

Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, Э. Яценко,  
Д. Зарума<sup>а</sup>, Я. Ашакс<sup>а</sup>

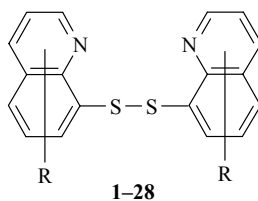
### ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ДИ(8-ХИНОЛИЛ)ДИСУЛЬФИДОВ

Установлено, что характер заместителя и его положение в хинолиновом кольце существенно влияют на противоопухолевую активность и токсичность ди(8-хинолил)-дисульфидов. Наибольшей цитотоксичностью в ряду метилпроизводных по отношению к опухолевым клеткам HT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (гепатома мыши) обладали 7-, 6- и 3-изомеры, тогда как 2-метилпроизводные вообще не влияли на эти клетки. Высокую цитотоксичность ( $LC_{50} < 1$  мкг/мл) проявили и другие 7-замещенные (Cl, PhO, PhS), но одновременно они оказались и высокотоксичными по отношению к нормальным фибробластам мышинных эмбрионов NIH 3T3. Такая же закономерность наблюдалась и в ряду 5-замещенных – соединения ( $NH_2$ , Cl, MeO,  $NO_2$ ), высокоактивные к опухолевым клеткам, были токсичными и к нормальным клеткам. Лучшая селективность была обнаружена для 6-замещенных хинолинов, 6-метоксипроизводное в низкой концентрации ( $LC_{50} < 1$  мкг/мл) вызывало гибель опухолевых клеток, но оказалось значительно менее токсичным по отношению к нормальным фибробластам ( $LC_{50}$  100 мкг/мл, что соответствовало  $LD_{50}$  874 мг/кг).

**Ключевые слова:** ди(8-хинолил)дисульфиды, токсичность, цитотоксичность.

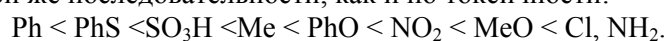
Ранее нами было показано, что ди(8-хинолил)дисульфид (**1**) обладает высокой цитотоксичностью ( $LC_{50}$  0.3–0.4 мкг/мл) по отношению к опухолевым клеткам HT-1080 (фибросаркома человека) и MG-22A (гепатома мыши) [1]. Однако, этот дисульфид, проявляющий высокую активность к опухолевым клеткам, является токсичным и для нормальных фибробластов мышинных эмбрионов NIH 3T3 ( $LC_{50}$  0.7 мкг/мл) [1].

С целью уменьшения токсичности и повышения селективности мы синтезировали серию дисульфидов, содержащих один (**2–25**) или два (**26–28**) электронодонорных или электроноакцепторных заместителя как в пиридиновом, так и в бензольном кольце хинолинового цикла, и изучили влияние природы заместителя и его положения в хинолиновом кольце на их цитотоксичность ( $LC_{50}$ ) на двух линиях опухолевых клеток HT-1080 и MG-22A, а также на нормальных фибробластах NIH 3T3, которые служили и для оценки токсичности соединений (альтернативный метод определения  $LD_{50}$  [2]).



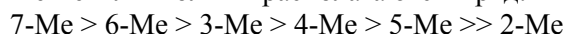
**1** R = H, **2** R = 2-Me, **3** R = 3-Me, **4** R = 4-Me, **5** R = 5-Me, **6** R = 6-Me, **7** R = 7-Me, **8** R = 2-Ph,  
**9** R = 4-Ph, **10** R = 5-Ph, **11** R = 6-Ph, **12** R = 4-Cl, **13** R = 5-Cl, **14** R = 7-Cl, **15** R = 2-MeO,  
**16** R = 5-MeO, **17** R = 6-MeO, **18** R = 4-PhO, **19** R = 5-PhO, **20** R = 7-PhO, **21** R = 5-PhS,  
**22** R = 7-PhS, **23** R = 5-SO<sub>3</sub>H, **24** R = 5-NO<sub>2</sub>, **25** R = 5-NH<sub>2</sub>, **26** R = 2,4-Me<sub>2</sub>, **27** R = 2,7-Me<sub>2</sub>,  
**28** R = 5,7-Cl<sub>2</sub>

