



УДК 547.56:615.012.1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ РЕСВЕРАТРОЛА – СИНТЕЗ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ. ЧАСТЬ 2. АНАЛОГИ, ПОЛУЧЕННЫЕ ЗАМЕНОЙ ЭТИЛЕНОВОГО ФРАГМЕНТА НА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЙ

© 2022 г. А. В. Семенов*, #, Е. В. Семенова*, О. И. Балакирева*

*Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Россия, 430005 Саранск, ул. Большевикская, 68

Поступила в редакцию 20.02.2021 г.

После доработки 11.03.2021 г.

Принята к публикации 16.03.2021 г.

В продолжение рассмотрения синтетических аналогов одного из наиболее изученных природных полифенолов – ресвератрола – вторая часть обзора посвящена структурам, полученным благодаря трансформации этиленового фрагмента, соединяющего бензольные кольца в остове природного прототипа. Основное внимание уделено методам синтеза и выявленным физиологическим эффектам структур, в которых кратная связь трансформирована в гетероциклический фрагмент. Модификация такого рода направлена на снижение конформационной подвижности молекулы и способствует жесткой фиксации структуры в той или иной активной конфигурации.

Ключевые слова: ресвератрол, гетероциклические аналоги, конформационные ограничения, антиоксиданты, противоопухолевая активность, противовоспалительная активность, активаторы хиноноксидоредуктазы 1, ингибиторы ароматазы

DOI: 10.31857/S0132342322010110

Введение.....	32
Замена этиленового мостика в ресвератроле гетероциклическим фрагментом.....	33

Сокращения: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; МТТ – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход; Akt – серин/треонин-протеинкиназа; DABCO – 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан; dba – дибензилиденацетон; DCC – дициклогексилкарбодиимид; DMA – *N,N*-диметилацетамид; DMAP – 4-диметиламинопиридин; dppf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен; DPPH – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил; EC₅₀ – полумаксимальная эффективная концентрация; EGF – эпидермальный фактор роста; E_{max} – максимальный сосудорасширяющий эффект; ER – рецептор эстрогена; ESP – электростатический молекулярный потенциал; GPx – глутатионпероксидазы; IC₅₀ – полумаксимальная ингибирующая концентрация; IL-6 – интерлейкин 6; LiTMP – 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития; LPS – липополисахарид; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; MOM – метоксиметил; NBS – *N*-бромсукцинимид; NF – ядерный фактор транскрипции; PARP – поли(ADP-рибоза)-полимераза; pIC₅₀ – отрицательный десятичный логарифм величины IC₅₀; PS-DIEA – диизопропиламинометилполистирол; QR1 – хинонредуктаза 1; ROS (Reactive oxygen species) – активные формы кислорода; SRB – сульфат-восстанавливающие бактерии; TBAF – тетрабутиламмонийфторид; TME-DA – тетраметилэтилендиамин.

Автор для связи: (тел.: +7 (987) 691-05-38; эл. почта: salexan@mail.ru).

Аналоги транс-ресвератрола на основе 1,3-диарилзамещенных пятичленных гетероциклов.....	33
Аналоги транс-ресвератрола на основе конденсированных гетероциклических систем.....	38
Аналоги цис-ресвератрола на основе 1,2-диарил-гетероциклических систем.....	40
Заключение.....	44
Список литературы.....	51

ВВЕДЕНИЕ

Как отмечалось в первой части обзора [1], ресвератрол благодаря широкому спектру физиологических эффектов (антиоксидантных, антивозрастных, противовоспалительных, противораковых, антидиабетических, кардиозащитных и нейропротекторных), потенциально полезных при профилактике и лечении многих социально значимых заболеваний, стал одним из наиболее изученных природных полифенолов. Однако многообещающие результаты, полученные в исследованиях *in vitro* и в ряде доклинических испытаний на животных, в случае клинических исследований на людях не нашли однозначного подтверждения [2]. Отчасти это объясняется тремя

ключевыми факторами, негативно влияющими на биологическую активность ресвератрола: во-первых, имея $pK_a = 8.99$ и $\log P = 3.4$, он обладает высокой гидрофобностью (растворимость в воде ~ 30 мг/л); во-вторых, при пероральном введении ресвератрол подвергается быстрому метаболизму по II фазе, преимущественно формируя неактивные ресвератрол-3-*O*-глюкуронид, ресвератрол-4-*O*-глюкуронид и ресвератрол 3-*O*-сульфат [3]; в-третьих, молекула достаточно легко подвергается *цис-транс*-изомеризации [4], в том числе при действии солнечного света [5], и окислительной трансформации, которая происходит под воздействием повышенной температуры и других факторов окружающей среды [6]. Для решения этих проблем могут быть использованы два подхода: создание новых терапевтических систем (мицеллярные растворы, циклодекстрины, липосомы и т.д.) [3] или модификация структуры ресвератрола, при этом одна из стратегий – получение пролекарств, например, путем метилирования гидроксильных групп. Так, диметилированный аналог ресвератрола – птеростибен – не только обладает повышенной пероральной биодоступностью, но и способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и модулировать функции центральной нервной системы [7, 8]. Другой вариант предполагает использование ресвератрола в качестве платформы для создания синтетических аналогов не только с целью преодоления вышеуказанных недостатков, но и увеличения фармакологической активности по отношению к прототипу.

Первая часть обзора [1] была посвящена направлению трансформации, связанному с заменой арильных фрагментов в нативной структуре гетероциклическими. Во второй части обсуждены модификации, связанные с алкеновым фрагментом, соединяющим бензольные кольца в остоле ресвератрола. При этом мы сконцентрировали внимание лишь на замене этиленового мостика гетероциклическими фрагментами, не

включив в рассмотрение иные варианты трансформации, в частности создание аза- и диазааналогов, достаточно полно обсужденное в обзоре Lizard et al. [9].

ЗАМЕНА ЭТИЛЕНОВОГО МОСТИКА В РЕСВЕРАТРОЛЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ ФРАГМЕНТОМ

Замена алкенового фрагмента на гетероциклические системы – одна из стратегий, используемых в создании аналогов ресвератрола. Основная идея такого подхода – блокирование характерной для ресвератрола возможности *цис-транс*-изомеризации, т.е. жесткая фиксация остова в той или иной активной конфигурации, а также устранение некоторых нежелательных путей его метаболической трансформации на основе окислительных превращений с участием двойной связи. Важный критерий выбора таких систем – возможность сохранения сопряжения между арильными фрагментами, наличие которого необходимо для обеспечения антиоксидантных свойств у получаемых производных.

Один из вариантов сохранения геометрии двух фенильных колец относительно неизменной и близкой к таковой для *транс*-стильбенового скелета – формирование структур, в которых фенильные кольца находятся в положениях 1 и 3 ароматических пятичленных гетероциклов (рис. 1). Другой вариант – арилированные производные конденсированных гетероциклических систем, таких как хинолин, бензофуран, бензотиазол и др. Для фиксации *цис*-ресвератрольной структуры подходят любые 1,2-диарилзамещенные гетероциклы.

Аналоги *транс*-ресвератрола на основе 1,3-диарилзамещенных пятичленных гетероциклов

В качестве пятичленных гетероциклических линкеров в литературе представлены имидазольные, триазольные, тиазольные и тиadiaзольные

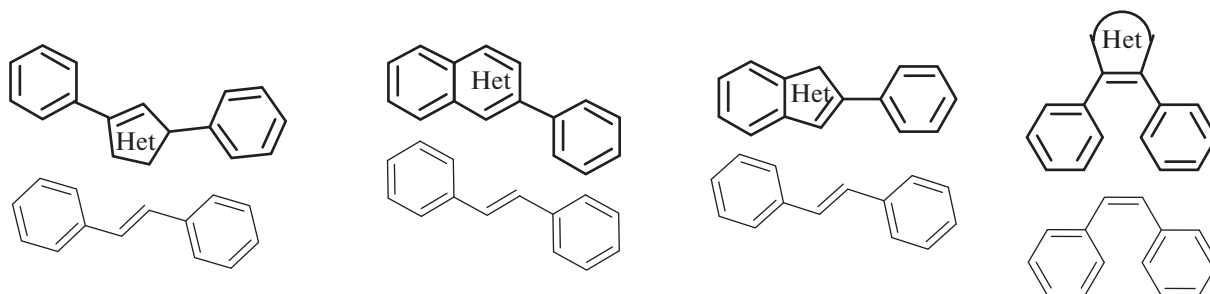


Рис. 1. Суперпозиция стильбенового фрагмента с геометрически подобными гетероциклическими остовами.

фрагменты, подходы к синтезу которых могут быть весьма разнообразными.

Один из простых и эффективных способов создания триазольных систем – катализируемая медью реакция [3+2]циклоприсоединения меж-

ду алкинами и азидами. Этот процесс, относящийся к клик-реакциям, был использован для параллельного комбинаторного синтеза гетероциклических аналогов ресвератрола (**1a–m**) (схема 1) [10].

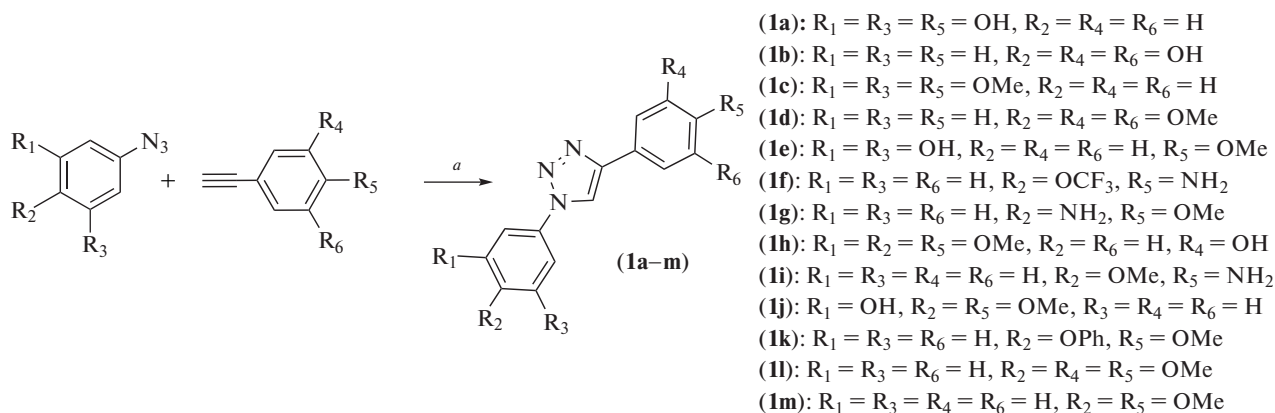


Схема 1. Синтез соединений (**1**). Реагенты и условия реакций: *a* – CuSO_4 , аскорбат натрия, H_2O , *t*-BuOH.

Предварительный скрининг цитотоксического/антипролиферативного действия полученной библиотеки соединений на клеточных линиях нейробластомы (SH-SY5Y), рака молочной железы (MDA-MB-231), базофильного лейкоза (RBL 2H3) и карциномы поджелудочной железы человека (FG2) показал, что метоксилированные производные (**1c–e**) были более эффективны, чем ресвератрол.

Альтернативный подход к синтезу триазольных аналогов основан на введении предварительно полученных 4-иод-2-фенил-1,2,3-триазола и

4-иод-2-(2-иодфенил)-1,2,3-триазола в реакции сочетания Сузуки (схема 2) [11]. При оценке биологической активности полученных соединения показали многообещающий антипролиферативный эффект в отношении клеточной линии рака молочной железы (MDA-MB-231). При этом диарильные производные (**3**) в целом обладали более высокой активностью по сравнению с моноарильными соединениями (**2**). Максимальный эффект наблюдался для производного (**3d**), у которого значение $\text{IC}_{50} = 17.5 \pm 0.7$ мкМ оказалось в 7.5 раз меньше, чем у ресвератрола.

