

М. А. Марьясов, В. П. Шевердов, В. В. Давыдова, О. Е. Насакин

**АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИАНОЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАНОВ И 1,2,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОХИНОЛИН-3,3,4,4-ТЕТРАКАРБОНИТРИЛОВ**

ФГБОУ ВО "Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова", Россия, Чебоксары; e-mail: sheverdovvp@yandex.ru

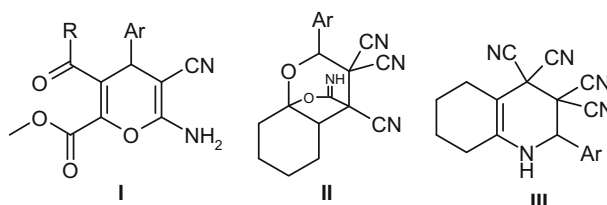
Исследована антипролиферативная активность метил-6-амино-3-ацил-4-арил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоксилатов, 9-арил-12-имино-10,11-диоксатрицикло[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]додекан-7,8,8-трикарбонитрилов, 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов.

**Ключевые слова:** метил-6-амино-3-ацил-4-арил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоксилаты; 9-арил-12-имино-10,11-диоксатрицикло[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]додекан-7,8,8-трикарбонитрилы; 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы; тетрацианоэтилен; арилиденмалонитрилы; антипролиферативная активность.

Ранее было установлено, что синтезированные нами полицианозамещенные карбо- и гетероциклы обладают противоопухолевыми свойствами [1]. Данные литературы позволяют прогнозировать высокую противоопухолевую активность соединений, содержащих гидроксильные, метоксильные, метоксикарбонильные и цианогруппы [2 – 6].

Метил-6-амино-3-ацил-4-арил-5-циано-4*H*-пиран-2-карбоксилаты (I) получены реакцией 2-арилиденмалонитрилов с метил-2,4-диоксобутаноатами [7]. Синтез 9-арил-12-имино-10,11-диоксатрицикло[5.3.2.0<sup>1,6</sup>]додекан-7,8,8-трикарбонитрилов (II) осуществлен из тетрацианоэтилированного аддукта циклогексана и альдегидов по известной методике [8]. Реакцией тетрацианоэтилированных аддуктов циклогек-

санона с 1,3,5-тризамещенными 2,4-диазапента-1,4-диенами по методике [9] получены 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы (III).



I: Ar = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (a, b, c), 4-MeOOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 2-F-6-ClC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (e); R = Me (a), 2-Fu (b), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (c), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d), 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (e).  
 II: Ar = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (a), 3-MeO-4-HOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (b), 4-MeOOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (c), 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (d).  
 III: Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (a), 2-Thienyl (b).

**Результаты исследования антипролиферативной активности соединений при концентрации 10<sup>-5</sup> М (по программе One-Dose Screen)**

Соединено	% Ингибирования клеточных линий								
	лейкоза	рака легких	рака толстой кишки	рака мозга	меланомы	рака яичников	рака почек	рака простаты	рака молочной железы
Ia	–	14,19 ± 1,12	–	14,98 ± 1,29	11,36 ± 1,02	–	–	–	–
Ib	–	–	–	19,33 ± 2,01	–	–	12,15 ± 1,36	–	–
Ic	–	14,51 ± 1,31	–	–	–	–	11,23 ± 1,07	–	–
Id	–	16,34 ± 1,75	–	–	12,06 ± 1,17	–	15,11 ± 1,34	–	–
Ie	–	14,28 ± 1,57	–	11,00 ± 1,05	–	–	14,44 ± 1,49	–	–
IIa	37,09 ± 3,21	13,24 ± 1,17	–	18,65 ± 1,36	15,50 ± 1,28	–	14,84 ± 1,16	–	16,87 ± 2,17
IIb	25,02 ± 2,85	12,80 ± 1,09	–	11,37 ± 1,04	–	–	18,27 ± 2,09	–	18,21 ± 2,07
IIc	13,45 ± 1,42	13,91 ± 1,48	–	–	12,44 ± 1,24	–	–	–	15,41 ± 1,59
IId	13,12 ± 1,39	11,89 ± 1,14	–	–	17,73 ± 1,91	–	–	–	10,93 ± 1,01
IIIa	74,91 ± 3,80	43,98 ± 3,05	53,86 ± 3,51	11,48 ± 1,08	26,47 ± 1,12	57,04 ± 3,05	29,10 ± 2,24	–	43,22 ± 2,35
IIIb	53,75 ± 3,48	29,17 ± 2,54	31,07 ± 2,68	–	13,31 ± 1,45	40,54 ± 2,69	31,57 ± 2,52	–	23,51 ± 2,06
Бусульфан, раствор для в/в, Otsuka Pharm	–	–	–	–	18,80 ± 1,98	–	–	–	–
Цисплатин, порошок для приготовления раствора, Corden Pharma Latina S.p.A.	–	32,1 ± 2,15	–	13,90 ± 1,31	14,2 ± 1,10	26,90 ± 1,87	18,10 ± 1,72	19,90 ± 2,05	10,90 ± 1,03

