

И. Н. Бардасов*, А. Ю. Алексеева, О. В. Ершов, М. А. Марьясов

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ N-ЗАМЕЩЕННЫХ 2,4-ДИАМИНО-5-АРИЛ-5,6,7,8,9,10-ГЕКСАГИДРОБЕНЗО[b][1,8]-НАФТИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛОВ

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

Исследована антипролиферативная активность N-замещенных 2,4-диамино-5-арил-5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[b][1,8]нафтиридин-3-карбонитрилов. На активность веществ оказывают значительное влияние заместители в положениях 5 и 7 нафтиридинового кольца и незначительное — в положении 1. Так соединения с 3,4,5-триметоксибензильным радикалом при C-5 атоме значительно превосходят остальные производные. Влияние других заместителей не установлено, однако заместитель при C-7 атоме играет ключевую роль в проявлении биологической активности.

Ключевые слова: 1,8-нафтиридины; карбонитрилы; димер малонитрила; антипролиферативная активность.

Одним из трендов современной науки является разработка лекарственных препаратов для борьбы с онкологическими заболеваниями. Активный поиск новых соединений ведется среди различных классов органических соединений, в том числе производных нафтиридина — преимущественно 1,8 [1 – 11].

В то же время известно, что наличие карбонитрильной группы в составе разных классов органических соединений может способствовать появлению у них биологической активности, в особенности антипролиферативной [12 – 19].

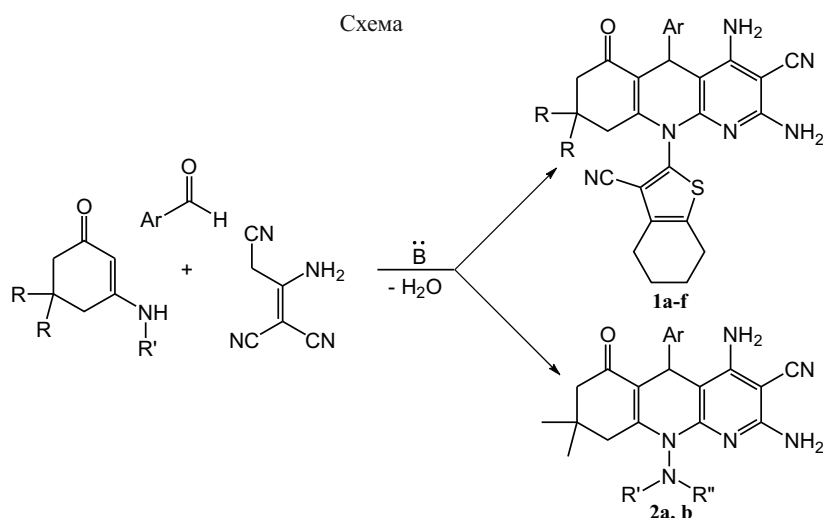
В данной работе представлены результаты исследования антипролиферативной активности N-замещенных 2,4-диамино-5-арил-5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[b][1,8]нафтиридин-3-карбонитрилов, ранее синтезированных на основе реакций каскадной гетероциклизации димера малонитрила и его илиденпроизводных (схема) [20 – 23].

Экспериментальная химическая часть

Исследуемые соединения были получены описанным ранее способом.

2,4-Диамино-5-(2-хлорфенил)-10-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)-6-оксо-5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[b][1,8]нафтиридин-3-карбонитрил (1a). Смесь 2-хлорбензальдегида (0,141 г, 0,001 моль), пиперидина (0,085 г, 0,001 моль), 2-((3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрила (0,272, 0,001 моль) и 2-аминопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрила (0,132 г, 0,001 моль) в 5 мл этанола кипятили с обратным холодильником 1 ч. После окончания реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали пропанолом-2.

Соединения **1b-f** и **2a, b** получали аналогично.



- 1: Ar = 2-Cl-C₆H₄, R = H (a); Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, R = H (b); Ar = 3,4-(MeO)₂C₆H₃, R = H (c); Ar = 3-NO₂-C₆H₄, R = H (d); Ar = 3-BrC₆H₄, R = CH₃ (e); Ar = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, R = CH₃ (f).
2: Ar = 2-ClC₆H₄, R = CH₃, R' = H, R'' = C₆H₅ (a); Ar = C₆H₅, R = CH₃, R' = CH₃ (b).