Введение заместителя в положение 5 хинолинового кольца (одного из наиболее отдаленных от атома азота и серы) уменьшило токсичность всех дисульфидов **5**, **10**, **13**, **16**, **19**, **21**, **23–25** по сравнению с токсичностью незамещенного дисульфида **1**, но в различной степени в зависимости от природы заместителя (табл. 1). Наименее токсичным оказалось 5-метилпроизводное **5** (LC<sub>50</sub> 750 мкг/мл). Небольшой токсичностью обладали также 5-фенил- (**10**) и 5-фенилтио- (**21**) производные (LC<sub>50</sub> 240 и 184 мкг/мл соответственно). Кислородсодержащий аналог последнего – 5-феноксипроизводное **19** – в несколько раз более токсичный. Наиболее токсичными из 5-замещенных хинолина оказались amino-, метокси-, хлор- и нитропроизводные **25**, **16**, **13** и **24** соответственно (LC<sub>50</sub> 4–8 мкг/мл). Эти же соединения проявили наибольшую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам (в большинстве случаев LC<sub>50</sub> < 1 мкг/мл). По своему влиянию на цитотоксичность (табл. 1) эти заместители располагаются в почти такой же последовательности, как и по токсичности:



Исключением является 5-метилпроизводное **5**, наименее токсичное в этом ряду соединений и обладающее неплохой цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам MG-22A (LC<sub>50</sub> 3–8 мкг/мл) и HT-1080 (LC<sub>50</sub> 6 мкг/мл, тест МТТ). Поэтому было исследовано влияние положения метильной группы в хинолиновом кольце на противоопухолевую активность и токсичность соединений **2–7** (табл. 2).

По уменьшению цитотоксичности к опухолевым клеткам HT-1080 и MG-22A изомерные метилхинолины располагаются в ряд:



Почти в такой же последовательности уменьшается и их токсичность. Наименее токсичное 2-метилпроизводное **2** (LD<sub>50</sub> > 2000 мг/кг) оказалось совершенно неактивным по отношению к опухолевым клеткам.

Т а б л и ц а 1

Цитотоксичность ди(5-R -8-хинолил)дисульфидов\*

Соединение	R	LC <sub>50</sub> , мкг/мл					LD <sub>50</sub> , мг/кг
		HT-1080		MG-22A		3Т3	
		CV	МТТ	CV	МТТ	NR	
<b>1</b> [1]	H	0.4	0.3	0.3	0.3	0.7	96
<b>5</b>	Me	68	6	3	8	750	2018
<b>10</b>	Ph	100	50	98	50	240	1463
<b>13</b>	Cl	1	<1	<1	<1	7	272
<b>16</b>	MeO	2	<1	<1	<1	4	220
<b>19</b>	PhO	3	2	2	3	12	403
<b>21</b>	PhS	42	27	47	44	184	1394
<b>23</b>	SO <sub>3</sub> H	28	13	43	39	40	624
<b>24</b>	NO <sub>2</sub>	3	1	2	2	8	287
<b>25</b>	NH <sub>2</sub>	<1	<1	<1	<1	4	175

\* CV – кристаллический фиолетовый; МТТ – бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия; NR – нейтральный красный.

Т а б л и ц а 2

**Цитотоксичность ди(метил-8-хинолил)дисульфидов**

Соединение*	LC <sub>50</sub> , мкг/мл					LD <sub>50</sub> , мг/кг
	НТ-1080		МG-22А		ЗТЗ	
	CV	МТТ	CV	МТТ	NR	
<b>2</b>	**	**	**	**	**	>2000
<b>3</b>	3	1	<1	<1	38	557
<b>4</b>	16	5	2	2	15	383
<b>5</b>	68	6	3	8	750	2018
<b>6</b>	2	<1	<1	<1	14	348
<b>7</b>	<1	<1	<1	<1	5	209

\* Номер соединения соответствует и положению метильной группы в хинолиновом кольце.

