

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»

На правах рукописи

Марьясов Максим Андреевич

**РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ДИЗАЙНУ НОВЫХ  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ  
НИТРИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ**

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора фармацевтических наук

Научный консультант:  
доктор химических наук, профессор  
Насакин Олег Евгеньевич

Чебоксары

2022

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....	22
ГЛАВА 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАРБОНИТРИЛОВ И ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ ПОЛУЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	22
1.1 Биологическая роль нитрилов и их применение.....	22
1.2 Цианосодержащие метилен активные соединения в синтезе циклических карбонитрилов .....	31
1.2.1 Малонитрил в реакциях Кнёвенагеля и циклоприсоединения по Михаэлю .....	31
1.2.2 Димер малонитрила в синтезе циклических соединений .....	36
1.3. Тетрацианоэтилен в синтезе циклических карбонитрилов .....	41
1.3.1 Синтез гетероциклических поликарбонитрилов.....	41
1.3.2 Синтез тетракарбонитрилов в реакции [4+2] циклоприсоединения.	45
1.3.3 Синтез тетракарбонитрилов в реакциях [2+2] и [3+2] циклоприсоединения.....	50
1.4 Оксоалкантиракарбонитрилы в синтезе циклических соединений.....	51
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 1 .....	54
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ДИЗАЙНУ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ НИТРИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ .....	55
2.1 Этапы комплексного подхода разработки биологически активных соединений .....	55
2.2. Прогноз биологической активности нитрилсодержащих соединений..	57
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 2 .....	67
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	68
ГЛАВА 3. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ.....	68
3.1 Объекты исследования.....	68

3.2	Анальгетическая активность.....	69
3.3	Жаропонижающая активность.....	70
3.4	Противомикробная активность.....	71
3.5	Оценка влияния соединений на уровень глюкозы в крови.....	72
3.6	Иммуотропная активность.....	73
3.7	Антипролиферативная активность.....	75
3.8	Физико-химические методы исследования полученных соединений....	81
3.9	Прогноз биологической активности и токсических рисков исследуемых соединений.....	82
3.10	Моделирование взаимодействий лиганд – белок нитрилсодержащих соединений.....	83
<b>ГЛАВА 4. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПОЛИКАРБОНИТРИЛОВ (ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ) ..</b>		
4.1	Синтез и активность метил 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4 <i>H</i> -пиран-2-карбоксилатов.....	85
4.2	Синтез и активность метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксилатов.....	109
4.3	Синтез и активность 2-замещенных 10-иминотетрагидро-8 <i>a</i> ,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2 <i>H</i> ,4 <i>aH</i> )-трикарбонитрилов.....	113
4.4	Синтез и активность 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.....	132
4.5	Синтез и активность 2-замещенных 1,2,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов.....	142
4.6	Синтез и активность циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов и 3,6-дизамещенных циклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.....	148
4.7	Синтез 2-аминобензополикарбонитрилов.....	186
4.8	Синтез карбонитрилсодержащих полиметинов.....	189

4.9 Синтез аддуктов этентетракарбонитрила с третичными аминами .....	211
4.10 Биологическая активность нитрилов различного строения .....	232
4.11 Препаративные методы синтеза изучаемых карбонитрилов .....	237
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4 .....	242
ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НИТРИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ.....	243
5.1 Молекулярный докинг антипролиферативной активности .....	243
5.2 Молекулярный докинг анальгетической, противовоспалительной активности.....	267
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 5 .....	273
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ МОДЕЛЕЙ ДИЗАЙНА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ НИТРИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ.....	274
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 6 .....	282
ГЛАВА 7. ИММОБИЛИЗАЦИЯ НИТРИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ НА НАНОАЛМАЗАХ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ СУБСТАНЦИЙ.....	283
7.1 Разработка методов иммобилизации поликарбонитрильных соединений на наноалмазах.....	283
7.2 Синтез «соединений-лидеров», иммобилизация и исследование антипролиферативной активности субстанций .....	285
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 7 .....	289
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	290
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ.....	292
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	294

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	296
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	346
1. Анальгетическая активность поликарбонитрильных соединений.....	346
2. Противомикробная активность поликарбонитрильных соединений (разведение 1:1500) .....	348
3. Результаты исследования антипролиферативной активности полкарбонитрильных соединений в концентрации $10^{-5}$ моль/л (по программе One-Dose Screen) .....	350
4. Антипролиферативная активность поликарбонитрильных соединений (IC <sub>50</sub> , мкМ).....	356
5. Патент на изобретение. Способ получения метил 3-ацил-4-циано-5- (дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1 <i>H</i> -пиррол-2-карбоксилатов.	358
6. Акты внедрения в научно-исследовательскую работу и учебный процесс результатов диссертационной работы.....	360

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Всемирной организацией здравоохранения в 2018 году зарегистрировано 18,1 млн новых случаев онкологических заболеваний, смертность от которых составила 9,6 млн человек (WHO, Int. Agency Res. Cancer Press-release 263, 2018). Современная химиотерапия этих заболеваний характеризуется низкой эффективностью и высокой токсичностью применяемых препаратов (Okunaka M., Kano D., Matsui R. et al., 2021; Campelj D.G., Timpani C.A., Cree T. et al., 14(5); 2021; Okunaka M., Kano D., Matsui R. et al., 2021; Dessouki F.B.A., Kukreja R.C.; Singla D. K., 2020; Costa D.V.S., Costa D.V.S., Sousa C.N.S. et al., 2020; Saleh M.A., Antar S.A., Hazem R.M., El-Azab M.F., 2020; Hilmi M., Ederhy S., Waintraub X. et al., 2020; Adhikari A., Asdaq S.M.B., Hawaj M.A.A. et al., 2021).

В связи с этим получение новых противоопухолевых лекарственных средств – важнейшая задача для ученых всего мира. Однако создание новых лекарственных средств сопряжено с определенными трудностями (Moscicki R.A., Tandon P.K., N. Engl. J. Med., 2017). Во-первых, значительные финансовые затраты. По данным Американской Медицинской Ассоциации, стоимость разработки и выведения на рынок нового лекарства в среднем составляет приблизительно 1 млрд долл., в то время как противоопухолевого препарата - более 2,7 млрд долл. (2,0–5,3 млрд долл.) (Wouters O.J., McKee M., Luyten J., 2020). Во-вторых, длительность проводимых исследований (10 лет и более), которые включают синтез разнообразных соединений, доклинические и клинические испытания, разработку технологического регламента и т.д.

Традиционно в получении новых лекарственных препаратов применяются два подхода:

1) модификация известных препаратов – синтез разнообразных структур с уже известными фармакофорными группами и скрининг для выявления «веществ-лидеров». Этот путь позволяет повысить

избирательность действия, снизить побочные эффекты, но приводит к увеличению цены препарата и, как следствие, – существенному росту курсовой стоимости лечения;

2) поиск новых структур, не похожих на известные биоактивные соединения, среди малоизученных и вновь получаемых классов органических соединений. В этом случае появляется шанс найти соединения, обладающие более выраженным биологическим действием на опухолевые клетки, но с бюджетом в среднем 3,65 млрд долл. является практически недостижимым в сложившейся экономической ситуации.

В последние годы активно развивается новое направление в разработке лекарственных препаратов – виртуальный скрининг (Maia E.H.V., Assis L.C., de Oliveira T.A et al, *Front. Chem.*, 2020; Kontoyianni M., *Methods Mol. Biol.*, 2017). Этот новый путь позволяет существенно сократить затраты на разработку новых биологически активных соединений и, следовательно, значительно ускорить создание лекарственного препарата.

На наш взгляд, внедрение данного подхода с выходом на принципиально иную область исследований – первостепенная задача как медицинской и фармацевтической химии, так и современного здравоохранения. Он включает в себя элементы молекулярного дизайна биоактивных субстанций, исследование их взаимодействия с различными биологическими мишенями с применением компьютерных программ, построение количественных моделей «структура – активность» и направленный синтез соединений. Однако существует проблема доставки вновь получаемых соединений к клеткам-мишеням и проникновения в них для специфического связывания с субстратом. Для решения этой проблемы активно изучаются различные системы доставки, включая применение наноносителей – липосом, наночастиц. В настоящее время все больше внимания уделяется углеродным наночастицам. Бесспорным лидером среди них являются наноалмазы, которые, будучи биологический индифферентными, и благодаря способности проникать внутрь клеток

являются практически идеальными наноносителями для лекарственных препаратов (Tsai L.-W., Lin Yu-C., Perevedentseva E. et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 2017). Это было продемонстрировано на примере известных лекарственных препаратов, в том числе доксорубицина – противоопухолевого антибиотика макролида (идентификатор в банке данных Национального института онкологии США SID 301181).

На химико-фармацевтическом факультете Чувашского государственного университета уже более 40 лет активно ведутся работы по синтезу и химии полицианосодержащих органических соединений. Отмечено, что некоторые структурные комбинации, содержащие разное число карбонитрильных групп, имеют выраженную противоопухолевую активность. В пользу этого говорят и отдельные сообщения различных исследовательских групп в зарубежной литературе. Самым ярким примером является нитрилсодержащее производное доксорубицина, чья активность на порядок выше (SID 581624). В то же время биологическая активность нитрилсодержащих соединений долгое время целенаправленно не изучалась, а была второстепенным предметом исследований химиков-синтетиков. Интерес к медицинскому применению нитрилов возрос в течение последних 10 лет, что подтверждается увеличением числа публикаций по данной теме.

В связи с этим в настоящем диссертационном исследовании разработан комплексный подход к дизайну новых биологически активных субстанций на платформе поликарбонитрильных соединений, включающий изучение связи «структура – активность», применение технологий моделирования взаимодействий «лиганд – белок» (молекулярный докинг), построение моделей биологической активности, а также использование инновационных систем доставки лекарственных препаратов к биомишеням – наноалмазов. Он основан, с одной стороны, на уникальной реакционной способности карбонитрильной группы, возможности синтеза большого разнообразия сложных, необычных структур, а с другой – на известных цитотоксических

свойствах карбонитрильных соединений, их способности встраиваться в биохимические процессы клеток.

Одна из причин противоопухолевой активности нитрилсодержащих соединений – их способность встраиваться в процессы синтеза белка и регуляции метаболизма клеток. Другими словами, карбонитрилы участвуют в процессах биосинтеза различных соединений в живых системах. Это было продемонстрировано в работах Дж. Д. Сазерленда, который разработал концепцию «цианосульфидной» протометаболической системы и показал пути образования важнейших природных соединений – аминокислот и активированных пиримидин-рибонуклеотидов через серию промежуточных нитрилсодержащих соединений (Powner M. W., Gerland B., Sutherland J. D., *Nature*, 2009; Ritson D., Sutherland J. D., *Nature Chem.*, 2012; Ritson D., Sutherland J. D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013).

Таким образом, можно говорить об избирательных противоопухолевых свойствах соединений, содержащих карбонитрильные группы.

Предложенный подход дизайна нитрилсодержащих биологически активных субстанций позволяет получить соединения, обладающие известными и новыми механизмами биологического действия на опухолевые клетки. Мы считаем, что это одно из приоритетных направлений тонкого органического синтеза, медицинской химии и фармации.

Следует отметить, что благодаря своим биологическим свойствам нитрилсодержащие соединения уже нашли применение в народном хозяйстве и медицине, в качестве инсектицидов, гербицидов и противовирусных («Рилпивирин», «Этравирин», «Доравирин», «Ремдесивир»), противомикробных («Цефметазол», «Финафлоксацин»), противогрибковых («Исавуконазол», «Луликоназол»), противодиабетических («Алоглиптин», «Вилдаглиптин», «Саксаглиптин»), иммуносупрессивных («Терифлуномид») и иммуномодулирующих («Озанимод») средств; препаратов для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы («Милринон», «Финеренон»,

«Верапамил», «Левосимендан»). Известно порядка 60 соединений с доказанной клинической эффективностью.

Нитрилсодержащие соединения применяются и для лечения ряда онкологических заболеваний: злокачественных новообразований молочной железы («Летрозол», «Анастрозол», «Трилостан», «Нератиниб»), предстательной железы («Бикалутамид», «Энзалутамид», «Апалутамид», «Даролутамид»), почек («Белзутифан»), немелкоклеточного рака легких («Алектиниб», «Лорлатиниб», «Тепотиниб», «Сельперкатиниб»), хронического миелогенного лейкоза («Бозутиниб»), острого миелоидного лейкоза («Гласдегиб», «Ивосидениб»). Недостатком данных препаратов является высокая курсовая стоимость, поскольку они являются импортными. В результате диссертационного исследования будет создана платформа для разработки новых отечественных эффективных противоопухолевых средств на основе нитрилсодержащих соединений.

Таким образом, создание комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций для получения лекарственных препаратов на наноалмазах, в первую очередь цитостатиков, на основе нитрилсодержащих соединений является актуальной проблемой.

### **Степень разработанности проблемы**

В настоящее время, согласно открытой базе данных DrugBank, известно 60 нитрилсодержащих соединений с доказанной клинической эффективностью и около 170 субстанций, находящихся на разных этапах исследований. В последние годы арсенал нитрилсодержащих препаратов пополнился такими карбонитрильными соединениями как тофацитиниб, финафлоксацин, барицитиниб и др.

Данные соединения были получены введением карбонитрильной группы в уже известные фармакофоры, а не путем направленного синтеза на основе нитрилсодержащей биологически активной платформы. При этом комплексного исследования с использованием физико-химических дескрипторов, молекулярного докинга, моделей биологической активности

для направленного синтеза биоактивных нитрилсодержащих субстанций до настоящего времени не проводилось.

Ранее в медицинскую практику было внедрено порядка 30 нитрилсодержащих препаратов. Было показано, что карбонитрилы во многих случаях имитируют функциональность, присутствующую в субстратах для ферментов, играя ключевую роль в качестве акцепторов водородных связей между нитрильным азотом и аминокислотой или молекулой воды, которая в свою очередь связана с белковой цепью (Fleming F.F. et al., 2010).

Отмечено, что карбонитрильная группа не разрушается при прохождении через ферментные системы, метаболизм протекает по другим участкам молекулы. Большинство известных нитрилсодержащих фармацевтических препаратов – ароматические, при этом количество алифатических, алкен- и азотсодержащих карбонитрилов существенно меньше.

**Цель исследования** - разработка комплексного подхода к дизайну биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений для создания новых противоопухолевых препаратов.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Проанализировать существующую базу данных о биологической активности нитрилсодержащих соединений и определить наиболее перспективные классы для разработки биологически активных субстанций.

2. Осуществить синтез и установить структуру ароматических нитрилов, содержащих цикл пиррола, пирана, хромена, хинолина, анилина; трех-, четырех- и шестичленных циклических нитрилов; алифатических нитрилов – мероцианинов (полиметинов), а также внутренних солей – пиридиinium этанидов.

3. Создать банк данных биологической активности нитрилсодержащих соединений на основе исследования антипролиферативной,

противомикробной, анальгетической активности, и установить взаимосвязь «структура – активность» для полученных соединений.

4. Изучить взаимодействие и определить показатели эффективности связывания нитрилсодержащих соединений с биомишенями, обеспечивающими исследуемые виды активности, методом молекулярного докинга.

5. Построить модели антипролиферативной активности нитрилсодержащих соединений по уравнениям регрессии среднего процента ингибирования от показателей эффективности связывания с биомишенями.

6. Разработать метод нековалентной иммобилизации нитрилсодержащих соединений на немодифицированных наноалмазах для создания новых противоопухолевых лекарственных препаратов с высокой биодоступностью.

7. Провести виртуальный скрининг нитрилсодержащих соединений с использованием моделей активности по прогнозируемому ингибированию роста для отбора соединений-лидеров, осуществить их синтез и иммобилизацию на поверхности наноалмазов.

8. Изучить антипролиферативную активность субстанций на основе нитрилсодержащих соединений, иммобилизованных на поверхности наноалмазов.

9. Сформулировать положения комплексного подхода к разработке биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений.

**Научная новизна.** В результате обзора биологической активности и применения нитрилсодержащих соединений определены классы перспективные для разработки биологически активных субстанций.

На основе разработанного и запатентованного метода синтеза 4-циано-5-(дицианометил)пиррол-2-карбоксилатов (патент на изобретение РФ) найдена новая перегруппировка и получены соединения-аналоги известных донорно-акцепторных хромофоров. Данные соединения представляют

интерес в качестве люминесцентных сенсорных меток при исследовании метаболизма и распределения лекарственных средств в живых клетках, жидкостях организма.

Впервые проведена реакция Дильса – Альдера с участием тетрацианоэтилена и N,N-диметил-, фенилгидразонов, тиосемикарбазидов  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов. При этом обнаружено нестандартное протекание взаимодействия, приводящее к образованию циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов. Для изучения причин образования продуктов [2+2] циклоприсоединения проведены квантовые расчеты энергий всех возможных переходных состояний, которые показали, что аддукт [4+2] - это кинетический продукт, который сохраняется в равновесии с  $\pi$ -комплексом, в то время как аддукт [2+2] – термодинамический продукт, в котором реакция заканчивается в заданное время. Строение синтезированных соединений установлено комплексом физических и физико-химических методов, включая метод РСА.

Исследована биологическая активность синтезированных соединений, а также соединений, полученных ранее коллективом Чувашского государственного университета: антипролиферативная – у 84 соединений, анальгетическая – у 24, а также 47 испытаний жаропонижающей, антимикробной, гипогликемической и иммуностропной активности. Проведен анализ «структура – активность» в ряду производных 2-амино-4*H*-пирин-3-карбонитрила, хромен-3,3,4(2*H*,4*aH*)-трикарбонитрила, циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрила, хинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрила, циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила, 3-цианокумарина, нафтиридин-3-карбонитрила.

Проведен молекулярный докинг нитрилсодержащих соединений по биомишеням антипролиферативной, анальгетической и противовоспалительной активности. По оценочным функциям определены наиболее вероятные мишени для нитрилсодержащих соединений в развитии цитотоксического действия. Установлена более высокая селективность в отношении изоферментов циклооксигеназы по сравнению с референтным

лигандом – мелоксикамом, что свидетельствует о низкой вероятности побочных эффектов потенциальных противовоспалительных субстанций. Составлены модели антипролиферативной активности в отношении клеточных линий злокачественных новообразований костного мозга (лейкоз), кожи (меланома), легких, почек, молочной железы, основанные на параметрах эффективности лигандов, что позволяет проводить виртуальный скрининг разрабатываемых противоопухолевых соединений.

Проведено исследование адсорбции карбонитрильных соединений на детонационных наноалмазах. Показано, что процент иммобилизации нитрилсодержащих соединений в среднем выше, чем у других органических соединений, что является преимуществом при разработке лекарственных субстанций на наноалмазах.

#### **Теоретическая значимость результатов исследования**

Теоретическая значимость результатов исследования заключается в формулировании методологических принципов комплексного подхода разработки биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений. Ключевым моментом предложенной методологии является отбор «соединений-лидеров» для синтеза и направленного изучения с помощью моделей биологической активности на основе физико-химических дескрипторов и оценочных функций, полученных молекулярным докингом.

На основе анализа литературы и результатов испытаний синтезированных соединений создан банк данных о биологической активности различных классов нитрилсодержащих соединений, позволяющий проводить отбор наиболее перспективных структур.

Сформулированные методологические принципы и сформированный банк данных об активности являются теоретической основой для конструирования потенциально активных структур, виртуального скрининга и направленного синтеза биологически активных субстанций.

## Практическая значимость и внедрение результатов исследования

В ходе диссертационного исследования разработан комплексный подход к дизайну биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений, позволяющий с меньшими затратами проводить разработку новых отечественных лекарственных препаратов, прежде всего цитостатиков.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую работу химико-фармацевтического и медицинского факультетов ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», научно-исследовательскую работу научно-образовательного центра фармацевтики ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», а также в программу подготовки специалистов на кафедре биоэкологии и химии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева», что подтверждается актами внедрения.

Синтезировано 108 новых соединений как с неспецифической (циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы), так и с селективной антипролиферативной активностью в отношении отдельных клеточных линий (хромен-3,3,4-трикарбонитрилы); соединения с выраженной иммуносупрессивной активностью (метил 5-цианопиран-2-карбоксилаты), а также соединения с анальгетическим, жаропонижающим действием.

Разработан эффективный метод синтеза производных ацилпировиноградных кислот с тетрацианоэтиленом, позволяющий получать с хорошими выходами соответствующие метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбо-ксилаты, обладающие частичной растворимостью в воде и в полярных органических растворителях и содержащие неизвестное ранее сочетание функциональных групп – карбонитрильных, сложноэфирной, гидроксильной и др.

При получении циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов проведена реакция Дильса – Альдера с участием тетрацианоэтилена и N,N-диметил-, фенилгидразонов, тиосемикарбазидов  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) установлено, что реакция протекает как в прямом, так и в обратном направлении (ретро-синтез), и что исходные, промежуточные и конечные соединения находятся в смеси в строгом стехиометрическом соотношении.

Разработан новый простой метод получения метилированных четвертичных аммониевых солей – метилдицианоацетатов, значительно превосходящих исходные амины по растворимости и подвижности в растворах электролитов. Метод успешно апробирован на серии производных пиридина, изоникотиновой кислоты и ряда фармацевтических субстанций.

Оптимизированы методы синтеза карбонитрилов, содержащих циклы пирана, хромена, циклопропана, хинолина, циклогексена, анилина с иммуносупрессивной, антипролиферативной, анальгетической, жаропонижающей активностью.

Составлены модели антипролиферативной активности нитрилсодержащих соединений, позволяющие прогнозировать средний процент ингибирования роста клеточных линий злокачественных новообразований костного мозга (лейкоз), легких (НМРЛ), кожи (меланома), почек и молочной железы. Данные модели могут применяться для проведения виртуального скрининга при разработке новых отечественных противоопухолевых лекарственных препаратов.

Разработан метод нековалентной посадки карбонитрильных соединений на немодифицированных наноалмазах, позволяющий получать субстанции на наноносителе с высоким процентом иммобилизации (до 35%), что не только решает проблему применения нерастворимых в водной среде лекарственных средств, но и повышает адресность их доставки, снижает дозировку и токсичность.

В результате диссертационного исследования получены две субстанции на наноалмазах, рекомендованные для дальнейших доклинических испытаний.

**Личный вклад автора** состоит в формировании направления, активном участии во всех этапах исследования, постановке конкретных задач и их экспериментальном решении, обсуждении и интерпретации полученных данных, формулировании выводов, написании и оформлении статей, патента и тезисов докладов. Большая часть экспериментальных результатов получена автором лично или при его непосредственном участии. Под руководством автора разработаны и внедрены в образовательный процесс и научно-исследовательскую работу методологические алгоритмы поиска биологически активных субстанций с применением молекулярного докинга, количественных моделей «структура – активность» и методики синтеза отдельных классов карбонитрильных соединений.

**Связь задач исследования с планом научно-исследовательской работы.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова» «Органические тетракарбонитрилы - универсальные исходные соединения и новый фармакофор в синтезе лекарств» (регистрационный номер 115070610031).

**Публикации.** Основные результаты диссертации изложены в 49 работах, из которых 16 статей в рецензируемых научных изданиях ВАК, входящих в международные базы цитирования WoS и Scopus, 2 статьи в зарубежных изданиях 1 и 2 квартилей. Получен 1 патент РФ на изобретение (Патент RU 2700928, «Способ получения метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоксилатов» опубликовано 24.09.2019 Бюл. № 27).

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует научной специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Направление исследований – «Получение и исследование биологически активных соединений

синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ».

**Методология и методы исследования.** Методологическая основа исследования заключалась в разработке и обосновании принципов направленного синтеза нитрилсодержащих биологически активных соединений с применением моделирования и виртуального скрининга. При выполнении диссертационного исследования были использованы методы установления структуры соединений: тонкослойной хроматографии, ИК-спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, масс-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа.

Биологическая активность соединений исследована согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (Миронов А.И.). Статистическая обработка полученных результатов проведена согласно ОФС 1.1.0014.15 «Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами» (Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание).

Исследование взаимодействий нитрилсодержащих соединений с биологическими мишенями проводили методом молекулярного докинга с помощью программного пакета AutoDock 4.2.6 программой AutoDock Vina. При проведении докинга использованы кристаллографические копии ферментов, полученные из базы данных Protein Data Bank. Прогноз биологической активности соединений выполнен программой PASS online. Оценка токсических рисков и расчет logP, PSA выполнены при помощи системы OSIRIS в программе DataWarrior v5.5.0. Корреляционный и регрессионный анализ и составление моделей «структура – активность» проводили с использованием пакета «Анализ данных» в MS Excel программного комплекса MS Office 2010.

## Положения, выносимые на защиту

1. Результаты анализа существующей базы данных о биологической активности нитрилсодержащих соединений.

2. Методы синтеза метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов, метил 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4*H*-пиран-2-карбоксилатов, 10-иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2*H*,4а*H*)-трикарбонитрилов, 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов, 2-аминобензополикарбонитрилов, 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, циклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, нитрилсодержащих полиметинов, солей метилдицианоацетатов и пентацианопроепенидов.

3. Данные исследований строения, биологической активности и анализа «структура – активность» полученных соединений, а также 5,6-дигидропиридин-3,3,4(1*H*)-трикарбонитрилов, 2,4-диамино-5-арил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-бензо[*b*][1,8]нафтиридин-3-карбонитрилов, 3-цианокумаринов, ароил- и 2-гетероил-1,1,3,3-тетрацианопроеп-2-ен-1-идов.

4. Результаты молекулярного докинга нитрилсодержащих соединений с биомшенями – топоизомеразой 1 и 2, тирозинкиназой, рецепторами эпидермального и сосудистого эндотелиального факторов роста, дигидрофолатредуктазой, рибонуклеотидредуктазой, тубулином, циклооксигеназой 1 и 2.

5. Модели «структура – антипролиферативная активность» для клеточных линий злокачественных новообразований костного мозга (лейкоз), кожи (меланома), легких, почек, молочной железы, составленные на основе показателей эффективности связывания исследуемых соединений с биомшенями.

6. Методика нековалентной иммобилизации нитрилсодержащих соединений на немодифицированных наноалмазах для получения лекарственных субстанций и создания новых противоопухолевых лекарственных препаратов с высокой биодоступностью.

7. Результаты скрининга нитрилсодержащих соединений с использованием моделей активности.

8. Данные исследования антипролиферативной активности полученных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений, иммобилизованных на немодифицированных наноалмазах.

9. Положения комплексного подхода к дизайну биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений.

**Степень достоверности научных положений.** Достоверность полученных данных подтверждается проведенными экспериментальными исследованиями с применением современных физико-химических, биологических, математических методов, статистической обработкой результатов. Сформулированные в диссертации положения и выводы согласуются с литературными данными, логически обоснованы и следуют из полученных результатов исследования, четко аргументированы.

**Апробация результатов.** Материалы диссертационного исследования представлены на V Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, 2016); IV Всероссийской конференции с международным участием «Химия и современность» (Чебоксары, 2016); II Международной научной конференции «Современная химия: успехи и достижения» (Чита, 2016), Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (Томск, 2016); XX и XXI Менделеевских съездах по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016; Санкт-Петербург, 2019); XIV Международной научно-практической конференции «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований» (North Charleston, 2017); XIII Международной научно-практической конференции «21 Century: Fundamental science and technology XIII» (North Charleston, 2017); XIII Международной (XXII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2018);

Международной научно-практической конференции «Инновационные внедрения в области медицины и фармакологии» (Москва, 2018); 7-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование – 2018» (Воронеж, 2018); XXV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Topical issues of new drugs development» (Харьков, 2018); 71-й Всероссийской научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием (Ярославль, 2018); XIII Международной молодежной научной конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых» (Йошкар-Ола, 2018); XV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2018); VII и VIII Всероссийских конференциях с международным участием «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды» (Чебоксары, 2018; Чебоксары, 2020).

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 367 страницах компьютерного текста, состоит из введения, семи глав собственных исследований, заключения, общих выводов, библиографического списка и приложений. Содержит 99 схем, 137 рисунков и 65 таблиц. Библиографический список состоит из 412 источников, в том числе 354 на иностранных языках.

**Благодарность.** Автор выражает глубокую признательность научному консультанту профессору О. Е. Насакину и всем, кто принимал участие в настоящем исследовании за сотрудничество.

## ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### ГЛАВА 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КАРБОНИТРИЛОВ И ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ИХ ПОЛУЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

#### 1.1 Биологическая роль нитрилов и их применение

Карбонитрилы представляют собой класс разнообразных органических соединений. Они нашли широкое применение в промышленности, повседневной жизни, химии и медицине.

Существует теория, согласно которой нитрилы – предшественники зарождения жизни как таковой. В ее пользу свидетельствуют результаты исследований по изучению замкнутых систем, направленных на воссоздание условий добиотической эволюции (около 4,5 млрд лет назад). Это направление называется «сборочная химия» (assembly chemistry).

До настоящего момента существовали три отдельно изученные системы, отражающие отдельные аспекты возникновения биологически важных соединений. Это эксперимент Миллера – Юри (Miller – Urey), в ходе которого из простых неорганических предшественников было получено по первичным данным пять остатков аминокислот [253], в результате повторного эксперимента обнаружено 22 остатка. Реакцией Бутлерова (формозная реакция) из формальдегида были получены примерно 20 различных углеводов из водного раствора [110]. А полимеризацией аммония цианида в водном растворе были получены предшественники пуриновых азотистых оснований [287] (Синтез Оро, Oro's synthesis).

Революционными стали исследования Дж. Д. Сазерленда (J. D. Sutherland), который постарался объединить открытия данных экспериментов и провел серию опытов с участием синильной кислоты и сероводорода, создав «цианосульфидную» протометаболическую систему [122, 262, 305, 323, 324]. В результате ему удалось получить предшественники шести аминокислот (прекурсоры Штреккера, Strecker precursors) – аланина, треонина, глицина,

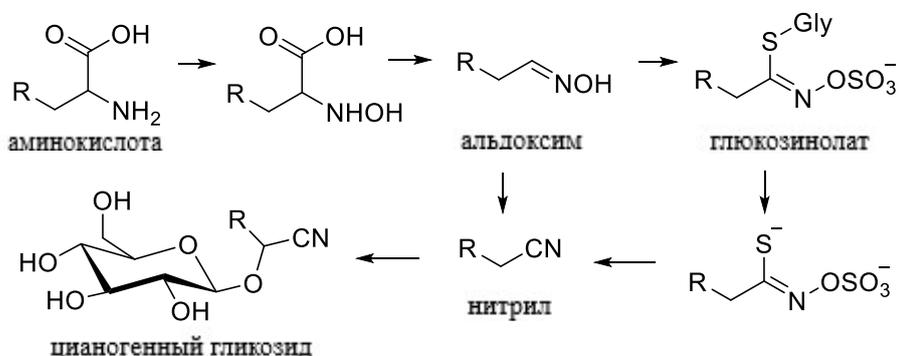
серина, валина и лейцина, через ряд промежуточных нитрилсодержащих продуктов, синтезировать активированные пириимидиновые рибонуклеотиды, а также показать возможные пути образования еще шести аминокислот.

Основной принцип этой теории строится на предположении о существовании «строительных блоков» (building blocks). Так Дж. Д. Сазерленд рассматривает строительные блоки на основе цианоацетилена, акрилонитрила, триозы (изомера глицеральдегида) и др. [122].

Для понимания роли карбонитриловнитрилов в живом мире важно отметить, что в настоящее время известно около 150 природных нитрилсодержащих соединений [169], из них 25 – цианогенные гликозиды [73].

Нитрилсодержащие природные соединения – производные аминокислот растений, членистоногих, бактерий и грибов. Синтезируются карбонитрилынитрилы в результате ферментативного превращения альдоксимов (схема 1), образующихся при N-гидроксилировании и декарбоксилировании соответствующих аминокислот [191]. Цианогенные гликозиды в свою очередь формируются путем последовательности стереоселективного гидроксилирования-гликозилирования [142]. Другим путем образования нитрилсодержащих метаболитов является гидролиз глюкозинолатов – соединений, синтезируемых на основе интермедиатов альдоксимов [181, 245].

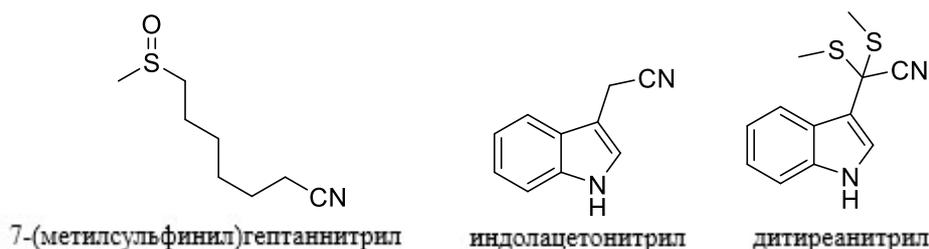
Схема 1



Природные нитрилы можно разделить на три группы: алканнитрилы,  $\alpha,\beta$ -непредельные и ароматические нитрилы.

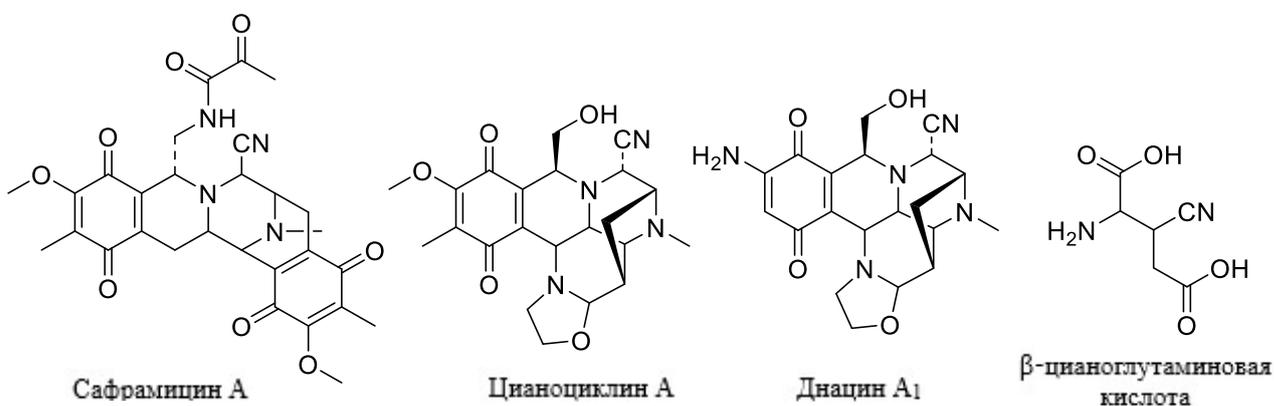
Алканнитрилы представляют собой группу различных по строению соединений, среди которых выделены отдельные представители, обладающие биологической активностью. К ним относятся серосодержащий 7-(метилсульфинил)гептаннитрил (схема 2) с высокой антигипоксической активностью [349, 372]; индолацетонитрил, подавляющий рост семян [242]; дитиреанитрил, проявляющий антифидантное действие [148].

Схема 2

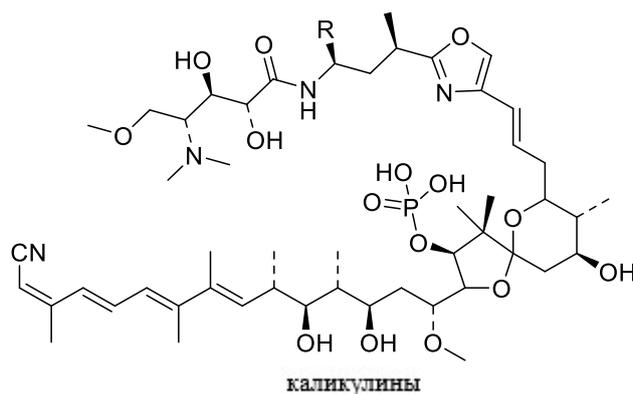


Сафрамицин А и цианоциклин А (схема 3), метаболиты *Streptomyces*, а также днацин А<sub>1</sub> обладают заметным антимикробным, противоопухолевым действием [129, 196, 350, 391], а β-цианоглутаминовая кислота – противогрибковым [102].

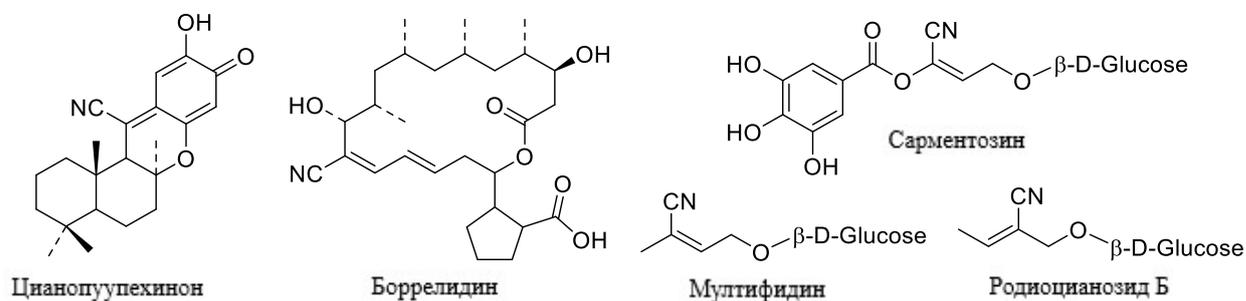
Схема 3



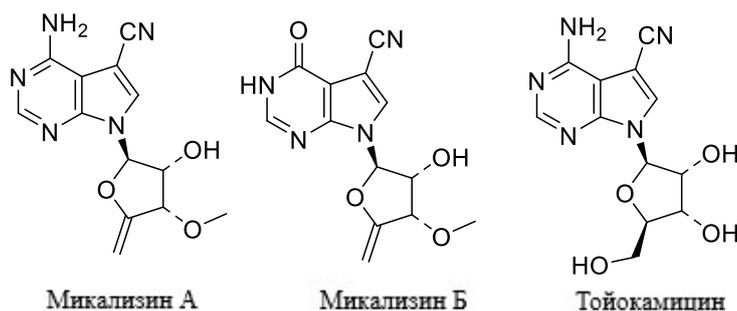
Наибольший интерес из α,β-непредельных нитрилов вызывают каликулины (схема 4), первоначально выделенные из морских губок, являющиеся ингибиторами протеинфосфатазы 1 и 2А и противоопухолевыми соединениями [111].



Широкий спектр активности характерен также и для других непредельных карбонитрилов. Так, цианопуупехинон (схема 5) оказывает цитотоксическое, противовирусное (в том числе ВИЧ II), противогрибковое, иммуномодулирующее действие [192], боррелидин – противомикробное, противовирусное, инсектицидное и гербицидное [187]; мултифидин и родиоцианозид Б – противоаллергическое [103, 104, 322], сарментозин – антифидантное [269].

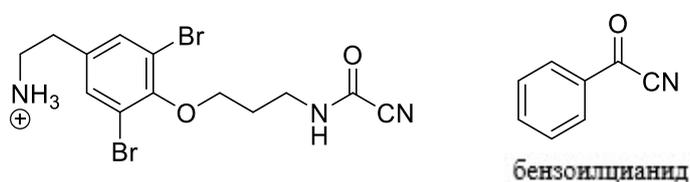


Ароматические карбонитрилы нитрилы не так широко распространены в природе, но среди них также встречаются биологически активные соединения. Противомикробным и цитотоксическим действием обладают пирролсодержащие карбонитрилы нитрилы – микализин А, микализин Б, тойокамицин (схема 6) [105, 230, 279].



В число соединений с цитотоксическим действием также входит производное цианоформамида (схема 7), выделенное из морской губки, которое обладает активностью схожей с активностью бензоилцианида [112].

Схема 7



В настоящее время известно около 25 цианогенных гликозидов среди представителей по меньшей мере 2000 видов растений [73]. Их роль заключается в защите от поедания насекомыми, крупными животными (т.е. антифидантная активность). Механизм их действия состоит в высвобождении синильной кислоты при гидролизе гликозида, вызванном механическим повреждением тканей. Длительное употребление таких растений приводит к ряду заболеваний – нарушению работы верхних мотонейронов («Конзо»), тропической атаксической нейропатии, развитию зоба и кретинизма, задержке роста, а также появлению симптомов, характерных для клинической картины отравления цианидами, – рвоты, тошноты, головокружения, болей в животе, слабости, головной боли, диареи, иногда возможен летальный исход [73].

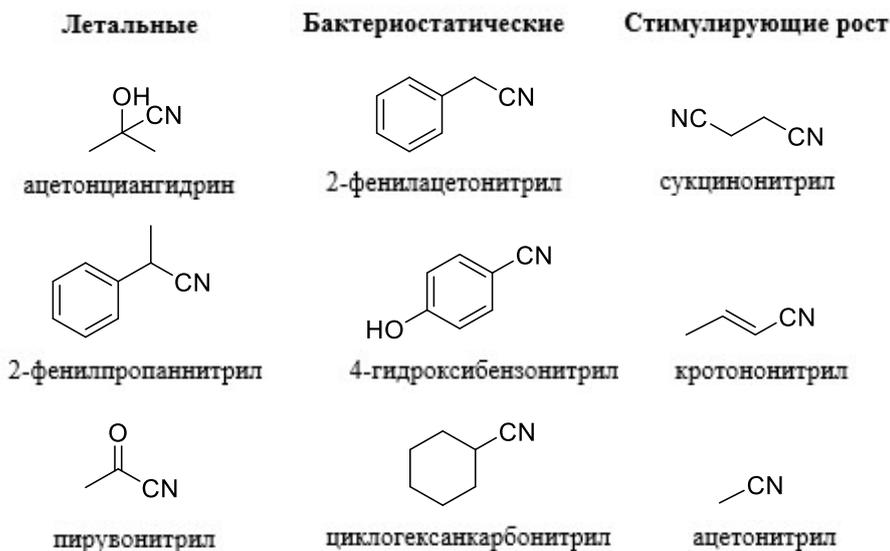
Большое значение имеет влияние, оказываемое карбонитрилами на микроорганизмы. При метаболизме нитрилсодержащих соединений может выделяться синильная кислота, которая ингибирует цитохром-С оксидазы, что приводит к различным нарушениям роста и размножения. Основным

механизмом защиты является детоксикация через нитрилазы, которые непосредственно разлагают карбонитрилы до карбоновых кислот и аммиака, или нитрилгидратазы и амидазы, превращающие карбонитрилы в амиды, а затем в карбоновые кислоты и аммиак.

Нитрилазы принадлежат к суперсемейству углерод-азотных гидролаз и содержат каталитическую триаду, состоящую из глутаминовой кислоты, лизина и цистеина [270, 290]. Гидратация нитрилов до амидов катализируется нитрилгидратазами которые состоят из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц и относятся к классу железо- и кобальтсодержащих ферментов (NH-азы). Последующий гидролиз амидов до карбоновых кислот и аммиака осуществляется при участии амидаз [273].

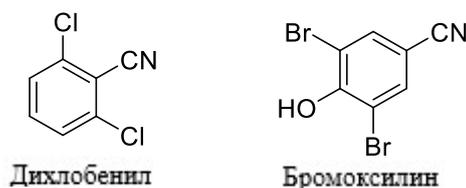
Исследования, проведенные на тест-культурах с неидентифицированными нитрилазами с участием 9 различных нитрилсодержащих соединений, показали, что нитрилы более токсичны, чем соответствующие им карбоновые кислоты [212]. Исключение составляет циклогексенкарбонитрил, продукт метаболизма которого – циклогексенкарбоновая кислота – в пять раз сильнее подавляет рост бактерий. Грамотрицательные бактерии оказались чувствительнее, чем грамположительные. В целом присутствие карбонитрилов в культуральной среде привело к сокращению разнообразия микроорганизмов и преобладанию грамположительных бактерий. При этом более чем 70 предполагаемых кодирующих нитрилазу и более 20 потенциальных кодирующих нитрилгидратазу генов было идентифицировано при анализе метагеномов, полученных в результате обогащения карбонитрилом.

Ацетонциангидрин, 2-фенилпропаннитрил и пирувонитрил оказывают летальное действие, 2-фенилацетонитрил, 4-гидроксибензонитрил и циклогексанкарбонитрил (схема 8) подавляют рост культур, т.е. обладают бактериостатической активностью. Напротив, сукцинонитрил, ацетонитрил и кротононитрил оказывают стимулирующее действие на исследованные сообщества [38].



Благодаря своим биологическим свойствам карбонитрилы нашли применение в народном хозяйстве и медицине. Дихлобенил и бромоксилин (схема 9) используются в качестве гербицидов [99, 252].

Схема 9



Наибольший интерес представляют карбонитрилы, применяемые в медицинской практике. К 2010 году было внедрено порядка 30 нитрилсодержащих препаратов и 20 находились на стадии клинических исследований [272]. Важно отметить, что карбонитрильная группа не разрушается при прохождении через ферментные системы, метаболизм протекает по другим участкам молекулы.

Большинство нитрилсодержащих фармацевтических препаратов являются ароматическими, при этом алифатические, алкен- и азотсодержащие карбонитрилы встречаются реже. Внутри каждого класса биоактивные карбонитрилы сгруппированы по общим структурным элементам и принципам действия.

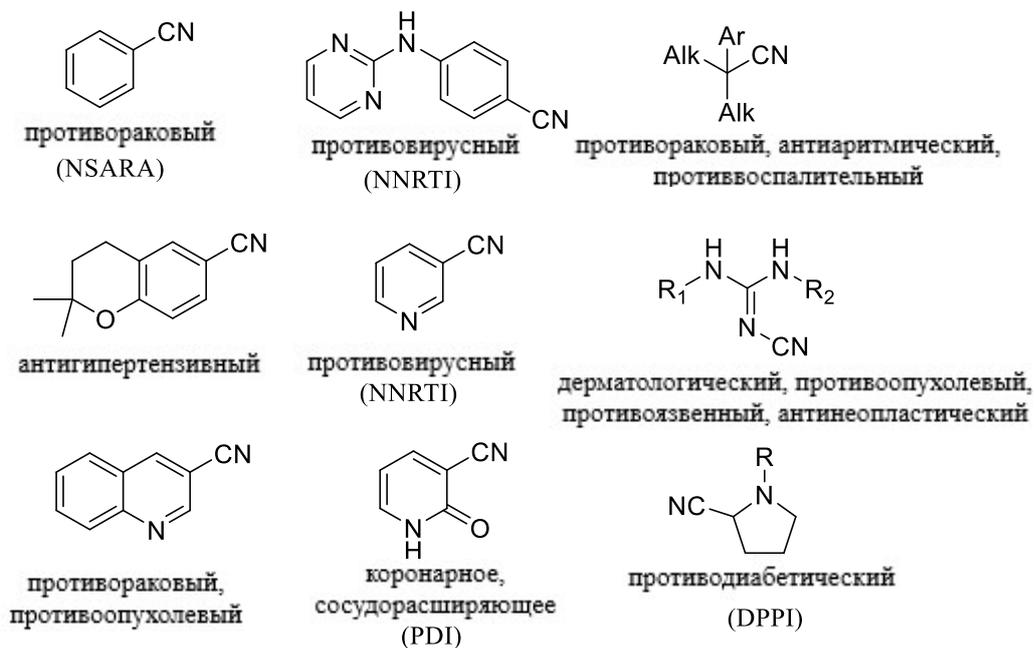
Карбонитрилы обладают необычной функциональностью благодаря короткой поляризованной тройной связи. Линейная стержнеобразная геометрия имеет цилиндрический диаметр 3,6 Å для  $\pi$ -системы, что дает минимальную стерическую затрудненность вдоль оси. Для сравнения: группа CN в 8 раз меньше метильной группы. Карбонитрил может проходить в узкие пространства для полярных взаимодействий или водородных связей в стерически перегруженных средах.

Карбонитрилы часто играют ключевую роль в качестве акцепторов водородных связей между карбонитрильным азотом и аминокислотой или молекулой воды, которая в свою очередь связана с белковой цепью. Иными словами, во многих случаях карбонитрил имитирует функциональность, присутствующую в субстратах для ферментов.

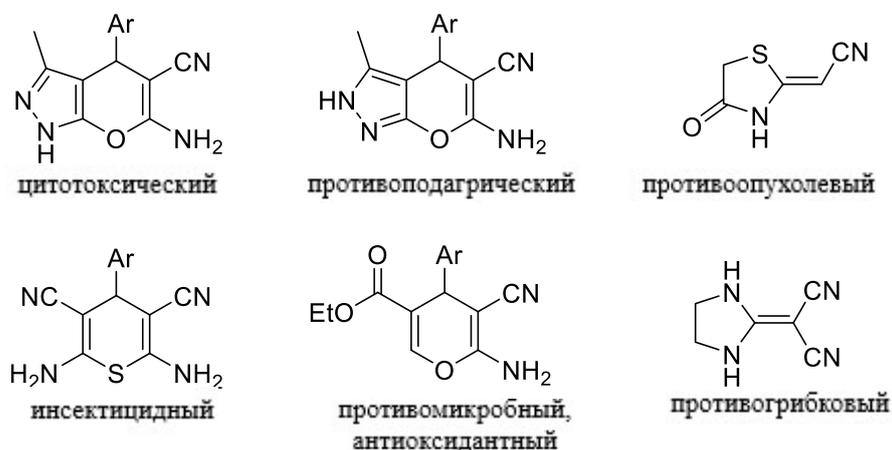
Так, в большинстве случаев активность известных фармацевтических субстанций обусловлена образованием донорно-акцепторных связей с остатками фенилаланина, гистидина, глицина, аргинина, глутамина, лейцина, цистеина, метионина, треонина. Всего известно порядка 30 биомишеней, включая андрогеновые рецепторы (NSARA), рецепторы эпидермального фактора роста, фосфодиэстеразы (PDI), обратную транскриптазу ВИЧ (NNRTI), гистамин  $H_2$ -рецепторы, дипептидил пептидазы (DPPI) и др. [41].

При анализе структур известных препаратов можно выделить специфические нитрилсодержащие участки, обуславливающие фармакологическую активность – фармакофорные центры (схема 10).

Согласно открытой базе данных DrugBank, в настоящее время известно 59 нитрилсодержащих соединений с доказанной клинической эффективностью и около 170 субстанций, находящихся на разных этапах исследований. В последние годы арсенал препаратов пополнился такими карбонитрилами как «Тофацилиниб», «Финафлоксацин», «Барицитиниб» и др.



Хороший потенциал медицинского применения имеют енаминотрилы. Последние исследования позволяют выделить несколько фармакофорных центров (схема 11), содержащих данный фрагмент [261].



Таким образом, получение новых нитрилсодержащих соединений для разработки препаратов с различной активностью – актуальная задача.

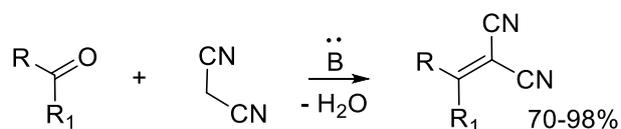
## 1.2 Цианосодержащие метилен активные соединения в синтезе циклических карбонитрилов

В настоящее время существуют различные методы получения нитрилсодержащих соединений. Анализ литературных источников показывает, что на протяжении последних 10 лет наиболее удобными и часто применяемыми синтетическими платформами являются малононитрил, производные димера малононитрила, тетрацианоэтилен и 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы.

### 1.2.1 Малононитрил в реакциях Кнёвенагеля и циклоприсоединения по Михаэлю

Одним из наиболее широко применяемых реагентов в синтезе нитрилсодержащих соединений является малононитрил (МН). В его структуре находится метиленактивная группа, позволяющая вступать в хорошо известную реакцию Кнёвенагеля (схема 11), в результате которой легко образуются дицианометиленовые производные [219, 229, 266, 344, 403]. Конденсация с карбонильными соединениями проводится в водной или спиртовой среде в присутствии основного катализатора при перемешивании. Применение микроволнового облучения позволяет существенно ускорить образование продуктов и увеличить их выход.

Схема 11

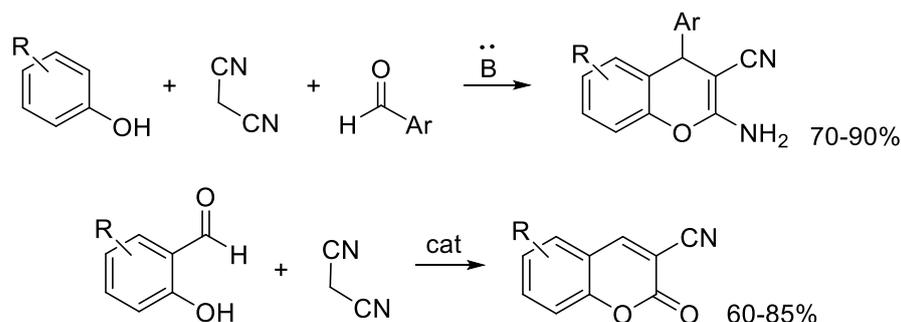


Дицианометиленпроизводные в свою очередь представляют большой интерес для органического синтеза, поскольку их взаимодействие с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенными карбонилами (присоединение по Михаэлю) дает возможность синтезировать широкий спектр биологически важных соединений различных классов.

На первом месте по частоте упоминания в литературе стоят 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы и 2-оксо-2*H*-хромен-3-карбонитрилы, которые

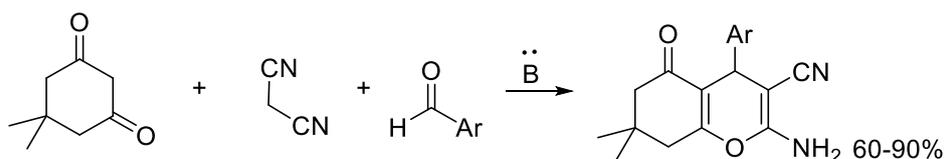
получают при взаимодействии арилиденмалононитрила либо смеси МН и альдегида с фенолами и замещенного салицилового альдегида с МН соответственно [62, 109, 132, 186, 205, 206, 211, 223, 316, 368, 384, 402]. Реакции проводятся, как правило, в водно-спиртовой среде при перемешивании с нагреванием или при комнатной температуре (схема 12).

Схема 12



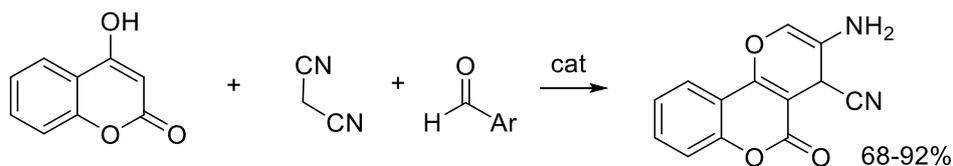
Особое место занимают производные димедона – тетрагидробензо[*b*]пираны (схема 13), образующиеся при его взаимодействии с МН и ароматическим альдегидом [114, 211, 228]. Данные соединения обладают различными видами биологической активности, в том числе диуретической, спазмолитической, противораковой, антикоагулянтной, противовоспалительной и др.

Схема 13



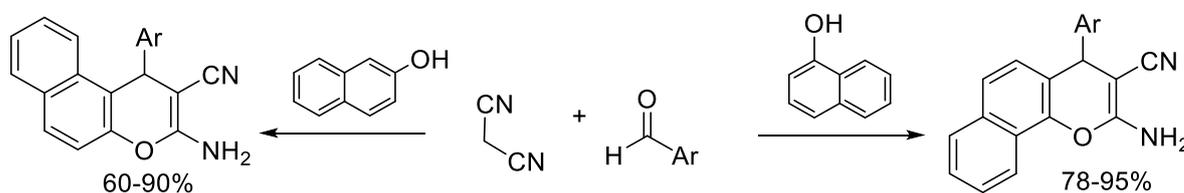
При введении в данную реакцию 4-гидроксикумарина вместо димедона образуются другие биологически важные соединения – 2-амино-пирано[3,2-*c*]-хромен-3-карбонитрилы [61, 77, 84, 114, 128, 166, 188, 201, 220, 364] и их изомеры – 3-амино-пирано[2,3-*c*]хромен-2-карбонитрилы (схема 14) при взаимодействии с 3-гидроксикумарином [264].

Схема 14



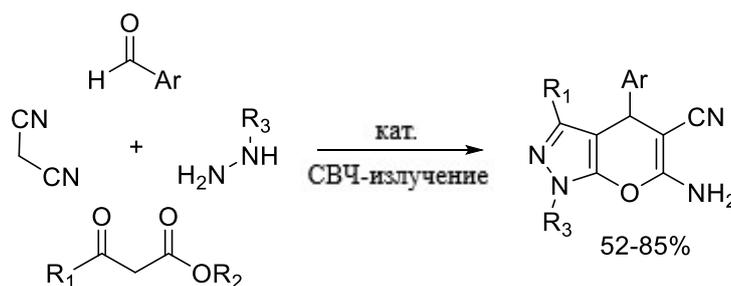
Для синтеза 2-амино-4*H*-бензо[*h*]хромен-3-карбонитрилов [204, 268, 293, 376, 377] и 3-амино-1*H*-бензо[*f*]хромен-2-карбонитрилов [140, 256], соединений с высокой цитотоксической активностью, в качестве карбонильного соединения используют нафтол-1 и нафтол-2 соответственно (схема 15).

Схема 15



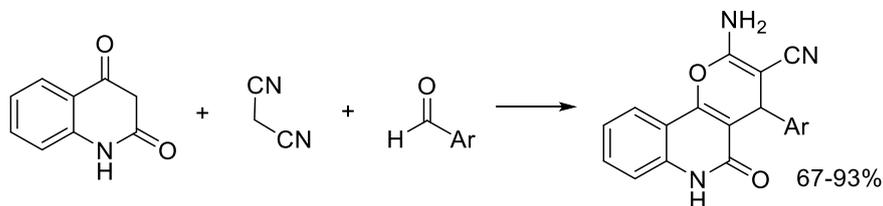
Значительное число работ посвящено получению других конденсированных систем кроме хромен-3-карбонитрилов – 6-амино-пирано[2,3-*c*]пиразол-5-карбонитрилов. Данный фрагмент также является фармакофорным центром соединений для лечения онкологических заболеваний. Для их синтеза используют смесь ароматического альдегида, МН, β-кетозэфира и замещенного либо незамещенного гидразина (схема 16). Реакцию проводят в водной либо водно-спиртовой среде при перемешивании в присутствии основного катализатора, в некоторых случаях с применением микроволнового облучения (схема 16) [88, 90, 139, 168, 175, 243, 277, 284, 303, 326, 328, 354, 382, 412].

Схема 16



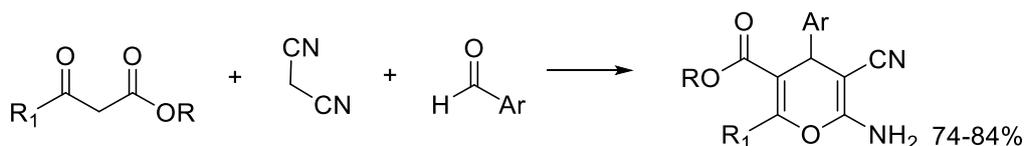
При разработке противоопухолевых препаратов представляет интерес еще одна конденсированная система, содержащая пирановое кольцо, – 2-амино-пирано[3,2-с]хинолин-3-карбонитрил (схема 17). Соединения, содержащие данный фрагмент, синтезируют из хинолин-4-онов [385, 405].

Схема 17



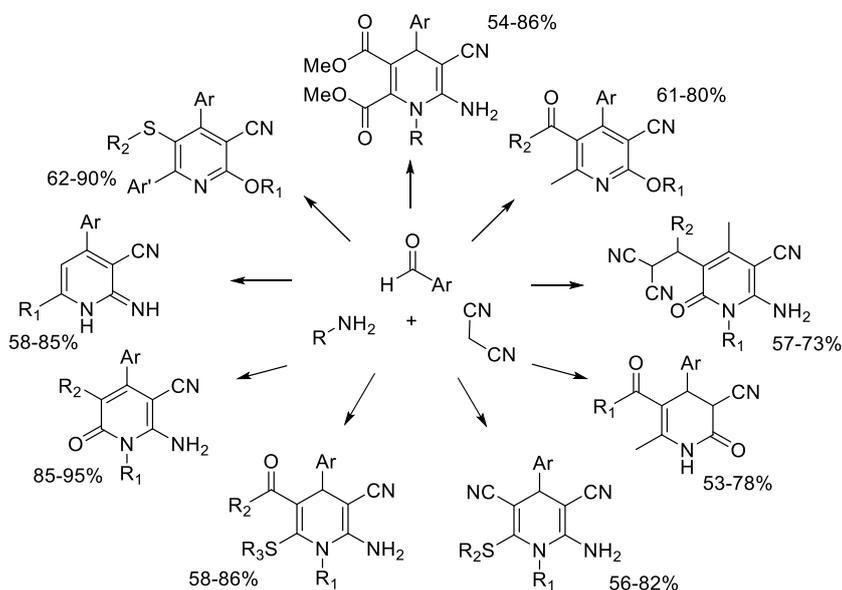
В качестве антимикробных и противогрибковых препаратов могут применяться субстанции, содержащие неконденсированное пирановое кольцо в структуре. Данные соединения могут быть синтезированы при взаимодействии смеси альдегида, МН и  $\beta$ -кетоефиров (схема 18) [85, 208, 260, 301].

Схема 18



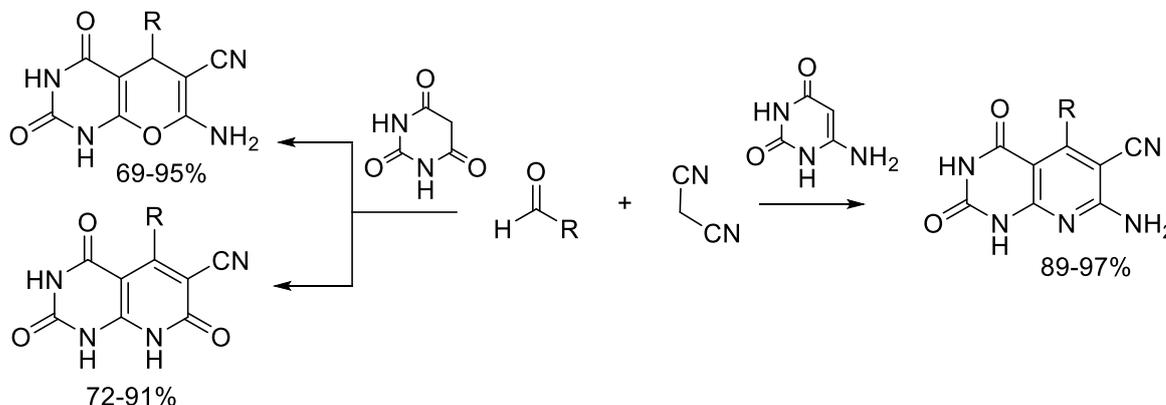
МН является ключевым реагентом в синтезе фармакологически важных пиридинов (схема 19). С этой целью в многокомпонентную реакцию вовлекаются смесь МН, альдегида и различных аминов, спиртов, оснований [134, 135, 222, 333, 334, 353].

Схема 19



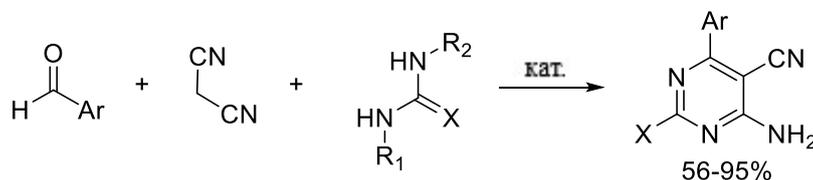
Кроме того, вследствие наличия метиленактивной группы МН применяется в синтезе аналогов пиримидиновых оснований - пирано[2,3-*d*]-пиримидин-6-карбонитрилов [101, 300, 379, 396, 401] и пиридо[2,3-*d*]-пиримидин-6-карбонитрилов (схема 20) [66, 79, 154, 317, 409].

Схема 20



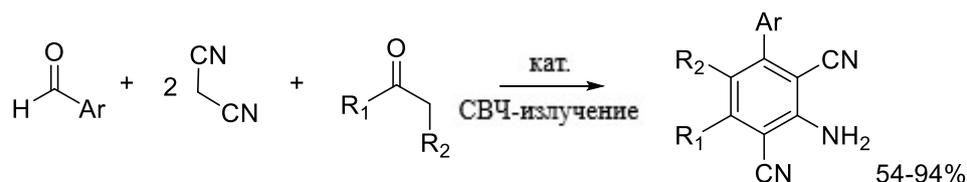
Сами пиримидины могут быть получены в реакции МН, альдегида и аналогов мочевины, тиомочевины в водно-спиртовой среде (схема 21) при перемешивании [89, 107, 195, 221, 257].

Схема 21

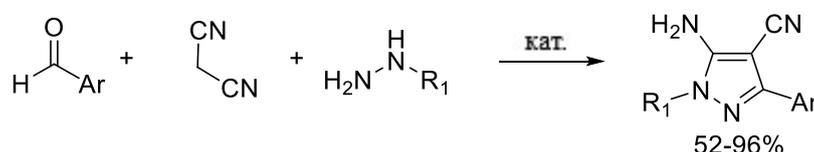


Высокая реакционная способность малонитрила способствует его применению также для получения пиридазин-4-карбонитрилов [76, 286], пиразоло[1,2-*b*]фталазин-2-карбонитрилов [114], пиразоло[3,4-*b*]пиримидин-5-карбонитрилов [82], 1,6-нафтиридин-8-карбонитрилов [261, 325].

Для синтеза аминобензонитрилов в реакцию вводят смесь ароматического альдегида, двукратное количество МН и карбонильного соединения (схема 22) либо соединения алкинового ряда [137, 295, 333, 373]. Реакция, проводимая в водной, водно-спиртовой среде в присутствии катализатора при нагревании или микроволновом облучении, позволяет получить аминобензомоно- и дикарбонилы, в том числе конденсированные с другими циклами [133, 263, 342].

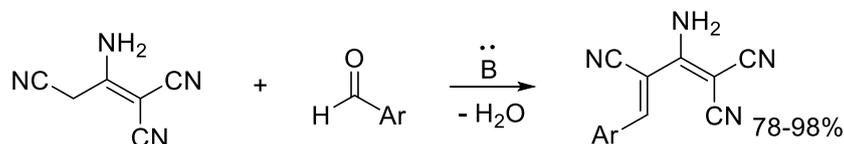


Арилиденмалонитрилы нашли применение и для получения пятичленных гетероциклов. Так, результатом взаимодействия смеси МН, ароматического альдегида с соответствующим синтоном являются пиразол- (схема 23) [97, 108, 198, 382], фуран- [291], пиррол- [83, 357] и тиофенкарбонитрилы [164].



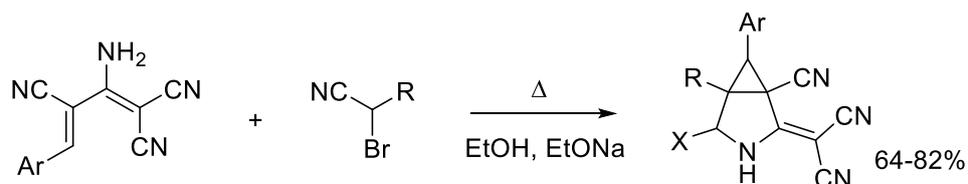
### 1.2.2 Димер малонитрила в синтезе циклических соединений

Важную роль в синтезе нитрилсодержащих соединений играет димер малонитрила (ДМ) и его производные. Как метиленактивное соединение ДМ в условиях основного катализа легко реагирует с ароматическими альдегидами с образованием 4-арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилов (схема 24) [29].



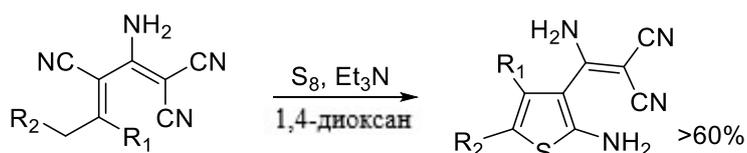
Данные 3-арилметиленовые производные МН с успехом применяются для синтеза различных гетероциклических систем. Так, реакцией с  $\alpha$ -бромнитрилами были получены 2-(1-циано-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-илиден)малонитрилы (схема 25) [8, 54].

Схема 25



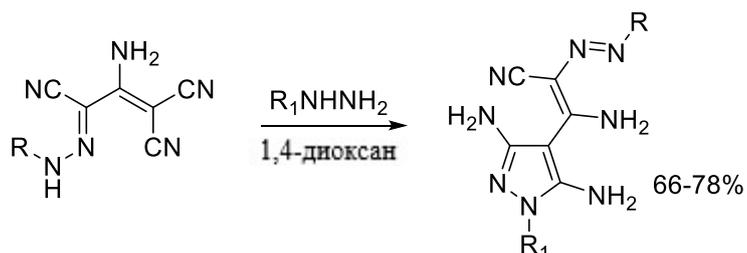
Введение продукта конденсации ДМ с карбонильными соединениями в реакцию с элементарной серой в присутствии аминов при нагревании (схема 26) позволяет синтезировать производные тиофена [258].

Схема 26



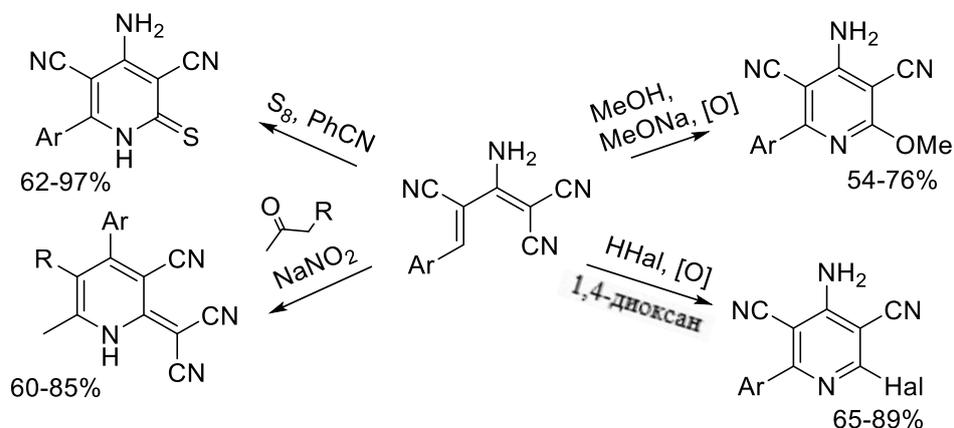
Производные пиразола — результат взаимодействия 3-гидразонилиденпроизводных ДМ в реакции с гидразинами (схема 27) [75, 258, 406].