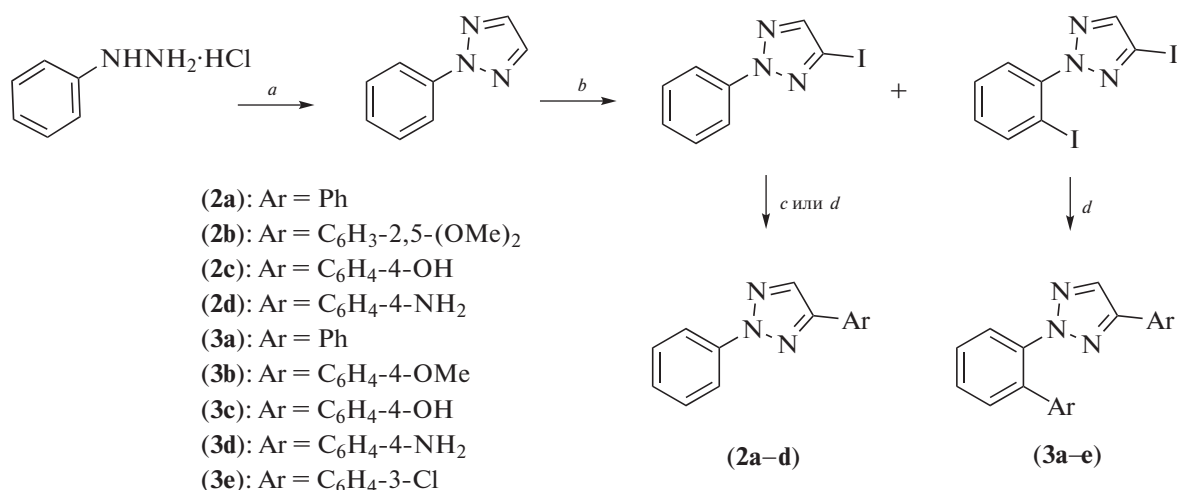


Схема 2. Синтез соединений (**2**) и (**3**). Реагенты и условия реакций: *a* – NaOH , $(\text{CHO})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, *t*; *b* – 1. $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$, LiTMP , THF, комн. темп., 2 ч; 2. I_2 , комн. темп., 2 ч; *c* – $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, PPh_3 , CsF, диоксан, кипячение; *d* – $\text{ArB}(\text{OH})_2$, PdCl_2 , PPh_3 , Na_2CO_3 , H_2O , EtOH, DME, кипячение.

Альтернатива триазольному фрагменту – 1,4-, 2,4- и 2,5-диарилимидазолы, в которых две арильные группы связаны с гетероциклическим ядром в положениях 1,3. Одним из вариантов синтеза таких производных стало последовательное арилирование простых, коммерчески доступных предшественников имидазола в условиях палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания (схема 3) [12, 13]. Противоопухолевая ак-

тивность полученной библиотеки аналогов была оценена *in vitro* на панели линий опухолевых клеток человека NCI-60. По результатам скрининга максимальную активность по отношению ко всем исследованным опухолевым линиям продемонстрировал аналог (4f), оказавшийся более эффективным, чем его природный прототип. Примечательно, что его региоизомер (4e) не показал столь же высокой эффективности.

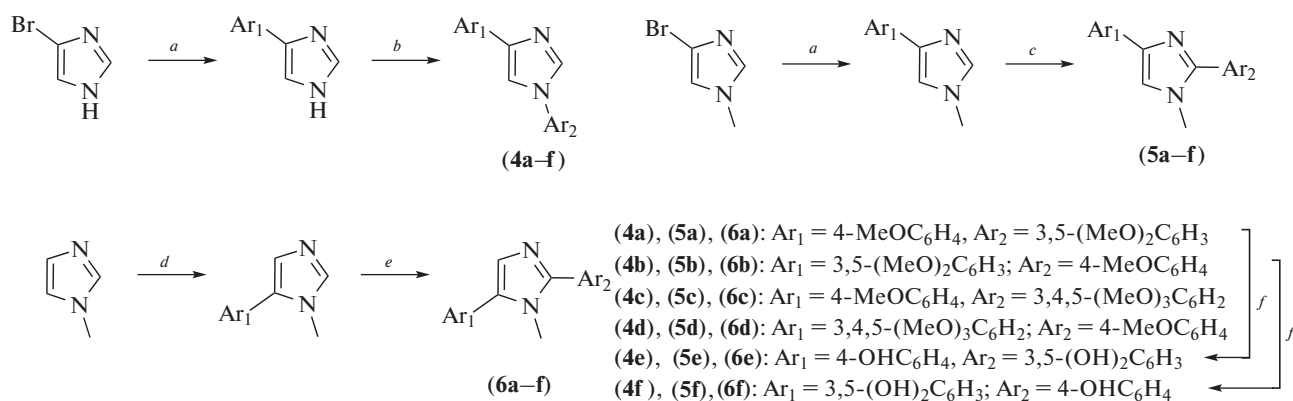


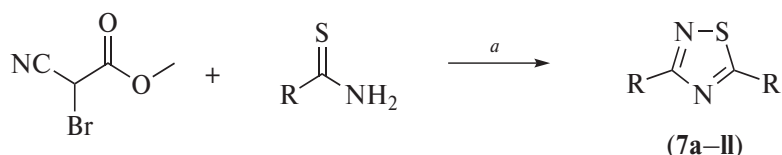
Схема 3. Синтез соединений (4–6). Реагенты и условия реакций: *a* – Ar₁B(OH)₂, PdCl₂(dppf), BnEt₃NCl, CsF, толуол, H₂O, 110°C; *b* – Ar₂Br, (CuOTf)₂·PhMe, 1,10-фенантролин, dba, Cs₂CO₃, ксилол, 110°C; *c* – Ar₂Br, Pd(OAc)₂, CuI, DMA, 160°C; *d* – Ar₁Br, Pd(OAc)₂, *n*-Bu₄NOAc, DMA, 110°C; *e* – Ar₂Br, CuI, 110°C; *f* – BBr₃, CH₂Cl₂, –60°C, MeOH.

Далее в более детальном скрининговом исследовании [13] было показано, что синтетические аналоги (4) и (6) проявляют более выраженные антипролиферативные свойства по сравнению с ресвератролом в отношении клеточной линии рака яичников. Было обнаружено, что они также значительно ингибируют передачу сигналов Akt и MAPK и уменьшают миграцию клеток, индуцированную IL-6 и EGF. Наконец, на раковых клетках, полученных из асцитической жидкости, было показано, что исследуемые соединения способны снижать экспрессию маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). В качестве лучшего кандидата для дальнейших испытаний позиционируется производное (4a).

Ряд работ посвящен замене этиленового мостика в остоле ресвератрола на 1,3-тиазольный или 1,2,4-тиадиазольный гетероцикл с целью создания потенциальных химиопрофилактических агентов – ингибиторов ароматазы и NF-κB, а также индукторов хинонредуктазы 1 (QR1). Ароматаза – известная мишень для химиопрофилактики рака молочной железы, а хинонредуктаза 1

(QR1) относится к классу так называемых цитопротективных ферментов. Она проявляет свою противоопухолевую активность в основном за счет ингибирования продукции внутриклеточных семихиноновых радикалов и образования α-токоферолгидрохинона, который действует как ловушка свободных радикалов.

Для получения симметричных 1,2,4-тиадиазольных аналогов ресвератрола предложено использовать реакцию метилбромцианоацетата с широким набором тиоамидов в абсолютном метаноле при комнатной температуре (схема 4) [14]. Было установлено, что по сравнению с ресвератролом пиридин-содержащие аналоги (7b) и (7c) обладают в 30–125 раз более высокой ингибирующей активностью в отношении ароматазы (IC₅₀ = 0.2 и 0.8 мкМ соответственно) и большей селективностью. *Орто*-галогензамещенные производные (7h), (7j) и (7o) проявили свойства высокоселективных индукторов QR1, а *мета*-метильное и метоксильное производные (7s) и (7ii) показали активность по отношению к NF-κB – несколько большую, чем *транс*-ресвератрол.

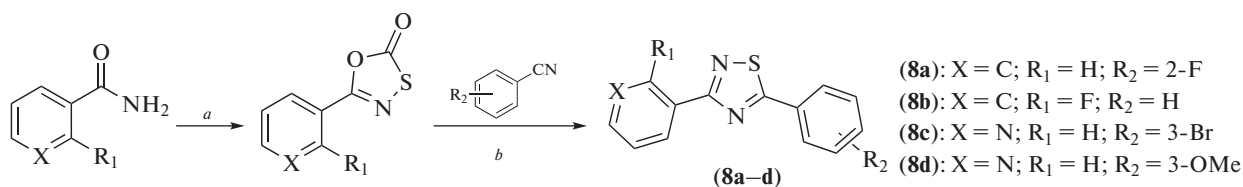


(7a): R = Ph	(7n): R = 3-FC ₆ H ₄	(7aa): R = 4-Br- <i>o</i> -Tol
(7b): R = 3-Py	(7o): R = 2-FC ₆ H ₄	(7bb): R = 2-IC ₆ H ₄
(7c): R = 4-Py	(7p): R = 3-BrC ₆ H ₄	(7cc): R = 2-Br- <i>p</i> -Tol
(7d): R = 4-ClC ₆ H ₄	(7q): R = 2,3-Cl ₂ C ₆ H ₃	(7dd): R = 2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
(7e): R = 4-FC ₆ H ₄	(7r): R = 4-Cl- <i>o</i> -Tol	(7ee): R = 4-NO ₂ C ₆ H ₄
(7f): R = 4-BrC ₆ H ₄	(7s): R = 3-CH ₃ C ₆ H ₄	(7ff): R = 4-NH ₂ C ₆ H ₄
(7g): R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄	(7t): R = 2-CF ₃ C ₆ H ₄	(7gg): R = 4-NCC ₆ H ₄
(7h): R = 2-BrC ₆ H ₄	(7u): R = 2,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	(7hh): R = 3-NCC ₆ H ₄
(7i): R = 4-CF ₃ C ₆ H ₄	(7v): R = 3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	(7ii): R = 3-MeOC ₆ H ₄
(7j): R = 2-ClC ₆ H ₄	(7w): R = 3-Cl- <i>o</i> -Tol	(7jj): R = 3-HOC ₆ H ₄
(7k): R = 4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	(7x): R = 2-нафтил	(7kk): R = 4-MeOC ₆ H ₄
(7l): R = 4-IC ₆ H ₄	(7y): R = 4- <i>n</i> -BuC ₆ H ₄	(7ll): R = 4-HOC ₆ H ₄
(7m): R = 3-IC ₆ H ₄	(7z): R = 5-Cl- <i>o</i> -Tol	

Схема 4. Синтез соединений (7). Реагенты и условия реакций: *a* – метанол, 23°C, 1 мин; *b* – H₂/Pd, метанол, 23°C, 24 ч; *c* – HBr, ледяная уксусная кислота, кипячение 8 ч.

