

Вісник Дніпропетровського університету. Серія Хімія
Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry

p-ISSN 2306-871X, *e*-ISSN 2313-4984
journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>



UDC 577.181.7:542.913:616-006:577.164.1

9-ANILINOACRIDINES AS ANTICANCER DRUGS

Valeriy A. Bacherikov*

OMI of International Humanitarian University, Fontanskaya Road, 23A, Odessa, 65009, Ukraine

Received 23 August 2014; revised 30 September 2014; accepted 11 November 2014, available online 11 December 2014

Abstract

The information about the structures, synthesis and biological activity of 9-anilinoacridines, highly active anticancer drugs studied in the last decade was reviewed. Structure – property relationships of the leading compounds 4'-(9-acridinylamino)-metansulfon-*m*-anisidine (*m*-AMSA) and 3-(9-acridinylamino)-5-hydroxymethylaniline (AHMA), their mechanism of biological action aimed at inhibition of the ternary complex of DNA – Topoisomerase II – Drug and mechanisms of their degradation and excretion were considered. Among the new derivatives of 9-anilinoacridine the hybrids of AHMA and DNA minor groove binding agents, such as Distamycin A or Netropsin, were discussed. Hybrid molecules able to interact with the DNA by anilinoacridine residue and inhibit topoisomerase II, as well as conjugate to the minor groove of DNA, should show significant increasing of selectivity and proper high activity, and will also less contribute to drug resistance in cancer cells. Investigation of biological activity of 5-(9-acridinylamino)-*o*, *m*, *p*-toluidines and 5-(9-acridinylamino)-*o*, *m*, *p*-anisidines, which were synthesized in order to design of an anticancer agent molecule having high activity and low toxicity, was considered. The modification of the 9-anilinoacridine molecule by the variety of substituents and linkers, and the synthesis and cytotoxicity of hybrid compounds composed from 9-anilinoacridine molecule and nitrogen mustards attached to aniline and acridine residues were discussed in details.

Keywords: derivatives of 9-anilinoacridine; hybrid molecules; structure; antitumor activity; topoisomerase inhibitors; *N*-mustard alkylators.

9-АНІЛІНОАКРИДИНИ ЯК ПРОТИРАКОВІ ПРЕПАРАТИ

Валерій А. Бачериков*

OMI Міжнародного гуманітарного університету, Фонтанська дорога, 23А, м. Одеса, 65009, Україна

Анотація

В огляді розглянуто інформацію про структури, синтез і біологічну активність похідних 9-аніліноакридіна, високоактивних протипухлинних препаратів, вивчених за останнє десятиліття. Розглянуто взаємовідносини структура – властивість серед лідируючих сполук – 4'-(9-акридиніламіно)метансульфон-*m*-анізидина (*m*-AMSA) і 3-(9-акридиніламіно)-5-гідроксиметіланіліна (АГМА), їх механізм біологічної дії, націлений на інгібування потрійного комплексу ДНК – Топоізомераза II – Ліки та механізми деградації і виведення з організму цих препаратів. Серед нових похідних 9-аніліноакридіна обговорені гібриди АГМА і агентів, афінних до малої борозенки ДНК, таких як дістаміцин А чи нетропсин. Передбачалося, що гібридні молекули, здатні інтеркалюватися з ДНК за допомогою аніліноакридинового фрагмента і інгібувати топоізомеразу II, так само як і кон'югуватися в малу борозенку ДНК, виявлять підвищену у багато разів селективність і відповідну високу активність, а також будуть менш сприяти виникненню резистентності в ракових клітинах. Розглянуто біологічну активність ряду 5-(9-акридиніламіно)-*o*, *m*, *p*-толуїдинів і 5-(9-акридиніламіно)-*o*, *m*, *p*-анізидинів, які були синтезовані з метою дизайну молекули протиракового агента що має високу активність і низьку токсичність. Детально обговорені модифікація молекули 9-аніліноакридіна за допомогою різноманітних замісників та/або лінкерів та синтез і цитотоксичність гібридних сполук на основі 9-аніліноакридіна і азотистих іпритів, приєднаних до анілінових та/або акридинових фрагментів молекул.

* Corresponding author: Tel.: +380487581060; e-mail address: valeriy_bacherikov@yahoo.com

© 2014 Oles Honchar Dnipropetrovsk National University

doi: 10.15421/081416

Ключові слова: похідні 9-аніліноакридину; гібридні молекули; структура; протипухлинна активність; інгібітори топоізомерази; *N*-іпритові алкілатори.

9-АНИЛИНОАКРИДИНЫ КАК ПРОТИВОРАКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Валерий А. Бачериков*

ОМИ Международного гуманитарного университета, Фонтанская дорога, 23А, г. Одесса, 65009, Украина

Аннотация

В обзоре рассмотрена информация о структурах, синтезе и биологической активности производных 9-анилиноакридина, высокоактивных противоопухолевых препаратов, изученных за последнее десятилетие. Рассмотрены взаимоотношения структура – свойство среди лидирующих соединений – 4'-(9-акридиниламино)-метансульфон-*m*-анизида (*m*-АМСА) и 3-(9-акридиниламино)-5-гидроксиметиланилина (АГМА), их механизм биологического действия, нацеленный на ингибирование тройного комплекса ДНК – Топоизомераза II – Лекарство и механизмы деградации и выведения из организма этих препаратов. Среди новых производных 9-анилиноакридина обсуждены гибриды АГМА и агентов, аффинных к малой бороздке ДНК, таких как дистамицин А или нетропсин. Предполагалось, что гибридные молекулы, способные интеркалировать с ДНК посредством анилиноакридинового фрагмента и ингибировать топоизомеразу II, так же как и конъюгироваться в малую бороздку ДНК, проявят повышенную во много раз селективность и соответствующую высокую активность, а также менее будут способствовать возникновению резистентности в раковых клетках. Рассмотрена биологическая активность ряда 5-(9-акридиниламино)-*o*, *m*, *p*-толуидинов и 5-(9-акридиниламино)-*o*, *m*, *p*-анизидинов, которые были синтезированы с целью дизайна молекулы противоракового агента, обладающего высокой активностью и низкой токсичностью. Подробно обсуждены модификация молекулы 9-анилиноакридина с помощью разнообразных заместителей и/или линкеров, синтез и цитотоксичность гибридных соединений на основе 9-анилиноакридина и азотистых ипритов, присоединенных к анилиновому и/или акридинового фрагментам молекулы.

Ключевые слова: производные 9-анилиноакридина; гибридные молекулы; структура; противоопухолевая активность; ингибиторы топоизомеразы; *N*-ипритовые алкілаторы.

Введение

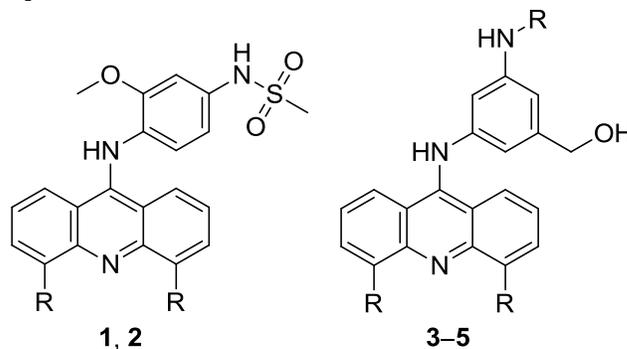
Злокачественные новообразования являются лидирующей причиной смерти в мире. По данным ВОЗ в 2012 году от рака умерли 8.2 миллионов человек, что составило около 13% всех смертей [1]. Дизайн и синтез новейших противораковых средств является одной из главных задач современной органической и медицинской химии.

Среди многочисленных лекарств, клинически используемых для противоопухолевой химиотерапии, соединения, механизм действия которых основан на интеркаляции ДНК и последующем блокировании репликации и транскрипции в опухолевых клетках, занимают важное место. Производные анилиноакридинов, наряду с другими производными акридина, интенсивно изучались в качестве потенциальных противоопухолевых средств [2–5].

Большинство производных акридина проявляют свойства интеркаляторов ДНК и ингибиторов ДНК топоизомеразы I и топоизомеразы II [5]. Уникальные ферментативные функции топоизомераз сделали их удобной мишенью противораковых препаратов [6].

Лидирующие соединения

Одним из наиболее изученных препаратов является 4'-(9-акридиниламино)-метансульфон-*m*-анизидин (1, Амсакрин (Amsacrine), *m*-АМСА (*m*-АМСА), схема 1), который используется для лечения разнообразных злокачественных новообразований.



1 $R^1 = R^2 = H$ (*m*-АМСА)

2 $R^1 = CONHMe$, $R^2 = Me$ (CI-921)

3 $R = R^1 = R^2 = H$ (*m*-АГМА)

4 $R = COOEt$, $R = R^1 = R^2 = H$

5 $R = H$, $R^1 = CONHCH_2CH_2NMe_2$, $R^2 = Me$

Scheme 1. Structures of the lead compounds *m*-АМСА, АГМА and some their active derivatives
Схема 1. Структуры лидирующих соединений *m*-АМСА, АГМА и их некоторых активных производных

Было доказано образование тройного комплекса ДНК – топоизомераза II – Лекарство (**1**), что препятствует нормальному протеканию ДНК репликации, транскрипции и других процессов, связанных с делением и развитием клеток [7]. Связывание **1** в тройном комплексе является обратимым процессом, следствием которого является рождение множественных двойных комплексов с двойным разрывом ДНК. Накопление комплексов такого типа, несмотря на инициацию механизма репарации, блокирует репликацию и инициирует клеточную смерть [8].

Предпринятый группой В. Денни поиск количественных соотношений структура – свойство (QSAR) активности анилиноакридинов выявил зависимость между противоопухолевой активностью этих соединений и их способностью интеркалировать, связываться с макромолекулой ДНК [9]. Сравнительный анализ показал, что электронодонорные свойства заместителей, выраженные через отрицательную величину Гамметовской константы σ^- , способствуют интеркарированию. Одновременно было выявлено существенное влияние гидрофобности молекул, что ассоциировалось со способностью этих веществ входить в активный центр фермента и стерических факторов, указывающее на важность взаимодействия молекул противораковых агентов с активным сайтом рецептора.

Процесс интеркаляции некоторых 9-анилиноакридинов и 9-анилинозамещенных трициклических соединений с различными последовательностями ДНК был промоделирован методами молекулярной механики и полуэмпирическими методами [10]. Изостерическое замещение в трициклической системе оказывает значительное влияние на значения энергии низшей вакантной молекулярной орбитали

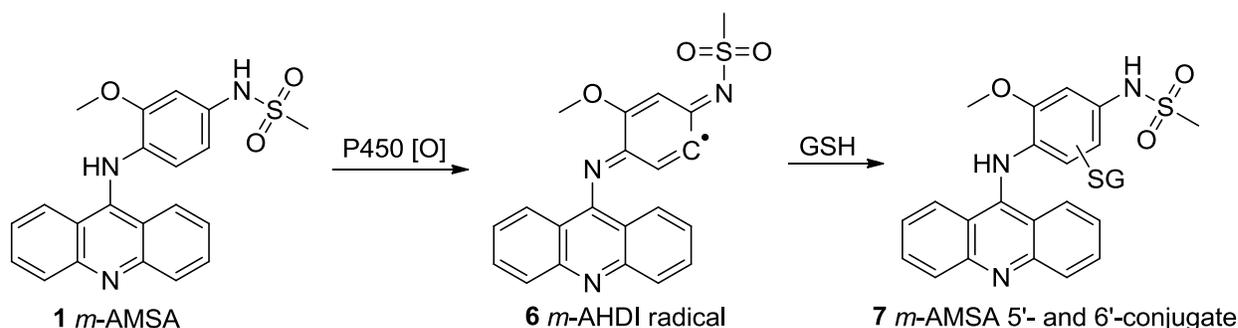
(НВМО), орбитальное распределение, дипольный момент, электростатические заряды на атомах и конформацию анилинового кольца относительно трициклического хромофора и коррелирует с цитотоксической активностью этих соединений.

Эти исследования также показали важную роль параллельного изучения химико-биологических взаимодействий и QSAR в поиске эффективных противораковых препаратов.

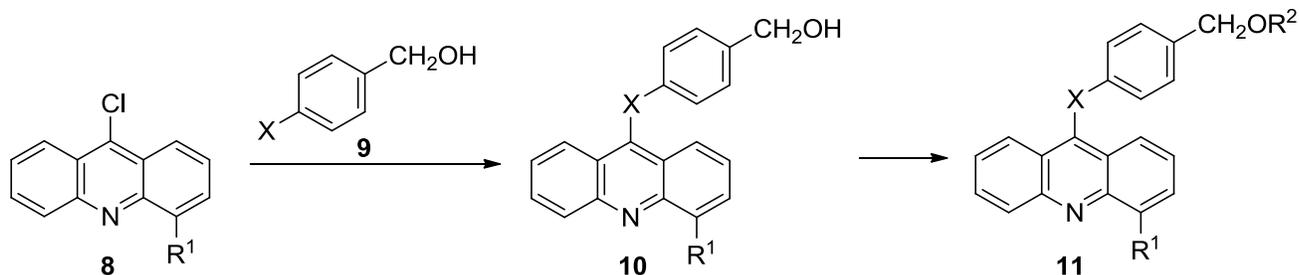
При последующем изучении аналогов **1**, имеющих более широкий спектр действия, было получено соединение 9-((2-метокси-4-((метилсульфонил)амино)фенил)амино)-*N*,5-диметил-4-акридинкарбоксамид (**2**, CI-921, (Amsalog), *схема 1*) прошедшее фазы I и II клинических испытаний [11; 12]. Соединение **2** проявило себя как ингибитор топоизомеразы II с широким спектром активности против твердых опухолей [11; 13].