Схема 27



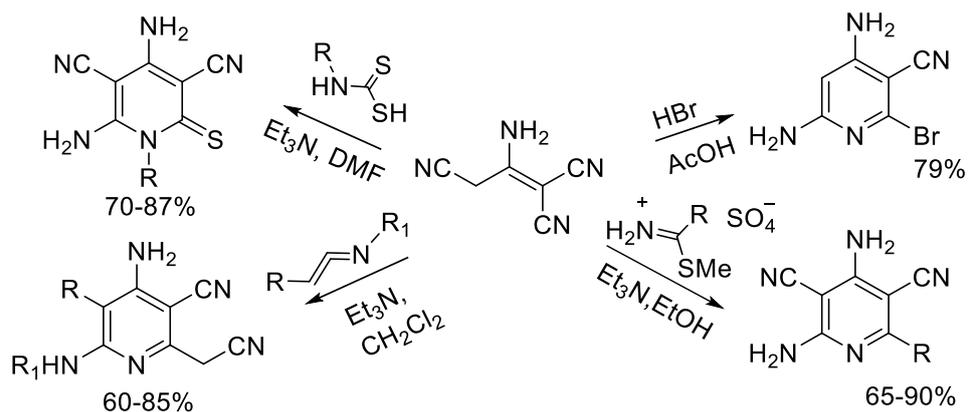
Также 3-илиденовые производные ДМ применяются для синтеза пиридинмоно- и дикарбонитрилов (схема 28) [29, 48, 49, 200, 281].

Схема 28



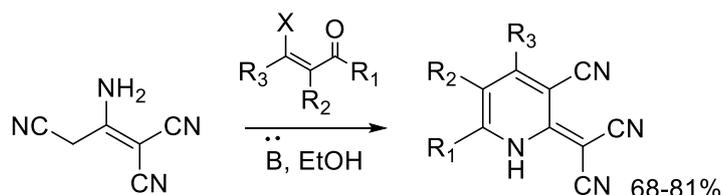
Для синтеза пиридинов широко используется и сам димер малононитрила (схема 29) [59, 13, 123, 310, 369].

Схема 29



Наиболее широкое применение нашли методы получения 2-(3-цианопиридин-2(1*H*)-илиден)малоннитрилов (схема 30). Для их получения в реакцию с ДМ вовлекаются β-циклокетолы [14], α,β-непредельные кетоны [157, 395], β-енаминокетоны [15, 46].

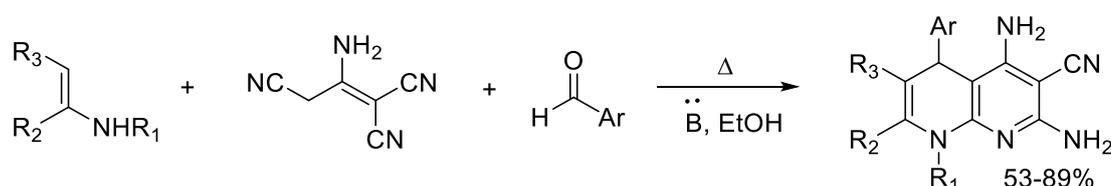
Схема 30



Кроме того, описан синтез пиридинов, конденсированных с другими циклами, – 2,4-диаминопиридо[2,3-*a*]индолизин-3-карбонитрилов [400] и 2,4-диаминобензофуоро[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов [70].

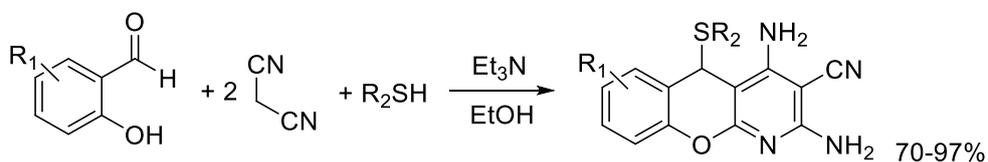
Интерес представляют каскадные взаимодействия енаминов с карбонильными соединениями и ДМ. Первоначально образующиеся 1,4-дигидропиридиновые интермедиаты содержат δ-аминопентадиенонитрильный фрагмент, из которого формируется второй пиридиновый цикл в ходе самопроизвольной циклизации (схема 31). Реакции протекают в основной среде при нагревании и, как правило, дают высокие выходы 1,8-нафтиридинов [27, 45, 57, 174, 207, 265, 282, 285, 338].

Схема 31



Другой системой, имеющей важное значение в разработке лекарственных субстанций, является хромено[2,3-*b*]пиридин. Для построения данной трициклической системы применяются взаимодействия салициловых альдегидов с ДМ в присутствии восстановителя или тиофенолов (схема 32) и меркаптанов [138]. Более высокие выходы продуктов получаются при синтезе димера *in situ* из 2 моль малононитрила в присутствии триэтиламина [60, 138]. Также опубликован ряд работ по использованию более сложных катализаторов, позволяющих добиться практически количественных выходов [118, 180, 202, 327].

Схема 32

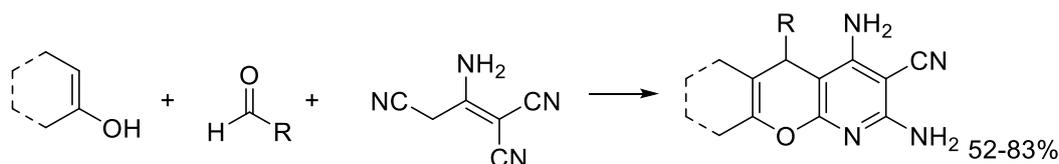


Вместо меркаптанов в реакции с димером и *o*-гидроксибензальдегидами могут применяться другие нуклеофилы: вторичные амины, МН, 3-фенилизоксазол-5(4*H*)-он [68, 115, 302].

Альтернативный подход к синтезу хромено[2,3-*b*]пиридинов основан на взаимодействии *o*-хинометидов с ДМ или 2 экв. малононитрила [288].

Одним из основных способов синтеза хромено[2,3-*b*]пиридинов является взаимодействие смеси альдегида, ДМ с реагентами – источниками фрагмента С–С–О: активными фенолами, енолами карбонильных соединений и др. (схема 33), в качестве которых используются димедон, активированные фенолы и  $\alpha$ -нафтол, 1,3-циклогександион, 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-он, койевая кислота, 3-метил-1*H*-пиразол-5(4*H*)-он [28, 153, 156, 163, 218, 393, 394].

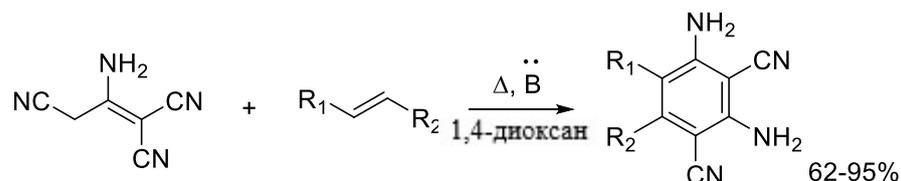
Схема 33



ДМ применяется также для синтеза производных диазинов: 4-амино-пиридазин-3,5-дикарбонитрилов [146, 378], 2-(6-амино-пиримидинилиден)-малонитрилов [87, 225].

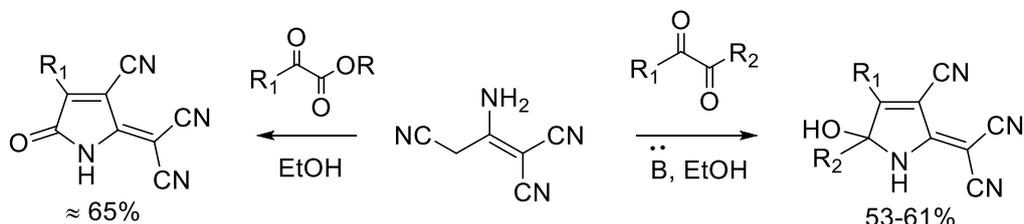
В ходе реакции ДМ с непредельными соединениями образуются диаминобензонитрилы (схема 34) [71, 78, 171].

Схема 34



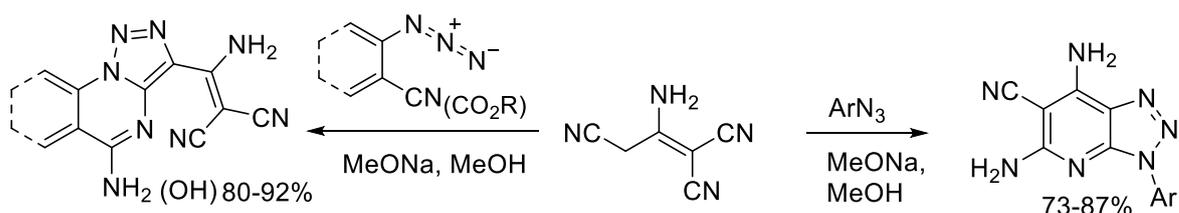
Другим направлением применения ДМ является получение пятичленных гетероциклов – пирролов (схема 35) [12, 24, 117, 244], в первую очередь 2-(3-циано-5-гидрокси(оксо)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-илиден)малонитрилов, 5-амино-1*H*-пиразол-4-карбонитрилов [162, 216], конденсированных аминофуранкарбонитрилов [283].

Схема 35



ДМ легко вступает во взаимодействие с азидами с образованием 1,2,3-триазолов (схема 36), которое не останавливается на стадии образования 4-амино-1,2,3-триазолов и в ходе каскадного процесса приводит к триазоло[4,5-*b*]пиридинам [299] либо [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиримидинам [336].

Схема 36



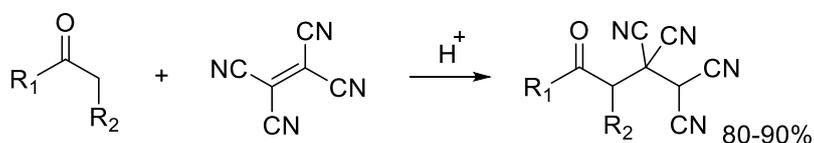
### 1.3. Тетрацианоэтилен в синтезе циклических карбонитрилов

#### 1.3.1 Синтез гетероциклических поликарбонитрилов

Тетрацианоэтилен (ТЦЭ) – высокореакционное соединение, позволяющее получать широкий спектр циклических карбонитрилсодержащих соединений. Его способность вступать в различные реакции обусловлена активирующим акцепторным влиянием четырех цианогрупп, что приводит к выраженному дефициту электронной плотности кратной связи.

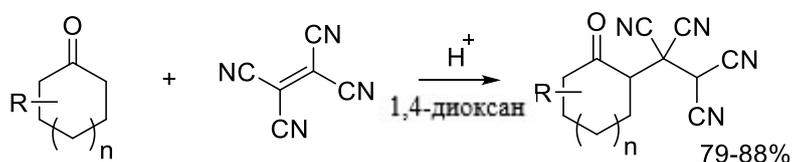
Одна из реакций ТЦЭ, получившая широкое распространение в практике, – реакция с различными алканонами в кислой среде [21, 26, 33, 43, 52, 94, 182, 275, 381]. Продуктами данного взаимодействия являются аддукты Михаэля – 4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (схема 37), которые также с успехом применяются в органическом синтезе.

Схема 37



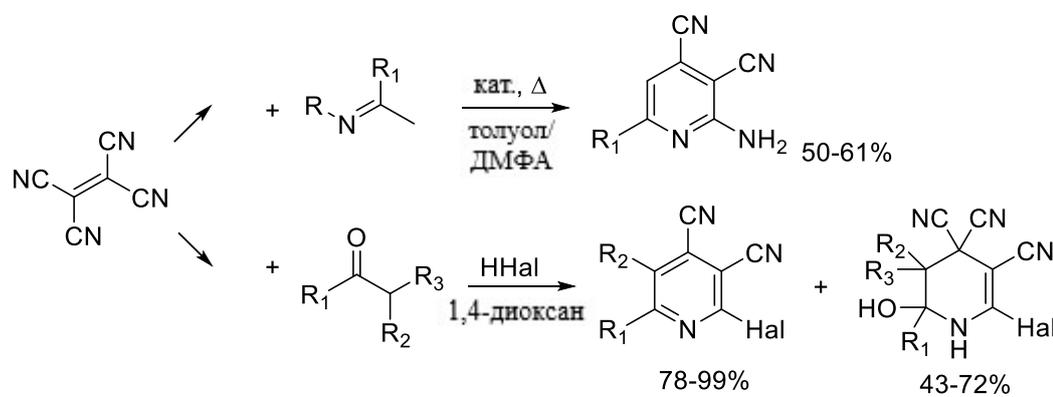
Большой интерес представляют аддукты с циклоалканами как платформы для синтеза конденсированных соединений. Наиболее универсальный метод их получения – выдерживание смеси ТЦЭ и алкана в диоксане (схема 38) в присутствии каталитических количеств галогеноводородной кислоты [26, 182, 275, 314, 321, 381]. Контроль над ходом реакции ведется по присутствию ТЦЭ в смеси, определяемому гидрохиноновой пробой – образованием комплекса синего цвета с кристаллическим гидрохиноном.

Схема 38



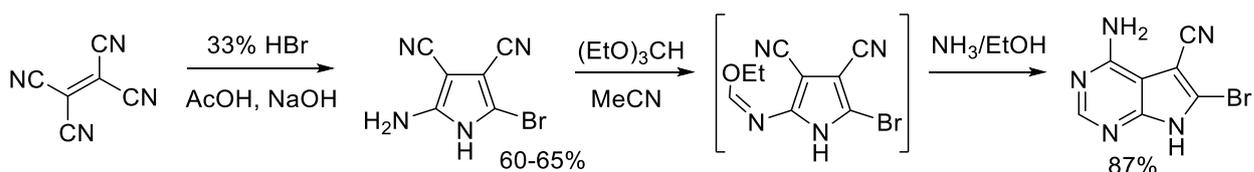
Другое важное направление использования ТЦЭ – получение пиридин-3,4-дикабонитрилов. Применяемые в настоящее время методы можно условно разделить по характеру заместителя в положении 2 пиридина. Так, в реакции с соединениями, содержащими этаниминовый фрагмент, образуются 2-аминопиридин-3,4-дикарбонитрилы (схема 39) [67, 193], с алканонами в присутствии концентрированных галогеноводородных кислот – 2-галогенилпиридин-3,4-дикарбонитрилы [39, 56, 94, 127, 182, 199, 275, 381] либо 2-галогенил-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3,4,4-трикарбонитрилы [55].

Схема 39



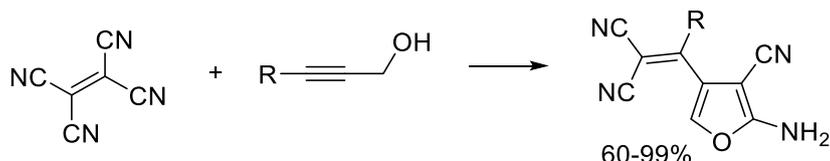
Большое значение для разработки препаратов для лечения онкологических заболеваний имеют методы получения 2-амино-5-бром-1*H*-пиррол-3,4-дикарбонитрила. Данное соединение является предшественником 4-амино-6-бром-7*H*-пиррол[2,3-*d*]пиримидин-5-карбонитрила (схема 40), послужившего основой ряда ингибиторов различных ферментов, показавших заметную антипролиферативную активность [91, 155, 267, 271, 335, 366, 392].

Схема 40



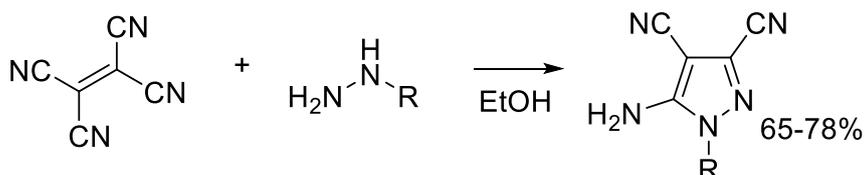
Введение в реакцию 2-пропин-1-олов (схема 41) позволяет получать 2-аминофуран-3-карбонитрилы [362].

Схема 41



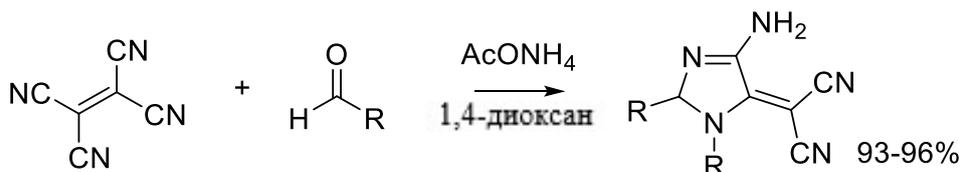
Высокая реакционная способность ТЦЭ способствует синтезу гетероциклов, содержащих больше одного гетероатома. Так, взаимодействие этен-1,1,2,2-тетракарбонитрила с гидразинами в этаноле приводит к пиразол-3,4-дикарбонитрилам (схема 42) [131, 209, 224, 276, 358, 371, 386, 387].

Схема 42



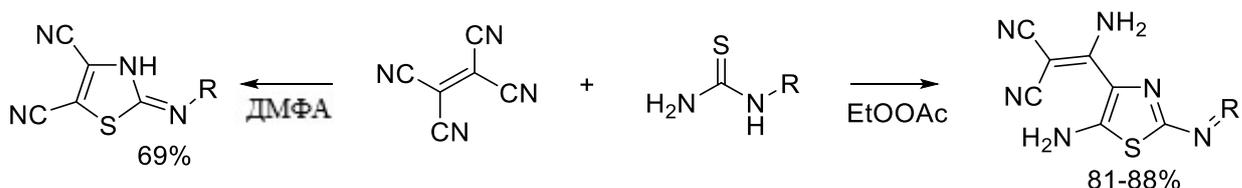
В ходе реакции ТЦЭ с альдегидами образуются 2-(5-амино-2,3-дигидро-4*H*-имидазол-4-илиден)малонитрилы (схема 43) [93].

Схема 43



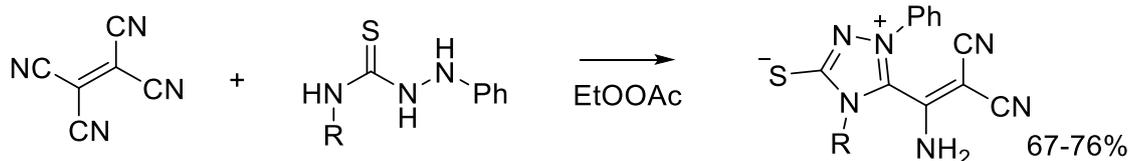
Производные тиазола получают при взаимодействии ТЦЭ с карботиамидами (схема 44) [165, 312].

Схема 44

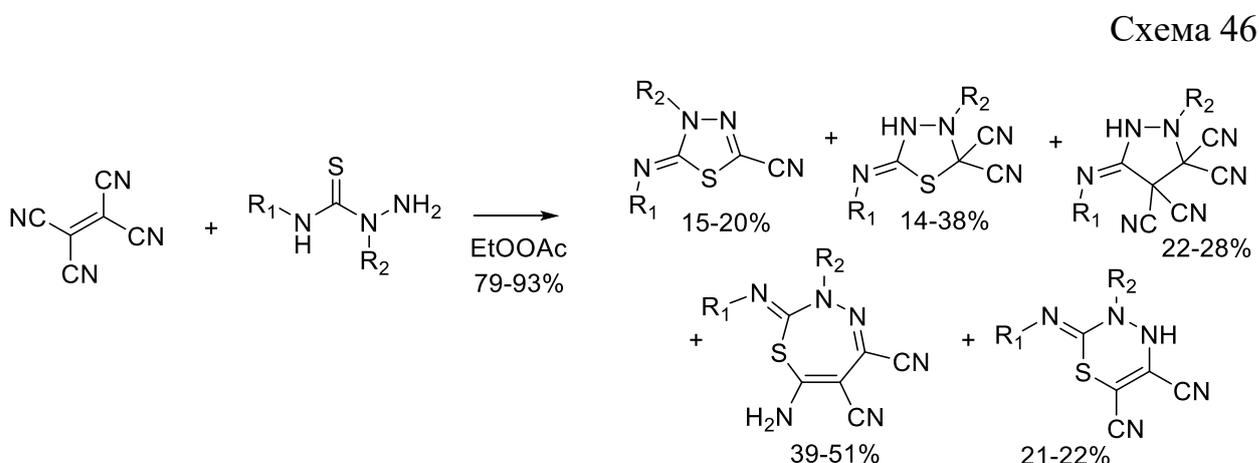


В случае тиосемикарбазидов могут образовываться 1,2,4-триазолиум-3-тиолаты (схема 45) [69].

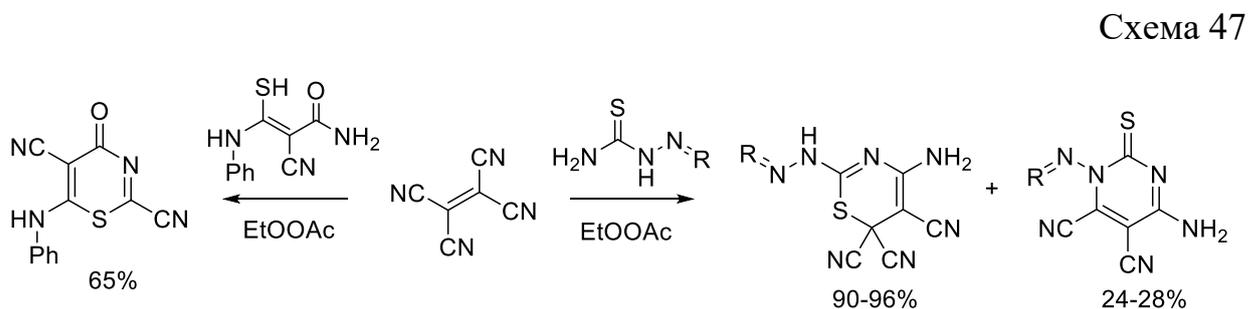
Схема 45



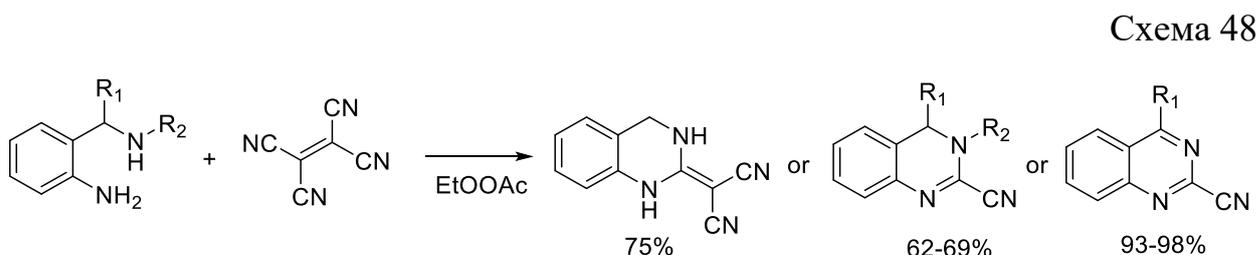
Более сложные процессы протекают при применении 2,4-дизамещенных тиосемикарбазидов (схема 46). В ходе реакции в аналогичных условиях образуется смесь продуктов [173].



Результатом взаимодействия тиосемикарбазонов или 2-циано-3-меркапто-3-(фениламино)акриламида с ТЦЭ являются соответствующие 1,3-тиазины (схема 47), а также 2,3-дигидропиримидины [93, 158, 278].



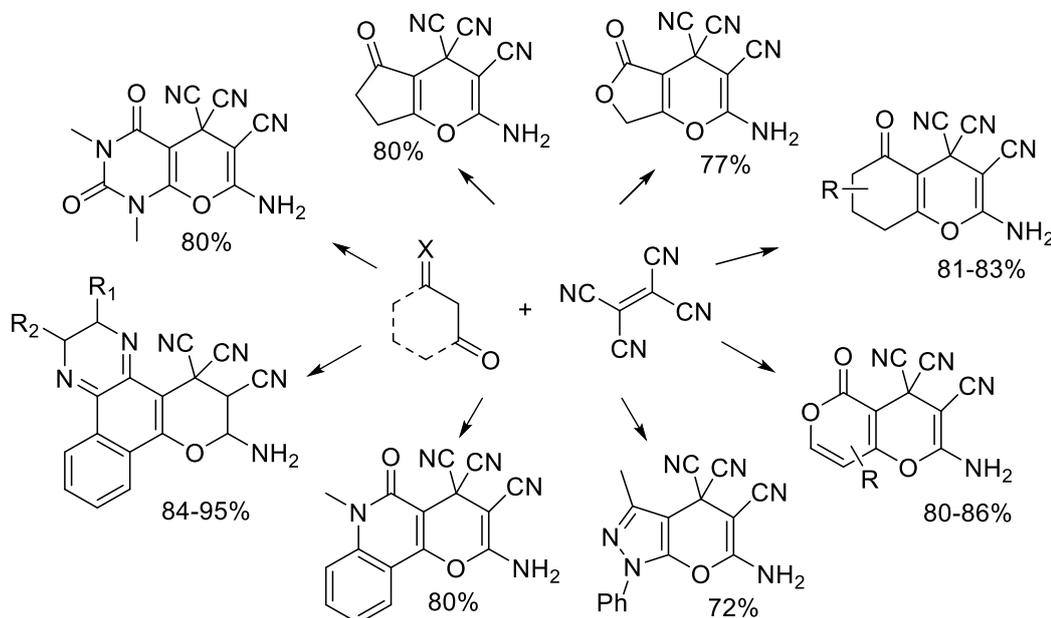
К методам получения пиримидинов относится также реакция ТЦЭ с N'-замещенными 2-аминобензиламинами (схема 48). В зависимости от характера заместителя могут образовываться тетрагидро-, дигидро- и пиримидинкарбонитрилы [159, 254].



Также большую роль в разработке лекарственных субстанций играют методы получения пиранового цикла. Так, в ходе реакции ТЦЭ с

1,3-дикарбонильными соединения образуются 2-аминопиран-3,4,4-трикарбонитрилы (схема 49), конденсированные с различными циклическими системами [96, 259, 307].

Схема 49

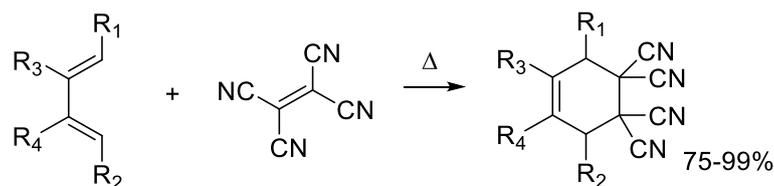


Применяется ТЦЭ и в синтезе более сложных структур – 2,3-дицианофлуорантенов [170], бензо[*e*][1,2,4]триазепин-2,2-дикарбонитрилов [361], а также 2-(1,4-дитиан-2-ил)малононитрилов [86].

### 1.3.2 Синтез тетракарбонитрилов в реакции [4+2] циклоприсоединения

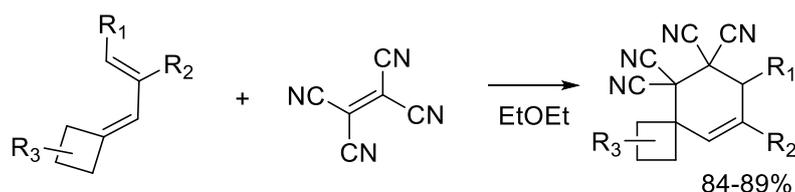
Реакция [4+2] циклоприсоединения (реакция ДА) – хорошо известный и удобный метод синтеза различных циклических систем. Аддукты ДА – циклогексены – образуются при взаимодействии замещенных 1,3-диенов и диенофилов с нагреванием или при комнатной температуре.

Один из самых интенсивно реагирующих диенофилов – ТЦЭ. Если во многих случаях реакция идет под давлением и длительное время – до суток и больше, то с ТЦЭ – мгновенно или в течение нескольких минут. Введение его в реакцию ДА позволяет получать циклогексентетракарбонитрилы с различными заместителями (схема 50).



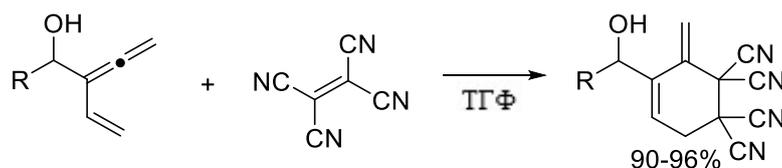
Выбор растворителя зависит от характера заместителей и физико-химических свойств исходного соединения. В основном в реакции ДА используют толуол [98, 231, 320, 399], тетрагидрофуран [388], бензол [306], 1,2-дихлорэтан [246], дихлорметан [329], в некоторых случаях ацетон [179] либо проводят реакцию без растворителя [352]. В качестве заместителя могут выступать различные циклические системы, что позволяет получать спиросоединения (схема 51) [370].

Схема 51



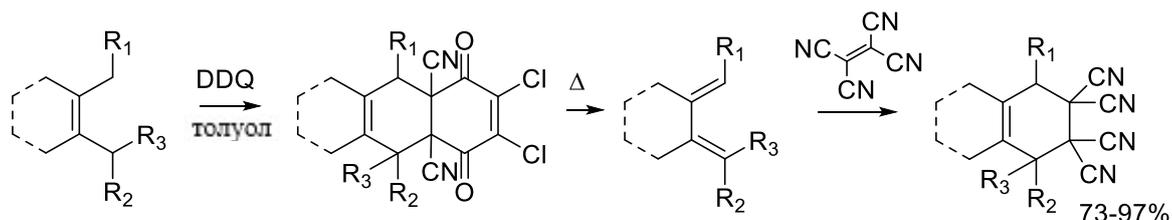
Аналогично протекает взаимодействие ТЦЭ и винилалленовых спиртов (схема 52) [119].

Схема 52



В некоторых случаях получение диеновых компонентов реакции затруднено, и существует ряд методов по их синтезу *in situ*. В частности, удобным методом является термическое разложение продуктов циклоприсоединения непредельных соединений с дихлордицианохиноном (DDQ), в результате которого образуется 1,3-диеновый продукт, вступающий в [4+2] циклоприсоединение с ТЦЭ (схема 53) [251, 410].

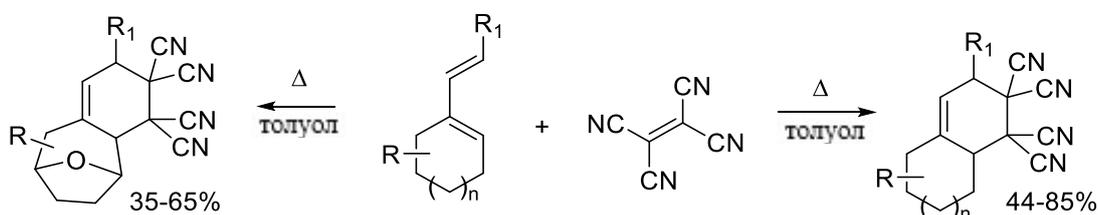
Схема 53



Более сложные структуры, содержащие диеновый фрагмент, так же легко образуют аддукты ДА, например производные хлоринов с циклогексентетракарбонитрильным фрагментом [176, 367].

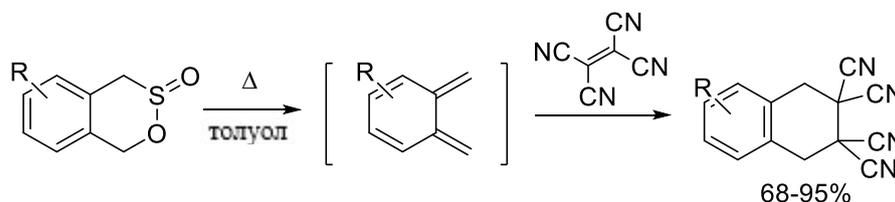
Реакция ДА универсальна и позволяет получать сложные циклические системы, конденсированные с различными карбо- и гетероциклами. Так, циклогексентетракарбонитрильное кольцо может входить в состав поликарбоциклических соединений (схема 54) [125, 144, 145, 183, 184, 189, 234, 238, 408].

Схема 54



Разложением 1,4-дигидробензо[*d*]1,2-оксатиин-3-оксидов с последующим введением в реакцию ТЦЭ, можно получать 1,4-дигидронафтаден-2,2,3,3-тетракарбонитрилы (схема 55) [232, 235, 236, 238, 239].

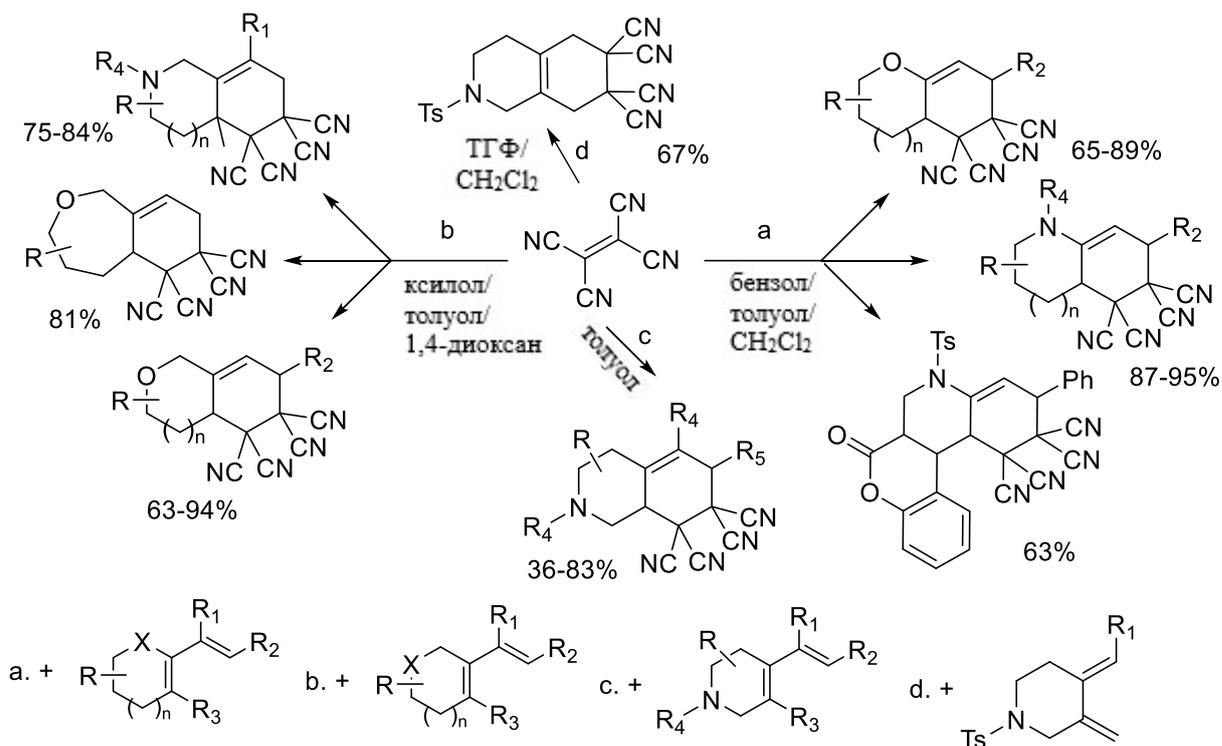
Схема 55



Более широко применяется реакция ДА ТЦЭ в синтезе циклогексентетракарбонитрила, конденсированного с гетероциклами (схема 56). Так, были получены различные хинолин-5,5,6,6- [92, 100, 160, 177, 383, 390] и хромен-5,5,6,6-тетракарбонитрилы [177, 248, 345, 383], изохинолин-5,5,6,6-

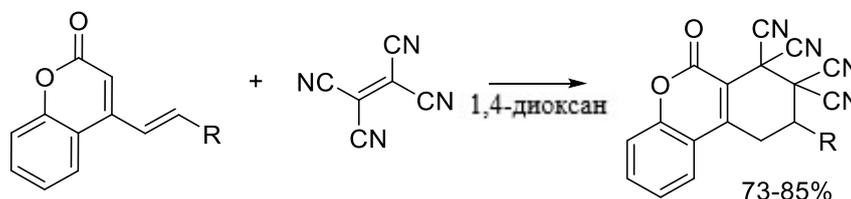
[125, 150] и изохромен-5,5,6,6-тетракарбонитрилы [240, 346, 351], изохинолин-6,6,7,7- [74] и бензо[с]оксепин-6,6,7,7-тетракарбонитрилы [237], изохинолин-7,7,8,8-тетракарбонитрилы [120, 292], индол-4,4,5,5-тетракарбонитрилы [177, 383] и бензофуран-4,4,5,5-тетракарбонитрилы [177, 383].

Схема 56



В случае 3-винилхромен-2-онов образующаяся кратная связь изомеризуется (схема 57). При этом образуются 6-оксо-9,10-дигидро-6*H*-бензо[с]хромен-7,7,8,8-тетракарбонитрилы [331, 332].

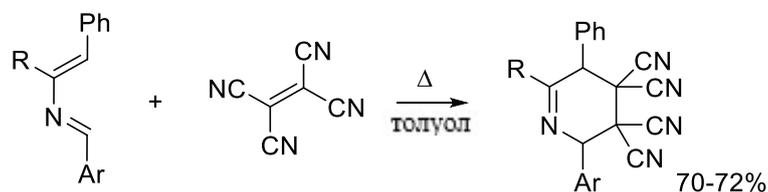
Схема 57



В аналогичных условиях синтезируют и более сложные соединения, содержащие в конденсированном цикле более одного гетероатома. Среди них получены 2-оксо-1,2,3,4,6,8а-гексагидрохинолазин-7,7,8,8-тетракарбонитрилы [389], бензо[*f*][1,4]диазоцин-7,7,8,8-тетракарбонитрилы [233], 3а,6-дигидробензо[*d*]тиазол-4,4,5,5-тетракарбонитрилы [63].

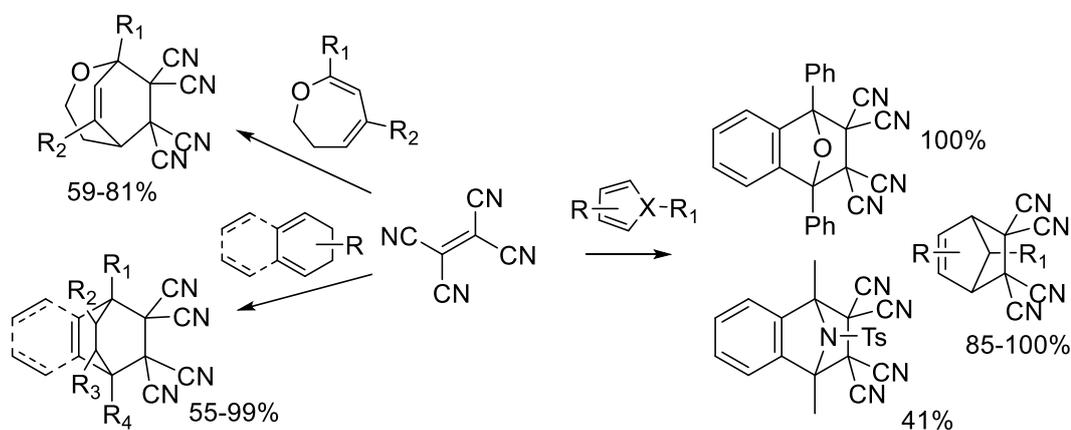
При введении в реакцию ДА 2-аза-1,3-бутадиенов образуются соответствующие 2,5-дигидропиридин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы (схема 58) [363].

Схема 58

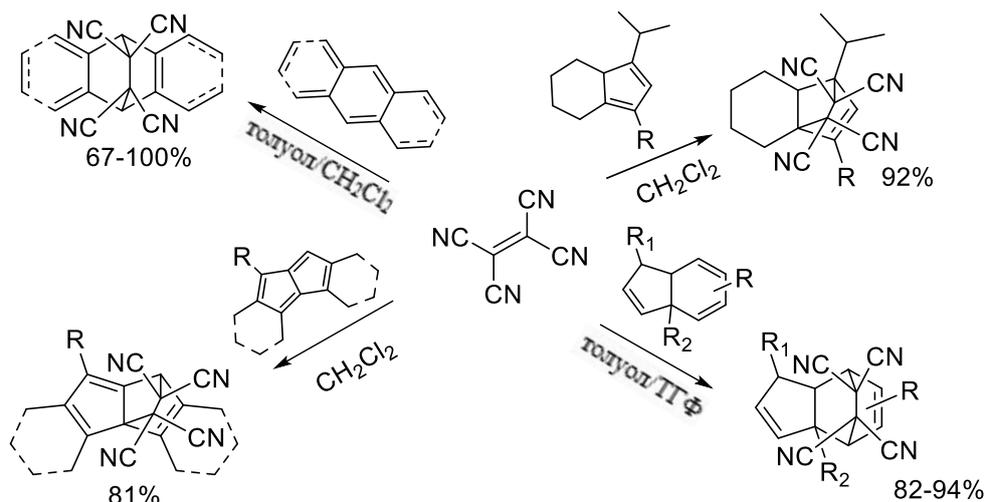


Разработаны методы получения бициклических систем по реакции [4+2] циклоприсоединения (схема 59). Наиболее часто данные методы применяют для получения бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,2,3,3-тетракарбонитрилов [53, 65, 149, 172, 294], в том числе 7-окса- [294] и 7-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,2,3,3-тетракарбонитрилов [185], бицикло[2.2.2]окт-5-ен-2,2,3,3-тетракарбонитрилов [53, 247, 250, 294, 411], а также 2-оксабицикло[3.2.2]нон-8-ен-6,6,7,7-тетракарбонитрилов [80, 214].

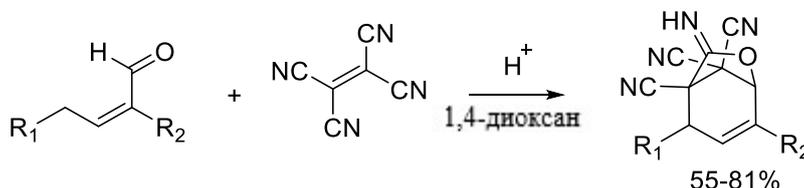
Схема 59



Широкие возможности для органического синтеза дает применение реакции ДА для полициклических соединений (схема 60). Так получены производные 3а,5,6,7-тетрагидро-4*H*-индена [280], 3а,7а-дигидро-1*H*-индена [124, 337], пенталена [296], антрацена и пентацена [215, 227, 294, 297, 308, 313, 380].

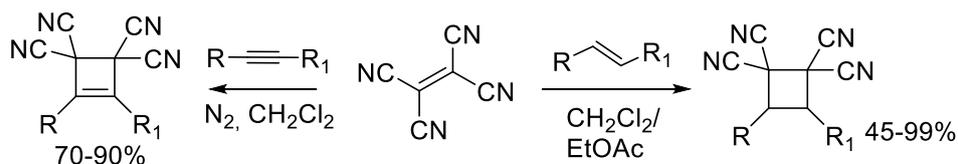


Кроме реакции ДА известны другие методы получения циклогексентетракарбонитрилов по схеме [4+2] циклоприсоединения, например, взаимодействие  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов с ТЦЭ (схема 61). Продуктами являются 7-оксо-6-оксабицикло[3.2.1]окт-3-ен-1,8,8-трикарбонитрилы [404].

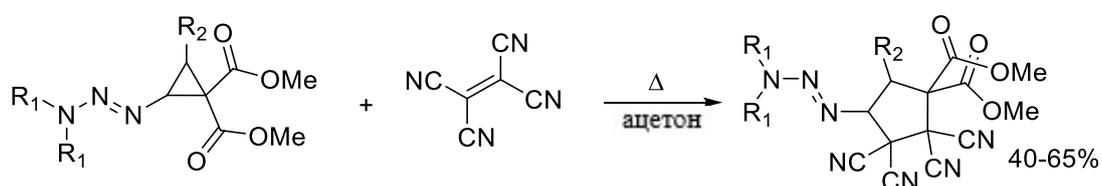


### 1.3.3 Синтез тетракарбонитрилов в реакциях [2+2] и [3+2] циклоприсоединения

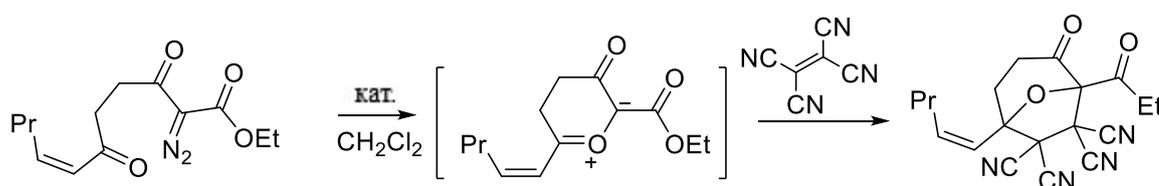
Хорошо известны реакции [2+2] циклоприсоединения ТЦЭ с различным непредельным соединениям. Их проводят, как правило, в дихлорметане при охлаждении, а также в толуоле, этилацетате при комнатной температуре либо при нагревании. Продуктами являются циклобутан- и циклобутен-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (схема 62) [10, 124, 194, 226, 311, 347, 365].



ТЦЭ – также электрофильная частица. Это свойство применяется для раскрытия различных циклов и получения соответствующих производных. Данным методом получены циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы при взаимодействии с циклопропанами (схема 63) [397].



Известны также реакции [3+2] циклоприсоединения, которые применяются для синтеза бициклических систем. Так, при взаимодействии этил 2-диазо-3,6-диоксоундец-7-еноата с ТЦЭ (схема 64) получен 2-оксо-5-(пент-1-ен-1-ил)-1-пропионил-8-оксабицикло[3.2.1]октан-6,6,7,7-тетракарбонитрил [130].



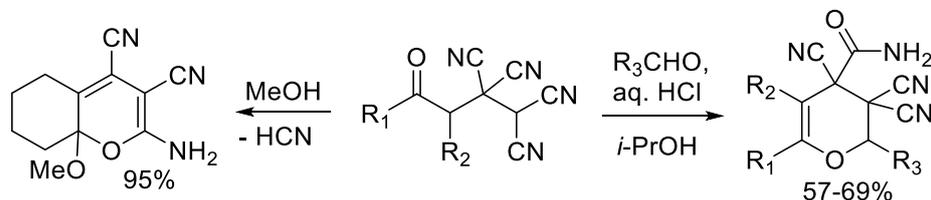
#### 1.4 Оксоалкантиетракарбонитрилы в синтезе циклических соединений

В течение последнего десятилетия оксоалкантиетракарбонитрилы стали активно применять в органическом синтезе. Их высокая реакционная способность позволяет получать различные бициклические и гетероциклические системы с хорошими выходами.

Основная часть этих методов направлена на получение шестичленных гетероциклов с одним гетероатомом – пиранов и пиридинов. В зависимости от условий синтеза могут быть получены моно-, ди- или трикарбонитрильные

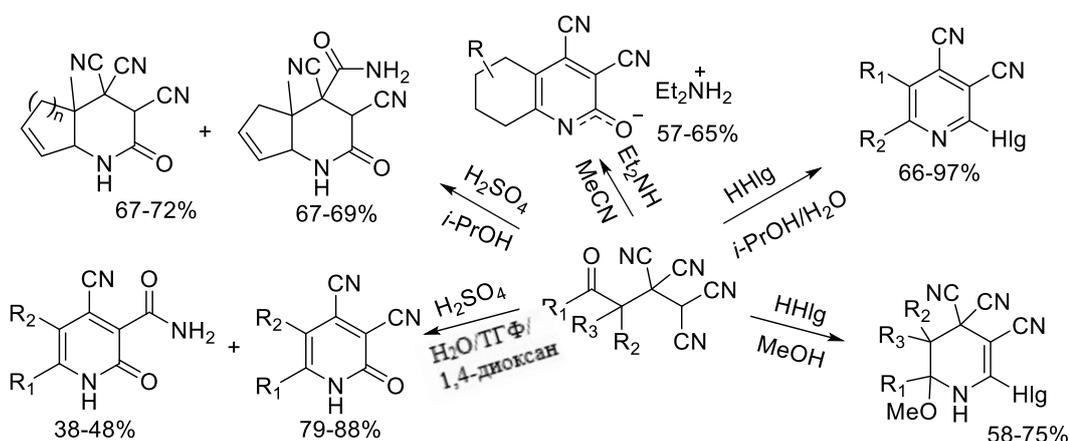
соединения. Так, в ходе реакции со спиртами или альдегидами (схема 65) образуются соответствующие пиран-3,4-ди- и пиран-3,3,4-трикарбонитрилы [143, 152].

Схема 65



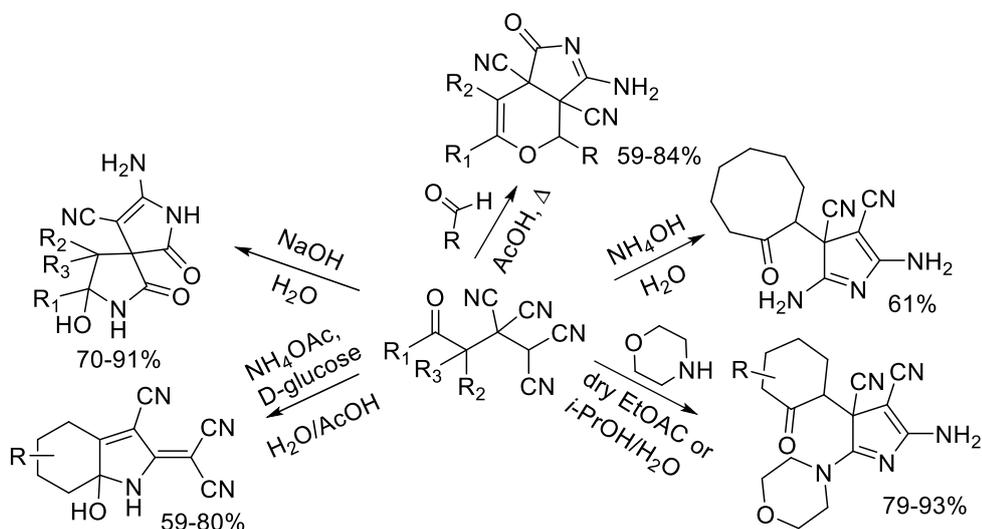
В присутствии аминов или кислот – соответствующие пиридинди- и трикарбонитрилы (схема 66) [9, 17, 26, 34, 41, 55, 152, 275, 321, 360, 381].

Схема 66



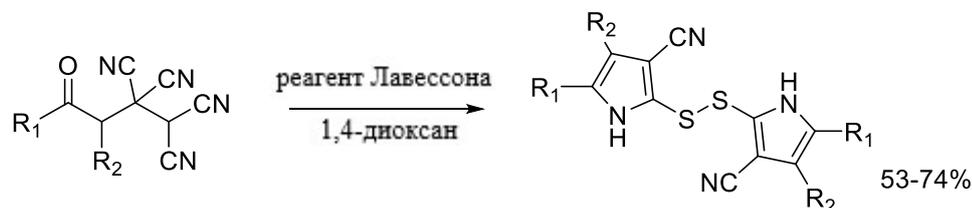
На практике также применяются методы синтеза пирролмоно- и дикарбонитрилов (схема 67) [1, 20, 35, 151, 210, 309, 314].

Схема 67



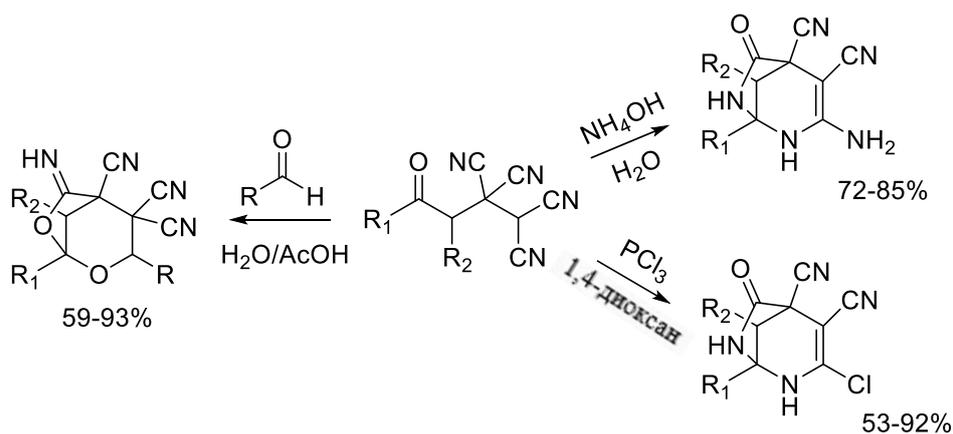
При взаимодействии оксоалкантетракарбонитрилов с реактивом Лавессона образуются 2,2'-дисульфандиилбис(1*H*-пирролы) (схема 68) [213].

Схема 68



Другое направление применения оксоалкантетракарбонитрилов – синтез бициклических систем - 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов и 6-оксо-2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ен-4,5-дикарбонитрилов (схема 69) [1, 25, 35, 50, 51, 182, 210].

Схема 69



## ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 1

1. На основании анализа литературы по исследованию биологической активности органических нитрилов и электронных баз данных лекарственных препаратов показано, что нитрилсодержащие соединения в зависимости от структуры обладают различным спектром биологической активности: антигистаминным, антинеопластическим, противовоспалительным и др.

2. Среди известных применяемых нитрилсодержащих препаратов наиболее широко распространены соединения, содержащие ароматическую или сопряженную карбонитрильную группу.

3. Механизм действия нитрилсодержащих биологически активных соединений посредством взаимодействия карбонитрильной группы с биомишенью чаще всего заключается в донорно-акцепторном связывании с аминокислотами (фенилаланин, гистидин, аргинин, глутамин, лейцин) в ферментах, играющих ключевую роль в обменных процессах клеток, реже с нуклеофильным присоединением.

4. Известно порядка 30 биомишеней для нитрилсодержащих соединений, среди которых такие ферменты, как фарнезилтрансфераза, эпидермальный фактор роста, фосфодиэстераза, ароматаза, ненуклеозидная обратная транскриптаза и др.

5. Основными методами синтеза нитрилсодержащих соединений являются реакции ДА, Видеквиста, циклоприсоединения по Михаэлю, [2+2] и [2+3] циклоприсоединения, а реагентами - МН, ДМ, ТЦЭ, оксоалкантетракарбонитрилы.

6. В настоящее время не ведется направленного комплексного исследования нитрилсодержащих соединений как потенциальных лекарственных препаратов.

Таким образом, разработка комплексного подхода к дизайну нитрилсодержащих биологически активных субстанций является актуальной проблемой фармацевтической науки и здравоохранения.

## **ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ДИЗАЙНУ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ НИТРИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ**

### **2.1 Этапы комплексного подхода разработки биологически активных соединений**

На современном этапе развития фармацевтической отрасли создание новых лекарственных препаратов характеризуется направленным конструированием молекулы потенциального биологически активного соединения. Для сокращения затрат на разработку таких соединений все чаще применяется основанный на комплексном подходе метод виртуального скрининга.

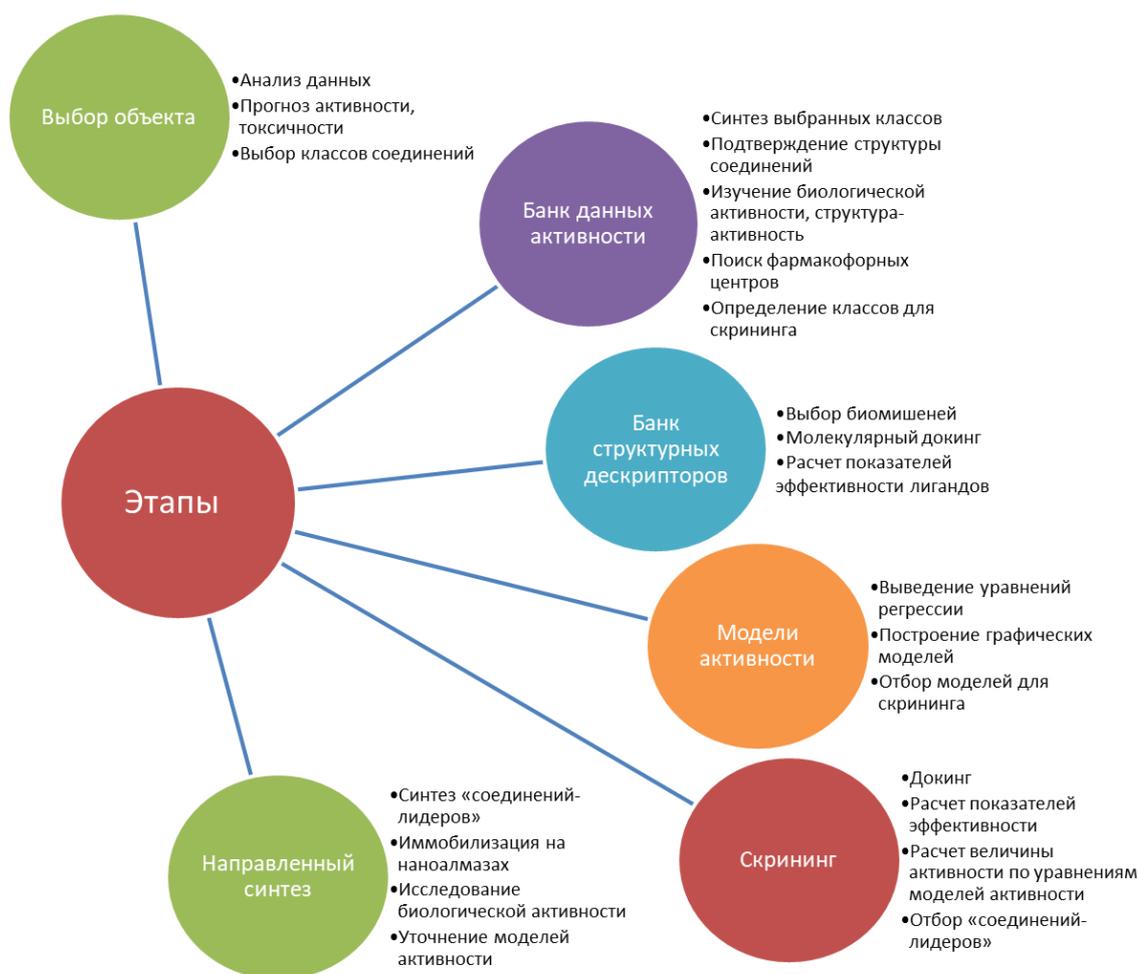
Данный метод базируется как на знании пространственного строения биомишени, так и на знании строения лигандов к молекуле-мишени. Центральное место в виртуальном скрининге занимает процедура молекулярного докинга, позволяющая смоделировать комплекс «лиганд – белок» и рассчитать константу связывания (аффинность). Для этого необходимо иметь представление о спектре возможной биологической активности соединений, а также данные их пространственного строения на основе рентгеноструктурного исследования.

Анализ данных литературы показал, что исследования биологической активности карбонитрилов носят ненаправленный, единичный характер и проводятся в дополнение к основным темам. Большая часть существующих нитрилсодержащих соединений не рассматривается как основа для разработки медицинских препаратов, что создает проблему для формирования базы данных об их биологической активности. Решить данную проблему возможно при направленном изучении возможной биологической активности нитрилсодержащих соединений для подтверждения ее наличия у определенных классов.

Таким образом, перед нами стояла задача выяснить, какие классы нитрилсодержащих соединений представляют наибольший интерес для разработки лекарственных субстанций.

Другая проблема при создании лекарственных субстанций – их доставка к клеткам-мишеням. Для ее решения в фармацевтическую и медицинскую практику активно вводятся инновационные системы доставки, наиболее перспективной из которых являются наноалмазы. Поэтому одним из элементов комплексного подхода к дизайну биологически активных субстанций является исследование иммобилизации нитрилсодержащих соединений на немодифицированные наноалмазы.

Таким образом, комплексный подход к дизайну биологически активных субстанций включает в себя шесть этапов:



*Выбор объекта* – анализ литературных данных по активности соединений, поиск их аналогов среди известных либо изучаемых

лекарственных препаратов, выявление наиболее перспективных синтетических платформ.

Формирование *банка данных активности* выбранных классов, изучение связи «структура – активность», выявление фармакофорных центров – синтез выбранных классов, изучение их биологической активности.

Создание *банка структурных дескрипторов* – квантово-химические расчеты, докинг наиболее активных соединений по биологическим мишеням, расчет показателей эффективности связывания лигандов.

Построение *модели биологической активности* – регрессионный анализ активности соединений по показателям эффективности лигандов. При этом каждая получаемая модель анализируется на степень достоверности.

Виртуальный *скрининг* – на основе банка дескрипторов и полученных моделей активности проводится дизайн молекул и отбор «соединений-лидеров» для направленного синтеза биологически активных соединений.

*Направленный синтез* биологически активных соединений, иммобилизация на наноалмазах и углубленное исследование биологической активности нитрилсодержащих субстанций на наноалмазах.

## **2.2. Прогноз биологической активности нитрилсодержащих соединений**

Для определения наиболее перспективных классов карбонитрилов была проанализирована возможная биологическая активность различных нитрилсодержащих структур по системе PASS. При выборе соединений учитывались характер карбонитрильной группы и функциональное окружение.

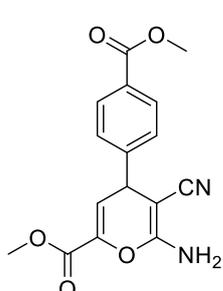
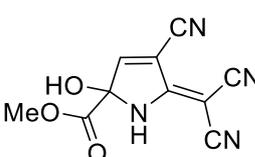
В связи с вероятностью выделения синильной кислоты при метаболизме изучаемых соединений были исключены соединения с алифатической несопряженной карбонитрильной группой и рассматривались соединения с сопряженной, ароматической либо группой при четвертичном атоме углерода. Также не рассматривались соединения, имеющие плоскую структуру, так как взаимодействие с биологической мишенью предполагает

гибкость молекулы лиганда. Кроме того, были рассмотрены представители классов соединений, содержащих карбо- и гетероциклы различного размера и напряженности – шести-, пяти, четырех- и трехчленные.

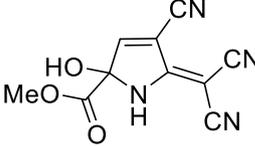
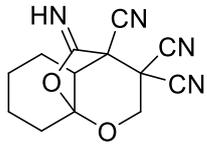
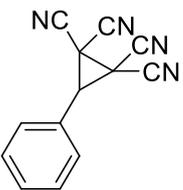
При определении потенциала соединений в первую очередь учитывалась противоопухолевая, антипролиферативная, антинеопластическая, а также анальгетическая, жаропонижающая, противомикробная, иммуностропная, гипогликемическая активность.

В результате были выбраны 14 наиболее перспективных классов для получения биологически активных нитрилсодержащих соединений. Данные прогноза биологической активности основных классов выборочно представлены в табл 1.

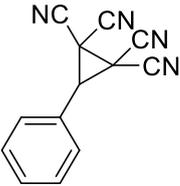
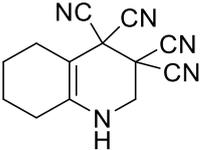
Таблица 1. Прогноз биологической активности карбонитрилов

Соединение	Вид активности	Вероятность активности ( $P_a$ )	Возможный метод исследования
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,426	Каррагениновый отек лапы крыс
	Агонист апоптоза	0,590	МТТ-тест
	Антинеопластическая	0,337	
	Антинеопластическая (рак пожелудочной железы)	0,201	
	Антинеопластическая (рак щитовидной железы)	0,153	
	Ингибитор синтеза клеточной стенки	0,191	Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности
	Ингибитор комплемента фактора D	0,371	Определение количества антителообразующих клеток методом локального гемолиза (Ерне – Нордина)
	Иммуномодулятор	0,231	
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,401	Каррагениновый отек лапы крыс
	Антинеопластическая (рак пожелудочной железы)	0,385	МТТ-тест
	Антинеопластическая	0,287	
	Антинеопластическая (рак молочной железы)	0,243	

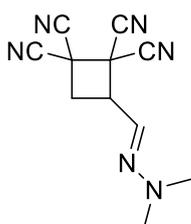
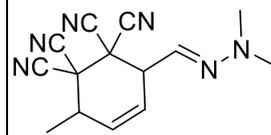
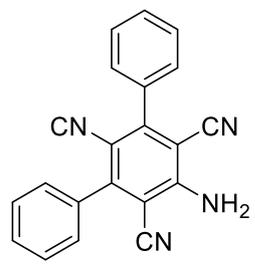
Продолжение таблицы 1

Соединение	Вид активности	Вероятность активности ( $P_a$ )	Возможный метод исследования
	Антинеопластическая (рак почек)	0,234	
	Антинеопластическая (рак щитовидной железы)	0,156	
	Антинеопластическая (НМРЛ)	0,156	
	Антинеопластическая (рак мочевого пузыря)	0,155	
	Ингибитор синтеза клеточной стенки	0,221	Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности
	Противовоспалительная	0,350	Каррагениновый отек лапы крыс
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,245	
	Агонист апоптоза	0,212	МТТ-тест
	Антагонист апоптоза	0,194	
	Антинеопластическая (множественная миелома)	0,360	
	Антинеопластическая (рак поджелудочной железы)	0,274	
	Антинеопластическая (рак щитовидной железы)	0,148	Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности
	Ингибитор синтеза клеточной стенки	0,202	
	Антиноцицептивная	0,468	«Горячая пластинка»
	Противовоспалительная, (ЖКТ)	0,472	Каррагениновый отек лапы крыс
	Противовоспалительная (офтальмология)	0,298	
	Жаропонижающая	0,178	Пирогенал-индуцированная лихорадка
	Антагонист апоптоза	0,226	МТТ-тест
	Антинеопластическая (множественная миелома)	0,559	
	Антинеопластическая (рак щитовидной железы)	0,178	

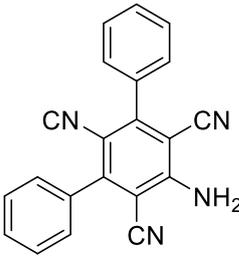
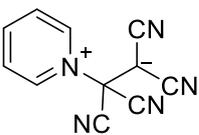
Продолжение таблицы 1

Соединение	Вид активности	Вероятность активности ( $P_a$ )	Возможный метод исследования	
	Антинеопластическая (усиление)	0,171	МТТ-тест	
	Антинеопластическая (рак мочевого пузыря)	0,169		
	Антинеопластическая (рак желез внутренней секреции)	0,149		
	Антинеопластическая (алкилатор)	0,098		
	Ингибитор синтеза клеточной стенки	0,339	Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности	
	Антибактериальная (офтальмология)	0,151		
	Ингибитор бактериальной эффлюксной помпы	0,125		
	Антиноцицептивная	0,436	«Горячая пластинка»	
	Противовоспалительная, (ЖКТ)	0,363	Каррагениновый отек лапы крыс	
	Противовоспалительная (офтальмология)	0,246		
	Антагонист апоптоза	0,187	МТТ-тест	
	Антинеопластическая (множественная миелома)	0,453		
	Антинеопластическая (рак эндокринных желез)	0,274		
	Антинеопластическая (рак мочевого пузыря)	0,190		
	Антинеопластическая (рак щитовидной железы)	0,167		
	Антинеопластическая (рак яичников)	0,141		
	Антинеопластическая(алкилатор)	0,094		
	Антибактериальная (офтальмология)	0,153		Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности
	Ингибитор бактериальной эффлюксной помпы	0,121		

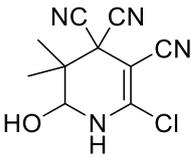
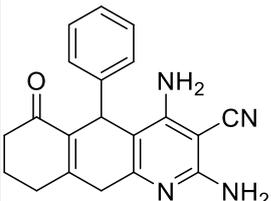
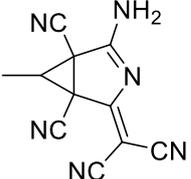
Продолжение таблицы 1

Соединение	Вид активности	Вероятность активности ( $P_a$ )	Возможный метод исследования
	Антиоцицептивная	0,385	«Горячая пластинка»
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,247	Каррагениновый отек лапы крыс
	Ингибитор тирозинкиназы	0,854	МТТ-тест
	Антинеопластическая (меланома)	0,523	
	Антинеопластическая (рак почек)	0,401	
	Антинеопластическая (множественная миелома)	0,396	
	Антинеопластическая (рак желудка)	0,209	
	Антинеопластическая (алкилатор)	0,090	
	Ингибитор синтеза клеточной стенки	0,259	Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности
	Антиоцицептивная	0,355	«Горячая пластинка»
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,207	Каррагениновый отек лапы крыс
	Антинеопластическая (меланома)	0,501	МТТ-тест
	Антинеопластическая (множественная миелома)	0,498	
	Антинеопластическая (рак почек)	0,383	
	Антинеопластическая (рак желудка)	0,185	
	Антиоцицептивная	0,362	«Горячая пластинка»
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,504	Каррагениновый отек лапы крыс
	Противовоспалительная (офтальмология)	0,288	
	Жаропонижающая	0,174	Пирогенал-индуцированная лихорадка
	Антагонист апоптоза	0,199	МТТ-тест
	Антинеопластическая (НМРЛ)	0,336	
	Антинеопластическая (меланома)	0,308	

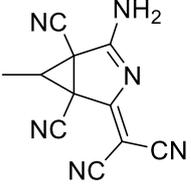
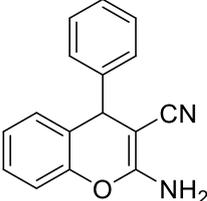
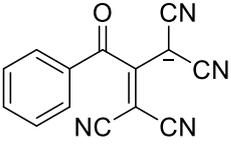
Продолжение таблицы 1

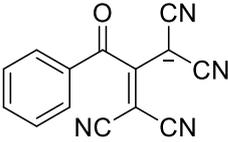
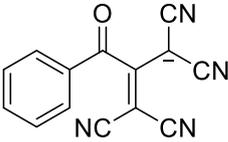
Соединение	Вид активности	Вероятность активности ( $P_a$ )	Возможный метод исследования
	Антинеопластическая (рак пожелудочной железы)	0,240	МТТ-тест
	Антинеопластическая (рак эндокринных желез)	0,237	
	Антинеопластическая (рак мочевого пузыря)	0,179	
	Антинеопластическая (колоректальный рак)	0,128	
	Антинеопластическая (рак толстой кишки)	0,117	
	Антинеопластическая (антиметаболит)	0,103	
	Антибактериальная (офтальмология)	0,134	Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности
	Ингибитор НАДН-киназы	0,620	МТТ-тест
	Ингибитор миелобластина	0,540	
	Антинеопластическая (неходжкинская лимфома)	0,529	
	Ингибитор нуклеозид-дифосфатазы	0,379	
	Антинеопластическая (рак пожелудочной железы)	0,380	
	Антинеопластическая (множественная миелома)	0,384	
	Антинеопластическая (НМРЛ)	0,344	
	Агонист апоптоза	0,386	
	Антинеопластическая (рак почек)	0,308	
	Ингибитор синтеза РНК	0,320	
	Ингибитор киназы рецептора эпидермального фактора роста	0,271	
	Антинеопластическая (рак мочевого пузыря)	0,226	
	Ингибитор протеинкиназы	0,239	
	Антиноцицептивная	0,409	
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,378	Каррагениновый отек лапы крыс
Иммуносупрессант	0,359	Определение количества антителообразующих клеток методом локального гемолиза (Ерне – Нордина)	

Продолжение таблицы 1

Соединение	Вид активности	Вероятность активности ( $P_a$ )	Возможный метод исследования
	Антинеопластическая (множественная миелома)	0,495	МТТ-тест
	РНК-направленный ингибитор РНК-полимеразы	0,406	
	Антиметастатическая	0,400	
	Антинеопластическая (твердые опухоли)	0,347	
	Ингибитор синтеза ДНК	0,324	
	Антинеопластическая	0,357	
	Цитостатическая	0,307	
	Ингибитор синтеза клеточной стенки	0,304	Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности
Противовоспалительная (ЖКТ)	0,318	Каррагениновый отек лапы крыс	
	Антинеопластическая	0,369	МТТ-тест
	Антинеопластическая (рак головного мозга)	0,235	
	РНК-направленный ингибитор ДНК-полимеразы	0,194	
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,270	Каррагениновый отек лапы крыс
	Антинеопластическая (рак молочной железы)	0,522	МТТ-тест
	Антинеопластическая (рак поджелудочной железы)	0,490	
	Антинеопластическая	0,495	
	Ингибитор высвобождения фактора некроза опухоли альфа	0,356	
	Антинеопластическая (рак почек)	0,333	
	Антинеопластическая (неходжкинская лимфома)	0,415	
	Ингибитор синтеза ДНК	0,322	
	РНК-направленный ингибитор ДНК-полимеразы	0,227	
	Антинеопластическая (рак мочевого пузыря)	0,183	
	Антинеопластическая (НМРЛ)	0,180	
Цитостатическая	0,201		

Продолжение таблицы 1

Соединение	Вид активности	Вероятность активности ( $P_a$ )	Возможный метод исследования
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,308	Каррагениновый отек лапы крыс
	Противовоспалительная (офтальмология)с	0,253	
	Антиноцицептивная	0,332	«Горячая пластинка»
	Ингибитор синтеза клеточной стенки	0,274	Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности
	Иммуномодулятор	0,402	Определение количества антителообразующих клеток методом локального гемолиза (Ерне – Нордина)
	Агонист апоптоза	0,880	МТТ-тест
	РНК-направленный ингибитор РНК-полимеразы	0,415	
	Ингибитор киназы	0,311	
	Антинеопластическая	0,298	
	Антагонист бета-тубулина	0,107	
	Ингибитор ДНК-направленной РНК-полимеразы	0,159	
	Антагонист тубулина	0,106	
	Антагонист эндотелиального фактора роста	0,180	
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,383	
	Иммуномодулятор	0,417	Определение количества антителообразующих клеток методом локального гемолиза (Ерне – Нордина)
Ингибитор синтеза клеточной стенки	0,314	Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности	
	Ингибитор НАДН-киназы	0,685	МТТ-тест
	Антинеопластическая (НМРЛ)	0,530	
	Антинеопластическая (рак молочной железы)	0,506	
	Антинеопластическая (неходжкинская лимфома)	0,506	

Соединение	Вид активности	Вероятность активности ( $P_a$ )	Возможный метод исследования
	РНК-направленный ингибитор РНК-полимеразы	0,462	МТТ-тест
	Противолейкемическая	0,412	
	Агонист апоптоза	0,419	
	Ингибитор киназы рецептора эпидермального фактора роста	0,312	
	Антинеопластическая	0,377	
	Ингибитор синтеза РНК	0,306	
	Лечение рака предстательной железы	0,297	МТТ-тест
	Ингибитор тирозинкиназы	0,239	
	Антинеопластическая (рак мочевого пузыря)	0,205	
	Антинеопластическая (множественная миелома)	0,264	
	Цитостатическая	0,235	
	Ингибитор образования микротрубочек	0,173	
	Антинеопластическая (рак почек)	0,169	Определение количества антителообразующих клеток методом локального гемолиза (Ерне – Нордина)
	Иммуносупрессант	0,241	
	Противовоспалительная (ЖКТ)	0,528	Каррагениновый отек лапы крыс
	Противовоспалительная (офтальмология)	0,287	
	Нестероидная противовоспалительная	0,194	
	Антиноцицептивная	0,381	«Горячая пластинка»
	Ингибитор синтеза клеточной стенки	0,269	Двукратные серийные разведения на жидкой или плотной питательной средах, оценка мультирезистентности

Как видно из табл. 1 все выбранные классы нитрилсодержащих соединений потенциально могут применяться для разработки препаратов для лечения онкологических заболеваний. Также на основе некоторых

карбонитрилов могут быть получены соединения с анальгетической, жаропонижающей и противовоспалительной активностью. Вероятные механизмы антибактериального действия – ингибирование синтеза клеточной стенки и бактериальной эффлюксной помпы.

## ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 2

1. В настоящее время база данных по активности нитрилсодержащих соединений недостаточна для формирования выборки потенциальных биологически активных структур. Решением данной проблемы является расширение базы направленным изучением активности отдельных классов.

2. Все рассмотренные классы потенциально обладают противовоспалительной активностью ( $P_a$  в пределах 0,245-0,528). Наиболее вероятно ее наличие у таких классов, как метил 6-амино-5-циано-4-арил-пиран-2-карбоксилаты (I), метил 4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилаты (II), 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (IV), 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы (V), 2-аминобензополикарбонитрилы (VIII) и 2-ароил-1,1,3,3-тетрацианопроп-2-ен-1-иды (XX).

3. Антиноцицептивная активность прогнозируется у семи классов ( $P_a$  – 0,332-0,468), с наибольшей вероятностью у 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов (IV) и 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов (V) ( $P_a$  – 0,468 и 0,436 соответственно).

4. Для четырех классов соединений существует вероятность иммуностропной активности ( $P_a$  – 0,231-0,402) – метил 6-амино-5-циано-4-арил-пиран-2-карбоксилатов (I), поликарбонитрильных производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана (XVII), 2-ароил-1,1,3,3-тетрацианопроп-2-ен-1-идов (XX) и 1,1,2,2-тетрациано-2-(пиридин-1-иум-1-ил)этан-1-идов.

5. Противомикробное действие потенциально характерно для всех рассмотренных классов ( $P_a$  в пределах 0,134-0,339), наиболее вероятно для классов 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов (IV,  $P_a = 0,339$ ), 5,6-дигидропиридин-3,3,4(1*H*)-трикарбонитрилов (XV,  $P_a = 0,304$ ), 4,7-дизамещенных 3-цианокумаринов (XVIII,  $P_a = 0,314$ ).

6. Все рассмотренные классы потенциально активны в отношении клеток злокачественных новообразований. Наиболее перспективными являются метил 6-амино-5-циано-4-арил-пиран-2-карбоксилаты (I), 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (IV), циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (VI), 1,1,2,2-тетрациано-2-(пиридин-1-иум-1-ил)этан-1-иды.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### ГЛАВА 3. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

#### 3.1 Объекты исследования

Объектами исследования являлись карбонитрильные соединения различных классов и их биологическая активность.

Были исследованы карбонитрилы, содержащие одну или несколько ароматических, сопряженных, а также при четвертичном атоме углерода нитрильных групп в составе различных циклических систем:

- пиранового цикла – метил 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4*H*-пиран-2-карбоксилаты (**I**);
- пиррола – метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилаты (**II**);
- хромена – 10-иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2*H*,4а*H*)-трикарбонитрилы (**III**);
- циклопропана – 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (**IV**);
- хинолина – 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы (**V**);
- циклобутана – циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (**VI**);
- циклогексена – циклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (**VII**);
- анилина – 2-аминобензо-3,5-ди- и 2-аминобензо-1,3,5-трикарбонитрилы (**VIII**);
- пиридина – 5,6-дигидропиридин-3,3,4(1*H*)-трикарбонитрилы (**IX**);
- нафтиридина – 2,4-диамино-5-арил-5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,8]нафтиридин-3-карбонитрилы (**XVI**);
- 3-азабицикло[3.1.0]гексана – 2-амино-4-оксо- и 2-амино-(4-дицианометилен)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен-1,5-дикарбонитрилы (**XVII**);
- кумарина – 4-арил-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбонитрилы (**XVIII**);
- хромен[2,3-*b*]пиридина – 2-аминохромен[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилы (**XIX**);

- а также продукты нуклеофильного раскрытия циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов – 2-ароил- и 2-гетероил-1,1,3,3-тетрацианопроп-2-ен-1-иды (**XX**).

Для выбранных классов соединений были изучены различные виды биологической активности:

- анальгетическая и противомикробная (соединения **I, III, IV, V**);
- жаропонижающая и иммуностропная (**I**);
- гипогликемическая (**III**);
- антипролиферативная (**I, II, III, V, VI, VII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX**).

Статистическую обработку эксперимента проводили с использованием критерия Стьюдента [31]. Эффект считали достоверным при  $p < 0,05$ .

### **3.2 Анальгетическая активность**

Оценку влияния соединений на восприятие термической соматической боли животных проводили методом "горячей пластинки" (hot plate). В качестве лабораторных животных были использованы белые мыши массой 16-22 г – шесть на каждое испытанное вещество.

Тест «горячей пластинки» основан на поведенческих реакциях, контролируемых супраспинальными структурами, в ответ на болевое воздействие. Животных помещали на разогретую до 50 °С металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества [40].

Для оценки активности были выбраны новые (**I, III, IV**) и описанные ранее вещества (**IIIф, IIIх, IVд, IVе, Ve**), полученные в ходе исследования, а также синтезированные коллективом Чувашского государственного

университета (доцентами Ершовым О.В., Каюковым Я.С., профессором Шевердовым В.П. и др.) и предоставленные для изучения антиноцицептивного действия.

Животным вводили исследуемые вещества в дозе 50 мг/кг в 2 %-м растворе крахмальной слизи внутривнутрибрюшинно. Шести контрольным мышам вводили эквивалентные количества крахмальной слизи. Время развития оборонительного рефлекса (отдергивания лап) оценивали через 1 и 2 ч после введения веществ.

### **3.3 Жаропонижающая активность**

Фармакологическое изучение потенциального нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) включает оценку его основных терапевтических свойств – противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего действия, а также наличия специфического побочного эффекта НПВП кислотного строения – язвеногенного действия [40].

Уменьшение лихорадочной реакции под действием этих препаратов по современным представлениям связано в определенной степени с ингибированием биосинтеза простагландинов (ПГ) в головном мозге либо с их взаимодействием с рецепторными образованиями, в частности, в тканях ЦНС (термочувствительные нейроны в гипоталамусе). При этом, как полагают, антипиретические свойства НПВП отражают способность препаратов проникать в мозг, т.е. зависят от фармакокинетических характеристик. Изучение жаропонижающих свойств потенциальных НПВП, таким образом, позволяет не только охарактеризовать данный вид фармакологической активности, но и косвенно судить о способности проникать в ЦНС.

Исследования проводили на беспородных белых крысах обоего пола, массой 220-280 г – шесть на каждое соединение, лихорадочную реакцию вызывали внутримышечным введением пирогенала в дозе 400 мг/кг. Ректальную температуру измеряли цифровым электротермометром OMRON

Есо Темр (МС-203-Е) до введения пирогенала (исходная температура) и через 3 ч после него (разница этих измерений представляет собой оцениваемую гипертермическую реакцию). Исследуемые вещества вводили внутривнутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг через 3 ч после введения пирогенала, т.е. на пике гипертермии. Жаропонижающее действие оценивали по уменьшению гипертермии через 30 мин, 1, 2 и 3 ч после введения исследуемого вещества. В качестве препарата сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту в дозе 50 мг/кг при внутривнутрибрюшинном введении.

### 3.4 Противомикробная активность

Исследования по созданию новых антибактериальных препаратов проводятся постоянно. Это обусловлено возникновением и широким распространением антибиотикорезистентности и, как следствие, – снижением эффективности антимикробной химиотерапии. Принято считать, что основным путем преодоления резистентности является создание новых антимикробных препаратов.

Оценка спектра действия и степени антибактериальной активности *in vitro* новых синтетических антибактериальных веществ производится в отношении определенного набора штаммов (чувствительных и устойчивых к антибиотикам).

Для определения потенциала применения поликарбонитрильных соединений при разработке антибактериальных препаратов были выбраны представители различных классов и измерена активность в отношении метициллинрезистентного золотистого стафилококка (*S. aureus*) и множественноустойчивой энтеробактерии – кишечной палочки (*E. coli*).

Антимикробную активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде.

Исследуемые вещества растворяли в диметилформамиде в соотношении 1:100 и затем разводили мясопептонным бульоном (МПБ). Рабочий раствор готовили путем разведения бактериальной культуры с

концентрацией 5 млн микробных клеток в 1 мл, который в количестве 0,1 мл вносили в 2 мл МПБ. В результате бактериальная нагрузка на 1 мл культуральной жидкости составляла 250 тыс. микробных клеток. Результаты опытов оценивали после 18–20 ч выдержки контрольных и опытных образцов в термостате при температуре 36–37 °С. Регистрировали наличие роста бактериальных культур или торможения за счет бактериостатического действия соединений. Бактериостатическую активность соединений оценивали по минимальной подавляющей концентрации (МПК), мкг/мл, которая задерживала рост бактериальных культур.

### **3.5 Оценка влияния соединений на уровень глюкозы в крови**

Оценка влияния вновь синтезированных соединений на уровень глюкозы в крови включает выявление специфичности их действия на углеводный обмен в условиях *in vivo*, сопоставление эффективности изучаемого средства с эталонными препаратами, определение острой токсичности препаратов-лидеров.

Наиболее простыми, экономичными и широко используемыми, в том числе и для первоначальных фармакологических исследований, являются непрямые (эндогенные) методы: внутривенный и пероральный глюкозотолерантные тесты. Они направлены на оценку эффектов эндогенного инсулина и включают определение соотношения тощаковой и постпрандиальной концентрации инсулина плазмы крови.

При проведении исследований изучаемые соединения с учетом малого количества субстанции инъецировали внутрибрюшинно на 1%-й крахмальной слизи белым нелинейным интактным крысам самкам массой 200-220 г в скрининговой дозе 25 мг/кг. В контроле использовали эквивалентные количества крахмальной слизи. Содержание глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Stat Fax 4500 до и в течение 2 ч после введения веществ.

Поскольку изучение действия веществ на животных проводилось согласно существующим рекомендациям натошак, представляло интерес специальное исследование их ответной реакции на голодание. Для этих целей у животных определяли интенсивность снижения гликемии на фоне лишения пищи при свободном питьевом режиме. Во время между экспериментами их кормили дважды в сутки: утром в 9-10 ч и вечером в 19-20 ч. Накануне опыта после утреннего кормления пищу, как обычно, оставляли в клетках, вечером же ее остатки изымали, и животные, таким образом, включались в эксперимент спустя 12-14 ч голодания.

В конце исследования у животных изучали характер гликемической кривой после пероральной нагрузки глюкозой из расчета 2 г/кг и в/б инъекции им инсулина «Актрапид» по 1,0 ЕД/кг. В дискретные интервалы времени в крови животных с помощью глюкозооксидазного метода определяли концентрацию глюкозы.

### **3.6 Иммуотропная активность**

Для соединений, которые сами по себе не являются иммуномодуляторами, предусмотрен ограниченный перечень методов, позволяющих установить их возможное действие на иммунную систему [40]:

- 1) изучение влияния препарата на фагоцитарную активность;
- 2) изучение влияния препарата на антителообразование;
- 3) изучение влияния препарата на Т-клеточный иммунный ответ;
- 4) оценка аллергенного действия;
- 5) влияние на продукцию IgE антител.

Оценку влияния препарата на гуморальный иммунный ответ изучали путем определения количества антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей после иммунизации эритроцитами барана.

Для иммунизации животных вещества в концентрации 50 мг/кг суспендировали в 2%-й крахмальной слизи и вводили внутривентриально. В качестве контроля вводили 2%-ю крахмальную слизь. Через 1 ч мышей всех

групп иммунизировали эритроцитами барана в концентрации 108 кл/0,2 мл внутрибрюшинно. На 5-е сутки животных выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

Далее селезенку помещали в заранее приготовленную полную питательную среду 199 с добавлением 10 мМ HEPES («Sigma»), 2 мМ L-глутамин («Sigma»). Затем орган осторожно гомогенизировали в стеклянном или пластиковом гомогенизаторе одним-двумя вертикальными движениями пестика. Полученную клеточную суспензию фильтровали через два слоя капроновой сетки. Подсчет клеточности каждой селезенки проводили в 25 маленьких квадратах камеры Горяева.

Оценку интенсивности гуморального ответа на эритроциты барана проводили методом локального гемолиза в геле агарозы (Ерне – Нордина) [217]. Для этого готовили 0,75%-й золь агарозы марки Б на растворе Хенкса, разливали его в пробирки по 2,5 мл и охлаждали до 47 °С в ультротермостате. Затем в пробирку вносили рабочий объем клеток (рассчитывался в предварительных опытах таким образом, чтобы количество образующихся зон гемолиза колебалось от 50 до 500 на чашку; этот объем был разным для различных клеточных суспензий) и 0,025 мл эритроцитов барана (концентрация эритроцитов при этом колебалась от 50 до 100 млн в 1 мл геля). Смесь быстро перемешивали и вносили по 2,5 мл на предварительно подогретые до 40 °С чашки Петри. После застывания геля агарозы чашки инкубировали при 37 °С в течение часа. Затем добавляли 2,5 мл комплемента (производство НПО «Биомед», ампула лиофилизированного комплемента разводилась в 5 мл среды 199). Через час инкубации при 37 °С комплемент сливали. Число зон гемолиза, каждая из которых соответствует одной IgM-АОК, подсчитывали при боковом освещении. Результаты, учитывая log-нормальное распределение данных, выражали в виде log<sub>10</sub> АОК на весь орган.

### 3.7 Антипролиферативная активность

Несмотря на наличие в клинической практике большого числа противоопухолевых препаратов, эффективность большинства из них недостаточна. Поэтому остаются актуальными разработка новых, более активных препаратов, а также поиск веществ, эффективных при опухолях с первичной и приобретенной резистентностью к лекарственной терапии.

Решение о продвижении нового вещества с противоопухолевой активностью принимается на основании одного из следующих критериев:

- новый механизм действия;
- избирательная цитотоксичность в отношении определенных культур опухолевых клеток *in vitro* и ксенографтов опухолей человека;
- высокая противоопухолевая активность *in vivo*;
- способность преодолевать лекарственную устойчивость;
- отсутствие перекрестной устойчивости с известными веществами.

В настоящее время общепринята методика определения противоопухолевого действия, ориентированная на оценку скорости роста опухоли [40].

В результате интенсивного развития молекулярной биологии и генетики выявлены новые молекулярные мишени для противоопухолевой химиотерапии, в том числе специфичные для опухолевой клетки. В результате стало возможным создавать противоопухолевые препараты, направленные на специфичные для данного вида опухолей молекулярные мишени («таргетная», или адресная, терапия).

Соединение нового класса, рекомендуемое для клинического изучения, должно соответствовать одному или более критерию эффективности:

- торможение роста хотя бы одной солидной опухоли из обязательного к изучению спектра на 90% и более, сохраняющееся не менее 7 сут после отмены вещества;

- торможение роста не менее трех солидных опухолей или подкожно перевитых лейкозов, упомянутых в обязательном перечне, на 70% и более с сохранением значимого эффекта не менее 7 сут;
- увеличение продолжительности жизни животных с лейкозом  $\geq 75\%$ ;
- продолжительности жизни животных с солидной опухолью  $\geq 50\%$ ;
- полная ремиссия у 50% животных (отсутствие признаков опухоли/лейкоза в течение 60 дней);
- излечение 50% животных (отсутствие признаков опухоли/лейкоза в течение 90 дней);
- высокая избирательная цитотоксичность *in vitro*;
- новый, ранее неизвестный механизм действия (при наличии существенной противоопухолевой активности).

Основная цель исследований *in vitro* – оценка прямого цитотоксического эффекта потенциальных противоопухолевых препаратов и выявление возможной дифференциальной чувствительности опухолевых клеток человека различного генеза к изучаемым соединениям. Система отбора и изучения соединений с потенциальной противоопухолевой активностью *in vitro* основана на определении степени подавления роста клеток под влиянием тестируемого вещества. Соединение нового класса считается цитотоксически активным при ингибирующей концентрации  $ИК_{50} \leq 10^{-4}M$  [40].

В качестве метода ервичной оценки цитотоксического действия был использован МТТ-тест для линий опухолевых клеток человека из коллекции АТСС. МТТ-реагент (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромид) под действием митохондриальных дегидрогеназ жизнеспособных клеток превращается в нерастворимый в воде формазан, имеющий фиолетовую окраску. При лизисе клеток кристаллы формазана легко переходят в раствор таких органических растворителей, как изопропанол или ДМСО. По данным оптической плотности раствора формазана (500-600 нм) определяют активность митохондриальных дегидрогеназ и, соответственно,

жизнеспособность клеток. Для клеток со слабой адгезией к субстрату (MCF-7) применяют MTS-тест, в котором в отличие от МТТ-теста образующийся продукт митохондриального восстановления водорастворим и не требует использования органических растворителей.

Объектами исследования были новые соединения, а также карбонитрилы, синтезированные ранее на химико-фармацевтическом факультете ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова».

Антипролиферативная активность цианозамещенных соединений 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”. Все соединения, представленные на скрининг NCI 60 Cell, сначала тестируются при однократной высокой дозе ( $10^{-5}$  М) в полной панели NCI 60 клеток. Данные скрининга для одной дозы представляются в виде среднего графика процента роста обработанных клеток. Число, указанное для анализа с одной дозой, представляет собой рост относительно контроля без лекарственного средства и относительно количества клеток в нулевой момент времени. Это позволяет определять как подавление роста (значения от 0 до 100), так и летальность (значения менее 0). Например, значение 100 означает отсутствие торможения роста; значение 40 – ингибирование роста на 60%; значение 0 – отсутствие чистого роста в течение эксперимента; значение -40 – летальность 40%.

Исследования проводились на 60 клеточных линиях, полученных из опухолей легких, толстой кишки, мозга, яичников, почек, предстательной железы, молочной железы, а также лейкемии и меланомы человека.

Исследование проведено методом SRB-теста (сульфородамин В).

Опухолевые клетки выращивали в среде RPMI 1640, содержащей 5% фетальной бычьей сыворотки и 2 мМ L-глутамин. Клетки инокулировали в 96-луночные микротитрационные планшеты по 100 мкл при плотности посева от 5000 до 40000 кл/лунка в зависимости от времени удвоения

отдельных клеточных линий. После инокуляции клеток планшеты инкубировали при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>, 95% воздуха и 100% относительной влажности в течение 24 ч. Затем клеточные линии фиксировали *in situ* трихлоруксусной кислотой (ТХК).

Испытуемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде в 400-кратной тестовой концентрации и хранили в замороженном виде перед использованием. Аликвоту концентрата размораживали и разбавляли до двойной тестовой концентрации полной средой, содержащей 50 мкг/мл гентамицина. Аликвоту 100 мкл данного разведения добавляли в соответствующие лунки, уже содержащие 100 мкл среды.

Далее планшеты инкубировали еще 48 ч при тех же условиях. Для прикрепленных клеток анализ завершили добавлением холодной ТХК. Клетки фиксировали *in situ* путем осторожного добавления 50 мкл холодной 50%-й (масс./об.) ТХК (конечная концентрация, 10% ТХК) и инкубировали в течение 60 мин при 4 °С. Супернатант сливали, планшеты пять раз промывали деионизированной водой и сушили на воздухе. Раствор сульфородамина В (SRB) (100 мкл) при 0,4% (масс./об.) в 1%-й уксусной кислоте добавляли в каждую лунку, и планшеты инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре. После окрашивания несвязанный краситель удаляли пятикратной промывкой 1%-й уксусной кислотой и планшеты сушили на воздухе. Связанный краситель растворяли с помощью 10 мМ основания трисаминометана (Трис), и оптическую плотность измеряли на автоматическом планшет-ридере при длине волны 515 нм. Для суспензионных клеток (например лейкоз) методика такая же, за исключением того, что анализ завершают фиксацией осевших клеток на дне лунок путем осторожного добавления 50 мкл 80% ТХК (конечная концентрация, 16%-я ТХК).

Данные об оптической плотности (OD) с каждого микротитровального планшета автоматически передавались из планшет-ридера в микрокомпьютер, где оптическая плотность измерения вычиталась из

соответствующих значений контрольной лунки и где соответствующие холостые измерения препарата вычитались из соответствующих значений испытательной лунки. Рассчитывали среднее значение с учетом стандартного отклонения данных из повторяющихся лунок. Данные выражали в % ( $OD_{обр. кл} / OD_{контр} \cdot 100$ ).

Часть соединений была исследована в коллаборации с научно-образовательным центром фармацевтики (НОЦ фармацевтики) при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» с определением концентрации полумаксимального ингибирования роста клеток ( $IC_{50}$ ).

Цитотоксичность соединений оценивали с использованием пролиферативного МТТ-теста в отношении человеческих опухолевых клеточных линий из коллекции АТСС (аденокарцинома молочной железы MCF-7, аденокарцинома простаты PC-3, карцинома почек A-498, глиобластома SNB-19, меланома M-14, аденокарцинома яичников OVCAR-4, немелкоклеточная бронхиоло-альвеолярная карцинома NCI-H322M, метастатическая аденокарцинома молочной железы MDA-MB-231, карцинома кишечника HCT-116) и условно-нормальных первичных фибробластов HSF, выделенных из кожи человека.

Процедура осуществления теста включала несколько этапов.

Клетки культивировали в среде  $\alpha$ -MEM с добавлением 10%-й эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамина и 1%-го пенициллина-стрептомицина в атмосфере 5%-го  $CO_2$  при 37 °C до образования монослоя. Для получения клеточной суспензии монослой клеток трипсинизировали с последующей инактивацией трипсина добавлением среды  $\alpha$ -MEM с сывороткой. Подсчёт клеток производили в камере Нэйбауэра методом исключения трипанового синего. Клетки пересевали два раза в неделю в отношении 1:6.

Для осуществления трехдневного теста в лунки 96-луночного планшета в зависимости от пролиферативного потенциала вносили 1000–3000 клеток в 200 микролитрах культуральной среды. Перед внесением в планшет клетки

тщательно суспензировали. Клеточную суспензию вносили в лунки планшета с помощью многоканального дозатора и стерильных наконечников. Далее планшеты с клетками инкубировали 24 ч в CO<sub>2</sub> инкубаторе для адгезии клеток к субстрату.

В стерильном 96-луночном планшете готовили серийные разведения (8 концентраций с шагом 2) анализируемых соединений в стерильном растворе Хэнкса. С использованием многоканального дозатора и стерильных наконечников в лунки планшета с клетками вносили аликвоты приготовленных растворов исследуемых соединений в объеме 22 мкл в каждую лунку. Исследование проводили в трипликатах. В контрольные лунки планшета вместо анализируемых соединений вносили аналогичные разведения ДМСО и воды очищенной.

После внесения исследуемых веществ клетки культивировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе в стандартных условиях в течение 72 ч. На третий день культивирования конфлюентность клеток в контрольных лунках составляла 70-90% поверхности дна. По истечении времени инкубации культуральную среду с исследуемыми веществами удаляли из планшета с помощью вакуумного аспиратора.

В ванночке для многоканального дозатора готовили смесь: 9 мл культуральной среды с 1 мл МТТ-реагента (5 мг/мл в растворе Хэнкса) на один 96-луночный планшет. Приготовленную реакционную смесь вносили в объеме 100 мкл в каждую лунку планшета и инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе 2 ч. Для клеток с низкой адгезией к субстрату применяли MTS-тест. Для этого готовили смесь следующего состава: 9 мл культуральной среды с 900 мкл MTS реагента (2 мг/мл в растворе Хэнкса) с 100 мкл катализатора феназин метосульфата (0,92 мг/мл в растворе Хэнкса). Культуральную среду с исследуемыми соединениями осторожно, стараясь не задевать клетки, удаляли вакуумным аспиратором. Приготовленный раствор MTS-реагента вносили в объеме 100 мкл в каждую лунку планшета и инкубировали в CO<sub>2</sub>-инкубаторе 2 ч.

В случае МТТ-теста по истечении времени инкубации культуральную среду с реагентом удаляли вакуумным аспиратором, в каждую лунку планшета вносили 100 мкл ДМСО и инкубировали 5-10 мин. Появившееся фиолетовое окрашивание детектировали на планшетном ридере Тесан при 530 нм (референтная длина волны – 700 нм). В случае использования MTS-реагента появившееся окрашивание детектировали на планшетном ридере при 550 нм (референтная длина волны – 700 нм).

Результаты обрабатывали с помощью программного обеспечения OriginPro 8. Рассчитывали процент жизнеспособных клеток в каждой опытной лунке относительно лунок положительного контроля, жизнеспособность которых принимали за 100%. Далее строили графики зависимости жизнеспособности клеток, %, относительно десятичного логарифма концентраций добавленных соединений. Полученную кривую подвергали анализу «FitSigmoidal – DoseResp» в программном обеспечении OriginPro 8, находили логарифм концентрации в точке 50%-й жизнеспособности клеток. Рассчитывали концентрацию полумаксимального ингибирования роста клеток ( $IC_{50}$ ).

### **3.8 Физико-химические методы исследования полученных соединений**

Чистота синтезированных нитрилов контролировалась методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil (элюент – этилацетат). Детектирование проводили УФ-светом, парами иода и термическим разложением.

Температуры плавления соединений измерены на приборе Optimelt MPA100.

ИК-спектры регистрировались на Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле).

Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) и Bruker BioSpin 400 МГц в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – тетраметилсилан.

Масс-спектры записаны на приборе Bruker Ultraflex MALDI-TOF.

Для элементного анализа применялся CHN-анализатор varioMicrocube.

Рентгеноструктурное исследование выполнено на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker KAPPA Apex II с двумерным CCD детектором: графитовый монохроматор,  $\lambda(\text{MoK}_\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\omega/\phi$ -сканирование с шагом  $0.5^\circ$ . Монокристаллы наклеены на стеклянный волосок в случайной ориентации. Предварительные параметры элементарной ячейки определены с использованием трех рагов (разные позиции по углу  $\phi$ ) по 12 фреймов в каждом ( $\phi$ -сканирование). Сбор и индексирование данных, определение и уточнение параметров элементарной ячейки проведены с использованием пакета программ APEX3 (v2018.7-2, Bruker AXS). Учет поглощения и систематических ошибок проведены по программе SADABS-2016/2. Структуры расшифрованы прямыми методами программой SHELXT-2018/2 [340] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по  $F^2$  программой SHELXT-2018/3 [339]. Расчеты выполнены с использованием пакета программ WinGX-2018.3 [167]. Кристаллографические данные структур депонированы в Кембриджском банке структурных данных.

Геометрия всех исследуемых стационарных точек для реакции N,N-диметил- и N,N-дифенилгидразона коричневого альдегида с тетрацианоэтиленом была оптимизирована на уровне теории PBE0-D3BJ/6-31 + G\*, РСМ (бензол) [64, 81, 197, 249] в программном пакете Gaussian09 [178]. Расчеты частоты гармонических колебаний с использованием того же метода, что и для оптимизации геометрии, использовались для определения типов расположенных стационарных точек и расчета свободных энергий.

### **3.9 Прогноз биологической активности и токсических рисков исследуемых соединений**

Прогноз спектра биологической активности исследуемых классов нитрилсодержащих соединений проведен программой PASS online (Prediction of Activity Spectra for Substances) [36].

Прогноз токсических рисков для выбранных соединений выполнен при помощи системы OSIRIS в программе DataWarrior v5.5.0 [136], основанной на «правиле пяти Липинского», согласно которому биодоступность веществ при пероральном применении характеризуется следующими параметрами:

- коэффициент распределения не более 5;
- молярная масса не более 500;
- число акцепторов водородной связи не более 10;
- число доноров водородной связи не более 5.

Алгоритм программы основан на фрагментарном подходе, который определяет частоту встречаемости отдельных фрагментов анализируемого соединения среди лекарственных препаратов. Программа позволяет также прогнозировать мутагенность, онкогенность, раздражающее действие и токсическое влияние на репродуктивную систему.

### **3.10 Моделирование взаимодействий лиганд – белок нитрилсодержащих соединений**

Молекулярный докинг проведен с помощью программного пакета AutoDock 4.2.6 программой AutoDock Vina [95, 398] в составе комплекса MGL Tools 1.5.6. Минимизация энергии молекул выполнена методом молекулярной механики MMFF94 [190].

Структуры лигандов были получены из Кембриджского банка структурных данных (.cif) и конвертированы в 3D-формат (.pdb) с помощью программы ChemBio3D Ultra 14.0. Файлы экспериментально выделенных комплексов белок – лиганд под шифрами: TPI<sub>1</sub> – 1k4t [274], TPI<sub>2</sub> – 3qx3 [348], TyrK – 2i0y [126], EGFR – 4wkq, VEGFR<sub>2</sub> – 3cjf [147], DFolRed – 3ghw [141], RNRed – 5tus [304], Tub<sub>α</sub> – 6i2i [255], Cox<sub>1</sub> – 4o1z [289], Cox<sub>2</sub> – 4m11 [289] получены из базы данных PDB.

Файлы рецепторов и лигандов были конвертированы в формат PDBQT, с добавлением недостающих атомов водорода и частичных атомных зарядов по методу Гастейгера.

При построении Grid-карт центр куба докинга ( $64*64*64$ ,  $0,375 \text{ \AA}$ ) установлен по положению нативного лиганда. Размер популяции – 150, максимальное число итераций – 2500000, количество запусков генетического алгоритма – 20, степень мутации гена – 0,02.

Оценку качества процедуры проводили по RMSD – среднеквадратичному отклонению положения лиганда после докинга его начального положения в белке.

# ГЛАВА 4. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПОЛИКАРБОНИТРИЛОВ (ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)

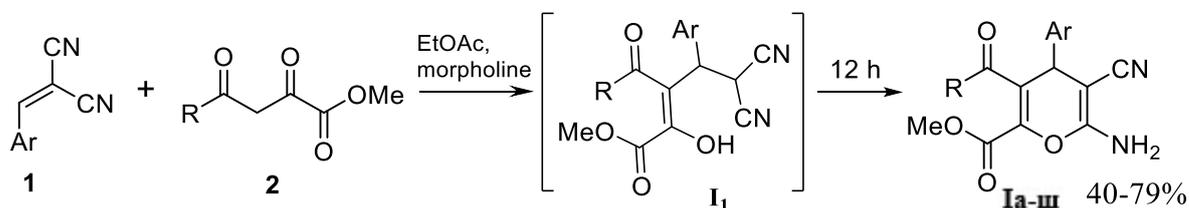
## 4.1 Синтез и активность метил 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4*H*-пиран-2-карбоксилатов

Производные 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрила обладают широким спектром биологического действия. Известны соединения с противораковой, противомикробной, антидепрессивной, ферментингибирующей, противодиабетической, противотуберкулезной, антиоксидантной и противомаларийной активностью [359].

Для построения соединений, содержащих пирановый цикл, разработана эффективная методика на основе реакции арилиденмалонитрилов (АРМ) и метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот, позволяющая получать целевые продукты с высоким выходом (40-79%).

Реакция протекала при комнатной температуре при перемешивании реагентов в течение 5-15 мин в этилацетате или смеси этилацетат –пропан-2-ол (1:1) в присутствии каталитических количеств морфолина или пиперидина и последующей выдержки реакционной массы при комнатной температуре в течение 12 ч с образованием соответствующих метил 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4*H*-пиран-2-карбоксилатов (**Ia-ш**, схема 70) [47].

Схема 70

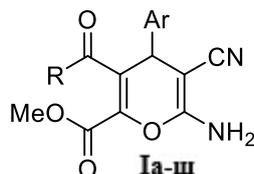


R = CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>3</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>OPh, 4-BrPh, 3-NO<sub>2</sub>Ph, 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>Ph, 2-Fu, 2-Thien  
Ar = 4-CH<sub>3</sub>OPh, 4-CH<sub>3</sub>OOCPh, 3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>Ph, 4-CH<sub>3</sub>Ph, 2-F-6ClPh

Схема реакции включает электрофильное присоединение по метиленактивному звену и образование промежуточного метил 4-арил-3-ацил-5,5-дициано-2-оксопентаноата (**I<sub>1</sub>**), который затем претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием пиранов **I**.

Полученные соединения **Ia-ш** представляют собой кристаллические вещества белого цвета или с желтоватым оттенком, с высокими температурами плавления (табл. 2), хорошо растворимые в полярных растворителях (этилацетат, диметилформамид, ледяная уксусная кислота), растворимые в спиртах и 1,4-диоксане при нагревании, малорастворимые в хлороформе, эфире. Их строение доказано на основании данных ИК-, ЯМР-<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- и масс-спектров (рис. 1-14, табл. 3).

Таблица 2. Выходы и температуры плавления соединений **I**



Соединение	R	Ar	Выход, %	T <sub>пл</sub> , °C	Брутто-формула
Ia	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40	184–186	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Iб	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> OOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	57	203–205	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
Iв	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	42	196–197	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Iг	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	79	257–259	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
Id	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	200–202	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
Ie	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	67	210–212	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>
Iж	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	59	216–218	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
Iз	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	67	217–219	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
Iи	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	235–237	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
Iк	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	42	217–219	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub>
Il	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-CH <sub>3</sub> OOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	43	225–227	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>8</sub>
Iм	3,4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	59	218–221	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>
Iн	3,4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> OOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	52	214–216	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>
Iо	3,4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	2-F-6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	52	178–180	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
Iп	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	57	205–207	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>
Iр	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	60	237–239	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>
Iс	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub> OOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61	253–255	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
Iт	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	53	190–192	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Iу	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	2-F-6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	43	183–185	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Iф	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	66	217–219	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S
Iх	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	57	243–245	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> S
Iц	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	4-CH <sub>3</sub> OOCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	68	264–268	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S
Iч	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	43	215–217	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
Iш	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	2-F-6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	55	165–167	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S

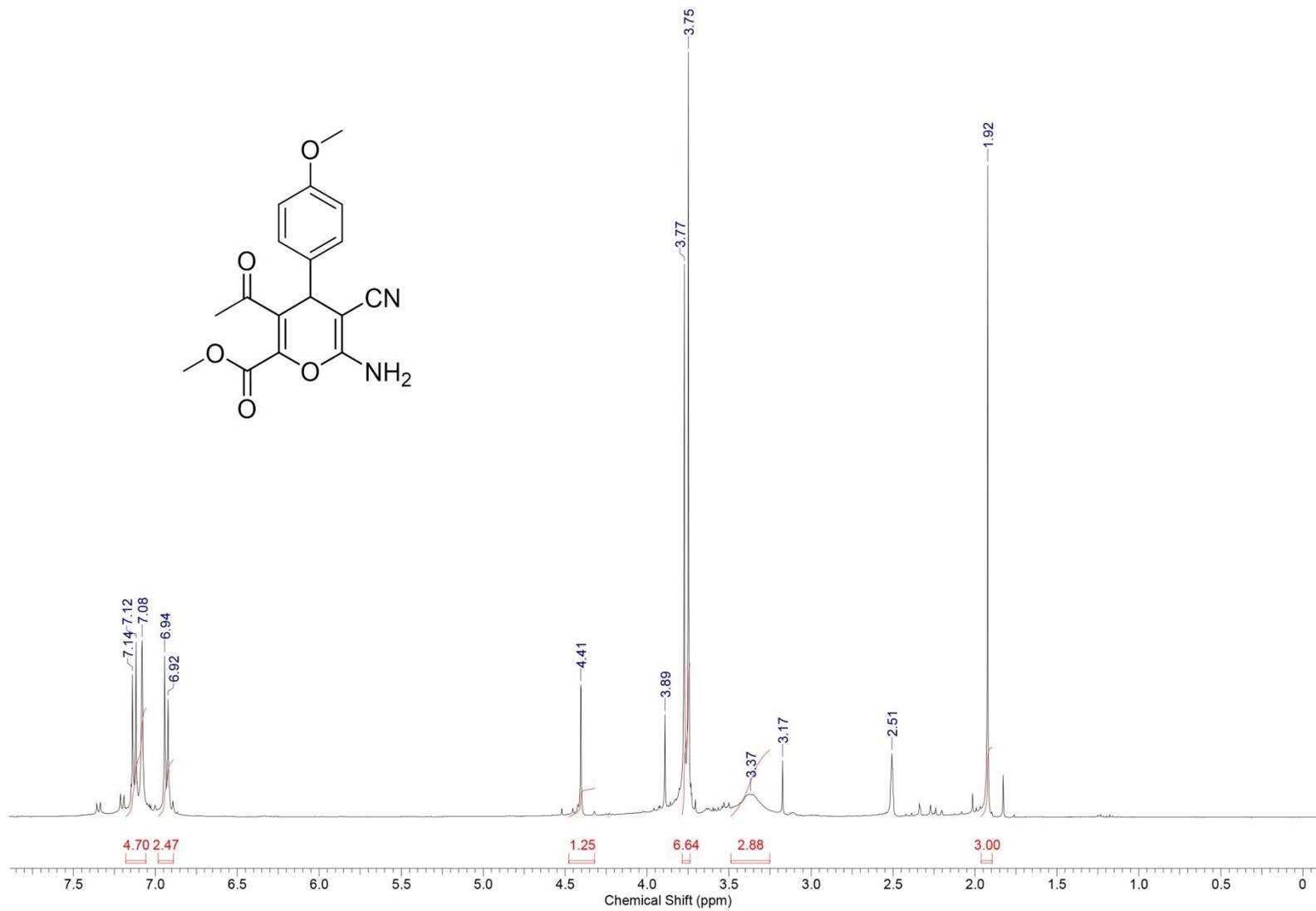


Рисунок 1. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения Ia, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

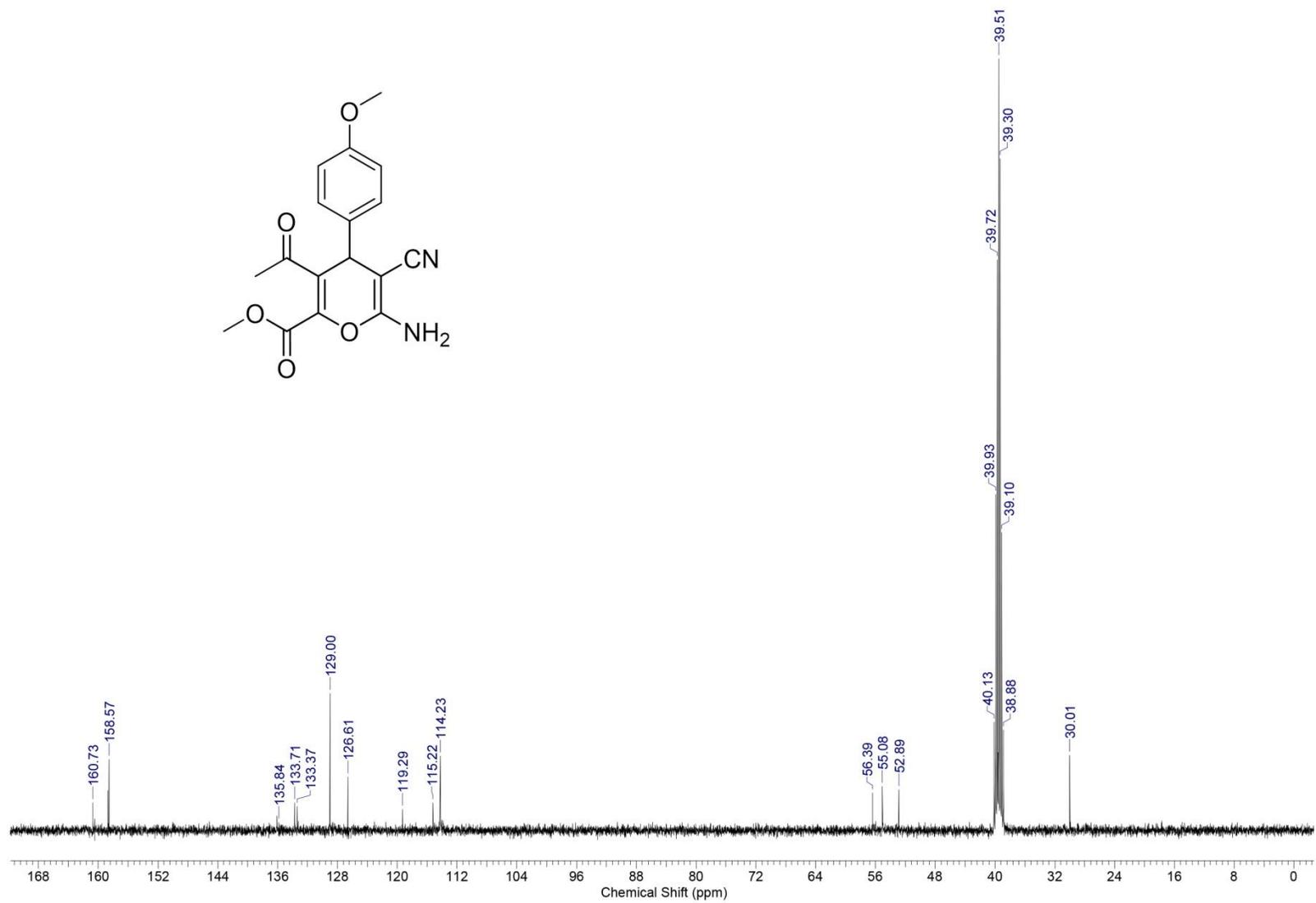


Рисунок 2. Спектр ЯМР<sup>13</sup>C соединения Ia, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

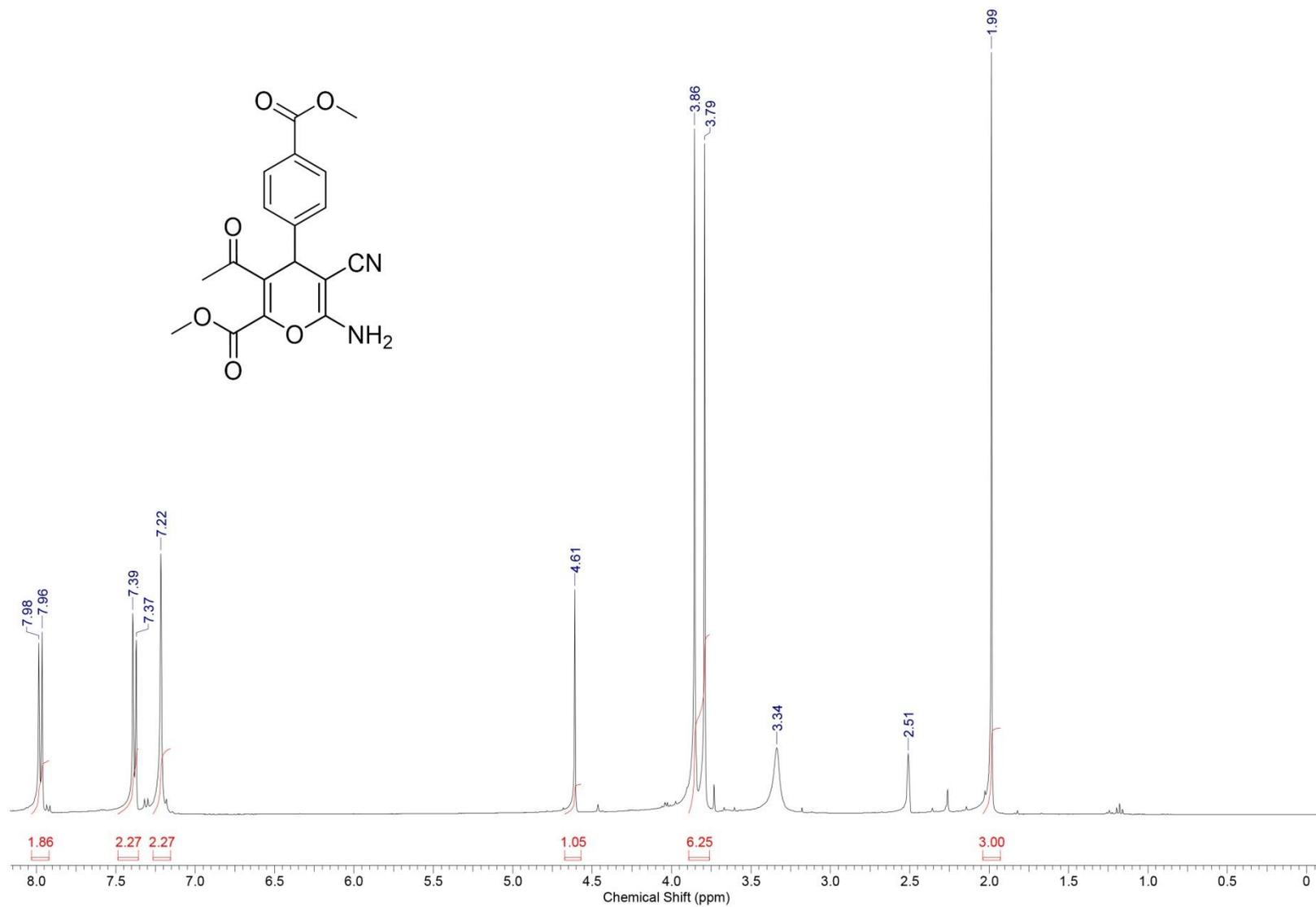


Рисунок 3. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения 1б, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

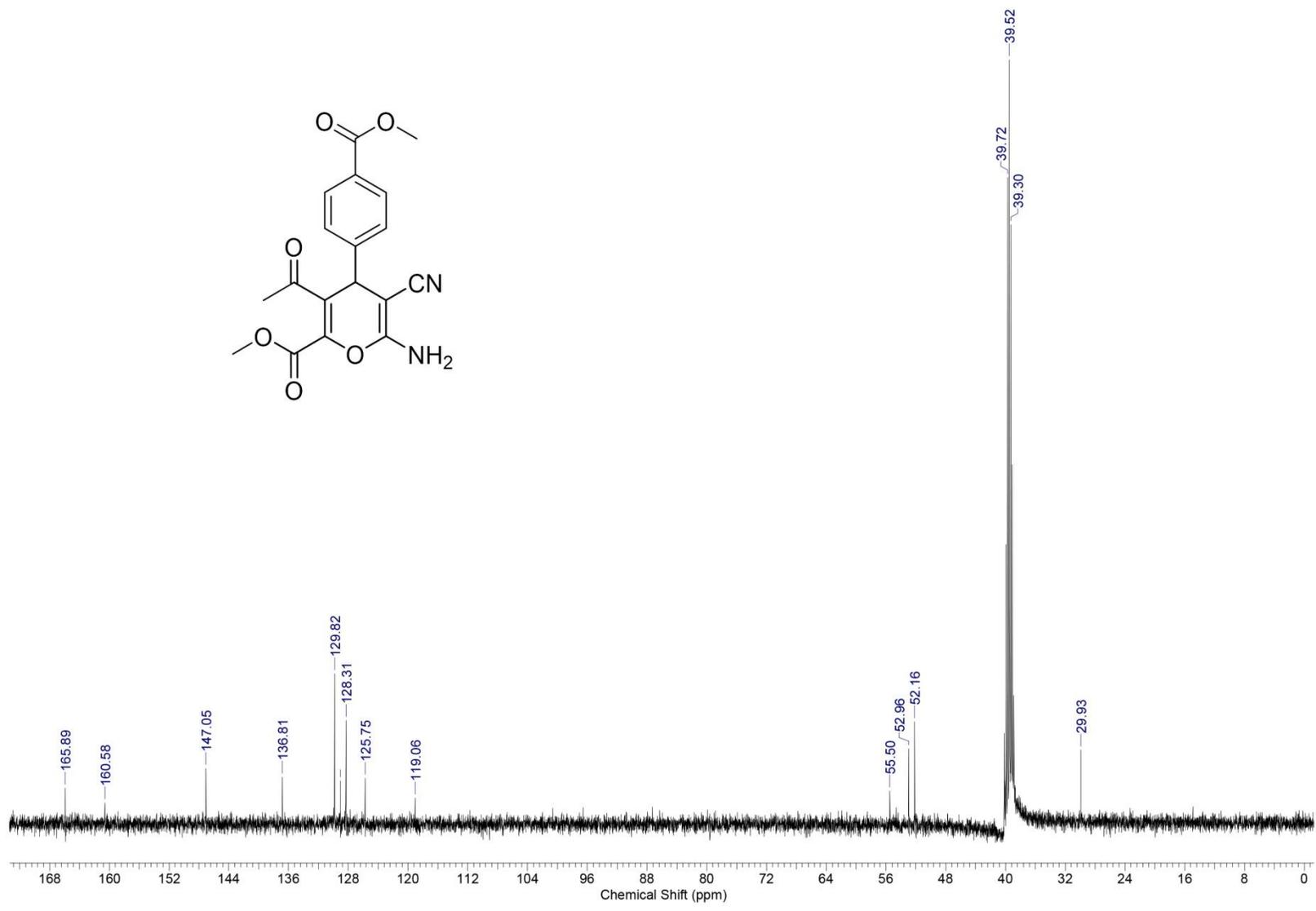


Рисунок 4. Спектр ЯМР<sup>13</sup>С соединения 1б, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

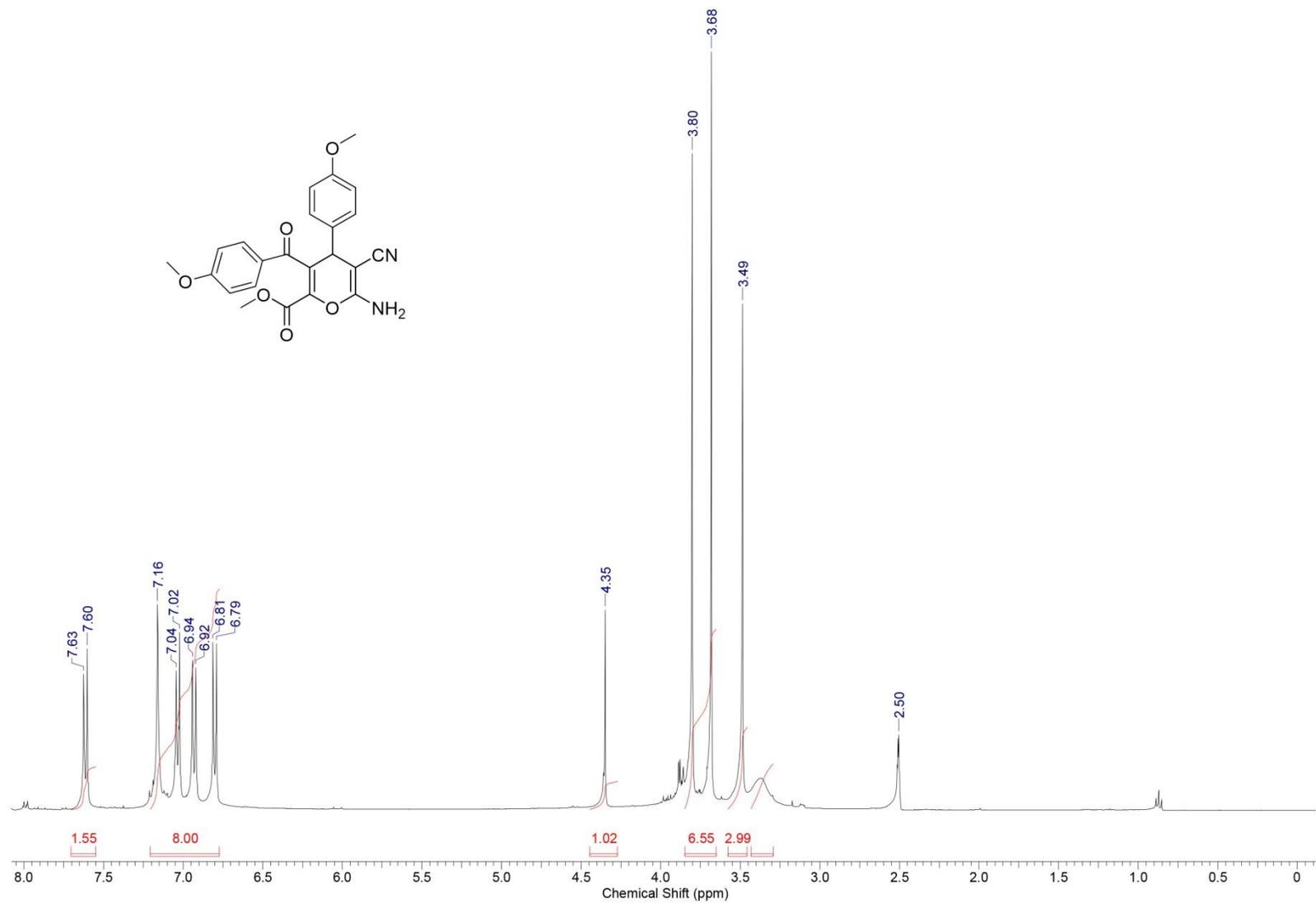


Рисунок 5. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения 1д, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

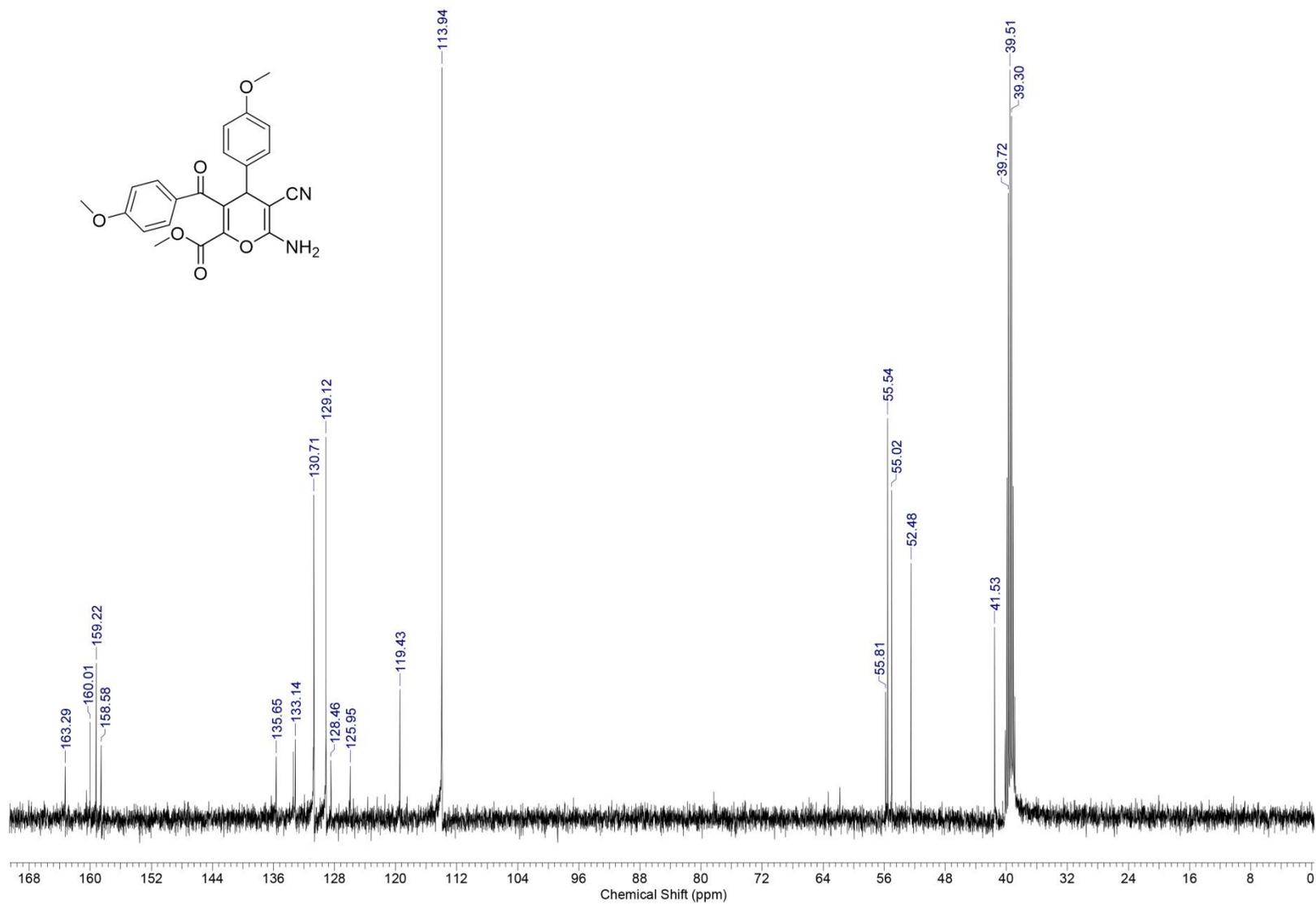


Рисунок 6. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$  соединения Id, снятый в DMSO- $d_6$

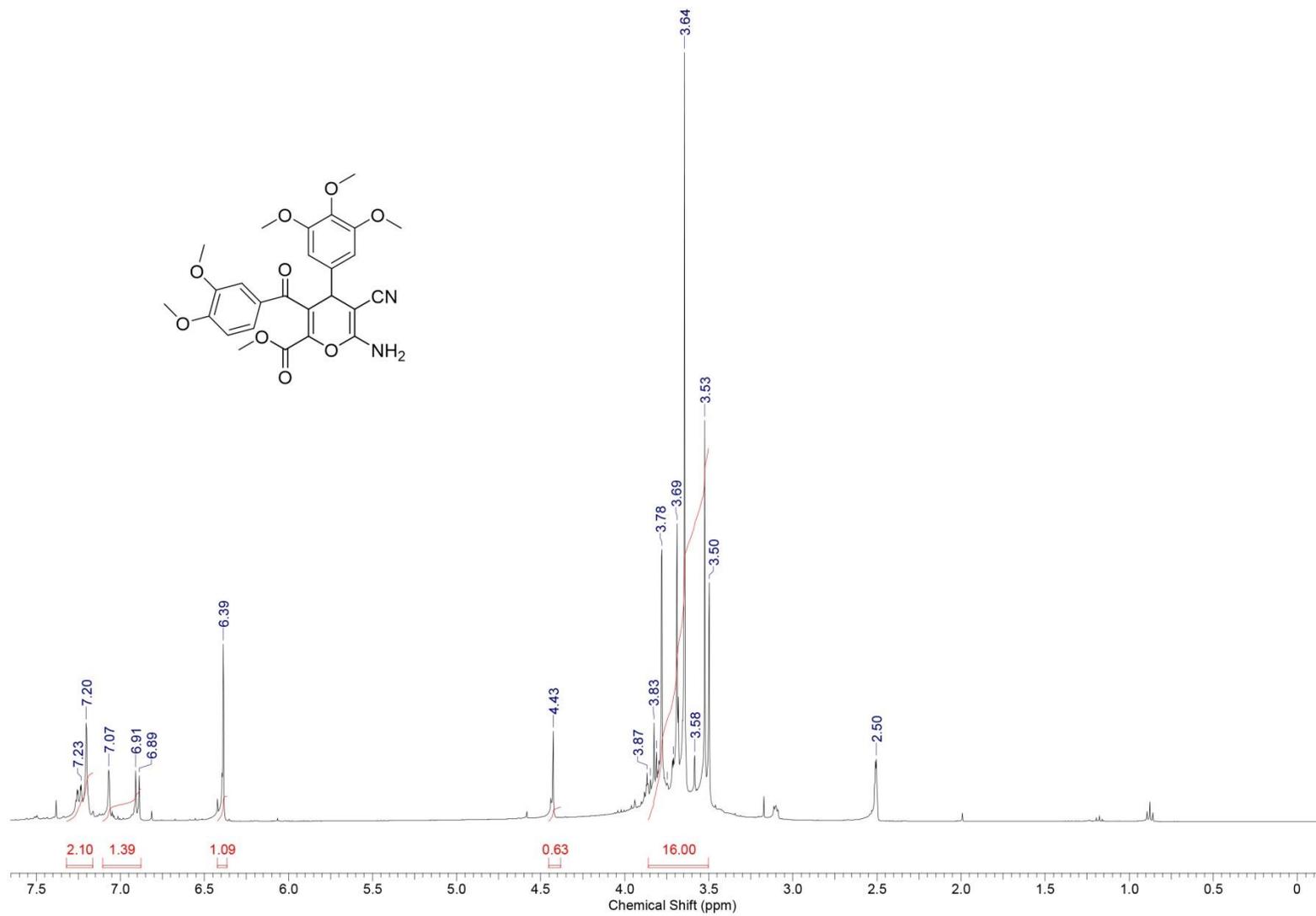


Рисунок 7. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения 1м, снятый в DMSO-*d*6

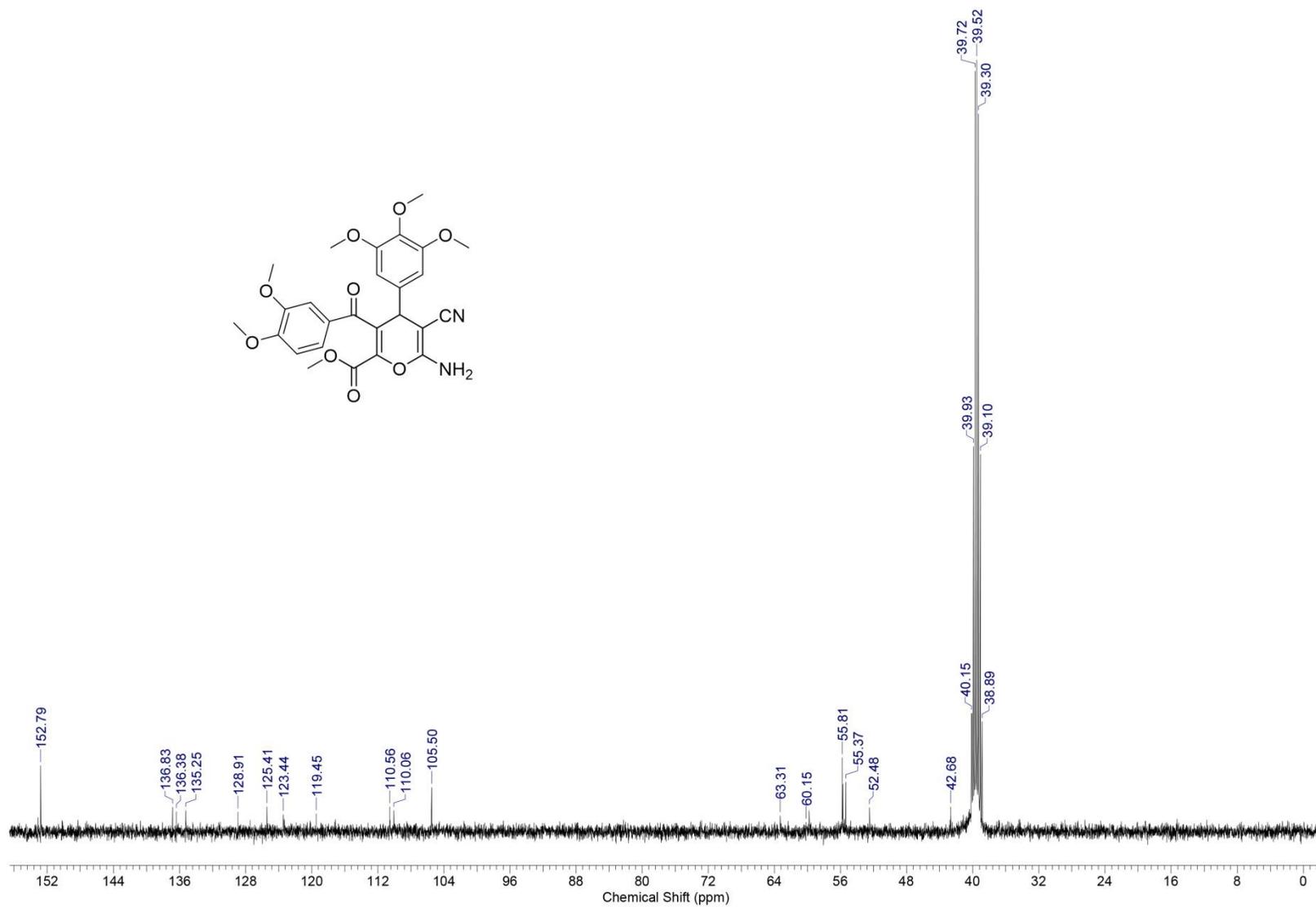


Рисунок 8. Спектр ЯМР<sup>13</sup>С соединения 1м, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