Антипролиферативная активность цианозамещенных соединений I – III исследована в Национальном институте рака (США). Для исследований использовали модель *in vitro*, позволяющую стандартизовать условия эксперимента для повторяющихся серий по методике “NCI-60 One-Dose Screen” [10]. Исследования проведены на 60 клеточных линиях [11], полученных из опухолей легких, толстой кишки, мозга, яичников, почек, предстательной железы, молочной железы, а также лейкемии и меланомы человека. Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента. Эффект считали достоверным при  $p < 0,05$ . Обнаружено, что из исследованных на антипролиферативную активность веществ 2-(4-метоксифенил)-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрил (IIIa) является наиболее перспективным для дальнейших исследований (таблица). При концентрации  $10^{-5}$  М это соединение оказывает значительное ингибирование роста опухолевых клеток.

Результаты исследований показывают, что замещенный тетракарбонитрил IIIa наиболее активен по отношению к линиям клеток лейкемии, так как существенно подавляет рост всех тестовых культур (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR). Среднее значение ингибирования данных клеточных линий составляет 74,91 %, а максимальное 98,88 % (SR).

Таким образом, замещенный тетракарбонитрил IIIa при концентрации  $10^{-5}$  М намного более активен по сравнению с известными противоопухолевыми препаратами, такими как бусульфан и цисплатин.

С учетом высокой алкилирующей способности цианогрупп по отношению к различным нуклеофильным группам [12, 13] антипролиферативная активность соединений может быть обусловлена цианоалкилирова-

нием нуклеофильных участков молекулы ДНК опухолевых клеток. Кроме того, особенности пространственного расположения цианогрупп в этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильном фрагменте способствуют активному координированию у нуклеофильных центров, что ускоряет цианоалкилирование.

Полученные результаты подтверждают нашу гипотезу о том, что этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент в циклических соединениях является фармакофором.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 15-13-10029.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Швердов, А. Ю. Андреев, О. Е. Насакин, В. Л. Гейн, *Хим.-фарм. журн.*, **48**(6), 25 – 28 (2014), *Pharm. Chem. J.*, **48**(6), 379 – 382 (2014).
2. G. G. Dubinina, M. O. Platonov, S. N. Golovach et al, *Eur. J. Org. Chem.*, **41**(6), 727 – 737 (2006).
3. B. Song, *J. Fluorine Chem.*, **126**, 87 – 92 (2005).
4. S. A. F. Rostom, H. M. Faidallah, M. S. Al-Saadi, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **342**, 584 – 590 (2009).
5. U. W. Hawas, *Am. J. Appl. Sci.*, **8**(10), 945 – 952 (2011).
6. J.-N. Chen, X.-F. Wang, T. Li et al, *Eur. J. Med. Chem.*, **107**, 12 – 25 (2016).
7. В. П. Швердов, А. Ю. Андреев, О. В. Ершов и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 7, 1073 – 1082 (2012).
8. Я. С. Каюков, П. М. Лукин, О. Е. Насакин и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 4, 497 – 499 (1997).
9. Я. С. Каюков, О. Е. Насакин, Я. Г. Урман и др., *Химия гетероцикл. соед.*, № 10, 1395 – 1410 (1996).
10. A. Monks, D. Scudiero, *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**(11), 757 – 766 (1991).
11. [https://dtp.cancer.gov/discoverydevelopment/nci-60/cell\\_list.htm](https://dtp.cancer.gov/discoverydevelopment/nci-60/cell_list.htm)
12. Ya. S. Kayukov, *Rus. J. Org. Chem.*, **47**(3), 392 – 401 (2011).
13. Ya. S. Kayukov, *Rus. J. Org. Chem.*, **48**(4), 491 – 493 (2012).

Поступила 19.07.16

## ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF CYANO SUBSTITUTED PYRANES AND 1,2,5,6,7,8-HEXAHYDROQUINOLINE-3,3,4,4-TETRACARBONITRILES

M. A. Mar'yasov, V. P. Sheverdov, V. V. Davydova, and O. E. Nasakin

Chuvash State University, Cheboksary, Chuvash Republic, 428010 Russia

\* e-mail: sheverdovvp@yandex.ru

The antiproliferative activity of methyl 6-amino-3-acyl-4-aryl-5-cyan-4H-pyran-2-carboxylates, 9-aryl-12-imino-10,11-dioxathreecyclo[5.3.2.0<sup>1</sup>,6]dodecane-7,8,8-tricarbonitriles, and 1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3,3,4,4-tetracarbonitriles has been studied.

**Keywords:** methyl 6-amino-3-acyl-4-aryl-5-cyan-4H-pyran-2-carboxylates, 9-aryl-12-imino-10,11-dioxathreecyclo[5.3.2.0<sup>1</sup>,6]dodecane-7,8,8-tricarbonitriles, 1,2,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3,3,4,4-tetracarbonitriles, tetracyanoethylene, arylidenmalononitriles, antiproliferative activity.