(CH₃)₃), 109.7 (C29), 150.4 (C20), 174.3 (O–C=O). Найдено, %: С 77.42; Н 10.01; N 2.31. С₃₅H₅₉NO₃. Вычислено, %: С 77.58; Н 10.98; N 2.58. (M_r 541.85).

3а-N,28-О-Диацетил-3-дезоксигомо-3а-азалуп-20(29)-ен (XI). К раствору 1 ммоль (0.44 г) соединения (IV) в 30 мл безводного хлороформа добавляли 1.5 ммоль (0.1 мл) AcCl, каталитическое количество диметиламинопиридина и кипятили 6 ч с обратным холодильником, промывали водой (3 × 50 мл), сушили CaCl₂, растворитель упаривали в вакууме, хроматографировали на колонке с Al₂O₃, элюируя последовательно хлороформом и смесью хлороформ–этанол (70 : 1, 40 : 1). Выход 0.42 г (80%). Т. пл. 276°C. [α]_D²⁰ + 16° (с 0.003, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H: 0.82, 1.00, 1.06, 1.04, 1.08 (15H, 5с, 5CH₃), 1.10–1.80 (25H, м, CH₂, CH), 1.65 (3H, с, Н30), 2.05 (3H, с, OAc), 2.07 (3H, с, OAc), 2.90–3.00 (2H, м, Н3), 3.70 (1H, д, J 9.6, Н28а), 4.20 (1H, д, J 9.5, Н28b), 4.55 (1H, с, Н29а), 4.65 (1H, с, Н29b). Спектр ЯМР ¹³C: 14.4, 14.7, 16.4, 18.4, 18.7, 19.7, 19.8, 21.8, 21.9, 22.2, 22.9, 25.7, 26.8, 27.1, 27.5, 29.5, 33.5, 34.2, 34.5, 37.8, 41.1, 42.9, 43.3, 47.0, 47.2, 47.9, 48.5, 54.5, 62.1, 66.1, 109.9 (C29), 149.8 (C20), 171.3 (O–C(O)CH₃), 171.5 (O–N(O)CH₃). Найдено С 77.48; Н 10.04; N

2.54. С₃₄H₅₅NO₃. Вычислено С 77.66; Н 10.54; N 2.66. (M_r 525.81).

Тестирование противоопухолевой активности in vitro соединений (IV), (V), (VII)–(XII) подробно описано на сайте <http://www.dtp.nci.nih.gov/branches/btb/ivclsp.html>.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят National Cancer Institute за определение противоопухолевой активности соединений (IV), (V), (VII)–(XII).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 18-33-00364) и Госзадания по теме № АААА-А17-117011910027-0.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou M., Zhang R.-H., Wang M., Xu G.-B., Liao Sh.-G. // Eur. J. Med. Chem. 2017. V. 131. P. 222–236.
2. Salvador J.A.R., Leal A.S., Valdeira A.S., Gonçalves B.M.F., Alho D.P.S., Figueiredo S.A.C., Silvestre S.M., Mendes V.I.S. // Eur. J. Med. Chem. 2017. V. 142. P. 95–130.
3. Hossain A., Radwan F.F., Doonan B.P., God J.M., Zhang L., Bell P.D., Haque A. // Apoptosis. 2012. V. 17. P. 1066–1078.
4. Ye Y., Zhang T., Yuan H., Li D., Lou H., Fan P. // J. Med. Chem. 2017. V. 60. P. 6353–6363.
5. Aratanechemuge Y., Hibasami H., Sanpin K., Katsuzaki H., Imai K., Komiya T. // Oncol. Rep. 2004. V. 11. P. 289–292.
6. Kim D.S., Pezzuto J.M., Pisha E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. V. 8. P. 1707–1712.
7. Hata K., Hori K., Ogasawara H., Takahashi S. // Toxicol. Lett. 2003. V. 143. P. 1–7.
8. Laszczyk M., Jäger S., Simon-Haarhaus B., Scheffler A., Schempp C.M. // Planta Med. 2006. V. 72. P. 1389–1395.
9. Pyo J.S., Roh S.H., Kim D.K., Lee J.G., Lee Y.Y. // Planta Med. 2009. V. 75. P. 127–131.