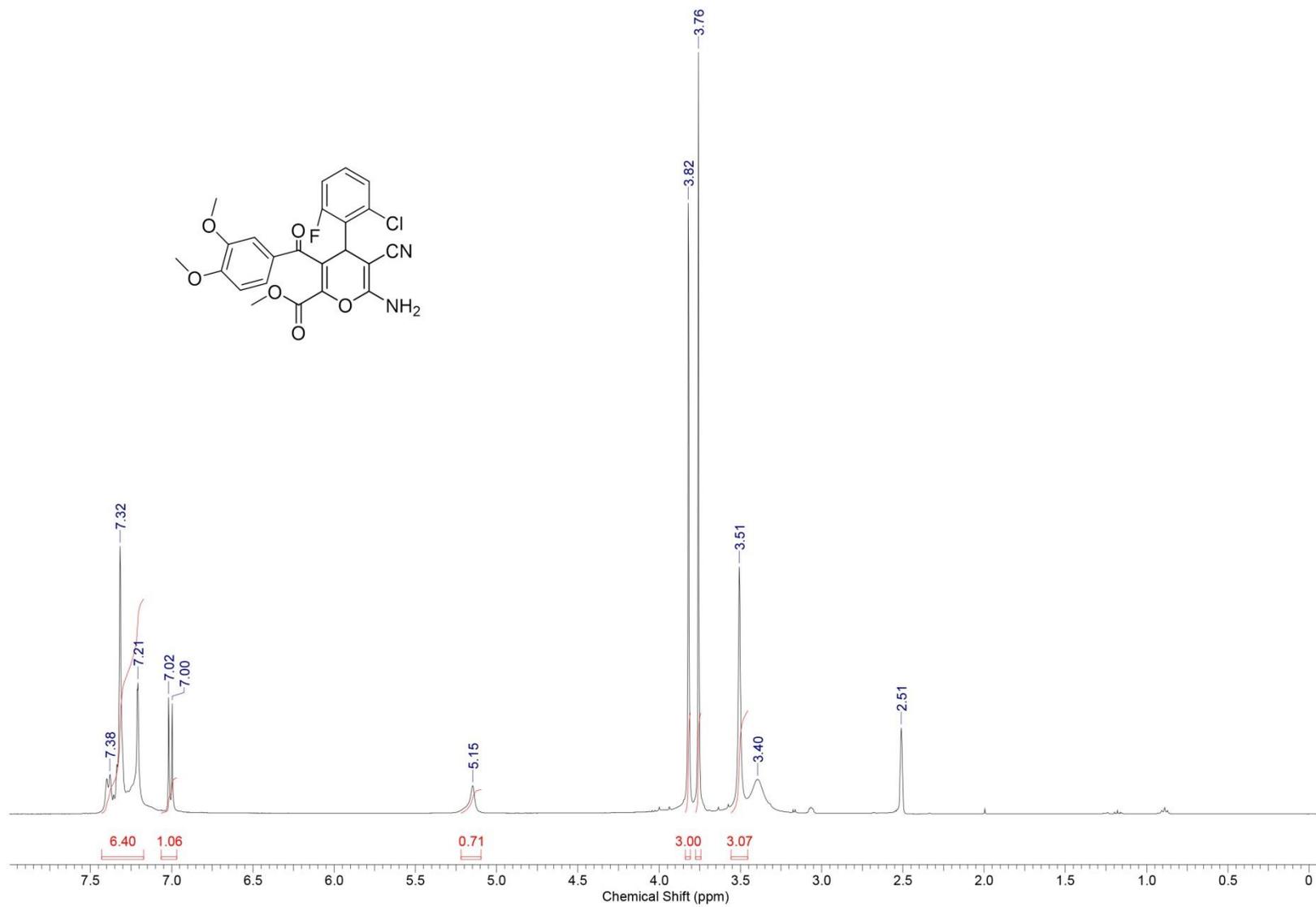


Рисунок 9. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения 10, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

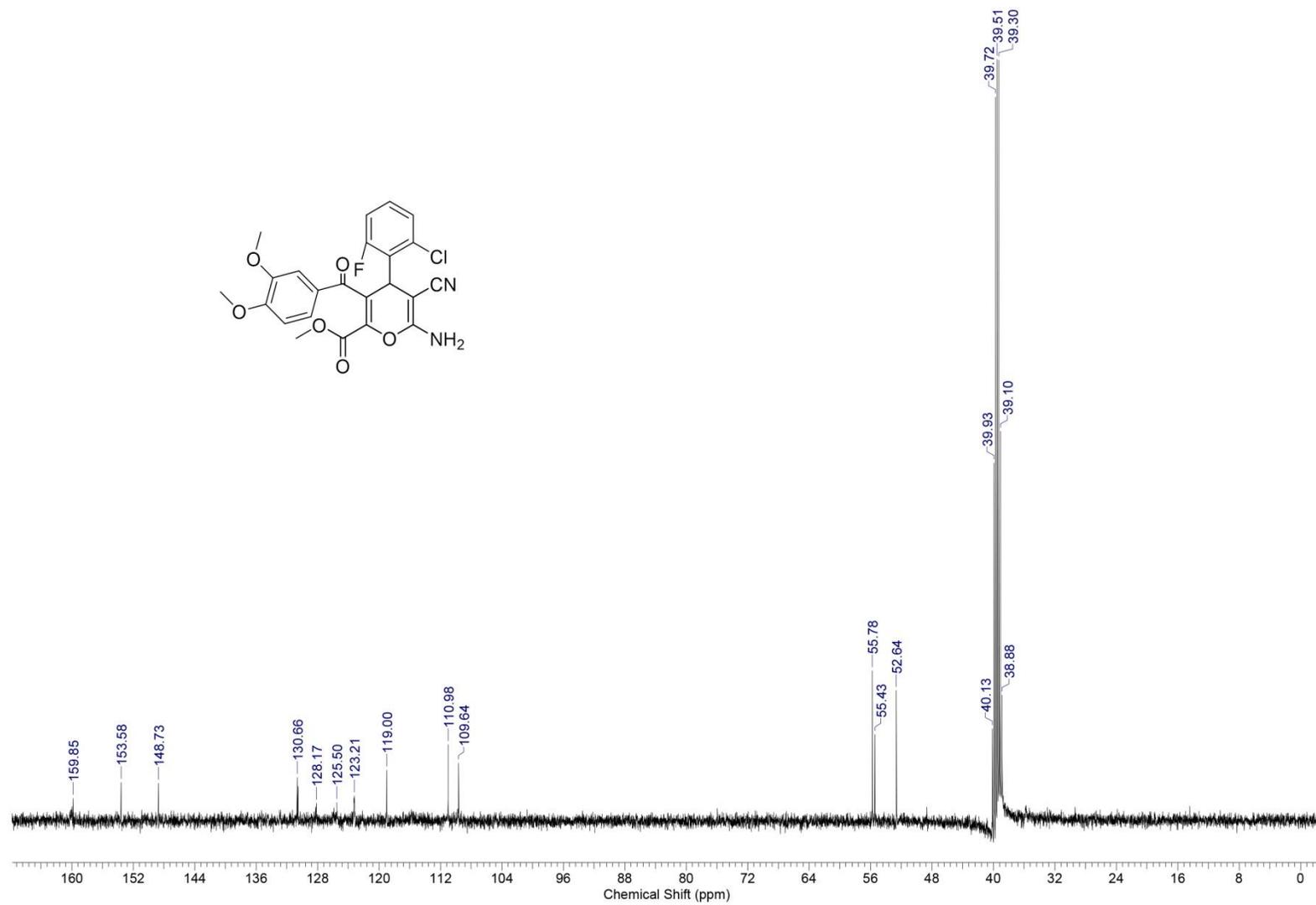


Рисунок 10. Спектр ЯМР<sup>13</sup>С соединения 10, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

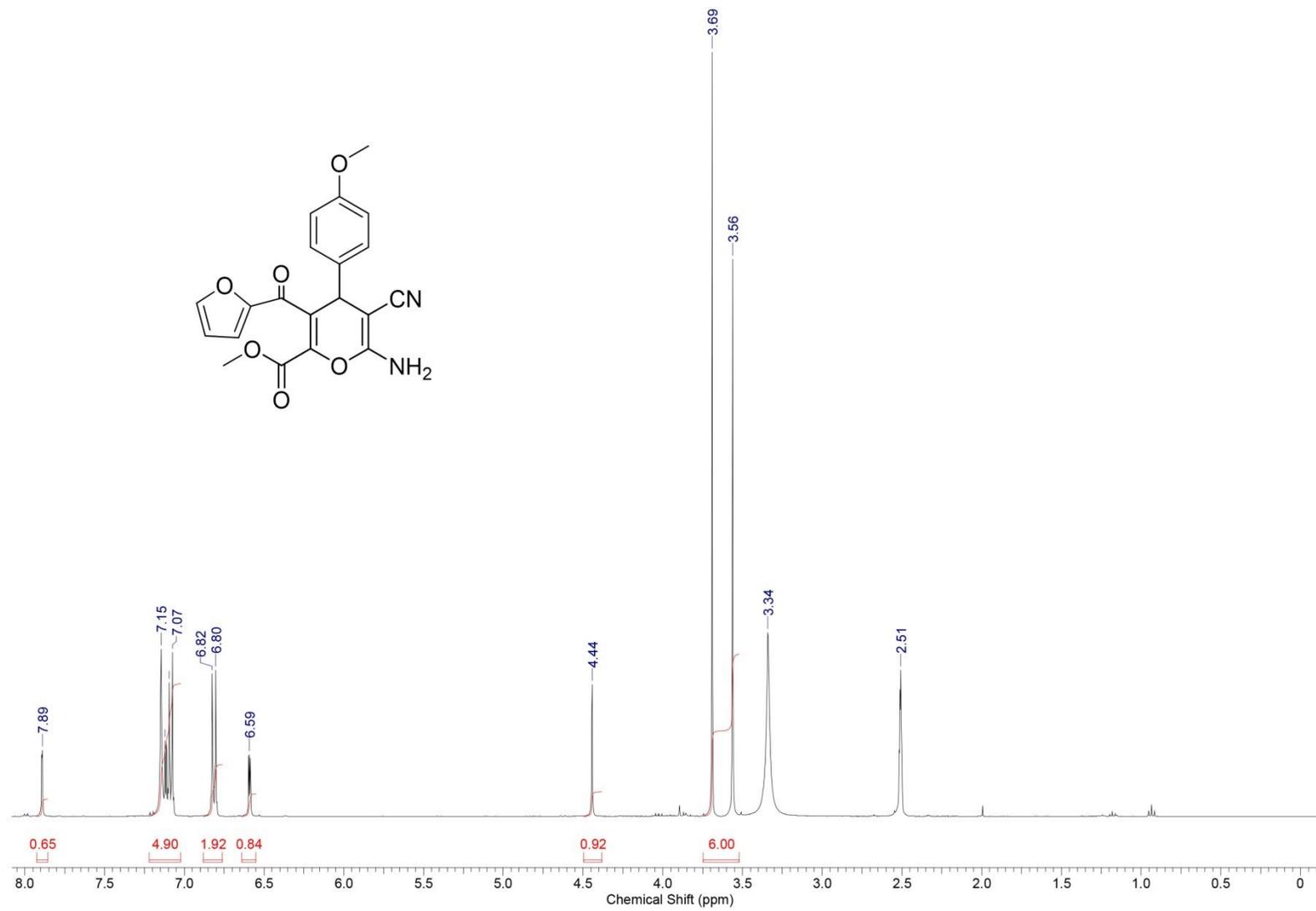


Рисунок 11. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения II, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

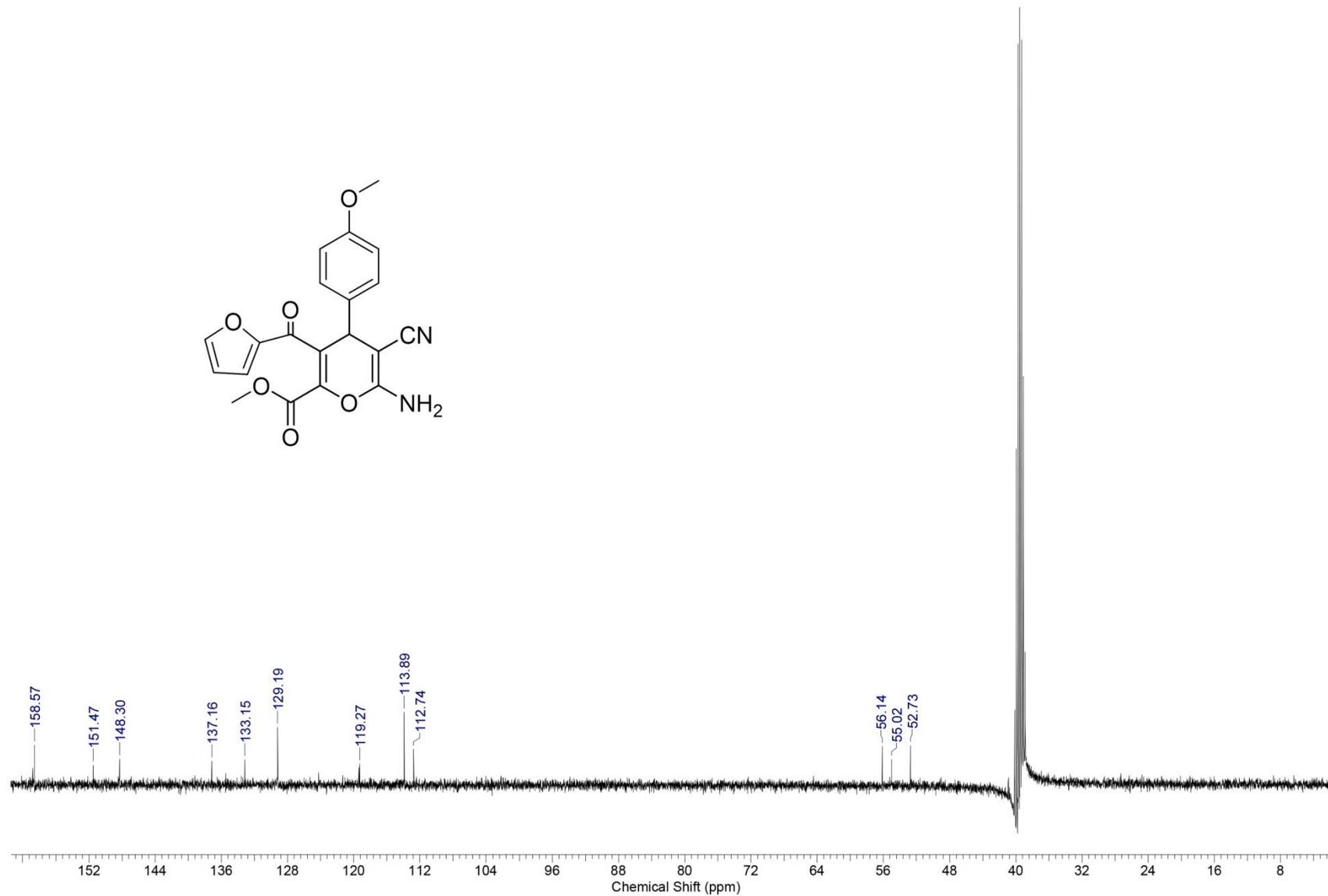


Рисунок 12. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$  соединения II, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

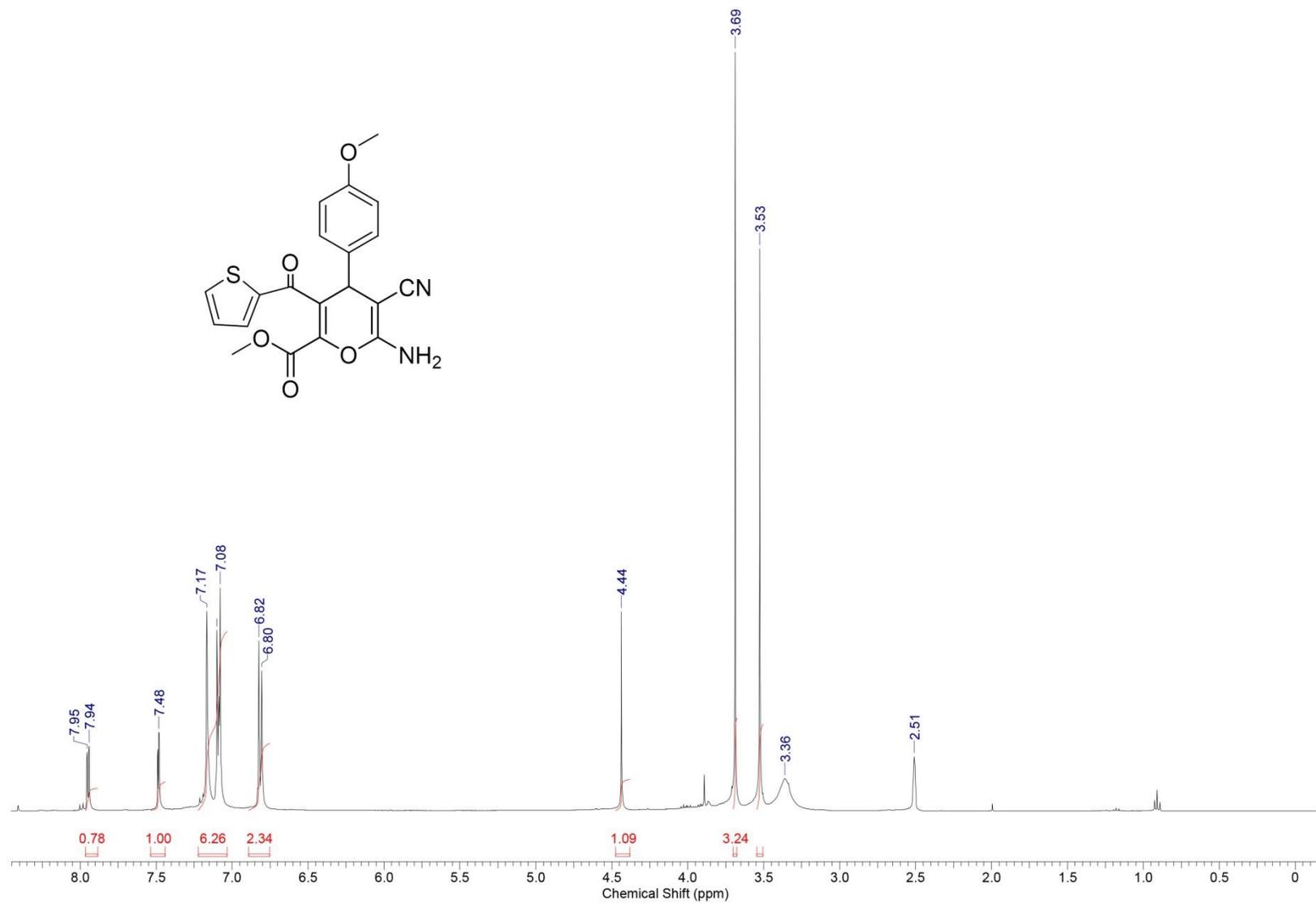


Рисунок 13. Спектр ЯМР $^1\text{H}$  соединения If, снятый в DMSO- $d_6$

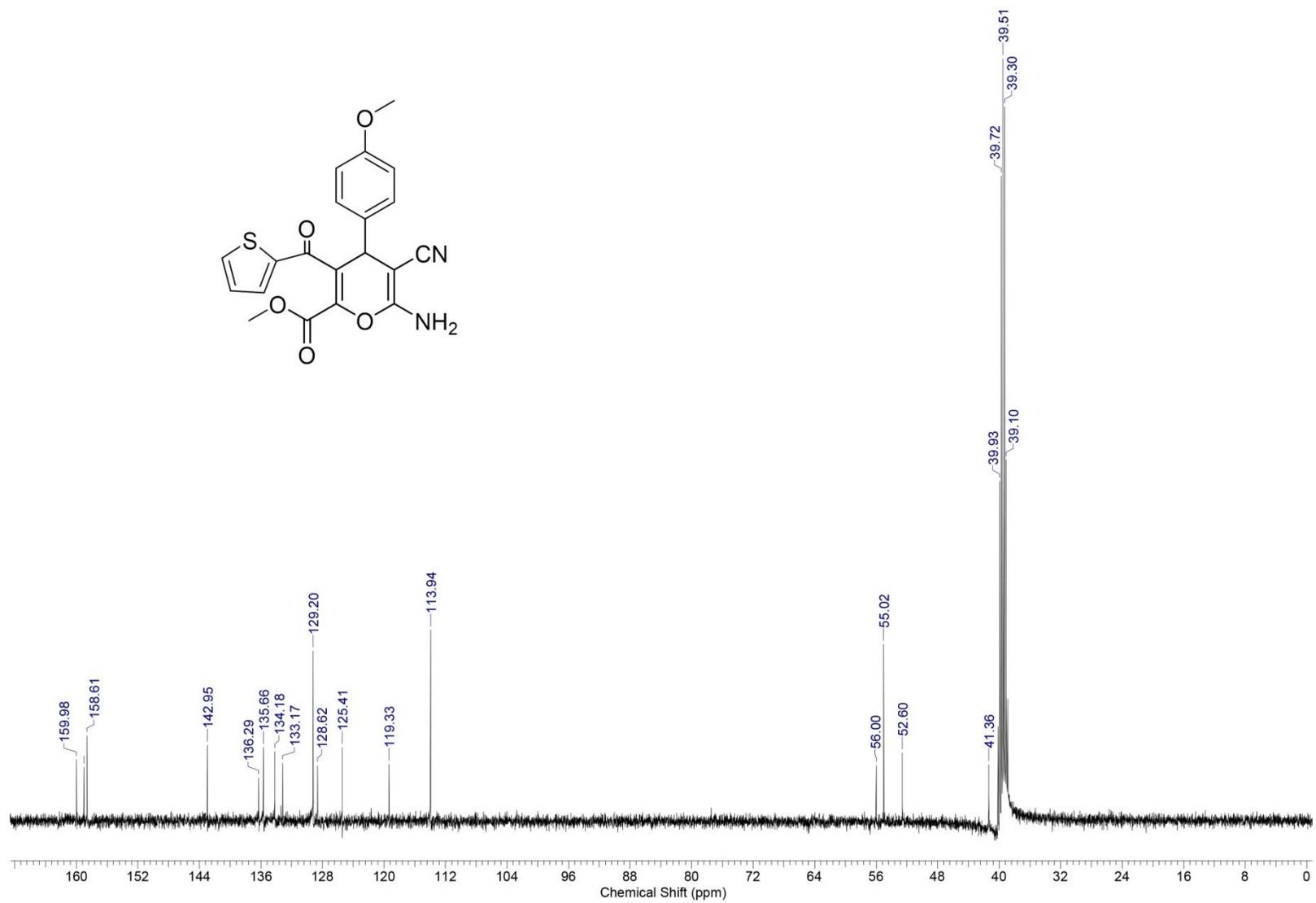


Рисунок 14. Спектр ЯМР<sup>13</sup>С соединения If, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

Таблица 3. Спектральные характеристики соединений I

Шифр	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. J, Гц				
	R	Ar	CH с.	COOCH <sub>3</sub> с.	NH <sub>2</sub> с. уш.
Ia	1.92 с. (3H, CH <sub>3</sub> )	7.14–7.12 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 9.04), 6.94–6.92 д. (2H, CH, J = 7.98), 3.77 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	4.41	3.75	7.08
Iб	1.99 с. (3H, CH <sub>3</sub> )	7.98–7.96 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.04), 7.39–7.37 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.01), 3.68 с. (3H, COOCH <sub>3</sub> )	4.61	3.79	7.22
Iв	7.55–7.53 д. (2H, CH, J = 8.03), 7.23–7.21 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.02), 2.33 с. (3H, CH <sub>3</sub> )	7.05–7.03 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.03), 6.81–6.79 д. (2H, CH, J = 9.03), 3.68 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	4.37	3.47	7.17
Iг	7.58–7.56 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.00), 7.23–7.21 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.02), 2.32 с. (3H, CH <sub>3</sub> )	7.86–7.84 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.00), 7.33–7.31 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 9.03), 3.82 с. (3H, COOCH <sub>3</sub> )	4.56	3.48	7.30
Iд	7.63–7.60 д. (2H, CH, J = 9.04), 6.81–6.79 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 9.04), 3.80 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	7.04–7.02 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.06), 6.94–6.92 д. (2H, CH, J = 8.06), 3.68 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	4.35	3.49	7.16
Iе	7.61–7.59 д. (2H, CH, J = 7.87), 6.89–6.86 д. (2H, CH, J = 8.74), 3.78 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	6.38 с. (2H, (CH) <sub>2</sub> ), 3.65 с. (6H, (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.51 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ).	4.42	3.52	7.18
Iж	7.66–7.63 д. (2H, CH, J = 9.00), 6.94–6.92 д. (2H, CH, J = 8.02), 3.80 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	7.86–7.84 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.08), 7.32–7.30 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.08), 3.82 с. (3H, COOCH <sub>3</sub> )	4.54	3.50	7.29
Iз	7.58–7.56 д. (2H, CH, J = 7.98), 7.54–7.52 д. (2H, CH, J = 8.95),	6.40 с. (2H, (CH) <sub>2</sub> ), 3.65 с. (6H, (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.49 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ).	4.45	3.55	7.22
Iи	7.63–7.61 д. (2H, CH, J = 9.05), 7.59–7.56 д. (2H, CH, J = 9.05)	7.06–7.04 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 9.05), 6.80–6.78 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.01), 3.68 с. (3H, COOCH <sub>3</sub> )	4.40	3.53	7.19
Iк	8.38–8.35 д.д. (1H, CH, J = 8.03, J = 2.00), 8.20–8.19 т. (1H, CH, J = 2.00), 8.09–8.07 д. (1H, CH, J = 7.02), 7.71–7.67 т. (1H, CH, J = 8.04).	7.08–7.06 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.99), 6.78–6.75 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 9.08), 3.65 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	4.47	3.56	7.24
Iл	8.39–8.36 д.д. (1H, CH, J = 8.02, J = 1.99), 8.28–8.27 т. (1H, CH, J = 1.99), 8.14–8.12 д. (1H, CH, J = 8.02), 7.72–7.68 т. (1H, CH, J = 8.02)	7.84–7.82 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.04), 7.36–7.34 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.06), 3.81 с. (3H, COOCH <sub>3</sub> )	4.66	3.57	7.37

Им	7.26–7.23 д. (1H, CH, $J = 8.03$ ), 7.07 с. (1H, CH), 6.91–6.89 д. (1H, CH, $J = 8.97$ ), 3.78 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.69 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	6.39 с. (2H, (CH) <sub>2</sub> ), 3.64 с. (6H, (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.50 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ).	4.43	3.53	7.20
Ин	7.27–7.26 д. (1H, CH, $J = 2.01$ ), 7.14–7.13 д. (1H, CH, $J = 2.01$ ), 6.95–6.92 д. (1H, CH, $J = 9.04$ ), 3.80 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.73 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	7.87–7.85 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , $J = 8.00$ ), 7.34–7.32 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , $J = 8.99$ ), 3.82 с. (3H, COOCH <sub>3</sub> )	4.56	3.49	7.30
Ио	7.32–7.30 м. (1H, CH), 7.21 с. (1H, CH), 7.02–7.00 д. (1H, CH, $J = 9.00$ ), 3.82 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.76 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	7.40–7.38 д. (1H, CH, $J = 6.96$ ), 7.34–7.32 м. (1H, CH), 7.21 м. (1H, CH)	5.15	3.51	7.32
Ип	7.90–7.89 д. (1H, CH, $J = 2.03$ ), 7.12–7.11 д. (1H, CH, $J = 2.97$ ), 6.60–6.59 т. (1H, CH, $J = 1.98$ )	7.10–7.07 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , $J = 9.19$ ), 6.82–6.80 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , $J = 9.19$ ), 3.69 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	4.44	3.56	7.15
Ир	7.91–7.90 д. (1H, CH, $J = 2.02$ ), 7.17–7.16 д. (1H, CH, $J = 2.98$ ), 6.60–6.58 к. (1H, CH, $J = 2.02$ )	6.45 с. (2H, (CH) <sub>2</sub> ), 3.68 с. (6H, (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.57 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ).	4.52	3.56	7.17
Ис	7.89–7.88 м. (1H, CH), 7.18–7.17 д. (1H, CH, $J = 3.02$ ), 6.59–6.58 м. (1H, CH)	7.88–7.86 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , $J = 8.02$ ), 7.37–7.35 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , $J = 9.06$ ), 3.82 с. (3H, COOCH <sub>3</sub> )	4.63	3.57	7.29
Ит	7.90–7.89 д. (1H, CH, $J = 2.03$ ), 7.12–7.11 д. (1H, CH, $J = 2.94$ ), 6.58–6.57 к. (1H, CH, $J = 2.01$ )	7.17–7.13 т. (1H, CH, $J = 7.01$ ), 7.01–6.99 д. (1H, CH, $J = 9.07$ ) 6.99 с. (1H, CH), 6.96–6.94 д. (1H, CH, $J = 7.01$ ), 2.23 с. (3H, CH <sub>3</sub> )	4.44	3.57	7.18
Иу	7.96–7.95 д. (1H, CH, $J = 2.01$ ), 7.28–7.27 д. (1H, CH, $J = 2.99$ ), 6.66–6.65 т. (1H, CH, $J = 2.07$ )	7.37–7.35 д. (1H, CH, $J = 7.90$ ), 7.25–7.23 д. (1H, CH, $J = 7.00$ ), 7.21–7.18 т. (1H, CH, $J = 9.03$ )	5.19	3.59	7.32
Иф	7.95–7.94 д. (1H, CH, $J = 5.06$ ), 7.49–7.48 д. (1H, CH, $J = 3.09$ ), 7.09–7.08 т. (1H, CH, $J = 2.01$ )	7.10–7.08 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , $J = 9.03$ ), 6.82–6.80 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , $J = 8.03$ ), 3.69 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	4.44	3.53	7.17
Их	7.92–7.91 д. (1H, CH, $J = 4.73$ ), 7.46–7.45 д. (1H, CH, $J = 4.01$ ), 7.05–7.03 т. (1H, CH, $J = 4.02$ )	6.44 с. (2H, (CH) <sub>2</sub> ), 3.67 с. (6H, (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.55 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ).	4.49	3.54	7.20
Иц	7.96–7.95 д. (1H, CH, $J = 4.99$ ), 7.55–7.54 д. (1H, CH, $J = 4.22$ ), 7.10–7.08 т. (1H, CH, $J = 4.01$ )	7.87–7.85 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , $J = 8.06$ ), 7.37–7.35 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , $J = 8.06$ ), 3.82 с. (3H, COOCH <sub>3</sub> )	4.63	3.54	7.30
Ич	7.94–7.93 д. (1H, CH, $J = 5.12$ ), 7.48–7.47 д. (1H, CH, $J = 4.03$ ), 7.08–7.06 т. (1H, CH, $J = 4.51$ )	7.16–7.12 т. (1H, CH, $J = 7.44$ ), 7.01–6.99 д. (1H, CH, $J = 8.05$ ), 6.99 с. (1H, CH), 6.96–6.95 д. (1H, CH, $J = 7.07$ ), 2.23 с. (3H, CH <sub>3</sub> )	4.43	3.53	7.20
Иш	8.02–8.01 д. (1H, CH, $J = 4.88$ ), 7.68–7.67 м. (1H, CH), 7.18–7.16 т. (1H, CH, $J = 4.02$ )	7.37–7.35 д. (1H, CH, $J = 8.05$ ), 7.33–7.31 м. (1H, CH), 7.25–7.23 д. (1H, CH, $J = 6.03$ )	5.18	3.56	7.33

Шифр	Масс-спектр, [M] <sup>+</sup>	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д.
Іа	328	3418, 3325, 3193, 2199, 1728, 1683	199.2, 160.7, 158.6, 136.1, 133.7, 133.4, 129.0, 126.6, 119.3, 115.2, 114.2, 56.4, 55.9, 52.9, 30.0
Іб	356	3382, 3328, 3261, 3213, 2203, 1708, 1679	198.7, 165.9, 158.9, 147.0, 136.8, 129.8, 129.0, 128.3, 125.8, 119.1, 55.5, 53.0, 52.2, 29.9
Ів	404	3454, 3290, 3177, 2192, 1738, 1661	191.6, 160.0, 159.2, 158.6, 144.0, 135.9, 133.1, 129.3, 129.1, 128.4, 125.8, 119.4, 114.0, 55.9, 55.0, 52.5, 41.4, 21.2
Іг	432	3372, 3329, 3260, 3208, 2201, 1734, 1671	191.3, 165.9, 159.9, 159.4, 146.5, 144.2, 136.6, 132.9, 129.5, 129.3, 128.9, 128.6, 128.5, 124.7, 119.2, 55.0, 52.6, 52.1, 42.0
Ід	420	3455, 3288, 3172, 2192, 1739, 1662	190.5, 163.3, 160.0, 159.2, 158.6, 135.7, 133.4, 133.1, 130.7, 129.1, 128.5, 126.0, 119.4, 113.9, 55.8, 55.5, 55.0, 41.5
Іе	480	3471, 3336, 3163, 2195, 1741, 1667	190.5, 166.4, 162.1, 159.2, 155.5, 152.0, 136.5, 136.2, 130.3, 119.1, 115.3, 106.4, 58.1, 56.2, 55.8, 52.3
Іж	448	3380, 3327, 3259, 3210, 2202, 1747, 1671	191.3, 166.4, 162.1, 159.2, 156.1, 148.7, 132.6, 130.9, 129.8, 127.5, 127.0, 119.1, 114.8, 58.1, 55.8, 52.3, 51.2, 38.1
Із	529	3415, 3326, 3261, 3197, 2186, 1747, 1652	191.9, 160.0, 159.3, 152.8, 136.8, 135.8, 134.6, 131.2, 130.3, 127.3, 124.9, 119.4, 105.8, 59.8, 55.9, 54.6, 52.6, 42.5
Іи	497	3366, 3330, 3261, 3207, 2203, 1728, 1674	191.4, 160.0, 159.1, 158.7, 135.8, 134.5, 132.9, 131.7, 130.3, 129.2, 127.6, 125.4, 119.4, 114.0, 55.7, 55.1, 52.6, 41.3
Ік	435	3434, 3345, 3191, 2179, 1741, 1658	190.8, 160.0, 159.2, 158.7, 147.8, 136.7, 134.4, 132.7, 130.5, 129.3, 127.5, 125.2, 122.4, 119.3, 115.2, 114.0, 55.5, 55.0, 52.8, 41.2
Іл	463	3334, 3261, 3211, 2196, 1715, 1675	190.4, 165.8, 159.9, 159.4, 156.6, 148.0, 136.5, 134.5, 129.6, 129.0, 128.6, 127.7, 124.0, 122.4, 54.8, 52.9, 52.1, 41.6
Ім	510	3436, 3297, 3183, 2194, 1736, 1657	191.0, 160.0, 159.5, 153.1, 152.8, 148.3, 136.4, 128.9, 125.4, 119.5, 110.1, 105.5, 59.8, 55.8, 55.4, 52.48
Ін	478	3382, 3324, 3258, 3209, 2203, 1745, 1671	189.6, 166.4, 162.6, 158.9, 155.8, 155.6, 151.0, 149.0, 131.2, 129.6, 127.6, 127.0, 123.2, 118.6, 112.3, 107.0, 58.4, 55.9, 52.8, 51.7, 40.5
Іо	472	3457, 3307, 3179, 2182, 1730, 1658	190.0, 159.9, 153.6, 148.7, 130.5, 128.2, 123.2, 119.0, 111.0, 109.6, 55.8, 55.4, 52.6, 48.7
Іп	380	3400, 3302, 3205, 3127, 2204, 1739, 1614	179.4, 158.6, 151.5, 148.3, 137.2, 133.2, 129.2, 119.3, 113.9, 112.7, 56.1, 55.0, 52.7
Ір	440	3421, 3334, 3199, 3111, 2193, 1735, 1662	179.5, 160.1, 158.9, 152.8, 151.7, 148.1, 136.5, 123.4, 119.3, 112.7, 105.5, 59.9, 55.9, 55.5, 52.7, 41.8
Іс	408	3378, 3329, 3266, 3210, 2203, 1733, 1667	178.2, 165.3, 162.0, 158.4, 154.3, 152.8, 148.2, 147.1, 129.6, 127.2, 127.0, 119.0, 116.4, 112.5, 57.6, 53.1, 52.7, 41.2

Iг	364	3453, 3295, 3180, 3126, 3096, 2192, 1738, 1659	179.4, 160.1, 158.9, 148.3, 141.1, 137.4, 128.5, 125.2, 124.0, 119.4, 112.7, 55.9, 52.7, 41.7, 20.9
Iy	402	3466, 3317, 3169, 2193, 1743, 1667	175.0, 163.2, 161.2, 159.0, 155.8, 153.6, 146.8, 136.4, 128.9, 125.4, 124.6, 119.1, 116.4, 114.5, 112.8, 58.1, 52.3, 42.2
Iф	396	3407, 3308, 3206, 2203, 1739, 1650	184.5, 160.0, 159.0, 158.6, 143.0, 136.3, 135.7, 134.2, 133.2, 129.2, 128.6, 125.4, 119.3, 113.9, 56.0, 55.0, 41.4
Iх	456	3422, 3333, 3206, 3102, 2194, 1735, 1654	180.7, 162.1, 159.2, 155.1, 152.4, 145.2, 136.5, 133.4, 132.8, 129.0, 118.7, 116.2, 106.4, 61.2, 58.3, 56.5, 52.3, 37.3
Iц	424	3374, 3330, 3264, 3208, 2203, 1742, 1681	184.2, 165.8, 159.9, 159.2, 142.8, 136.9, 136.0, 134.4, 129.5, 128.6, 124.3, 52.1, 41.9
Iч	380	3454, 3294, 3175, 2190, 1738, 1662	184.5, 160.0, 159.1, 142.9, 141.1, 137.7, 136.5, 135.7, 134.2, 128.6, 128.5, 128.3, 125.2, 119.3, 55.7, 52.6, 42.1
Iш	418	3441, 3349, 2182, 1736, 1644	180.7, 166.4, 160.8, 159.2, 155.5, 145.7, 136.2, 134.8, 132.4, 129.0, 128.7, 125.1, 124.8, 118.6, 113.5, 58.0, 52.3, 40.1

Достоинство этого метода – чрезвычайная доступность исходных соединений 1,2. На протекание реакции существенно оказывает влияние характер заместителей в кольце АРМ. Более интенсивно образование пиранов происходит в случае ОН, ОСН<sub>3</sub> замещенных соединений (установлено по скорости образования соединений I методом тонкослойной хроматографии), однако выход целевых продуктов выше в случае *пара*- и *орто*- галогенсодержащих АРМ, что объясняется меньшей растворимостью и, следовательно, меньшими потерями при перекристаллизации.

Чистота соединений контролировалась тонкослойной хроматографией в системе этилацетат –пропан-2-ол- (1:1).

В ИК-спектрах соединений присутствуют полосы поглощения сопряженной цианогруппы (2204–2179 см<sup>-1</sup>), аминогруппы (3471–3102 см<sup>-1</sup>), а также карбонила сложноэфирной группы при 1747–1708 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР-<sup>1</sup>Н-спектрах регистрируются группы сигналов протонов ароматических колец Ar (6.38–7.98 м.д.) и R (6.57–8.38 м.д.), NH<sub>2</sub>-группы (7.08–7.37), синглет метинового протона в области 4.35–5.19 м.д., синглет COOCH<sub>3</sub> группы - 3,47–3,79 м.д. Сигналы других протонов наблюдаются в

ожидаемых областях. В спектрах ЯМР-<sup>13</sup>C сигналы карбонитрильных групп регистрируются при 116.2–122.4 м.д. [47].

Прогноз биологической активности данных структур в программе PASS показал, что полученные соединения могут обладать противовоспалительным, иммуностропным, противоопухолевым действием.

Фармакологическое изучение потенциального нестероидного противовоспалительного препарата включает оценку его основных терапевтических (противовоспалительного, анальгетического и жаропонижающего) свойств [40].

Оценку влияния соединений на восприятие термической соматической боли животных проводили методом "горячая пластинка" (hot plate) на белых мышцах массой 16-22 г. Проведенные исследования выявили умеренное анальгетическое действие (табл. 4).

Таблица 4. Анальгетическая активность пиранов I

Соединение	Доза мг/кг, внутрибрюшинно	Время оборонительного рефлекса	
		через 1 ч	через 2 ч
Контроль, 2%-я крахмальная слизь		14.0 ± 0.2	10.8 ± 1.6
Метамизол натрия	93 (ЕД <sub>50</sub> )	16.0 ± 1.0	16.3 ± 3.0
Диклофенак	50	-	30.8
Кеторолак	10	-	15.0
Кетопрофен	5	-	19.2
Морфин	5	-	29.1
Iб	50	-	15.0 ± 1.1
Iг	50	-	14.8 ± 0.9
Iж	50	-	19.0 ± 0.5
Iи	50	-	14.5 ± 0.5
Iс	50	-	14.0 ± 0.7
Iц	50	-	13.8 ± 0.6

С учетом высокой доли вероятности противовоспалительного действия 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4*H*-пиран-2-карбоксилатов (0,426) для исследования жаропонижающей активности были отобраны соединения данного ряда.

Жаропонижающее действие оценивали по уменьшению гипертермии через 30 мин, 1, 2 и 3 ч после введения исследуемого вещества. Исследования

проводили на беспородных белых крысах обоего пола массой 220-280 г, лихорадочную реакцию вызывали внутримышечным введением пирогенала в дозе 400 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту в дозе 50 мг/кг при внутрибрюшинном введении (табл. 5). Испытанные субстанции проявили активность на уровне эталонного препарата [47].

Таблица 5. Жаропонижающая активность соединений I

Шифр	Доза, мг/кг	Исходная температура, °С	Температура при лихорадочной реакции, °С	Изменение температуры под влиянием изучаемых веществ, °С			
				30 мин	1 ч	2 ч	3 ч
Иб	50	36.8 ± 0.70	37.4 ± 0.60	37.0 ± 0.10 (-0.5)	37.2 ± 0.21 (-0.3)	37.7 ± 0.05 (+0.2)	38.3 ± 0.50 (+0.8)
Иг	50	37.1 ± 0.06	37.6 ± 0.19	37.2 ± 0.20 (-0.4)	37.6 ± 0.38 (0)	38.1 ± 0.38 (+0.5)	38.6 ± 0.38 (+1.0)
Иж	50	37.3 ± 0.44	37.6 ± 0.41	37.4 ± 0.72 (-0.5)	37.6 ± 0.75 (+0.2)	38.6 ± 0.53 (+1.2)	39.2 ± 0.28 (+1.7)
Ин	50	36.5 ± 0.60	37.5 ± 0.15	37.4 ± 0.58 (-0.2)	37.7 ± 0.28 (+0.2)	38.3 ± 0.61 (+0.7)	38.8 ± 0.49 (+1.2)
Ис	50	37.4 ± 0.15	38.2 ± 0.35	37.6 ± 0.06 (-0.5)	37.7 ± 0.12 (-0.4)	37.8 ± 0.11 (-0.3)	38.1 ± 0.06 (0)
Иц	50	36.7 ± 0.25	37.5 ± 0.60	37.1 ± 0.35 (-0.3)	37.2 ± 0.35 (-0.2)	38.2 ± 0.32 (+0.8)	38.4 ± 0.15 (+1.0)
Контроль		37.8 ± 0.29	38.7 ± 0.14	39.3 ± 0.21 (+0.6)	39.4 ± 0.19 (+0.7)	39.5 ± 0.39 (+0.8)	39.4 ± 0.32 (+0.7)
АСК	50	37.1 ± 0.26	37.8 ± 0.40	37.6 ± 0.32 (-0.2)	37.7 ± 0.57 (-0.1)	38.3 ± 0.80 (+0.5)	38.6 ± 0.15 (+0.8)

Анализ полученных результатов показывает, что 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4*H*-пиран-2-карбоксилаты обладают умеренным жаропонижающим действием, сопоставимым по силе с действием ацетилсалициловой кислоты. Это позволяет предположить, что у исследуемых соединений и препарата сравнения сходный механизм действия – снижение содержания ПГ в центре терморегуляции вследствие ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), а также что 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4*H*-пиран-2-карбоксилаты способны проходить через гематоэнцефалический барьер. Это может быть связано также с наличием

схожего структурного фрагмента – остатка бензойной кислоты, образующегося в результате первичного метаболизма.

Антимикробную активность метил 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4*H*-пиран-2-карбоксилатов **I** определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Бактериостатическую активность соединений оценивали по минимальной подавляющей концентрации (МПК), мкг/мл, которая задерживала рост бактериальных культур. В тестах на кишечной палочке и золотистом стафилококке данные нитрилы проявляют низкую бактериостатическую активность (табл. 6) [47].

Таблица 6. Противомикробная активность соединений **I** (Разведение 1:1500)

Шифр	МПК, мкг/мл	
	St. aureus 65338P ATCC	E.coli 25922 ATCC
Диоксидин	62	62
Хлоргексидин	125	125
Амоксилав	0.5	4-9
Цефтриаксон	4.6	-
Амикацин	-	2.8
Ie	1000	1000
Iж	1000	1000
Iр	1000	1000
Iс	1000	1000
Iх	1000	1000
Iц	1000	1000
Iщ (Ar = 3,4,5- (CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , R = CH <sub>3</sub> )	1000	1000

Как показал анализ прогноза биологической активности по системе PASS, пираны **I** потенциально могут оказывать влияние на иммунную систему: Ингибитор комплемента фактора D (0,371), иммуномодулятор (0,231), ингибитор аутоксина (0,161), антагонист интерферона (0,142), антагонист интерферона гамма (0,140). Поэтому были отобраны соединения данного ряда (Iб, Iг, Iж, Iн, Iс, Iц) для оценки их влияния на гуморальный иммунный ответ.

Оценку влияния препаратов на гуморальный иммунный ответ изучали путем определения количества АОК в селезенке мышей после иммунизации

эритроцитами барана методике Ерне – Нордина [217]. Количество зон гемолиза, каждая из которых соответствует одной IgM-АОК, подсчитывали при боковом освещении. Результаты, учитывая log-нормальное распределение данных, выражали в виде  $\log_{10}$  АОК на весь орган [47]. При анализе влияния соединений на количество АОК было обнаружено статистически значимое угнетающее влияние на количество антителообразующих клеток в селезёнке мышей у соединений Ib, Ig, Iж и In (табл. 7):

Таблица 7. Влияние соединений I на количество АОК

Соединение	Количество АОК в селезёнке, млн/орг
Контроль	56098,72
Iб	12783,2
Iг	10860,53
Iж	14153,28
In	9350
Iс	33349,33
Iц	34619,4

Таким образом, пираны Ib, Ig, Iж и In снижают выраженность антителогенеза и угнетают гуморальный иммунный ответ. Соединения Ic и Iц, содержащие остатки фурана и тиофена в боковой цепи заместителя в положении 3 пирана, на выраженность гуморального иммунного ответа практически не влияли. Следовательно, характер заместителя в положении 3 играет ключевую роль в проявлении активности. Соединения Ib, Ig, Iж и In рекомендованы для изучения их влияния на другие звенья иммунитета.

Для изучения антипролиферативной активности карбонитрилов были проведены исследования соединений полученных классов. В качестве метода для первичной оценки цитотоксического действия был использован МТТ-тест для линий опухолевых клеток человека из коллекции АТСС (табл. 8) [6].

Таблица 8. Результаты исследования антипролиферативной активности соединений I в концентрации  $10^{-5}$  моль/л (по программе One-Dose Screen)

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	6.9 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.80 ± 1.98	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубицин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
Ии	-	7.5 ± 3.8	-	-	5.9 ± 2.0	-	7.9 ± 4.4	-	-
Им	-	8.2 ± 3.9	-	-	-	-	5.9 ± 2.1	-	-
Ию	-	7.1 ± 3.2	-	6.0 ± 2.6	-	-	6.4 ± 3.2	-	-
Ир	-	-	-	7.4 ± 4.1	-	-	7.0 ± 3.1	-	-
Ищ (Ar = 3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , R = CH <sub>3</sub> )	-	6.0 ± 2.3	-	6.7 ± 4.3	5.8 ± 1.8	-	-	-	-

По результатам испытаний видно, что пираны I оказывают слабое ингибирующее пролиферацию клеток действие.

Таким образом, метил 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4*H*-пиран-2-карбоксилаты представляют интерес для разработки препаратов иммуностропного действия.

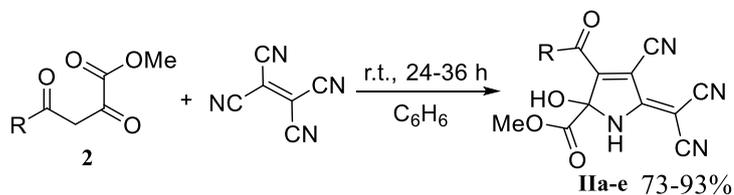
#### 4.2 Синтез и активность метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов

Известно, что многие биологически активные соединения содержат в составе азотсодержащие гетероциклы. Производные пиррола признаны ингибиторами обратной транскриптазы (ВИЧ-1) и протеинкиназ клеточной ДНК-полимеразы. Они проявляют широкий спектр биологической активности – противораковую, антибактериальную, противовирусную, противогрибковую, противовоспалительную [318].

В ходе проведенного исследования был разработан метод получения метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилатов II на основе реакции эфиров ацилпировиноградных кислот с ТЦЭ [32]. Установлено, что при выдерживании их смеси в бензоле при комнатной температуре (схема 71) образуются метил-3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилаты (IIa-e).

Контроль над ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil (элюент – этилацетат, проявление в УФ-свете, парами йода и термическим разложением).

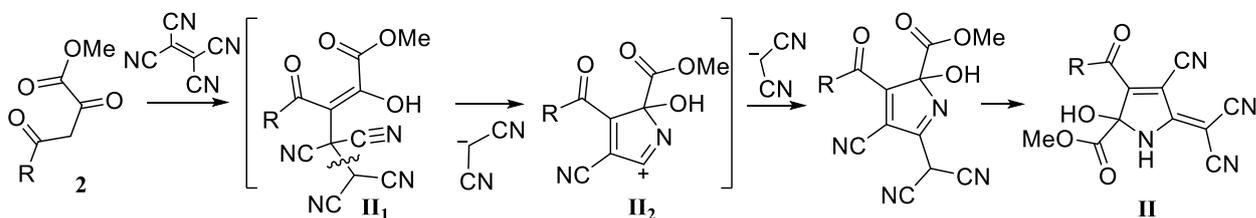
Схема 71



R = 4-BrPh, 3-NO<sub>2</sub>Ph, 3,4-(CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>Ph, 2-Fu, 2-Thien, CH=CHPh

По-видимому, в начале реакции происходит тетрацианоэтирование метил 2,4-бутаноатов **2** по фрагменту CH<sub>2</sub> (электрофильное присоединение). Образовавшийся интермедиат **II**<sub>1</sub>, вероятно, циклизуется в пиррол **II**<sub>2</sub> с одновременным отщеплением дицианометана, который далее атакует положение 5 пиррола с образованием соединений **II** (схема 72).

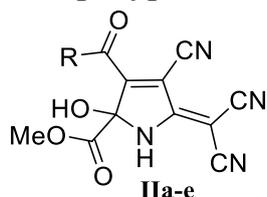
Схема 72



Пирролы **II** обладают уникальными характеристиками – растворимы в воде и полярных органических растворителях (ацетон, ацетонитрил, этилацетат, ДМСО, ДМФА, этанол, хлороформ и др.), содержат неизвестное ранее сочетание разнообразных функциональных групп – CN, C=C, COOCH<sub>3</sub>, C=O, OH, NH (табл. 9). Будучи полисопряженными структурами, соединения представляют собой окрашенные кристаллические вещества желтого, оранжевого, свето-коричневого и коричневого цвета [38].

Структуры соединений **IIa-e** определены методами <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, ИК-, масс-спектрологии и рентгеноструктурного анализа (табл. 10).

Таблица 9. Выходы и температуры плавления соединений Па-е



Соединение	R	Выход, %	T <sub>пл</sub> , °C	Брутто-формула
Па	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	93	106–107 (разл.)	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
Пб	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	70	151–152 (разл.)	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
Пв	3,4-(CH <sub>3</sub> O)C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	73	184–186 (разл.)	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>
Пг	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82	116–117 (разл.)	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> BrN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
Пд	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76	96–98 (разл.)	C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub>
Пе	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH=CH	78	134–136 (разл.)	C <sub>19</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>

Таблица 10. Спектральные характеристики соединений II

Шифр	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. J, Гц			
	NH, с.	ОН, с.	COOCH <sub>3</sub> , с.	R
Па	11.27	9.80	3.80	7.61–7.60 д. (1H, CH, J = 3.8), 7.50–7.49 д. (1H, CH, J = 3.3), 7.07–7.05 м. (1H, CH)
Пб	9.94	9.79	3.88	8.00–7.94 д.д. (1H, CH, J = 14.26, 7.04), 7.66–7.61 д.д. (1H, CH, J = 12.74, 7.60), 7.46–7.44 д. (1H, CH, J = 8.32)
Пв	11.44	9.75	3.86	7.74–7.72 д.д. (1H, CH, J = 8.64, 1.96), 7.47–7.46 д. (1H, CH, J = 1.96), 7.21–7.19 д. (1H, CH, J = 8.64), 3.93 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.74 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )
Пг	11.07	9.86	3.53	7.54–7.52 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.42), 7.31–7.29 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.43)
Пд	10.20	9.68	3.48	8.86–8.85 м. (1H, CH), 8.65–8.49 м. (2H, CH), 7.89–7.82 м. (1H, CH)
Пе	9.78	9.13	3.67	7.76–7.74 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 4.8), 7.70–7.66 д. (1H, CH, J = 16.02), 7.52–7.44 м. (3H, (CH) <sub>3</sub> ), 7.12–7.08 д. (1H, CH, J = 16.00)
Шифр	Масс-спектр, [M] <sup>+</sup>	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>		Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д.
Па	340	3443, 3259, 2223, 1731, 1673, 1616, 1549		179.8, 174.5, 168.4, 158.1, 140.4, 139.0, 128.4, 127.9, 114.9, 114.3, 113.9, 113.6, 94.6, 53.2
Пб	324	3441, 3266, 2227, 1759, 1637, 1618, 1584		72.4, 165.3, 162.4, 161.4, 152.5, 150.2, 128.7, 127.0, 114.6, 114.0, 112.7, 111.3, 110.0, 94.3, 54.2
Пв	394	3441, 3264, 2220, 1745, 1647, 1619, 1586		185.1, 165.5, 164.6, 161.7, 156.2, 149.8, 127.6, 127.4, 114.3, 114.2, 110.6, 110.2, 110.1, 100.0, 94.6, 56.7, 56.3, 54.2, 50.5
Пг	413	3442, 3267, 2222, 1742, 1659, 1618, 1586		175.1, 168.4, 160.6, 136.4, 132.3, 131.1, 129.0, 128.8, 122.2, 115.0, 113.6, 111.0, 107.9, 95.4, 92.1, 53.2, 47.7
Пд	379	3445, 3258, 2227, 1740, 1671, 1616, 1557		188.7, 159.8, 159.2, 148.9, 143.9, 137.6, 135.5, 131.0, 129.2, 125.8, 123.2, 123.0, 116.5, 113.0, 108.3, 53.7, 48.9
Пе	360	3443, 3260, 2221, 1727, 1647, 1615, 1578		186.7, 168.6, 166.9, 162.8, 154.1, 147.6, 134.2, 133.0, 132.1, 129.7, 129.4, 128.8, 124.9, 114.7, 113.2, 113.1, 86.3, 53.4, 51.5

В ИК-спектрах соединений **Па-е** присутствуют полосы поглощения гидроксильной ( $3441\text{--}3445\text{ см}^{-1}$ ), NH-групп ( $3258\text{--}3267\text{ см}^{-1}$ ), сопряженных карбонитрильных групп ( $2220\text{--}2227\text{ см}^{-1}$ ), связей C=O ( $1759\text{--}1637\text{ см}^{-1}$ ) и C=C ( $1619\text{--}1549\text{ см}^{-1}$ ).

В спектрах ЯМР- $^1\text{H}$  сигналы протонов OH и NH проявляются при 9.13–9.86 и 9.78–11.44 м.д. соответственно. Сигналы протонов фрагмента COOCH<sub>3</sub> регистрируются в области 3.48–3.88 м.д. Спектры ЯМР- $^{13}\text{C}$  характеризуются наличием трех сигналов атомов углерода цианогрупп в области 110.8–115.4 м.д. и сигналами групп C=O в области 160–180 м.д. [38].

Структура соединения **Пб** однозначно установлена методом РСА и представлена на рис. 15 (данные кристаллографии соединения **Пб** находятся в базе данных Кембриджского кристаллографического центра, CCDC 1506201).

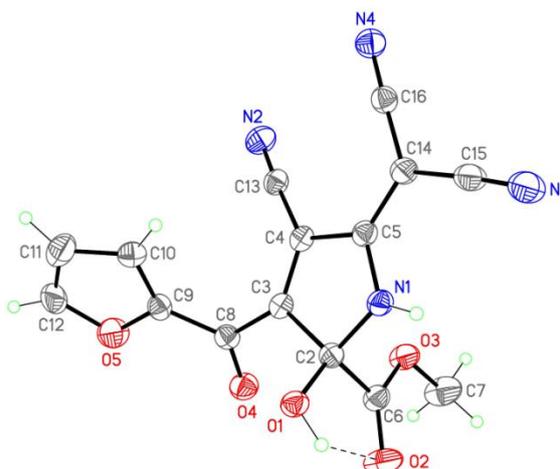


Рисунок 15. Общий вид молекулы метил-4-циано-5-(дицианометил)-2-гидрокси-3-(фуран-2-карбонил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-2-карбоксилата **Пб** в кристалле (CCDC 1506201). Пунктиром показана внутримолекулярная водородная связь

Проведено исследование антипролиферативной активности (табл. 11). Полученные субстанции проявляют слабую активность.

Таблица 11. Результаты исследования антипролиферативной активности соединений II в концентрации  $10^{-5}$  моль/л (по программе One-Dose Screen)

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	6.9 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
Пб	-	-	-	6.8 ± 4.9	-	-	6.6 ± 3.7	-	-
Пе		6.2 ± 2.8			7.9 ± 3.3	6.0 ± 2.5	9.0 ± 5.6		

Анализ структуры соединений II показал, что полученные дицианометилен-2,5-дигидро-1*H*-пирролы – аналоги известных донорно-акцепторных хромофоров и которые представляют интерес в качестве люминесцентных сенсорных меток при исследовании метаболизма и распределения лекарственных средств в живых клетках, жидкостях организма.

Таким образом, предложенные структуры представляют интерес для разработки фармацевтических субстанций для биомедицинских исследований.

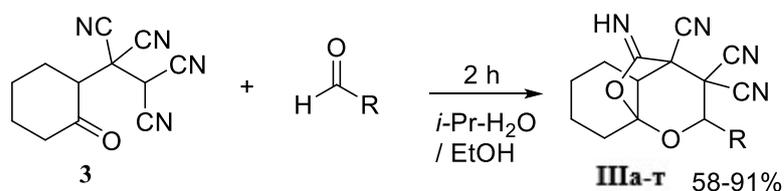
#### 4.3 Синтез и активность 2-замещенных 10-иминотетрагидро-8*a*,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2*H*,4*aH*)-трикарбонитрилов

Известно, что хромены представляют биологически важный класс органических соединений. Они широко распространены в природе и способны взаимодействовать с множеством биомишеней, как правило, с высоким терапевтическим индексом [106]. Значительную роль хромены играют при разработке препаратов для лечения онкологических заболеваний [121]. 4*H*-хромены обладают сильной цитотоксичностью в отношении раковых клеток человека, вызывая деполяризацию микротрубочек веретена деления и разрушение сосудистой сети опухоли (например «Кролибулин» и др.).

Поэтому представляло интерес получение соединений, содержащих ядро хромен-3,3,4(2*H*,4*aH*)-трикарбонитрила. С этой целью была использована реакция 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила

**3** с ароматическими и  $\alpha,\beta$ -непредельными альдегидами [1, 4, 37]. В результате непрерывного перемешивания реагентов в среде пропан-2-ол – вода или этаноле в течение 2 ч (схема 73) получены с хорошими выходами соответствующие 10-иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2*H*,4а*H*)-трикарбонитрилы (**IIIa-r**) (58-91%):

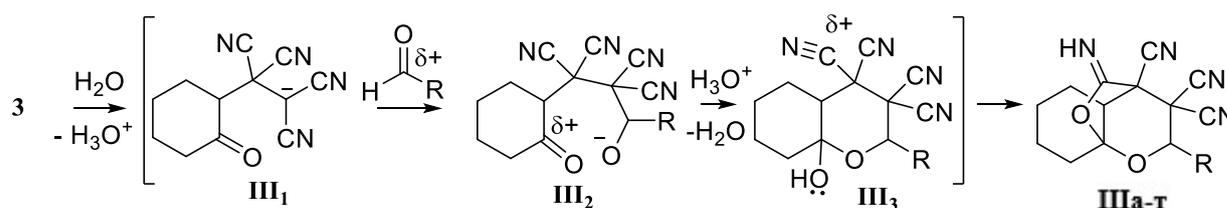
Схема 73



R = 4-HOPh, 4-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph, 2-HOOCPh, 4-CH<sub>3</sub>OOCPh, 3-CH<sub>3</sub>Ph, 3-NO<sub>2</sub>Ph, 4-OH-3-CH<sub>3</sub>OPh, 2-F-6-ClPh, 3,4,5-(CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>Ph, CH=CHCH<sub>3</sub>, CH=CHPh, C≡CPh, C≡CC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, 5-NO<sub>2</sub>-Fu-2-yl, 6-F-4-oxo-4*H*-chromen-3-yl, (4+6)-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C-cyclohex-1-en-1-yl, CH=C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Данное взаимодействие протекает по схеме конденсации СН-кислоты с карбонильным соединением. В ходе реакции образующийся карбанион (**III<sub>1</sub>**) атакует атом углерода альдегидной группы (нуклеофильное присоединение), образующийся полупродукт (**III<sub>2</sub>**) циклизуется по карбонильному атому циклогексанона с образованием интремедиата **III<sub>3</sub>**. При дальнейшей циклизации цианогруппы по ОН-звену образуются соответствующие диоксатрициклокарбонитрилы **III** (схема 74).

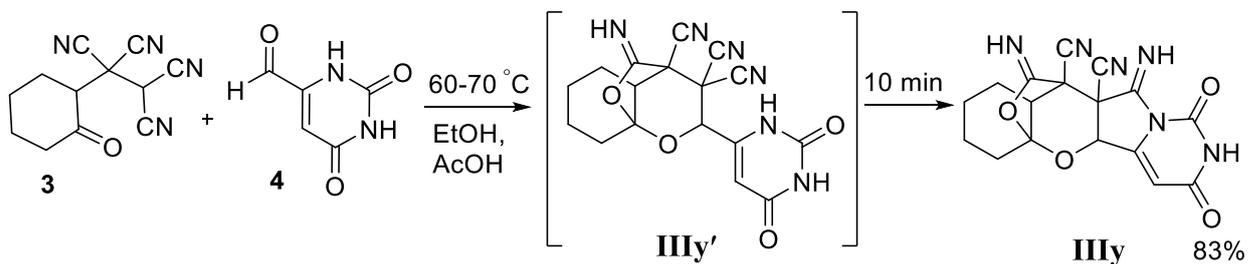
Схема 74



При введении в реакцию оротового альдегида (**4**), взаимодействие не прекращается на стадии иминодиоксатрицикла (**IIIy'**). Дальнейшие превращения протекают по свободной цианогруппе в положении 8 и имидной группе пиримидина с образованием необычного полициклического соединения – 11,13-диимино-1,3-диоксо-1,2,3,4*b*,7,8,9,9*a*-октагидро-5*a*,10-(эпоксиметано)хромено[2',3': 3,4]пирроло[1,2-*c*]пиримидин-10,10*a*(6*H*,11*H*)-

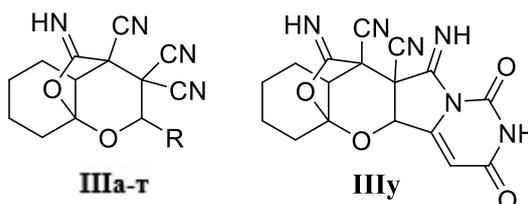
дикарбонитрила **Шу** (схема 75), растворимого в этаноле при нагревании, этилацетате и ацетоне [4].

Схема 75



Полученные соединения **Ш** представляют собой кристаллические вещества белого цвета, с высокими температурами плавления (табл. 12). Их строение доказано данными ИК-, ЯМР-<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- и масс-спектров (рис. 16-23, табл. 13), а также РСА (рис. 24–27).