\*\* Цитотоксический эффект отсутствует.

Противоопухолевой активностью не обладало и 2-фенилпроизводное **8**. Из всех метилпроизводных хинолина наибольшую активность проявило 7-метилпроизводное **7** (LC<sub>50</sub> < 1 мкг/мл).

Столь же высокой активностью обладали и другие 7-замещенные хинолина: хлор- (**14**), фенокси- (**20**) и фенилтио- (**22**) ди(8-хинолил)дисульфиды (табл. 3). Однако во всех этих случаях высокая цитотоксичность к опухолевым клеткам сочеталась с высокой токсичностью к нормальным клеткам.

Интересно изменение свойств соединений при введении двух метильных групп в положения, в одном из которых монозамещенное является малоактивным, а в другом – высокоактивным. В случае 2,4-диметилпроизводного **26** введение второй метильной группы в положение 2 полностью подавило активность 4-метилпроизводного **4** (LC<sub>50</sub> 2 мкг/мл на клетках МG-22А). В противоположность этому введение второй метильной группы в молекулу высокоактивного 7-метилпроизводного **7** практически не уменьшило его активность – LC<sub>50</sub> 2,7-диметилпроизводного **27** в большинстве тестов, как и в случае 7-монозамещенного **7**, оказалось меньше 1 мкг/мл. В случаях же хлорпроизводных цитотоксичность 5,7-дизамещенного **28** несколько меньше, чем 5- и 7-монохлорпроизводных **13** и **14** (табл. 3).

С учетом того, что в ряду метилпроизводных из высокоактивных изомеров несколько меньшей токсичностью обладало 6-замещенное, а значительно меньшей при достаточно хорошей активности – 5-замещенное, а также то, что из всех 2-замещенных наибольшую активность проявило метоксипроизводное **15** (LC<sub>50</sub> 2 мкг/мл для МG-22А), была определена цитотоксичность соединений с метоксигруппой в положении 5 и 6. Оба изомера **16** и **17** проявили высокую цитотоксичность, особенно к клеткам МG-22А (LC<sub>50</sub> ~1 мкг/мл), но 6-метоксипроизводное **17** оказалось в 25 раз менее токсичным по отношению к нормальным клеткам (LC<sub>50</sub> ~100 мкг/мл), чем его 5-изомер **16**.

Таким образом было установлено существенное влияние характера заместителя и его положения в хинолиновом кольце на противоопухолевую активность и токсичность замещенных ди(8-хинолил)дисульфидов.

Т а б л и ц а 3

**Цитотоксичность ди(R-8-хинолил)дисульфидов**

Соединение	LC <sub>50</sub> , мкг/мл					LD <sub>50</sub> , мг/кг
	HT-1080		MG-22A		3T3	
	CV	MTT	CV	MTT	NR	
<b>8</b>	*	*	*	*	*	>2738
<b>9</b>	19	6	22	20	16	453
<b>11</b>	2	<1	10	36	16	453
<b>12</b>	16	8	4	9	60	718
<b>14</b>	<1	<1	<1	<1	<0.3	<25
<b>15</b>	19	6	2	2	394	1596
<b>17</b>	10	<1	<1	1	100	874
<b>18</b>	22	18	15	32	32	655
<b>20</b>	1	<1	<1	<1	1.4	151
<b>22</b>	2	<1	1	2	5	268
<b>26</b>	*	*	*	*	1000	2419
<b>27</b>	2	<1	<1	<1	1.5	151
<b>28</b>	12	4	3	4	6	265

\* Цитотоксический эффект отсутствует.

