

М. А. Марьясов*, А. В. Еремкин, О. Е. Насакин

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-ГАЛОГЕН-5,6-ДИГИДРОПИРИДИН- И 2-ГАЛОГЕН- 4а,5,6,7-ТЕТРАГИДРОХИНОЛИН-3,4,4(1H)-ТРИКАРБОНИТРИЛОВ

ФГБОУ ВО "Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова", Россия, Чебоксары.
* e-mail: marsikprovisor@mail.ru

В продолжение изучения биологической активности поликарбонитрильных соединений исследована антипролиферативная активность 2-галоген-5,5-диалкил-6-метокси(гидрокси)-5,6-дигидропиридин-3,3,4(1H)-трикарбонитрилов, а также их аналогов — 3-хлор-6-имино-7-оксо-2-азабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилов и 2-галоген-4а-метил-4а,5,6,7-тетрагидрохинолин-3,4,4(1H)-трикарбонитрилов.

Ключевые слова: 5,6-дигидропиридин; 4а,5,6,7-тетрагидрохинолин; карбонитрил; антипролиферативная активность.

Хорошо известно, что карбонитрильная группа в различных классах органических соединений выступает в роли фрагмента, обуславливающего биологическую активность, т.е. фармакофора [1]. Нами в течение ряда лет исследуется биологическая активность поликарбонитрильных соединений с целью поиска новых биологически активных соединений [2 – 4]. Особое внимание уделяется соединениям с антипролиферативной активностью как потенциальным средствам для химиотерапии [5 – 8].

В продолжение работы в данном направлении была изучена антипролиферативная активность полученных ранее 5,6-дигидропиридин-3,3,4(1H)-трикарбонитрилов (**1**) и 4а,5,6,7-тетрагидрохинолин-3,4,4(1H)-трикарбонитрилов (**2**) [9 – 13].

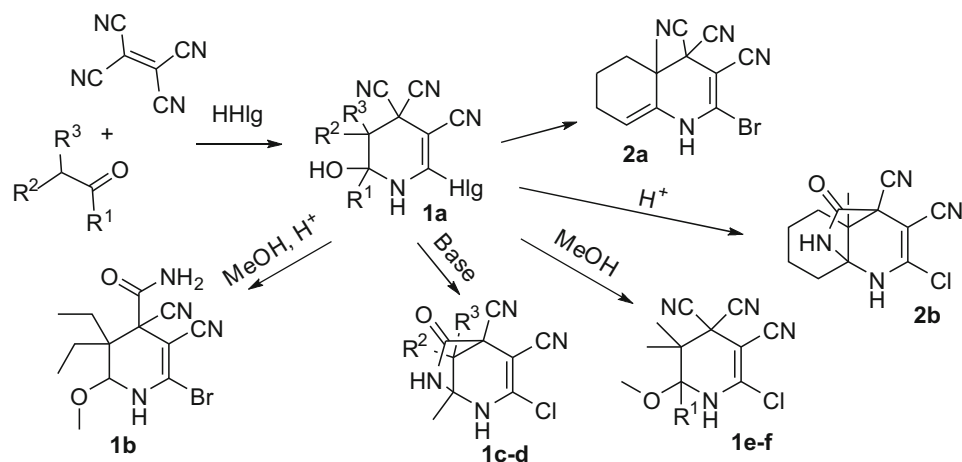
Экспериментальная химическая часть

Изучаемые соединения были получены описанным ранее способом: 6-гидрокси-5,5-диметил-2-хлор-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1H)-трикарбонитрил (**1a**) [9]; 6-бром-2-метокси-4,5-дициано-3,3-диэтил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-карбоксамид (**1b**) [11]; 1,8,8-триметил-6-оксо-3-хлор-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-

дикарбонитрил (**1c**) [10]; 1-метил-6-оксо-3-хлор-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрил (**1d**) и 2-оксо-9-хлор-10,11-дiazатрицикло[5.3.2.0^{1,6}]додек-8-ен-7,8-дикарбонитрил (**2b**) аналогично **1c**; 6-метокси-5,5-диметил-2-хлор-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3,4,4(1H)-трикарбонитрил (**1e**) [11]; 6-метокси-5,5,6-триметил-2-хлор-5,6-дигидропиридин-3,4,4(1H)-трикарбонитрил (**1f**) [12]; 2-бром-4а-метил-1,4,4а,5,6,7-гексагидрохинолин-3,4,4-трикарбонитрил (**2a**) [13].

Экспериментальная биологическая часть

Антипролиферативная активность цианозамещенных соединений **1 – 2** исследована в Национальном институте рака (США). Для исследований использована модель *in vitro*, позволяющая стандартизовать условия эксперимента для повторяющихся серий по методике "NCI-60 One-Dose Screen" [14]. Исследования проведены на 60 клеточных линиях [15], полученных из опухолей легких, толстой кишки, мозга, яичников, почек, предстательной железы, молочной железы, а также лейкемии и меланомы человека. В качестве препаратов сравнения использованы 3 препарата: гидроксикарбамид, бусульфан, цисплатин. Данные препара-



R¹ = H (a, e), CH₃ (f); R², R³ = H (d), CH₃ (a, c).