Таблица 12. Выходы и температуры плавления соединений **Ш**



Соединение	R	Выход, %	Тпл, °С	Брутто-формула
Ша	4-НОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	150–152	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
Шб	4-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	62	192–194	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>
Шв	4-СН <sub>3</sub> ООСС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76	195–197	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
Шг	2-НООСС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	58	146–148	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
Шд	3-СН <sub>3</sub> С <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	81	189–191	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Ше	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73	177–179	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>
Шж	4-НО-3-СН <sub>3</sub> ОС <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	63	154–156	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
Шз	6-Cl-2-FC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	64	190–192	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> ClFN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Ши	3,4,5-(СН <sub>3</sub> О) <sub>3</sub> С <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	82	173–175	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>
Шк	СН <sub>3</sub> СН=СН	88	162–164	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Шл	С <sub>6</sub> H <sub>5</sub> СН=СН	88	183–185	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Шм	С <sub>4</sub> H <sub>3</sub> О-2-yl-СН=СН	91	156–158 (разлож.)	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Шн	(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> С=СН(СН <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (СН <sub>3</sub> )С=СН	59	140–142	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Шо	(4+6)-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> С-cyclohex-1-en-1-yl	93	170–172	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Шп	5-NO <sub>2</sub> С <sub>4</sub> H <sub>2</sub> О-2-yl	83	168–169	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>
Шр	6-F-4-охо-4H-хромен-3-yl	93	178–180	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
Шс	С <sub>4</sub> H <sub>9</sub> С≡С	90	106–108	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Шт	С <sub>6</sub> H <sub>5</sub> С≡С	95	175–177	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
Шу	-	83	194-196	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>

Таблица 13. Спектральные характеристики соединений III

Шифр	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. J, Гц				
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , м	C <sup>5</sup> H, м	C <sup>2</sup> H, с	NH, с	R
Ша	2.12–2.06 (2H), 1.92–1.85 (1H), 1.80–1.74 (2H), 1.54–1.48 (1H), 1.38–1.32 (1H), 1.12–1.08 (1H)	3.08	5.28	9.94	9.21 с. (1H, OH), 7.38–7.32 д. (2H, CH, J = 8.62), 6.86–6.82 д. (2H, CH, J = 8.58)
Шб	2.25–2.20 (1H), 2.14–2.11 (1H), 1.78–1.74 (1H), 1.74–1.69 (3H), 1.67–1.61 (1H), 1.58–1.52 (1H).	2.78	4.86	9.67	7.25–7.23 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.04), 6.80–6.78 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 9.07), 3.05 с. (6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ).
Шв	2.25–2.20 (1H), 2.11–2.05 (1H), 1.80–1.72 (3H), 1.50–1.41 (2H), 1.28–1.24 (1H).	3.08	5.90	9.92	7.80–7.78 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.06), 7.25–7.23 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.04), 3.87 с. (3H, CH <sub>3</sub> )
Шг	2.64–2.56 (2H), 2.50–2.47 (1H), 2.23–2.19 (2H), 1.71–1.69 (1H), 1.66–1.62 (2H)	2.97	5.32	9.03	10.21 (1H, OH), 8.10–7.94 м. (1H, CH), 7.21–6.80 м. (3H, (CH) <sub>3</sub> )
Шд	2.14–2.04 (2H), 1.95–1.87 (1H), 1.78–1.76 (2H), 1.59–1.49 (1H), 1.37–1.26 (1H), 1.15–1.06 (1H)	3.06	5.61	9.87	7.47–7.43 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 15.08), 7.42 с. (1H, CH), 7.40–7.35 м. (1H, CH), 2.37 (3H, CH <sub>3</sub> )
Ше	2.06–1.96 (2H), 1.72–1.58 (3H), 1.52–1.26 (2H), 1.08–1.01 (1H)	3.02	5.28	9.86	8.30–8.24 д.д. (1H, CH, J = 8.03, J = 2.00), 8.20–8.12 м. (2H, CH), 7.72–7.66 т. (1H, CH, J = 8.02)
Шж	2.15–2.06 (2H), 1.95–1.86 (2H), 1.76–1.74 (1H), 1.48–1.41 (2H), 1.08–1.06 (1H)	3.08	5.48	9.82	9.50 с (1H, OH), 7.04–7.01 д. (1H, CH, J = 8.42), 6.87–6.85 д. (1H, CH, J = 8.33), 7.21 с. (1H, CH), 3.78 с. (3H, CH <sub>3</sub> )
Шз	2.12–2.02 (2H), 1.90–1.82 (2H), 1.78–1.74 (1H), 1.56–1.44 (2H), 1.08–1.06 (1H)	2.88	4.96	9.74	7.42–7.38 д. (1H, CH, J = 8.02), 7.25–7.22 д. (1H, CH, J = 7.42), 7.20–7.16 т. (1H, CH, J = 8.98)
Ши	2.11–2.04 (2H), 1.82–1.71 (2H), 1.68–1.56 (2H), 1.52–1.48 (1H), 1.12–1.08 (1H)	3.02	5.46	9.80	7.27 с (2H, (CH) <sub>2</sub> ), 3.81 с. (6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.72 с. (3H, CH <sub>3</sub> )
Шк	2.02–2.00 (2H), 1.75–1.69 (2H), 1.51–1.49 (2H), 1.06–0.98 (2H)	2.80 – 2.79	4.87 д. (J = 7.61)	9.76	6.36–6.27 м. (1H, CH), 5.62–5.56 м. (1H, CH), 1.79–1.77 д. (3H, CH <sub>3</sub> , J = 8.01)
Шл	2.06–2.04 (2H), 1.82–1.69 (2H), 1.52–1.21 (2H), 1.09–0.99 (2H)	2.87 – 2.86	5.17 д. (J = 7.20)	9.85	7.55–1.53 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 7.20), 7.43–7.35 м. (3H, (CH) <sub>3</sub> ), 7.19–7.18 д. (1H, CH, J = 7.20), 6.32–6.31 д.д. (1H, CH, J = 16.04, 7.20)
Шм	2.06–2.04 (2H), 1.81–1.70 (2H), 1.52–1.21 (2H), 1.08–0.98 (2H)	2.85 – 2.84	5.21 д. (J = 8.02)	9.85	7.66–7.65 д. (1H, CH, J = 1.62), 7.09–7.08 д. (1H, CH, J = 16.01), 6.72–6.71 д. (1H, CH, J = 2.80), 6.57–6.56 д. (1H, CH, J = 3.60), 6.02–6.01 д.д. (1H, CH, J = 15.60, 7.21),

Шн	2.06–2.04 (1H), 2.03–1.97 (1H), 1.88 (1H), 1.75–1.70 (3H), 1.51–1.43 (1H), 1.31–1.26 (1H), 1.08–1.01 (1H)	2.85 – 2.81	5.05 д. ( $J = 6.78$ )	9.77	5.36–5.28 д.д. (1H, CH, $J = 31.09, 9.01$ ), 4.97–4.86 д.д. (1H, CH, $J = 42.31, 8.87$ ), 2.17–2.14 (3H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.12–2.08 (1H, CH <sub>2</sub> ), 1.77 (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.66 (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.58 (3H, CH <sub>3</sub> )
Шо	2.00–1.97 (2H), 1.78–1.69 (2H), 1.52–1.42 (2H), 1.28–1.22 (2H)	2.88 – 2.85	4.80 д. ( $J = 8.00$ )	9.74	6.08–6.07 д. (1H, CH, $J = 21.00$ ), 2.60–2.58 т. (1H, CH <sub>2</sub> , $J = 7.02$ ), 2.43–2.27 м. (2H, CH <sub>2</sub> ), 2.10–2.06 м. (1H, CH <sub>2</sub> ), 1.78–1.69 м. (1H, CH), 1.28–1.26 д. (3H, CH <sub>3</sub> , $J = 6.04$ ), 1.20–0.95 м. (1H, CH), 0.85–0.84 д. (3H, CH <sub>3</sub> , $J = 42.00$ )
Шп	1.86–1.85 (2H), 1.74–1.73 (2H), 1.54–1.50 (2H), 1.28–1.27 (2H)	2.86 – 2.83	6.15	9.78	7.77–7.76 д. (1H, $J = 3.82$ ), 7.25–7.24 д. (1H, $J = 3.82$ )
Шр	1.82–1.76 (4H), 1.56–1.52 (2H), 1.27–1.25 (2H)	2.86 – 2.82	4.15	9.38	7.31–7.28 м. (2H, (CH) <sub>2</sub> ), 7.18 (1H, с, CH), 7.03–7.01 м. (1H, CH)
Шс	2.01–2.00 (2H), 1.78–1.67 (2H), 1.52–1.43 (2H), 1.31–1.21 (2H)	2.85 – 2.84	5.48	9.79	2.37–2.35 т. (2H, CH <sub>2</sub> , $J = 7.50$ ), 1.40–1.32 м. (2H, CH <sub>2</sub> ), 1.04–0.94 м (2H, CH <sub>2</sub> ), 0.86–0.84 т. (3H, CH <sub>3</sub> , $J = 7.50$ )
Шт	2.08–2.01 (2H), 1.83–1.68 (2H), 1.52–1.42 (2H), 1.29–1.19 (2H)	2.94 – 2.93	5.87	9.89	7.56–7.52 м. (3H, (CH) <sub>3</sub> ), 7.51–7.45 м. (2H, (CH) <sub>2</sub> )
Шу	2.08–2.03 (2H, д, CH, $J = 14.3$ Гц), 1.72–1.69 (2H, д, CH <sub>2</sub> , $J = 10.6$ Гц), 1.62–1.56 (2H, т, CH <sub>2</sub> , $J = 13.6$ Гц), 1.30–1.22 (2H, м, CH <sub>2</sub> )	2.80 – 2.75	5.61	9.62	12.00 с. (1H, (CO) <sub>2</sub> NH), 10.54 с. (1H, NNH), 6.10 (1H, с, CH)
Шифр	Масс-спектр, [M] <sup>+</sup>	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>		Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д.	
Ша	348	3467, 3283, 2262, 1712		165.4, 155.6, 132.4, 129.1, 116.2, 111.3, 111.2, 107.1, 70.1, 43.6, 26.1, 23.8, 20.7, 18.5	
Шб	375	3295, 2254, 1710		189.8, 154.2, 152.3, 152.1, 151.1, 144.3, 138.8, 131.5, 128.8, 124.5, 120.2, 113.3, 111.5, 111.1, 99.1, 27.2, 26.8, 24.5, 23.9, 21.8, 21.6, 21.0, 20.1	
Шв	390	3272, 2253, 1712		166.8, 165.0, 141.4, 129.6, 128.4, 127.8, 118.1, 113.2, 107.2, 68.3, 51.4, 43.6, 35.1, 33.0, 26.3, 23.5, 20.7, 14.5	
Шг	376	3409, 3159, 2262, 1713		175.3, 168.6, 145.4, 135.1, 134.0, 131.2, 125.4, 117.5, 114.2, 107.1, 66.1, 46.6, 35.4, 32.5, 26.2, 24.0, 20.8, 16.3	
Шд	346	3274, 2255, 1713		155.8, 138.1, 132.1, 131.3, 128.6, 128.0, 124.8, 112.5, 110.6, 110.1, 107.7, 74.7, 53.2, 46.6, 45.9, 29.7, 25.3, 21.9, 21.0, 20.8	
Ше	377	3280, 2255, 1714		167.8, 154.3, 141.2, 135.2, 133.4, 126.3, 121.2, 118.4, 113.5, 107.2, 65.6, 44.6, 26.1, 23.5, 20.7, 18.4	

Шж	378	3551, 3259, 2257, 1715	165.1, 148.3, 146.2, 133.4, 120.7, 116.4, 113.5, 108.1, 65.4, 56.8, 35.2, 33.1, 26.0, 24.5, 20.4, 18.2
Шз	384	3275, 2257, 1719	166.9, 162.3, 137.2, 129.2, 127.6, 124.0, 117.1, 113.2, 112.8, 106.8, 54.2, 43.8, 25.8, 24.6, 22.2, 19.8
Ши	422	3283, 2253, 1707	168.2, 154.5, 136.2, 133.6, 117.6, 111.2, 111.1, 107.1, 101.4, 65.9, 60.1, 55.4, 46.6, 26.4, 25.1, 21.5, 20.1
Шк	296	3434, 2248, 1723	156.0, 155.9, 137.9, 121.8, 112.5, 110.6, 107.4, 74.2, 52.6, 46.0, 29.7, 25.3, 21.9, 20.8, 17.7, 17.7
Шл	358	3285, 2254, 1714	155.8, 153.2, 138.8, 134.4, 131.3, 129.6, 129.0, 127.4, 119.0, 112.5, 110.6, 110.0, 107.6, 74.3, 46.0, 45.2, 52.7, 29.7, 25.3, 21.9, 20.8
Шм	356	3285, 2251, 1720	155.9, 149.9, 144.8, 126.6, 116.3, 112.9, 112.5, 112.3, 110.0, 107.6, 73.8, 52.4, 29.7, 25.3, 21.9, 20.8
Шн	378	3272, 2258, 1712	156.3, 150.1, 149.0, 132.7, 132.1, 123.5, 123.3, 123.1, 116.4, 116.1, 112.8, 110.8, 110.4, 107.8, 70.6, 70.5, 53.1, 46.2, 39.4, 32.9, 30.0, 26.1, 25.9, 25.8, 25.6, 23.6, 22.2, 21.1, 17.9
Шо	376	3269, 2251, 1717	156.0, 139.5, 138.7, 129.9, 128.5, 112.8, 111.4, 110.1, 107.8, 76.0, 53.1, 45.8, 32.1, 31.6, 31.2, 29.7, 25.8, 25.3, 21.6, 21.3, 21.1, 20.9
Шп	367	3305, 2255, 1715	180.5, 152.8, 147.2, 116.5, 113.0, 110.3, 109.2, 107.9, 69.3, 45.9, 43.4, 29.5, 25.04, 21.7, 20.1
Шр	418	3278, 2235, 1713	181.0, 165.8, 162.4, 152.4, 151.6, 125.5, 123.0, 121.9, 121.3, 118.1, 111.3, 109.6, 107.2, 58.7, 49.5, 35.6, 33.1, 25.9, 23.7, 16.7, 15.4
Шс	336	3280, 2251, 1717	155.8, 113.1, 111.5, 110.5, 108.4, 94.2, 72.2, 66.5, 53.1, 46.7, 46.5, 30.9, 30.3, 27.9, 26.06, 22.6, 22.4, 21.5, 18.5, 14.6
Шт	356	3308, 2243, 1717	155.8, 132.7, 131.5, 129.9, 120.1, 113.0, 111.5, 110.4, 108.6, 91.43, 80.6, 66.8, 53.3, 46.7, 46.2, 30.3, 26.1, 22.6, 21.6
Шу	363	3273, 2257, 1715	171.9, 161.9, 158.3, 150.3, 149.3, 113.1, 112.5, 102.5, 69.8, 49.6, 47.7, 43.9, 38.9, 30.24, 21.9, 25.55, 20.9, 20.7

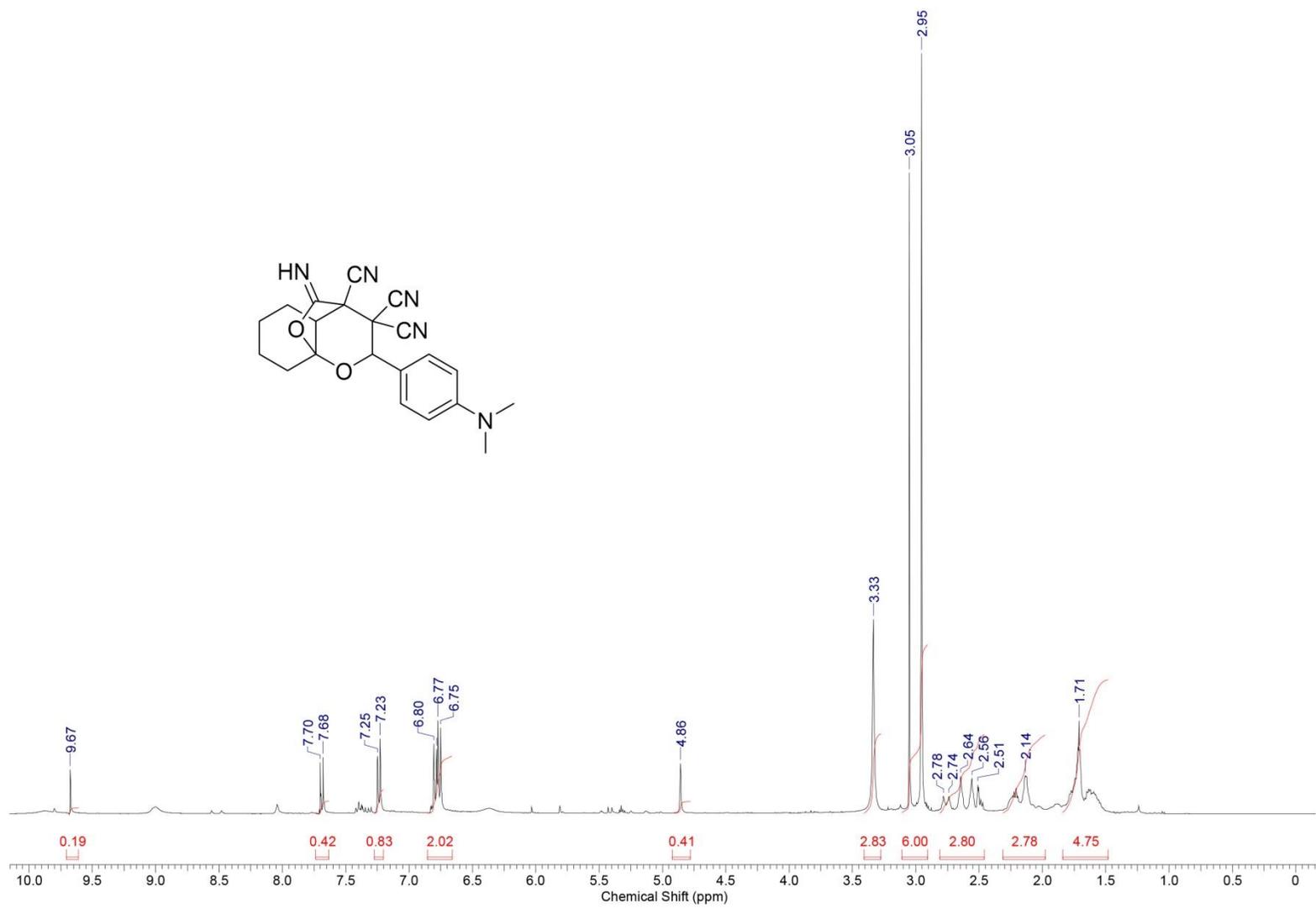


Рисунок 16. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения 3б, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

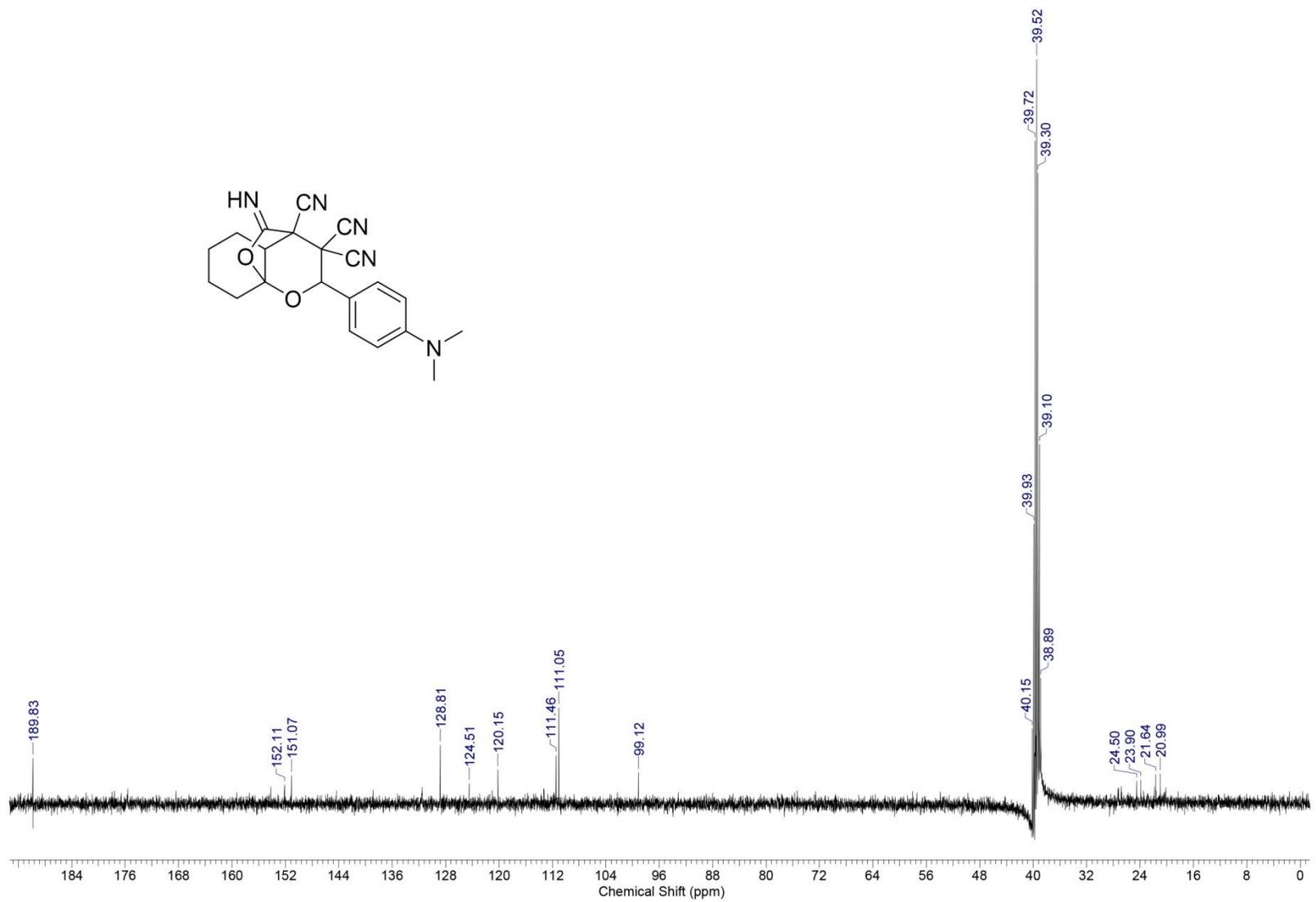


Рисунок 17. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$  соединения IIIб, снятый в DMSO- $d_6$

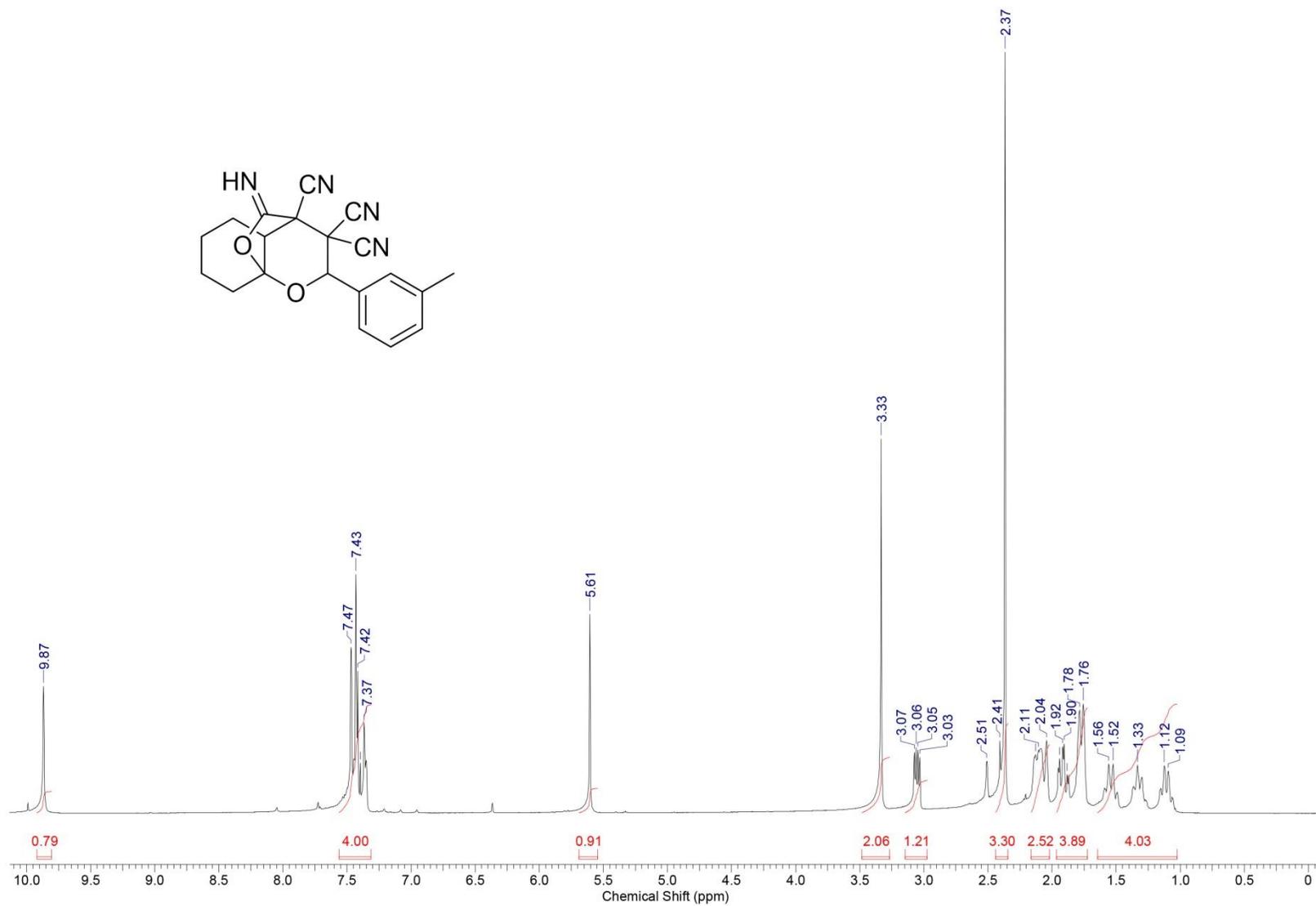


Рисунок 18. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения III, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

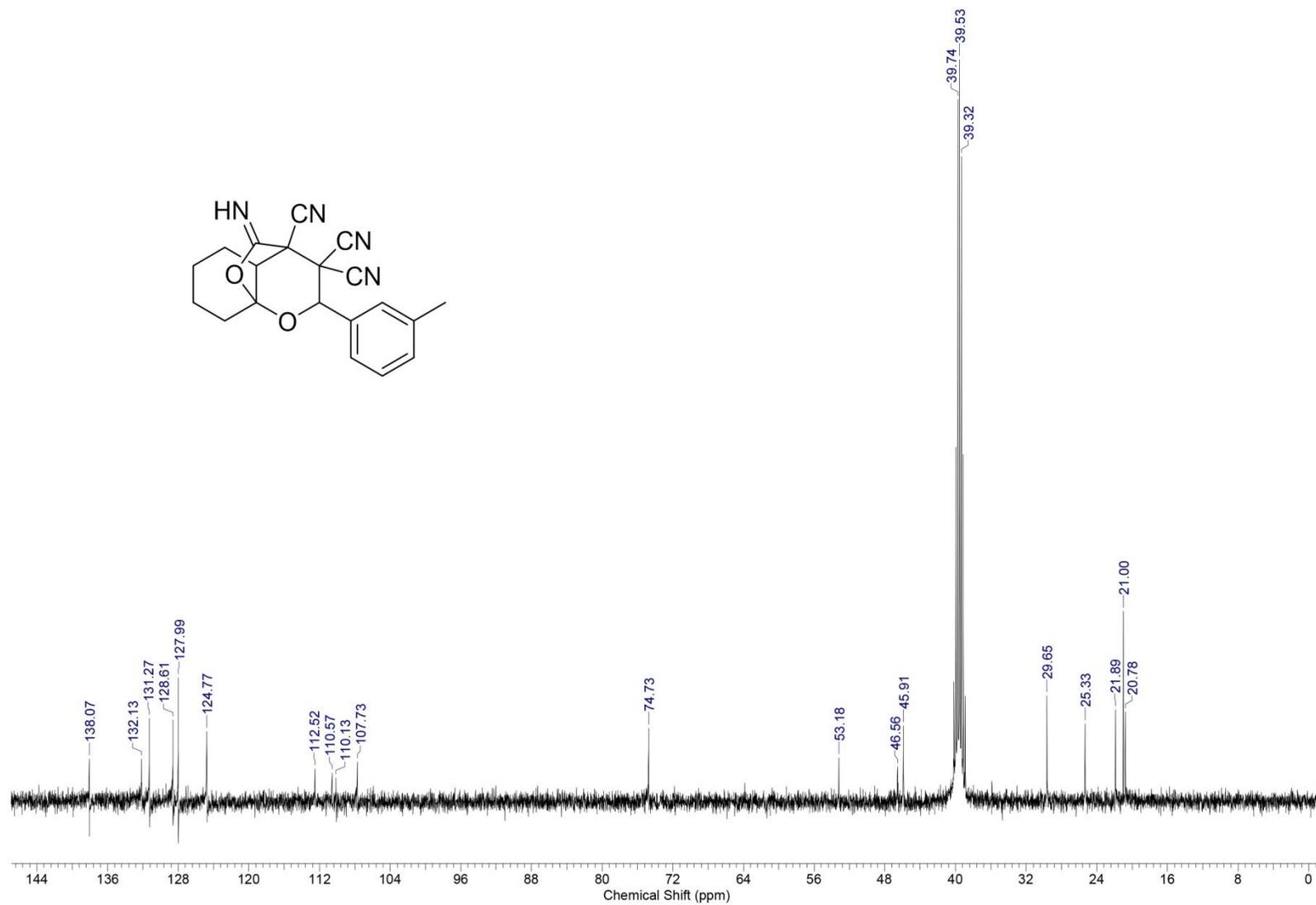


Рисунок 19. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$  соединения ШД, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

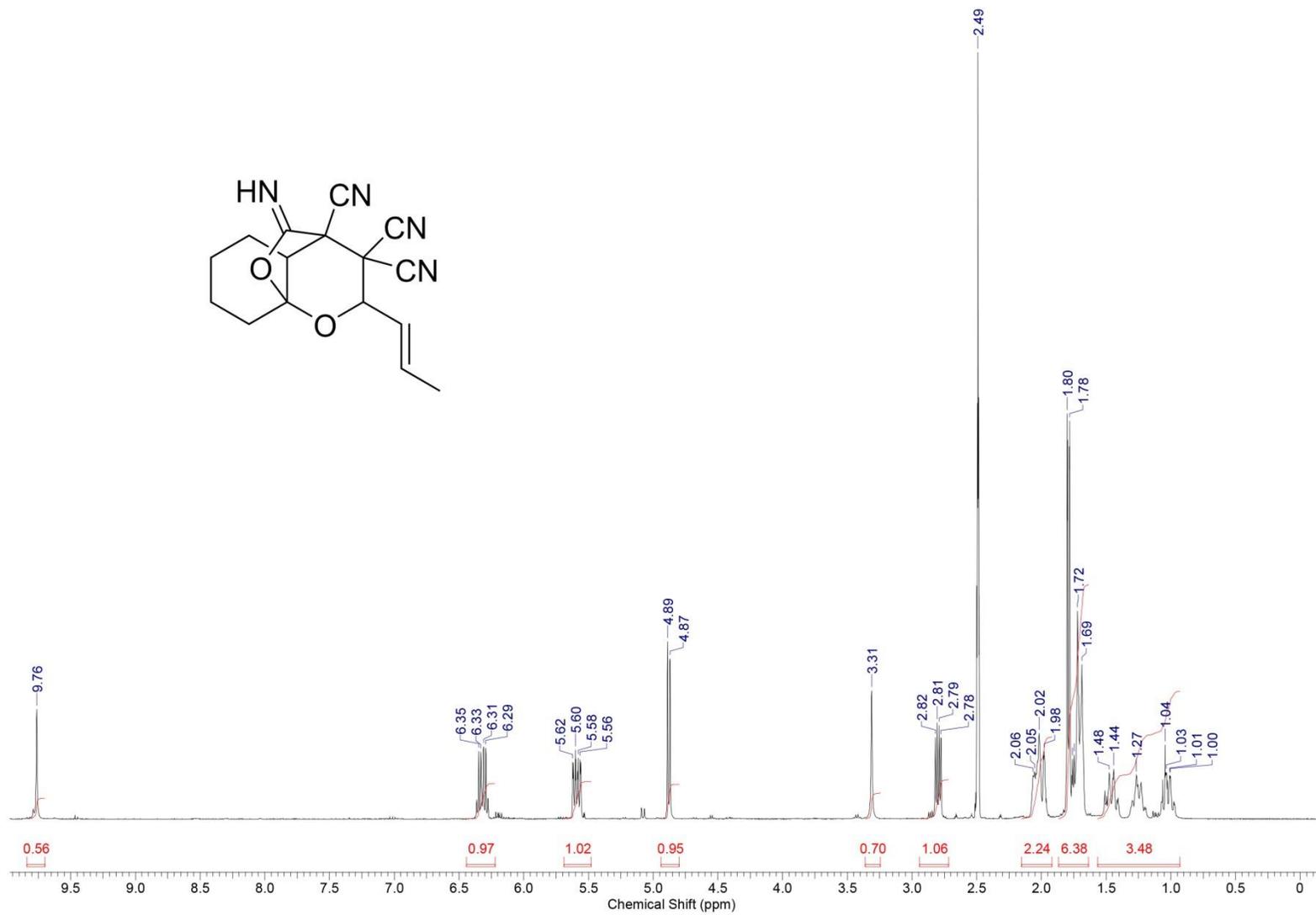


Рисунок 20. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения IIIк, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

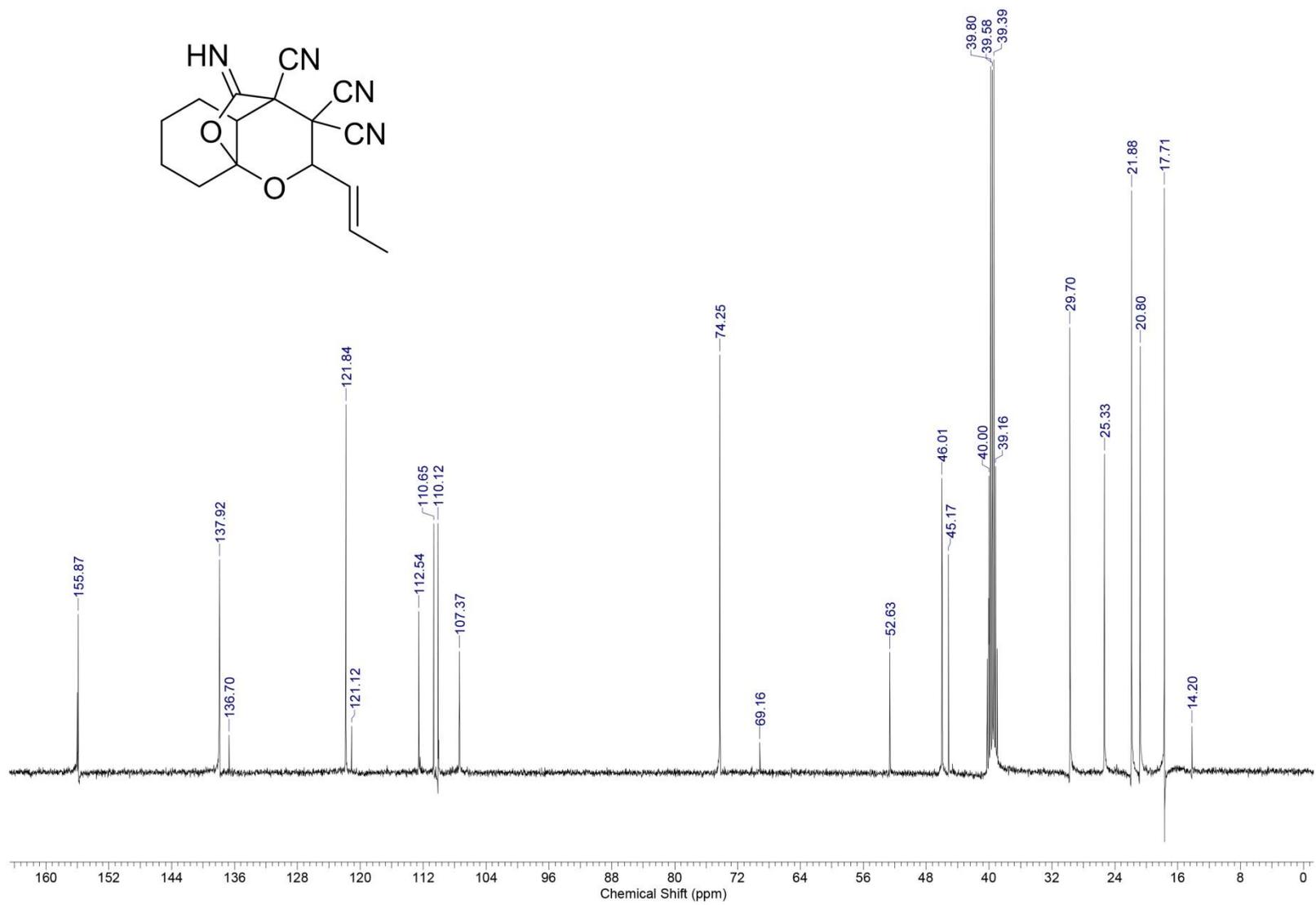


Рисунок 21. Спектр ЯМР<sup>13</sup>С соединения IIIc, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

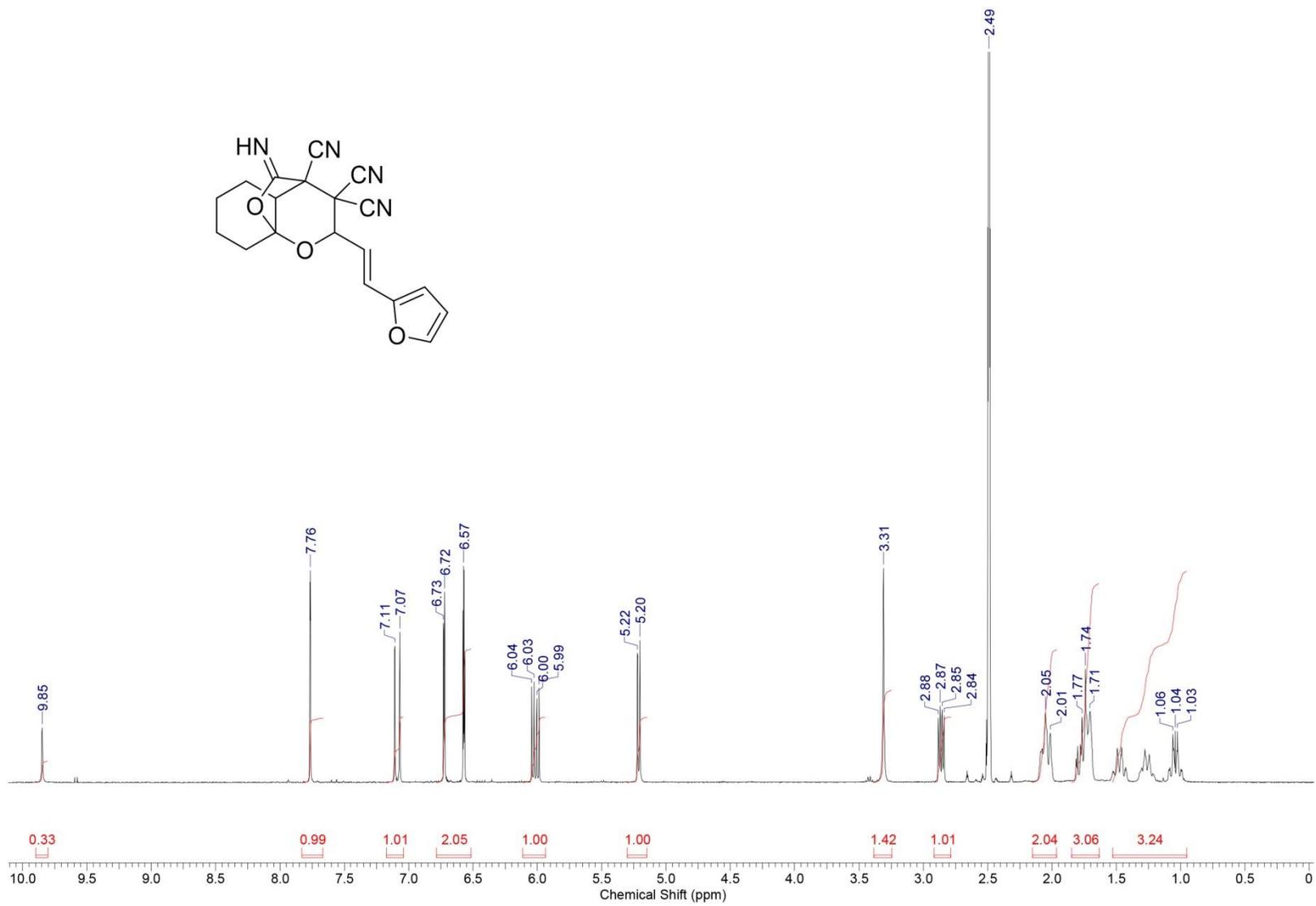


Рисунок 22. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения III, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

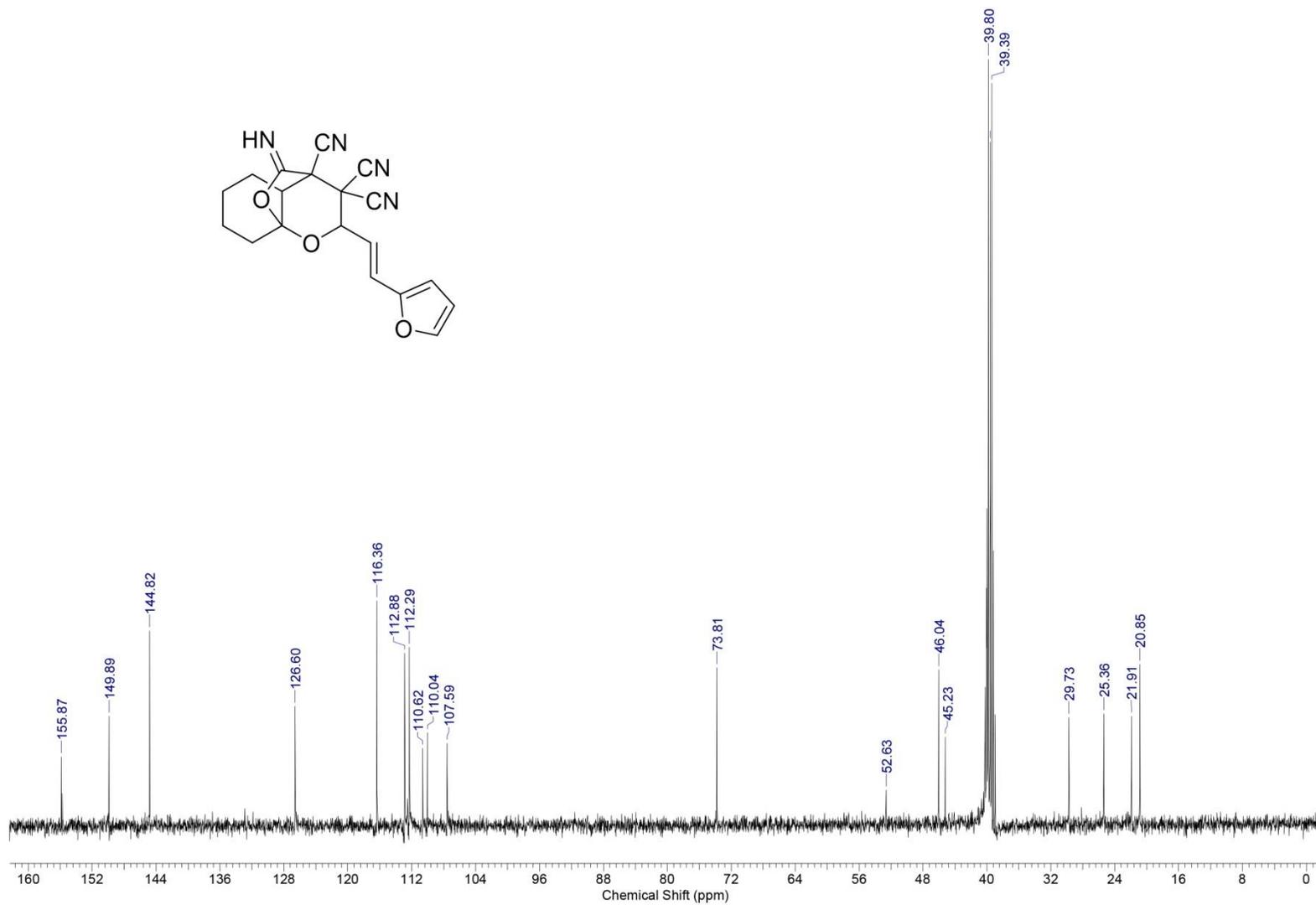


Рисунок 23. Спектр ЯМР<sup>13</sup>С соединения ШМ, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

В ИК-спектрах соединений **III** присутствуют полосы поглощения несопряженных цианогрупп ( $2262\text{--}2235\text{ см}^{-1}$ ), иминогрупп ( $3434\text{--}3159\text{ см}^{-1}$ ) и связи  $\text{C}=\text{N}$  при  $1723\text{--}1707\text{ см}^{-1}$ .

В ЯМР- $^1\text{H}$ -спектрах, кроме группы сигналов протонов ароматических колец ( $8.30\text{--}6.78$  м.д.) и протонов  $\text{CH}_2$ -групп ( $2.64\text{--}0.99$ ), регистрируются синглеты метиновых протонов ( $\text{C}^2\text{H}$ ) в области  $6.15\text{--}4.15$  м.д., мультиплет ( $\text{C}^5\text{H}$ ) при  $3.08\text{--}2.78$  м.д. и синглет протона иминогруппы при  $9.94\text{--}9.03$  м.д. Сигналы других протонов наблюдаются в ожидаемых областях. В спектрах ЯМР- $^{13}\text{C}$  сигналы цианогрупп регистрируются при  $119.0\text{--}110.1$  м.д. [37].

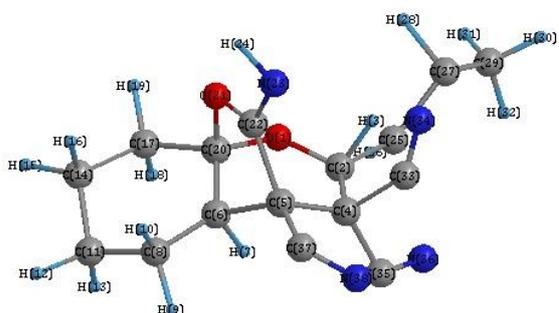


Рисунок 24. Молекулярная структура 10-имино-2-(проп-1-ен-1-ил)тетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2Н,4аН)-трикарбонитрила – **IIIк** (CCDC 1862746)

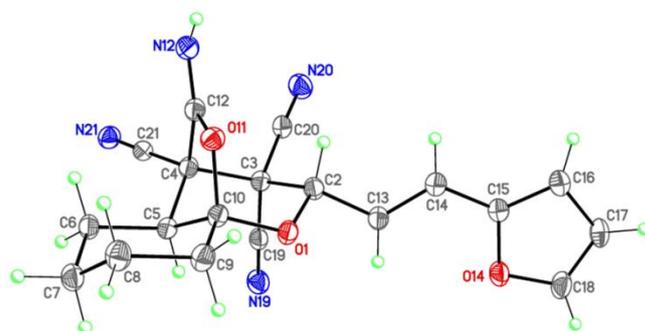


Рисунок 25. Молекулярная структура 10-имино-2-(2-(фуран-2-ил)винил)-гексагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2Н)-трикарбонитрила – **IIIм** (CCDC 1862710)

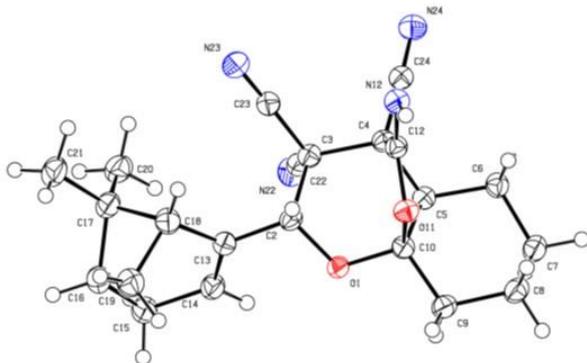


Рисунок 26. Молекулярная структура 10-имино-2-(6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)-гексагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2Н)-трикарбонитрила – **IIIо** (CCDC 1862711)

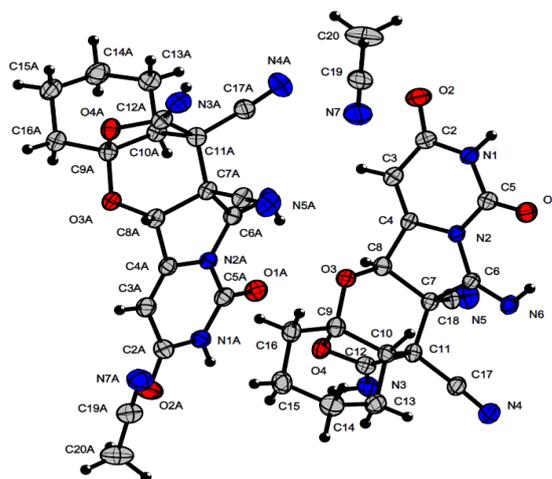


Рисунок 27. Молекулярная структура соединения **IIIу**. Две независимые молекулы сольватированы с двумя молекулами растворителя ацетонитрила (CCDC 2041681)

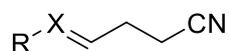
Анализ структур программой PASS показал, что полученные соединения потенциально обладают противовоспалительным и противоопухолевым действием. Как и для пиранов I, проведено исследование аналгетической и антипролиферативной активности (табл. 14, 15).

Таблица 14. Анальгетическая активность соединений III

Соединение	Доза мг/кг, внутрибрюшинно	Время оборонительного рефлекса	
		через 1 ч	через 2 ч
Контроль, 2%-я крахмальная слизь		14.0 ± 0.20	10.8 ± 1.64
Метамизол натрия	93 (ЕД <sub>50</sub> )	16.0 ± 1.02	16.3 ± 3.02
Диклофенак	50	-	30.8
Кеторолак	10	-	15.0
Кетопрофен	5	-	19.2
Морфин	5	-	29.1
IIIв	50	-	19.2 ± 0.9
IIIж	50	-	19.1 ± 0.5
IIIи	50	-	20.7 ± 1.1
IIIф (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	50	-	18.8 ± 1.4
IIIх (R = 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	50	-	19.6 ± 0.6

Результаты измерения антиноцицептивного действия показывают, что данные субстанции не уступают по силе эффекта известным НПВП – аналгину, кеторолаку, кетопрофену и полностью превосходят нитрилы I. Это связано, по-видимому, с наличием определенного фармакофорного центра. При анализе активности в других рядах нитрилов (IV, V) и сравнении строения соединений-лидеров установлена вероятная структура фармакофора (схема 76).

Схема 76



X = N, O; R = H, Alk, Aryl

Таблица 15. Результаты исследования антипролиферативной активности соединений III в концентрации  $10^{-5}$  моль/л (по программе One-Dose Screen)

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	6.9 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
Шб	6.4 ± 3.5	6.5 ± 2.4	-	-	6.6 ± 3.7	-	-	-	6.2 ± 3.1
Шв	6.4 ± 3.6	6.0 ± 2.2	-	-	7.8 ± 3.2	-	-	-	9.2 ± 6.6
Шж	8.3 ± 3.6	6.7 ± 2.6	-	6.1 ± 2.7	-	-	6.9 ± 4.5	-	7.6 ± 3.8
Ши	10.4 ± 4.8	5.9 ± 2.1	-	7.3 ± 3.9	6.3 ± 3.0	-	6.4 ± 3.3	-	9.8 ± 3.8
Шм	12.5 ± 1.0	14.9 ± 1.2	-	-	13.4 ± 1.4	-	-	-	15.4 ± 1.8
Шо	18.5 ± 1.8	11.5 ± 1.5	11.2 ± 1.5	16.3 ± 1.3	15.9 ± 1.8	12.7 ± 1.9	36.8 ± 1.1	13.2 ± 1.9	13.7 ± 1.2
Шп	16.0 ± 1.3	29.4 ± 1.9	-	-	-	-	-	21.6 ± 1.5	14.9 ± 1.1
Шр	14.7 ± 1.2	-	-	-	10.7 ± 1.2	-	-	-	16.8 ± 1.8
Шс	31.8 ± 2.0	12.1 ± 1.5	-	-	12.2 ± 1.2	-	-	10.8 ± 1.8	-
Шт	21.1 ± 1.0	23.5 ± 1.5	12.0 ± 1.7	12.5 ± 1.0	19.2 ± 1.2	14.5 ± 1.5	-	19.0 ± 1.9	11.6 ± 1.6
Шу	18.4 ± 1.2	26.0 ± 1.0	-	-	12.3 ± 1.6	-	-	-	11.3 ± 1.5

При анализе активности хромен-3,3,4(2*H*,4*aH*)-трикарбонитрилов III установлена сильная зависимость от характера заместителя в положении 2. Данный заместитель влияет на таргетность действия соединений в отношении клеточных линий злокачественных новообразований, что связано, по-видимому, с узнаванием участка молекулы и транспортом внутрь клетки. Так, специфичными маркерами могут быть остатки терпенов (миртеналь – Шо, рак почек), 5-нитрофурана (Шп, рак легких, предстательной железы), илиденпроизводных (Шс,т – лейкоз). Данное предположение косвенно подтверждается наличием активности других соединений с остатком миртеналя (VIг, VIз, VIн).

Следовательно, разработка противораковых препаратов этой группы возможна, но необходима соответствующая модификация структуры.

Слабая противомикробная активность у соединений III обнаружена в отношении тест-культур: *St. aureus* 65338P ATCC и *E. coli* 25922 ATCC (табл. 16).

Таблица 16. Противомикробная активность соединений III (разведение 1:1500)

Шифр	МПК, мкг/мл	
	St. aureus 65338P ATCC	E.coli 25922 ATCC
Диоксидин	62	62
Хлоргексидин	125	125
Амоксилав	0.5	4-9
Цефтриаксон	4.6	-
Амикацин	-	2.8
Ie	1000	1000
Iж	1000	1000
Iр	1000	1000
Ic	1000	1000
Iх	1000	1000
Iц	1000	1000
Iщ (Ar = 3,4,5- (CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , R = CH <sub>3</sub> )	1000	1000
IIIб	1000	1000
IIIв	1000	1000
IIIд	1000	1000
IIIж	1000	1000
IIIз	500	500
IIIи	1000	500
IIIф (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	500	1000
IIIх (R = 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	1000	1000

При прогнозировании биологической активности было обнаружено, что соединения ряда 10-иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2*H*,4а*H*)-трикарбонитрилов (III) потенциально могут ингибировать синтез ряда ферментов, участвующих в метаболизме полисахаридов: ингибитор алкилацетилглицерофосфатазы ( $P_a = 0,481$ ), ингибитор глюкан-1,4-альфа-мальтотриогидролазы ( $P_a = 0,411$ ), ингибитор сахарозофосфатазы ( $P_a = 0,381$ ), ингибитор глюкан-эндо-1,3-бета-D-глюкозидазы ( $P_a = 0,374$ ), ингибитор глюкан-эндо-1,6-бета-глюкозидазы ( $P_a = 0,270$ ).

Направлением применения данной активности может быть коррекция углеводного обмена при ряде заболеваний. Одним из заболеваний, сопровождающихся нарушением обмена веществ и увеличением массы тела, является сахарный диабет II типа. Для определения безопасности

использования соединений III при данном заболевании предстояло оценить их влияние на уровень глюкозы в крови.

С этой целью был проведен глюкозотолерантный тест на белых нелинейных интактных крысах-самках массой 200-220 г в скрининговой дозе 25 мг/кг (табл. 17). В контроле использовали эквивалентные количества крахмальной слизи. Содержание глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом в дискретные интервалы времени (рис. 28).

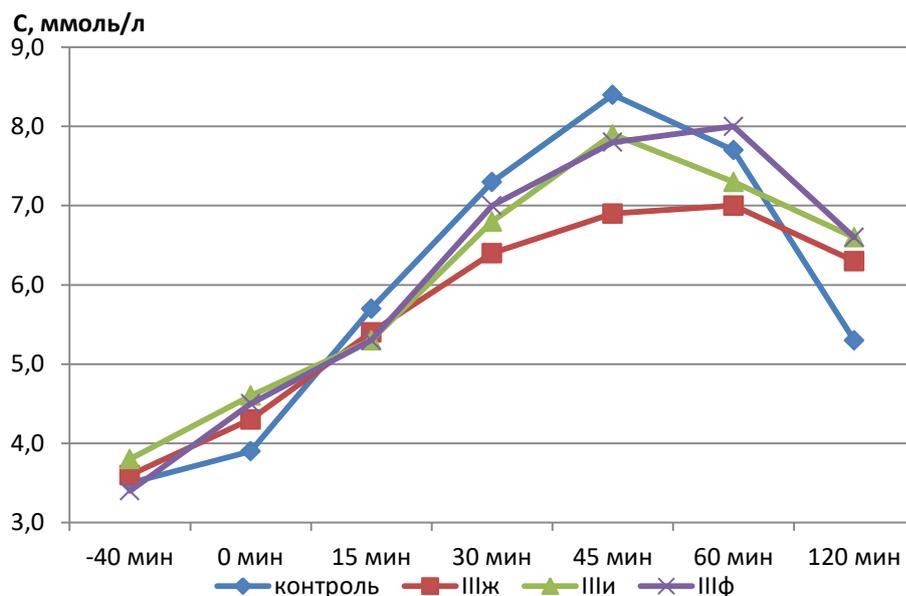


Рисунок 28. Влияние соединений III на уровень глюкозы в крови.

Таблица 17. Гипогликемическая активность соединений III

Соединение	Масса животного, г	Вещество, мг	Глюкоза, мл	Уровень глюкозы, ммоль/л						
				-40 мин	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин
Контроль	175	1.8	0.9	3.1	3.8	5.6	7.9	8.5	7.5	6.1
	195	2.0	1.0	3.3	4.5	5.1	7.9	8.8	7.9	5.2
	155	1.6	0.8	3.3	3.7	6.6	7.1	8.7	7.4	4.6
	137	1.4	0.7	3.8	3.9	5.6	6.9	8.5	7.4	5.4
	220	1.2	0.6	3.7	3.8	6.5	8.2	8.8	8.6	5.6
	140	1.4	0.7	3.8	3.4	4.7	5.6	7.3	7.6	4.9
<b>X<sub>cp</sub></b>				<b>3.5</b>	<b>3.9</b>	<b>5.7</b>	<b>7.3</b>	<b>8.4</b>	<b>7.7</b>	<b>5.3</b>
IIIж	227	2.3	1.2	3.6	3.9	4.9	7.2	7.5	7.1	8.3
	196	2.0	1.0	3.9	4.1	5.6	6.0	6.8	7.2	7.7
	197	2.0	1.0	3.2	4.3	5.8	7.5	8.5	8.4	5.7
	240	2.4	1.2	3.6	5.9	5.7	6.1	6.0	6.2	6.4
	165	1.7	0.9	3.9	3.6	4.0	4.9	5.5	5.7	5.7
	225	2.3	1.2	3.1	4.1	6.4	6.8	6.8	7.4	3.9
<b>X<sub>cp</sub></b>				<b>3.6</b>	<b>4.3</b>	<b>5.4</b>	<b>6.4</b>	<b>6.9</b>	<b>7.0</b>	<b>6.3</b>

Соединение	Масса животного, г	Вещество, мг	Глюкоза, мл	Уровень глюкозы, ммоль/л						
				-40 мин	0 мин	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин	120 мин
Ши	175	1.75	0.9	4.2	4.4	5.1	6.9	7.9	7.6	6.1
	200	2.0	1.0	4.2	4.3	4.7	6.2	6.1	6.7	6.7
	180	1.8	0.9	2.6	3.7	5.0	6.7	9.5	7.9	5.5
	200	2.0	1.0	3.2	4.6	5.6	6.9	8.9	8.5	6.9
	177	1.8	0.9	4.1	5.0	5.4	5.9	6.6	6.2	7.7
	210	2.1	1.1	4.2	5.6	6.2	8.3	8.6	6.9	6.6
<b>X<sub>cp</sub></b>				<b>3.8</b>	<b>4.6</b>	<b>5.3</b>	<b>6.8</b>	<b>7.9</b>	<b>7.3</b>	<b>6.6</b>
Шф (4-CH <sub>3</sub> OOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	205	2.0	1.0	2.4	1.7	1.2	1.3	1.8	2.2	1.2
	192	1.9	1.0	2.6	4.6	5.2	6.8	7.7	7.6	7.9
	137	1.4	0.7	3.1	4.6	4.9	8.4	8.6	8.9	7.3
	150	1.5	0.8	3.6	5.3	7.7	9.4	9.9	9.8	5.6
	202	2.0	1.0	2.9	4.0	4.7	6.6	7.9	9.3	8.7
	168	1.7	0.9	4.1	6.8	8.1	9.6	10.6	10.0	8.8
<b>X<sub>cp</sub></b>				<b>3.4</b>	<b>4.5</b>	<b>5.3</b>	<b>7.0</b>	<b>7.8</b>	<b>8.0</b>	<b>6.6</b>

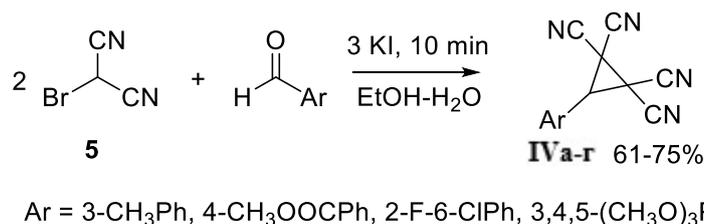
Полученные данные свидетельствуют о том, что испытанные соединения оказывают слабый эффект на уровень сахара в крови и потенциально могут применяться для коррекции углеводного обмена при избыточной массе тела, в том числе при сахарном диабете II типа.

#### 4.4 Синтез и активность 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов

В продолжение поиска новых фармакофорных центров было необходимо получить соединения с циклоалканполикарбонитрильным фрагментом. В литературе практически отсутствуют исследования биологической активности циклопропантетракарбонитрилов.

Взаимодействием броммалонитрила **5** с ароматическими альдегидами (схема 77) были получены соответствующие циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (**IVa-г**) (61-75%).

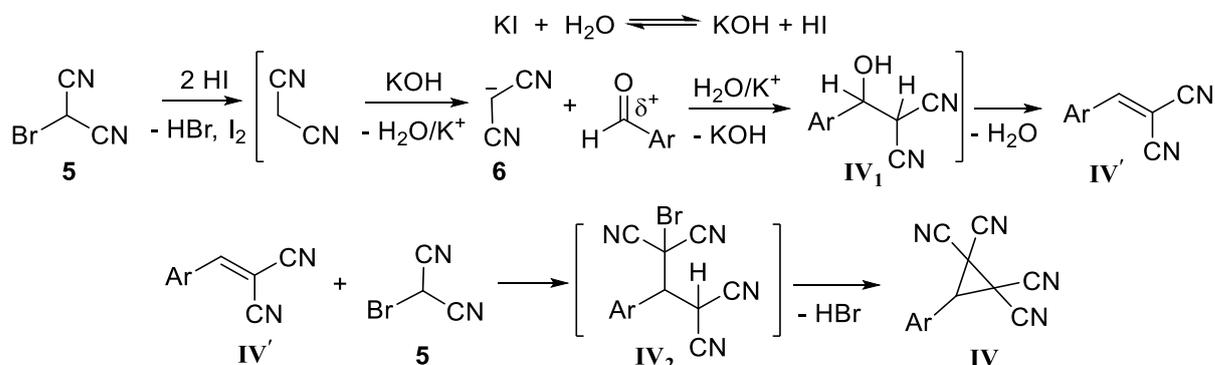
Схема 77



Данная реакция впервые описана С. Видеквистом. Считается, что механизм реакции включает образование ариденмалонитрила **IV'** с

последующей атакой молекулой броммалонитрила **5** и внутримолекулярным нуклеофильным замещением (**IV**<sub>2</sub>). Образование АРМ, вероятно, происходит при конденсации образующегося малонитрила **6** с альдегидом в присутствии основания (KOH) – реакция Кнёвенагеля через интермедиат **IV**<sub>1</sub> (схема 78).

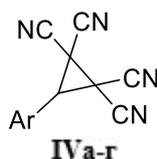
Схема 78



Установлено, что целевые соединения **IV** образуются с большими выходами при использовании свежеприготовленного броммалонитрила и соотношении реагентов альдегид – броммалонитрил – KI 1:2:3. Оптимальное время перемешивания составляет 10–15 мин, так как при более длительном проведении реакции возможно осмоление реакционной смеси [1].

Соединения **IV** представляют собой кристаллические вещества от бледно-желтого до желто-коричневого цвета (табл. 18). В ИК-спектрах присутствует полоса поглощения несопряженных цианогрупп при 2267–2259 см<sup>-1</sup> и сложноэфирной группы при 1723 см<sup>-1</sup> (**IVб**). В ЯМР-<sup>1</sup>H-спектрах сигнал протона СН-группы наблюдается в области 5.64–5.22 м.д., протонов ароматических колец – 7.80–7.29 м.д. (рис. 29-34, табл. 19). В ЯМР-<sup>13</sup>C-спектрах сигналы цианогрупп регистрируются в области 116.1–107.4 м.д.

Таблица 18. Выходы и температуры плавления соединений **IV**



Соединение	Ar	Выход, %	Тпл, °С	Брутто-формула
IVa	3-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61	153–155	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub>
IVб	4-CH <sub>3</sub> ООСС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	67	220–222	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
IVв	2-F-6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	61	212–214	C <sub>13</sub> H <sub>4</sub> ClFN <sub>4</sub>
IVг	3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	75	224–226	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>

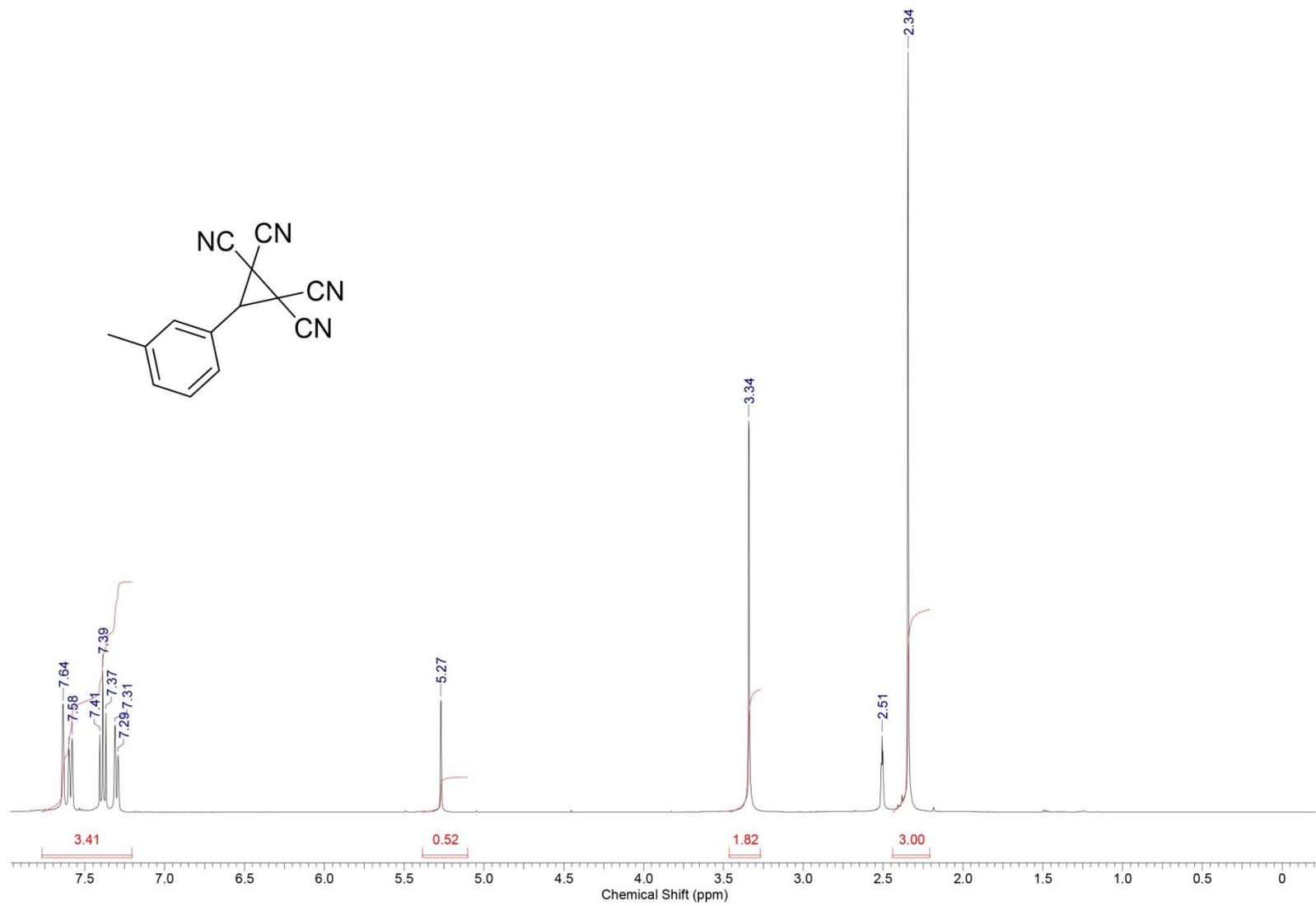


Рисунок 29. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения IVa, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

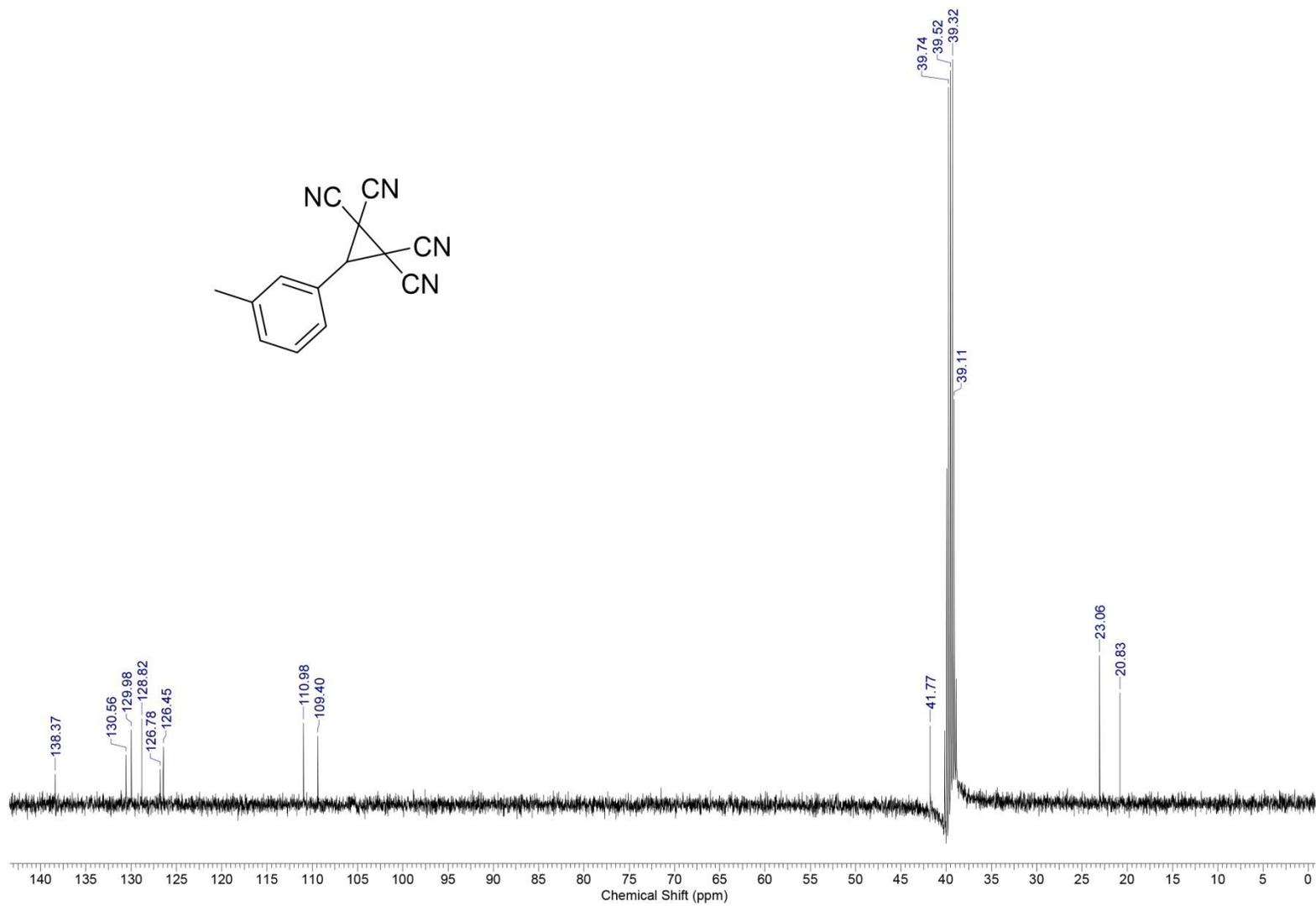


Рисунок 30. Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$  соединения IVa, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

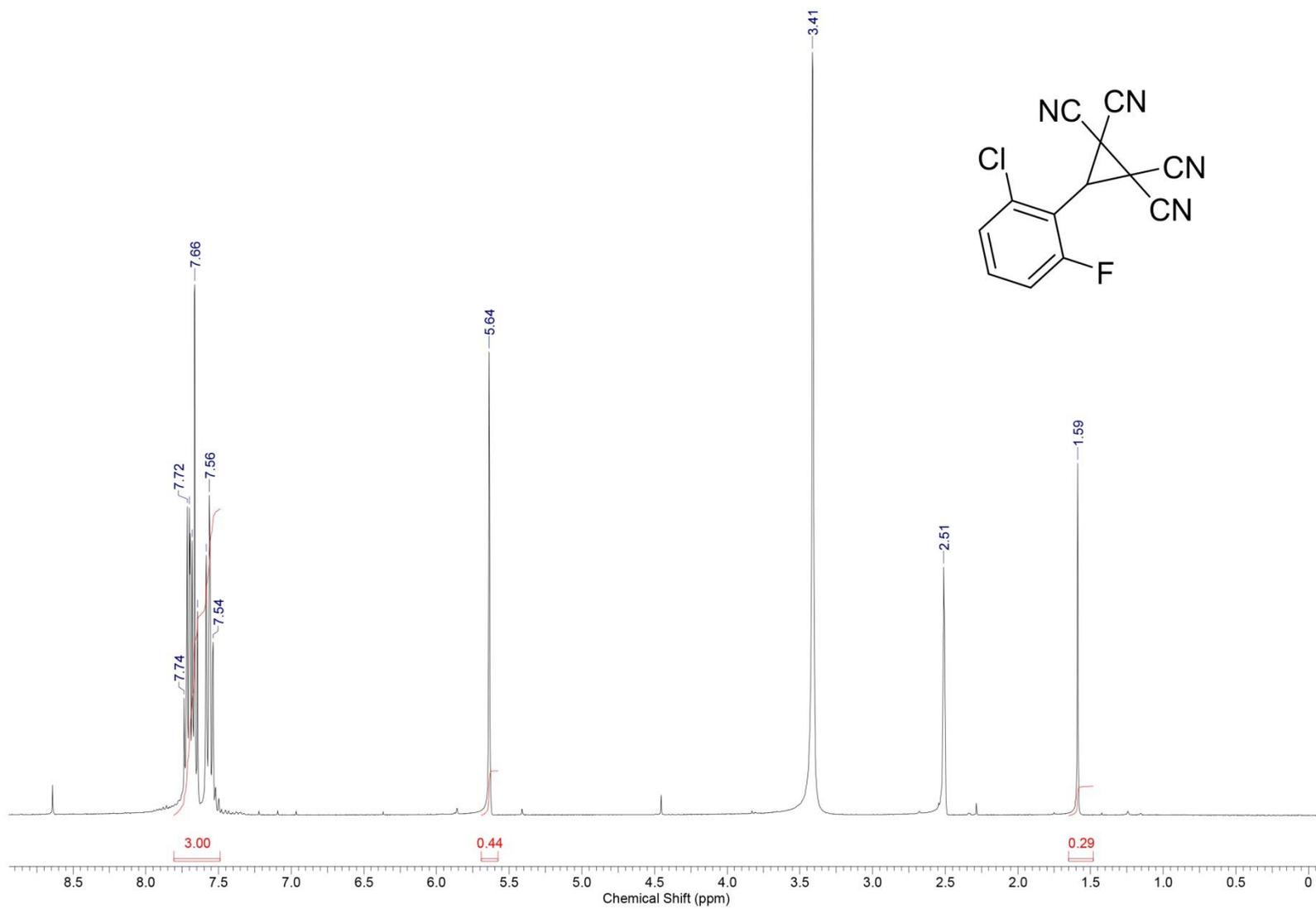


Рисунок 31. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения IVb, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