Изучение метаболизма ингибиторов раковых клеток **1** и **2** показало, что эти соединения легко подвергаются микросомальному окислению и быстро выводятся из организма в виде конъюгатов с глутатионом (GSH, *схема 2*) [14; 15]. В первой фазе микросомального окисления генерируется хинондииминный радикал (**6**), который после взаимодействия с глутатионом образует 5'- и 6'-GS конъюгаты (**7**), при этом время полувыведения в опухолевой ткани составило 2.7 и 3.9 ч для **1** и **2**, соответственно, что относительно больше, чем время полувыведения в плазме (1.2 и 0.30 ч соответственно) или в печени (1.2 и 0.28 ч соответственно) [16].

Недавние исследования комплексов **1** с ДНК тимуса теленка показали, что кроме простого интеркарирования, **1** также способен связываться с малой бороздкой молекулы ДНК [17].



Scheme 2. Metabolism of Amsacrine and its derivatives
Схема 2. Метаболизм Амсакринина и его производных



Scheme 3. Synthesis of 9-phenoxy- and 9-phenylthioacridines
Схема 3. Синтез 9-фенокси- и 9-фенилтиоакридинов

Cytotoxicity of some 9-phenoxy- and 9-phenylthioacridines *in vitro*

Table 1

Цитотоксичность некоторых 9-фенокси- и 9-фенилтиоакридинов *in vitro*

Таблица 1

Compound 11	X	R ¹	R ²	Inhibition of Topo II-mediated k-DNA decatenation	IC ₅₀ for cell growth inhibition, HL-60 (µM)
a	O	H	H	–	12.85
b	O	CONHMe	H	+	0.68
c	O	CONHPr- <i>i</i>	H	+	1.49
d	O	H	OMe	+	1.04
e	O	CONHMe	OMe	±	0.95
f	O	CONHPr- <i>i</i>	OMe	–	0.42
g	S	H	H	–	3.33
h	S	CONHMe	H	+	1.96
i	S	CONHPr- <i>i</i>	H	±	2.83
j	S	H	OMe	±	1.83
k	S	CONHMe	OMe	–	2.71
	S	CONHPr- <i>i</i>	OMe	–	1.55

Эти исследования свидетельствовали, что двойной тип связывания может быть очень чувствителен к составу оснований и структуре ДНК, что следует принимать во внимание при конструировании новых эффективных лекарств, обладающих меньшими побочными эффектами [17]. Среди побочных эффектов, например, ранее обсуждалась потенциальная канцерогенность многих противораковых лекарств [18].

Анализ соотношений структура – свойство показал, что аналоги 9-аминоакридина с увеличенным временем биodeградации должны отличаться рядом структурных свойств:

- 1) не должны иметь никакого заместителя в *para*-положении к 9-NH₂ функции за исключением гидроксильной группы;
- 2) 9-NH₂ функция может быть изостерически замещена атомами O или S [2].

В 1995 г. группой К. А. Ватанабе взаимодействием 9-хлоракридина или 9-хлор-3-метоксиакридина с соответствующими замещенными фенолами или тиофенолами был получен ряд 9-фенокси- и 9-фенилтиоакридинов (**10**, **11**, [схема 3](#)), которые обладали средней активностью в ингибировании каталитической способности топоизомеразы II и роста клеток лейкемии HL-60

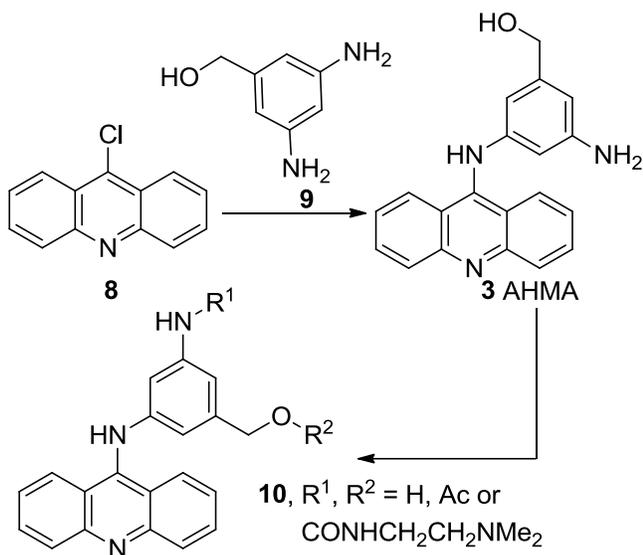
([табл. 1](#)) [19]. В исследовании было обнаружено, что цитотоксичность соединений **10**, **11** слабо коррелировала с активностью против топоизомеразы II, что, возможно, указывало на отличающийся механизм действия. Кроме того, было показано, что соединения, несущие метокси- и карбоксамидную группы, обладают повышенной цитотоксичностью, по сравнению с незамещенными аналогами, а тиозфирные производные были менее активны, чем кислородсодержащие производные [19].

Указанным выше структурным требованиям также отвечала группа эффективных 9-анилиноакридинов, принадлежащих к ряду производных 3-(9-акридиниламино)-5-гидроксиметиланилина (АГМА, **3**), исследованных в той же работе [19].

Синтез этих соединений осуществляли конденсацией 9-хлоракридина (**8**) или его замещенных производных с 3,5-диаминобензиловым спиртом (**9**) в среде метанола при кипячении в присутствии триэтиламина ([схема 4](#)) [19].

9-Анилиноакридины **3** и его производные проявили широкий спектр противоопухолевых свойств и исследования этих соединений продолжались, так как они представляли собой

потенциальные противораковые препараты для клинических испытаний.



Scheme 4. Synthesis of inhibitor 3 and its derivatives
Схема 4. Синтез ингибитора 3 и его производных

В противоположность **1**, АГМА **3** не подвергается быстрому внутриклеточному окислению, его период полураспада в плазме крови человека составляет около 1.5 часа, и тем самым **3** дольше проявляет свое противоопухолевое действие [19].

Анализ расщеплений модельной ДНК тимуса теленка в присутствии **3** и его аналогов показал, что релаксация суперспиральной ДНК ингибируется при одновременном содействии расщеплению обеих цепей, катализируемому топоизомеразой II [20]. Причиной повышенной устойчивости тройного комплекса предположительно было специфическое интеркалирование АГМА **3** и его производных в ГЦ-обогащенный регион природной ДНК тимуса теленка со свободной и ориентированной наружу NH_2 -группой, что, вероятно, способствовало стабилизации комплекса [20].

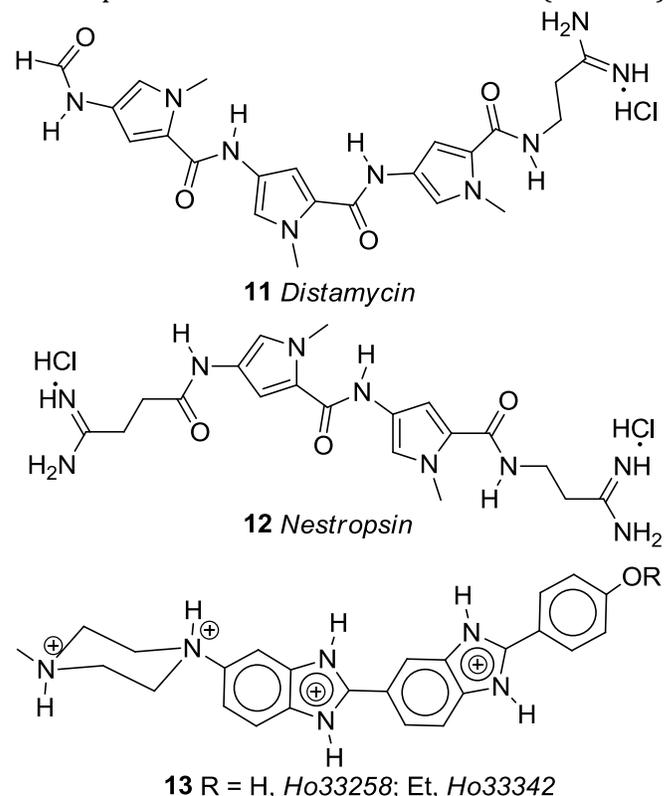
Еще более активными оказались производные **3** с одним заместителем у C^4 , двумя заместителями у C^4 и C^5 , а также их алкилкарбаматы. Некоторые из этих соединений проявили высокую активность *in vitro* и высокий терапевтический эффект в подавлении таких экспериментальных видов рака как саркома 180, карцинома легких Льюиса, и лейкемия P388 у мышей *in vivo* [21]. Например, АГМА-этилкарбамат и АГМА-*трет*-бутилкарбамат были более эффективны, чем **1** или адриамицин, в подавлении роста опухоли груди MX-1 и резистентной опухоли MCF-7/Ad у мышей при

меньшей токсичности для организмов экспериментальных животных [21].

Гибриды АГМА и агентов, аффинных к малой бороздке ДНК

К 2002 году было накоплено большое число экспериментальных данных о механизме действия производных 9-анилиноакридинов, успешным результатом дизайна которых было увеличение стойкости к биоокислению и увеличение продолжительности действия. Было выяснено, что производные АГМА образует тройственный комплекс с ДНК и топоизомеразой II, ингибируя катализируемую ферментом релаксацию суперскрученной ДНК [2]. Тем не менее, активность полученных соединений не была удовлетворительной, что нацелило исследователей создать комплексные агенты, в структуре которых одним из компонентов был 9-анилиноакридиновый фрагмент.

Некоторые олигопептиды, такие как дистамицин А (**11**) или нетропсин (**12**), а также некоторые их синтетические аналоги (схема 5)



Scheme 5. Structures of compounds having affinity for the minor groove of DNA

Схема 5. Структуры соединений аффинных к малой бороздке ДНК

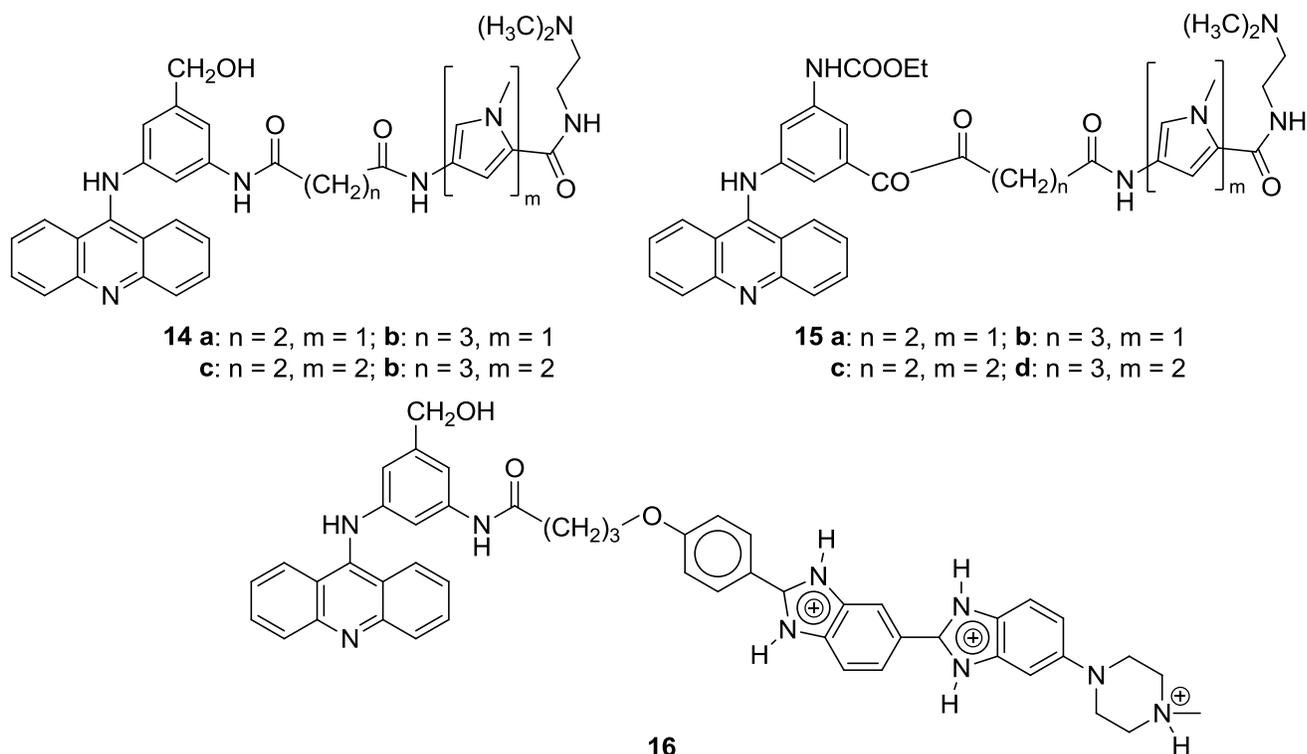
способны прочно связываться со специфическими обогащенными А-Т нуклеотидами последовательностями ДНК (кластерами из 4–5 АТ-пар оснований) [22] со стороны малой бороздки [23; 24], тем самым вызывая ее уширение [25]. Благодаря относительно высокой избирательности, эти соединения ингибируют инициацию транскрипции ДНК в различных клетках, в том числе опухолевых.

Одним из методов дизайна эффективных лекарственных препаратов, особенно в случае болезней, где легко возникает резистентность к лекарству, является конструирование гибридных молекул. Этот подход был реализован группой Т.-Л. Су при конструировании гибридов АГМА и агентов, аффинных к малой бороздке ДНК, таких как *нетропсин* (**12**) или соединения *Но33258* и *Но33342* (**13**). Были синтезированы гибридные молекулы, состоящие из фрагментов АГМА-*нетропсин* (**14**), АГМА-этилкарбамат-*О*-*нетропсин* (**15**) и АГМА-бисбензимидазоловый краситель (**16**, АГМА-*Но33258*) [схема 6] [26].