Найдена группа высокоактивных соединений (с заместителями 7-Me, 7-Cl, 7-PhO, 2,7-Me<sub>2</sub>, 6-MeO, 6-Me, 5-NH<sub>2</sub>, 5-MeO, 5-Cl, 3-Me), для которых в большинстве тестов LC<sub>50</sub> <1 мкг/мл. При этом наблюдается несколько большая чувствительность клеток MG-22A к действию этих соединений. Другая группа соединений либо неактивна (2-Me, 2-Ph, 2,4-Me<sub>2</sub>), либо проявляет незначительную цитотоксичность (5-Ph, 5-PhS, 5-SO<sub>3</sub>H, 4-PhO). Так же и в отношении токсичности – обнаружены группа малотоксичных соединений (2-Ph, 2-Me, 2,4-Me<sub>2</sub>, 2-MeO, 5-Me, 5-Ph, 5-PhS), для которых LD<sub>50</sub> >1400 мг/кг, и группа соединений (7-Cl, 7-PhO, 2,7-Me<sub>2</sub>, 7-Me, 7-PhS, 5-NH<sub>2</sub>, 5-MeO), обладающих значительной токсичностью (LC<sub>50</sub> <5 мкг/мл) по отношению к нормальным клеткам мышинных фибробластов 3T3.

Варьированием заместителя и его положения в хинолиновом кольце можно конструировать соединения с хорошей селективностью действия. Так, из группы высокоактивных соединений введением метоксигруппы в положение 6 был получен ди(6-метокси-8-хинолил)дисульфид **17**, который имел LC<sub>50</sub> ~1 мкг/мл для ряда опухолевых клеток и значительно меньшее (100 мкг/мл) для нормальных клеток (соответствует LD<sub>50</sub> 874 мг/кг).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ди(8-хинолил)дисульфиды синтезированы по описанным методикам: **1** [3], **2** [4], **3** [5], **4** [6], **5** [7], **6** [8], **7** [9], **8** [10], **9** [11], **10,11** [12], **12** [13], **13** [14], **14** [15], **15** [16], **16** [17], **17** [18], **18** [19], **19,20** [20], **21,22** [21], **23** [22], **24** [23], **25** [24], **26** [25], **27** [26] и **28** [27].

Цитотоксичность соединений **1–28** *in vitro* в отношении монослойных опухолевых клеток HT-1080 (фибросаркома человека), MG-22A (гепатома мыши) и нормальных клеток NIH 3T3 (эмбриональные фибробласты мыши) определяли на 96 луночных пластиковых панелях при использовании красителей CV, MTT и NR в соответствии с методиками [28, 29], апробированными нами ранее [1, 30–32]. Концентрации соединений, вызывающие гибель 50% клеток (LC<sub>50</sub>, мкг/мл), приведены в табл. 1–3.