10. Csuk R. // Expert Opin. Ther. Patents. 2014. V. 24. P. 913–923.
11. Казакова О.Б., Гиниятуллина Г.В., Медведева Н.И., Лопатина Т.В., Байкова И.П., Толстиков Г.А., Апрышко Г.Н. // Биоорг. химия. 2014. С. 217–225. (Kazakova O.B., Giniyatullina G.V., Medvedeva N.I., Lopatina T.V., Baikova I.P., Tolstikov G.A., Apryshko G.N. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2014. V. 40. № 2. P. 198–205.)
12. Medvedeva, N.I., Kazakova, O.B., Lopatina, T.V., Smirnova, I.E., Giniyatullina, G.V., Baikova, I.P., Kataev V.E. // Eur. J. Med. Chem. 2018. V. 143. P. 464–472.
13. Флехтер О.Б., Карачурина Л.Т., Нигматуллина Л.Р., Сапожникова Т.А., Балтина Л.А., Зарудий Ф.С., Галин Ф.З., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Плясунова О.А., Покровский А.Г. // Биоорг. химия. 2002. Т. 28. С. 543–550. (Flekhter O.B., Karachurina L.T., Nigmatullina L.R., Sapozhnikova T.A., Baltina L.A., Zarudii F.S., Galin F.Z., Spirikhin L.V., Tolstikov G.A., Plyasunova O.A., Pokrovskii A.G. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2002. V. 28. P. 494–500).
14. Флехтер О.Б., Балтина Л.А., Спирихин Л.В., Байкова И.П., Толстиков Г.А. // Изв РАН Сер хим. 1998. Т. 47. С. 531–534. (Flekhter O.B., Baltina L.A., Spirikhin L.V., Baikova I.P., Tolstikov G.A. // Russ. Chem. Bull. 1998. V. 47. P. 513–516.)
15. Pezzuto J.M., Kim D.S.H.L. US Patent 5804575 from Sep. 8, 1998.
16. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A., Hursey M.L., Czerwinski M.J., Fine D.L., Abbott B.J., Mayo J.G., Shoemaker R.H., Boyd M.R. // Cancer Research. 1988. V. 48. P. 589–601.
17. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // Seminars in Oncology. 1992. V. 19. P. 622.
18. Наумова Б.С., Чекмарева И.Б., Жданович Е.С., Преображенский Н.А. // Хим.-фарм. журн. 1969. Т. 3. С. 11–12.

Synthesis and Cytotoxicity of *O*- and *N*-Azepanobetulin Acyl Derivatives

T. V. Lopatina*, N. I. Medvedeva*, I. P. Baikova*, A. S. Iskhakov*^{***}, and O. B. Kazakova*[#]

[#]Fax: (347) 235-60-66; e-mail: obf@anrb.ru

*Ufa Institute of Chemistry Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science,
pr. Oktyabrya 71, Ufa, 450054 Russia

**Bashkir State University, Zaki Validi st., 32, Ufa, 450076 Russia

Five-step synthesis of azepanobetulin from betulin realization with total yield 47%. *O*- and *N*-derivatives were synthesized as a result of acylation with carboxylic acids anhydrides or acid chlorides (acetic, phthalic, nicotinic), tosylation of azepanobetulin. Antitumor activity against a large panel of cancer cells line showed azepanobetulin, its 28-tosylate, 3a-*N*-28-*O*-dinicotinate and 3a-*N*-28-*O*-diacetate, while the mono-C28-acylate derivatives were inactive. Azepanonic analogue of azepanobetulin had no cytotoxicity. Most sensitive to azepanobetulin and its diacyl derivatives were Leukemia and Colon Cancer cell lines. 28-*O*-*p*-Tosylazepanobetulin showed antitumor activity against nine cell lines with cytotoxic action in relation to the 31 cells. Azepanobetulin was highly active against the melanoma cell line.

Keywords: triterpenoids, betulin, azepane, acyl derivatives, anticancer activity