Предполагалось, что гибридные молекулы, способные интеркалировать с ДНК посредством анилиноакридинового фрагмента и ингибировать топоизомеразу II, так же как и конъю-

гироваться в малую бороздку ДНК, проявят повышенную во много раз селективность и соответствующую высокую активность. Обще-принятым является также предположение, что гибридные молекулы менее способствуют возникновению резистентности в раковых клетках [2].

Полученные соединения были исследованы *in vitro* на цитотоксичность против ряда опухолевых клеток, таких как клетки рака кишечника *HT-29*, рака носоглотки *HONE-1* и *BM-1*, гепатомы *Hepa-G2*, мультиформной глиобластомы *DBTRG*, карциномы груди *MX-1* и острого Т-клеточного лимфобластного лейкоза *CCRF-CEM*. Наибольшую активность проявили АГМА-этилкарбамат-*О*-*нетропсин* производные **15a, c**, несущие сукцинил-МеРy и сукцинил-диМеРy фрагменты, которые были более активны по сравнению с гибридными глутарил-производными **15b, d**. Активность гибридных молекул **15** превысила активность АГМА-этилкарбамата и АГМА в 2–6 раз. Соединение **16** не проявило высокой активности, что, по мнению авторов, было обусловлено его плохой растворимостью и трудностью проникновения в целевые клетки.



Scheme 6. Hybrid АГМА-DNA affine compounds 14–16
 Схема 6. Гибридные АГМА-ДНК аффинные соединения 14–16

Авторы работы [26] исследовали зависимость между ингибированием топоизомеразы II и цитотоксичностью полученных веществ *in vitro* методом K-SDS соосаждения и измерением количества ферментозависимых разрывов ДНК (PLDBs), порожденных этими соединениями. Как оказалось, соединения с невысокой цитотоксической активностью, например **14** и **16**, также слабо подавляли активность фермента. В то же время, в специальных экспериментах авторы не обнаружили зависимости противораковой активности и связывания исследованных соединений с двойной спиралью ДНК.

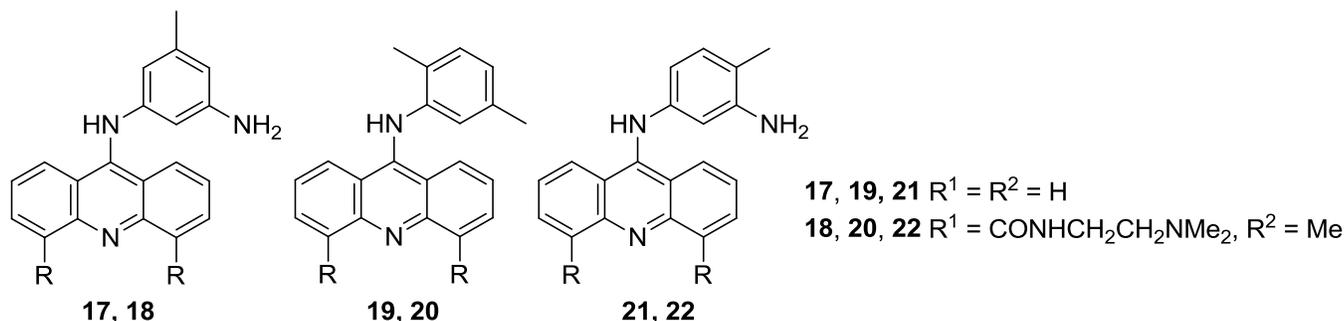
Эти примеры создания гибридных молекул, что часто используется при дизайне лекарственных веществ, показывают, что гибридные соединения не всегда оправдывают предварительные ожидания высокой биологической активности, но в то же время факторы, связанные с фармакологическими свойствами лекарственных веществ, могут оказывать решающее влияние на цитотоксичность.

Исследование биологической активности ряда 5-(9-акридиниламино)-*o*-, *m*-, *p*-толуидинов и -анизидинов

Другой не менее традиционный подход к увеличению селективности состоит в тщатель-

ном подборе заместителей и их расположения в обязательных структурных субединицах лидирующей молекулы [2]. Данный путь конструирования активных противораковых препаратов на анилиноакридиновой основе был использован в исследовании методов синтеза и биологической активности ряда 5-(9-акридиниламино)-*o*-, *m*-, *p*-толуидинов [27]. Заменой гидроксиметильной функциональной группы АГМА на метильную группу, расположенную в *meta*-, *para*-, или *ortho*-положении по отношению к амино-группе были получены более липофильные производные 5-(9-акридиниламино)-*m*-толуидины (**17**, **18**), 5-(9-акридиниламино)-*n*-толуидины (**19**, **20**), или 5-(9-акридиниламино)-*o*-толуидины (**21**, **22**) (схема 7), из которых соединения с метильной и CONH(CH₂)₂NMe₂ группой у атомов С⁴ и С⁵ акридинового хромофора были более токсичны, чем АГМА (**3**) или его этилкарбамат **4**. Эти соединения, также как и **3**, индуцировали катализируемое топоизомеразой II расщепление цепей ДНК [27].

Дальнейшим развитием этого пути был дизайн, синтез и изучение противораковой активности серии 5-(9-акридиниламино)-*m*-, *o*-, и *n*-анизидинов (**23–28**) (схема 8). Были изучены цитотоксическое действие этих соединений на различные виды раковых клеток в культуре,

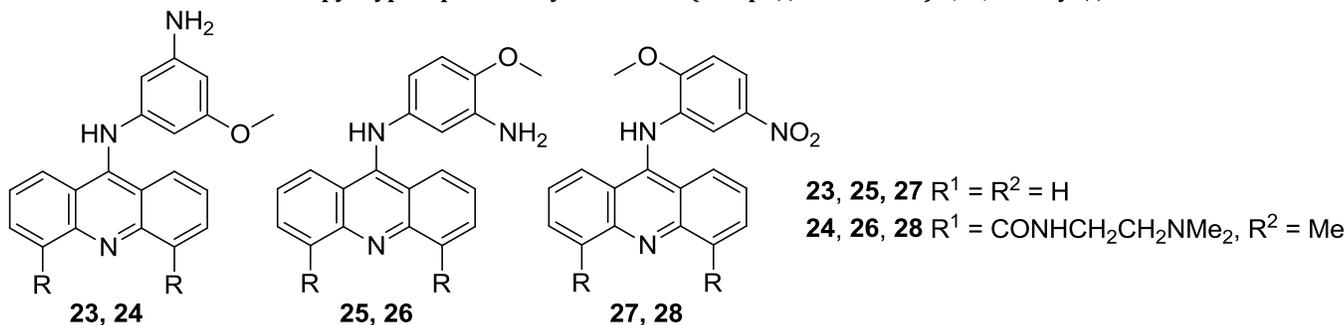


17, 19, 21 R¹ = R² = H

18, 20, 22 R¹ = CONHCH₂CH₂NMe₂, R² = Me

Scheme 7. The structures of antitumor 5-(9-acridinylamino)-*o*-, *m*-, *p*-toluidines

Схема 7. Структуры противоопухолевых 5-(9-акридиниламино)-*o*-, *m*-, *p*-толуидинов



23, 25, 27 R¹ = R² = H

24, 26, 28 R¹ = CONHCH₂CH₂NMe₂, R² = Me

Scheme 8. The structures of antitumor 5-(9-acridinylamino)-*o*-, *m*-, *p*-anisidines

Схема 8. Структуры противоопухолевых 5-(9-акридиниламино)-*o*-, *m*-, *p*-анизидинов

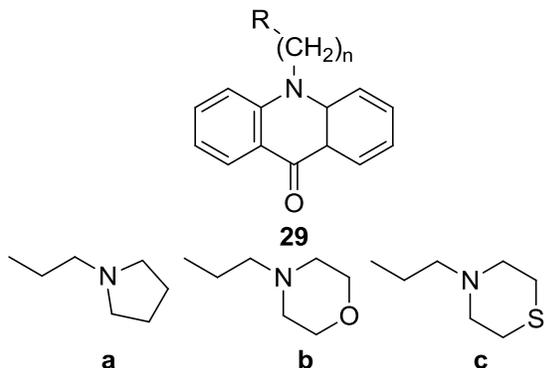
ингибиторный эффект по отношению к ДНК топоизомеразе II и взаимодействие с молекулами ДНК [28].

Изучение отношений структура – активность в этой серии соединений показало, что наиболее сильнодействующими оказались 5-(9-акридиниламино)-*o*-анизидины с $\text{CONH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$ и Me заместителями у C⁴ и C⁵ атомов акридинового хромофора **24**, что проявилось в 60% подавлении роста ксенотрансплантатной опухоли карциномы молочной железы человека *MX-1* у экспериментальных животных при дозе в 20 мг/кг при внутривенной инъекции [28].

Гибриды азотистых ипритов с анилиноакридинами

Иной механизм ингибирования ДНК лежит в основе действия алкилирующих агентов, в частности азотистых ипритов, которые способны перекрестно связывать два участка молекулы ДНК ковалентным линкером, тем самым блокируя репликацию и транскрипцию. Алкилирующие противораковые лекарства имеют плохую избирательность и часто индуцируют увеличение внутриклеточного уровня глутатиона [29; 30] и, соответственно, резистентность клеток к противораковым лекарствам [31].

Данная цепь биохимических процессов является естественным клеточным ответом на воздействие ксенобиотиков, в нейтрализации которых глутатион играет роль одного из ключевых окислительно-восстановительных элементов, как это было показано на примере **1** и **2** в исследованиях И. Г. Робертсона и др. [14; 15; 32; 33].

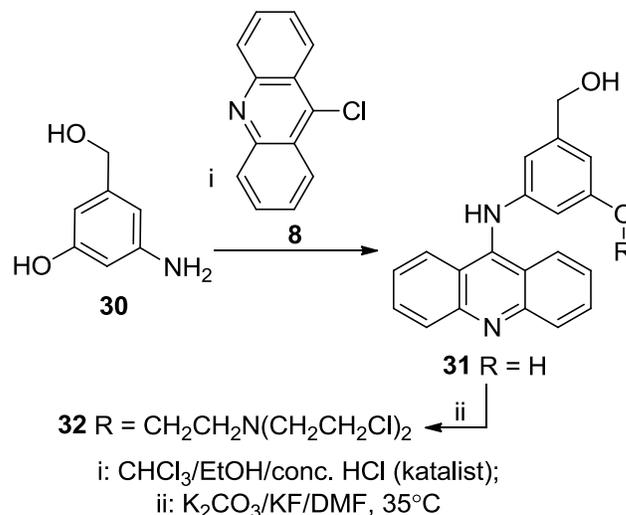


Scheme 9. The structures of the substituted 2-methoxyacridones with $\text{IC}_{50} = 5 \mu\text{mol/ml}$

Схема 9. Структуры замещенных 2-метоксиакридинов с $\text{IC}_{50} = 5 \mu\text{моль/мл}$

Для ряда близких по механизму действия 2-метоксиакридинов (**29**, схема 9) QSAR исследования выявили три существенных дескриптора, влияющих на противораковую активность и возникновение мультилекарственной резистентности. Найдено, что максимальная активность замещенных антинеопластов **29** коррелировала с подвижностью заместителя, при оптимальной длине $(\text{CH}_2)_n$ -линкера в четыре метиленовых единицы и присутствием терминального гетероатома, а наличие объемного заместителя и атомов серы в структуре, наоборот, уменьшали активность изученных агентов [34].

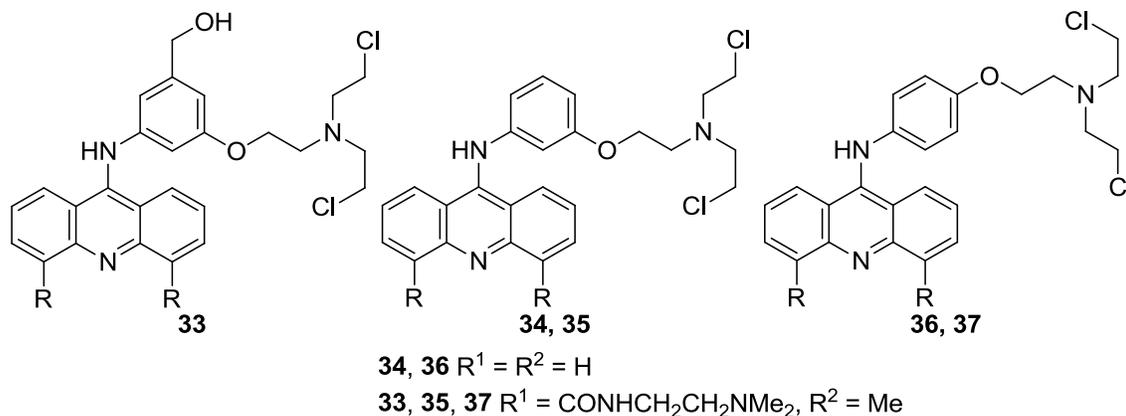
С целью уменьшить легко возникающую резистентность к противораковым препаратам на основе азотистых ипритов были синтезированы их гибриды с анилиноакридинами. Присоединением *N*-ипритового фрагмента к атомам C^{3'} или C^{4'} анилинового кольца 9-анилиноакридинового ядра был синтезирован ряд производных, как например **32** (схема 10), показавших высокую цитотоксичность по отношению к культуре лимфобластических клеток лейкемии (*CCRF-CEM*) со значениями IC_{50} от 0.002 до 0.7 μM [35; 36].



Scheme 10. The structures of antitumor *N*-mustard derivatives of ANMA

Схема 10. Структуры противоопухолевых *N*-ипритовых производных АНМА

Соединение **32** также не проявляло перекрестной лекарственной резистентности против винбластинрезистентных (*CCRF-CEM/VBL*) и таксолрезистентных (*CCRF-CEM/Taxol*) раковых клеток.