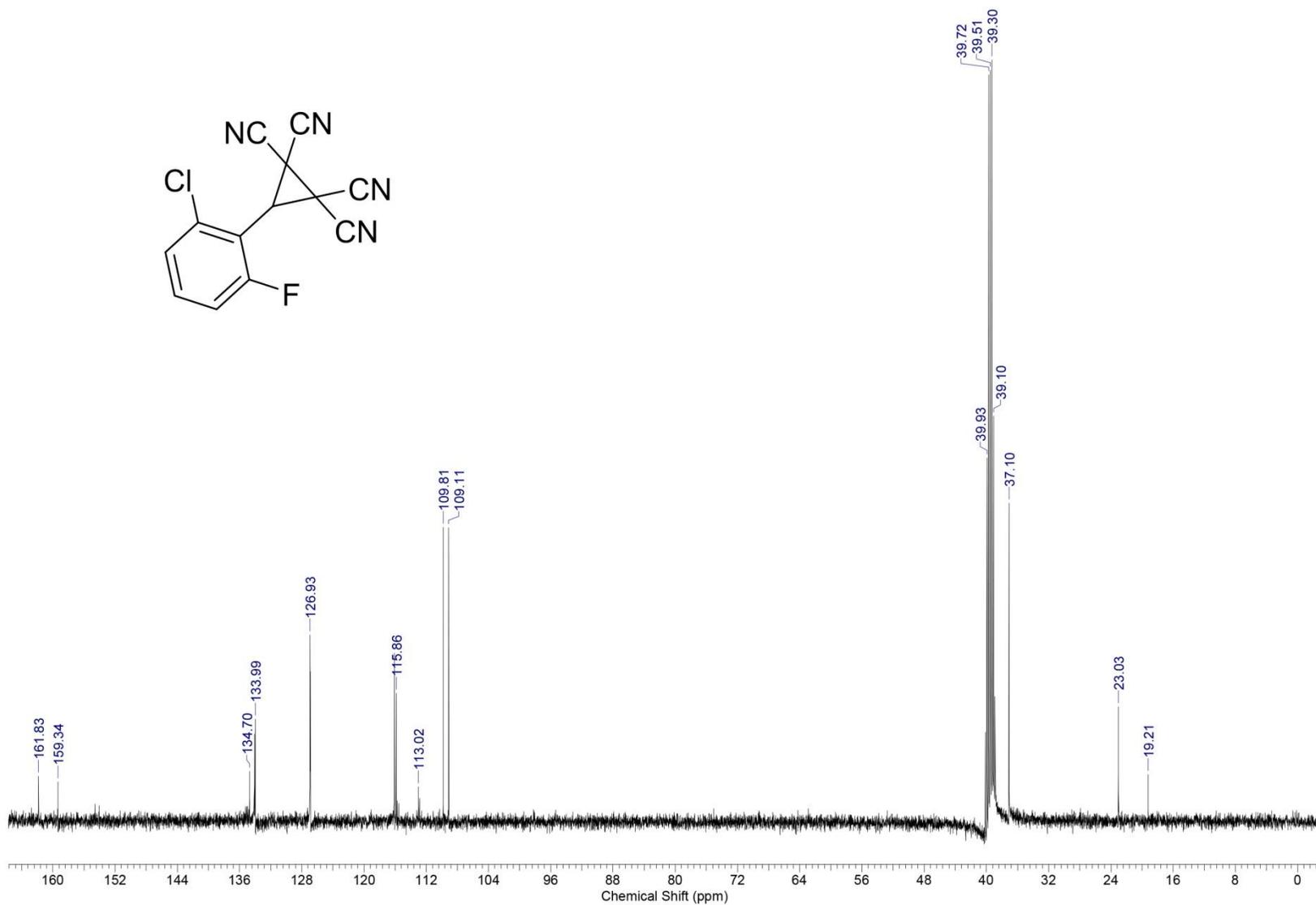


Рисунок 32. Спектр ЯМР<sup>13</sup>C соединения IVb, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

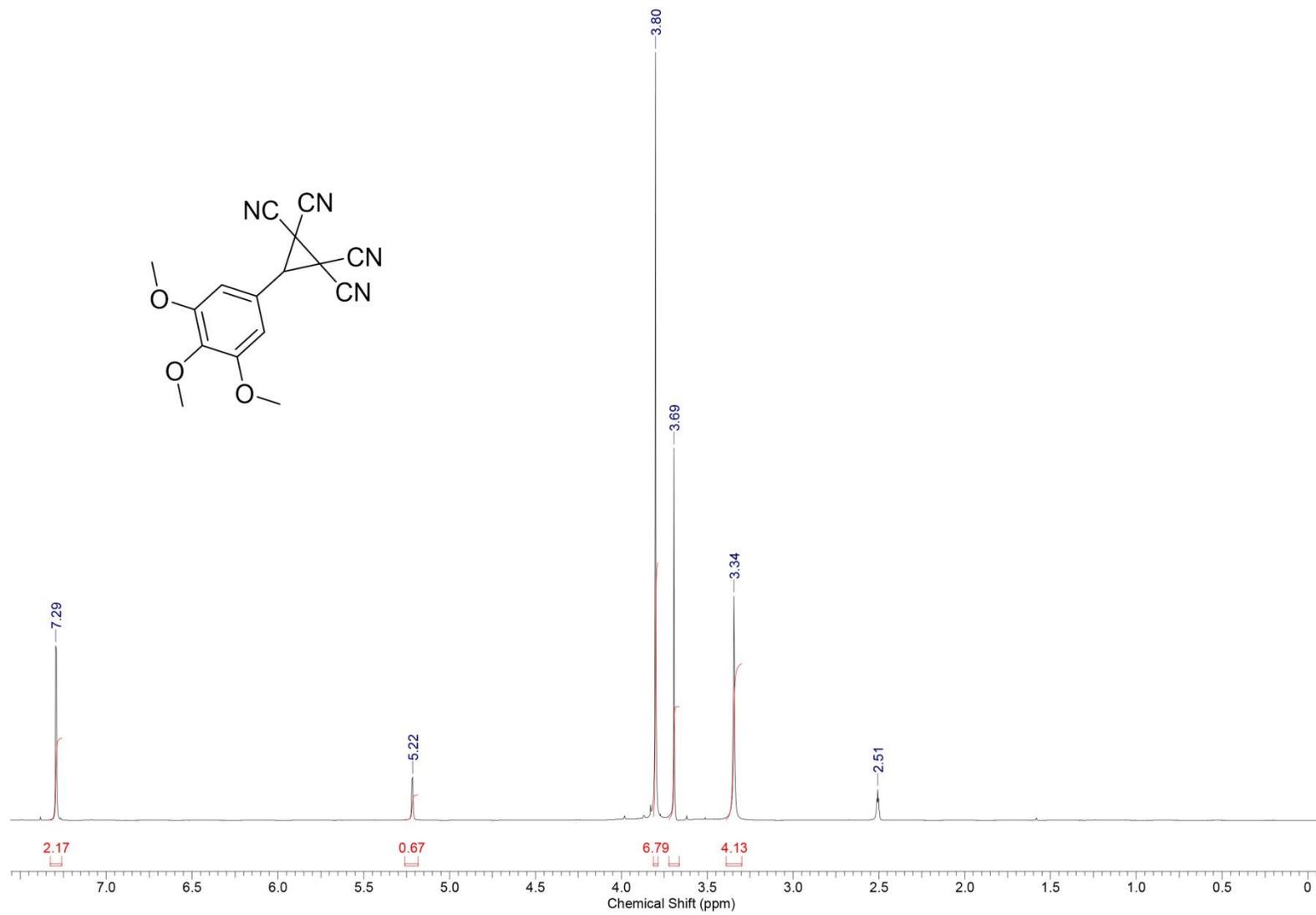


Рисунок 33. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения IVг, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

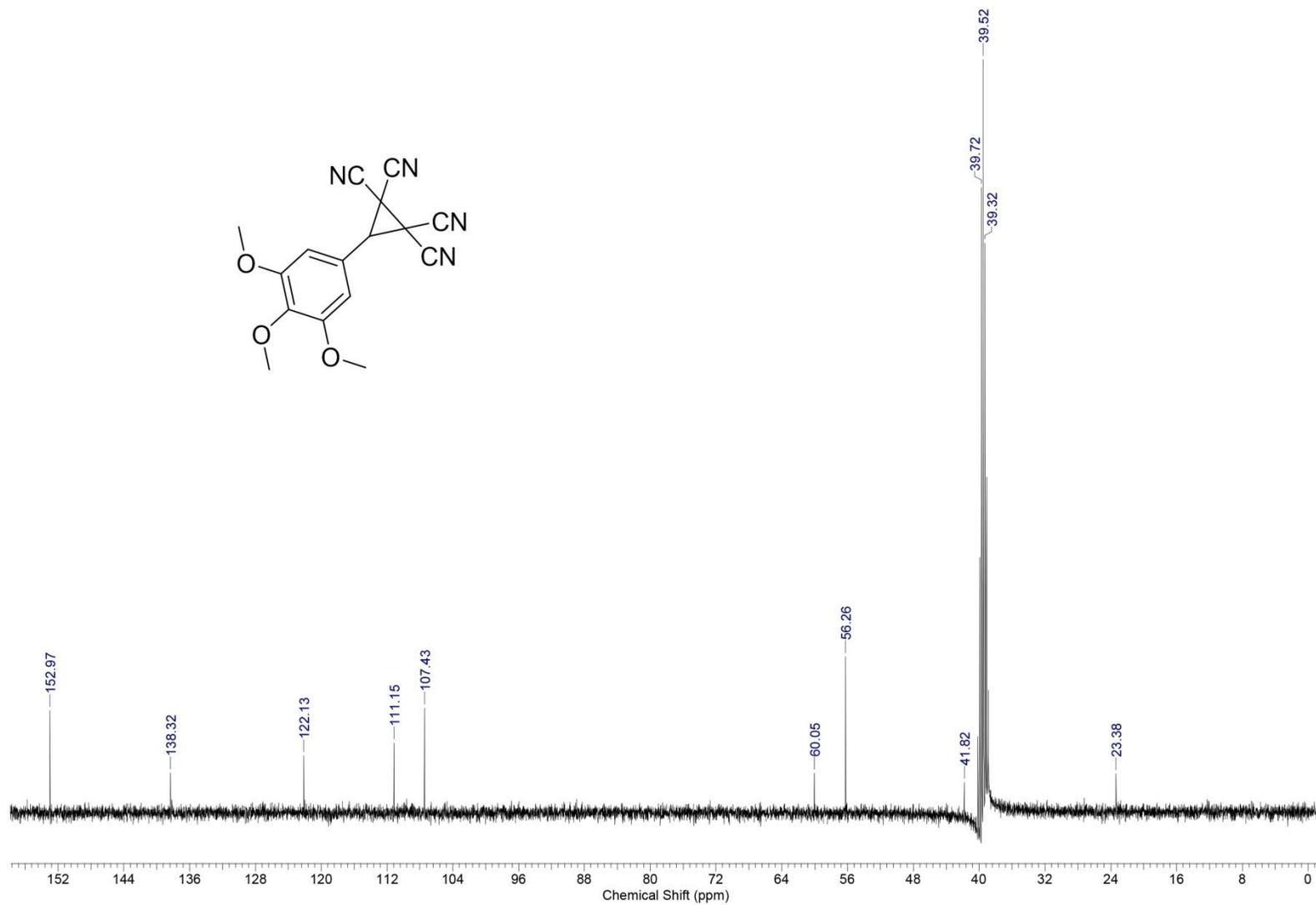


Рисунок 34. Спектр ЯМР<sup>13</sup>С соединения IVГ, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

Таблица 19. Спектральные характеристики соединений IV

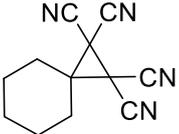
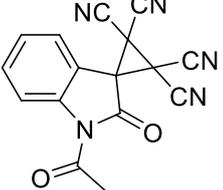
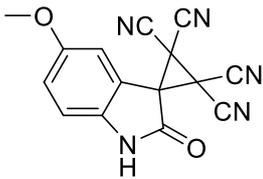
Шифр	Масс-спектр, [M] <sup>+</sup>	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. J, Гц		Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д.
			CH, с.	Ar	
IVa	232	2259	5.27	7.64 с. (1H, CH), 7.60–7.58 д. (1H, CH, J = 8.03), 7.41–7.37 т. (1H, CH, J = 7.65), 7.31–7.29 д. (1H, CH, J = 7.65), 2.35 с. (3H, CH <sub>3</sub> )	138.4, 130.6, 130.0, 128.8, 126.5, 111.0, 109.4, 41.8, 23.1, 20.8
IVб	276	2267, 1723	5.32	7.80–7.78 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.02), 7.24–7.22 д. (2H, (CH) <sub>2</sub> , J = 8.04), 3.84 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	164.3, 146.8, 129.1, 125.4, 124.2, 112.9, 109.4, 51.2, 27.6, 21.4
IVв	270	2260	5.64	7.73–7.50 м. (3H, (CH) <sub>3</sub> )	161.8, 159.3, 134.7, 134.1, 134.0, 126.9, 116.1, 115.9, 109.8, 109.1, 37.1, 23.1, 19.2
IVг	308	2260	5.22	7.29 с. (2H, (CH) <sub>2</sub> ), 3.82 с. (6H, (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.70 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ).	153.0, 138.3, 122.1, 111.2, 107.4, 60.1, 56.3, 41.8, 23.4

Несмотря на небольшое количество исследований активности циклопропантетракарбонитрилов, спектр их прогнозируемого биологического действия достаточно широк – антиноцицептивное, противовоспалительное, противоопухолевое т.д.

Нами установлено, что 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы IV оказывают выраженное антиноцицептивное действие (табл. 20).

Таблица 20. Анальгетическая активность соединений IV

Соединение	Доза, мг/кг, внутрибрюшинно	Время оборонительного рефлекса	
		через 1 ч	через 2 ч
Контроль, 2%-я крахмальная слизь		14.0 ± 0.2	10.8 ± 1.6
Метамизол натрия	93 (ЕД <sub>50</sub> )	16.0 ± 1.0	16.3 ± 3.0
Диклофенак	50	-	30.8
Кеторолак	10	-	15.0
Кетопрофен	5	-	19.2
Морфин	5	-	29.1
IVa	50	-	20.1 ± 1.5
IVб	50	-	23.8 ± 0.9
IVв	50	-	21.4 ± 0.7
IVг	50	-	19.3 ± 0.5
IVд (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	50	-	19.0 ± 1.0
IVе (R = 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	50	18.0 ± 1.44	19.4 ± 1.1

Соединение	Доза, мг/кг, внутрибрюшинно	Время оборонительного рефлекса	
		через 1 ч	через 2 ч
	50	19.2 ± 1.2	20.6 ± 1.2
	50	17.6 ± 1.1	19.7 ± 1.2
	50	19.4 ± 0.7	21.24 ± 1.7

Учитывая, способность нитрильных групп к образованию водородных связей и наличие достоверно подтвержденной активности практически всех исследованных соединений, можно предположить, что механизм снижения возбудимости рецепторов состоит в связывании субстанций с субстратом по донорно-акцепторному типу через цианогруппу.

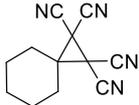
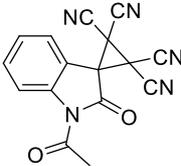
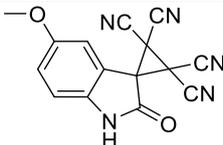
Соединения ряда 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов (**IV**) показали стабильный уровень анальгетической активности, что позволяет рассматривать их как наиболее перспективный класс для разработки лекарственных субстанций. Для оценки их безопасности были отобраны три соединения для исследования острой токсичности.

Острую токсичность соединений определяли на нелинейных белых мышах массой 20-25 г по экспресс-методу В.Б. Прозоровского. Проведенные исследования показали, что изученные соединения по классификации К.К. Сидорова относятся к 5-му классу токсичности и являются практически нетоксичными соединениями. Токсичность (ЛД<sub>50</sub>) соединений **IVб**, **IVв**, **IVд** составляет соответственно 2000, 1500, 3000 мг/кг.

При оценке противомикробных свойств полученных циклопропанов, установлено, что субстанции, содержащие циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент, обладают средней ингибирующей

активностью в отношении грамположительного метициллинрезистентного золотистого стафилококка при наличии спиросочленения в структуре (табл. 21).

Таблица 21. Противомикробная активность соединений **IV** (разведение 1:1500)

Шифр	МПК, мкг/мл	
	St. aureus 65338P ATCC	E.coli 25922 ATCC
Диоксидин	62	62
Хлоргексидин	125	125
Амоксилав	0.5	4-9
Цефтриаксон	4.6	-
Амикацин	-	2.8
IVa	250	1000
IVб	1000	1000
IVв	1000	1000
IVг (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	250	1000
IVд (R = 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	500	1000
	62.5	-
	250	1000
	125	1000

Таким образом, циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы можно рассматривать и как потенциальные противомикробные субстанции.

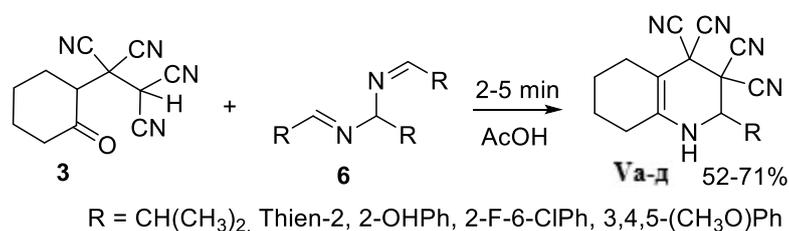
#### 4.5 Синтез и активность 2-замещенных 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов

Одним из трендов в синтезе фармакологически активных субстанций является уход от плоских структур за счет гетероциклов или спиросочленения. С этой точки зрения большой потенциал имеют гидрированные хинолины.

Соединения на основе хинолина представляют собой важный класс гетероциклических соединений, они присутствуют во многих натуральных и синтетических продуктах. Фармакологические исследования показывают, что хинолиновая кольцевая система имеет широкий диапазон биологической активности, в том числе противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную, противогрибковую, противовоспалительную и антитромбоцитарную [315].

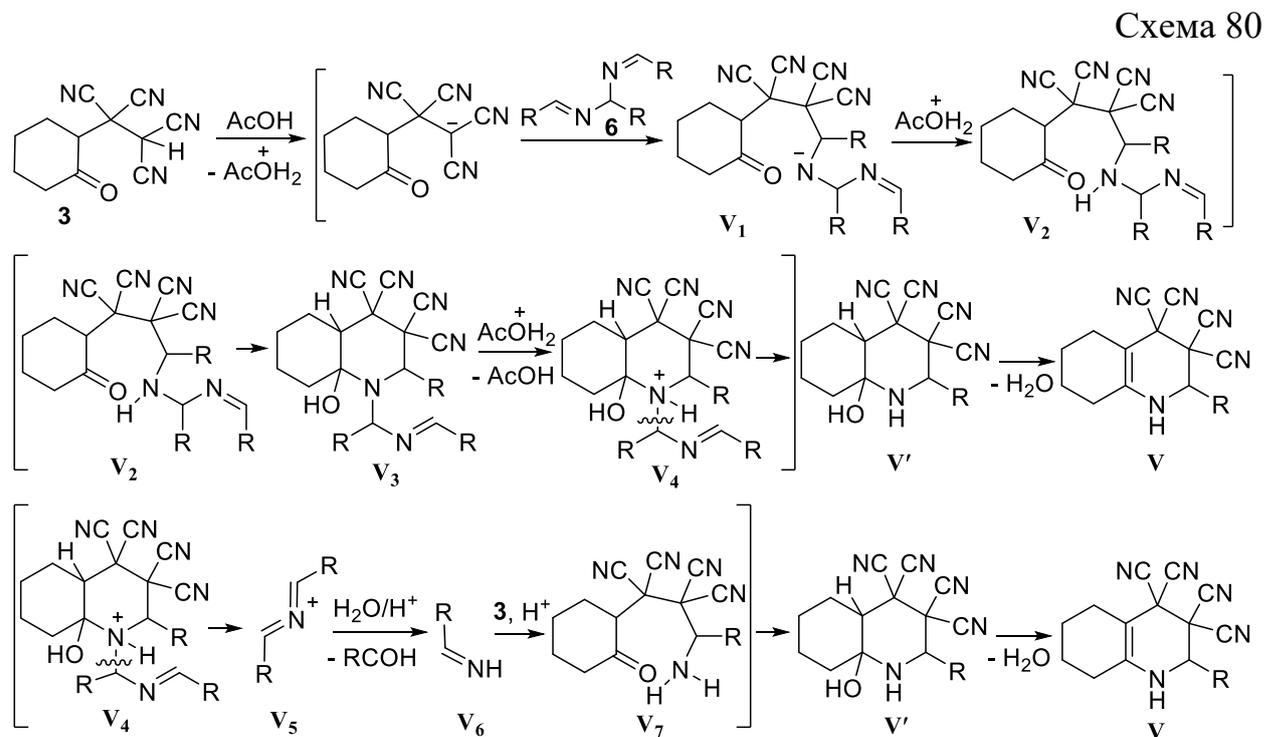
Для получения соединений данного класса была использована реакция 1,3,5-замещенных 2,4-дизаапентадиенов-1,4 (**6**) с 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрилом **3** (схема 79). При кратковременном перемешивании реагентов в ледяной уксусной кислоте получены соответствующие 2-замещенные 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы (**Va-д**) (52-71%) [6].

Схема 79



Механизм реакции детально не изучался. Возможный путь образования хинолинов (**Va-д**) включает группу промежуточных соединений (**V<sub>1,7</sub>**), в том числе спирты **V'**, которые были выделены ранее. По-видимому, на первой стадии 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил **3** как СН-кислота отдает протон, и образующийся карбанион по механизму нуклеофильного присоединения реагирует с СН=N звеном диазапентадиенов с образованием полупродуктов **V<sub>1,2</sub>**. На следующей стадии интермедиат **V<sub>2</sub>** по механизму внутримолекулярного нуклеофильного присоединения циклизуется (**V<sub>3</sub>**) с последующим протонированием атома азота (**V<sub>4</sub>**), элиминированием N-(1-R-метилден)-1-R-метанимина (**V<sub>5</sub>**) и образованием 2-замещенного 8α-гидрокси-2-метилоктагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрила (**V'**). Продуктами последующей дегидратации являются хинолины **V**.

За счет выделяющейся воды происходит гидролиз  $V_5$  и образование имина  $V_6$ , который аналогично первой стадии присоединяется к 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрилу  $3$ , циклизуется в  $V'$  и дегидратируется до 1,2,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов  $V$  (схема 80).



Соединения  $V$  представляют собой кристаллические вещества белого цвета (табл. 22), строение доказано данными ИК-, ЯМР- $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ - и масс-спектров (табл. 23), а также РСА (рис. 35).

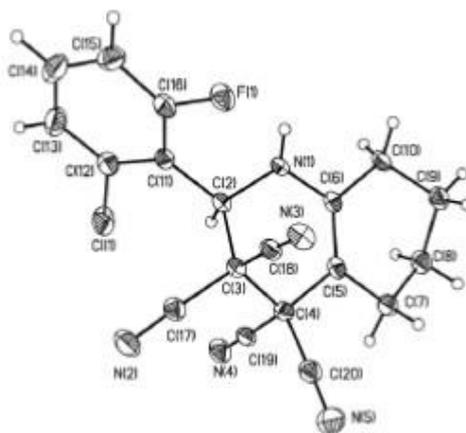


Рисунок 35. Молекулярная структура 2-(2-хлор-6-фторфенил)-1,2,5,6,7,8-гексагидрохиолин-3,3,4,4-тетракарбонитрила ( $V_g$ , CCDC 1506765)

Таблица 22. Выходы и температуры плавления соединений V



Соединение	R	Выход, %	Тпл, °С	Брутто-формула
Va	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	53	124–126	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub>
Vб	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-2	68	136–138	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> S
Vв	2-ОНС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	52	190–192	C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> O
Vг	2-F-6-ClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	66	150–152	C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> ClFN <sub>5</sub>
Vд	3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	71	174–176	C <sub>22</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>

Таблица 23. Спектральные характеристики соединений V

Шифр	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. J, Гц			
	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> , м	NH, с	CH, м	R
Va	2.29–2.25 (1H), 2.14–2.08 (1H), 1.79–1.75 (1H), 1.31–1.26 (1H), 1.24–1.20 (1H), 1.19–1.13 (1H), 1.07–1.03 (1H), 0.95–0.90 (1H)	8.56	2.54–2.50	2.87–2.79 м. (1H, CH), 1.11–1.09 д. (6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , J = 9.92),
Vб	2.36–2.33 (1H), 2.28–2.24 (1H), 2.19–2.14 (1H), 2.05–1.97 (1H), 1.84–1.78 (1H), 1.52–1.47 (1H), 1.44–1.37 (1H), 1.15–1.04 (1H)	8.71	2.56–2.50	7.97–7.96 д. (1H, CH, J = 4.20), 7.81–7.79 д. (1H, CH, J = 5.02), 7.41–7.39 т. (1H, CH, J = 5.02)
Vв	2.34–2.26 (1H), 2.10–2.02 (1H), 1.94–1.87 (1H), 1.84–1.76 (2H), 1.72–1.64 (1H), 1.54–1.43 (1H), 1.40–1.33 (1H)	8.52	3.04–3.00 д.д. (J = 12.09, 3.97)	9.20 с. (1H, OH), 7.25–7.21 т. (1H, CH, J = 8.11), 7.06–7.04 д. (1H, CH, J = 6.97), 6.85–6.82 т. (1H, CH, J = 6.98), 6.77–6.75 д. (1H, CH, J = 8.10)
Vг	2.46–2.40 (2H) 2.06–2.04 (1H), 1.88–1.84 (1H).03–1.97 (1H), 1.72–1.66 (2H), 1.46–1.40 (1H)	8.64	2.54–2.50	7.73–7.69 м. (1H, CH), 7.59–7.49 м. (2H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> )
Vд	2.36–2.32 (1H), 2.27–2.23 (1H), 2.19–2.13 (1H), 2.05–1.97 (1H), 1.91–1.83 (1H), 1.76–1.69 (1H), 1.65–1.59 (1H), 1.56–1.47 (1H)	8.40	3.55–3.50	6.74 с. (2H, (CH) <sub>2</sub> ), 3.78 с. (6H, (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.69 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )
Шифр	Масс-спектр, [M] <sup>+</sup>	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д.	
Va	279	3399, 2246, 1659	145.8, 123.2, 116.5, 111.3, 56.2, 28.3, 26.4, 26.0, 22.3, 21.0, 20.1, 18.6, 18.5	
Vб	319	3345, 2247, 1658	184.7, 154.0, 138.7, 129.1, 128.9, 127.8, 127.3, 114.2, 45.0, 40.1, 39.9, 39.7, 39.5, 39.3, 39.1, 24.6, 22.3	
Vв	329	3324, 2252, 1658	152.1, 142.9, 127.6, 127.1, 126.8, 123.4, 118.4, 116.2, 112.3, 45.2,	

V <sub>Г</sub>	366	3389, 2246, 1657	162.3, 142.1, 134.5, 128.6, 126.0, 124.8, 118.2, 116.5, 114.1, 111.3, 41.2, 32.6, 28.3, 21.5, 20.1
V <sub>Д</sub>	403	3301, 2251, 1664	174.0, 161.0, 153.0, 152.9, 144.1, 115.4, 113.4, 111.7, 108.5, 105.9, 104.5, 82.0, 80.7, 60.5, 60.0, 56.1, 55.9, 46.0, 40.9, 29.3, 29.0, 24.9

В ИК-спектрах присутствует полоса поглощения несопряженных карбонитрильных групп при 2252–2246 см<sup>-1</sup> и NH при 3399–3301 см<sup>-1</sup>, кратной связи при 1664–1657. В ЯМР-<sup>1</sup>H-спектрах сигнал протона СН-группы регистрируется в области 3.55–2.50 м.д., NH-группы 8.71–8.40 м.д., протонов СН<sub>2</sub> при 2.46–0.90 м.д., ароматических колец при 7.97–6.74 м.д. В ЯМР-<sup>13</sup>C-спектрах сигналы цианогрупп регистрируются в области 118.4–112.3 м.д.

Проведенные исследования показали, что хинолины V представляют интерес для разработки препаратов анальгетического действия, так как испытанное в тесте «горячая пластинка» соединение увеличивает латентный период оборонительного рефлекса животных (табл. 24).

Таблица 24. Анальгетическая активность соединений V

Соединение	Доза, мг/кг, внутрибрюшинно	Время оборонительного рефлекса	
		через 1 ч	через 2 ч
Контроль, 2%-я крахмальная слизь		14.0 ± 0.2	10.8 ± 1.6
Метамизол натрия	93 (ЕД <sub>50</sub> )	16.0 ± 1.0	16.3 ± 3.0
Диклофенак	50	-	30.8
Кеторолак	10	-	15.0
Кетопрофен	5	-	19.2
Морфин	5	-	29.1
V <sub>e</sub> (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	50	20.8 ± 1.3	20.6 ± 0.8

Противомикробная активность протестированных хинолинов составила 500–1000 мкг/мл (табл. 25).

Таблица 25. Противомикробная активность соединений V (1:1500)

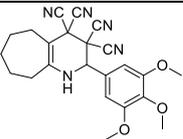
Шифр	МПК, мкг/мл	
	St. aureus 65338P ATCC	E.coli 25922 ATCC
Диоксидин	62	62
Хлоргексидин	125	125
Амоксиклав	0.5	4–9
Цефтриаксон	4.6	-
Амикацин	-	2.8
V <sub>Д</sub>	1000	1000
V <sub>е</sub> (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	1000	1000
V <sub>ж</sub> (R = 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	1000	500

Антипролиферативная активность полученных 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов изучена в серии независимых опытов по программе One-Dose Screen в Национальном институте онкологии (США) и на базе НОЦ фармацевтики при Казанском (Приволжском) федеральном университете (табл. 26, 27) [58, 375].

Таблица 26. Результаты исследования антипролиферативной активности соединений V в концентрации  $10^{-5}$  моль/л (по программе One-Dose Screen)

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	6.9 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
Va	9.0 ± 1.1	14.0 ± 3.0	8.2 ± 3.7	7.2 ± 3.6	11.1 ± 2.2	6.2 ± 2.9	9.3 ± 2.3	-	25.4 ± 5.4
Vб	50.6 ± 9.6	13.1 ± 2.2	19.9 ± 11.6	-	8.2 ± 3.6	10.9 ± 2.1	20.2 ± 6.2	-	17.3 ± 6.6
Vг	62.4 ± 9.6	22.9 ± 13.0	28.7 ± 12.0	19.8 ± 13.6	39.5 ± 9.5	17.5 ± 6.4	11.2 ± 5.1	-	45.4 ± 18.8
Ve	74.8 ± 14.8	13.7 ± 2.0	32.2 ± 9.4	17.2 ± 3.5	10.4 ± 3.8	13.7 ± 8.6	22.5 ± 5.9	-	35.6 ± 9.8

Таблица 27. Концентрации полумаксимального ингибирования роста клеток  $IC_{50}$  соединений V, мкМ

Шифр	Клеточные линии									
	MCF-7	HSF	M-14	PC-3	NCI-H322M	SNB-19	A-498	HCT-116	MDA-MB 231	OVCAR-4
Доксорубин	0.13 ± 0.05	0.8 ± 0.01	0.14 ± 0.09	0.1 ± 0.06	0.15 ± 0.07	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.00	0.08 ± 0.03	0.2 ± 0.10	0.15 ± 0.07
Vг	58.0 ± 11.0	93.0 ± 1.3	44.0 ± 1.9	44.0 ± 3.5	98.0 ± 1.0	77.0 ± 3.8	82.0 ± 2.3	45.0 ± 0.9	55.0 ± 7.3	79.0 ± 0.6
Ve	24.0 ± 14.0	24.0 ± 4.0	14.0 ± 3.0	27.0 ± 4.0	69.0 ± 4.0	70.0 ± 13.0	-	47.0 ± 16.0	-	29.0 ± 6.0
	31.0 ± 1.0	48.0 ± 11.0	39.0 ± 4.0	50.0 ± 3.0	70.0 ± 3.0	184.0 ± 36.0	-	26.0 ± 8.0	-	55.0 ± 17.0

При анализе полученных данных антипролиферативной активности установлено влияние заместителей на интенсивность цитостатического действия.

Ядро хинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрила является специфическим фармакофорным центром антипролиферативного действия в отношении клеточных линий лейкоза (**Vг**, **Ve**, **XVж**). В отношении остальных клеток для проявления активности необходимо присутствие арильного заместителя в положении 2 (**Vг**, **Ve**). При этом, внутримолекулярная циклизация с образованием системы 2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ена (**XVз**) приводит к падению активности. Количество цианогрупп, по-видимому, не оказывает существенного действия (**XVж**).

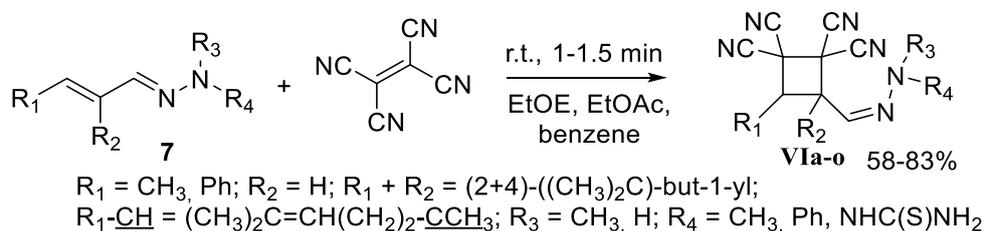
#### 4.6 Синтез и активность циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов и 3,6-дизамещенных циклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилов

В продолжение изучения биологической активности циклоалканкарбонитрилов перед нами стояла задача получения соединений, содержащих карбонитрилзамещенные четырех- и шестичленные циклы – циклобутан- и циклогексентетракарбонитрилы.

Циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы образуются в реакциях 2+2 циклоприсоединения ТЦЭ с непредельными соединениями.

При изучении реакции ТЦЭ с гидразонами  $\alpha,\beta$ -непредельных альдегидов **7** (кротоновый, коричный, цитраль, миртеналь, схема 81) вместо ожидаемых продуктов [4+2] циклоприсоединения (аддуктов ДА) – циклогексенкарбонитрилов были получены 1,2-дизамещенные циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (**VIa-o**) (58-83%) [2].

Схема 81



Для установления причин нетипичного протекания реакции и ее схемы механизма было проведено разделение реакционной смеси N,N-диметилгидразона коричневого альдегида и ТЦЭ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием (подвижная фаза – ацетонитрил марки «для хроматографии»). При анализе хроматограммы установлено, что в смеси помимо исходных гидразона, ТЦЭ,  $\pi$ -комплекса ТЦЭ с ароматическим кольцом и продукта [2+2] циклоприсоединения присутствует в незначительных количествах соединение, которое предположительно является промежуточным продуктом – интермедиатом (ИМ), зафиксированное приблизительно на 5-й минуте от момента ввода пробы (рис. 36).

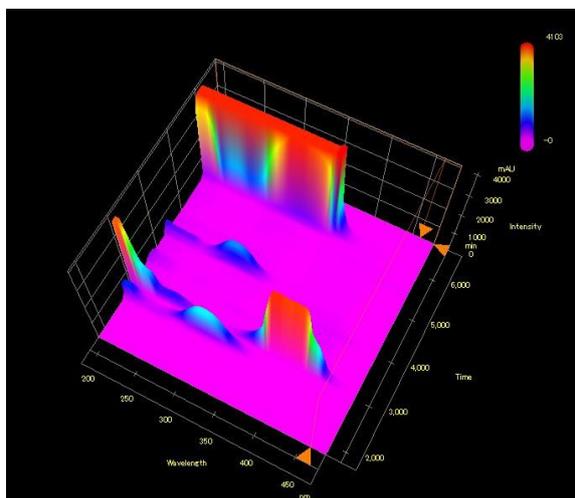
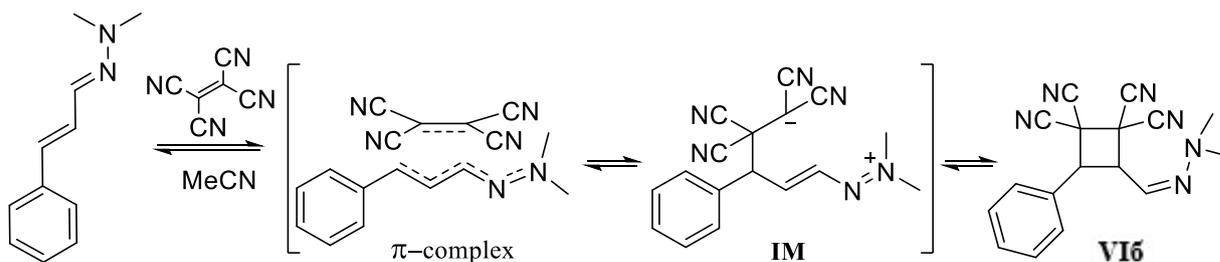


Рисунок 36. Трехмерная модель хроматографирования с наложением УФ-спектра

Для соотнесения времени удерживания и УФ-спектров были проведено хроматографирование исходных соединений и продукта по отдельности. При растворении соответствующего циклобутана в ацетонитриле наблюдалось интенсивное окрашивание раствора, а при пропускании через колонку – присутствие всех участников реакции в том же стехиометрическом соотношении, как и в реакционной смеси. Это позволило предположить, что в растворе существует равновесие между продуктом реакции, интермедиатом и исходными соединениями, а также о некотором протекании ретро-реакции с раскрытием цикла (схема 82).



При анализе УФ-спектров установлено, что гидразон, ТЦЭ,  $\pi$ -комплекс и интермедиат имеют интенсивное поглощение. Максимумы поглощения регистрируются в области 285-397 нм (рис. 37), в том числе при 285 нм (VI<sub>1</sub>), 297 нм (ТЦЭ), 327 нм (гидразон), 394 нм ( $\pi$ -комплекс).

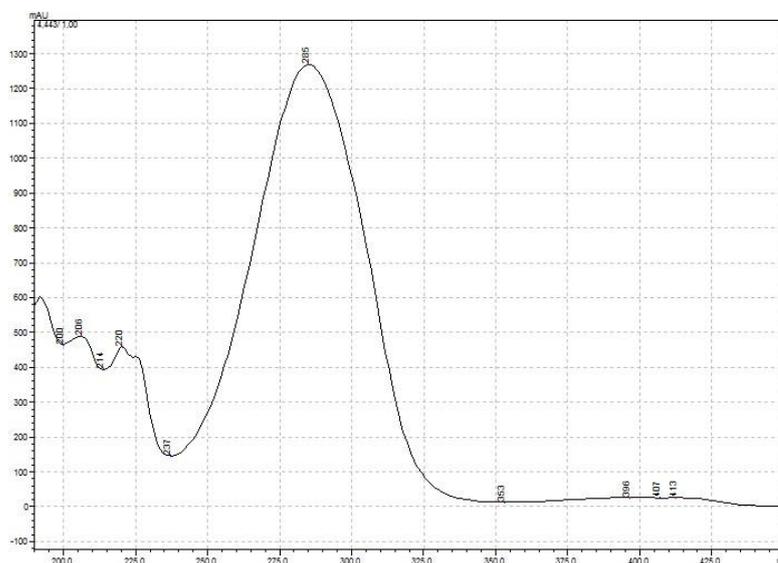


Рисунок 37. УФ-спектр поглощения интермедиата IM

Для проверки гипотезы о цвиттер-ионном механизме была проведена серия опытов по получению модельного продукта VI<sub>6</sub> в различных растворителях (табл. 28). Для каждого растворителя было проведено три эксперимента. Контроль хода реакции осуществляли визуально по переходу окраски. При смешении реагентов вначале образуется интенсивное синее окрашивание, соответствующее  $\pi$ -комплексу, далее окраска меняется на темно-зеленую, обусловленную образованием промежуточного соединения, и затем раствор одноmomentно становится слабоокрашенным вследствие образования продукта, имеющего слабое поглощение, что согласуется с данными спектрофотометрии.

Таблица 28. Данные опытов по исследованию скорости реакции ТЦЭ с N,N-диметилгидразоном коричневого альдегида

Растворитель	Относительная диэлектрическая проницаемость растворителя	Среднее время реакции, с	Стандартное отклонение времени реакции, с
Диоксан	2,2	27,7	1,5
ЧХУ	2,2	22,7	1,2
Бензол	2,3	51,3	1,5
Диэтиловый эфир	4,3	40,8	1,6
Хлороформ	4,7	2,7	0,3
Этилацетат	6,1	< 0,1	< 0,1
Ацетон	20,7	2,0	0,1
Ацетонитрил	38,0	0,9	0,1

Как видно по полученным данным, скорость реакции в полярных растворителях существенно выше, что может служить подтверждением ионного механизма реакции.

Для изучения возможных причин нетипичного протекания реакции были проведены квантовые расчеты энергий всех возможных переходных состояний. Для теоретического изучения были смоделированы реакции N,N-диметил- и N,N-дифенилгидразона коричневого альдегида с ТЦЭ в среде неполярного растворителя – бензола. Были проанализированы как *цис*- так и *транс*- конформации изучаемых гидразонов (рис. 38) [319].

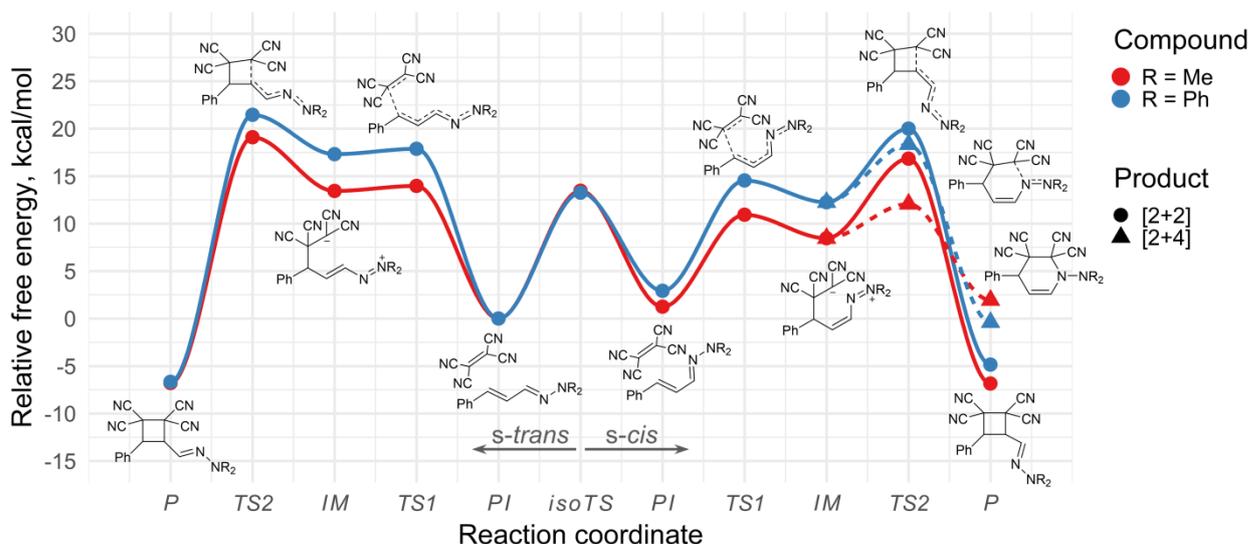


Рисунок 38. Относительные свободные энергии по путям реакций ТЦЭ с N,N-диметил- (красный) или N,N-дифенил- (синий) гидразонами; рассчитанные значения показаны в виде круглых и треугольных точек и соединены линиями

Расчеты показали, что цвиттер-ионный промежуточный **IM** достаточно стабилен, чтобы предотвратить образование связи C–N синхронно с первой, но недостаточно, чтобы быть единственным продуктом реакции. Продукт циклоприсоединения [2+2], содержащий две новые связи C–C, оказывается более стабильным, чем продукт [4+2] циклизации с вновь образованными связями C–C и C– (рис. 38), и последний имеет практически ту же энергию, что и исходный  $\pi$ -комплекс, поэтому разрыв связи C–N, приводящий к переходу в промежуточное соединение, возможен.

Таким образом, согласно расчетам, P-[4+2] - это кинетический продукт, который сохраняется в равновесии с  $\pi$ -комплексом, в то время как P-[2+2] – термодинамический продукт, в котором реакция заканчивается в заданное время. N,N-диметилгидразон имеет более низкие энергетические барьеры активации, чем N,N-дифенил, что можно объяснить стерическими затруднениями фенильных групп.

Полученные соединения **VI** представляют собой кристаллические вещества белого цвета, соединения с остатком тиосемикарбазида – от светлокорицевого до бурого с зеленоватым оттенком, с относительно невысокими температурами плавления (табл. 29). Структуры установлены спектральными методами (рис. 39-58, табл. 30) и РСА (рис. 59-62).

При изучении свойств полученных соединений обнаружено, что некоторые производные N,N-диметилгидразона способны окисляться, в том числе кислородом воздуха, с образованием циклобут-3-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилов. Так, соединение **VIa** при хранении на воздухе в течение 2 ч приобретает розоватый оттенок и полностью осмоляется в течение 12-15 ч. Это подтверждается данными спектроскопии (спектр исходного **VIa** снять не удалось). Существование исходного циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила было доказано методом РСА. При анализе обнаружено более 8 типов упаковки в кристалле.

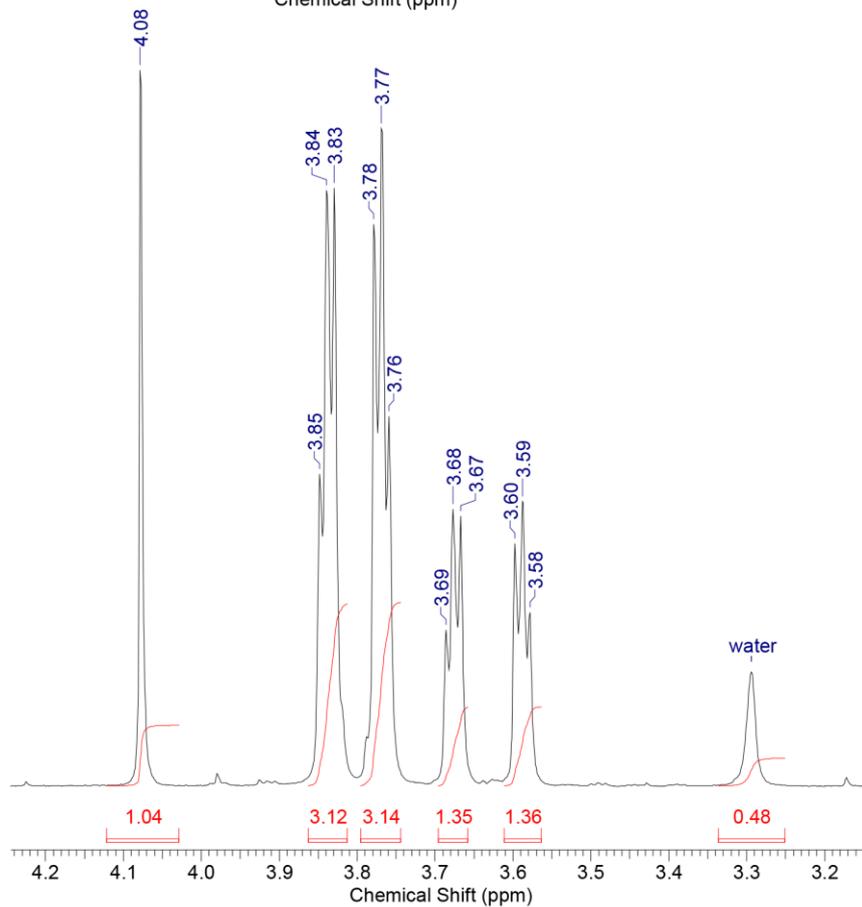
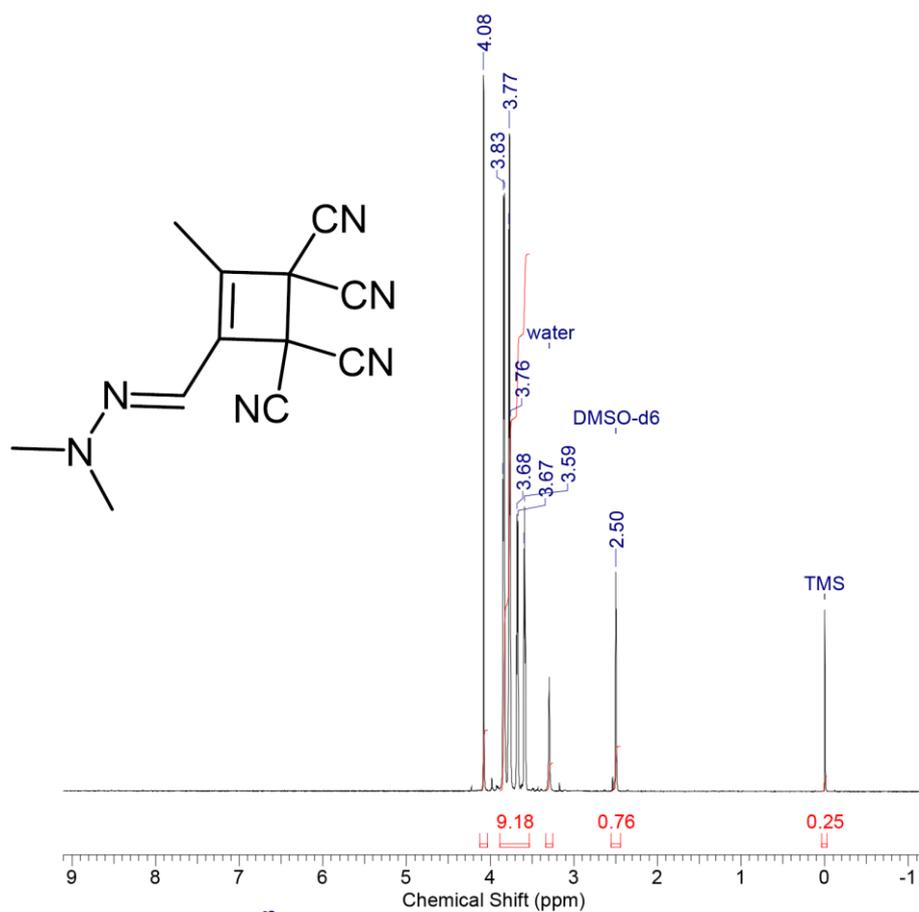


Рисунок 39. Спектр ЯМР- $^1\text{H}$  соединения VIa\*, снятый в DMSO- $d_6$

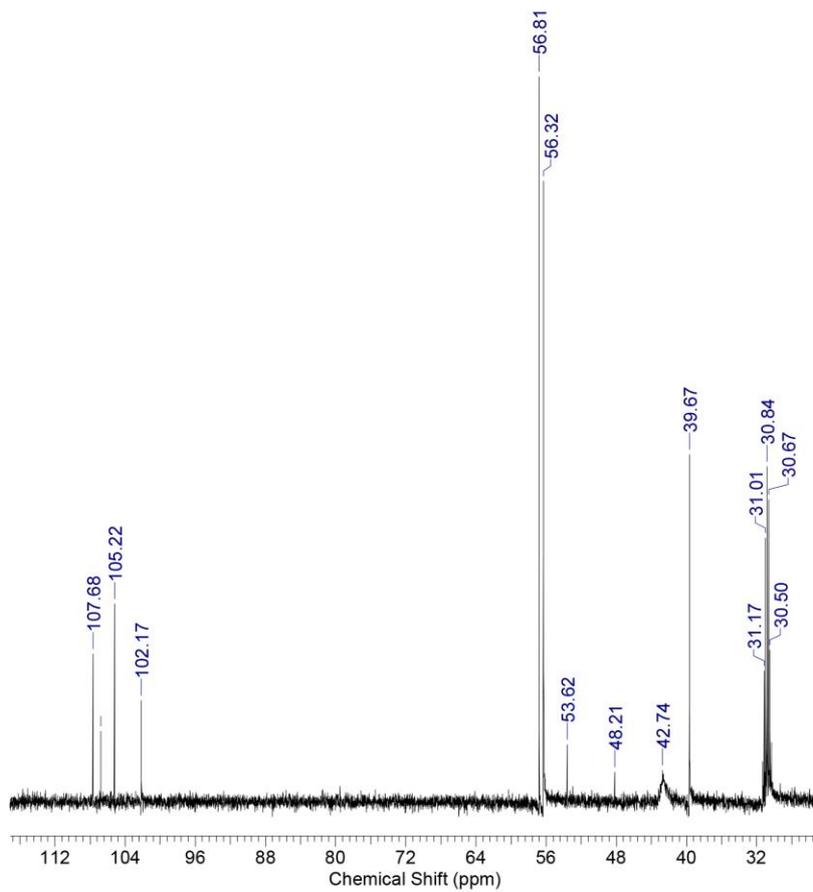
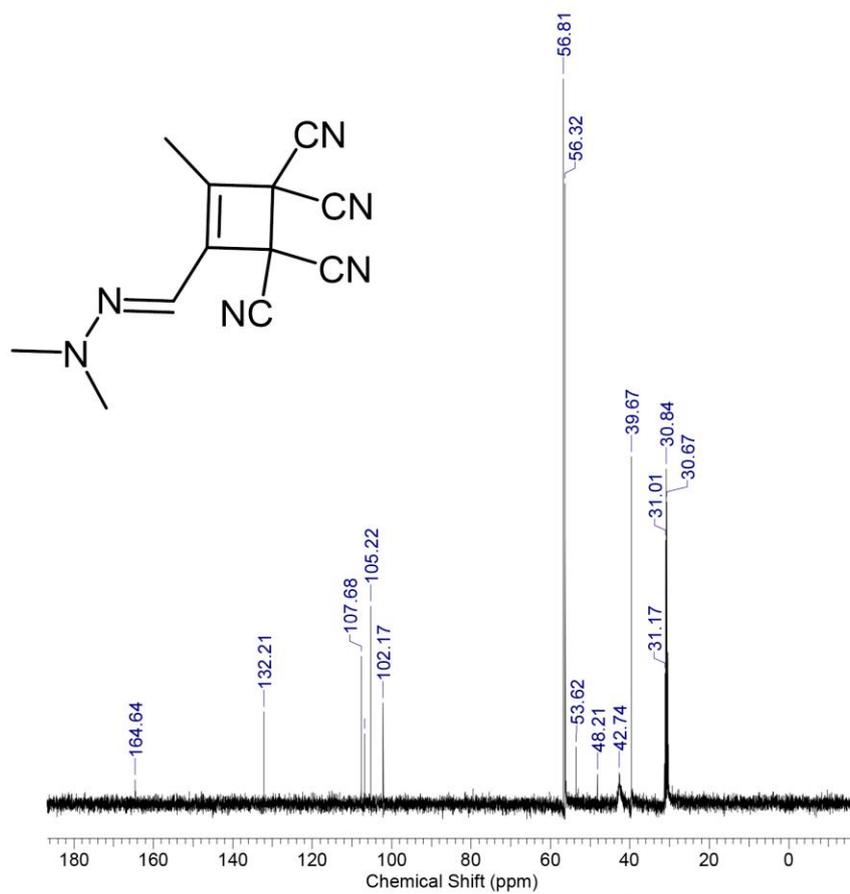


Рисунок 40. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения VIa\*, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

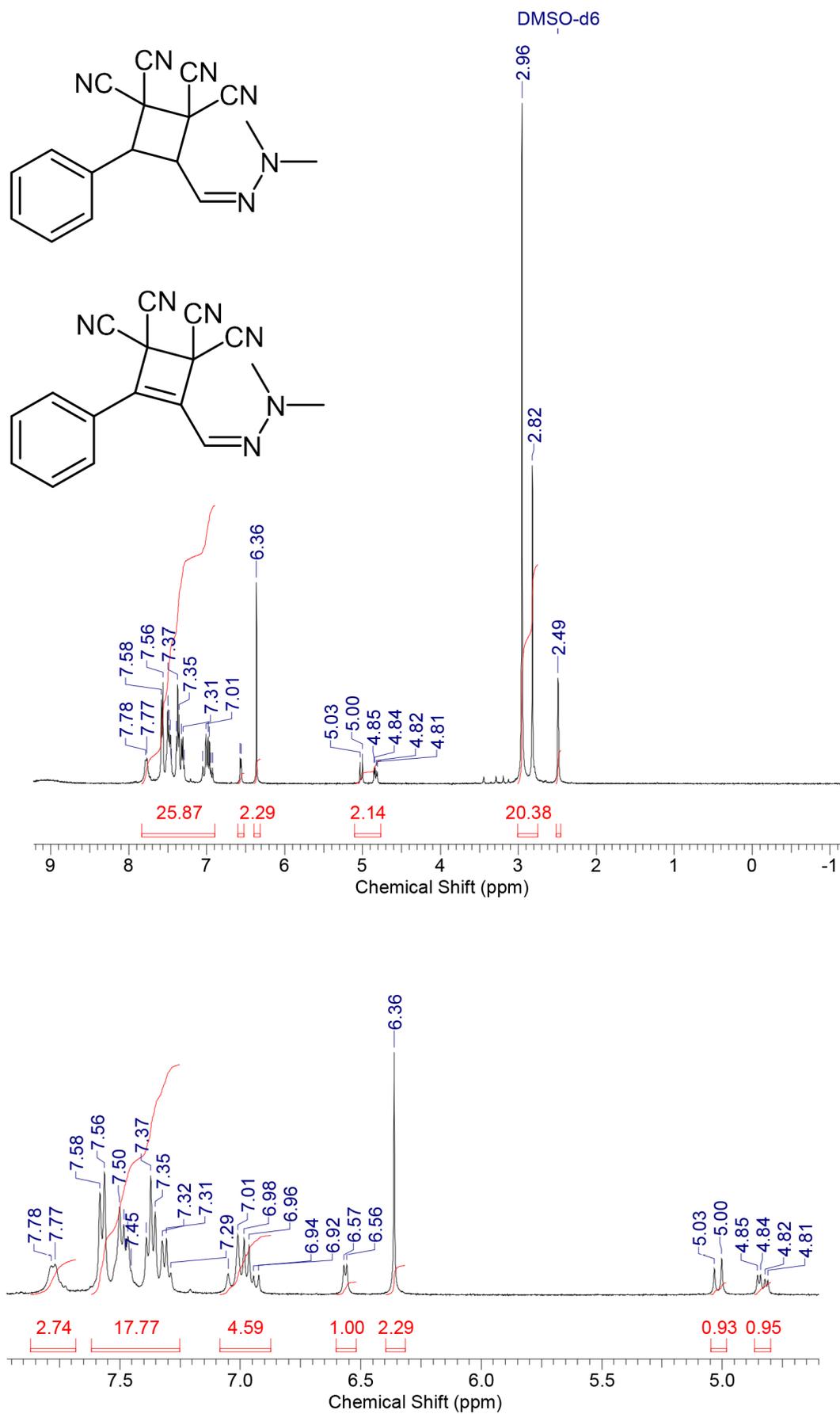


Рисунок 41. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединений VIб, VIб\*, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

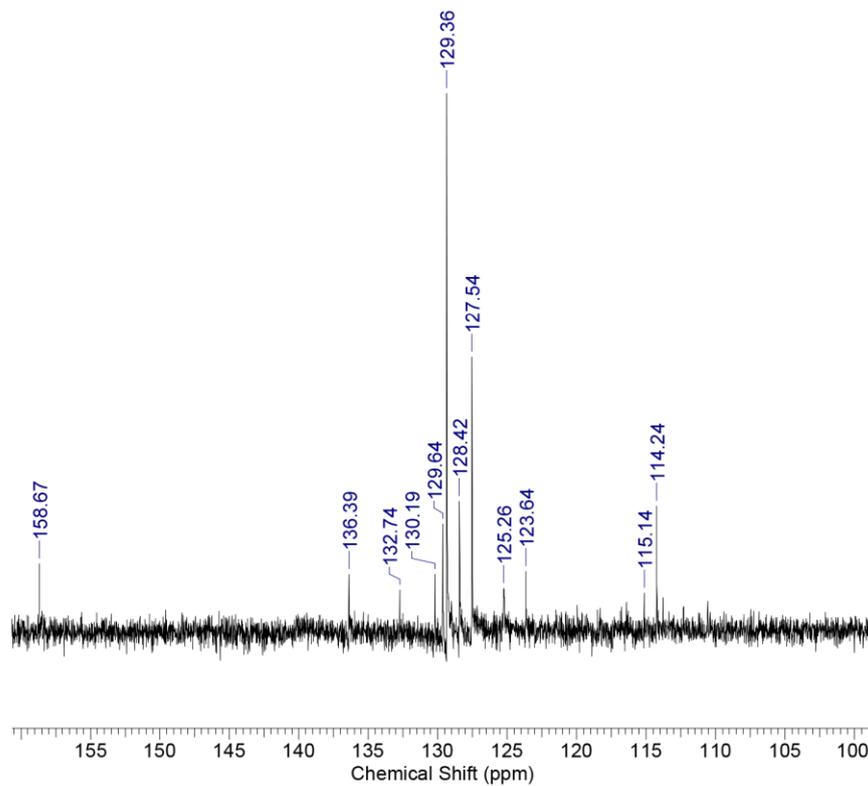
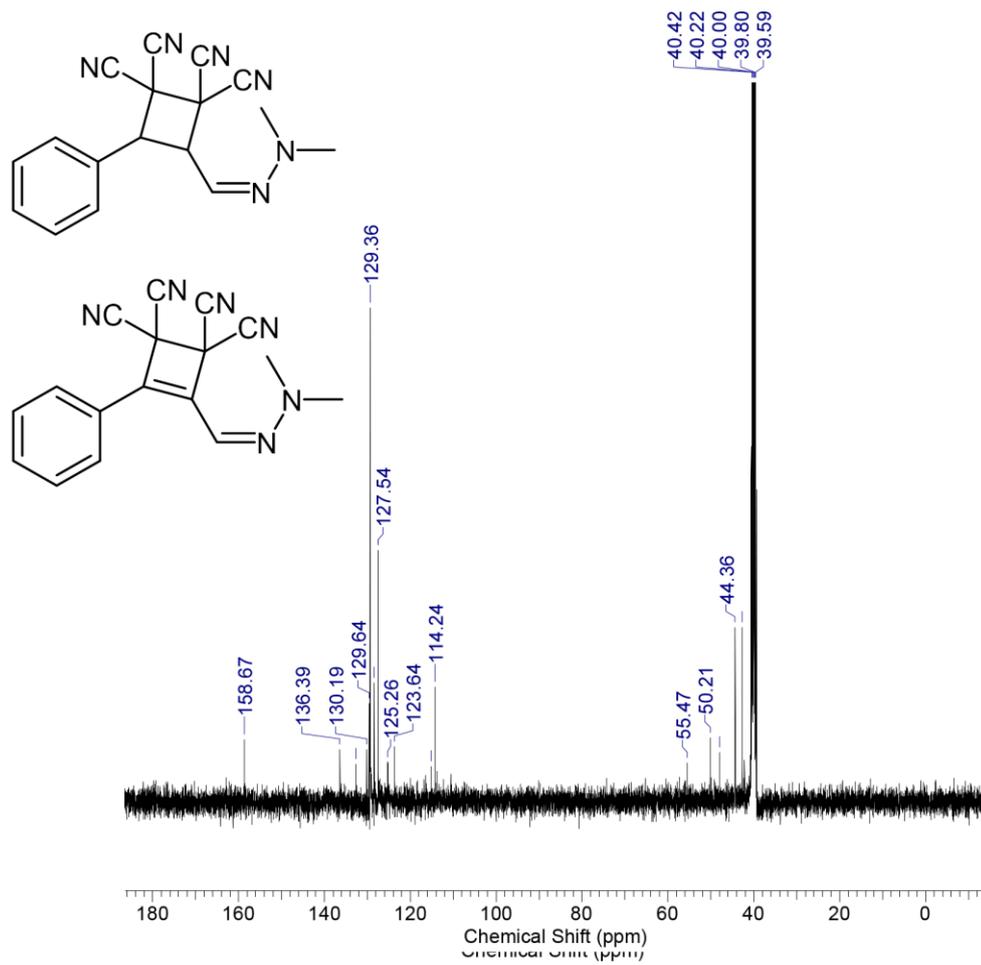


Рисунок 42. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>C соединений VIб, VIб\*, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

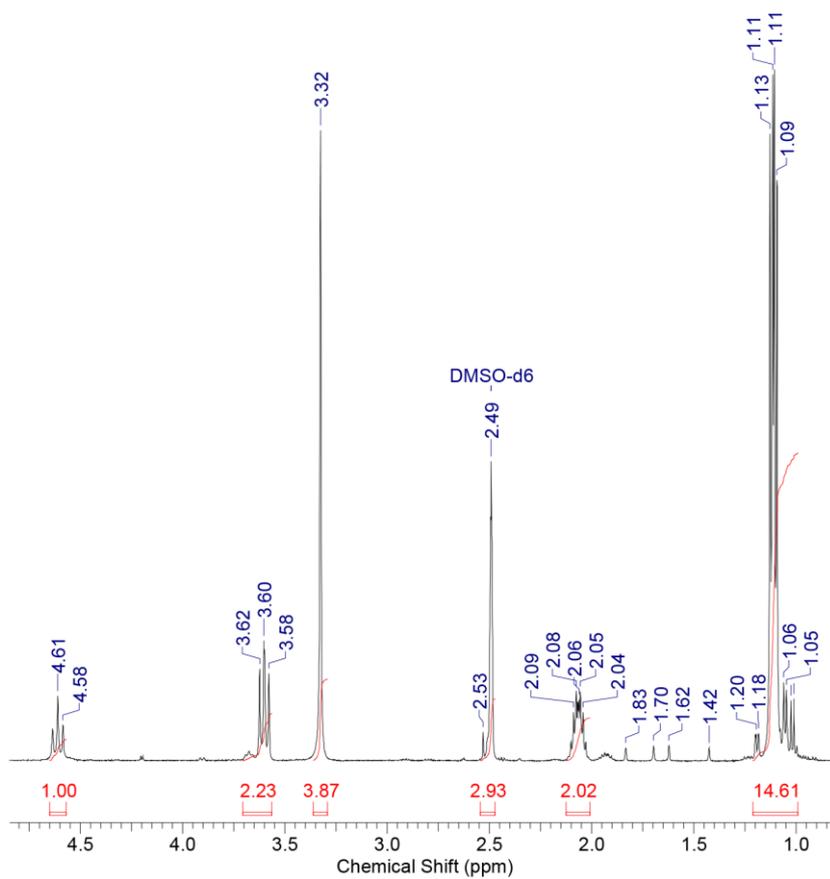
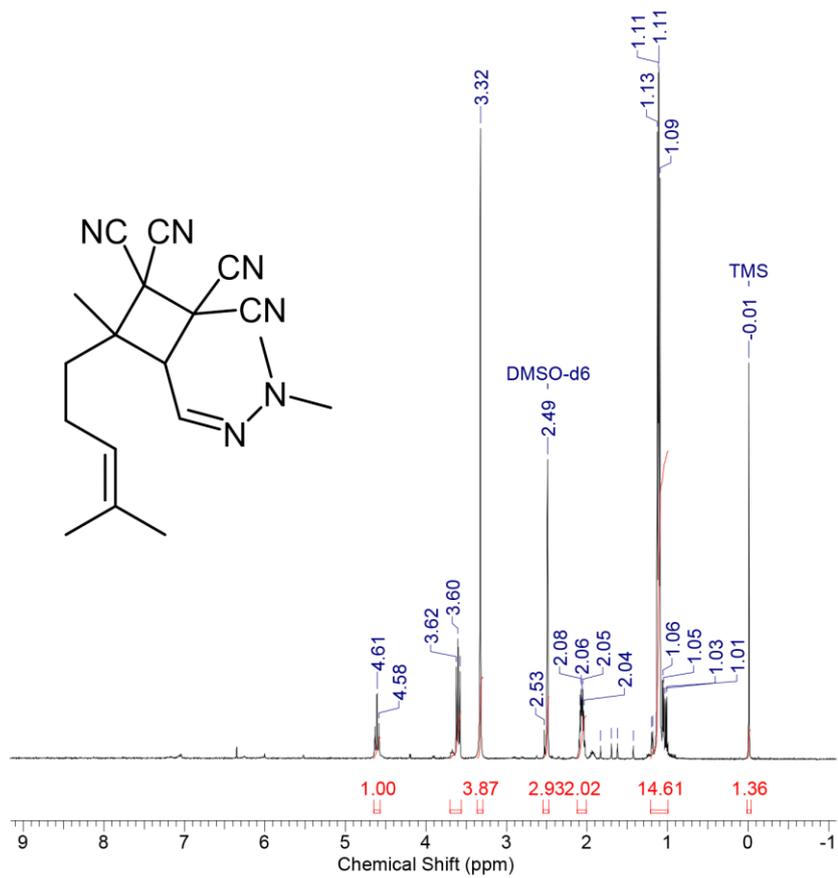


Рисунок 43. Спектр ЯМР- $^1\text{H}$  соединения VIb, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