Ожидаемую острую токсичность (LD<sub>50</sub>, мг/кг) вычисляли по методу [2, 33], используя полученные на культуре клеток 3T3 данные.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Д. Зарума, Я. Ашакс, *XГС*, 870 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 761 (2006)].
2. US Dept. of Health and Human Services in: *Guidance Document on Using in vitro Data to Estimate in vivo Starting Doses for Acute Toxicity*, National Institute of Health, 2001.
3. Ю. А. Банковский, А. Ф. Иевиньш, Э. А. Лукша, *ЖОХ*, **28**, 2273 (1958).
4. А. П. Стурис, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 736 (1967).
5. А. П. Стурис, А. К. Стурис, В. Н. Пурмаль, Ж. Н. Дергунова, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 718 (1981).
6. А. П. Стурис, Ю. А. Банковский, Э. А. Лукша, А. Ф. Иевиньш, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 476 (1966).
7. А. П. Стурис, В. Н. Пурмаль, Т. И. Дичко, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 282 (1979).
8. А. П. Стурис, Ю. А. Банковский, в кн. *XГС*, Сб. 1, *Азотсодержащие гетероциклы*, 1967, с. 269
9. А. П. Стурис, Ю. А. Банковский, М. А. Аболиня, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 834 (1967).
10. A. Kawase, H. Freiser, *Anal. Chem.*, **39**, 22 (1967).
11. Я. В. Ашакс, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 489 (1980).
12. Y. Ashaks, G. Jansons, Yu. Bankovski, M. Zikmund, *Chem. Papers*, **39**, 667 (1985).
13. Д. Э. Зарума, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 110 (1978).
14. Я. В. Ашакс, Ю. А. Банковский, М. А. Цируле, Д. Э. Зарума, *Latv. J. Chem.*, 97 (1999).
15. Ю. А. Банковский, М. А. Цируле, Д. Э. Зарума, Я. В. Ашакс, *Latv. J. Chem.*, 107 (1999).
16. Я. Э. Леейс, Ю. А. Банковский, А. Я. Бруверс, *Latv. J. Chem.*, 100 (1991).
17. М. Э. Красовска, Д. Э. Зарума, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 614 (1976).
18. П. И. Брусиловский, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 454 (1970).
19. Я. В. Ашакс, Ю. А. Банковский, Д. Э. Зарума, *Latv. J. Chem.*, 67 (2000).
20. Я. В. Ашакс, Ю. А. Банковский, А. П. Стурис, *Latv. J. Chem.*, 461 (1991).
21. Я. В. Ашакс, Ю. А. Банковский, А. П. Стурис, Г. Э. Янсон, *Latv. J. Chem.*, 214 (1992).
22. Ю. А. Банковский, М. А. Цируле, Я. В. Ашакс, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 441 (1967).
23. Ю. А. Банковский, М. А. Цируле, Д. Э. Зарума, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 497 (1974).
24. М. А. Цируле, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 530 (1974).
25. А. П. Стурис, В. Н. Пурмаль, Т. И. Дичко, Я. В. Ашакс, П. И. Брусиловский, Ю. А. Банковский, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 181 (1979).
26. А. П. Стурис, Ю. А. Банковский, А. М. Деме, *Изв. АН ЛатвССР, сер. хим.*, 498 (1974).
27. A. Q. Fitton, F. Ridgway, *J. Med. Chem.*, **13**, 1008 (1970).
28. D. J. Fast, R. C. Lynch, R. W. Leu, *J. Leukocyt. Biol.*, **52**, 255 (1992).
29. P. J. Freshney, in: *Culture of Animal Cells (A Manual of Basic Technique)*, Willey-Liss, New York, 1994, p. 296.
30. G. A. Veinberg, I. Shestakova, N. Grigan, D. Musel, I. Kanepe, I. Domracheva, V. Grigoryeva, O. Zharkova, I. Turovskis, I. Kalvinsh, A. Strakov, E. Lukevics, *Eur. J. Med. Chem.*, **33**, 755 (1988).
31. Я. Ашакс, Ю. Банковский, Д. Зарума, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Э. Лукевиц, *XГС*, 905 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 776 (2004)].
32. Э. Лукевиц, И. Шестакова, И. Домрачева, А. Нестерова, Я. Ашакс, Д. Зарума, *XГС*, 59 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 53 (2006)].
33. М. Ворона, Г. Вейнберг, И. Шестакова, И. Канепе, И. Поторочина, К. Диковская, Р. Бокалдере, М. Петрова, Э. Лиепиньш, Э. Лукевиц, *XГС*, 259 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 207 (2007)].

Латвийский институт органического синтеза,  
Рига LV-1006  
e-mail: [sinta@osi.lv](mailto:sinta@osi.lv)

Поступило 28.03.2007

<sup>a</sup>Институт неорганической химии РТУ,  
Саласпилс, LV-2169, Латвия  
e-mail: [nki@nki.lv](mailto:nki@nki.lv)

\_\_\_\_\_