Scheme 11. Structures of anticancer derivatives of 9-anilinoacridines with various positions of *N*-mustard substituent
Схема 11. Структуры противоопухолевых производных 9-анилиноакридинов с различным положением *N*-ипритового заместителя

Кроме того, использование **32** *in vivo* в лечении мышинных моделей ксенотрансплантата человеческой карциномы *MX-1* при максимальной дозе 1–3 мг/кг посредством внутривенных инъекций привело к полной ремиссии опухоли у двух из трех мышей. Исследование действия соединения **32** против модельных ксенотрансплантатов человеческой острой лимфобластной лейкемии *CCRF-CEM*, карциномы кишечника *HCT-116* и аденокарциномы яичника *SK-OV-3* показало подавление 81–96% опухоли [36].

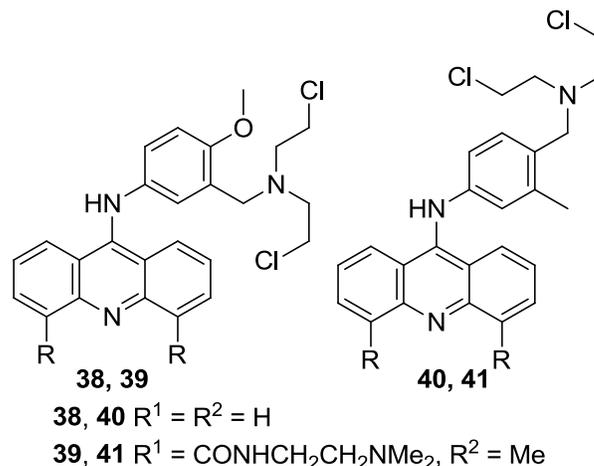
Были также синтезированы и исследовалась противораковая активность ряда разнообразных *N*-ипритовых производных 9-анилиноакридинов, отличающихся отсутствием гидроксиметильной группы в бензольном кольце и природой линкера, соединяющего *N*-ипритовый заместитель и анилиноакридиновый фрагмент, например соединения **33–37** (схема 11) [35; 36].

Однако, противораковая активность соединений, не имеющих в молекуле гидроксиметильной группы, была ниже, чем соединения **32**, что продемонстрировало важность присутствия гидроксиметильной группы для достижения высокой противоопухолевой активности. Кроме того, из данных исследования следовало, что для проявления двойного действия, а именно перекрестного ДНК алкилирования и ингибирования топоизомеразы II, необходимо присоединение *N*-ипритового заместителя коротким $-CH_2CH_2-$ линкером [36].

Такая структура была реализована в синтезе ряда замещенных акридин-9-ил-(3-(2-(бис(2-хлороэтил)амино)метил)-фенил)аминов (**38–41**) (схема 12) [36].

Детальное изучение взаимоотношений структура – свойства в ряду этих соединений

показало [36], что наличие в **38** и **39** *OMe*-группы у C^4 , в противоположность *Me*-группы у C^4 в **40** и **41**, приводило к повышению активности, а присутствие в молекуле диметиламиноэтилкарбоксамидной и метильной групп у C^4 и C^5 акридинового хромофора, **38** vs **39** и **40** vs **41**, почти всегда благоприятно увеличивало цитотоксичность.



Scheme 12. Structures of antitumor acridin-9-yl-(3-(2-(bis(2-chloroethyl)amino)methyl)-phenyl)amines
Схема 12. Структуры противоопухолевых акридин-9-ил-(3-(2-(бис(2-хлороэтил)амино)метил)-фенил)аминов

Соединения, несущие алкилирующий фрагмент у C^4 , обладали в 8 раз более высокой цитотоксичностью, чем таковые с заместителем у C^3 , что, однако, проявлялось только в отсутствии заместителей у C^4 и C^5 акридинового хромофора. Сравнение результатов подавления роста лекарственно-резистентных раковых клеток, таких как *HL-60/MX2*, которые являются топоизомераза II-дефицитной сублинией клеток *HL-60*, клеток *P388/CPT45*, которые являются топоизомераза I-дефицитной сублинией клеток *P388*, клеток

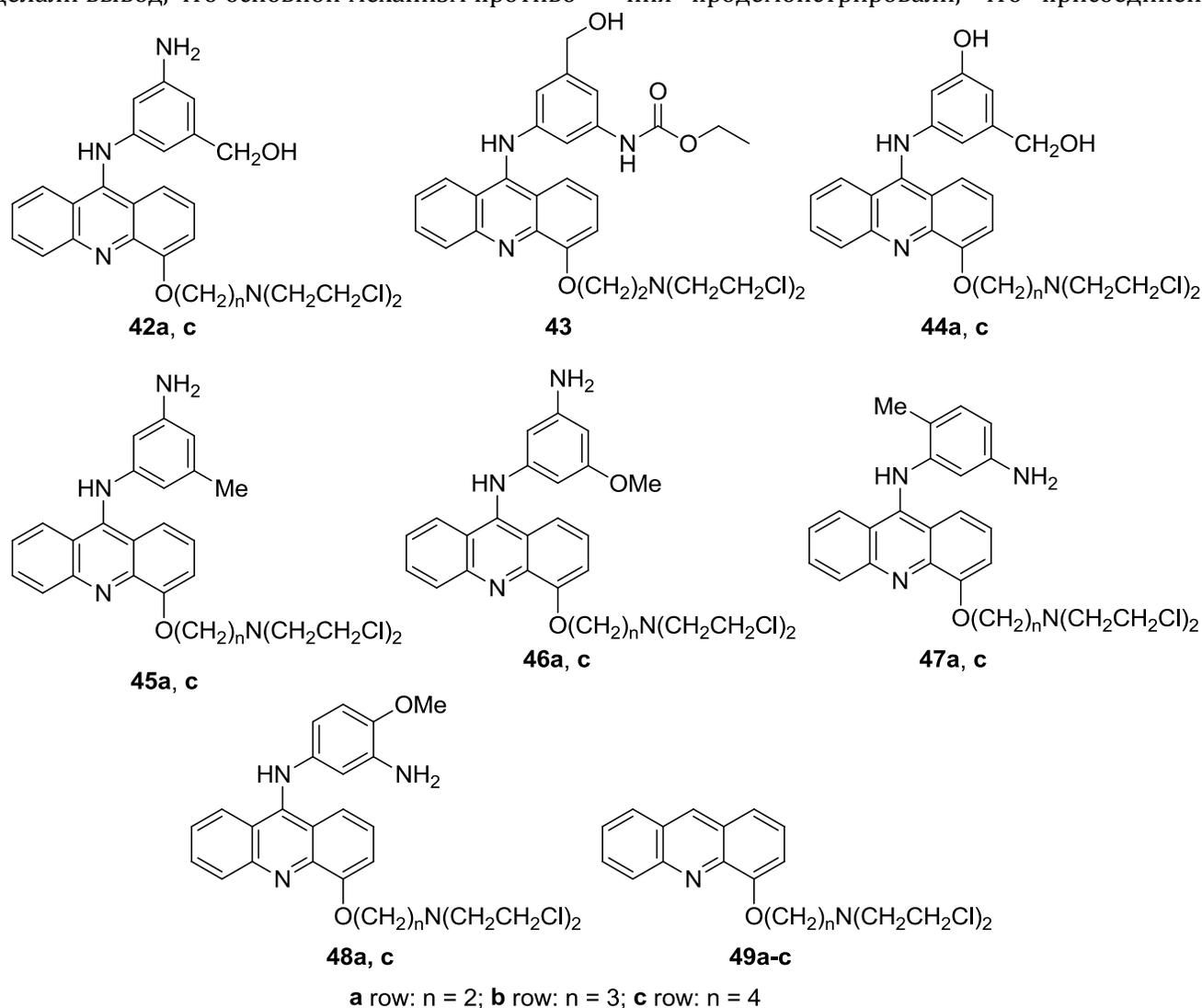
U937/CR, которые являются кампотекин-резистентной сублинией *U937* с измененной активностью топоизомеразы I, по сравнению с клетками нерезистентных сублиний показало, что эти соединения проявляют одинаковый уровень активности, независимо от вида сублинии клеток [36]. Данный факт показывает, что топоизомеразы I или II не являются первичными внутриклеточными мишенями исследованных анилиноакридинов.

Сравнение индукции релаксации ДНК этопозидом, соединениями **4** и **32** показало, также как и этопозид [37], что новые агенты подавляют повторное лигирование ДНК и, тем самым, сохраняют разрывы в ДНК. Авторы также сделали вывод, что основной механизм противо-

ракового действия этих соединений, вероятнее всего, заключается в алкилировании ДНК, а не в ингибировании топоизомераз I или II [36].

Для поиска соединений с увеличенной топоизомеразной активностью при сохранении алкилирующих свойств был синтезирован ряд анилиноакридиновых производных (**42–49**), несущих алкилирующий *N*-ипритовый остаток на акридиновом ядре (схема 13) [38].

Все полученные соединения были исследованы на активность против клеток человеческой лимфобластной лейкемии (*CCRF-CEM*) и ее резистентных сублиний (*CCRF-CEM/VBL* и *CCRF-CEM/Taxol*) и клеток твердых опухолей (*A549*, *HCT-116*, и *MX-1*) *in vitro*. Эти исследования продемонстрировали, что присоединение



Scheme 13. Structure of anticancer derivatives of 9-anilinoacridines with *N*-mustard fragment on acridine chromophore
Схема 13. Структуры противоопухолевых производных 9-анилиноакридинов с *N*-ипритовым фрагментом на акридиновом хромофоре

Table 2

Therapeutic effect of compounds 45a, 45c, 46a, 46c, and 47c in the suppression of human carcinoma xenograft MX-1^a in the mouse model [38]

Таблица 2

Терапевтический эффект соединений 45a, 45c, 46a, 46c, и 47c в подавлении ксенотрансплантата человеческой карциномы MX-1^a мышинных моделей [38]

Compound	Dose (mg/kg) ^b	Schedule ^c (iv injection)	Antitumor effect T/C (%)	Maximum body weight loss (%)
45a	4.0	Q2D×5	79 (D19)	15 (D17)
45c	1.5	Q3D×2	6 (D14)	8 (D14)
46a	10.0	Q2D×3 (at D7, 9, 11)	96 (D15)	15 (D13)
46c	2.0	Q2D×3 (at D8, 10, 12)	77 (D14)	8 (D14)
47c	2.0	Q3D×2	20 (D14)	21 (D12)

^a MX-1 tissue (50 µg) was implanted subcutaneously in mice on day 0. Every other day iv treatments were given as indicated.

^b Vehicle was 20 µL of DMSO + 180 µL of saline.

^c Mice were treated every 2 days (Q2D) or every 3 days (Q3D).

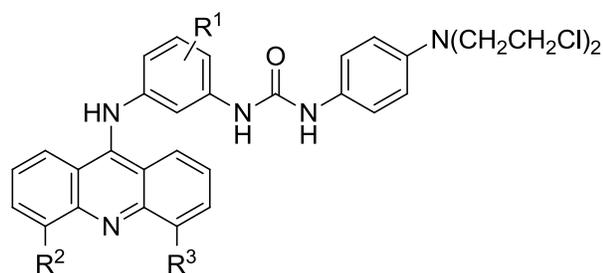
фрагментов азотистых ипритов к ДНК-аффинным переносчикам усиливает их противораковое токсическое действие. Было обнаружено, что акридины с *N*-ипритовым заместителем были приблизительно в 3–10 раз более активны, чем другие замещенные анилиноакридины. В данной работе [38] также исследован ряд структурных факторов: влияние на цитотоксичность длины углеводородной цепочки между *N*-ипритовым фрагментом и акридиновым ядром, тип алкилирующего фрагмента – анилиновый или алифатический *N*-ипритовый заместитель, место его присоединения к анилиновой или акридиновой частям молекулы (табл. 2).

Многие из этой группы исследованных соединений показали более высокую противопролиферативную активность, чем таксол, вследствие много меньшей перекрестной резистентности. Наивысшую противопухолевую активность против ксенотрансплантата карциномы молочной железы человека *MX-1* у голых мышей продемонстрировали соединения **46a, c**.

Изучение биохимического механизма действия обсуждаемых соединений показало, что 9-анилиноакридины, несущие *N*-ипритный заместитель на акридиновом хромофоре, были более активны как перекрестные ДНК-алкилаторы, чем как ингибиторы топоизомеразы II [38]. Сравнение противораковой активности этих соединений с 9-анилиноакридинами, несущими *N*-ипритный заместитель на анилиновом цикле, как например **32**, показывает более высокую активность и более широкий спектр действия последних.

Таким образом, комбинирование 9-анилиноакридинов с ДНК алкилирующими функциональными группами позволило продвинуть прогресс в дизайне эффективных противораковых препаратов [39].