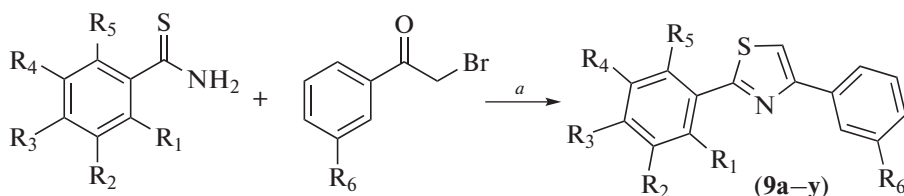
В отличие от эквивалентно замещенных производных, синтез несимметричных 1,2,4-тиадиазолов – более сложная задача. В исследованиях [15, 16] с этой целью был использован двухстадийный процесс, включающий взаимодействие бензамидов с (хлоркарбонил)сульфенилхлоридом с последующим нагреванием промежуточных продуктов с бензонитрилами в декалине (схема 5). Авторы отмечают несовершенство данной схемы, выражающееся в низких выходах и

сложности очистки целевых продуктов. По этой причине и с учетом того, что тиадиазольный атом азота в положении 2, по-видимому, не играет никакой роли во взаимодействии с фрагментами активного сайта связывания биомишеней, более перспективными представляются аналоги с 2,4-диарил-1,3-тиазоловым скелетом. Для их получения предлагается использовать реакцию арилтиоамидов с α-бромацетофенонами в сухом ДМФА [15–17] (схема 6).



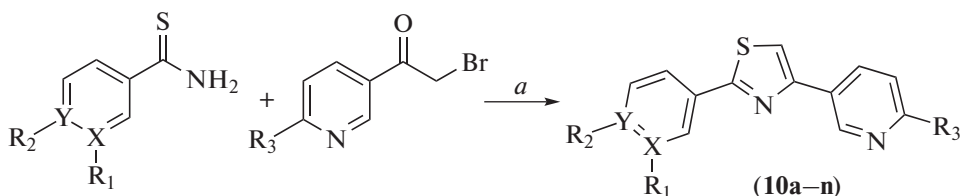
(8a): X = C; R ₁ = H; R ₂ = 2-F
(8b): X = C; R ₁ = F; R ₂ = H
(8c): X = N; R ₁ = H; R ₂ = 3-Br
(8d): X = N; R ₁ = H; R ₂ = 3-OMe

Схема 5. Синтез соединений (8). Реагенты и условия реакций: *a* – (хлоркарбонил)сульфенилхлорид, толуол, кипячение, 24 ч; *b* – декалин, 200°C, 20 мин.



- (9a): R₁ = CF₄; R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = R₆ = H
 (9b): R₁ = R₂ = F; R₃ = R₄ = R₅ = R₆ = H
 (9c): R₁ = R₂ = Cl; R₃ = R₄ = R₅ = R₆ = H
 (9d): R₂ = Br; R₁ = R₃ = R₄ = R₅ = R₆ = H
 (9e): R₂ = OMe; R₁ = R₃ = R₄ = R₅ = R₆ = H
 (9f): R₁ = CH₃; R₂ = Cl; R₃ = R₄ = R₅ = R₆ = H
 (9g): R₂ = R₅ = Cl; R₁ = R₃ = R₄ = R₆ = H
 (9h): R₁ = R₄ = Cl; R₂ = R₃ = R₅ = R₆ = H
 (9i): R₁ = R₅ = Cl; R₂ = R₃ = R₄ = R₆ = H
 (9j): R₁ = CH₃; R₃ = Cl; R₂ = R₄ = R₅ = R₆ = H
 (9k): R₁ = CH₃; R₃ = Br; R₂ = R₄ = R₅ = R₆ = H
 (9l): R₁ = Br; R₃ = CH₃; R₂ = R₄ = R₅ = R₆ = H
 (9m): R₃ = *n*-Bu; R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = R₆ = H

- (9n): R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = H; R₆ = OMe
 (9o): R₂ = R₆ = OMe; R₁ = R₃ = R₄ = R₅ = H
 (9p): R₁ = CH₃; R₂ = Cl; R₃ = R₄ = R₅ = H; R₆ = OMe
 (9q): R₁ = R₂ = Cl; R₃ = R₄ = R₅ = H; R₆ = OMe
 (9r): R₁ = R₂ = F; R₃ = R₄ = R₅ = H; R₆ = OMe
 (9s): R₁ = CH₃; R₃ = Br; R₂ = R₄ = R₅ = H; R₆ = OMe
 (9t): R₁ = Br; R₃ = CH₃; R₂ = R₄ = R₅ = H; R₆ = OMe
 (9u): R₁ = CH₃; R₄ = Cl; R₂ = R₃ = R₅ = H; R₆ = OMe
 (9v): R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H; R₃ = *n*-Bu; R₆ = OMe
 (9w): R₁ = R₃ = R₄ = R₅ = H; R₂ = Br; R₆ = OMe
 (9x): R₁ = F; R₃ = R₄ = R₅ = H; R₂ = R₆ = OMe
 (9y): R₁ = R₃ = R₄ = H; R₅ = F; R₂ = R₆ = OMe



- (10a): R₁ = R₂ = R₃ = H; X = Y = C
 (10b): R₁ = R₃ = H; R₂ = F; X = Y = C
 (10c): R₁ = R₃ = H; R₂ = Cl; X = Y = C
 (10d): R₁ = R₃ = H; R₂ = Br; X = Y = C
 (10e): R₁ = R₃ = H; R₂ = OMe; X = Y = C
 (10f): R₁ = R₃ = H; R₂ = OH; X = Y = C
 (10g): R₁ = R₂ = R₃ = H; X = C; Y = N

- (10h): R₁ = Cl; R₂ = R₃ = H; X = C; Y = N
 (10i): R₁ = OMe; R₂ = R₃ = H; X = C; Y = N
 (10j): R₁ = R₂ = H; R₃ = Br; X = C; Y = N
 (10k): R₁ = R₂ = H; R₃ = OMe; X = C; Y = N
 (10l): R₁ = R₂ = H; R₃ = OEt; X = C; Y = N
 (10m): R₁ = R₂ = H; R₃ = Br; X = N; Y = C
 (10n): R₁ = R₂ = H; R₃ = OMe; X = N; Y = C

Схема 6. Синтез соединений (9) и (10). Реагенты и условия реакций: *a* – DMF, Cs₂CO₃, кипячение, 3–8 ч; *b* – 1. HBr, уксусная кислота, кипячение; 2. K₂CO₃, 24 ч; *c* – NaOMe, MeOH или EtOH, 120°C, 24 ч.

Используемая схема оказалась высокоэффективной и позволила синтезировать большую библиотеку производных. При их последующем скрининге были выявлены высокоэффективные индукторы QR1 – соединения (9o), (9n) и (9e) (CD = 0.087, 0.117 и 0.143 мкМ соответственно, для сравнения у ресвератрола CD = 21 мкМ). Кроме того, производное (10g) ингибировало активность ароматазы в наномолярном диапазоне концентраций (IC₅₀ = 4 нМ) и в дополнение к

этому обладало умеренным ингибирующим действием по отношению к NF-κB. Метоксипроизводное (10i) также оказалось высокоселективным ингибитором ароматазы, активным в наномолярном диапазоне (IC₅₀ = 23 нМ).

Поиск эффективных антиоксидантов и ингибиторов NF-κB проводился также в ряду 1,2,4-оксадиазольных аналогов (схема 7) [18]. Некоторые соединения показали значительную ингибирующую активность в отношении продукции

NF-κB и/или ROS. Соединение (**11a**), включающее две *para*-гидроксифенильные группы, связанные с 1,2,4-оксадиазольным кольцом, было наиболее активным. Его способность ингибировать NF-κB и снижать уровень ROS превосходила таковые у ресвератрола. Кроме того, авторами были установлены механизмы, лежащие в

основе ингибирования активности NF-κB соединением (**11a**). Наконец, в отличие от ресвератрола, соединение (**11a**) значительно уменьшало вызванное липополисахаридом высвобождение провоспалительных цитокинов, что указывало на его выраженный противовоспалительный потенциал.

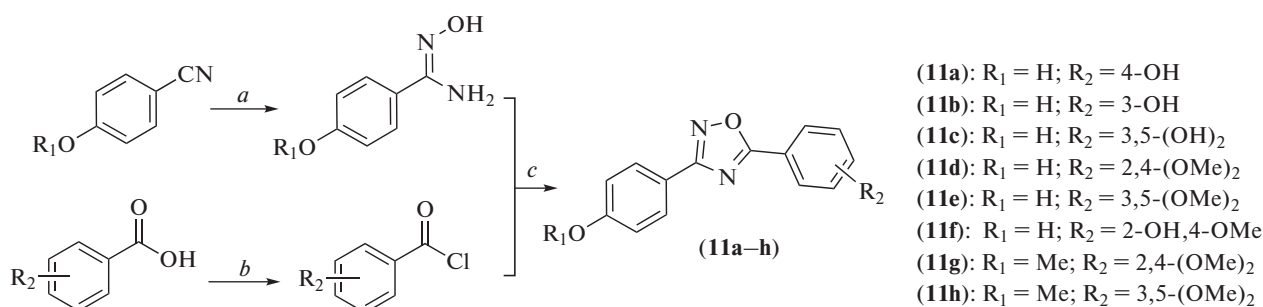


Схема 7. Синтез соединений (**11**). Реагенты и условия реакций: *a* – NH₂OH·HCl, KOH, EtOH, кипячение 18 ч; *b* – SOCl₂, DMF, CH₂Cl₂, комн. темп., 1 ч; *c* – Py, кипячение 5 ч.

Аналоги транс-ресвератрола на основе конденсированных гетероциклических систем

Решения задачи жесткой фиксации транс-ресвератрольного скелета при сохранении максимального соответствия геометрических параметров природному прототипу можно достичь формированием конденсированных гетероциклических систем типа хинолина, бензофурана, бензотиазола и др. Пути синтеза ряда таких аналогов представлены на схеме 8 [19]. У полученных соединений оценивали антипролиферативный и сосудорасширяющий эффекты – два типичные свойства, проявляемые ресвератролом. Наиболее выраженный антипролиферативный эффект продемонстрировал хинолиновый аналог (**13c**) (IC₅₀ = 17.4 мМ). По влиянию на сосуды наиболее высокие уровни активности (pIC₅₀ = 4.92) и эффективности (E_{max} = 88.2%) были выявлены у бензотиазола (**14e**). Конформационный анализ этих соединений показал, что антипролиферативная активность в отношении раковых клеток рака молочной железы человека (MDA-MB-231) может коррелировать с общим стерическим профилем наиболее активных соединений и, в частности, с пространственным расположением трех фенольных групп. Кроме того, сосудорасширяющие свойства показали

хорошую корреляцию с электронными свойствами, оцененными на основе молекулярного электростатического потенциала (ESP).

У ряда производных 2-арилбензо[*b*]фурана, синтезированных по схеме 9, была изучена нейротекторная и противовоспалительная активность *in vitro* и на экспериментальной модели у животных [20]. Проведенный анализ соотношения структура–активность показал, что нейротекторное и противовоспалительное действие связано с присутствием акрилатной группы в 2-арилбензо[*b*]фуране. Согласно полученным результатам, в качестве хит-соединений для разработки средств профилактики и лечения болезни Альцгеймера были выбраны соединения (**16h**) и (**16i**), которые в этом исследовании продемонстрировали выраженную нейротекторную и противовоспалительную активность в отношении нейроглии.

Tanini et al. [21] разработали эффективный способ прямого селенирования ресвератрола, позволивший синтезировать новый класс производных, имеющих не описанный ранее скелет 2-фенилбензоселенофена и обладающих потенциально более высокой антиоксидантной активностью. В дальнейшем этот подход был реализо-

ван и для ряда аналогов ресвератрола (схема 10) [22]. Квантово-химические расчеты энергии диссоциации связей O–H в полученных производных показали, что введение атома Se приводит к значительному ее уменьшению. В результате все бензоселенофеновые производные (17) и (18) оказались более эффективными, чем ресвератрол, в тестах DPPH, при этом активность соединения (17a) была сопоставима с активностью Тролокса – водорастворимого аналога витамина E. Соединения

(17a–c) также оказались более эффективными ингибиторами, чем ресвератрол, в кинетических экспериментах автоокисления стирола. Для производных (17a) и (18a–c) была оценена GRx-подобная активность, которая была максимальной в случае соединения (18b). Соединения (17a–c) не проявляли цитотоксичности при концентрациях 5 мкМ на клеточных линиях кератиноцитов человека (HaCaT) и эпителиальных клетках кишечника (CaCo-2).