Результаты исследования антипролиферативной активности соединений при концентрации 10^{-5} М (по программе One-Dose Screen)

| Соединение | Ингибирование роста клеточных линий, % | | | | | | | | |
|-----------------------|--|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| | лейкоз (6 линий) | рак легких (9 линий) | рак толстой кишки (7 линий) | рак головного мозга (6 линий) | меланома (9 линий) | рак яичников (7 линий) | рак почек (8 линий) | рак простаты (2 линии) | рак молочной железы (6 линий) |
| 1a | -3,20 ± 1,48 | -13,45 ± 1,61 | -11,06 ± 1,84 | -17,88 ± 2,93 | -14,23 ± 0,90 | -3,19 ± 6,25 | -7,56 ± 4,09 | -12,45 ± 0,84 | -8,16 ± 4,86 |
| 1b | 6,28 ± 2,37 | -4,74 ± 1,10 | -11,53 ± 0,84 | -10,00 ± 1,39 | 14,10 ± 5,33 | -16,19 ± 6,68 | 7,79 ± 3,33 | -2,45 ± 2,13 | -4,92 ± 0,76 |
| 1c | -9,47 ± 1,64 | -4,73 ± 0,74 | -11,47 ± 0,85 | -1,05 ± 0,99 | -3,19 ± 0,87 | -5,33 ± 0,84 | -0,60 ± 1,22 | -15,50 ± 2,67 | -5,83 ± 1,09 |
| 1d* | 23,43 ± 4,66 | -3,38 ± 1,37 | -9,90 ± 1,54 | -4,24 ± 1,00 | -8,96 ± 0,86 | -8,04 ± 0,84 | -3,08 ± 1,12 | -8,95 ± 2,86 | -3,32 ± 0,63 |
| 1e* | 0,98 ± 1,73 | -5,96 ± 0,86 | -11,41 ± 0,83 | -9,02 ± 1,04 | -7,04 ± 1,82 | 16,61 ± 5,00 | 11,06 ± 2,94 | -8,05 ± 5,96 | -5,04 ± 1,56 |
| 1f* | 6,60 ± 2,36 | -3,74 ± 3,46 | -11,69 ± 6,87 | -4,66 ± 0,83 | -6,67 ± 5,12 | -9,93 ± 0,98 | 2,69 ± 1,06 | -14,06 ± 2,07 | -8,40 ± 1,35 |
| 2a* | 35,68 ± 2,59 | 5,21 ± 0,95 | -7,81 ± 1,92 | 0,88 ± 0,81 | 3,18 ± 0,84 | -1,98 ± 1,07 | -0,73 ± 0,98 | -0,85 ± 1,57 | 9,20 ± 0,93 |
| 2b | -2,48 ± 2,10 | -0,02 ± 0,65 | -11,80 ± 1,41 | -1,40 ± 0,57 | -4,02 ± 0,64 | -5,30 ± 4,64 | -7,36 ± 1,51 | -5,15 ± 0,62 | -5,87 ± 1,25 |
| Гидроксикар- бамид | 35,01 ± 5,62 | 32,76 ± 3,26 | 26,17 ± 2,65 | 39,42 ± 4,01 | 33,76 ± 6,22 | 38,97 ± 6,40 | 46,50 ± 10,86 | 35,35 ± 7,95 | 41,20 ± 18,43 |
| Бусульфан | - | - | - | - | 18,80 ± 1,98 | - | - | - | - |
| Цисплатин | - | 32,1 ± 2,15 | - | 13,90 ± 1,31 | 14,20 ± 1,10 | 26,90 ± 1,87 | 18,10 ± 1,72 | 19,90 ± 2,05 | 10,90 ± 1,03 |

Эффекты всех изученных веществ достоверно значимы при $p < 0,05$.

* Соединения с положительной активностью отмечены заливкой ячейки.

ты были выбраны с учетом их принадлежности к группе алкилирующих, так как изучаемые вещества потенциально обладают данным типом подавления роста клеток.

Биологическими мишенями для цианосодержащих препаратов могут выступать различные структуры в измененных клетках. Поскольку цианогруппы склонны к образованию водородных связей [1], мишенью могут быть сами молекулы ДНК, остатки аминокислот, такие как серин и аргинин. Блокада остатка серина приводит к полному ингибированию каталитической активности ферментов (например, ацетилхолинэстеразы), а также к нарушениям межклеточной передачи сигналов, что в конечном счете приводит к гибели опухолевых клеток. При выключении остатков аргинина нарушается азотистый обмен, что так же негативно сказывается на росте клеток.

Статистическая обработка экспериментального материала проведена с использованием двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок [16]. Эффект считали достоверным при $p < 0,05$. Обнаружено, что достоверное ингибирование роста клеточных линий проявляется только в случае опухолевых клеток лейкемии и почек (таблица).