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

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий, %								
	лейкоза (6 линий)	рака легких (9 линий)	рака толстой кишки (7 линий)	рака мозга (6 линий)	меланомы (9 линий)	рака яичников (7 линий)	рака почек (7 линий)	рака простаты (2 линии)	рака молочной железы (6 линий)
1a	10,60 ± 2,97	10,75 ± 2,28	6,24 ± 3,78	3,98 ± 1,62	-0,21 ± 3,30	6,37 ± 1,16	9,36 ± 2,43	9,03 ± 1,95	12,32 ± 3,19
1b	3,29 ± 1,03	23,00 ± 1,32	17,03 ± 1,47	23,73 ± 2,17	10,59 ± 4,37	21,47 ± 1,92	16,12 ± 1,67	19,40 ± 5,54	22,00 ± 1,99
1c	11,72 ± 2,00	6,80 ± 2,36	8,34 ± 1,16	6,82 ± 2,37	-1,04 ± 3,60	4,39 ± 1,35	1,81 ± 2,83	2,47 ± 1,70	5,01 ± 2,58
1d	-1,06 ± 2,97	0,66 ± 1,74	-0,63 ± 1,08	0,10 ± 0,77	-3,05 ± 1,27	-3,48 ± 2,32	0,50 ± 1,59	1,05 ± 2,02	-0,31 ± 1,66
1e	10,25 ± 6,98	5,37 ± 1,75	3,19 ± 1,99	0,87 ± 1,59	1,14 ± 1,02	-1,88 ± 2,39	1,06 ± 1,52	11,45 ± 1,46	5,26 ± 3,11
1f*	61,03 ± 15,96	29,20 ± 2,12	42,00 ± 10,60	36,50 ± 1,45	36,77 ± 11,39	27,98 ± 1,74	38,97 ± 13,70	36,19 ± 4,55	40,57 ± 11,34
2a	2,55 ± 1,92	-1,68 ± 1,78	-4,30 ± 1,51	-0,35 ± 1,65	-7,52 ± 2,73	-5,96 ± 2,64	-0,99 ± 1,01	-4,87 ± 1,87	4,98 ± 1,86
2b	21,34 ± 1,06	13,94 ± 3,00	5,65 ± 1,55	9,29 ± 2,39	1,50 ± 1,12	10,77 ± 2,84	11,69 ± 1,09	16,55 ± 2,84	13,90 ± 2,75
Гидроксикар- бамид, суб- станция — по- рошок 100,0, ООО Натива	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, “Миелосан”, субстанция — порошок 0,5, Фармакон	-	-	-	-	18,80 ± 1,98	-	-	-	-
Цисплатин, лиофилизиро- ванный поро- шок для инъ- екций 0,01, ООО Лэнс-Фарм	-	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

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

* Соединения с выраженной активностью.

Экспериментальная биологическая часть

Биологической мишенью для нафтиридинов является колхицин-связывающий участок на поверхности микротрубочек веретена деления, осуществляющего расхождение хроматид при митозе [1, 2]. Взаимодействие с данным участком приводит к инактивации топоизомеразы II, контролирующей и изменяющей топологические состояния ДНК во время транскрипции и репликации. С другой стороны, цианогруппы склонны к образованию водородных связей, мишенью могут быть сами молекулы ДНК, остатки аминокислот, такие как серин и аргинин [24]. Связывание с данными аминокислотами приводит к нарушению каталитической активности ряда ферментов и нарушению азотистого обмена.

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” [25]. Исследования проведены на 59 клеточных линиях [26], полученных из опухолей легких, толстой кишки, мозга, яичников, почек, предстательной железы, молочной железы, а также лейкоза и меланомы человека. В качестве препаратов сравнения использованы 3 препарата алкилирующего действия, препараты первой линии: гидроксикарбамид, бусульфан, цисплатин.

Статистическая обработка экспериментального материала проведена с использованием двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок [27]. Эффект считали достоверным при $p < 0,05$ (таблица).

Как видно из полученных результатов, на противоопухолевую активность веществ оказывают заметное влияние заместители в положениях 5 и 7 нафтиридинового кольца и незначительное — в положении 1. Так, соединения с 3,4,5-триметоксифенильным радикалом при С-5 атоме значительно превосходят остальные производные, что, вероятно, достигается за счет большей аффинности к тубулину [28]. Влияние других заместителей не установлено, однако, как показывают данные литературы, заместитель при С-7 атоме играет ключевую роль в проявлении биологической активности [29].

Из исследованных веществ соединение **1f** показало наибольшую активность. Средний процент подавления роста измененных клеток составил 35, максимальный — 61 в отношении клеток лейкоза. Таким образом, 1,8-нафтиридины, содержащие 3,4,5-триметоксифенильный фрагмент, являются наиболее перспективными для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. X. Zhang, K. F. Bastow, Y. Tachibana, et al., *J. Med. Chem.*, **42**(20), 4081 – 4087 (1999).
2. K. Chen, S. C. Kuo, M. C. Hsieh, et al., *J. Med. Chem.*, **40**(14), 2266 – 2275 (1997).