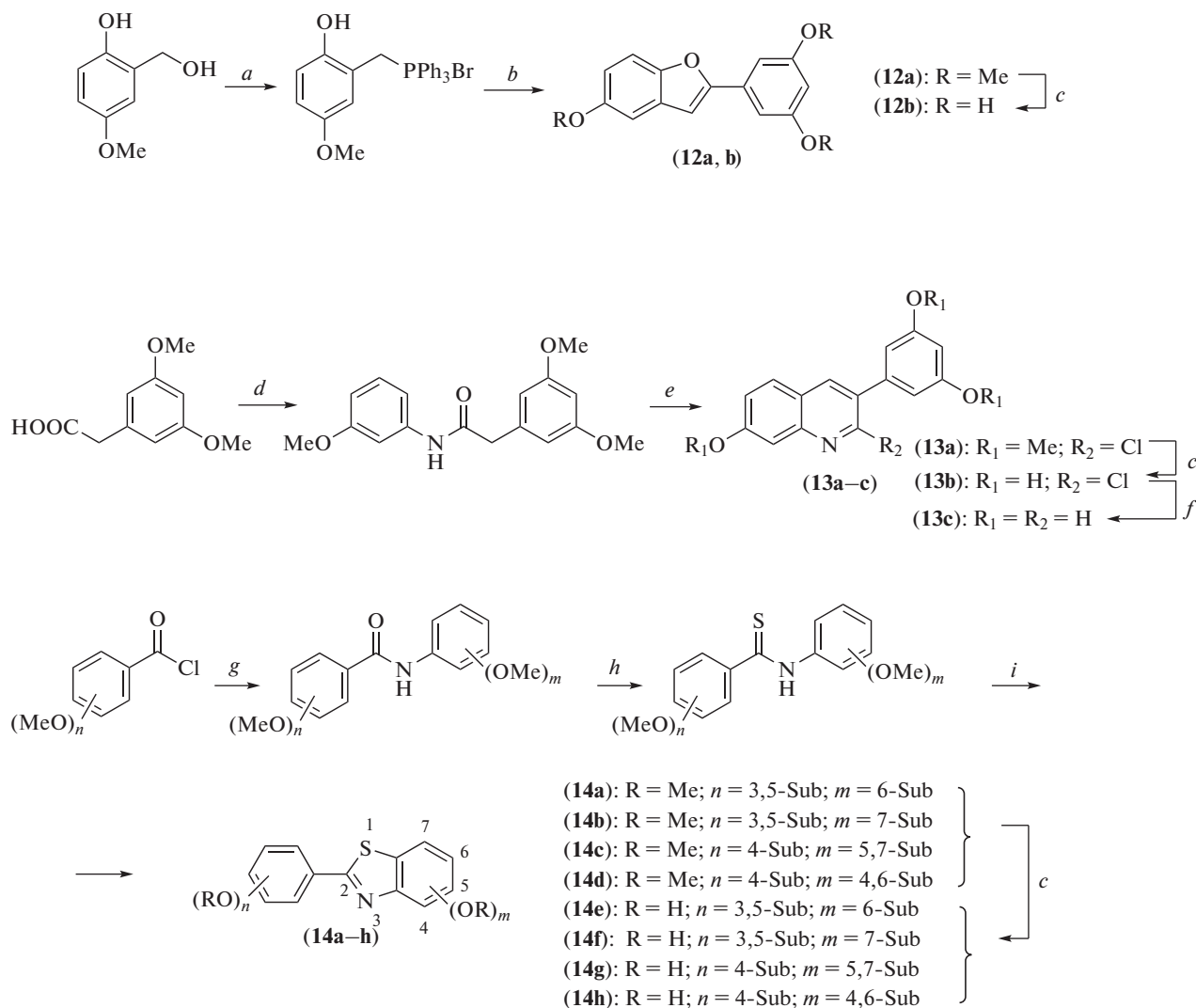
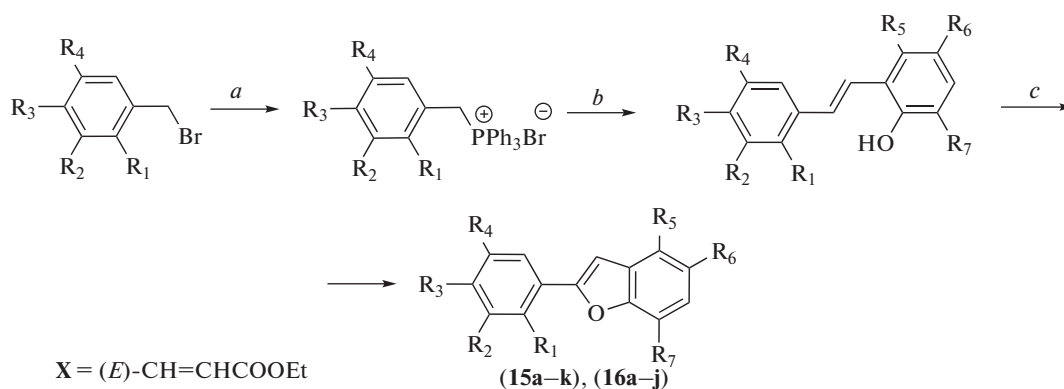


Схема 8. Синтез соединений (12–14). Реагенты и условия реакций: *a* – PPh₃·HBr, CH₃CN, кипячение, 1 ч; *b* – 1. 3,5-диметоксибензойная кислота, DCC, DMAP, CH₂Cl₂; 2. Et₃N, диоксин, кипячение; *c* – VBr₃, CH₂Cl₂, –78°C; *d* – 1. SOCl₂, CH₂Cl₂, 60°C, 4 ч; 2. *m*-анизидин, CH₂Cl₂, DMAP, PS-DIEA, комн. темп.; *e* – POCl₃, DMF, 75°C, 1,5 ч; *f* – H₂ (1 атм.), Pd–C, Et₃N, EtOH, 24 ч; *g* – соответствующий метоксианилин, CH₂Cl₂, DMAP, PS-DIEA, комн. темп.; *h* – реагент Лавессона, 130°C, 3 ч; *i* – 1. K₃[Fe(CN)₆], NaOH 30%, EtOH, 85°C, 30 мин; 2. комн. темп.



(15a): $R_1 = R_2 = R_5 = H; R_3 = R_4 = R_7 = \text{OMe}; R_6 = \text{Br}$

(15b): $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H; R_3 = R_7 = \text{OMe}; R_6 = \text{Br}$

(15c): $R_1 = R_4 = R_6 = H; R_2 = R_3 = R_7 = \text{OMe}; R_5 = \text{Br}$

(15d): $R_1 = \text{Br}; R_2 = R_3 = R_4 = \text{OMe}; R_5 = R_6 = R_7 = H$

(15e): $R_1 = R_5 = H; R_2 = R_3 = R_4 = R_7 = \text{OMe}; R_6 = \text{Br}$

(15f): $R_1 = \text{Br}; R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = H; R_3 = R_4 = \text{OMe}$

(15g): $R_1 = \text{Br}; R_2 = R_5 = R_6 = H; R_3 = R_4 = R_7 = \text{OMe}$

(15h): $R_1 = R_5 = H; R_2 = R_3 = R_4 = R_7 = \text{OMe}; R_6 = X$

(15i): $R_1 = X; R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = H; R_3 = R_4 = \text{OMe}$

(15j): $R_1 = X; R_2 = R_5 = R_6 = H; R_3 = R_4 = R_7 = \text{OMe}$

(15k): $R_1 = R_2 = R_6 = H; R_3 + R_4 = \text{-OCH}_2\text{O-}; R_5 = \text{Br}; R_7 = \text{OMe}$

(16a): $R_1 = R_2 = R_5 = H; R_3 = R_4 = R_7 = \text{OH}; R_6 = \text{Br}$

(16b): $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H; R_3 = R_7 = \text{OH}; R_6 = \text{Br}$

(16c): $R_1 = R_4 = R_6 = H; R_2 = R_3 = R_7 = \text{OH}; R_5 = \text{Br}$

(16d): $R_1 = \text{Br}; R_2 = R_3 = R_4 = \text{OH}; R_5 = R_6 = R_7 = H$

(16e): $R_1 = R_5 = H; R_2 = R_3 = R_4 = R_7 = \text{OH}; R_6 = \text{Br}$

(16f): $R_1 = \text{Br}; R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = H; R_3 = R_4 = \text{OH}$

(16g): $R_1 = \text{Br}; R_2 = R_5 = R_6 = H; R_3 = R_4 = R_7 = \text{OH}$

(16h): $R_1 = R_5 = H; R_2 = R_3 = R_4 = R_7 = \text{OH}; R_6 = X$

(16i): $R_1 = X; R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = H; R_3 = R_4 = \text{OH}$

(16j): $R_1 = X; R_2 = R_5 = R_6 = H; R_3 = R_4 = R_7 = \text{OH}$

Схема 9. Синтез соединений (15) и (16). Реагенты и условия реакций: *a* – PPh_3 , PhMe ; *b* – соответствующие замещенные салициловые альдегиды, *t*-BuOLi, THF; *c* – I_2 , K_2CO_3 , THF; *d* – $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, этилакрилат, PPh_3 , Et_3N , DMF; *e* – BBr_3 , CH_2Cl_2 .

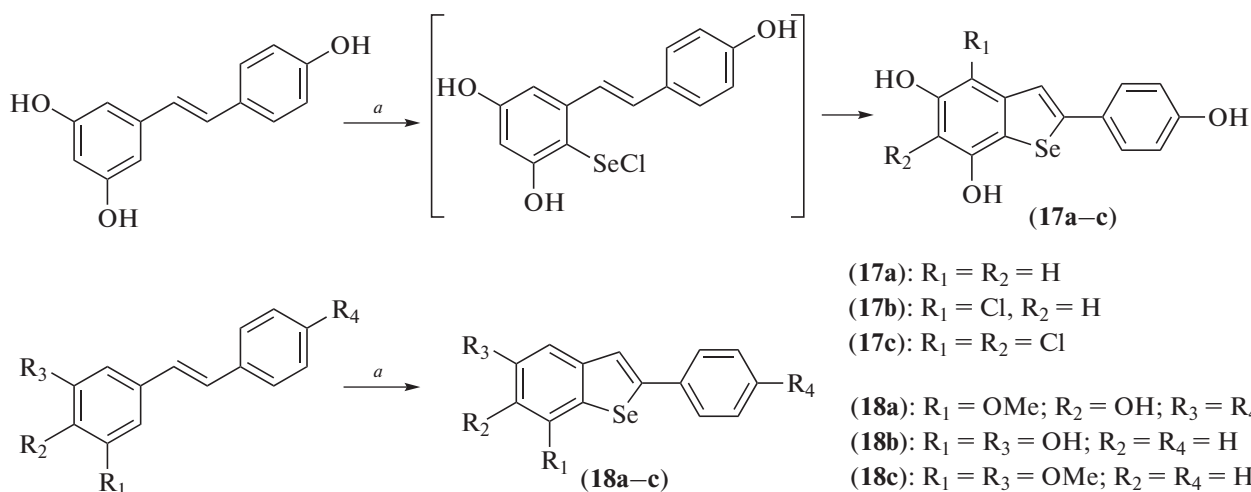


Схема 10. Синтез соединений (17) и (18). Реагенты и условия реакций:

a – 1. Se, SO_2Cl_2 , THF; 2. DMF, комн. темп.