В целях улучшения химической стойкости и, соответственно, терапевтической эффективности *N*-ипритовых 9-анилиноакридинов было предложено синтезировать и изучить противопухолевую активность ряда замещенных 9-анилиноакридинов, в которых *N*-ипритный заместитель был бы присоединен посредством мочевинового линкера. Для этого был разработан метод синтеза соответствующих производных взаимодействием 4-бис(2-хлорэтил)аминофенил-изоцианата с различными 9-анилиноакридинами или с 9-аминоакридином с образованием соединений **42** и **43**, соответственно (схема 14) [40]. Исследование цитотоксичности полученных соединений *in vitro* на нескольких группах раковых клеток показало их высокую противопухолевую эффективность. Анализ взаимоотношений структура – активность выявил большую активность соединений с метоксигруппой в анилиновом кольце по сравнению с толуидиновыми производными, а анизидиновые производные ряда C⁴-OMe были эффективнее C⁵-OMe или C⁶-OMe замещенных производных. Было также обнаружено, что цитотоксичность соединений ряда **42c** была выше остальных. При этом IC₅₀ соединения **42** (R¹ = 4'-OMe, R² = R³ = H) по отношению к опухолевым клеткам *CCRF-CEM* составила 7.7 нМ. Сравнение значений IC₅₀ также показало необходимость присутствия анилинового фрагмента в молекулах соединений,

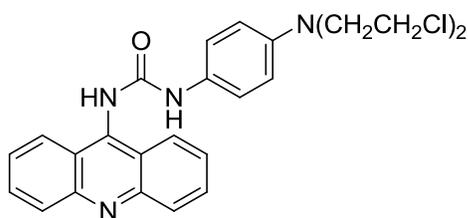


42

$R^1 = 5\text{'-CH}_2\text{OH, 4'-Me, 5'-Me, 6'-Me, 4'-OMe, 5'-OMe, 6'-OMe}$

a: $R^2 = R^3 = \text{H}$; **b:** $R^2 = \text{H, } R^3 = \text{Me}$;

c: $R^2 = \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2, R^3 = \text{Me}$



43

Scheme 14. Structure of antitumor *N*-mustard 9-anilinoacridines with urea linker

Схема 14. Структуры противоопухолевых *N*-ипритовых 9-анилиноакридинов с мочевиным линкером

составленных из акридинового и *N*-ипритовых фрагментов, т.к. соответствующее соединение **43** было менее цитотоксично. Обнаруженные изменения в подавлении роста раковых клеток авторы исследования объяснили соответствующим увеличением липофильности и сродства к связыванию ДНК при совместном присутствии акридинового и анилинового фрагментов в молекуле [40].

Использование терапевтических доз соединений **42** при лечении таких раковых опухолей как карцинома молочной железы человека *MX-1* и человеческой глиомы *U87MG* на моделях ксенотрансплантатов голых мышей, привело к полной ремиссии опухоли в дозах 30 и 100 мг/кг (внутривенные инъекции, Q2D × 5, N = 3) при относительно низкой общей токсичности и большей химической устойчивости [40].

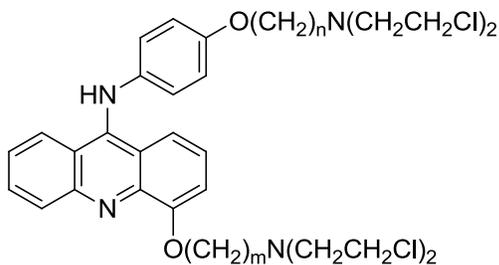
Детальное изучение цитотоксичности алкилирующего антинеопластического препарата из ряда соединений **42**, а именно 1-(4-(*bis*(2-хлороэтил)амино)фенил)-3-(2-метил-5-(4-метил-акридин-9-иламино)фенил)мочевины (**42b**) в тетразоловом исследовании (MTT assay) показало, что это соединение дозозависимо увеличивает чувствительность к радиооблучению клеток

человеческой глиомы, резистентных к радиотерапии [41], и подавляет развитие исследованных линий глиомы (*U251MG, U87MG, GBM-3* и *DBTRG-05MG*) с существенно меньшими значениями IC_{50} по сравнению с культурами первичных нейронов и нормальных фибробластов. Было обнаружено, что **42b** индуцирует апоптоз клеток и усиливает аутофагию путем ингибирования фермента Akt/MPM и активации фермента Erk1/2 [42]. Этот же эффект был обнаружен при действии **42b** на клетки гепатоцеллюлярной карциномы [43].

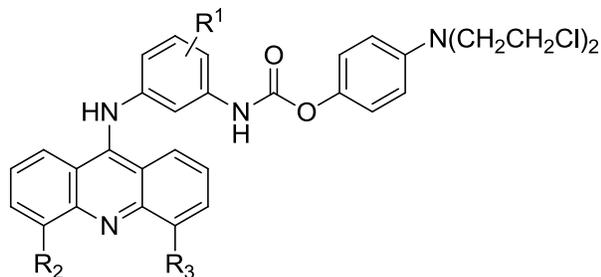
Соединение **42b** оказывало различное влияние на клеточный цикл нормальных фибробластных клеток десны и клеток *SAS* и *OECM1* рака ротовой полости [44]. Заметного влияния **42b** в концентрации до 10 μM на развитие клеточного цикла нормальных десневых фибробластов не было обнаружено. Количество клеток *SAS* и *OECM1* в G0/G1 фазе пропорционально снижалось в зависимости от концентрации **42b**, а число клеток в S и G2/M фазах закономерно увеличивалось, что свидетельствовало о торможении клеточного цикла в G2/M фазе и аресте в S-фазе клеточного цикла при концентрациях выше 2.5 μM . 9-Анилиноакридин-*N*-ипритовый конъюгат **42b**, также как и в случае клеток глиомы, инициировал аутофагию, что подтверждалось заметным усилением превращения фермента LC3-I в LC3-II и образованием кислых везикулярных органелл с активацией ATM/Chk2 и ATR/Chk1 метаболических путей [44].

Для более глубокого исследования вклада 9-анилиноакридинового хромофора и *N*-ипритового фармакофора в биологическую активность противоракового средства был синтезирован ряд производных **44**, несущих *N*-ипритовый алкилятор одновременно на анилиновой и акридиновой субструктурах (схема 15) [45]. В структуре этих соединений также варьировалась длина метиленовой цепочки между *N*-ипритовой и ароматической частями молекулы. Было обнаружено, что введение в акридиновый остаток молекулы цепочки $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4-$ увеличивало *in vitro* цитотоксичность соответствующей группы производных.

Соединения **44**, хотя и проявили достаточно высокую активность *in vivo*, были плохо растворимы в инъекционных растворах и слишком токсичны [45]. Предположительно, высокая токсичность соединений, несущих



44 $n = 2, 4; m = 2, 4$



45 $R^1 = 5\text{-CH}_2\text{OH}, 4\text{-Me}, 5\text{-Me}, 6\text{-Me},$
 $4\text{-OMe}, 5\text{-OMe}, 6\text{-OMe}$
a: $R^2 = R^3 = \text{H};$ **b:** $R^2 = \text{H}, R^3 = \text{Me};$
c: $R^2 = \text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2, R^3 = \text{Me}$

Scheme 15. Structure of antitumor *N*-mustard 9-anilinoacridines bearing *N*-mustard alkylator on aniline and acridine substructures simultaneously

Схема 15. Структуры противоопухолевых *N*-ипритовых 9-анилиноакридинов, несущих *N*-ипритовый алкилатор одновременно на анилиновой и акридиновой субструктурах

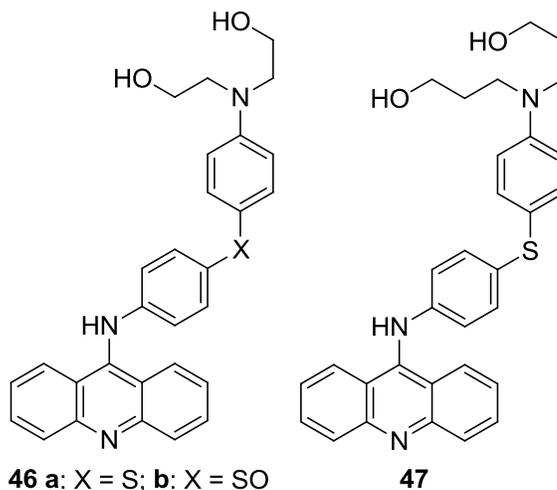
N-ипритовый алкилатор одновременно на анилиновой и акридиновой субструктурах, указывает на то, что увеличение числа активных алкилирующих групп в молекулах противораковых препаратов уменьшает их селективность, и субстратами алкилирования могут стать не только ДНК, но и другие внутриклеточные структуры, например, ферменты.

В последующих исследованиях, с целью поиска агентов с улучшенными избирательностью и химической стабильностью, авторы сосредоточили свое внимание на дизайне и синтезе производных **45**, в которых *N*-ипритовый алкилатор соединялся с 9-анилиноакридиновым фармакофором посредством карбаматного или карбонатного спейсера и фенильного кольца [46].

Внимательный анализ зависимости структура – свойства показал, что соединения **45**, несущие фенил-*N*-ипритовую алкилирующую группу, относительно менее реакционноспособны и, веро-

ятно, более селективны по сравнению с алкил-*N*-ипритовыми производными [38; 40; 45; 46].

Некоторые близкие аналоги Амсакринина **1**, такие как ряд серосодержащих 9-анилиноакридинов, несущих диолсодержащий заместитель (соединения **46**, схема 16), были наиболее цитотоксичны против раковых клеток V-79 *in vitro* и клеток лейкемии P388 *in vivo* [47]. При этом сульфоксид **46b** проявил более высокую активность по сравнению с соединением **46a**, как предположили авторы, благодаря вероятному биовосстановительному потенциалу.



46 a: $X = \text{S};$ b: $X = \text{SO}$

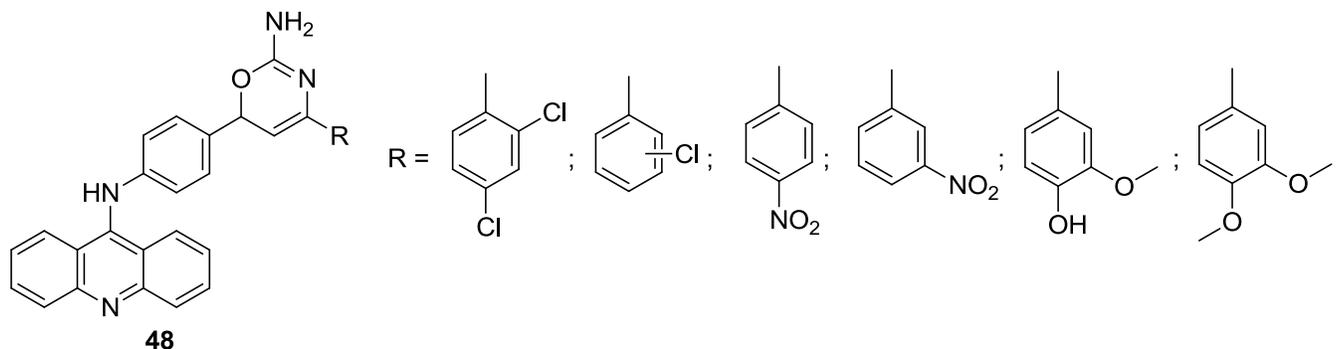
47

Scheme 16. The structures of anticancer sulfur containing 9-anilinoacridines

Схема 16. Структуры противоопухолевых серосодержащих 9-анилиноакридинов

Тщательное изучение механизма действия соединений **46** и **47** *in vitro* показал, что эти соединения ингибируют топоизомеразу II α на стадии декатенации. Воздействие этих препаратов ведет к фрагментации ДНК и последующей активации каспазы-3 и каспазы-2, что вызывает каспазозависимый апоптоз [48]. Этот механизм подтверждается фактом ослабления противоракового действия в присутствии ингибиторов каспаз.

Обнаруженное в работе [48] явление умеренного увеличения цитотоксичности соединений **46** и **47** в присутствии ингибиторов поли(АДФ-рибоза)полимеразы-1 предполагает участие этого фермента в детоксикации производных 9-анилиноакридинов и, вероятно, что фермент выполняет защитную функцию в процессе индуцированной гибели клеток, вызываемой этими агентами.



Scheme 17. The structures of cytotoxic 4-aryl-6-oxazin-containing 9-anilinoacridines
 Схема 17. Структуры цитотоксических 4-арил-6-оксазин-содержащих 9-анилиноакридинов

Недавно, альдольной конденсацией 1-(4-(акридин-9-иламино)фенил)этанона с рядом замещенных бензальдегидов с образованием соответствующих халконов и последующей циклизацией последних с мочевиной был получен ряд 9-анилиноакридинов **48**, несущих 4-арил-6-оксазиновый заместитель на анилиновом фрагменте (схема 17) [49]. Изучение их антиоксидантной активности *in vitro* как нейтрализаторов супероксид анион-радикала показало наличие активности с величинами IC_{50} 12.0–36.0 мг/мл (H_2O_2 метод), и 22.3–68.1 мг/мл (щелочной ДМСО метод), сравнимое с активностью аскорбата (18.6 и 24.8 мг/мл соответственно).

Противоопухолевая активность синтезированных соединений **48** исследовалась *in vitro* на клетках дельта-клетки асцитовой лимфомы (ДАЛ (DLA)) [49]. Цитотоксичность 9-анилиноакридинооксазинов **48**, выраженная в значениях STC_{50} , была в интервале 140–725 μ г/мл (0.352–0.512 μ М). Анализ влияния структурных факторов на противоопухолевую активность позволил выявить положительное влияние метильного и дизамещенного ароматического заместителя у С⁴ оксазинового кольца по сравнению с моно-

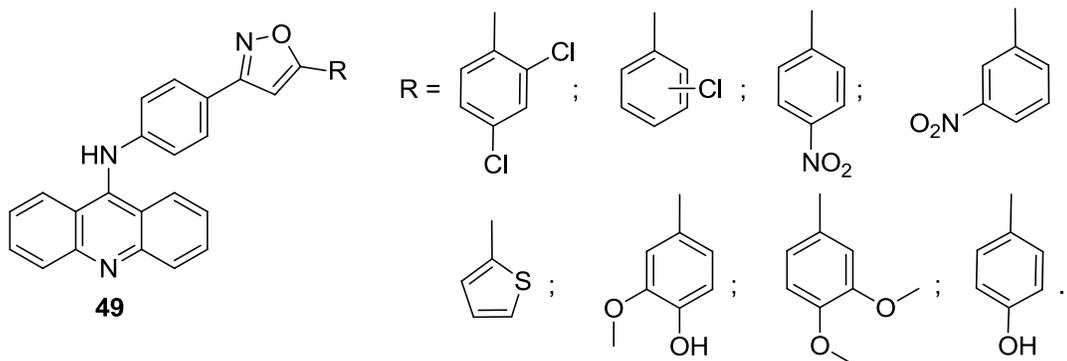
замещенным ароматическим кольцом [49].