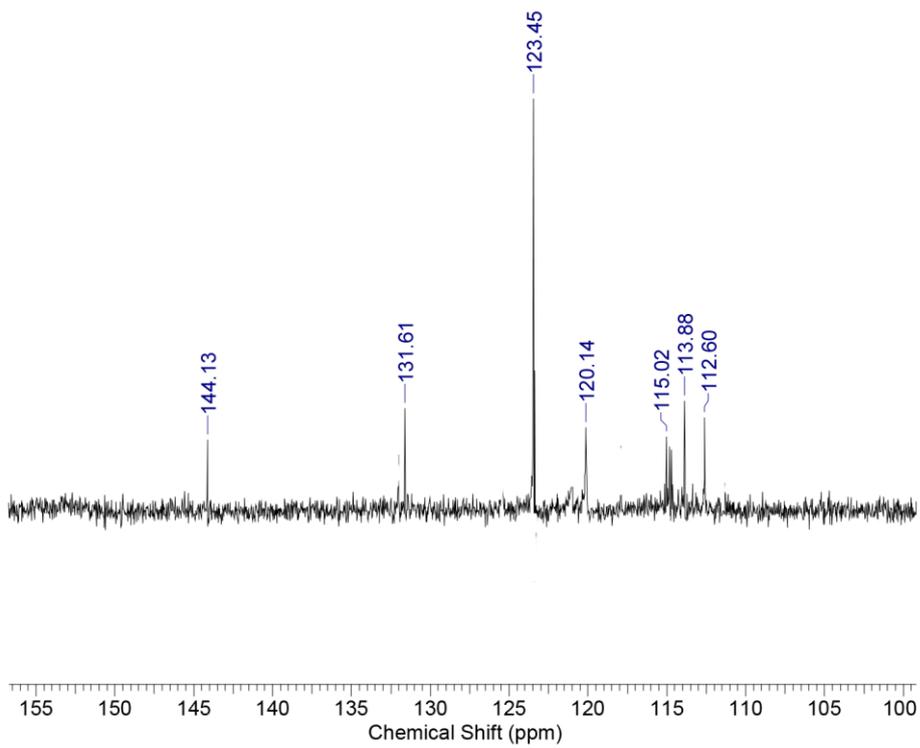
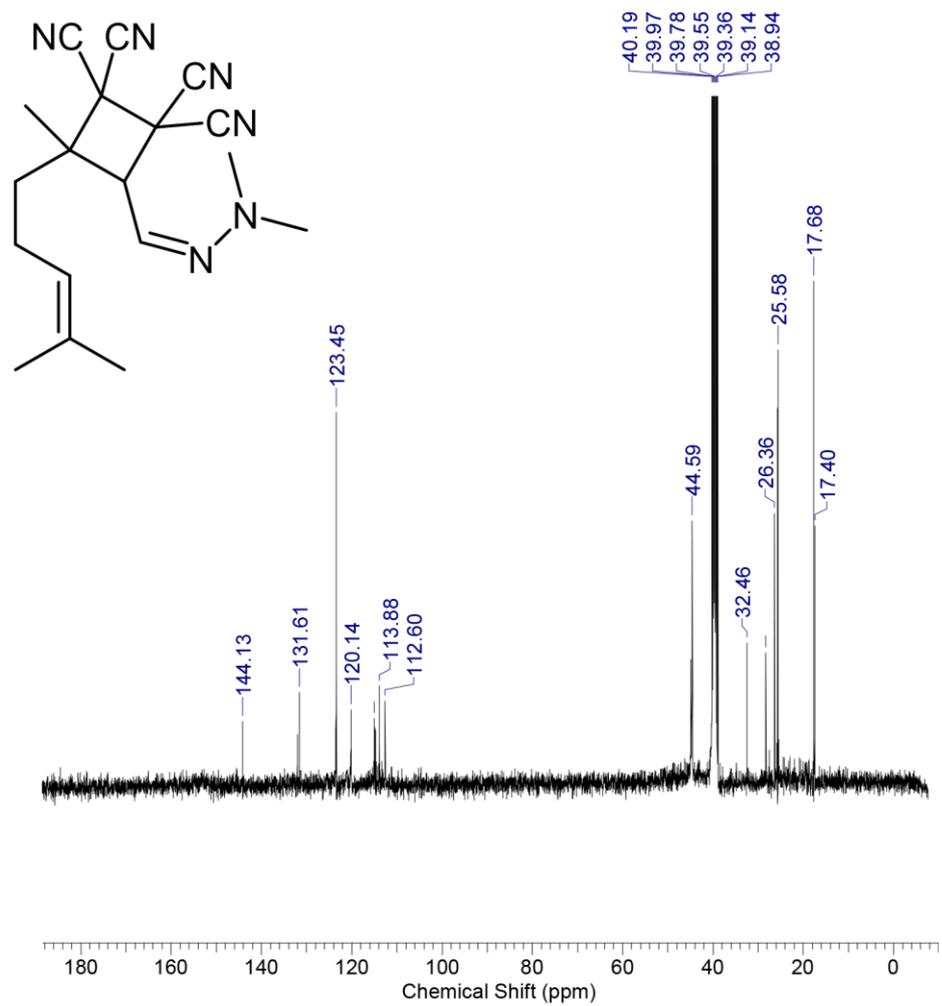


Рисунок 44. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>С соединения VIb, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

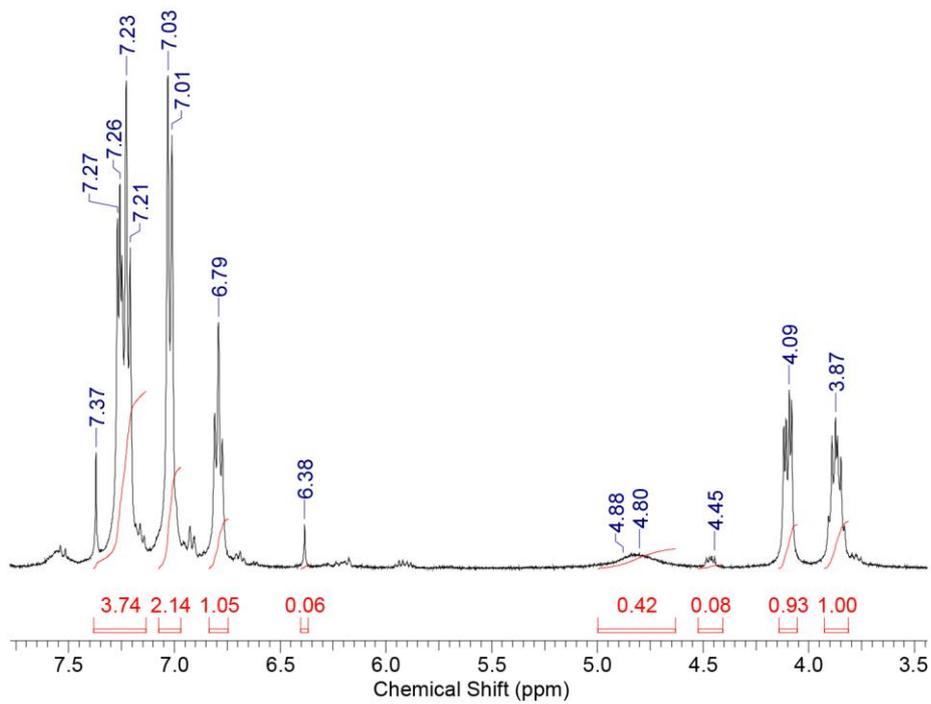
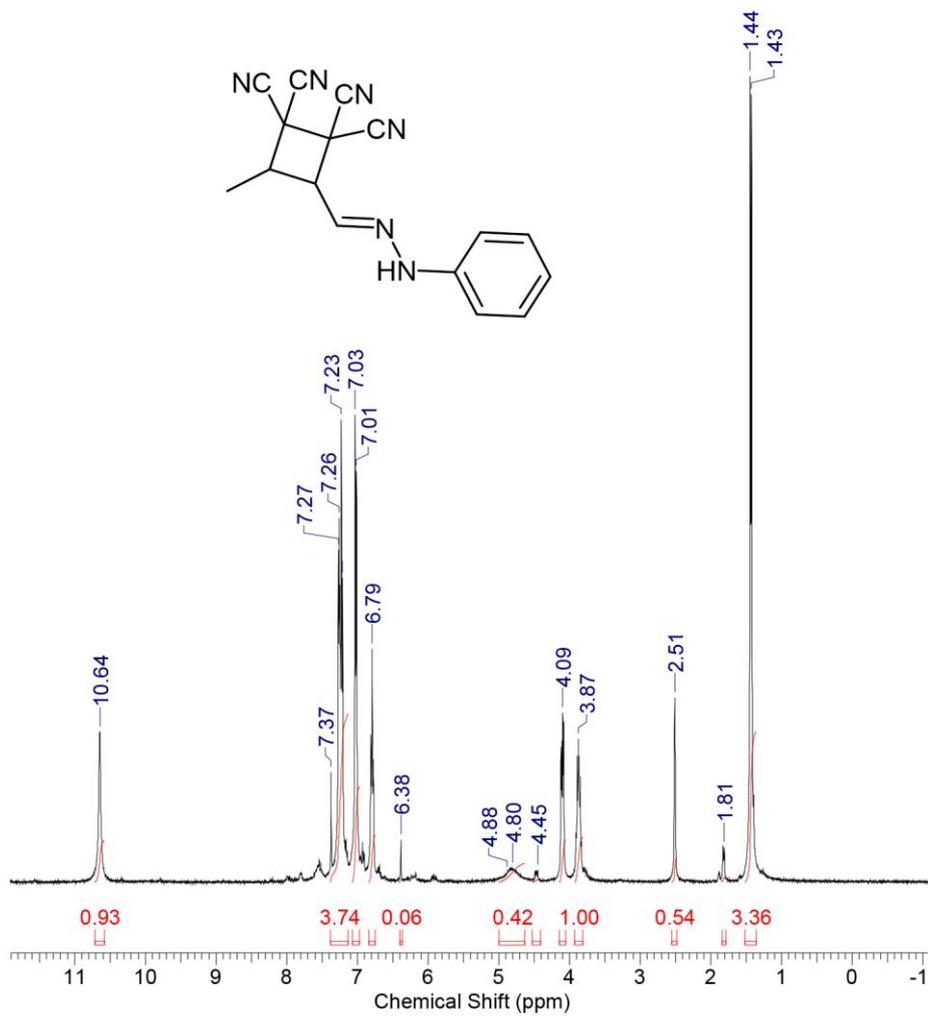


Рисунок 45. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения VI<sub>d</sub>, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

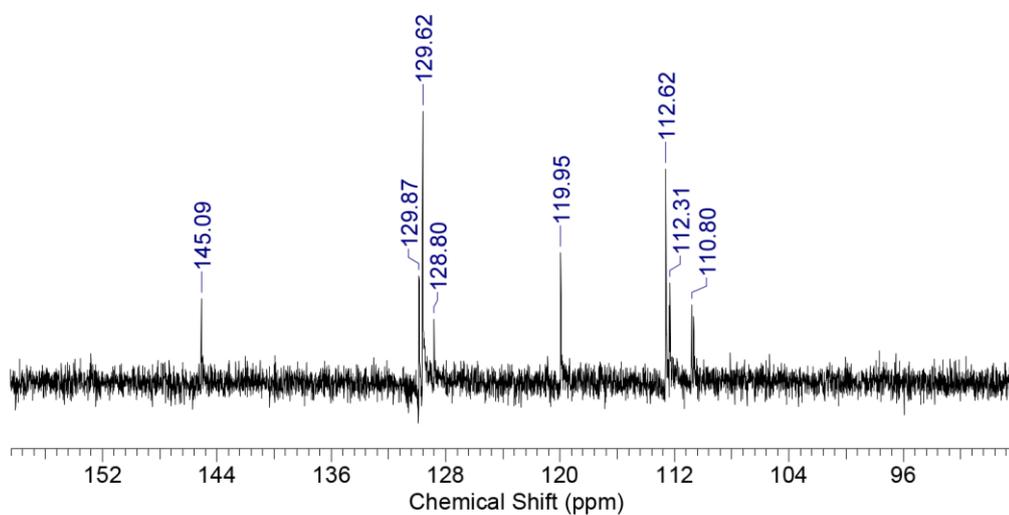
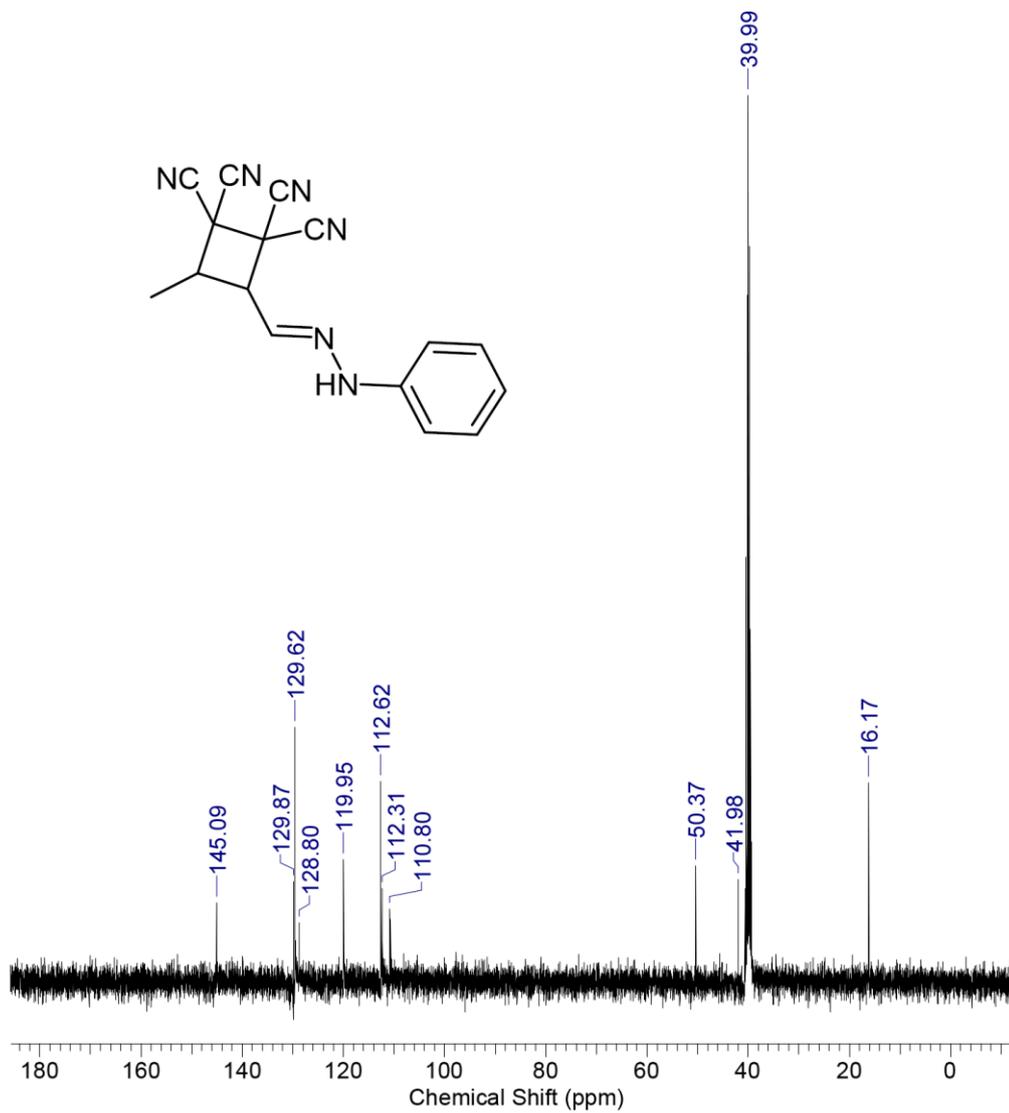


Рисунок 46. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения Vд, снятый в DMSO- $d_6$

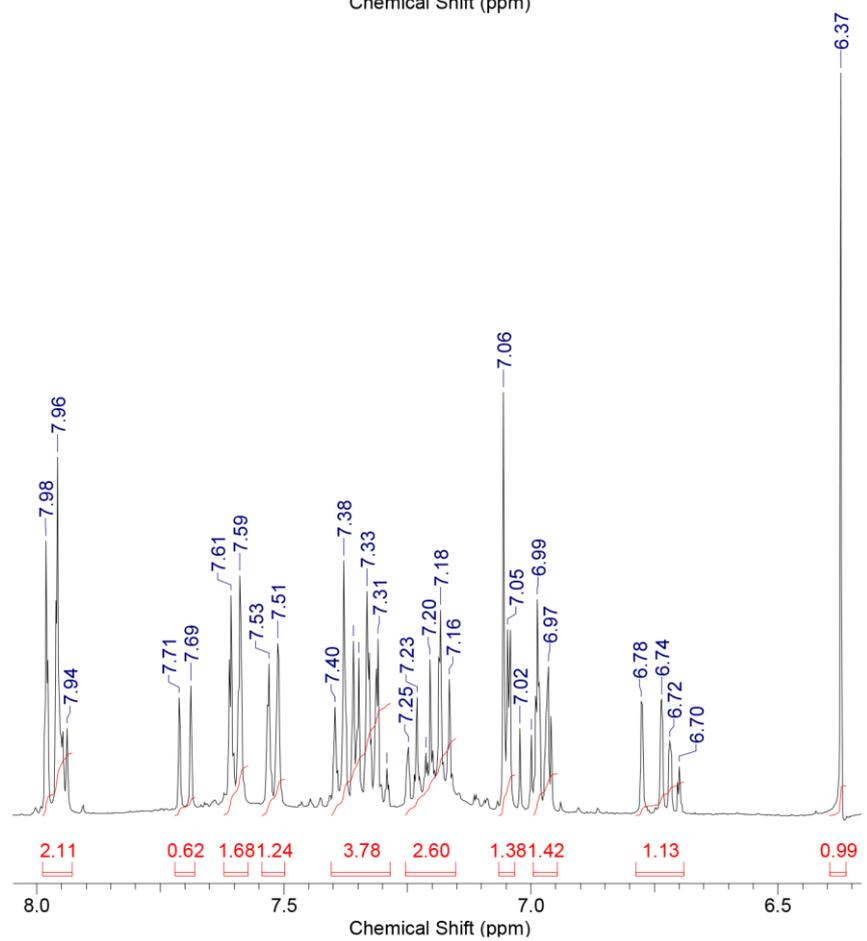
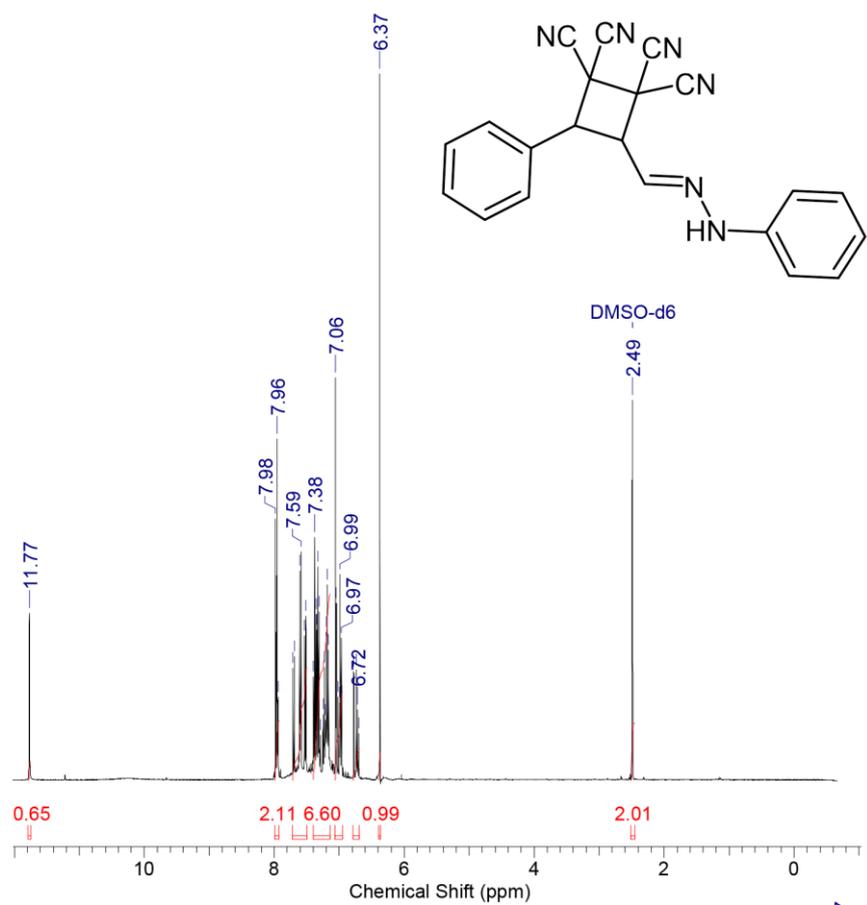


Рисунок 47. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения VIc, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

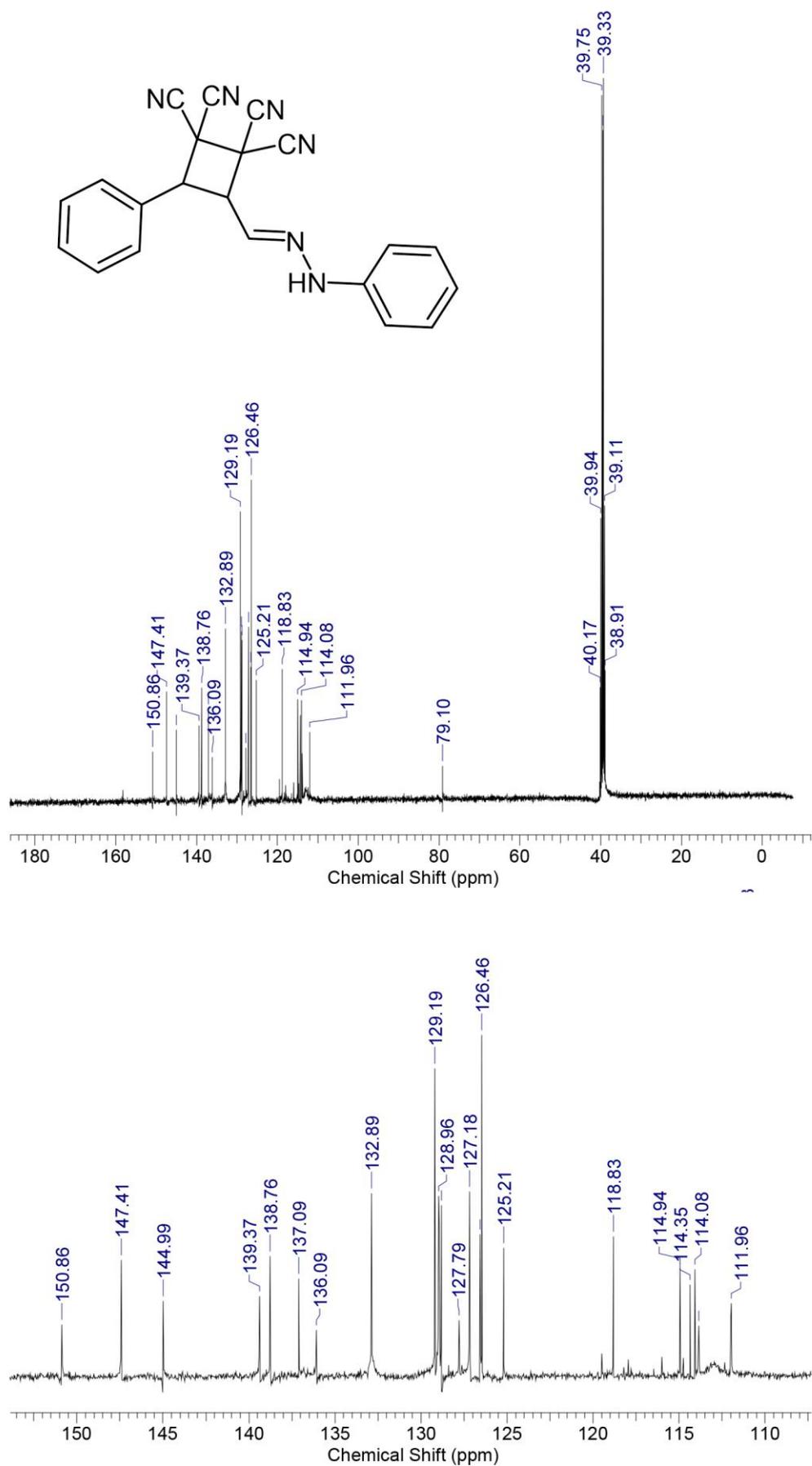


Рисунок 48. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>C соединения Ve, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

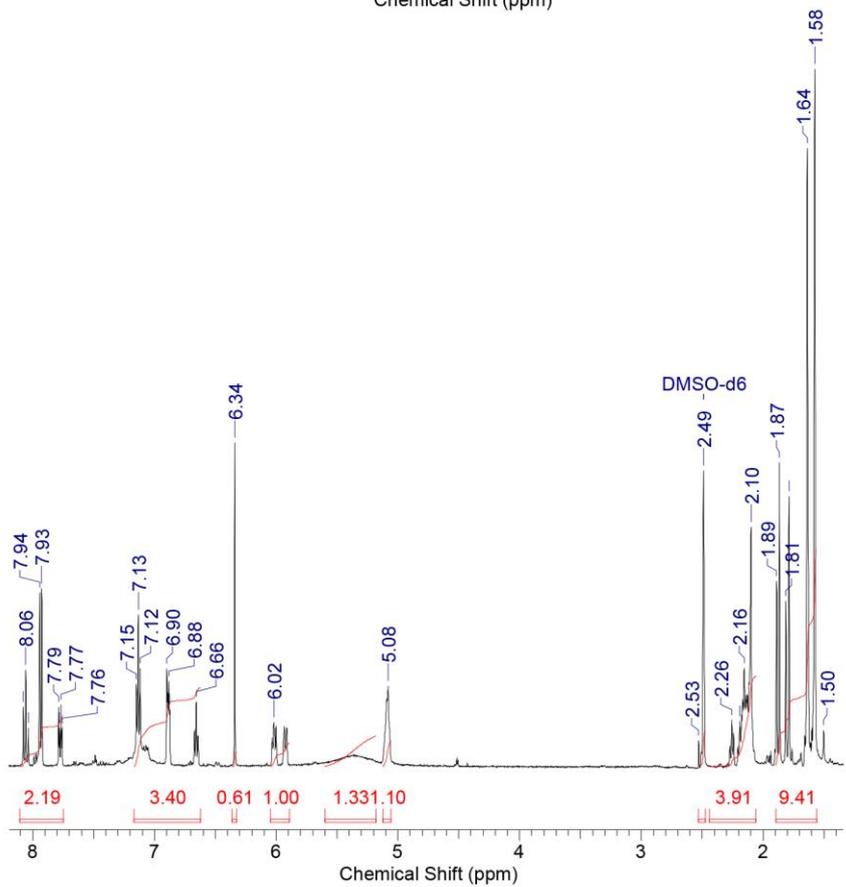
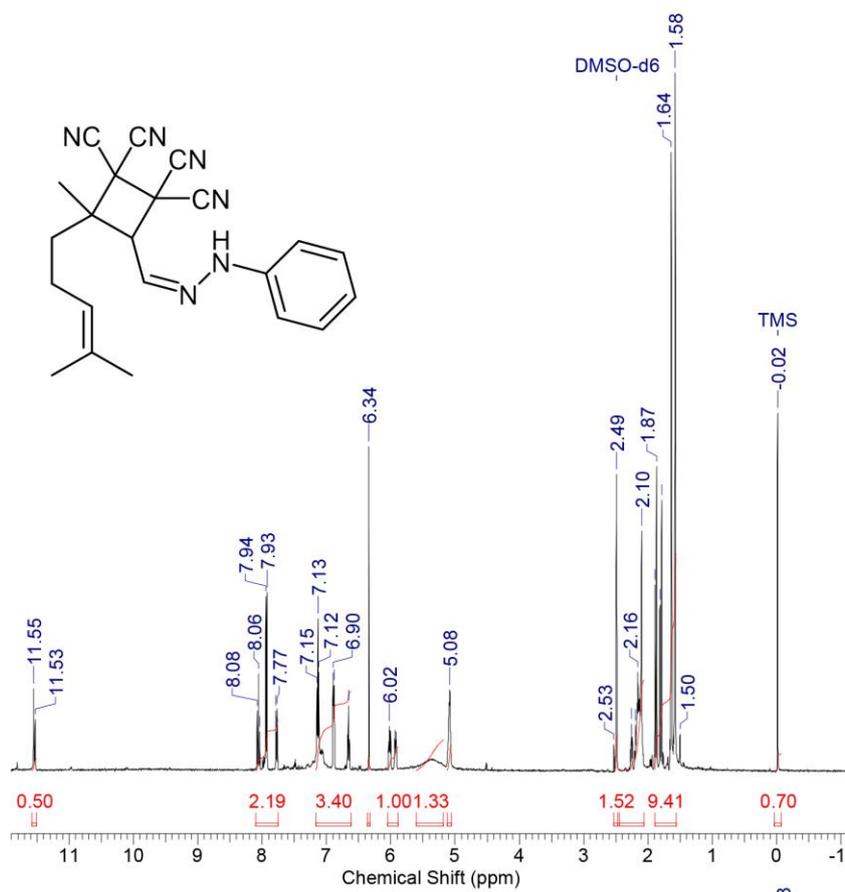


Рисунок 49. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения VIj, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

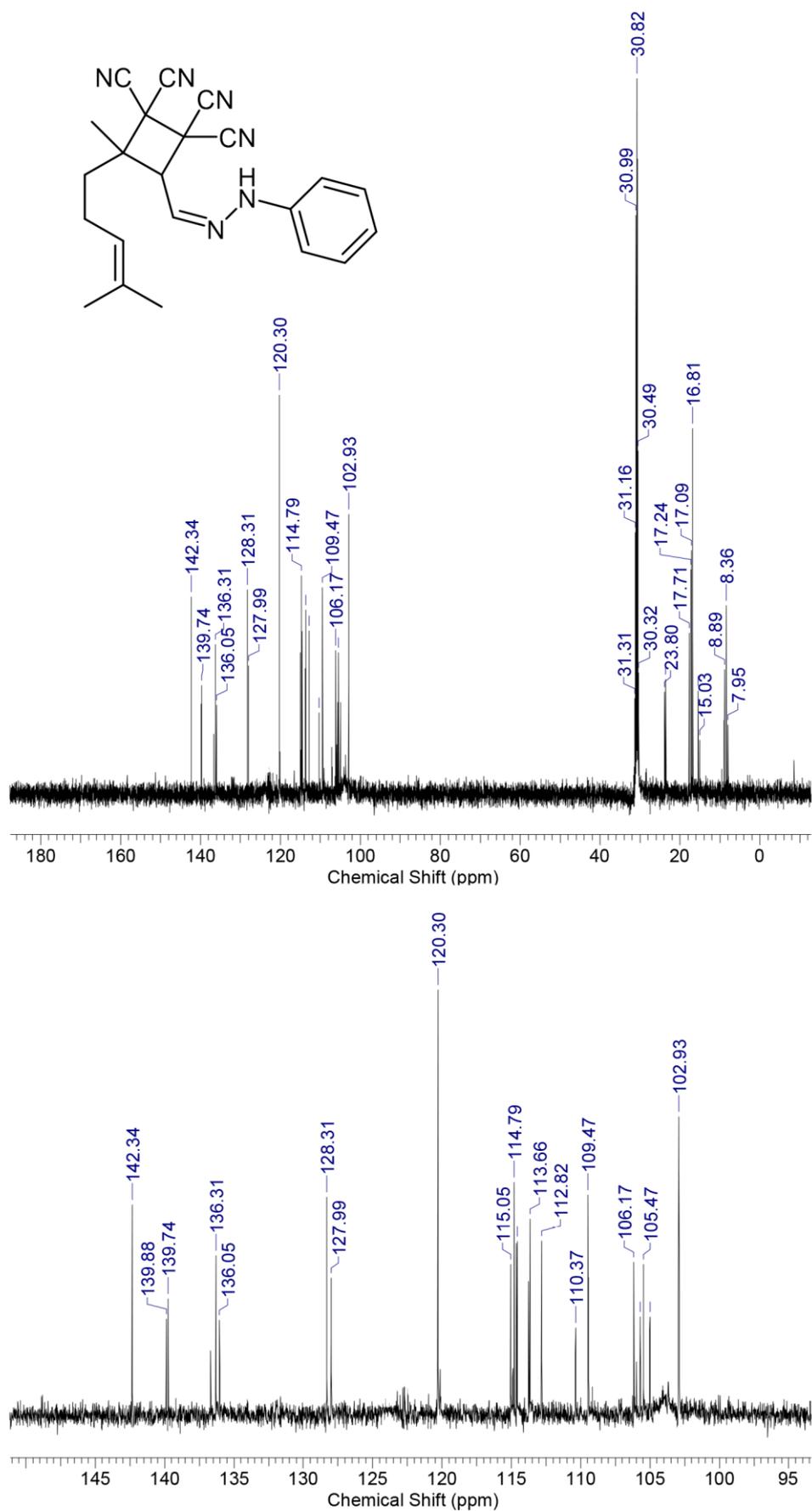


Рисунок 50. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения VЖ, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

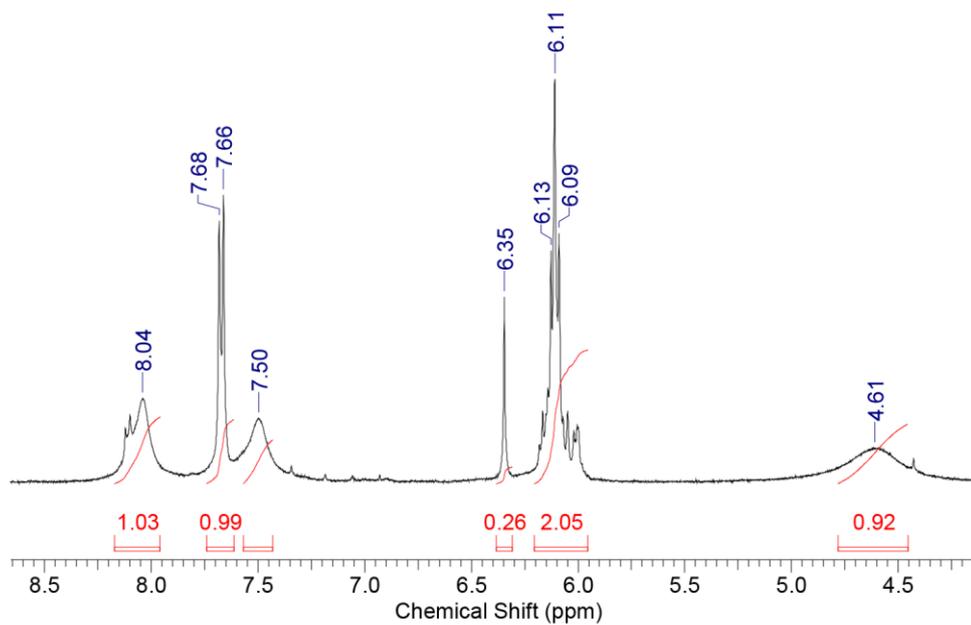
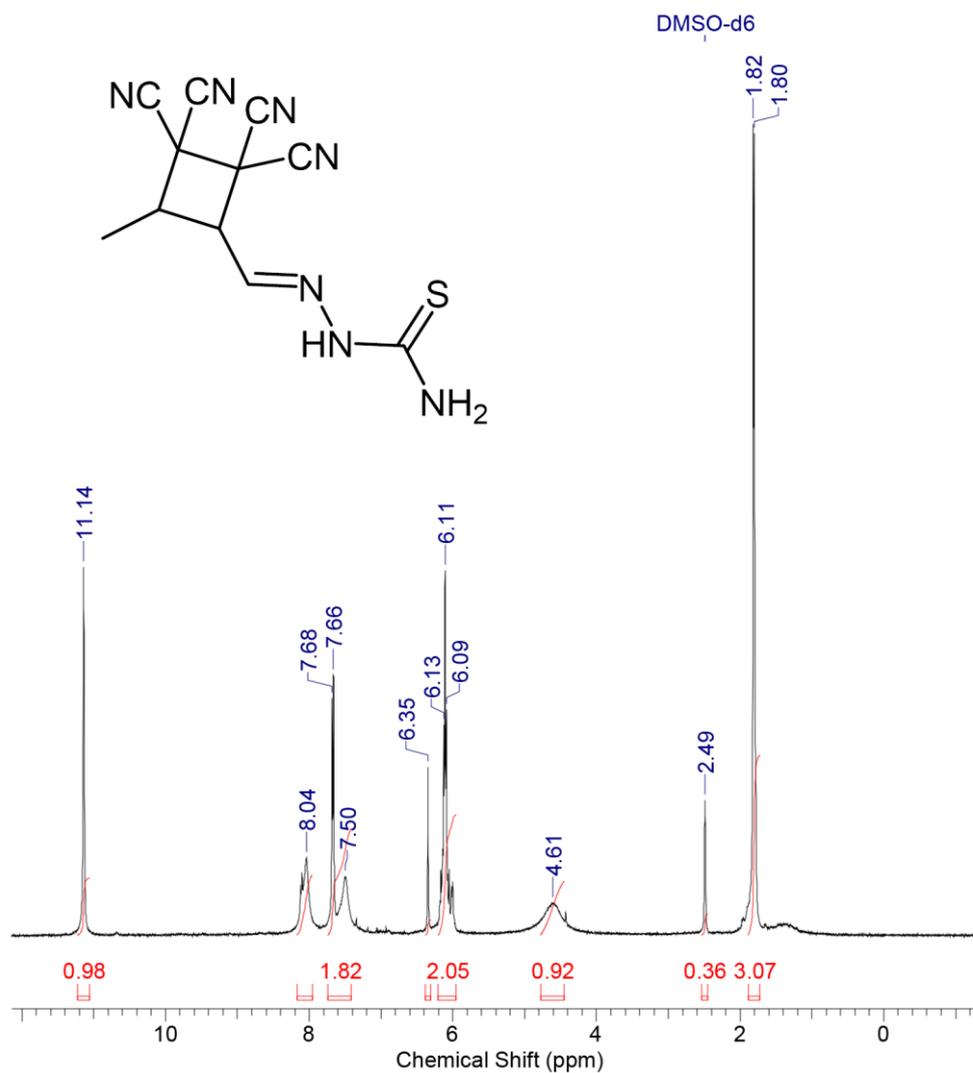


Рисунок 51. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения VIк, снятый в DMSO-d6

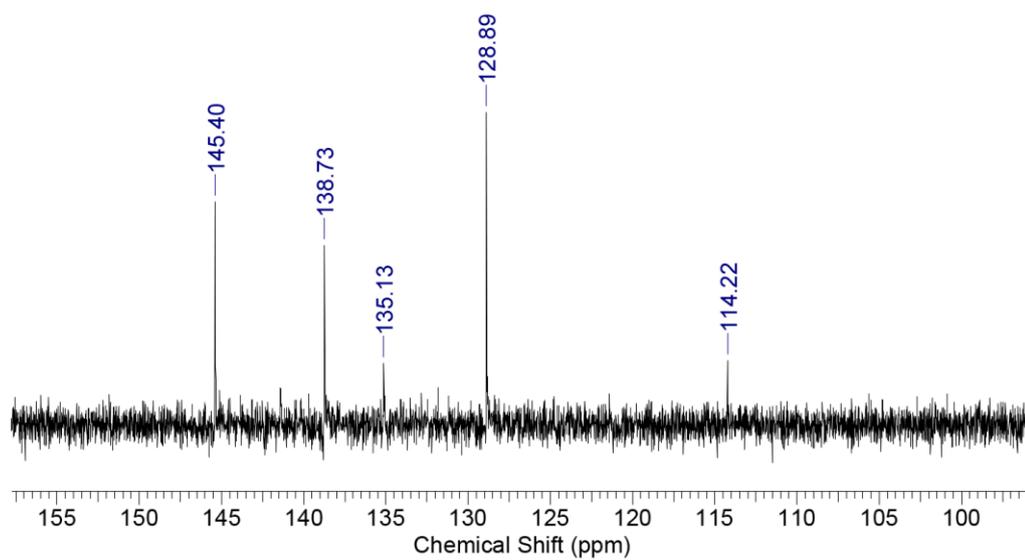
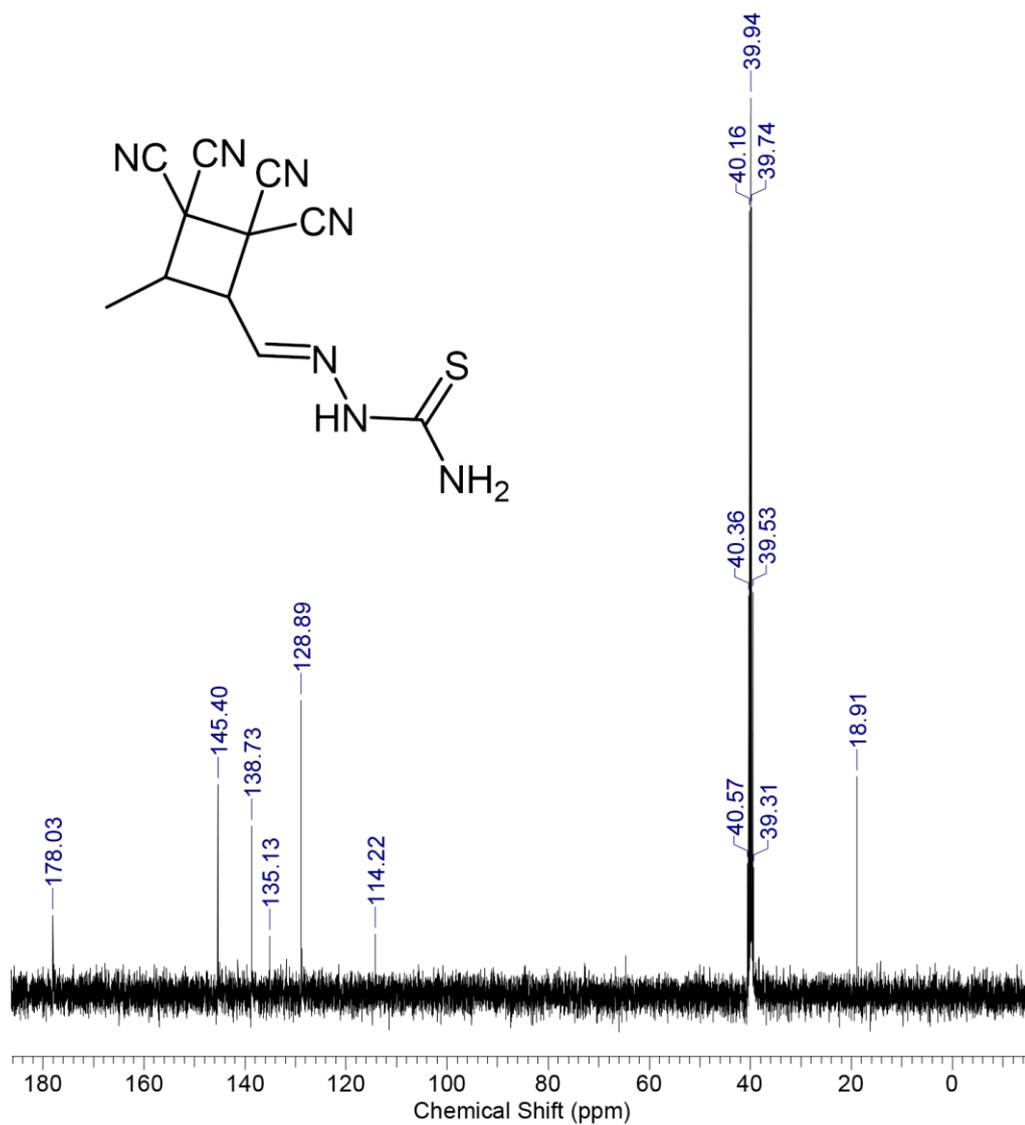


Рисунок 52. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>С соединения VIк, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

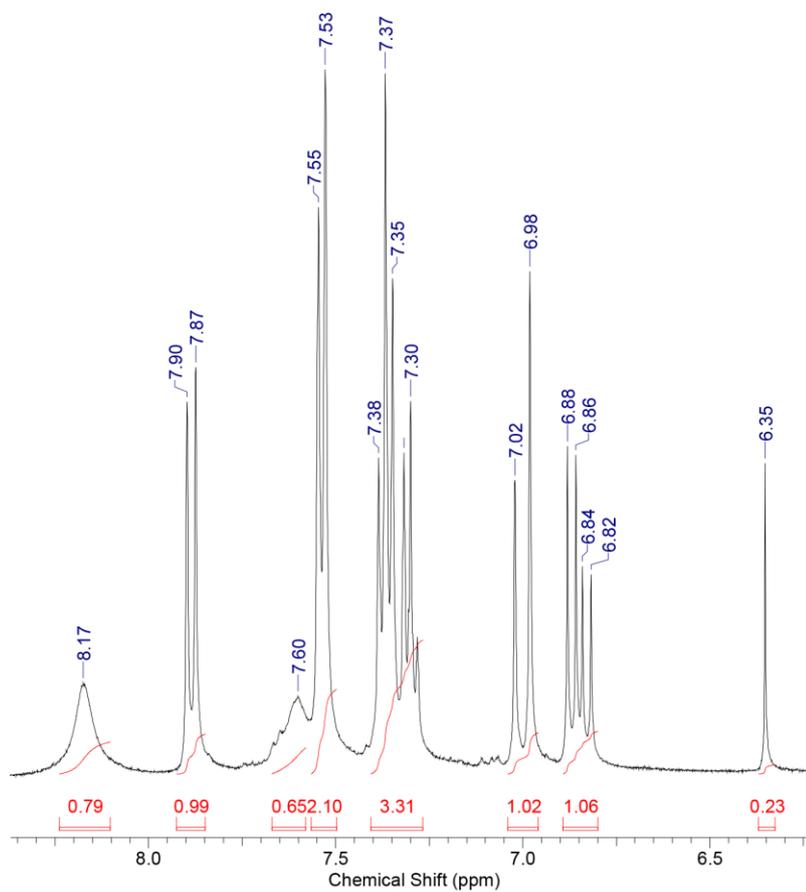
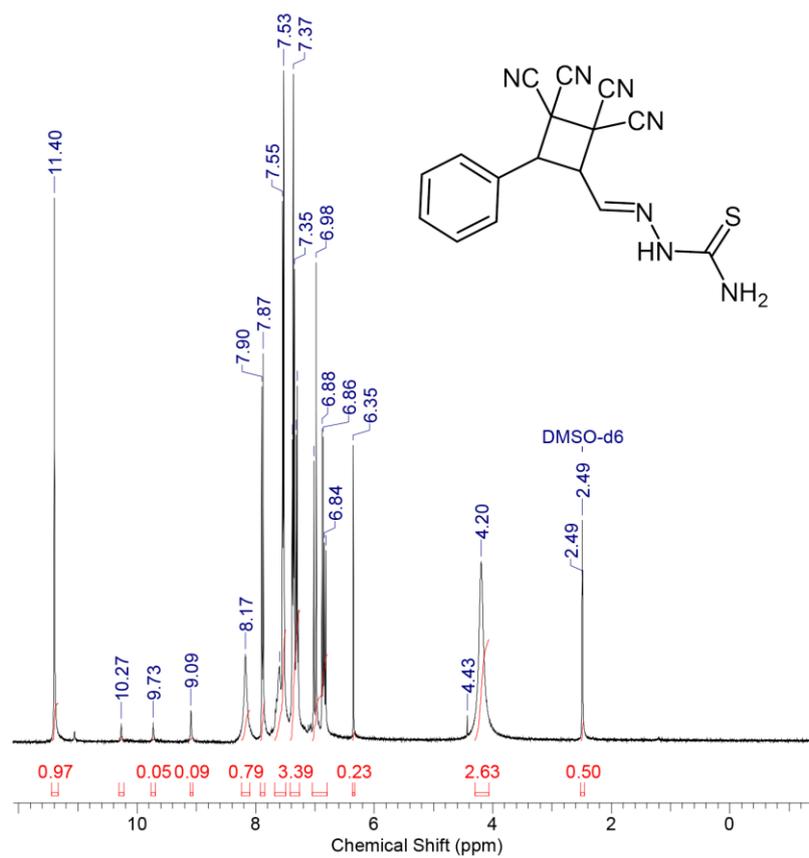


Рисунок 53. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения VIл, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

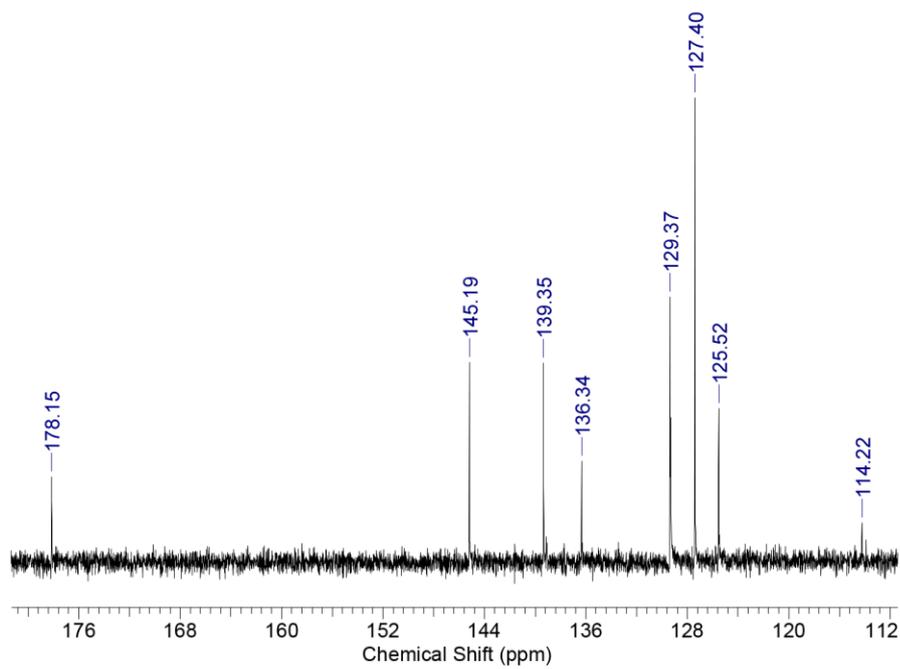
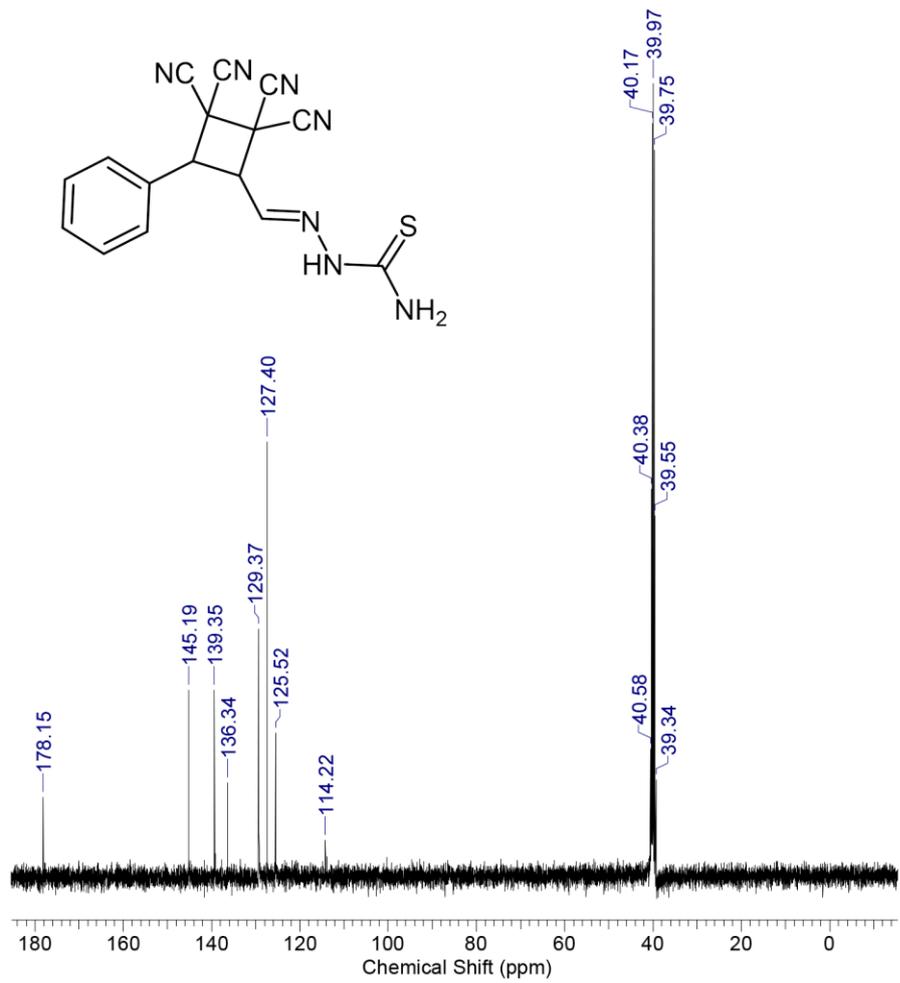


Рисунок 54. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>С соединения VIл, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

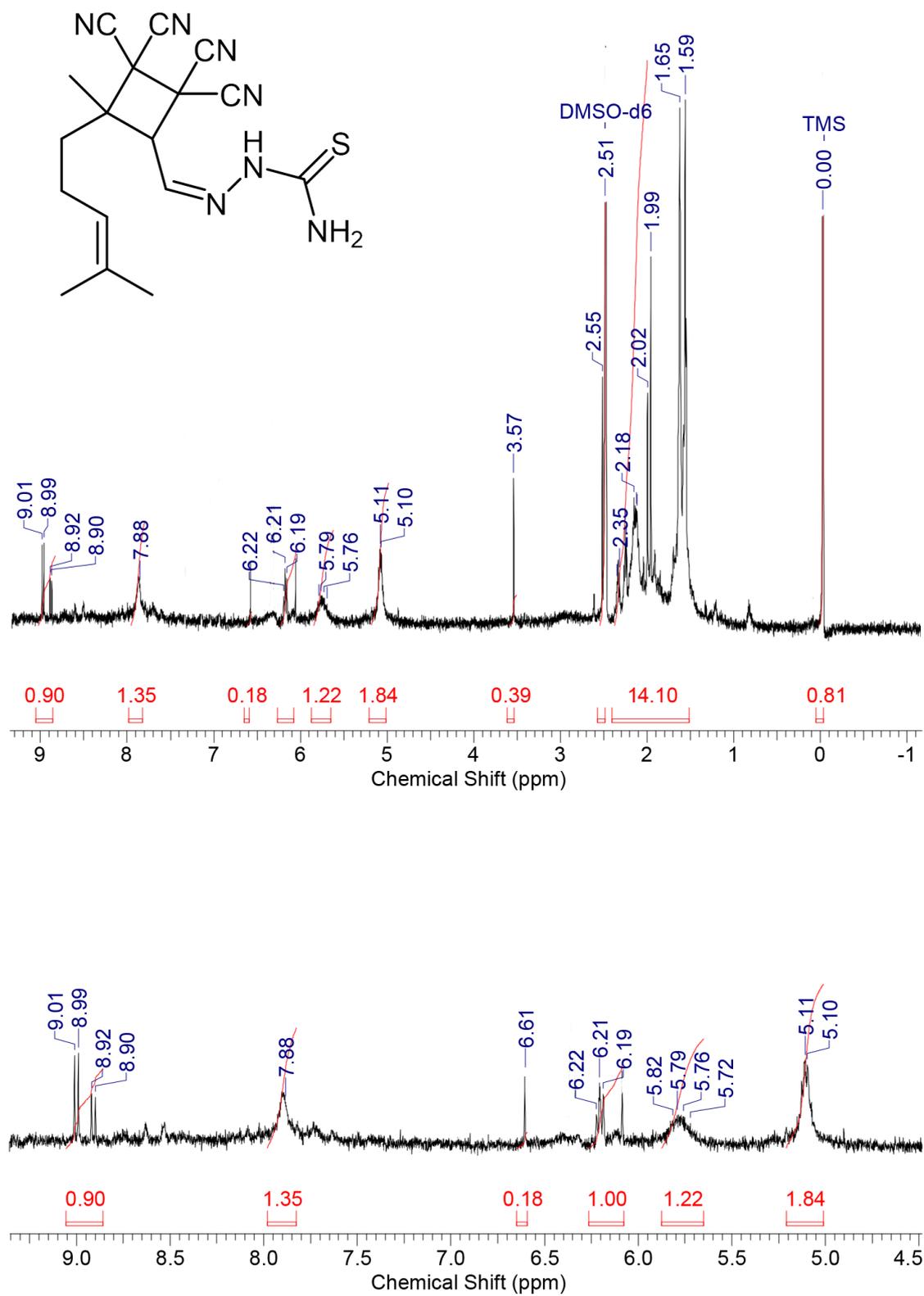


Рисунок 55. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения VI снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

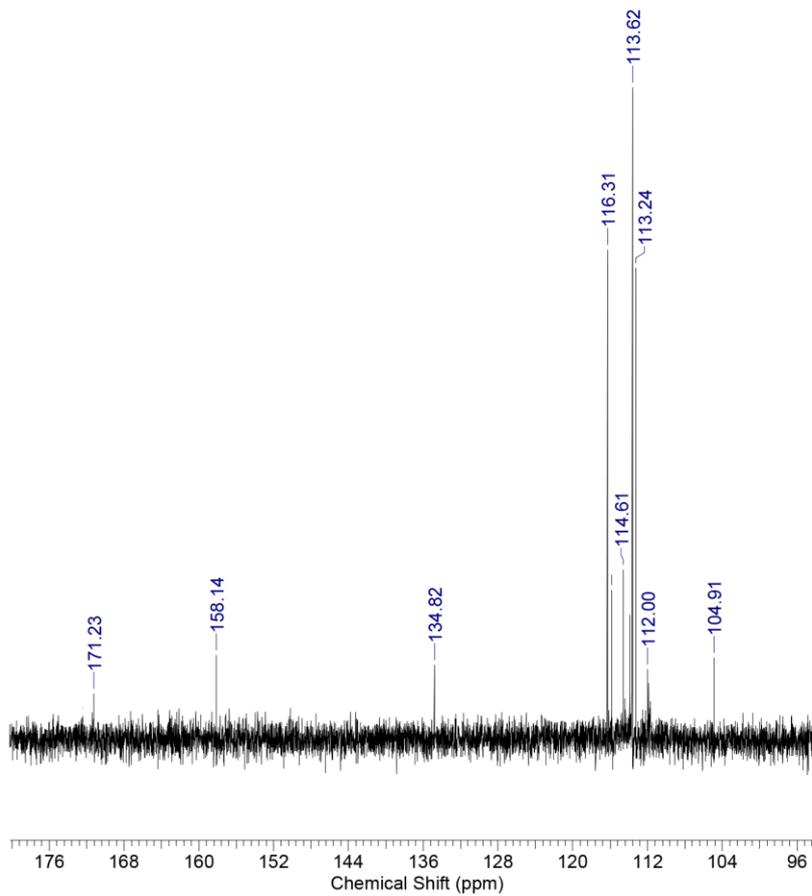
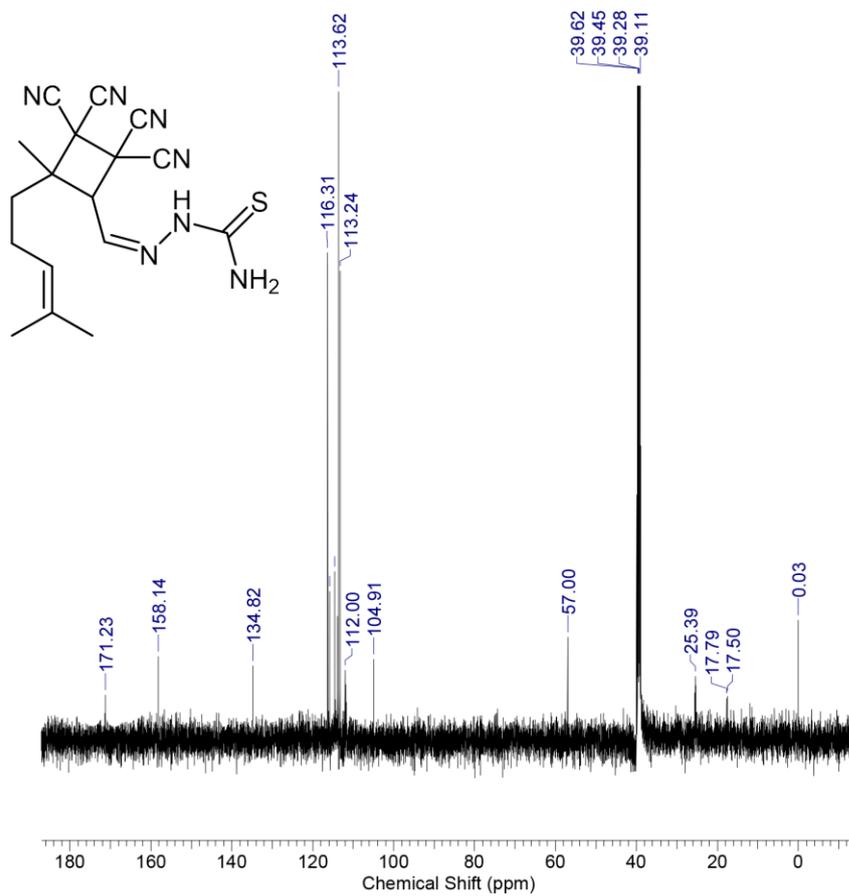


Рисунок 56. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>С соединения VI, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

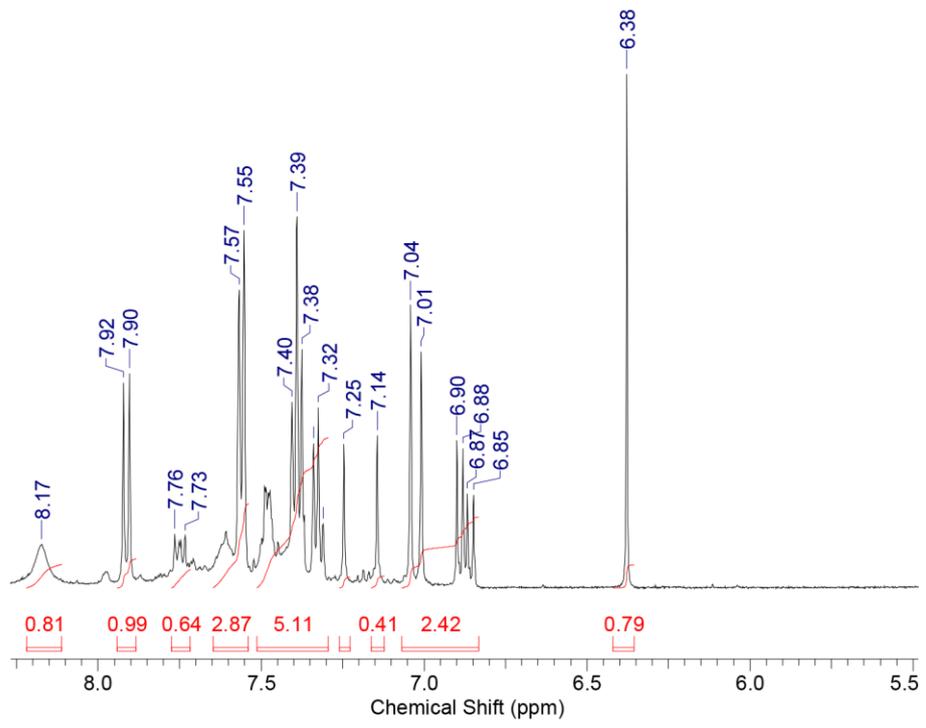
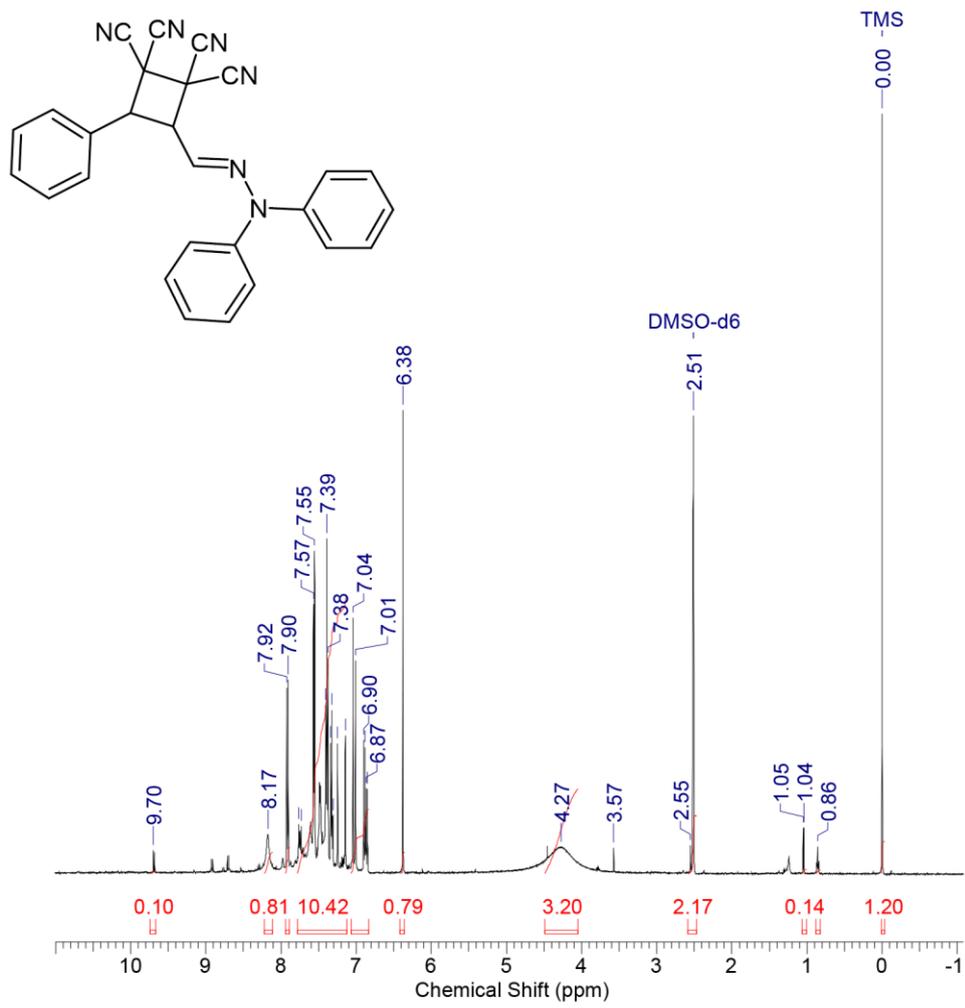


Рисунок 57. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения VIo снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

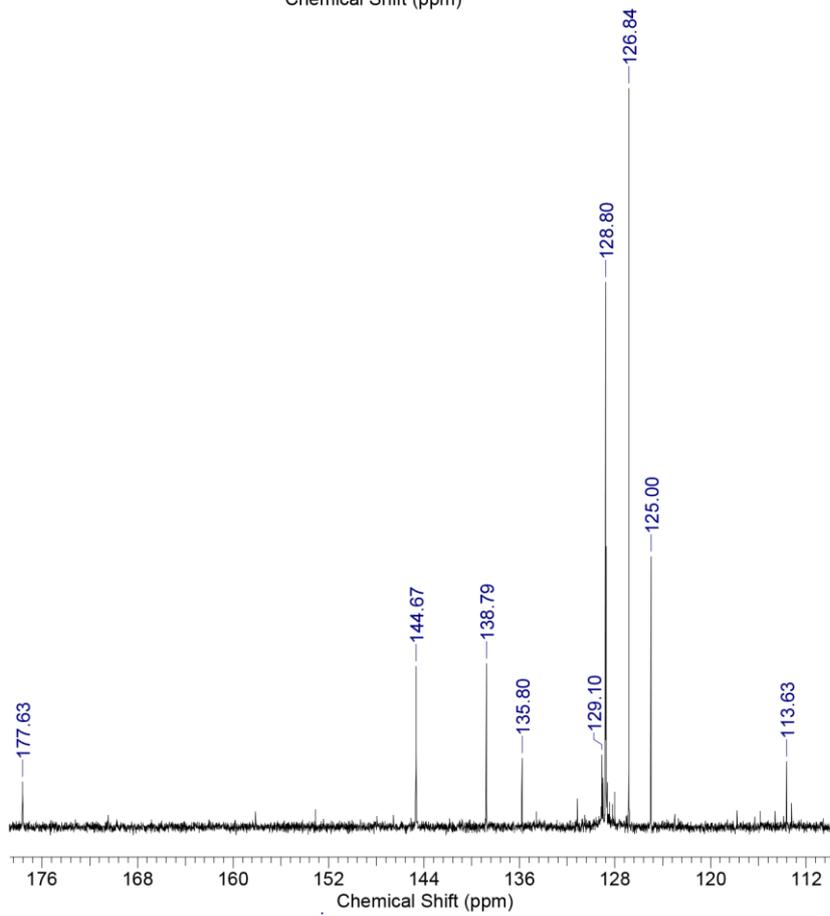
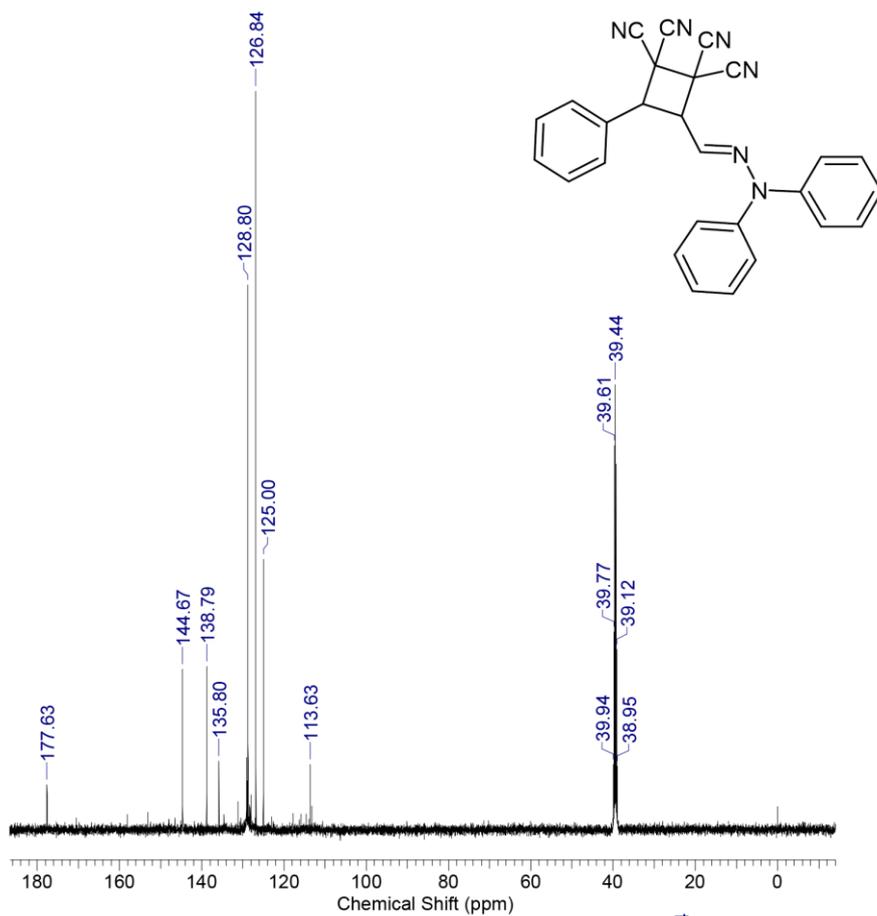
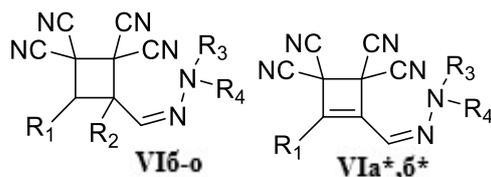