Аналоги *цис*-ресвератрола на основе 1,2-диарилгетероциклических систем

Хотя в большинстве исследований показана большая активность *транс*-ресвератрола, изучение *цис*-изомера и его аналогов [23] представляет интерес, прежде всего, с целью поиска структур, проявляющих противоопухолевую активность по аналогии с обсуждавшимся в первой части обзора природным антимитотическим

агентом – комбретастатином А-4. Исследования взаимосвязи структура–активность показали, что наличие 3,4,5-триметоксизамещенного кольца в молекуле комбретастина А-4 и *цис*-конфигурация кратной связи имеют решающее значение для оптимальной цитотоксической активности, а изомеризация до биологически менее активной *транс*-формы представляет собой существенную проблему для применения ком-

бретастатинов в качестве лекарственных средств. Таким образом, во многих исследованиях по получению синтетических аналогов комбретастина А-4 ключевой задачей стала фиксация метиленового мостика *цис*-типа меж-

ду двумя фенильными кольцами. В частности, были получены аналоги комбретастина А-4, в которых алкенильный фрагмент был заменен изоксазолиновым, изоксазольным или пиридиновым фрагментами (схемы 11 и 12) [24].

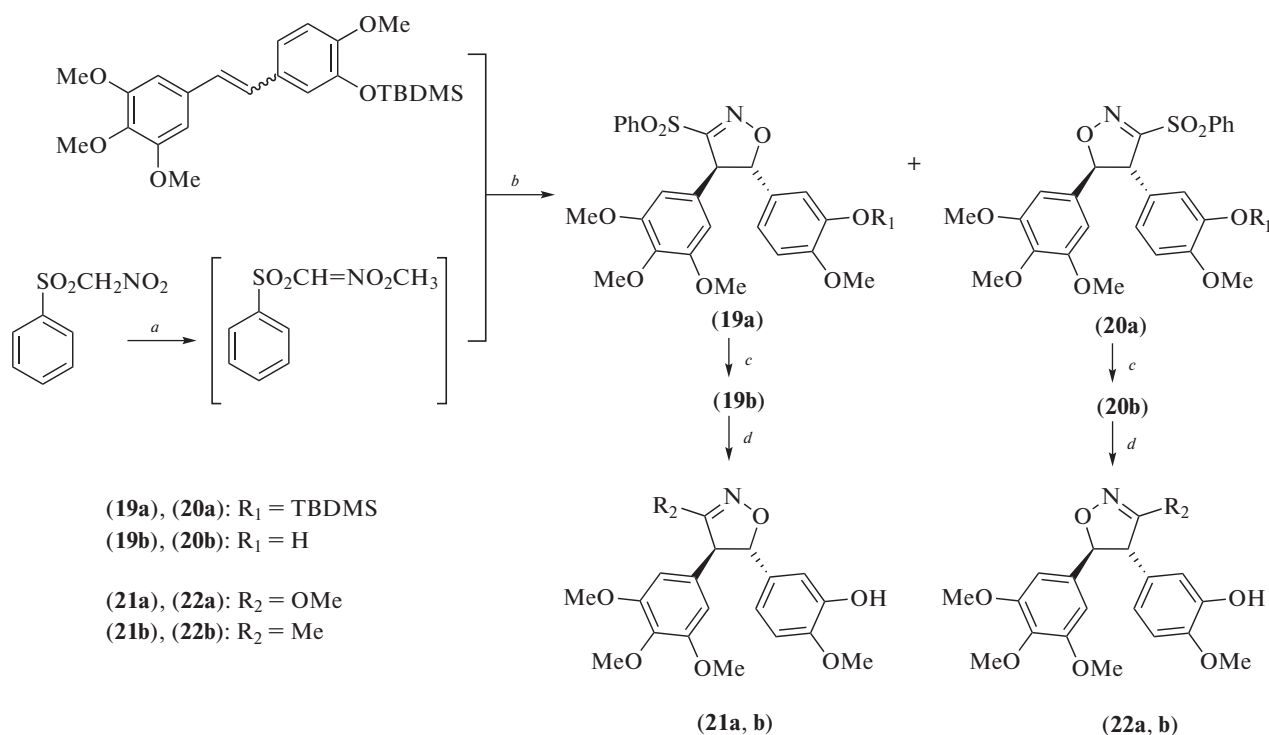


Схема 11. Синтез соединений (19–22). Реагенты и условия реакций: *a* – диазометан, Et₂O; *b* – CH₂Cl₂, *n*-TsOH, кипячение; *c* – TBAF, CH₂Cl₂; *d* – Na, CH₃OH или MeLi, THF.

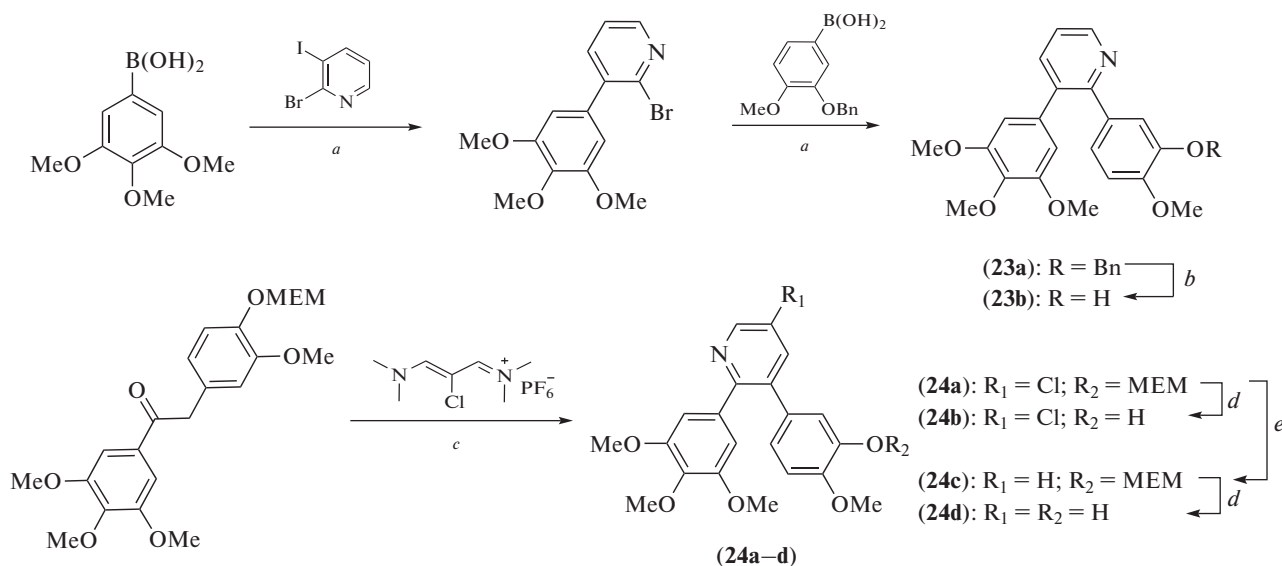


Схема 12. Синтез соединений (23) и (24). Реагенты и условия реакций: *a* – Pd(Ph₃P)₄, Na₂CO₃ (водн.), толуол/EtOH; *b* – H₂, Pd/C, EtOH; *c* – *t*-BuOK, DABCO, NH₄OAc, THF, 6 ч, кипячение; *d* – TFA, CH₂Cl₂, 5 ч, комн. темп.; *e* – H₂, 10% Pd/CaCO₃, 1 н. NaOH/EtOH 1 : 1, комн. темп.

У новых соединений оценивали способность оказывать влияние на сборку тубулина, а также цитотоксическую и проапоптотическую активность. Соединения (**19b**), (**21a**), (**22a**), (**24b**) и (**24d**) продемонстрировали благоприятный профиль цитотоксичности ($IC_{50} < 1 \text{ мкМ}$) и значимую проапоптотическую активность, но слабый антитубулиновый эффект. При этом показавшие сильную проапоптотическую активность производные изоксазолина (**19b**), (**21a**) и (**22a**) оказались способными блокировать большинство клеток в фазе G2. Вероятно, помимо митотического веретена эти соединения способны воздействовать и на другие мишени, ответственные за активацию как внутренних, так и внешних апоптотических путей. Полученные данные однозначно свидетельствуют о том, что структурное изменение фрагмента стильбена комбретастина А-4 может быть чрезвычайно эффективным для получения высокоактивных индукторов апоптоза.

В качестве *цис*-ограниченных аналогов комбретастина А-4 по реакции кросс-сочетания (схема 13) был синтезирован ряд производных

триазола (**25a–k**) и (**26a–r**) [25]. У полученных соединений оценивали антипролиферативные эффекты, ингибирующее действие на полимеризацию тубулина, влияние на фазы клеточного цикла и способность индуцировать апоптоз. Было установлено, что активность всех синтезированных соединений была выше или сопоставима с активностью комбретастина А-4. Исследования с помощью проточной цитометрии показали, что обработка клеток рака шейки матки (HeLa) и Т-клеточной лейкемии (Jurkat) наиболее активными соединениями (**26l**) и (**26o**) вызывала остановку клеточного цикла в фазе G2/M, причем выраженность эффекта зависела от концентрации соединений. Это сопровождалось апоптозом клеток, деполяризацией митохондрий, генерацией ROS, активацией каспазы-3 и расщеплением PARP. Было также показано, что соединение (**26l**) обладает потенциальной антивазкулярной активностью, поскольку индуцирует изменение формы эндотелиальных клеток *in vitro* и нарушает прорастание эндотелиальных клеток по данным исследования на кольцах аорты цыпленка.

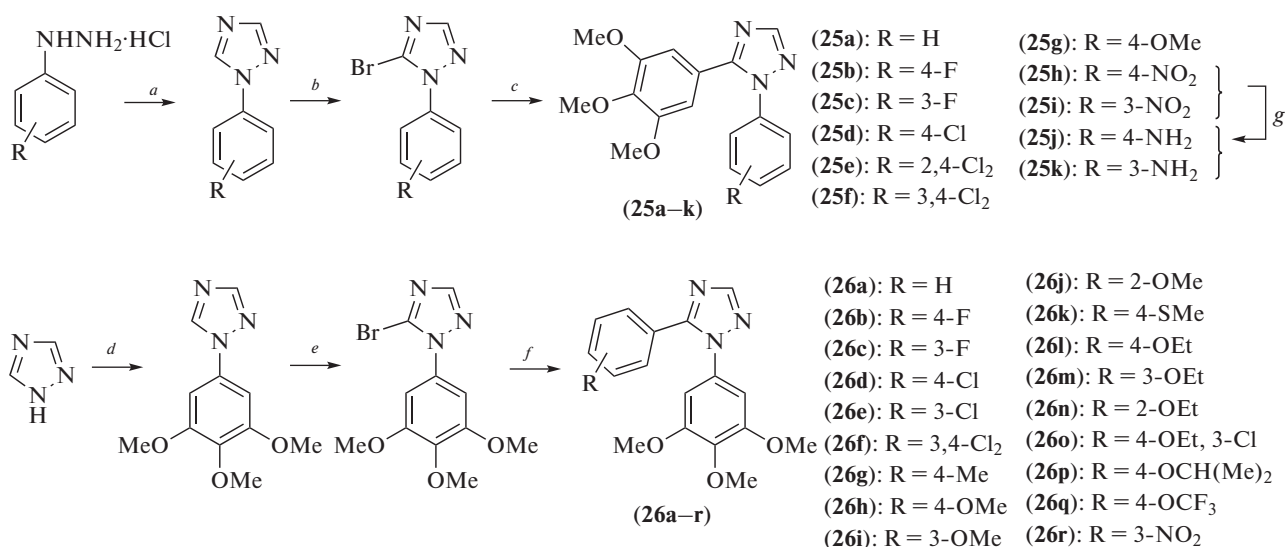
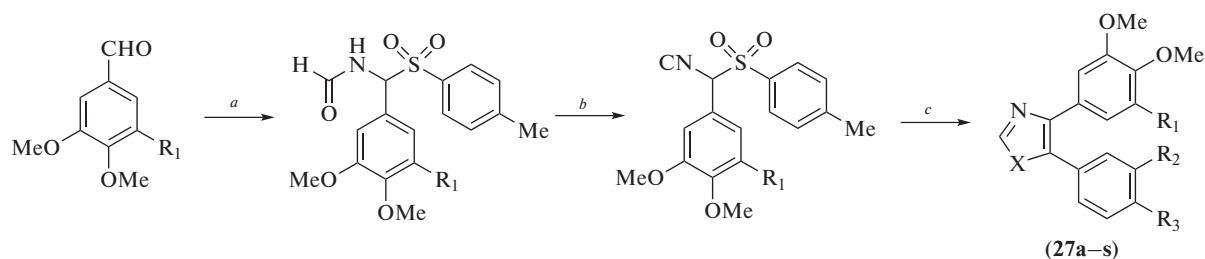


Схема 13. Синтез соединений (**25**) и (**26**). Реагенты и условия реакций: *a* – HCONH_2 , 120°C , 18 ч; *b*, *e* – NBS, бензоилпероксид (кат.), CCl_4 , кипячение; *c*, *f* – $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , PhMe, кипячение, 18 ч; *d* – 1-бром-3,4,5-триметоксибензол, CsCO_3 , CuI, DMF, 120°C , 18 ч; *g* – H_2 , 10% Pd/C, DMF.