Другая группа противораковых агентов, изоксазолзамещенных 9-анилиноакридинов (**49**, схема 18), синтезированных и изученных теми же авторами, показала антиоксидантную активность в интервале 12.7–50.2 μ г/мл (ДФПГ метод (DPPH assay)) и 19.2–68.3 мг/мл (тест на восстановительную способность) [50].

Соединения **49** исследованы на противораковую активность *in vitro* на клетках ДАЛ и показали STC_{50} в интервале 311.8–947.9 μ г/мл, что ниже, чем в серии 9-анилиноакридинооксазинов **48** [49; 50].

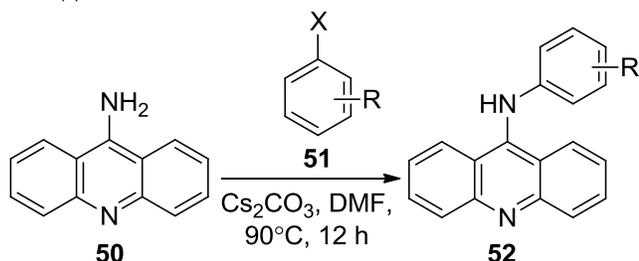
Некоторые достижения в изучении противораковой активности многочисленных производных акридина и их ингибирование целевых ферментов, таких как теломеразы, топоизомеразы I и II, тубулина, ABCG2/P-GP, протеинкиназы были недавно кратко рассмотрены [51].

В последнее время работы по дизайну и синтезу новых производных 9-анилиноакридинов получили новое развитие. Были предложены новые методы получения производных 9-анилиноакридинов **52** S_NAr реакцией 9-аминоакридина (**50**) с различными арил- и гетеро-



Scheme 18. The structures of cytotoxic 4-(5-arylisoxazole)-containing 9-anilinoacridines
 Схема 18. Структуры цитотоксических 4-(5-арилизоксазол)-содержащих 9-анилиноакридинов

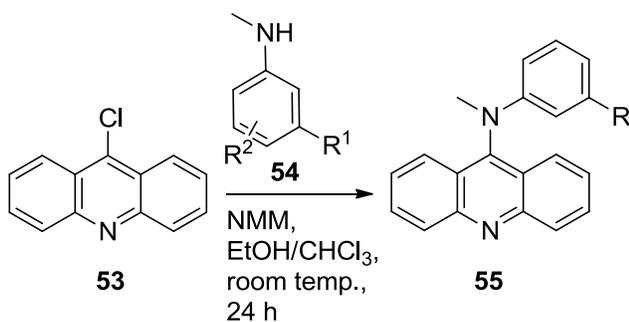
арилгалогенидами (**51**) и A_E реакцией с галогензамещенными хинонами и бензохинонами (схема 19) [52]. Авторы работы отмечали по данным экспериментов, что нуклеофильность 9- NH_2 -группы в **50** вполне достаточна для успешного протекания S_NAr реакции с хорошим выходом.



Scheme 19. Synthesis of *N*-mustard 9-anilinoacridines **52** by S_NAr reaction

Схема 19. Синтез производных 9-анилиноакридина **52** S_NAr реакцией

Реакция алкилирования многочисленных *N*-метилзамещенных анилинов **54** с 9-хлоракридином **53** была использована для получения ряда новых *N*-метилированных аналогов АГМА **55** (схема 20) [53].



a: 3-NHMe-5- CH_2OH ; b: 3,5-di- CH_2OH ;
c: 3-NHMe-5-H; d: 3,5-di-OMe; e: 3- CH_2OH -4-Me

Scheme 20. Synthesis of *N*-mustard 9-anilinoacridines **55** by S_NAr reaction

Схема 20. Синтез производных 9-анилиноакридина **55** S_NAr реакцией

Синтезированные соединения **55** были проверены на антипролиферативную активность против неонкогенной линии эпителиальных клеток груди и семи линий раковых клеток [53]. Эксперименты показали, что некоторые соединения ингибировали рост клеток лучше, чем АГМА, избирательно воздействовали на различные линии опухолевых клеток и, в то же время, проявили слабую цитотоксичность по отношению к неонкогенным клеткам *MFA10A*. Среди этой группы агентов выделялось соединение **55d**, которое ингибировало линию клеток *H1299* с $IC_{50} = 0.7$ мМ, что почти на порядок выше, чем

АГМА ($IC_{50} = 5.3$ мМ) и других исследованных в работе соединений. Соединение **55d** обладало наилучшей активностью против клеток рака яичников *OVCAR8*, против которых АГМА не проявлял никакой активности. Дополнительно обнаружено, что соединение **55d** не ингибировало рост неопухолевых клеток *MFA10A* в исследованном диапазоне концентраций [53].

Авторы [53] отмечают эти результаты как многообещающие в связи с высокой резистентностью клеток рака легких *H1299* по отношению к химиотерапевтическому лечению и высокой смертностью от рака яичников у женщин.

Заключение

В данном обзоре рассмотрены дизайн структуры и противоопухолевые свойства производных 9-анилиноакридина, исследованных в последнее десятилетие.

С целью поиска соединений с максимальными цитотоксичностью против опухолевых клеток и высокой избирательностью были обсуждены современные систематические пути дизайна новых структур, а именно синтез гибридных соединений на основе 9-анилиноакридина и традиционный путь детальной, часто не систематической, модификации молекулы 9-анилиноакридина с помощью разнообразных заместителей или линкеров, причем первый путь часто дополняется или развивается вторым.

Примерами гибридных молекул являются АГМА-нетропсин- и АГМА-бисбензимидазоловый краситель, также как и *N*-иприт-9-анилиноакридина, в которых 9-анилиноакридиновый фрагмент выполняет функцию интеркалятора, а нетропсин и бисбензимидазоловый заместитель связываются с малой бороздкой ДНК, совместно участвуя в ингибировании топоизомеразы. Гибридные 9-анилиноакридины, содержащие *N*-ипритовый фрагмент, кроме интеркалирования и ингибирования топоизомеразы, еще необратимо алкилируют азотистые основания ДНК. При этом, как показано в ряде исследований, в том числе гибридных молекул [54], легко возникающая резистентность к противораковым препаратам может быть подавлена в результате двойной биологической активности [55].

Были исследованы и обнаружены структурные особенности гибридных 9-анилиноакридинов, такие как природа или длина соединяющей два фрагмента цепочки, необходимые для

проявления двойного действия. Исследовались алифатические цепочки и цепочки, содержащие гетероатомы и функциональные группы, как например атомы азота, кислорода или серы, мочевиновые, карбаматные или карбонатные линкеры, фенильные или гетероциклические спейсеры. Были также синтезированы и исследована антипролиферативная активность соединений, несущих *N*-ипритовый фрагменты на анилиновом или акридиновом ядрах или на обоих этих структурных частях.

Однако, как было обнаружено для некоторых структур, одна из биологически активных функциональностей может не в полной мере участвовать в проявлении противоопухолевой активности.

Другой путь дизайна новых противораковых 9-анилиноакридинов включал в себя точную подстройку молекулы активного лидера добавлением небольших заместителей, таких как метильная или метокси-группы, или ароматических гетероциклических фрагментов, таких как оксазиновые или изоксазолные заместители, в различные положения анилинового кольца. Одновременно были созданы и исследованы соединения, в которых в акридиновый хромофор вводились метильные или диметиламиноэтилкарбамоильные группы. В последнее время изучены *N*-метилированные аналоги АГМА, который все еще является лидирующим соединением среди 9-анилиноакридинов.

Таким образом, полученные результаты, также как и рассмотренные ранее [56], свидетельствуют о все еще высоком потенциале производных 9-анилиноакридинов и возможности их многообразной структурной модификации в поиске высокоактивных противораковых препаратов.

Библиографические ссылки

- [1] World Health Organisation. Cancer // WHO Fact sheet N 297. – 2013. – Режим доступа: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/#>
- [2] Su, T. L. Development of DNA topoisomerase II-mediated anticancer agents, 3-(9-acridinylamino)-5-hydroxymethylanilines (AHMAs) and related compounds // *Curr. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 9, N 18. – P. 1677–1688.
- [3] Dopierala, A. Acridines as antitumor drugs / A. Dopierala, P. Wrosz, J. Mazerski // *Postepy Hig. Med. Dosw.* – 2011. – Vol. 65. – P. 263–269.
- [4] Denny, W. A. Acridine derivatives as chemo-therapeutic agents // *Curr. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 9, N 18. – P. 1655–1665.
- [5] Martinez, R. The search of DNA-intercalators as antitumoral drugs: what it worked and what did not work / R. Martinez, L. Chacon-Garcia // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12, N 2. – P. 127–151.
- [6] Guichard, S. M. Topoisomerase enzymes as drug targets / S. M. Guichard, M. K. Danks // *Curr. Opin. Oncol.* – 1999. – Vol. 11, N 6. – P. 482–489.
- [7] Kaufmann, W. K. Inhibition of replicon initiation in human cells following stabilization of topoisomerase-DNA cleavable complexes / W. K. Kaufmann, J. C. Boyer, L. L. Estabrooks, S. J. Wilson // *Mol. Cell Biol.* – 1991. – Vol. 11, N 7. – P. 3711–3718.
- [8] Denny, W. A. Emerging DNA topoisomerase inhibitors as anticancer drugs // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* – 2004. – Vol. 9, N 1. – P. 105–133.
- [9] Gao, H. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) for 9-anilinoacridines: a comparative analysis / H. Gao, W. A. Denny, R. Garg, C. Hansch // *Chem. Biol. Interact.* – 1998. – Vol. 116, N 3. – P. 157–180.
- [10] Loza-Mejia, M. A. Molecular modeling of tricyclic compounds with anilino substituents and their intercalation complexes with DNA sequences / M. A. Loza-Mejia, R. Castillo, A. Lira-Rocha // *J. Mol. Graph. Model.* – 2009. – Vol. 27, N 8. – P. 900–907.
- [11] Hardy, J. R. CI-921: a clinical, pharmacokinetic and metabolic study of a potential new cytotoxic agent : Doctoral dissertation / Janet Rea Hardy. – University of Auckland, 1989. – 592 p. Way of Access: <https://researchspace-auckland.ac.nz/bitstream/handle/2292/5507/02whole.pdf?sequence=2>
- [12] Fyfe, D. A study of amsalog (CI-921) administered orally on a 5-day schedule, with bioavailability and pharmacokinetically guided dose escalation / D. Fyfe, F. Raynaud, R. E. Langley, F. Raynaud, R. E. Langley, D. R. Newell, G. Halbert, C. Gardner, K. Clayton, P. J. Woll, I. Judson, J. Carmichael // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 49, N 1. – P. 1–6.
- [13] Harvey, V. J. Phase II study of the amsacrine analogue CI-921 (NSC 343499) in non-small cell lung cancer / V. J. Harvey, J. R. Hardy, S. Smith, W. Grove, B. C. Baguley // *Eur. J. Cancer.* – 1991. – Vol. 27, N 12. – P. 1617–1620.
- [14] Robertson, I. G. Involvement of glutathione in the metabolism of the anilinoacridine antitumour agents CI-921 and amsacrine / I. G. Robertson, P. Kestell, R. A. Dormer, J. W. Paxton // *Drug Metabol. Drug Interact.* – 1988. – Vol. 6, N 3–4. – P. 371–381.
- [15] Robertson, I. G. Differences in the metabolism of the antitumour agents amsacrine and its derivative CI-921 in rat and mouse. / I. G. Robertson, B. D. Palmer, J. W. Paxton, G. J. Shaw // *Xenobiotica.* – 1992. – Vol. 22, N 6. – P. 657–669.
- [16] Kestell, P. Disposition of amsacrine and its analogue 9-([2-methoxy-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]amino)-*N*,5-dimethyl-4-acridinecarboxamide (CI-921) in plasma, liver, and Lewis lung tumors in mice. / P. Kestell, J. W. Paxton, P. C. Evans, D. Young, J. L. Jurlina, I. G. Robertson, B. C. Baguley // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50, N 3. – P. 503–508.
- [17] Jangir, D. K. Role of minor groove width and hydration pattern on amsacrine interaction with DNA / D. K. Jangir, S. Kundu, R. Mehrotra // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 7. – e69933. Way of Access: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0069933>
- [18] Kaldor, J. M. Quantifying the carcinogenicity of antineoplastic drugs / J. M. Kaldor, N. E. Day, K. Hemminki // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 24, N 4. – P. 703–711.