Из исследованных веществ активность в отношении клеток рака почек показали 5,6-дигидропиридин-3,3,4(1*H*)-трикарбонитрилы, содержащие неконденсированный 1,4,5,6-тетрагидропиридиновый цикл и метилированный гидроксил (**1b**, **1e**, **1f**). В случае незамещенного гидроксила (**1a**) и бициклических систем (**1c**, **1d**) активность отсутствует. Из возможных механизмов, объясняющих роль карбонитрильной группы в формировании активности, более вероятным является механизм образования водородных связей с различными участками аминокислот в ферментах [1]. Обязательным условием наличия активности является наличие алкилированной гидроксильной группы в положении 6, которая, по-видимому, выступает в роли

второго реакционного центра. Необходимость функционализации данной группы, вероятно, обусловлена конкуренцией незамещенного гидроксила с цианогруппой при образовании координационных связей.

Другая картина наблюдается в случае клеточных линий лейкоза. В ряду полученных соединений 2 соединения (**1d**, **2a**) проявили более высокую активность по сравнению с остальными. Данное обстоятельство, возможно, также связано с участием 2 реакционных центров CN и NH и их взаимным расположением. В соединениях **1d** и **2a** за счет отсутствия объемных заместителей в положениях 5 и 6 имеется относительно свободный одновременный доступ к этим группам. Данное предположение подтверждается наличием выраженной активности в случае 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов, в которых молекула имеет более плоское строение [8].

Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что карбонитрильная группа при правильном функциональном окружении является фармакофором.

ЛИТЕРАТУРА

1. F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk, B. C. Shook, *J. Med. Chem.*, **53**, 7902 – 7917 (2010).
2. M. A. Mar'yasov, V. P. Sheverdov, O. E. Nasakin, R. R. Makhmudov, *Pharm. Chem. J.*, **50**(9), 580 – 582 (2016).
3. M. A. Mar'yasov, V. V. Davydova, V. P. Sheverdov, et al., *Pharm. Chem. J.*, **50**(8), 519 – 522 (2016).
4. V. P. Sheverdov, O. V. Ershov, O. E. Nasakin, A. N. Chernushkin, *Pharm. Chem. J.*, **43**(12), 659 – 660 (2009).
5. O. E. Nasakin, A. N. Lyschikov, Ya. S. Kayukov, V. P. Sheverdov, *Pharm. Chem. J.*, **34**(4), 170 – 185 (2000).
6. V. P. Sheverdov, O. V. Ershov, O. E. Nasakin, *Pharm. Chem. J.*, **42**(12), 670 – 673 (2008).
7. V. P. Sheverdov, A. Yu. Andreev, O. E. Nasakin, V. L. Gein, *Pharm. Chem. J.*, **48**(6), 379 – 382 (2014).
8. M. A. Mar'yasov, V. P. Sheverdov, V. V. Davydova, O. E. Nasakin, *Pharm. Chem. J.*, **50**(12), 519 – 522 (2017).
9. A. V. Eremkin, S. N. Molkov, O. V. Ershov, et al., *Mendeleev Commun.*, **16**(2), 115 – 117 (2006).

10. O. V. Ershov, K. V. Lipin, A. V. Eremkin, et al., *Rus. J. Org. Chem.*, **45**(3), 470 – 471 (2009).
11. A. V. Eremkin, K. V. Lipin, O. V. Ershov, et al., **45**(9), 1423 – 1425 (2009).
12. K. V. Lipin, O. V. Ershov, *Rus. J. Org. Chem.*, **53**(11), 1760 – 1762 (2017).
13. O. V. Ershov, K. V. Lipin, A. V. Eremkin, et al., *Rus. J. Org. Chem.*, **53**(2), 215 – 221 (2017).
14. A. Monks, D. Scudiero, *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**(11), 757 – 766 (1991).
15. https://ntp.cancer.gov/discovery/development/nci-60/cell_list.htm.
16. ОФС. 1.1.0014.15, *Гос. Фармакопея Рос. Федерации*, XIV изд., Т. 1, (2018); режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.ph>

Поступила 09.04.19

ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF 2-HALOGEN-5,6-DIHYDROPYRIDINE- AND 2-HALOGEN-4A,5,6,7-TETRAHYDROQUINOLINE-3,4,4(1H)-TRICARBONITRILES

M. A. Mar'yasov*, A. V. Eremkin, and O. E. Nasakin

Chuvash State University, Cheboksary, 428010 Russia

* e-mail: marsikprovisor@mail.ru

In continuation of previous study on the biological activity of polycarbonitrile compounds, the antiproliferative activity of 5,5-dialkyl-6-methoxy(hydroxy)-2-halogen-5,6-dihydropyridine-3,3,4(1H)-tricarbonitriles, as well as their analog 3-chloro-6-imino-7-oxa-2-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-4,5-dicarbonitriles and 4a-methyl-2-halogen-4a,5,6,7-tetrahydroquinoline-3,4,4 (1H)-tricarbonitriles was studied.

Keywords: 5,6-dihydropyridine; 4a,5,6,7-tetrahydroquinoline; carbonitrile; antiproliferative activity.