Получены аналоги комбретастина А-4, в которых *цис*-конфигурация бензольных колец была фиксирована заменой алкенильного линкера оксазольным или *N*-метилимидазольным фрагментами (схема 14) [26]. Полученные производные (**27**) были изучены на различных линиях раковых клеток и на опухолевых ксенотрансплантатах у мышей. Имидазолы (**27q**) и (**27r**), в отличие от комбретастина А, были эффективны при наномолярных концентрациях в отношении резистентной клеточной линии рака толстого кишеч-

ника (HT-29), клеточной линии топокарциномы молочной железы с множественной лекарственной устойчивостью (MCF-7) и резистентной к цисплатину опухоли зародышевых клеток яичка (1411HP). Исследуемые вещества индуцировали апоптоз и ингибировали полимеризацию тубулина, хорошо переносились мышами в высоких дозах, вызывали обширные внутриопухолевые кровоизлияния и регрессию высоковазкуляризованных ксенотрансплантатов опухоли 1411HP.



- (27a): X = O; R₁ = R₂ = NO₂; R₃ = OMe
 (27b): X = O; R₁ = NO₂; R₂ = H; R₃ = NMe₂
 (27c): X = NMe; R₁ = NO₂; R₂ = OH; R₃ = OMe
 (27d): X = NMe; R₁ = NO₂; R₂ = F; R₃ = OMe
 (27e): X = NMe; R₁ = NO₂; R₂-R₃ = -C(Cl)=CHN(Me)-
 (27f): X = NMe; R₁ = Cl; R₂ = NO₂; R₃ = OMe
 (27g): X = NMe; R₁ = Br; R₂ = NO₂; R₃ = OMe
 (27h): X = NMe; R₁ = Cl; R₂ = F; R₃ = OMe
 (27i): X = NMe; R₁ = Br; R₂ = F; R₃ = OMe
 (27j): X = NMe; R₁ = Cl; R₂ = H; R₃ = NMe₂
 (27k): X = NMe; R₁ = Br; R₂ = H; R₃ = NMe₂
- (27l): X = O; R₁ = R₂ = NH₂; R₃ = OMe
 (27m): X = O; R₁ = NH₂; R₂ = H; R₃ = NMe₂
 (27n): X = NMe; R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ = OMe
 (27o): X = NMe; R₁ = NH₂; R₂ = F; R₃ = OMe
 (27p): X = NMe; R₁ = NH₂; R₂-R₃ = -C(Cl)=CHN(Me)-
 (27q): X = NMe; R₁ = Cl; R₂ = NH₂; R₃ = OMe
 (27r): X = NMe; R₁ = Br; R₂ = NH₂; R₃ = OMe
 (27s): X = NMe; R₁ = OMe; R₂ = NH₂; R₃ = OMe

Схема 14. Синтез соединений (27). Реагенты и условия реакций: *a* – HCONH₂, CSA, *n*-толуолсульфиновая кислота, 16 ч, 60°C; *b* – POCl₃, Et₃N, DME, 3 ч, –5°C; *c* – ArCHO, K₂CO₃, DME/MeOH, 2 ч, кипячение (для X = O) или ArCHO, MeNH₂ (33% в EtOH), AcOH, EtOH, 2 ч, кипячение (для X = NMe); *d* – HCO₂NH₄, Pd/C (5%), MeOH, 2 ч, кипячение (для соединений (27a–d)) или Zn, HCl, THF, 10 мин, комн. темп. (для соединений (27e–g)).

Также была синтезирована библиотека соединений, где в качестве линкера, соединяющего бензольные фрагменты, выступал 2,3-тиазолидин-4-он (схема 15) [27]. Некоторые из этих соединений продемонстрировали более выраженное по сравнению с ресвератролом ингибирующее влияние на рост клеток рака молочной железы. Примечательно, что если соединения

(28g) и (28h) проявили сильную противоопухолевую активность по отношению к ER-положительной клеточной линии MCF-7, то производные (28j) и (28k) обладали сильной цитостатической активностью к ER-отрицательной клеточной линии SkBr3, т.е. биологическое действие этих молекул может зависеть от различных паттернов эстрогеновых рецепторов.

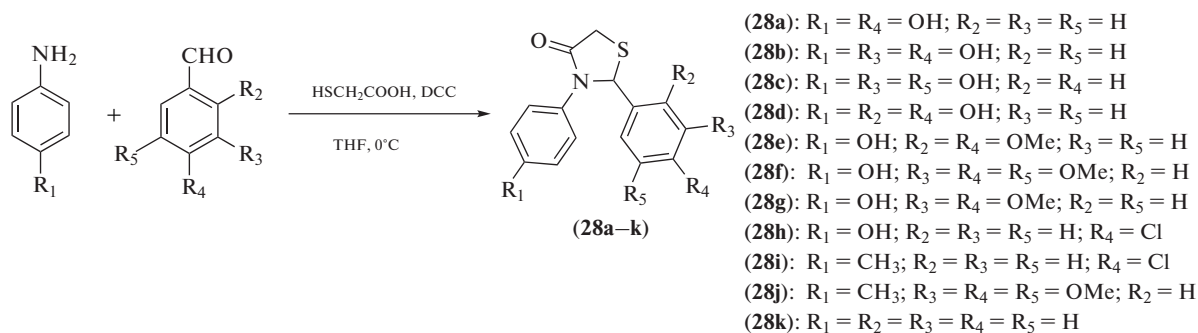


Схема 15. Синтез соединений (28) [27].

Реакцией циклоприсоединения иминов к 2-хлорацетилхлориду в присутствии триэтиламина (схема 16) синтезирована новая серия структурно жестких производных 1,4-диарил-3-хлоразетидин-2-она [28], оценено их регуляторное воздействие на рост клеточных линий MCF7 и SkBr3

рака молочной железы человека. Все исследуемые соединения обладали более высокой биодоступностью *in vitro* по сравнению с ресвератролом и показали противоопухолевую активность от умеренной до высокой (максимальная для соединений (29d) и (29f)) по отношению к тестируемым линиям.

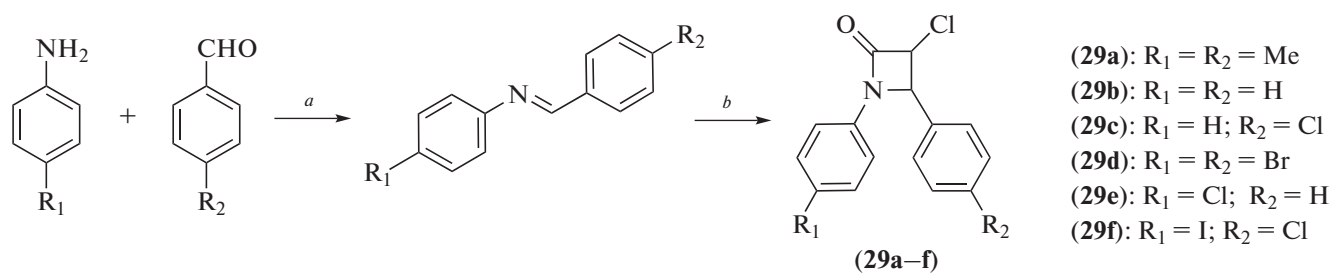


Схема 16. Синтез соединений (29). Реагенты и условия реакций:
a – толуол; *b* – 2-хлорацетилхлорид, ТЕА, CH₂Cl₂, –78°С.

Основываясь на данных о способности ресвератрола ингибировать репликацию ВИЧ-1 в соответствии со схемой 17, был получен ряд его производных, для которых была оценена способность подавлять репликацию ВИЧ-1 в пределах одного цикла [29]. Показано, что произ-

водные (30c, d) и (31c, d) обладают более высокой активностью против ВИЧ-1, чем ресвератрол. Однако только для ресвератрола был выявлен синергетический эффект при совместном применении с известным препаратом децитабином.

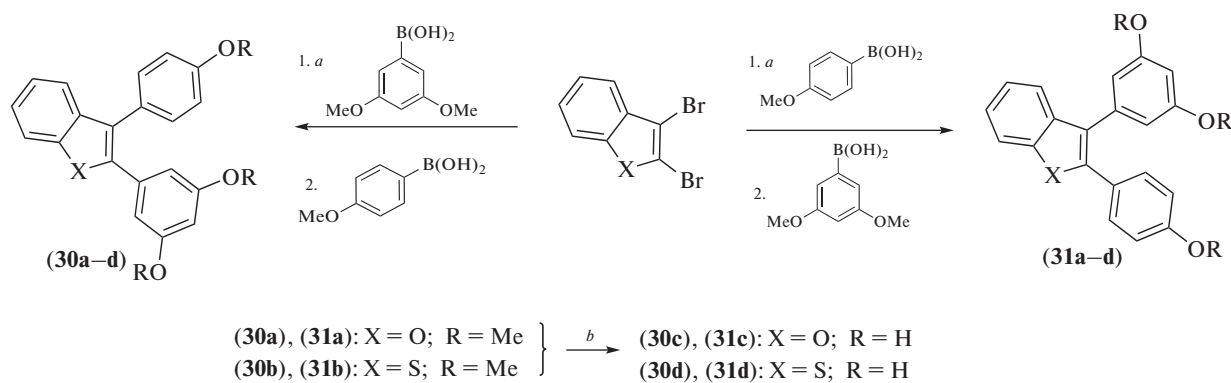


Схема 17. Синтез соединений (30) и (31). Реагенты и условия реакций: *a* – Pd(PPh₃)₄, 2 М Na₂CO₃, толуол/EtOH 3 : 1, кипячение, 6 ч; *b* – 1 М ВВг₃, CH₂Cl₂, комн. темп., 20 ч.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модификация структуры ресвератрола продолжает привлекать внимание медицинских химиков. Как видно из табл. 1, многие исследовательские группы сосредоточили свою работу на получении синтетических аналогов ресвератрола с целью повышения их биологической активности, прежде всего для создания эффективных средств борьбы с онкологическими заболеваниями. В ряде работ была продемонстрирована многообещающая антипролиферативная и цитотоксическая активность новых синтетических аналогов ресвератрола. Тем не менее были выявлены и соединения с иным потенциалом биологического действия, в частности аналоги с противовоспалительным, нейропротективным, противовирус-

ным, сосудорасширяющим и другими эффектами (табл. 2). В рамках данного обзора мы постарались обобщить наиболее привилегированные структуры, производные которых показали ряд терапевтических эффектов и могут выступать в качестве хит-соединений при создании новых химиотерапевтических средств. Кроме того, анализ зависимостей структура–эффект для рассматриваемых библиотек аналогов будет способствовать лучшему пониманию молекулярных механизмов действия наиболее перспективных соединений. Мы надеемся, что этот обзор поможет медицинским химикам в рациональном дизайне и разработке новых лекарственных средств, направленных на профилактику и лечение наиболее значимых заболеваний человека.