- [19] Su, T. L. 9-substituted acridine derivatives with long half-life and potent antitumor activity: synthesis and structure-activity relationships / T. L. Su, T. C. Chou, J. Y. Kim, J. T. Huang, G. Ciszewska, W. Y. Ren, G. M. Otter, F. M. Sirotnak, K. A. Watanabe // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38, N 17. – P. 3226–3235.
- [20] Scarborough, A. DNA Interaction and Topoisomerase II Inhibition by the Antitumor Agent 3'-(9-Acridinylamino)-5'-hydroxymethylaniline and Derivatives / A. Scarborough, T.-L. Su, F. F. Leteure, Y. Pommier, T.-C. Chou // *Bioorg. Chem.* – 1996. – Vol. 24, N 3. – P. 229–241.
- [21] Su, T. L. Synthesis and structure-activity relationships of potential anticancer agents: alkylcarbamates of 3-(9-acridinylamino)-5-hydroxymethylaniline / T. L. Su, C. H. Chen, L. F. Huang, C. H. Chen, M. K. Basu, X. G. Zhang, T. C. Chou // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42, N 23. – P. 4741–4748.
- [22] Siniakov, A. N. Selective stabilization of AT-rich DNA duplexes by oligodeoxyribonucleotide conjugates with distamycin analogues / A. N. Siniakov, V. A. Riabinin, S. V. Seregin, S. G. Lokhov, I. V. Kutiavin, H. B. Gamper, R. B. Mayer // *Bioorg. Khim.* – 1997. – Vol. 23, N 7. – C. 544–552.
- [23] Wartell, R. M. Netropsin. A specific probe for A-T regions of duplex deoxyribonucleic acid / R. M. Wartell, J. E. Larson, R. D. Wells // *J. Biol. Chem.* – 1974. – Vol. 249, N 21. – P. 6719–6731.
- [24] Kopka, M. L. The molecular origin of DNA-drug specificity in netropsin and distamycin / M. L. Kopka, C. Yoon, D. Goodsell, P. Pjura, R. E. Dickerson // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – Vol. 82, N 5. – P. 1376–1380.
- [25] Neidle, S. DNA structure and perturbation by drug binding / S. Neidle, L. H. Pearl, J. V. Skelly // *Biochem. J.* – 1987. – Vol. 243, N 1. – P. 1–13.
- [26] Rastogi, K. Antitumor AHMA linked to DNA minor groove binding agents: synthesis and biological evaluation / K. Rastogi, J. Y. Chang, W. Y. Pan, C. H. Chen, T. C. Chou, L. T. Chen, T. L. Su // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, N 20. – P. 4485–4493.
- [27] Chang, J. Y. New analogues of AHMA as potential antitumor agents: synthesis and biological activity / J. Y. Chang, C. F. Lin, W. Y. Pan, V. Bacherikov, T. C. Chou, C. H. Chen, H. Dong, S. Y. Cheng, T. J. Tasi, Y. W. Lin, K. T. Chen, L. T. Chen, T. L. Su // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11, N 23. – C. 4959–4969.
- [28] Bacherikov, V. A. Synthesis and antitumor activity of 5-(9-acridinylamino)anisidine derivatives / V. A. Bacherikov, J. Y. Chang, Y. W. Lin, C. H. Chen, W. Y. Pan, H. Dong, R. Z. Lee, T. C. Chou, T. L. Su // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13, N 23. – P. 6513–6520.
- [29] Godwin, A. K. High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis / A. K. Godwin, A. Meister, P. J. O'Dwyer, C. S. Huang, T. C. Hamilton, M. E. Anderson // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89, N 7. – P. 3070–3074.
- [30] Tanaka, T. Increased glutathione level is not involved in enhanced bleomycin sensitivity in cisplatin-resistant 2780CP cells / T. Tanaka, H. Kurokawa, K. Matsuno, S. Matsumoto, Y. Hayashida // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28, N 5a. – P. 2663–2668.
- [31] Shen, H. Importance of glutathione and associated enzymes in drug response / H. Shen, L. Kauvar, K. D. Tew. // *Oncol. Res.* – 1997. – Vol. 9, N 6–7. – P. 295–302.
- [32] Baguley, B. C. The possible role of electron-transfer complexes in the antitumor action of amsacrine analogues // *Biophys. Chem.* – 1990. – Vol. 35, N 2–3. – P. 203–212.
- [33] Robertson, I. G. The characterization of two biliary glutathione conjugates of amsacrine using liquid secondary ion mass-spectrometry / I. G. Robertson, B. D. Palmer, G. J. Shaw // *Biol. Mass Spectrom.* – 1993. – Vol. 22, N 11. – P. 661–665.
- [34] Moorthy, N. S. H. N. QSAR Modeling of Some 2-methoxy Acridones: Cytotoxic Agents in Multi Drug Resistant Cells / N. S. H. N. Moorthy, P. Trivedi // *Int. J. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 2. – P. 267–276.
- [35] Bacherikov, V. A. Potent antitumor N-mustard derivatives of 9-anilinoacridine, synthesis and antitumor evaluation / V. A. Bacherikov, T. C. Chou, H. J. Dong, C. H. Chen, Y. W. Lin, T. J. Tsai, T. L. Su // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14, N 18. – P. 4719–4722.
- [36] Bacherikov, V. A. Potent antitumor 9-anilinoacridines bearing an alkylating N-mustard residue on the anilino ring: synthesis and biological activity / V. A. Bacherikov, T. C. Chou, H. J. Dong, X. Zhang, C. H. Chen, Y. W. Lin, T. J. Tsai, R. Z. Lee, L. F. Liu, T. L. Su // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13, N 12. – P. 3993–4006.
- [37] Hande, K. R. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor // *Eur. J. Cancer.* – 1998. – Vol. 34, N 10. – P. 1514–1521.
- [38] Su, T. L. Potent antitumor 9-anilinoacridines and acridines bearing an alkylating N-mustard residue on the acridine chromophore: synthesis and biological activity / T. L. Su, Y. W. Lin, T. C. Chou, X. Zhang, V. A. Bacherikov, C. H. Chen, L. F. Liu, T. J. Tsai // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, N 12. – P. 3710–3718.
- [39] Belmont, P. Acridine and acridone derivatives, anticancer properties and synthetic methods: where are we now? / P. Belmont, J. Bosson, T. Godet, M. Tiano // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2007. – Vol. 7, N 2. – P. 139–169.
- [40] Kapuriya, N. Synthesis and biological activity of stable and potent antitumor agents, aniline nitrogen mustards linked to 9-anilinoacridines via a urea linkage / N. Kapuriya, K. Kapuriya, X. Zhang, T. C. Chou, R. Kakadiya, Y. T. Wu, T. H. Tsai, Y. T. Chen, T. C. Lee, A. Shah, Y. Naliapara, T. L. Su // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, N 10. – P. 5413–5423.
- [41] Chu, P. M. Enhancement of radiosensitivity in human glioblastoma cells by the DNA N-mustard alkylating agent BO-1051 through augmented and sustained DNA damage response / P. M. Chu, S. H. Chiou, T. L. Su, Y. J. Lee, L. H. Chen, Y. W. Chen, S. H. Yen, M. T. Chen, M. H. Chen, Y. H. Shih, P. H. Tu, H. I. Ma // *Radiat. Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – 7. Way of Access: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-6-7>
- [42] Chu, P. M. Targeting autophagy enhances BO-1051-induced apoptosis in human malignant glioma cells / P. M. Chu, L. H. Chen, M. T. Chen, H. I. Ma, T. L. Su, P. C. Hsieh, C. S. Chien, B. H. Jiang, Y. C. Chen, Y. H. Lin, Y. H. Shih, P. H. Tu, S. H. Chiou // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 69, N 3. – P. 621–633.
- [43] Chen, L. H. Autophagy inhibition enhances apoptosis triggered by BO-1051, an N-mustard derivative, and involves the ATM signaling pathway / L. H. Chen, C. C. Loong, T. L. Su, Y. J. Lee, P. M. Chu, M. L. Tsai, P. H. Tsai, P. H. Tu, C. W. Chi, H. C. Lee, S. H. Chiou // *Biochem. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 81, N 5. – P. 594–605.
- [44] Lo, W. L. A Combined DNA-Affinic Molecule and N-Mustard Alkylating Agent Has an Anti-Cancer Effect and Induces Autophagy in Oral Cancer Cells / W. L. Lo, P. Y. Chu, T. H. Lee, T. L. Su, Y. Chien, Y. W. Chen, P. I. Huang, L. M. Tseng, P. H. Tu, S. Y. Kao, J. F. Lo // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13, N 3. – P. 3277–3290.

- [45] Chen, C. H. Synthesis and in vitro cytotoxicity of 9-anilino-acridines bearing N-mustard residue on both anilino and acridine rings / C. H. Chen, Y. W. Lin, X. Zhang, T. C. Chou, T. J. Tsai, N. Kapuriya, R. Kakadiya, T. L. Su // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, N 7. – P. 3056–3059.
- [46] Kapuriya, N. Novel DNA-directed alkylating agents: design, synthesis and potent antitumor effect of phenyl N-mustard-9-anilinoacridine conjugates via a carbamate or carbonate linker / N. Kapuriya, K. Kapuriya, H. Dong, X. Zhang, T. C. Chou, Y. T. Chen, T. C. Lee, W. C. Lee, T. H. Tsai, Y. Naliapara, T. L. Su // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, N 3. – P. 1264–1275.
- [47] Chen, K. M. Synthesis and antitumor activity of sulfur-containing 9-anilinoacridines / K. M. Chen, Y. W. Sun, Y. W. Tang, Z. Y. Sun, C. H. Kwon // *Mol. Pharm.* – 2005. – Vol. 2, N 2. – P. 118–128.
- [48] Park, S. K. Caspase-dependent cell death mediates potent cytotoxicity of sulfide derivatives of 9-anilinoacridine / S. K. Park, H. Kang, C. H. Kwon // *Anticancer Drugs.* – 2008. – Vol. 19, N 4. – P. 381–389.
- [49] Kalirajan, R. Docking studies, synthesis, characterization of some novel oxazine substituted 9-anilinoacridine derivatives and evaluation for their antioxidant and anticancer activities as topoisomerase II inhibitors / R. Kalirajan, V. Kulshrestha, S. Sankar, S. Jubie // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 56. – P. 217–224.
- [50] Kalirajan, R. Docking studies, synthesis, characterization and evaluation of their antioxidant and cytotoxic activities of some novel isoxazole-substituted 9-anilinoacridine derivatives / R. Kalirajan, M. H. Rafick, S. Sankar, S. Jubie // *Scientific World Journal.* – 2012. – Vol. 2012, Article ID 165258. – P. 1–6. Way of Access: <http://dx.doi.org/10.1100/2012/165258>
- [51] Xuliang, L. Recent Progress of Acridine Derivatives with Antitumor Activity / L. Xuliang, L. Xudong, G. Chunmei, J. Yuyang // *Progress in Chemistry.* – 2012. – Vol. 24, N 08. – P. 1497–1505.
- [52] Gellerman, G. One-Pot Synthesis of Novel Antiproliferative 9-Aminoacridines / G. Gellerman, S. Waintraub, A. Albeck, V. Gaisin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 2011, N 22. – P. 4176–4182.
- [53] Redko, B. Facile synthesis and antitumor activity of novel N(9) methylated AHMA analogs / B. Redko, A. Albeck, G. Gellerman // *New J. Chem.* – 2012. – Vol. 36, N 11. – P. 2188–2191.
- [54] Kukowska-Kaszuba, M. Synthesis and structure-activity studies of peptide-acridine/acridone conjugates / M. Kukowska-Kaszuba, K. Dzierzbicka // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14, N 29. – P. 3079–3104.
- [55] Wang, J. Synthesis, structure-activity relationship and biological activity of acridine derivatives as potent MDR-reversing agents. / J. Wang, T. Luo, S. Li, Y. Zhong, C. Wang, J. Zhao // *Curr. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 20, N 32. – P. 4070–4079.
- [56] Cholewinski, G., Natural and synthetic acridines/acridones as antitumor agents: their biological activities and methods of synthesis / G. Cholewinski, K. Dzierzbicka, A. M. Kolodziejczyk // *Pharmacol. Rep.* – 2011. – Vol. 63, N 2. – P. 305–336.
- [3] Dopierala, A., Wrosz, P., Mazerski, J. Acridines as antitumor drugs. *Postepy Hig. Medyc. Dosw.* (Online), 2011, vol. 65, P. 263–269.
- [4] Denny, W. A. Acridine derivatives as chemotherapeutic agents. *Curr. Med. Chem.*, 2002, vol. 9, no. 18, P. 1655–1665.
- [5] Martinez, R., Chacon-Garcia, L. The search of DNA-intercalators as antitumoral drugs: what it worked and what did not work. *Curr. Med. Chem.*, 2005, vol. 12, no. 2, P. 127–151.
- [6] Guichard, S. M., Danks, M. K. Topoisomerase enzymes as drug targets. *Curr. Opin. Oncology*, 1999, vol. 11, no. 6, P. 482–489.
- [7] Kaufmann, W. K., Boyer, J. C., Estabrooks, L. L., Wilson, S. J. Inhibition of replicon initiation in human cells following stabilization of topoisomerase-DNA cleavable complexes. *Mol. Cell. Biology*, 1991, vol. 11, no. 7, P. 3711–3718.
- [8] Denny, W. A. Emerging DNA topoisomerase inhibitors as anticancer drugs. *Expert Opin. on Emerg. Drugs.*, 2004, vol. 9, no. 1, P. 105–133.
- [9] Gao, H., Denny, W. A., Garg, R., Hansch, C. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) for 9-anilinoacridines: a comparative analysis. *Chem.-Biol. Inter.*, 1998, vol. 116, no. 3, P. 157–180.
- [10] Loza-Mejia, M. A., Castillo, R., Lira-Rocha, A. Molecular modeling of tricyclic compounds with anilino substituents and their intercalation complexes with DNA sequences. *J. Mol. Graphics & Modelling*, 2009, vol. 27, no. 8, P. 900–907.
- [11] Hardy, J. R. CI-921 : a clinical, pharmacokinetic and metabolic study of a potential new cytotoxic agent. Thesis (MD). – University of Auckland., 1989, 315 p.
- [12] Fyfe, D., Raynaud, F., Langley, R. E., Newell, D. R., Halbert, G., Gardner, C., Clayton, K., Woll, P. J., Judson, I., Carmichael, J. A study of amsalog (CI-921) administered orally on a 5-day schedule, with bioavailability and pharmacokinetically guided dose escalation. *Cancer Chemother. Pharm.*, 2002, vol. 49, no. 1, P. 1–6.
- [13] Harvey, V. J., Hardy, J. R., Smith, S., Grove, W., Baguley, B. C. Phase II study of the amsacrine analogue CI-921 (NSC 343499) in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cancer*, 1991, vol. 27, no. 12, P. 1617–1620.
- [14] Robertson, I. G., Kestell, P., Dormer, R. A., Paxton, J. W. Involvement of glutathione in the metabolism of the anilinoacridine antitumour agents CI-921 and amsacrine. *Drug metabolism and drug interactions*, 1988, vol. 6, no. 3–4, P. 371–381.
- [15] Robertson, I. G., Palmer, B. D., Paxton, J. W., Shaw, G. J. Differences in the metabolism of the antitumour agents amsacrine and its derivative CI-921 in rat and mouse. *Xenobiotica*, 1992, vol. 22, no. 6, P. 657–669.
- [16] Kestell, P., Paxton, J. W., Evans, P. C., Young, D., Jurlina, J. L., Robertson, I. G., Baguley, B. C. Disposition of amsacrine and its analogue 9-([2-methoxy-4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl]-amino)-N,5-dimethyl-4-acridinecarboxamide (CI-921) in plasma, liver, and Lewis lung tumors in mice. *Cancer research*, 1990, vol. 50, no. 3, P. 503–508.
- [17] Jangir, D. K., Kundu, S., Mehrotra, R. Role of minor groove width and hydration pattern on amsacrine interaction with DNA. *PloS one*, 2013, vol. 8, no. 7, e69933.
- [18] Kaldor, J. M., Day, N. E., Hemminki, K. Quantifying the carcinogenicity of antineoplastic drugs. *Eur. J. Cancer & Clinical Oncology*, 1988, vol. 24, no. 4, P. 703–711.
- [19] Su, T. L., Chou, T. C., Kim, J. Y., Huang, J. T., Ciszewska, G., Ren, W. Y., Otter, G. M., Sirotnak, F. M., Watanabe, K. A. 9-Substituted acridine derivatives with long half-life and potent