3. V. P. Litvinov, *Rus. Chem. Rev.*, **73**(7), 637 – 670 (2004).
4. V. Kren, T. Rezanka, *FEMS Microbiol. Rev.*, **32**(5), 858 – 889 (2008).
5. Y. Tsuzuki, K. Tomita, K. Shibamori, et al., *J. Med. Chem.*, **47**(8), 2097 – 2109 (2004).
6. K. Tomita, Y. Tsuzuki, K. Shibamori, et al., *J. Med. Chem.*, **45**(25), 5564 – 5575 (2002).
7. S. K. Srivastava, A. Jha, S. K. Agarwal, et al., *Anticancer Agents Med. Chem.*, **7**(6), 685 – 709 (2007).
8. Y. Tsuzuki, K. Tomita, Y. Sato, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**(12), 3189 – 3193 (2004).
9. J. A. Abbas, R. K. Stuart, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **21**(8), 1223 – 1233 (2012).
10. L. W. Deady, M. L. Rogers, L. Zhuang, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **13**(4), 1341 – 1355 (2005).
11. Y. J. Hwang, M. L. Chung, U. D. Sohn, C. Im, *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, **17**(6), 517 – 523 (2013).
12. N. Perin, V. Rep, I. Sović, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **185**, 111833 (2019); doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111833.
13. Oklješa, O. R. Klisurić, D. Jakimov, et al., *J. Mol. Struct.*, **1187**, 14 – 22 (2019).
14. H. M. Abdel-aziz, S. M. Gomha, A. A. El-Sayed, et al., *BMC Chem.*, **13**, 137 (2019); doi: 10.1186/s13065-019-0652-1.
15. N. S. El-Sayed, A. N. Shirazi, M. G. El-Meligy, et al., *Tetrahedron Lett.*, **55**, 1154 – 1158 (2014).
16. E. B. Ferreira, W. F. Silva Júnior, J. G. Oliveira Pinheiro, et al., *Molecules*, **23**, 3130 (2018); doi: 10.3390/molecules23123130.
17. M. P. Leese, F. L. Jourdan, K. Gaukroger, et al., *J. Med. Chem.*, **51**(5), 1295 – 1308 (2008).
18. Nowicka, H. Liszkiewicz, W. P. Nawrocka, et al., *Cent. Eur. J. Chem.*, **12**(10), 1047 – 1055 (2014).
19. M. Scherbakov, A. M. Borunov, G. I. Buravchenko, et al., *Cancer Invest.*, **36**(3), 199 – 209 (2018).
20. N. Bardasov, A. U. Alekseeva, N. N. Yaschenko, et al., *Heterocycl. Commun.*, **23**(4), 269 – 273 (2017).
21. Yu. Alekseeva, I. N. Bardasov, D. L. Mikhailov, O. V. Ershov, *Rus. J. Org. Chem.*, **53**(8), 1243 – 1248 (2017).
22. Yu. Alekseeva, D. L. Mikhailov, I. N. Bardasov, et al., *Rus. J. Org. Chem.*, **49**(11), 1715 – 1717 (2013).
23. Yu. Alekseeva, D. L. Mikhailov, I. N. Bardasov, et al., *Rus. J. Org. Chem.*, **52**(10), 1463 – 1467 (2016).
24. F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, et al., *J. Med. Chem.*, **53**, 7902 – 7917 (2010).
25. A. Monks, D. Scudiero, *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**(11), 757 – 766 (1991).
26. https://ntp.cancer.gov/discovery/development/nci-60/cell_list.htm.
27. ОФС. 1.1.0014.15, Гос. фармакопея РФ, XIV изд., т. 1, Москва (2018), сс. 319 – 369; режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.ph>.
28. Q. Wang, K. E. Arnst, Y. Wang, et al., *J. Med. Chem.*, **61**(17), 7877 – 7891 (2018).
29. A. Madaan, R. Verma, V. Kumar, et al., *Archiv Pharmazie*, **348**(12), 837 – 860 (2015); doi: 10.1002/rdp_201500237.

Поступила 30.03.20

ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF N-SUBSTITUTED 2,4-DIAMINO-5-ARYL-5,6,7,8,9,10-HEXAHYDRO-BENZO[b][1,8]-NAPHTHRIDINE-3-CARBONITRILES

I. N. Bardasov*, A. Yu. Alekseeva, O. V. Ershov, and M. A. Mar'yasov

Chuvash State University, Cheboksary, Chuvashia, 428015 Russia

* e-mail: bardasov.chem@mail.ru

The antiproliferative activity of N-substituted 2,4-diamino-5-aryl-5,6,7,8,9,10-hexahydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carbonitriles was studied. The activity of compounds is strongly influenced by substituents at the 5th and 7th positions of the naphthyridine ring and weakly depends on the substituent at position 1. Thus, compounds with a 3,4,5-trimethoxyphenyl radical at the C-5 atom are significantly superior to other derivatives. The influence of other substituents is not precisely established, however, the substituent at C-7 atom plays a key role in the manifestation of biological activity.

Keywords: 1,8-naphthyridines; carbonitriles; malononitrile dimer; antiproliferative activity.