Таблица 1. Антипролиферативная и цитотоксическая активность гетероциклических аналогов ресвератрола

Объект исследования	Метод исследования	Соединение	Активность IC ₅₀ , мкМ	Ссылка
Клеточная линия аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB-231	MTT-тест	(1f)	≈0.01	[10]
		(1g–m)	≈0.1	[10]
		(3c)	40	[11]
		(3d)	17.5	[11]
		(3e)	45.5	[11]
		<i>транс</i> -Ресвератрол	129.9	[11]
	SRB-тест	(13c)	17.4	[19]
		(14f)	18.1	[19]
		(14e)	19.4	[19]
		(12b)	46.1	[19]
		(13b)	47.4	[19]
		(14c)	67.6	[19]
	<i>транс</i> -Ресвератрол	20.5	[19]	
	Клеточная линия аденокарциномы молочной железы человека MCF7	MTT-тест	(26o)	0.017
(26l)			0.05	[25]
(26h)			0.36	[25]
(26k)			0.39	[25]
(26g)			0.54	[25]
(26p)			0.61	[25]
(28g)			2.58	[27]
(25g)			7.4	[25]
(28h)			5	[27]
(29f)			11.77	[28]
(29d)			16.72	[28]
<i>транс</i> -Ресвератрол			28.07	[27]
<i>цис</i> -Ресвератрол			28.38	[28]
Комбретастин	0.37	[25]		
Клеточная линия аденокарциномы молочной железы человека с множественной лекарственной устойчивостью MCF7/Торо	MTT-тест	(27l)	0.00123	[26]
		(27q)	0.32	[26]
		(27r)	0.34	[26]
		Комбретастин	0.5	[26]
Клеточная линия аденокарциномы молочной железы человека SkBr3	MTT-тест	(28g)	0.23	[27]
		(28k)	0.81	[27]
		(29f)	9.51	[28]
		(29d)	11.09	[28]
		<i>транс</i> -Ресвератрол	41.42	[27]
		<i>цис</i> -Ресвератрол	41.22	[28]

Таблица 1. Продолжение

Объект исследования	Метод исследования	Соединение	Активность IC ₅₀ , мкМ	Ссылка
Клеточная линия Т-клеточного лейкоза человека Jurkat	МТТ-тест	(26o)	0.003	[25]
		(26l)	0.005	[25]
		(26h)	0.05	[25]
		(26k)	0.05	[25]
		(25g)	0.093	[25]
		(26g)	0.3	[25]
		(26p)	0.65	[25]
		Комбретагистин	0.005	[25]
Клеточная линия промиелоцитарного лейкоза человека HL60	МТТ-тест	(27j)	0.00005	[26]
		(27r)	0.0001	[26]
		(27q)	0.0002	[26]
		(27k)	0.0002	[26]
		(27m)	0.0009	[26]
		(26o)	0.003	[25]
		(27l)	0.0038	[26]
		(26l)	0.02	[25]
		(26g)	0.09	[25]
		(21a)	0.1	[24]
		(26h)	0.12	[25]
		(22a)	0.25	[24]
		(24d)	0.3	[24]
		(24b)	0.5	[24]
		(26k)	0.5	[25]
		(26p)	0.7	[25]
		(19b)	0.9	[24]
		(22b)	2	[24]
		(21b)	2	[24]
		(27n)	4.6	[26]
		(23b)	5	[24]
		(25g)	6.2	[25]
		(27i)	9.7	[26]
		(20b)	15	[24]
		Комбретагистин	0.001	[25]
		<i>транс</i> -Ресвератрол	5	[30]
		<i>цис</i> -Ресвератрол	42	[30]

Таблица 1. Продолжение

Объект исследования	Метод исследования	Соединение	Активность IC ₅₀ , мкМ	Ссылка
Клеточная линия промиелоцитарного лейкоза человека с множественной лекарственной устойчивостью HL60R	MTT-тест	(22a)	0.75	[24]
		(21a)	0.25	[24]
		(19b)	1	[24]
		<i>транс</i> -Ресвератрол	60	[31]
Клеточная линия хронического миелогенного лейкоза человека K562	MTT-тест	(26o)	0.02	[25]
		(26l)	0.02	[25]
		(26k)	0.34	[25]
		(26p)	0.8	[25]
		(26h)	0.95	[25]
		Комбретастин	0.005	[25]
		<i>транс</i> -Ресвератрол	28	[31]
Клеточная линия хронического миелогенного лейкоза человека K562/Adr, устойчивая к адриамицину	MTT-тест	(22a)	0.5	[24]
		(21a)	0.5	[24]
Клеточная линия рака легких (карцинома) человека A549	MTT-тест	(26o)	0.01	[25]
		(26l)	0.1	[25]
		(26h)	0.52	[25]
		(26k)	0.8	[25]
		(26g)	1.1	[25]
		Комбретастин	0.18	[25]
		<i>транс</i> -Ресвератрол	119.6	[32]
Клеточная линия эмбриональной карциномы яичек человека 1411HP, чувствительная к цисплатину	SRB-тест	(27r)	0.022	[26]
		(27q)	0.03	[26]
		Комбретастин	Неактивен	[26]
Клеточная линия эмбриональной карциномы яичек человека 1411HP, устойчивая к цисплатину	SRB-тест	(27r)	0.054	[26]
		(27q)	0.06	[26]
		Комбретастин	Неактивен	[26]
Клеточная линия эпителиомы шейки матки человека HeLa	MTT-тест	(26o)	0.006	[25]
		(26l)	0.015	[25]
		(26k)	0.15	[25]
		(26g)	0.25	[25]
		(26h)	0.28	[25]
		(26p)	0.6	[25]
		Комбретастин	0.004	[25]
		<i>транс</i> -Ресвератрол	47.9	[33]

Таблица 1. Окончание

Объект исследования	Метод исследования	Соединение	Активность IC ₅₀ , мкМ	Ссылка
Клеточная линия эндоцервикальной аденокарциномы человека KB-V1, устойчивая к винбластину	МТТ-тест	(27l)	0.00005	[26]
		(27s)	0.3	[26]
		(27r)	0.2	[26]
		(27q)	0.4	[26]
		Комбретагистин	0.0004	[26]
Клеточная линия аденокарциномы толстой кишки человека HT29	МТТ-тест	(27r)	0.00002	[26]
		(27q)	0.00006	[26]
		(27j)	0.0002	[26]
		(27k)	0.0043	[26]
		(27l)	0.057	[26]
		(27s)	0.064	[26]
		(27i)	0.51	[26]
		(27h)	0.53	[26]
Комбретагистин <i>транс</i> -Ресвератрол	3.6 27	[26] [34]		
Клеточная линия меланомы человека 518A2	МТТ-тест	(27l)	0.002	[26]
		(27r)	0.0064	[26]
		(27q)	0.062	[26]
		(27i)	0.066	[26]
		(27m)	0.11	[26]
		(27h)	0.4	[26]
		(27k)	0.86	[26]
		(27j)	2.3	[26]
		(27n)	2.8	[26]
	Комбретагистин	0.018	[26]	
SRB-тест	<i>транс</i> -Ресвератрол	30	[35]	
Головной мозг крупного рогатого скота	Оценка подавления полимеризации тубулина методом турбидиметрии	(26l)	0.76	[25]
		(26o)	1.5	[25]
		(26h)	2.3	[25]
		(26k)	3.6	[25]
		(26g)	3.9	[25]
		(26p)	5.1	[25]
		(25g)	16	[25]
Комбретагистин	1.2	[25]		

Таблица 2. Другие виды биологической активности гетероциклических аналогов ресвератрола

Объект исследования	Метод исследования	Соединение	Активность		Ссылка
			параметр	значение	
Противовоспалительная активность					
Клеточная линия мыши RAW264.7	Оценка ингибирования LPS-индуцированной продукции NO по методу Грисса	(7ll)	IC ₅₀ , мкМ	13.5	[14]
		(7ff)		23.27	[14]
		(7l)		30	[14]
		(9n)		45.3	[14]
		(10i)		47.8	[15]
	<i>транс</i> -Ресвератрол		30.71	[14]	
Противовирусная активность					
Инфицированные ВИЧ-1 клетки человека U373-MAGI, экспрессирующие CXCR4	Анализ однократной репликации	(30d)	EC ₅₀ , мкМ	34.4	[29]
		(30c)		35	[29]
		(31d)		45.1	[29]
		<i>транс</i> -Ресвератрол		21.4	[29]
Вазорелаксирующая активность					
Кольца аорты крыс линии Wistar	Оценка снижения тонуса гладкомышечных клеток кольца аорты, вызванного KCl	(14e)	IC ₅₀ , мкМ	12.0226	[19]
		(14h)		12.5892	[19]
		(12b)		15.4882	[19]
		(14f)		15.4882	[19]
		(13b)		15.8489	[19]
	<i>транс</i> -Ресвератрол		6.91831	[19]	
Активация хинонредуктазы I					
Клеточная линия мыши Нера-1c1c7	МТТ-тест	(7p)	CD, мкМ	0.059	[14]
		(10d)		0.06	[15]
		(10e)		0.08	[15]
		(9o)		0.087	[16]
		(9n)		0.117	[16]
		(9e)		0.143	[16]
		(9b)		0.192	[16]
		(9f)		0.25	[16]
		(9a)		0.32	[16]
		(9c)		0.36	[16]
		(9k)		0.39	[16]
		(9j)		0.39	[16]
		(7r)		0.44	[14]
		(7z)		0.47	[14]
		(7bb)		0.54	[14]
		(7aa)		0.57	[14]
		(9d)		0.59	[16]
		(7jj)		0.98	[14]
		(9r)		1.1	[16]
		(7j)		1.72	[14]
		(7h)		1.73	[14]
		(7o)		1.8	[14]
		(9s)		1.98	[16]
(7q)	2	[14]			
(7e)	2.07	[14]			
(7a)	2.1	[14]			
(7t)	2.1	[14]			