References

- antitumor activity: synthesis and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.*, 1995, vol. 38, no. 17, P. 3226–3235.
- [20] Scarborough, A., Su, T.-L., Leteure, F. F., Pommier, Y., Chou, T.-C. DNA interaction and topoisomerase II inhibition by the antitumor agent 3'-(9-Acridinyl-amino)-5'-hydroxymethylaniline and derivatives. *Bioorg. Chem.*, 1996, vol. 24, no. 3, P. 229–241.
- [21] Su, T. L., Chen, C. H., Huang, L. F., Chen, C. H., Basu, M. K., Zhang, X. G., Chou, T. C. Synthesis and structure-activity relationships of potential anticancer agents: alkylcarbamates of 3-(9-acridinylamino)-5-hydroxymethylaniline. *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, no. 23, P. 4741–4748.
- [22] Siniakov, A. N., Riabinin, V. A., Seregin, S. V., Lokhov, S. G., Kutiavin, I. V., Gamper, H. B., Mayer, R. B. Selective stabilization of AT-rich DNA duplexes by oligodeoxyribonucleotide conjugates with distamycin analogues. *Bioorganicheskaya khimiya*, 1997, vol. 23, no. 7, P. 544–552.
- [23] Wartell, R. M., Larson, J. E., Wells, R. D. Netropsin. A specific probe for A-T regions of duplex deoxyribonucleic acid. *J. Biol. Chem.*, 1974, vol. 249, no. 21, P. 6719–6731.
- [24] Kopka, M. L., Yoon, C., Goodsell, D., Pjura, P., Dickerson, R. E. The molecular origin of DNA-drug specificity in netropsin and distamycin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1985, vol. 82, no. 5, P. 1376–1380.
- [25] Neidle, S., Pearl, L. H., Skelly, J. V. DNA structure and perturbation by drug binding. *Biochem. J.*, 1987, vol. 243, no. 1, P. 1–13.
- [26] Rastogi, K., Chang, J. Y., Pan, W. Y., Chen, C. H., Chou, T. C., Chen, L. T., Su, T. L. Antitumor AHMA linked to DNA minor groove binding agents: synthesis and biological evaluation. *J. Med. Chem.*, 2002, vol. 45, no. 20, P. 4485–4493.
- [27] Chang, J. Y., Lin, C. F., Pan, W. Y., Bacherikov, V., Chou, T. C., Chen, C. H., Dong, H., Cheng, S. Y., Tasi, T. J., Lin, Y. W., Chen, K. T., Chen, L. T., Su, T. L. New analogues of AHMA as potential antitumor agents: synthesis and biological activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, vol. 11, no. 23, P. 4959–4969.
- [28] Bacherikov, V. A., Chang, J. Y., Lin, Y. W., Chen, C. H., Pan, W. Y., Dong, H., Lee, R. Z., Chou, T. C., Su, T. L. Synthesis and antitumor activity of 5-(9-acridinyl-amino)anisidine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, vol. 13, no. 23, P. 6513–6520.
- [29] Godwin, A. K., Meister, A., O'Dwyer, P. J., Huang, C. S., Hamilton, T. C., Anderson, M. E. High resistance to cisplatin in human ovarian cancer cell lines is associated with marked increase of glutathione synthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1992, vol. 89, no. 7, P. 3070–3074.
- [30] Tanaka, T., Kurokawa, H., Matsuno, K., Matsumoto, S., Hayashida, Y. Increased glutathione level is not involved in enhanced bleomycin sensitivity in cisplatin-resistant 2780CP cells. *Anticancer research* 2008, vol. 28, no. 5a, P. 2663–2668.
- [31] Shen, H., Kauvar, L., Tew, K. D. Importance of glutathione and associated enzymes in drug response. *Oncology res.* 1997, vol. 9, no. 6–7, P. 295–302.
- [32] Baguley, B. C. The possible role of electron-transfer complexes in the antitumor action of amsacrine analogues. *Biophys. Chem.*, 1990, vol. 35, no. 2–3, P. 203–212.
- [33] Robertson, I. G., Palmer, B. D., Shaw, G. J. The characterization of two biliary glutathione conjugates of amsacrine using liquid secondary ion mass spectrometry. *Biol. Mass Spectrom.*, 1993, vol. 22, no. 11, P. 661–665.
- [34] Moorthy, N. S. H. N., Trivedi P. QSAR Modeling of some 2-methoxy acridones: cytotoxic agents in multi drug resistant cells. *Int. J. Cancer Res.*, 2006, no. 2, P. 267–276.
- [35] Bacherikov, V. A., Chou, T. C., Dong, H. J., Chen, C. H., Lin, Y. W., Tsai, T. J., Su, T. L., Potent antitumor N-mustard derivatives of 9-anilinoacridine, synthesis and antitumor evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, vol. 14, no. 18, P. 4719–4722.
- [36] Bacherikov, V. A., Chou, T. C., Dong, H. J., Zhang, X., Chen, C. H., Lin, Y. W., Tsai, T. J., Lee, R. Z., Liu, L. F., Su, T. L. Potent antitumor 9-anilinoacridines bearing an alkylating N-mustard residue on the anilino ring: synthesis and biological activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, vol. 13, no. 12, P. 3993–4006.
- [37] Hande, K. R. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur. J. Cancer* 1998, vol. 34, no. 10, P. 1514–1521.
- [38] Su, T. L., Lin, Y. W., Chou, T. C., Zhang, X., Bacherikov, V. A., Chen, C. H., Liu, L. F., Tsai, T. J. Potent antitumor 9-anilinoacridines and acridines bearing an alkylating N-mustard residue on the acridine chromophore: synthesis and biological activity. *J. Med. Chem.*, 2006, vol. 49, no. 12, P. 3710–3718.
- [39] Belmont, P., Bosson, J., Godet, T., Tiano, M. Acridine and acridone derivatives, anticancer properties and synthetic methods: where are we now? *Anti-cancer Agents in Med. Chem.*, 2007, vol. 7, no. 2, P. 139–169.
- [40] Kapuriya, N., Kapuriya, K., Zhang, X., Chou, T. C., Kakadiya, R., Wu, Y. T., Tsai, T. H., Chen, Y. T., Lee, T. C., Shah, A., Naliapara, Y., Su, T. L. Synthesis and biological activity of stable and potent antitumor agents, aniline nitrogen mustards linked to 9-anilinoacridines via a urea linkage. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, vol. 16, no. 10, P. 5413–5423.
- [41] Chu, P. M., Chiou, S. H., Su, T. L., Lee, Y. J., Chen, L. H., Chen, Y. W., Yen, S. H., Chen, M. T., Chen, M. H., Shih, Y. H., Tu, P. H., Ma, H. I. Enhancement of radiosensitivity in human glioblastoma cells by the DNA N-mustard alkylating agent BO-1051 through augmented and sustained DNA damage response. *Radiation oncology (London, England)*, 2011, no. 6, P. 7.
- [42] Chu, P. M., Chen, L. H., Chen, M. T., Ma, H. I., Su, T. L., Hsieh, P. C., Chien, C. S., Jiang, B. H., Chen, Y. C., Lin, Y. H., Shih, Y. H., Tu, P. H., Chiou, S. H. Targeting autophagy enhances BO-1051-induced apoptosis in human malignant glioma cells. *Cancer Chemother. Pharm.*, 2012, vol. 69, no. 3, P. 621–633.
- [43] Chen, L. H., Loong, C. C., Su, T. L., Lee, Y. J., Chu, P. M., Tsai, M. L., Tsai, P. H., Tu, P. H., Chi, C. W., Lee, H. C., Chiou, S. H. Autophagy inhibition enhances apoptosis triggered by BO-1051, an N-mustard derivative, and involves the ATM signaling pathway. *Biochem. Pharm.*, 2011, vol. 81, no. 5, P. 594–605.
- [44] Lo, W. L., Chu, P. Y., Lee, T. H., Su, T. L., Chien, Y., Chen, Y. W., Huang, P. I., Tseng, L. M., Tu, P. H., Kao, S. Y., Lo, J. F. A Combined DNA-affinic molecule and N-mustard alkylating agent has an anti-cancer effect and induces autophagy in oral cancer cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2012, vol. 13, no. 3, P. 3277–3290.
- [45] Chen, C. H., Lin, Y. W., Zhang, X., Chou, T. C., Tsai, T. J., Kapuriya, N., Kakadiya, R., Su, T. L. Synthesis and in vitro cytotoxicity of 9-anilinoacridines bearing N-mustard residue on both anilino and acridine rings. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, vol. 44, no. 7, P. 3056–3059.
- [46] Kapuriya, N., Kapuriya, K., Dong, H., Zhang, X., Chou, T. C., Chen, Y. T., Lee, T. C., Lee, W. C., Tsai, T. H., Naliapara, Y., Su, T. L. Novel DNA-directed alkylating agents: design, synthesis and potent antitumor effect of phenyl N-mustard-9-anilinoacridine conjugates via a carbamate or carbonate linker. *Bioorg. Med. Chem.* 2009, vol. 17, no. 3, P. 1264–1275.
- [47] Chen, K. M., Sun, Y. W., Tang, Y. W., Sun, Z. Y., Kwon, C. H. Synthesis and antitumor activity of sulfurcontaining 9-anilinoacridines. *Mol. Pharmaceutics*, 2005, vol. 2, no. 2, P. 118–128.

- [48] Park, S. K., Kang, H., Kwon, C. H. Caspase-dependent cell death mediates potent cytotoxicity of sulfide derivatives of 9-anilinoacridine. *Anti-cancer Drugs*, 2008, vol. 19, no. 4, P. 381–389.
- [49] Kalirajan, R., Kulshrestha, V., Sankar, S., Jubie, S. Docking studies, synthesis, characterization of some novel oxazine substituted 9-anilinoacridine derivatives and evaluation for their antioxidant and anticancer activities as topoisomerase II inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, vol. 56, P. 217–224.
- [50] Kalirajan, R., Rafick, M. H., Sankar, S., Jubie, S. Docking studies, synthesis, characterization and evaluation of their antioxidant and cytotoxic activities of some novel isoxazole-substituted 9-anilinoacridine derivatives. *Sci. World J.*, 2012, (Article ID 165258), P. 1–6.
- [51] Lang Xuliang, L. X., Gao Chunmei, Jiang Yuyang. Recent progress of acridine derivatives with antitumor activity. *Progress in Chemistry* 2012, vol. 24, no. 08, P. 1497–1505.
- [52] Gellerman, G., Waintraub, S., Albeck, A., Gaisin, V. One-pot synthesis of novel antiproliferative 9-aminoacridines. *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, no. 22, P. 4176–4182.
- [53] Redko, B., Albeck, A., Gellerman, G. Facile synthesis and antitumor activity of novel N(9) methylated AHMA analogs. *New J. Chem.*, 2012, vol. 36, no. 11, P. 2188–2191.
- [54] Kukowska-Kaszuba, M., Dzierzbicka, K. Synthesis and structure-activity studies of peptide-acridine/acridone conjugates. *Curr. Med. Chem.*, 2007, vol. 14, no. 29, P. 3079–3104.
- [55] Wang, J., Luo, T., Li, S., Zhhang, Y., Wang, C., Zhao, J. Synthesis, structure-activity relationship and biological activity of acridine derivatives as potent MDR-reversing agents. *Curr. Med. Chem.*, 2013, vol. 20, no. 32, P. 4070–4079.
- [56] Cholewinski, G., Dzierzbicka, K., Kolodziejczyk, A. M. Natural and synthetic acridines/acridones as antitumor agents: their biological activities and methods of synthesis. *Pharmacol. Reports*, 2011, vol. 63, no. 2, P. 305–336.