Таблица 2. Продолжение

Объект исследования	Метод исследования	Соединение	Активность		Ссылка
			параметр	значение	
Клеточная линия мыши Нера-1c1c7	MTT-тест	(7a)	CD, мкМ	2.1	[14]
		(9g)		2.47	[16]
		(7m)		3.1	[14]
		(7d)		4	[14]
		(7w)		4	[14]
		(7s)		4	[14]
		(7ii)		4.04	[14]
		(7n)		4.9	[14]
		(7dd)		5.23	[14]
		(9u)		5.52	[16]
		(9l)		9.61	[16]
		(7f)		16	[14]
		(7y)		16	[14]
		(7u)		18.2	[14]
		(10j)		20.1	[15]
(9t)	20.3	[16]			
	<i>транс</i> -Ресвератрол	21	[14]		
Клеточная линия мыши ВРrc1c	MTT-тест	(9k)	CD, мкМ	2.4	[16]
		(7aa)		2.8	[14]
		(7z)		4.4	[14]
		(9h)		6.1	[16]
		(7p)		6.5	[14]
		(9g)		6.8	[16]
		(7bb)		8.1	[14]
		(9j)		9.2	[16]
		(9s)		12.6	[16]
		(9u)		16.3	[16]
		(7j)		34.6	[14]
		(9c)		35.7	[16]
		(7w)		38.2	[14]
		(7u)		44.5	[14]
		(7a)		49.7	[14]
	<i>цис</i> -Ресвератрол	49.7	[14]		
Клеточная линия мыши Нера, мутантная по ТАОс1c	MTT-тест	(9k)	CD, мкМ	0.63	[16]
		(7z)		2	[14]
		(7p)		2.5	[14]
		(9s)		2.7	[16]
		(7r)		3.8	[14]
		(9h)		5.6	[16]
		(9g)		5.9	[16]
		(7bb)		6.3	[14]
		(9j)		7.8	[16]
		(9u)		13.4	[16]
		(7a)		18.6	[14]
		(9c)		33.9	[16]
		(7u)		41	[14]
(7j)	44.3	[14]			
(7w)	48.7	[14]			

Ингибирование ароматазы

Таблица 2. Окончание

Объект исследования	Метод исследования	Соединение	Активность		Ссылка
			параметр	значение	
Ароматаза человека (дибензилфлуоресцеин в качестве субстрата)	Флуориметрия	(10g)	IC ₅₀ , мкМ	0.004	[15]
		(10i)		0.023	[15]
		(10h)		0.078	[15]
		(10m)		0.164	[15]
		(7b)		0.2	[14]
		(10a)		0.59	[15]
		(7c)		0.8	[14]
		(10k)		0.9	[15]
		(10l)		1.04	[15]
		(10c)		1.36	[15]
		(10j)		2.39	[15]
		(10d)		2.68	[15]
		(10m)		6.73	[15]
		(10d)		7.41	[15]
		(10f)		7.92	[15]
(10b)	14.9	[15]			
(10e)	18	[15]			
Ингибирование TNF- α -индуцированной активации NF- κ B					
Эмбриональная клеточная линия почек человека HEK 293	Анализ экспрессии репортерного гена люциферазы	(7ii)	IC ₅₀ , мкМ	0.4	[13]
		(7s)		0.8	[13]
		(10g)		2.55	[15]
		(9e)		2.7	[16]
		(10c)		10.35	[15]
		транс-Ресвератрол		0.98	[13]

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит описания исследований, выполненных кем-либо из авторов, с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Семенов А.В., Семенова Е.В., Балакирева О.И. // Биоорг. химия. 2021. Т. 47. С. 111–128. [Semenov A.V., Semenova E.V., Balakireva O.I. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2021. V. 47. P. 134–148.] <https://doi.org/10.1134/S1068162021010210>
- Shaito A., Posadino A.M., Younes N., Hasan H., Halabi S., Alhababi D., Al-Mohannadi A., Abdel-Rahman W.M., Eid A.H., Nasrallah G.K., Pintus G. // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. P. 2084–2109. <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>
- Ruivo J., Francisco C., Oliveira R., Figueiras A. // Braz. J. Pharm. Sci. 2015. V. 51. P. 499–514. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000300002>
- Wang F., Chatterjee S. // J. Phys. Chem. B. 2017. V. 121. P. 4745–4755. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b02115>
- Tosato M.G., Vicendo P., Thomas A.H., Lorente C. // J. Photochem. Photobiol. A Chem. 2018. V. 367. P. 327–331. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2018.08.050>
- Zupančič Š., Lavrič Z., Kristl J. // Eur. J. Pharm. Biopharm. 2015. V. 93. P. 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.04.002>
- Nieoczym D., Socala K., Gawel K., Esquerra C.V., Wýska E., Wlaż P. // Neurochem. Res. 2019. V. 44. P. 1043–1055. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02735-2>
- Martínez-Márquez A., Morante-Carriel J.A., Ramírez-Estrada K., Cusidó R.M., Palazon J., Bru-Martínez R. // Plant Biotech. J. 2016. V. 14. P. 1813–1825. <https://doi.org/10.1111/pbi.12539>
- Lizard G., Latruffe N., Vervandier-Fasseur D. // Molecules. 2020. V. 25. P. 605–618. <https://doi.org/10.3390/molecules25030605>
- Pagliai F., Pirali T., Del Grosso E., Di Brisco R., Tron G.C., Sorba G., Genazzani A.A. // J. Med. Chem. 2006. V. 49. P. 467–470. <https://doi.org/10.1021/jm051118z>
- Nagaradja E., Bentabed-Ababsa G., Scalabrini M., Chevalier F., Phillipot S., Fontanay S., Duval R.E., Halauko Y.S., Ivashkevich O.A., Matulis V.E., Roisnel T., Mongin F. // Bioorg. Med. Chem. 2015. V. 23. P. 6355–6363. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.08.031>
- Bellina F., Guazzelli N., Lessi M., Manzini C. // Tetrahedron. 2015. V. 71. P. 2298–2305. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.02.024>

13. Vergara D., De Domenico S., Tinelli A., Stanca E., del Mercato L.L., Giudetti A.M., Simeone P., Guazzelli N., Lessi M., Manzini C., Santino A., Bellina F., Maffia M. // *Mol. BioSyst.* 2017. V. 13. P. 1131–1141. <https://doi.org/10.1039/C7MB00128B>
14. Mayhoub A.S., Marler L., Kondratyuk T.P., Park E.-J., Pezzuto J.M., Cushman M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. V. 20. P. 510–520. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.09.031>
15. Mayhoub A.S., Marler L., Kondratyuk T.P., Park E.-J., Pezzuto J.M., Cushman M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. V. 20. P. 2427–2434. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.01.047>
16. Mayhoub A.S., Marler L., Kondratyuk T.P., Park E.-J., Pezzuto J.M., Cushman M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2012. V. 20. P. 7030–7039. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.10.006>
17. Ogas T., Kondratyuk T.P., Pezzuto J.M. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2013. V. 1290. P. 21–29. <https://doi.org/10.1111/nyas.12196#>
18. Gobec M., Tomašič T., Markovič T., Mlinarič-Raščan I., Dolenc M.S., Jakopin Ž. // *Chemico-Biological Interactions.* 2015. V. 240. P. 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.08.018>
19. Bertini S., Calderone V., Carboni I., Maffei R., Martelli A., Martinelli A., Minutolo F., Rajabi M., Testai L., Tuccinardi T., Ghidoni R., Macchia M. // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. V. 18. P. 6715–6724. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.07.059>
20. Chen P.-C., Tsai W.-J., Ueng Y.-F., Tzeng T.-T., Chen H.-L., Zhu P.-R., Huang C.-H., Shiao Y.-J., Li W.-T. // *J. Med. Chem.* 2017. V. 60. P. 4062–4073. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00376>
21. Tanini D., Panzella L., Amorati R., Capperucci A., Pizzo E., Napolitano A., Menichettia S., d'Ischia M. // *Org. Biomol. Chem.* 2015. V. 13. P. 5757–5764. <https://doi.org/10.1039/C5OB00193E>
22. Farinha D.F. // Selenium-containing polyphenols: antioxidant properties / Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Química Bioorgânica. Outubro. 2016. 53 p. <http://hdl.handle.net/10362/21502>
23. Roberti M., Pizzirani D., Simoni D., Rondanin R., Baruchello R., Bonora C., Buscemi F., Grimaudo S., Tolomeo M. // *J. Med. Chem.* 2003. V. 46. P. 3546–3554. <https://doi.org/10.1021/jm030785u>
24. Simoni D., Grisolia G., Giannini G., Roberti M., Rondanin R., Piccagli L., Baruchello R., Rossi M., Romagnoli R., Invidiata F.P., Grimaudo S., Jung M.K., Hamel E., Gebbia N., Crosta L., Abbadessa V., Di Cristina A., Dusonchet L., Meli M., Tolomeo M. // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. P. 723–736. <https://doi.org/10.1021/jm049622b>
25. Romagnoli R., Baraldi P.G., Cruz-Lopez O., Cara C.L., Carrion M.D., Brancale A., Hamel E., Chen L., Bortolozzi R., Basso G., Viola G. // *J. Med. Chem.* 2010. V. 53. P. 4248–4258. <https://doi.org/10.1021/jm100245q>
26. Schobert R., Biersack B., Dietrich A., Effenberger K., Knauer S., Mueller T. // *J. Med. Chem.* 2010. V. 53. 6595–6602. <https://doi.org/10.1021/jm100345r>
27. Sala M., Chimento A., Saturnino C., Gomez-Monterrey I.M., Musella S., Bertamino A., Milite C., Sinicropi M.S., Caruso A., Sirianni R., Tortorella P., Novellino E., Campiglia P., Pezzi V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. V. 23. P. 4990–4995. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.06.051>
28. Chimento A., Sala M., Gomez-Monterrey I.M., Musella S., Bertamino A., Caruso A., Sinicropi M.S., Sirianni R., Puoci F., Parisi O.I., Campana C., Martire E., Novellino E., Saturnino C., Campiglia P., Pezzi V. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. V. 23. P. 6401–6405. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.09.054>
29. Clouser C.L., Chauhan J., Bess M.A., van Oplow J.L., Zhou D., Dimick-Gray S., Mansky L.M., Patterson S.E. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. V. 22. P. 6642–6646. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.08.108>
30. Roberti M., Pizzirani D., Simoni D., Rondanin R., Baruchello R., Bonora C., Buscemi F., Grimaudo S., Tolomeo M. // *J. Med. Chem.* 2003. V. 46. P. 3546–3554. <https://doi.org/10.1021/jm030785u>
31. Roberti M., Pizzirani D., Recanatini M., Simoni D., Grimaudo S., Di Cristina A., Abbadessa V., Gebbia N., Tolomeo M. // *J. Med. Chem.* 2006. V. 49. P. 3012–3018. <https://doi.org/10.1021/jm060253o>
32. Yang J., Liu G.-Y., Dai F., Cao X.-Y., Kang Y.-F., Hu L.-M., Tang J.-J., Li X.-Z., Li Y., Jin X.-L., Zhou B. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. V. 21. P. 6420–6425. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.08.090>
33. Yan J., Guo Y., Wang Y., Mao F., Huang L., Li X. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. V. 95. P. 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.03.030>
34. Estrela J.M., Mena S., Obrador E., Benlloch M., Castellano G., Salvador R., Dellinger R.W. // *J. Med. Chem.* 2017. V. 60. P. 9413–9436. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01026>
35. Csuk R., Albert S., Siewert B., Schwarz S. // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. V. 54. P. 669–678. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.06.015>

Heterocyclic Resveratrol Analogs – Synthesis and Physiological Activity. Part 2. Analogs Obtained by the Replacement of Ethylene Fragment with Heterocyclic Residues

A. V. Semenov^{*,#}, E. V. Semenova^{*}, and O. I. Balakireva^{*}

[#]Phone: +7 (987) 691-05-38; e-mail: salexan@mail.ru

^{*}National Research Ogarev Mordovia State University, ul. Bolshevistskaya 68, Saransk, 430005 Russia

Continuing the consideration of synthetic analogues of one of the most studied natural polyphenols, resveratrol, the second part of the review is devoted to the structures obtained by the transformation of the ethylene fragment connecting benzene rings in the backbone of the natural prototype. The main attention is paid to the methods of identification and the revealed physiological effect of the structures, which uses a brief transformed into a heterocyclic fragment. Modification of such a rigid structure aimed at the decreasing of the conformational mobility of the molecule.

Keywords: resveratrol, heterocyclic analogues, conformational restrictions, antioxidants, antitumor activity, anti-inflammatory activity, quinone oxidoreductase 1 activation, aromatase inhibitors