Рисунок 58. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения VI снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

Таблица 29. Выходы и температуры плавления соединений VI



Соединение	R				Выход, %	Т <sub>пл.</sub> , °C	Брутто- формула
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>			
VIa*	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	82	101–103	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub>
VIб	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	22	108–110	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub>
VIб*	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	51	103–105	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub>
VIв	R <sub>1</sub> -CH = (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	68	98–100	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub>
VIг	R <sub>1</sub> +R <sub>2</sub> = (2+4)-((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C)-but-1-yl		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	76	117–119	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub>
VIд	CH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	69	128–129	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub>
VIе	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	73	131–133	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub>
VIж	R <sub>1</sub> -CH = (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CCH <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	58	140–142	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub>
VIз	R <sub>1</sub> +R <sub>2</sub> = (2+4)-((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C)-but-1-yl		H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	76	95–97	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub>
VIи	R <sub>1</sub> +R <sub>2</sub> = (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	67	134–136	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>6</sub>
VIк	CH <sub>3</sub>	H	NHC(S)NH <sub>2</sub>		69	143–145	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> N <sub>7</sub> S
VIл	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	NHC(S)NH <sub>2</sub>		75	102–104	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> S
VIм	R <sub>1</sub> -CH = (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CCH <sub>3</sub>	H	NHC(S)NH <sub>2</sub>		62	133–135	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>7</sub> S
VIн	R <sub>1</sub> +R <sub>2</sub> = (2+4)-((CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C)-but-1-yl		NHC(S)NH <sub>2</sub>		76	163–165	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> S
VIо	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83	119–120	C <sub>27</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub>

Таблица 30. Спектральные характеристики соединений VI

Шифр	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. J, Гц			
	R <sub>1</sub>	C <sup>3</sup> H, C <sup>4</sup> H	CH=N	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>
VIa*	3.69–3.58 д.т. (3H, J = 35.15, 4.72)	-	4.08 с.	3.85–3.83 т. (3H, CH <sub>3</sub> , J = 4.71), 3.78–3.76 т. (3H, CH <sub>3</sub> , J = 4.71)
VIб	7.60–7.58 д. (1H, J = 9.81), 7.52–7.49 м. (1H), 7.41–7.37 м. (1H), 7.34–7.31 м. (1H), 7.07–6.94 м. (1H)	5.05–5.02 д. (J = 12.0), 4.87–4.83 д.д. (J = 8.0, 5.1)	6.59–6.58 д. (J = 4.82)	2.84 с. (6H)

VIб*	7.80–7.79 д. (1H, $J = 8.12$ ), 7.60–7.58 д. (1H, $J = 9.81$ ), 7.52–7.49 м. (1H), 7.41– 7.37 м. (1H), 7.34–7.31 м. (1H)	-	6.38 с. (1H)	2.98 с. (6H)
VIв	5.10–5.05 м. (1H, CH), 2.33–2.26 м. (1H, CH <sub>2</sub> ), 2.17–2.11 м. (3H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 1.89 с. (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.63 с. (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.57 с. (3H, CH <sub>3</sub> )	4.74 с.уш. (1H)	5.93–5.91 д. ( $J = 9.47$ )	2.93–2.92 д. (6H, $J =$ 2.90)
VIг	2.42–2.31 м. (2H), 1.74– 1.69 м. (2H), 1.41–1.37 м. (1H), 1.29 с. (3H, CH <sub>3</sub> ), 0.76 с. (3H, CH <sub>3</sub> ), 0.67– 0.63 м. (1H)	4.82–4.75 м. (1H)	6.34 с.	2.78 с. (6H)
VIд	1.44–1.43 д. (3H, CH <sub>3</sub> , $J =$ 6.67)	4.12–4.08 д.д. ( $J = 10.51$ , 4.42), 3.91–3.83 м.	7.27–7.26 д. ( $J = 4.74$ )	10.64 с. (1H), 7.25– 7.21 т. (2H, $J = 7.60$ ), 7.03–7.01 д. (2H, $J =$ 7.64), 6.81–6.77 т. (1H, $J = 7.34$ ).
VIе	7.61–7.59 д. (2H, $J = 7.12$ ), 7.40–7.36 м. (2H), 7.20– 7.16 м. (1H)	6.99–6.97 м., 6.78–6.74 м.	6.37 с.	11.77 с. (1H), 7.98– 7.96 д. (2H, $J = 9.30$ ), 7.35–7.31 м. (2H), 7.20–7.16 м. (1H)
VIж	5.11–5.10 м. (1H), 2.21– 2.11 м. (4H), 1.90–1.88 д. (3H, CH <sub>3</sub> , $J = 11.61$ ), 1.59 с. (6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	5.95–5.93 д. (1H, $J = 9.02$ )	6.34 с.	11.57–11.55 д. (2H, $J =$ 10.90), 7.96–7.94 д. (2H, $J = 9.19$ ), 7.17– 7.13 т. (2H, $J = 7.92$ ), 6.91–6.89 м. (1H)
VIз	7.18–7.14 м. (2H), 6.93– 6.91 д. (2H, $J = 7.81$ ), 6.69–6.67 т. (1H, $J = 7.12$ )	3.04–3.01 м. (1H)	7.52 с.	11.58 с. (1H), 2.48– 2.45 м. (1H), 1.35–1.34 д. (3H, $J = 6.41$ ), 1.31– 1.24 м. (2H), 1.11–1.09 д. (1H, $J = 8.51$ ), 0.87– 0.82 м. (2H), 0.80–0.79 д. (3H, $J = 3.12$ )
VIи	2.29–2.15 м. (8H)	4.05–4.01 м. (1H)	7.73 с.	11.55 с. (1H), 7.17– 7.13 т. (2H, $J = 7.34$ ), 6.93–6.92 д. (2H, $J =$ 8.21), 6.68–6.66 т. (1H, $J = 7.32$ )
VIк	1.84–1.80 д. (3H, $J = 5.63$ )	6.20–6.02 м. (2H)	7.70–7.68 д. ( $J = 9.80$ )	11.16 с. (1H), 8.06 с.уш. (1H), 7.51 с.уш. (1H)
VIл	7.57–7.55 д. (2H, $J = 7.21$ ), 7.40–7.37 т. (2H, $J = 7.22$ ), 7.34–7.30 т. (1H, $J = 7.41$ )	7.04–7.01 д. ( $J = 15.91$ ), 6.90–6.84 д.д. ( $J = 16.64, 9.10$ )	7.92–7.89 д. ( $J = 9.26$ )	11.42 с. (1H), 8.19 с.уш. (1H), 7.62 с.уш. (1H)
VIм	6.23–6.19 т. (1H, $J = 8.70$ ), 2.39–2.07 м. (4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ), 2.03–1.99 д. (3H, CH <sub>3</sub> , $J =$	5.13–5.08 м. (1H)	5.85–5.70 м.	9.01–8.99 д. (1H, $J =$ 11.10), 7.93 с.уш. (2H)

	18.00), 1.65 с. (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.59 с. (3H, CH <sub>3</sub> )			
VIH	2.17-2.12 м. (1H), 1.37с. (1H), 1.33 с. (3H, CH <sub>3</sub> ), 1.19-1.16 т. (1H, <i>J</i> = 6.81), 1.13-1.12 д. (1H, <i>J</i> = 9.21), 0.84-0.81 м. (2H), 0.79 с. (3H, CH <sub>3</sub> )	3.09–3.07 т. ( <i>J</i> = 5.3)	6.60 с.	8.62 с. (1H), 7.89 с.уш. (2H)
VIo	7.59–7.57 д. (2H, <i>J</i> = 6.72), 7.50–7.46 м. (2H), 7.23– 7.19 м. (1H)	5.28–5.25 д. ( <i>J</i> = 12.22), 5.07– 5.03 д.д. ( <i>J</i> = 12.22, 4.21)	6.38 с.	7.45–7.41 м. (м, 2H), 7.34–7.30 м. (2H), 7.23–7.19 м. (2H), 7.12–7.10 д. (2H, <i>J</i> = 7.21), 7.08–7.05 д. (2H, <i>J</i> = 7.21)
Шифр	Масс- спектр, [M] <sup>+</sup>	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д.	
VIa*	238	2250, 1642	164.6, 132.2, 107.7, 106.8, 105.2, 102.2, 56.8, 56.3, 53.6, 48.2, 42.7, 31.0, 30.8.	
VIб	302	2248, 1653	158.7, 132.7, 129.6, 128.4, 123.6, 115.1, 55.5, 50.2, 48.0, 42.1, 40.9	
VIб*	300	2248, 1653, 1573	136.4, 130.2, 129.4, 129.0, 127.5, 125.3, 125.2, 114.2, 44.36, 42.8, 39.4	
VIв	322	2245, 1667, 1564	144.1, 131.6, 123.5, 120.1, 115.0, 113.9, 112.6, 44.9, 44.6, 39.8, 39.4, 32.5, 28.3, 26.4, 25.7, 25.6, 17.7, 17.4.	
VIг	320	2234, 1667	136.9, 105.0, 34.4, 31.7, 30.4, 28.4, 25.4, 23.0, 22.0, 17.3, 12.2.	
VIд	288	3331, 2253, 1721	145.1, 129.8, 129.6, 128.8, 119.9, 112.6, 112.3, 110.8, 110.6, 50.3, 42.0, 16.2.	
VIe	350	3340, 2247, 1719	150.9, 147.4, 145.0, 139.4, 138.8, 137.1, 133.0, 129.2, 129.0, 127.2, 126.5, 125.2, 118.8, 115.0, 114.1, 112.0, 39.8, 39.3	
VIж	370	3311, 2254, 1714	142.3, 139.7, 136.3, 128.3, 120.3, 114.8, 113.7, 112.9, 109.5, 106.2, 105.5, 102.9, 23.8, 23.5, 17.7, 17.1, 16.9, 15.4, 8.9, 8.4	
VIз	368	3287, 2221, 1673	137.8, 136.8, 130.2, 123.7, 120.3, 116.5, 109.5, 105.0, 31.8, 23.0, 22.1, 17.4, 17.2, 12.2	
VIи	328	3220, 2260, 1729	148.9, 140.9, 130.3, 128.9, 119.0, 114.3, 111.6, 25.7, 25.3, 23.3, 22.9, 22.3, 21.9, 21.8, 21.5	
VIк	271	3402, 3264, 3163, 2260, 1639, 1525	178.0, 145.4, 141.4, 138.7, 135.1, 128.9, 114.2, 18.9, 14.2	
VIл	333	3407, 3253, 3153, 2259, 1740, 1588	178.1, 145.2, 136.3, 129.3, 127.4, 125.5, 114.2, 39.9, 39.7, 39.6	
VIм	353	3435, 3340, 3251, 2257, 1650, 1650	171.2, 158.1, 134.9, 116.3, 115.9, 114.6, 113.9, 113.6, 113.2, 57.0, 25.4, 17.8, 17.5	
VIн	351	3408, 3296, 3181, 2231, 1734, 1655	162.9, 141.8, 105.8, 104.6, 103.8, 102.2, 47.9, 31.3, 30.1, 28.6, 24.4, 22.0, 17.0, 12.2	
VIo	426	2256, 1688	143.0, 142.4, 138.1, 134.7, 130.2, 130.1, 129.2, 128.8, 128.1, 128.0, 125.2, 124.7, 122.1, 122.0, 111.7, 111.5, 110.3, 110.1, 49.0, 47.1, 42.1	

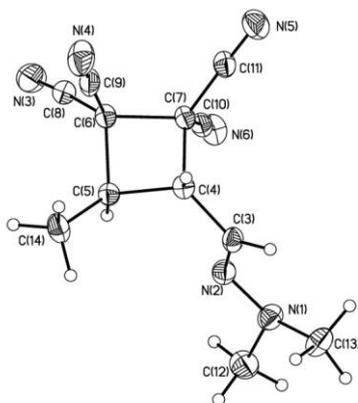


Рисунок 59. Молекулярная структура 3-((2,2-диметилгидразо)метил)-4-метилциклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (**VIa**, CCDC 1881779)

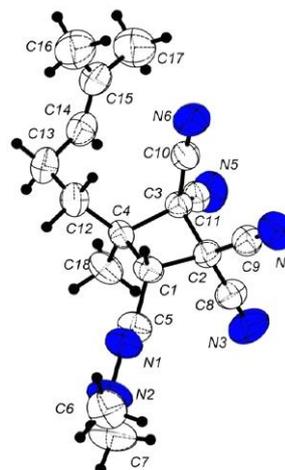


Рисунок 60. Молекулярная структура 4-((2,2-диметилгидразо)метил)-3-метил-3-(4-метилпент-3-ен-1-ил)циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (**VIb**, CCDC 1479581)

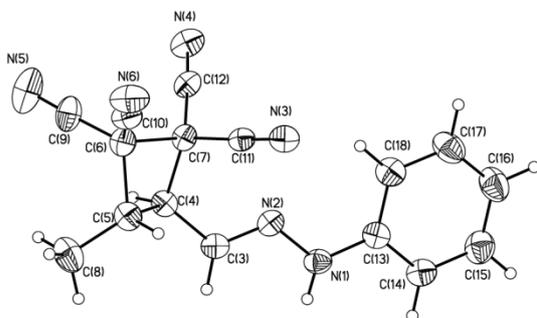


Рисунок 61. Молекулярная структура 3-метил-4-((2-фенилгидразо)метил)циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (**VIc**, CCDC 1881778)

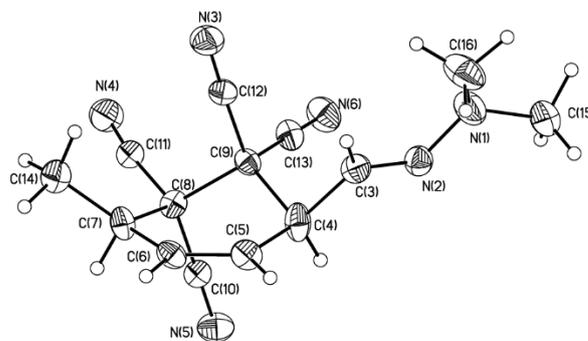


Рисунок 62. Молекулярная структура 3-((2,2-диметилгидразо)метил)-6-метилциклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрила (**VIId**, CCDC 1881780)

В случае соединения **VIb** была получена устойчивая смесь продукта в исходной и окисленной форме (**VIb\***) в соотношении 1:2.3 что установлено при сравнении интегральных интенсивностей сигналов ЯМР-<sup>1</sup>H-спектра.

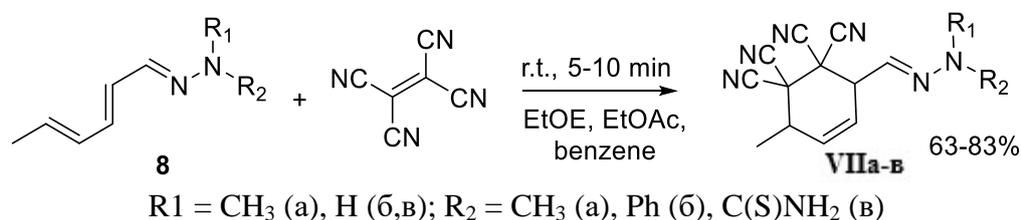
В ИК-спектрах соединений **VI** регистрируются полосы поглощения несопряженных карбонитрильных групп (2260–2221 см<sup>-1</sup>), NH-группы (3435–3320 см<sup>-1</sup>), аминогрупп – при 3256–3153 см<sup>-1</sup> и C=N – при 1740–1639 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР-<sup>1</sup>H-спектрах кроме группы сигналов протонов ароматических колец (7.80–6.94 м.д.) и протонов CH=N-групп (6.60–5.91, в случае фенилгидразин- и тиосемикарбазид-производных сильно смещены в область слабого поля 7.92-7.26 м.д.) наблюдаются характерные сигналы протонов

$C^3H$  и  $C^4H$  в области примерно 6.20–3.01 м.д., в некоторых случаях – в более слабом поле (7.04-6.74 м.д.), синглет протона NH-группы – при 11.77–8.99 м.д. Сигналы других протонов регистрируются в ожидаемых областях. В спектрах ЯМР- $^{13}C$  сигналы цианогрупп регистрируются при 115.1–105.0 м.д.

Циклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилы являются продуктами классической реакции ДА – [4+2] циклоприсоединения – ТЦЭ и сопряженных диенов. При введении в реакцию гидразонов сорбинового альдегида **8** (схема 83) были получены соответствующие 3-метил-6-((2-*R*-гидразино)метил)циклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (**VIIa-в**).

Схема 83



Полученные соединения **VII** представляют собой кристаллические вещества белого цвета с четкими температурами плавления (табл. 31). Их строение доказано на основании данных ИК-, ЯМР- $^1H$ -,  $^{13}C$ - и масс-спектров (рис. 63-68, табл. 32), а также РСА (рис. 62).

Таблица 31. Выходы и температуры плавления соединений **VII**



Соединение	R		Выход, %	T <sub>пл</sub> , °C	Брутто-формула
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>			
VIIa	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	72	97–98	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub>
VIIб	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	83	122–124	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub>
VIIв	H	C(S)NH <sub>2</sub>	63	147–149	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> N <sub>7</sub> S

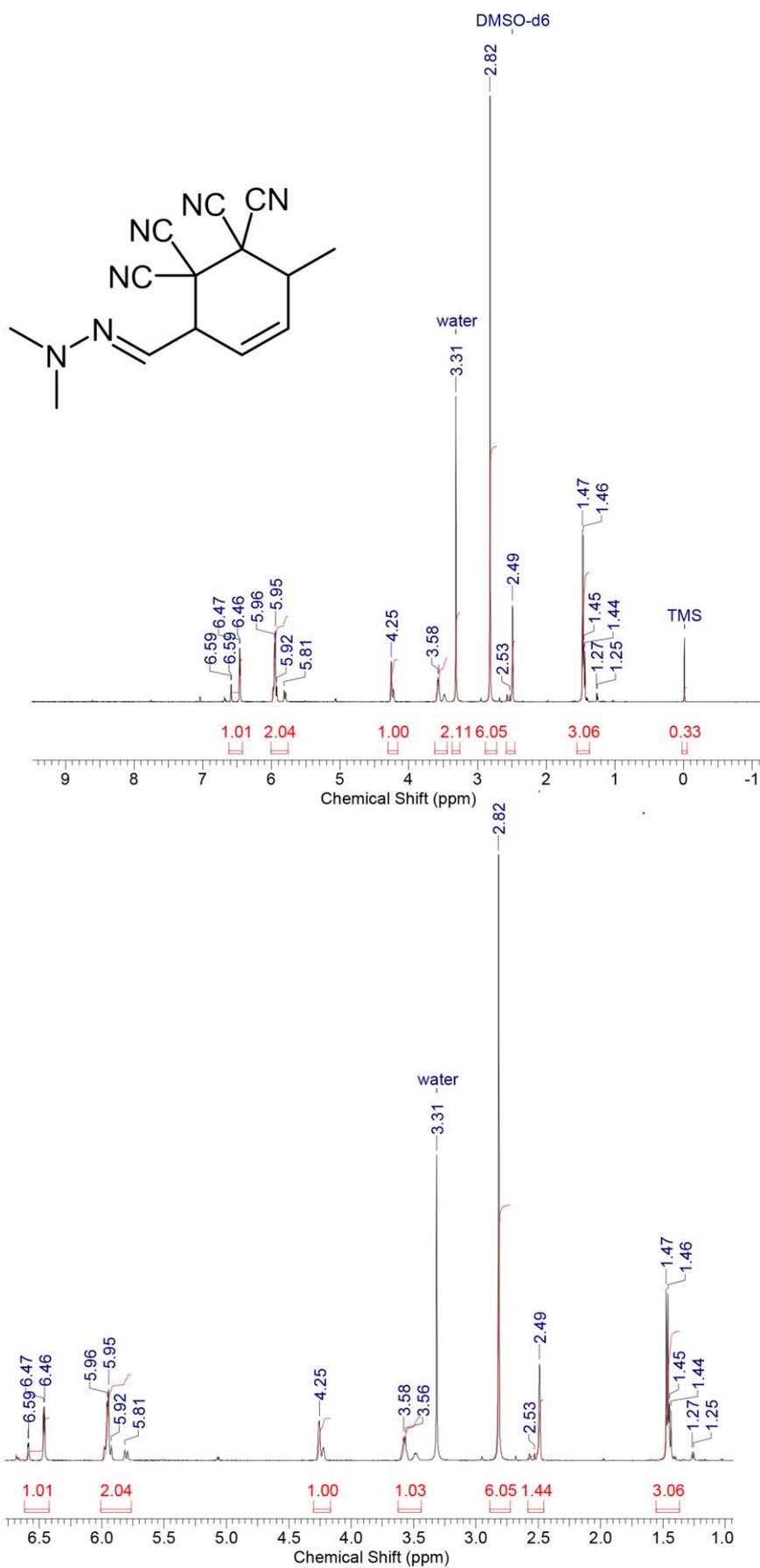


Рисунок 63. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения VIIa, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

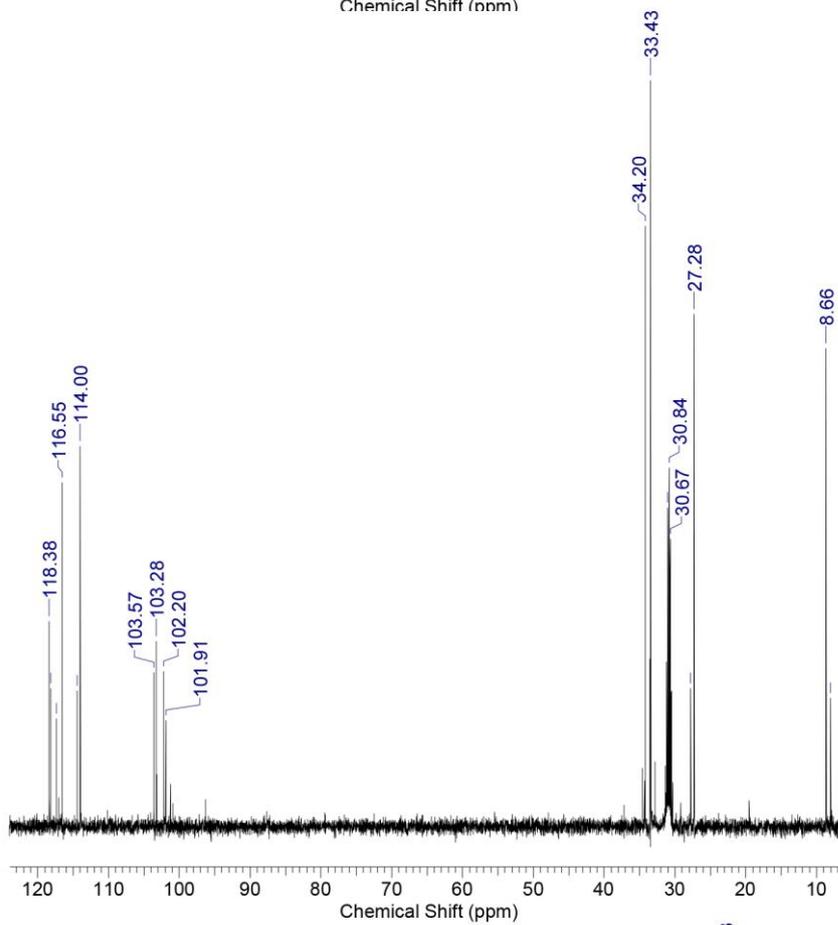
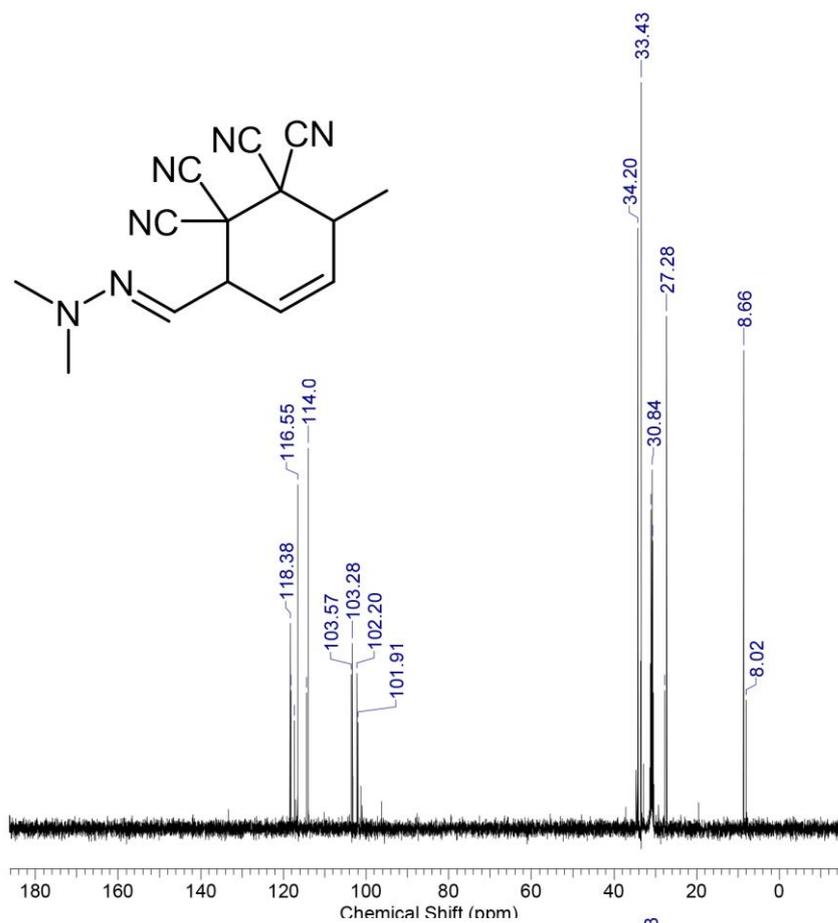


Рисунок 64. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>C соединения VIIa, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

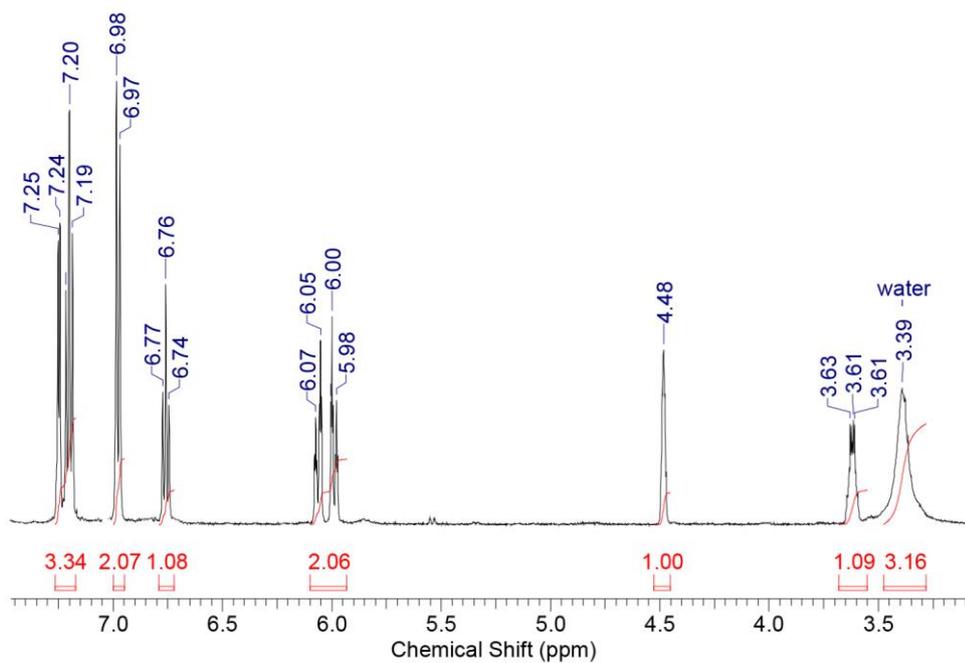
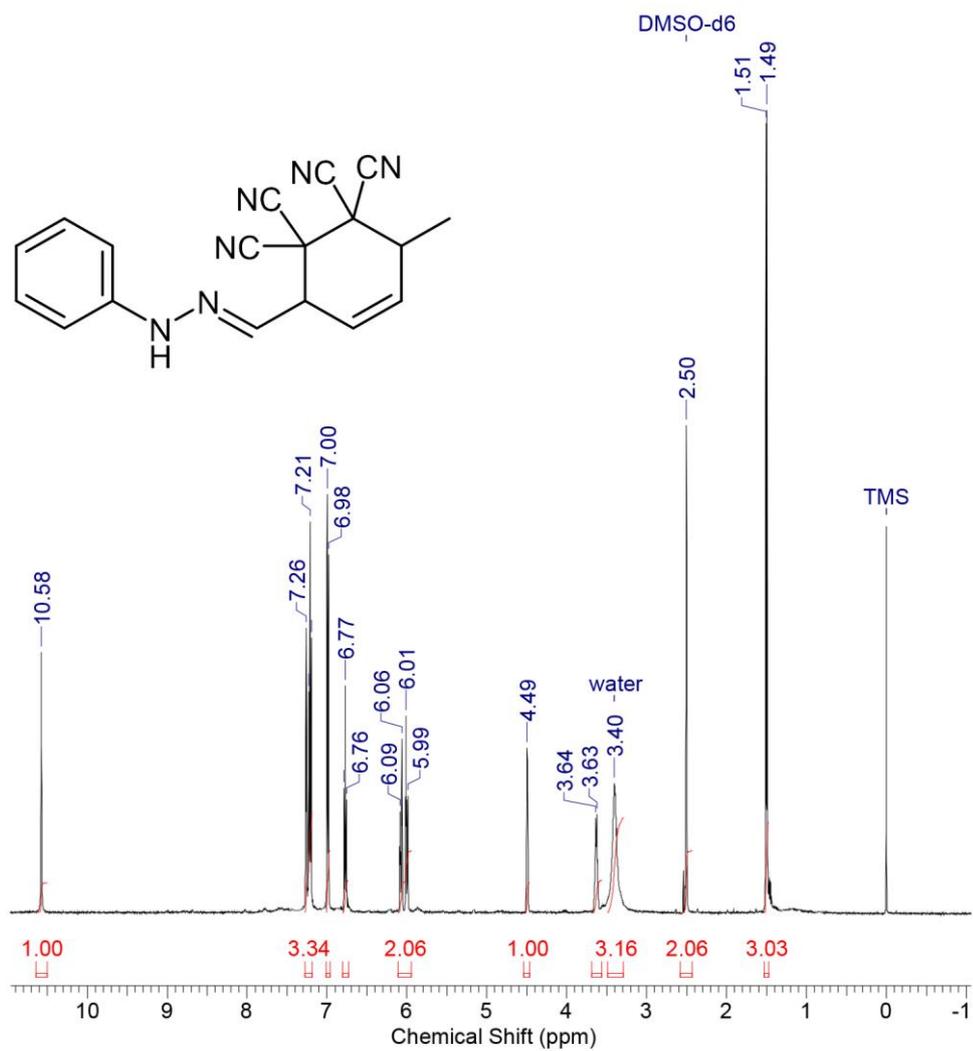


Рисунок 65. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения VIIб, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

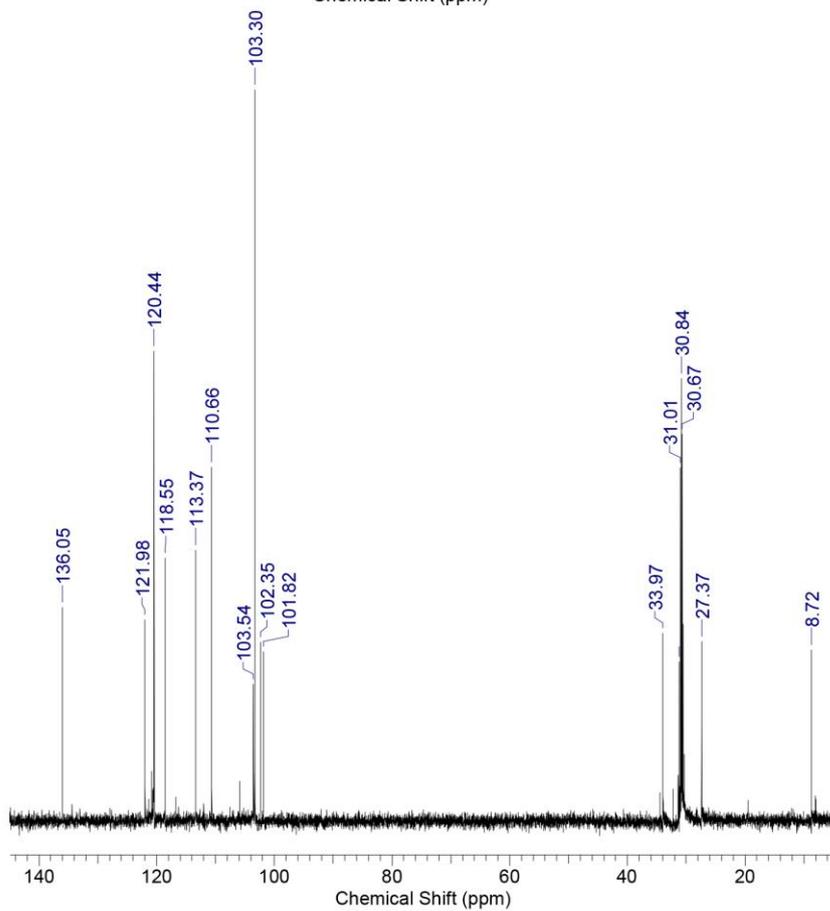
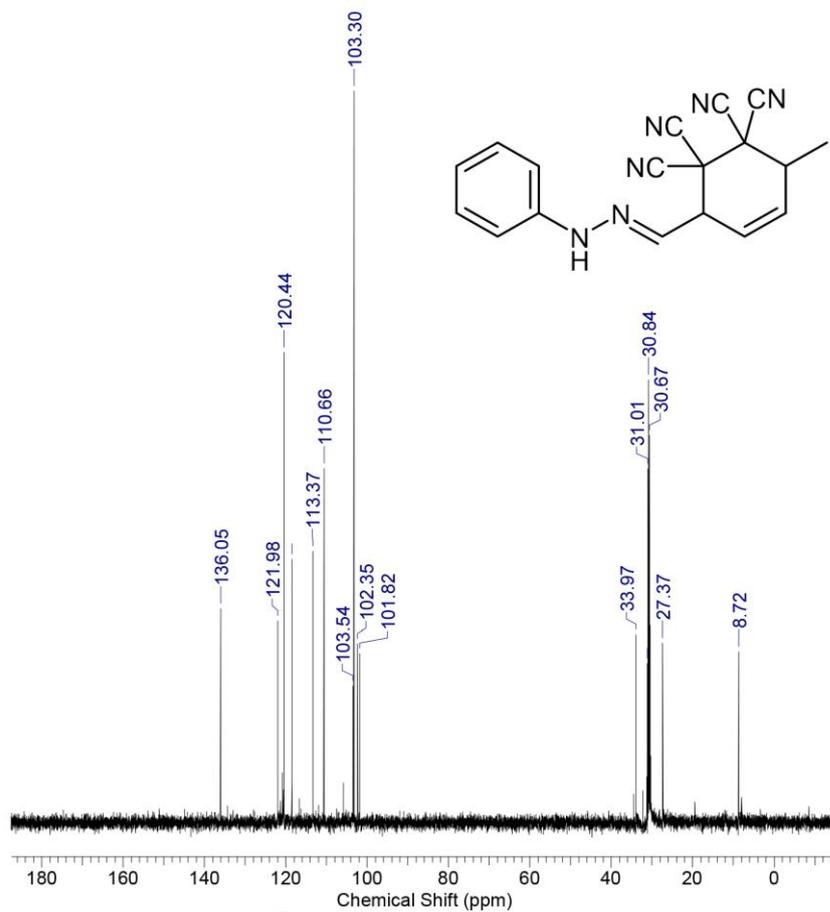


Рисунок 66. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения VIIб, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

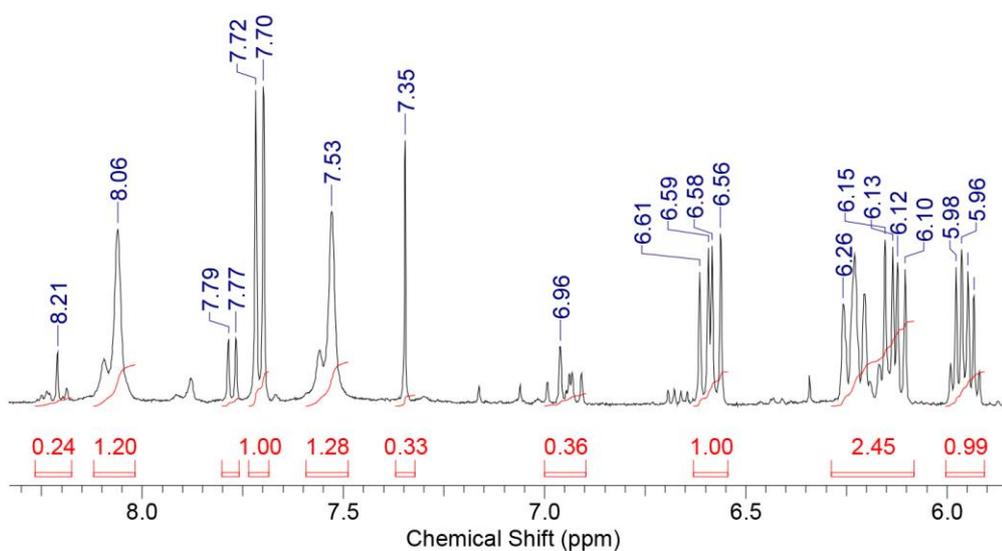
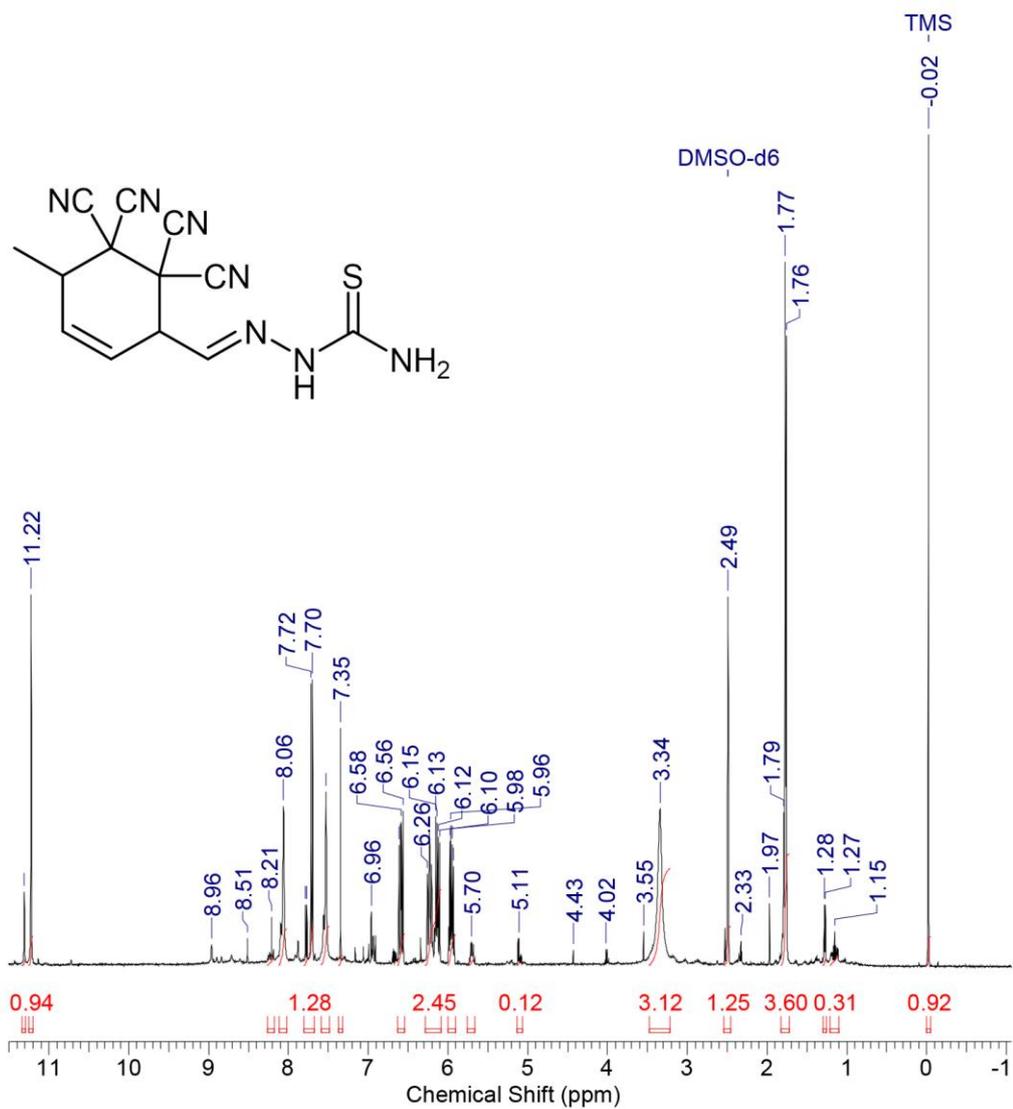


Рисунок 67. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения VIIb, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

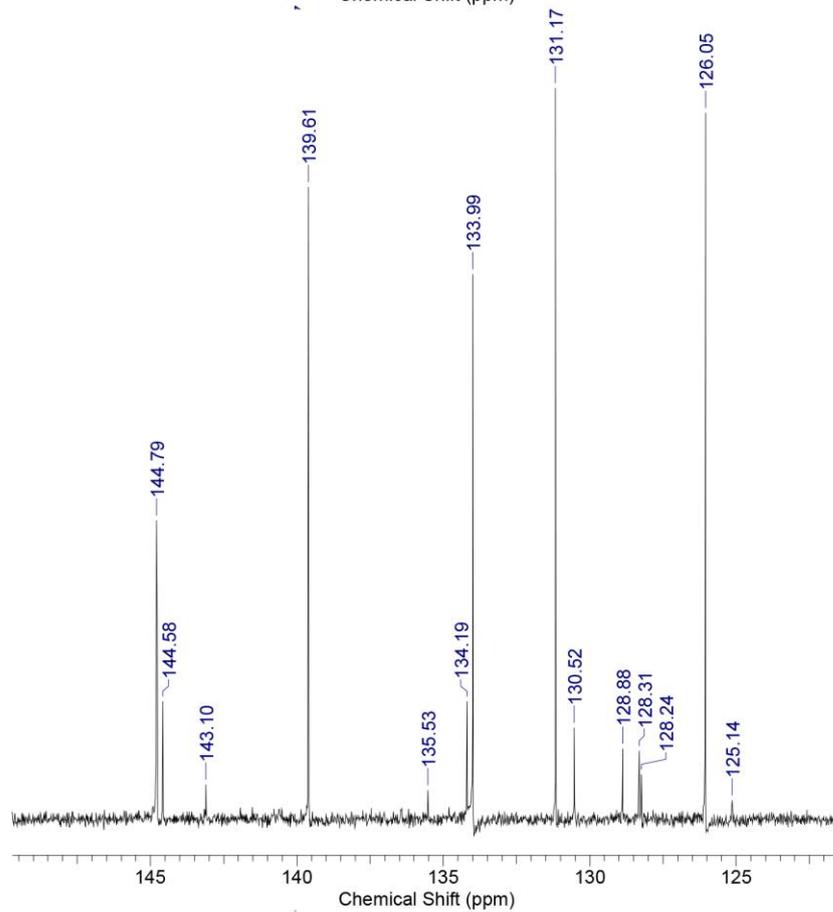
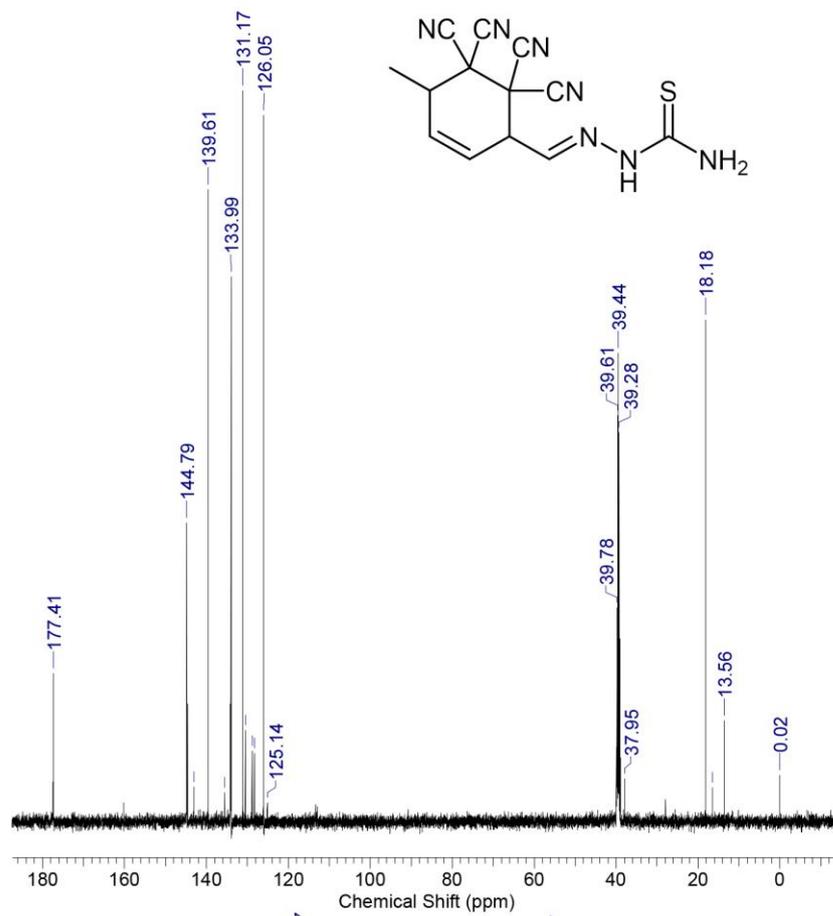


Рисунок 68. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения VIIb, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

Таблица 32. Спектральные характеристики соединений VII

Шифр	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. J, Гц				
	CH <sub>3</sub> , д.	C <sup>3</sup> H, C <sup>6</sup> H	CH=CH	CH=N, д.	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>
VIIa	1.49–1.47 (J = 6.32)	4.27–4.24 м., 3.60–3.56 м.	5.99–5.94 м. (2H)	6.48–6.47 (J = 4.94)	2.83 с. (6H)
VIIб	1.51–1.49 (J = 7.30)	4.51–4.48 м., 3.65–3.61 м.	6.09–6.06 д.т. (J = 2.51, 11.02), 6.02–5.98 д.т. (J = 2.51, 11.04)	7.27–7.26 (J = 3.72)	10.57 с. (1H), 7.23–7.20 т. (2H, J = 8.56), 7.00–6.98 д. (2H, J = 7.31), 6.79–6.76 т. (1H, J = 7.31)
VIIв	1.79–1.78 (J = 7.31)	6.28–6.23 т. (J = 14.22), 6.01–5.94 м.	6.63–6.58 д.д. (J = 10.62, 15.51), 6.63–6.58 д.д. (J = 10.62, 15.51)	7.74–7.72 (J = 8.21)	11.24 с. (1H), 8.08 с. (1H), 7.55 с. (1H)
Шифр	Масс-спектр, [M] <sup>+</sup>	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>		Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д.	
VIIa	266	2252, 1659, 1554		118.4, 118.2, 117.4, 116.6, 114.4, 114.0, 103.6, 103.3, 102.2, 101.9, 34.2, 33.4, 33.57, 27.8, 27.3, 8.7, 8.0	
VIIб	314	3343, 2253, 1709, 1669		136.1, 122.0, 120.4, 118.6, 113.4, 110.7, 105.9, 103.5, 103.3, 102.4, 101.8, 34.5, 34.0, 27.4, 8.7	
VIIв	297	3398, 3253, 3152, 2262, 1721, 1604		177.4, 144.8, 139.6, 134.0, 131.2, 126.1, 38.0, 28.0, 18.2, 16.5, 13.6	

В ИК-спектрах соединений VII регистрируются полосы поглощения несопряженных цианогрупп (2262–2252 см<sup>-1</sup>), NH-группы (33985–3343 см<sup>-1</sup>), аминогрупп – при 3253–3152 см<sup>-1</sup> и C=N – при 1721–1659 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР-<sup>1</sup>H-спектрах кроме группы сигналов протонов ароматических колец (7.23–6.76 м.д.) и протонов CH=N-групп (7.74–6.47 м.д.) регистрируются характерные сигналы протонов C<sup>4</sup>H и C<sup>5</sup>H в области 6.63–5.94 м.д., C<sup>3</sup>H и C<sup>6</sup>H в области 4.51–3.56 м.д. (6.28–5.94 м.д. для VIIв), синглет протона NH-группы при 11.24–10.57 м.д. Сигналы других протонов регистрируются в ожидаемых областях. В спектрах ЯМР-<sup>13</sup>C сигналы карбонитрильных групп регистрируются при 126.1–110.7 м.д.

Исследование антипролиферативной активности синтезированных субстанций показало, что циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы VI являются наиболее перспективной группой нитрилов для разработки препаратов цитотоксического действия (табл. 33) [23]. Циклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилы существенно меньше подавляют рост культур.

Таблица 33. Результаты исследования антипролиферативной активности соединений VI, VII в концентрации  $10^{-5}$  моль/л (по программе One-Dose Screen)

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	6.9 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
VIa	-	11.2 ± 1.3	-	-	14.1 ± 1.6	-	15.6 ± 1.1	10.3 ± 1.2	-
VIг	14.2 ± 1.4	12.2 ± 1.1	-	-	-	-	14.1 ± 1.3	-	-
VIд	37.4 ± 5.8	25.3 ± 4.7	31.0 ± 4.5	27.0 ± 1.2	55.0 ± 3.6	23.9 ± 5.3	39.0 ± 3.0	22.2 ± 2.0	20.7 ± 2.8
VIe	71.2 ± 6.1	44.8 ± 5.9	52.5 ± 4.8	36.9 ± 4.8	49.4 ± 5.2	32.8 ± 2.4	43.1 ± 5.6	39.4 ± 4.3	41.3 ± 5.7
VIж	18.0 ± 1.2	12.5 ± 1.8	-	10.3 ± 1.4	18.7 ± 1.7	-	15.7 ± 2.0	20.7 ± 1.6	15.1 ± 1.9
VIз	13.8 ± 1.9	16.3 ± 1.5	15.8 ± 1.7	13.7 ± 1.5	35.2 ± 5.6	35.1 ± 6.3	24.4 ± 5.2	27.8 ± 6.4	25.8 ± 1.5
VIи	88.4 ± 2.0	71.9 ± 5.7	51.2 ± 6.8	17.9 ± 2.9	21.7 ± 4.8	34.9 ± 1.6	32.6 ± 4.4	23.4 ± 3.1	30.8 ± 5.9
VIIa	21.8 ± 4.4	35.0 ± 7.8	13.8 ± 1.1	19.8 ± 1.6	19.7 ± 1.8	15.0 ± 2.0	-	16.8 ± 3.6	19.3 ± 3.8
VIIб	23.8 ± 4.5	18.9 ± 4.1	20.3 ± 5.1	14.5 ± 1.7	24.9 ± 3.7	34.7 ± 4.9	27.5 ± 6.2	14.8 ± 2.6	24.4 ± 1.9

На активность циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов влияет характер гидразонной части, а также число и характер заместителей в положениях 3 и 4. Более высокие значения цитостатического действия имеют циклобутаны VI с остатком фенилгидразина (д,е) и тиосемикарбазида (и). При этом, важным условием является наличие  $C^4H$ -группы, так как ее полное замещение приводит к резкому падению активности (ж). Следует отметить, что замещение  $C^3H$ -группы способствует уменьшению активности в отношении клеток лейкоза, рака легких, толстой кишки и мозга.

Таким образом, при разработке препаратов цитотоксического действия важным условием является неполное замещение циклобутанового кольца.

## 4.7 Синтез 2-аминобензополикарбонитрилов

Известно, что аминобензополикарбонитрилы являются предшественниками ингибиторов или модуляторов активности протеинкиназы СК-2, которые используют для лечения опухолевых заболеваний, инфекций, дегенеративных процессов (болезней Альцгеймера и Паркинсона) [407]. Кроме того, они представляют интерес для разработки биологически активных веществ, оказывающих противовоспалительное, антимикробное действие [355, 356, 374].

В ходе исследования оптимизирован метод синтеза данных соединений. При непрерывном перемешивании илденевых производных малонитрила **1** с цианосодержащими метиленактивными синтонами **9** (МН, метилцианоацетатом и цианацетамидом) в среде этанола при нагревании (40-50 °С) и в присутствии основания (триэтиламина) в течение 3-4 ч были получены соответствующие 2-аминобензо-3,5-ди- и 2-аминобензо-1,3,5-трикарбонитрилы (**VIIIa-z**) (схема 84) [44].

Схема 84

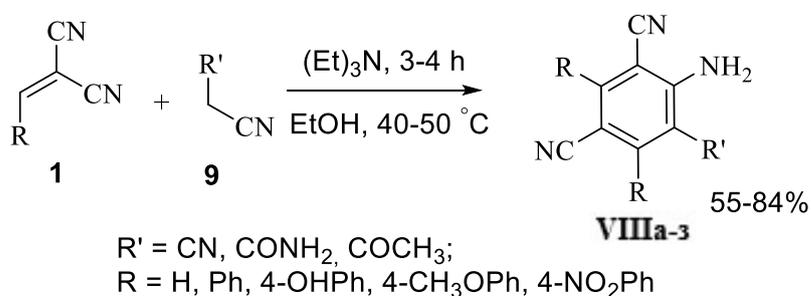
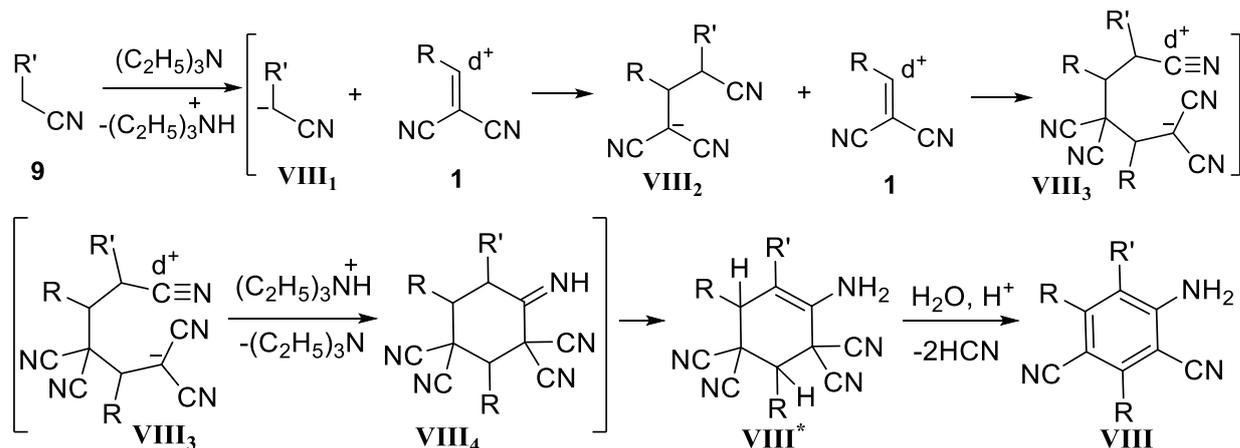
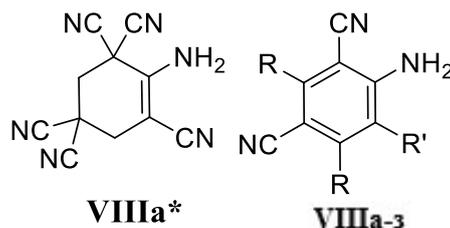


Схема реакции – серия каскадных превращений по типу нуклеофильного присоединения с образованием промежуточных соединений **VIII<sub>1-3</sub>** с последующей внутримолекулярной циклизацией (**VIII<sub>4</sub>**) и образованием 4-аминоциклогекс-4-ене-1,1,3,3-тетракарбонитрилов (схема 85), способных в кислой среде подвергаться дидегидроцианированию с образованием карбонитрилов **VIII**.

Схема 85



Полученные соединения **VIII** представляют собой кристаллические вещества от светло-коричневого до бурого цвета с четкими температурами плавления (табл. 34). Их строение доказано на основании данных ИК-, ЯМР-<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- и масс-спектров (табл. 35), а также РСА (рис. 69).

Таблица 34. Выходы и температуры плавления соединений **VIII**

Соединение	R		Выход, %	Тпл, °С	Брутто-формула
	R'	R			
VIIIa*	CN	H	34	110–112	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> N <sub>6</sub>
VIIIa	CN	H	55	203–205	C <sub>9</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub>
VIIIб	CN	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	62	305–307	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>
VIIIв	CN	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	56	284–286	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
VIIIг	CN	4-НОС <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	59	310–312	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
VIIIд	CONH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	84	270–272	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O
VIIIе	CONH <sub>2</sub>	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71	177–179	C <sub>21</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>
VIIIж	CONH <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	180–182	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>
VIIIз	COCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	58	143–145	C <sub>22</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>

Таблица 35. Спектральные характеристики соединений **VIII**

Шифр	Масс-спектр, [M] <sup>+</sup>	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. J, Гц	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д.
VIIIa*	222	3355, 2268, 2201, 1647, 1623	3.63 с. (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.24 с. уш. (1H, NH <sub>2</sub> ), 3.19 с. (2H, CH <sub>2</sub> ), 3.14 с. уш. (1H, NH <sub>2</sub> )	143.9, 117.4, 113.6, 112.2, 69.8, 34.4, 32.0, 31.1, 28.2
VIIIa	168	3346, 2204, 1650, 1623	7.67 с. (2H, CH), 3.45 с. уш. (2H, NH <sub>2</sub> )	155.1, 136.3, 116.1, 115.3, 88.4, 85.1

VIIIб	320	3300, 3212, 2213, 2192, 1650, 1562	7.53-7.51 т. (6H, CH, $J = 3.25$ ), 7.44-7.43 д. (2H, CH, $J = 2.15$ ), 7.43-7.41 м. (2H, CH), 5.54 с. уш. (2H, NH <sub>2</sub> )	161.4, 157.8, 156.7, 135.0, 130.2, 128.7, 128.3, 115.4, 115.2, 85.9
VIIIв	380	3306, 3203, 2216, 2189, 1727, 1650, 1620	7.42-7.39 д. (4H, CH, $J = 8.49$ ), 7.08-7.06 д. (4H, CH, $J = 8.56$ ), 5.41 с. уш. (2H, NH <sub>2</sub> ), 3.82 с. (6H, (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )	161.3, 160.9, 157.1, 156.5, 130.2, 126.7, 115.4, 114.0, 86.0, 81.4, 55.4
VIIIг	352	3352, 3152, 2216, 1641, 1605, 1565	7.30-7.28 д. (4H, CH, $J = 8.64$ ), 6.88-6.86 д. (4H, CH, $J = 8.55$ ), 5.23 с. уш. (2H, NH <sub>2</sub> ), 5.23 с. (2H, (OH) <sub>2</sub> )	161.6, 159.5, 157.0, 156.5, 130.4, 125.0, 115.5, 115.4, 115.3, 85.9, 81.3.
VIIIд	338	3452, 3339, 2213, 1748, 1638, 1606	7.76 с. уш. (2H, CONH <sub>2</sub> ), 7.54-7.52 т. (6H, CH, $J = 3.21$ ), 7.49-7.48 д. (2H, CH, $J = 2.42$ ), 7.47-7.46 м. (2H, CH), 7.39 с. уш. (2H, NH <sub>2</sub> )	162.6, 159.8, 156.7, 134.7, 130.3, 128.7, 128.0, 116.2, 115.4, 88.7, 74.8
VIIIе	428	3440, 3342, 3220, 2223, 1692, 1622, 1606, 1518	8.38-8.35 д. (2H, CH, $J = 8.92$ ), 8.29 с. (2H, CONH <sub>2</sub> ), 8.12-8.10 д. (2H, CH, $J = 8.92$ ), 8.04 с. уш. (1H, NH <sub>2</sub> ), 7.90 с. уш. (1H, NH <sub>2</sub> )	162.1, 148.8, 148.3, 136.1, 131.0, 124.2, 115.8, 110.7
VIIIж	398	3557, 3317, 3187, 2235, 2213, 1783, 1650, 1567	7.71 с. уш. (2H, CONH <sub>2</sub> ), 7.45-7.43 д. (4H, CH, $J = 8.27$ ), 7.09-7.06 д. (4H, CH, $J = 8.52$ ), 3.82 с. (6H, (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.58 с. уш. (2H, NH <sub>2</sub> )	162.3, 160.8, 159.9, 156.7, 130.2, 129.9, 126.6, 116.5, 115.6, 114.0, 88.5, 74.7, 55.4
VIIIз	353	3355, 3193, 2197, 1745, 1666, 1597	7.45-7.35 м. (10H, (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ), 6.81 с. (2H, NH <sub>2</sub> ), 3.28 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	165.2, 162.4, 135.8, 134.3, 129.5, 129.2, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4, 118.0, 117.0, 74.1, 53.4

В ИК-спектрах соединений VIII присутствуют полосы поглощения NH<sub>2</sub>-групп (3557–3187 см<sup>-1</sup>), цианогрупп (2235–2189 см<sup>-1</sup>), связей C=O (1783–1660 см<sup>-1</sup>), NH (1636 см<sup>-1</sup>) и C=C (1727–1518 см<sup>-1</sup>).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H сигналы протонов NH<sub>2</sub> проявляются при 5.54–3.45 м.д. и 8.04–7.39 м.д. (VIIIд-ж). Сигналы протонов фрагмента COONH<sub>2</sub> регистрируются в области 8.29–7.71 м.д., COOCH<sub>3</sub> – 3.28 м. д., OCH<sub>3</sub> – 3.82 м.д. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C характеризуются наличием сигналов атомов углерода цианогрупп в области 118.0–110.7 м. д. и сигналами групп C=O в области 165.2–162.1 м. д. [44].

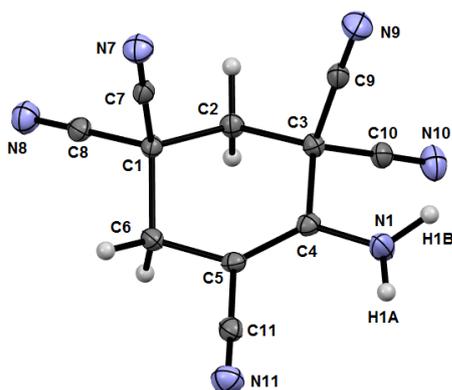


Рисунок 69. Геометрия молекулы 4-аминоциклогекс-4-ен-1,1,3,3,5-пентакарбонитрила VIIa\* в кристалле по данным PCA (CCDC 1978850)

Спектр прогнозируемого фармакологического действия аминбензополикарбонитрилов включает антиинфективную, противовоспалительную, жаропонижающую и противоопухолевую активность.

#### 4.8 Синтез карбонитрилсодержащих полиметинов

Известно, что гидразоны как класс обладают разнообразными биологическими и фармакологическими свойствами, в том числе противомикробными, противотуберкулезными, противовирусными, противоопухолевыми, антиагрегантными, противомаларийными и др. [72]. Сочетание остатков замещенных гидразинов с другими функциональными группами приводит к образованию соединений с уникальными физико-химическими свойствами. Большие возможности для построения разнообразных циклических систем с биологической активностью дает комбинирование свойств гидразинов и карбонитрильных групп в составе карбонитрилсодержащих полииметиновых соединений – цианиновых красителей.

Мероцианиновые красители, будучи фотосенсибилизаторами, с успехом применяются в составе фотодинамической терапии раковых заболеваний. Также они способны выборочно инактивировать неопластические клетки (лейкоз, лимфома, клетки нейробластомы) в

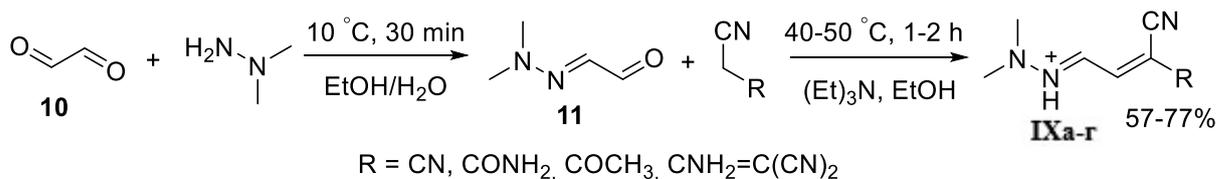
аутологичных трансплантатах костного мозга, а также патогенные вирусы в костном мозге и крови [341]. Мероцианины локализуются в основном в плазматической мембране опухолевых клеток, и большая часть их фототоксичности связана с ее повреждением [298].

Подходы к их получению основаны на последовательном наращивании цепи полисопряжения путем введения различных требуемых заместителей. В синтезе таких универсальных синтетических платформ применяют полифункциональные соединения, содержащие карбонильные, карбоксильные, аминогруппы и т.д.

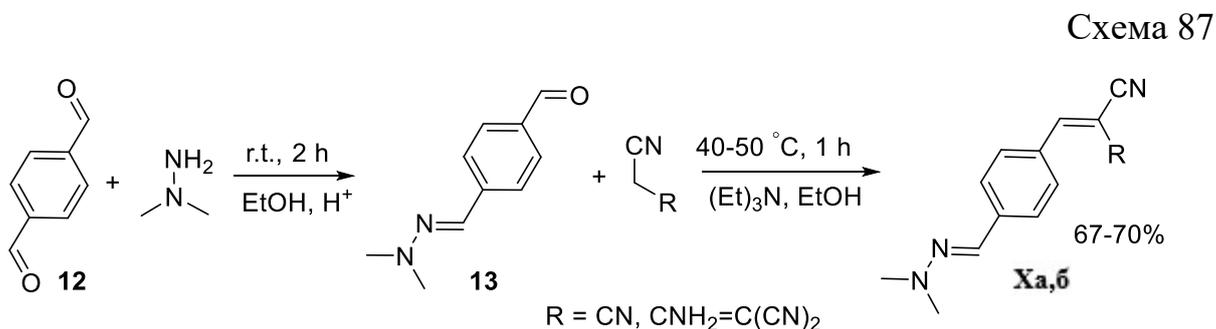
В синтезе данных универсальных синтетических платформ применяют полифункциональные соединения, содержащие активированную метильную или легкоуходящую группу (анилинметиленовая, ацетанилидметиленовая, диметиламинную, дицианоэтиленовую) и карбонильные, карбоксильные, аминогруппы и т.д.

Для разработки метода получения таких синтонов была исследована реакционная способность диальдегида щавелевой кислоты – глиоксаля – с цианосодержащими метиленактивными соединениями (МН, метилцианоацетат, цианацетамид, 2-аминопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрил). Глиоксаль **10** предварительно обрабатывался несимметричным N,N-гидразином для получения соответствующего гидразона **11** (схема 86), при постоянном перемешивании которого с цианосодержащими метиленактивными соединениями в среде этанола образуются 1-(3,3-дицианоиллилиден)-2,2-диметилгидразин-1-иумы (**IXa-г**) (57-77%) [42].

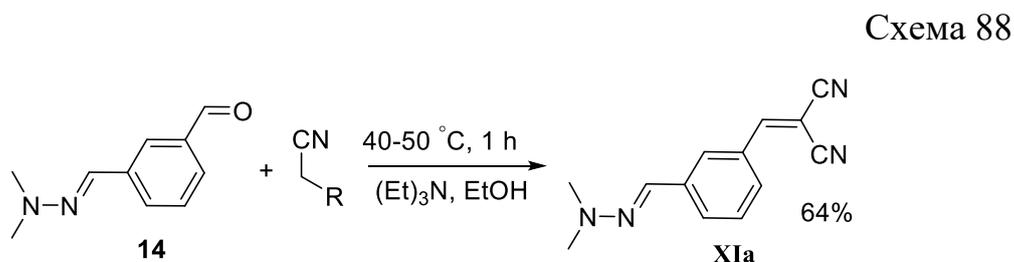
Схема 86



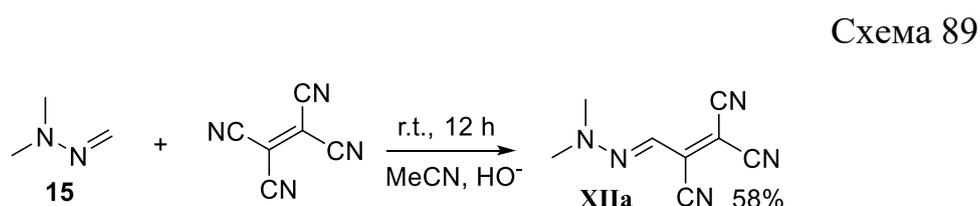
Аналогично получены 3-(4-((2,2-диметилгидразоно)метил)фенил)-акрилонитрилы **Xa,б** (67-70%) из N,N-диметилгидразона **13** терефталевого альдегида **12** (схема 87).



В ходе реакции N,N-диметилгидразона изофталевого альдегида **14** с МН (схема 88) получен 2-(3-((2,2-диметилгидразоно)метил)бензилиден)малононитрил **XIa** (64%).



Реакцией N,N-диметилгидразона формальдегида **15** с ТЦЭ (схема 89) – 3-(2,2-диметилгидразоно)проп-1-ен-1,1,2-трикарбонитрил **XIIa** (58%).



Соединения **IX-XII** представляют собой блестящие кристаллические вещества, интенсивно окрашенные от желтого до темно-красного цвета, с четкими температурами плавления (табл. 36). Их строение доказано данными ИК-, ЯМР-<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- и масс-спектров (рис. 70-85, табл. 37), а также РСА (рис. 86).

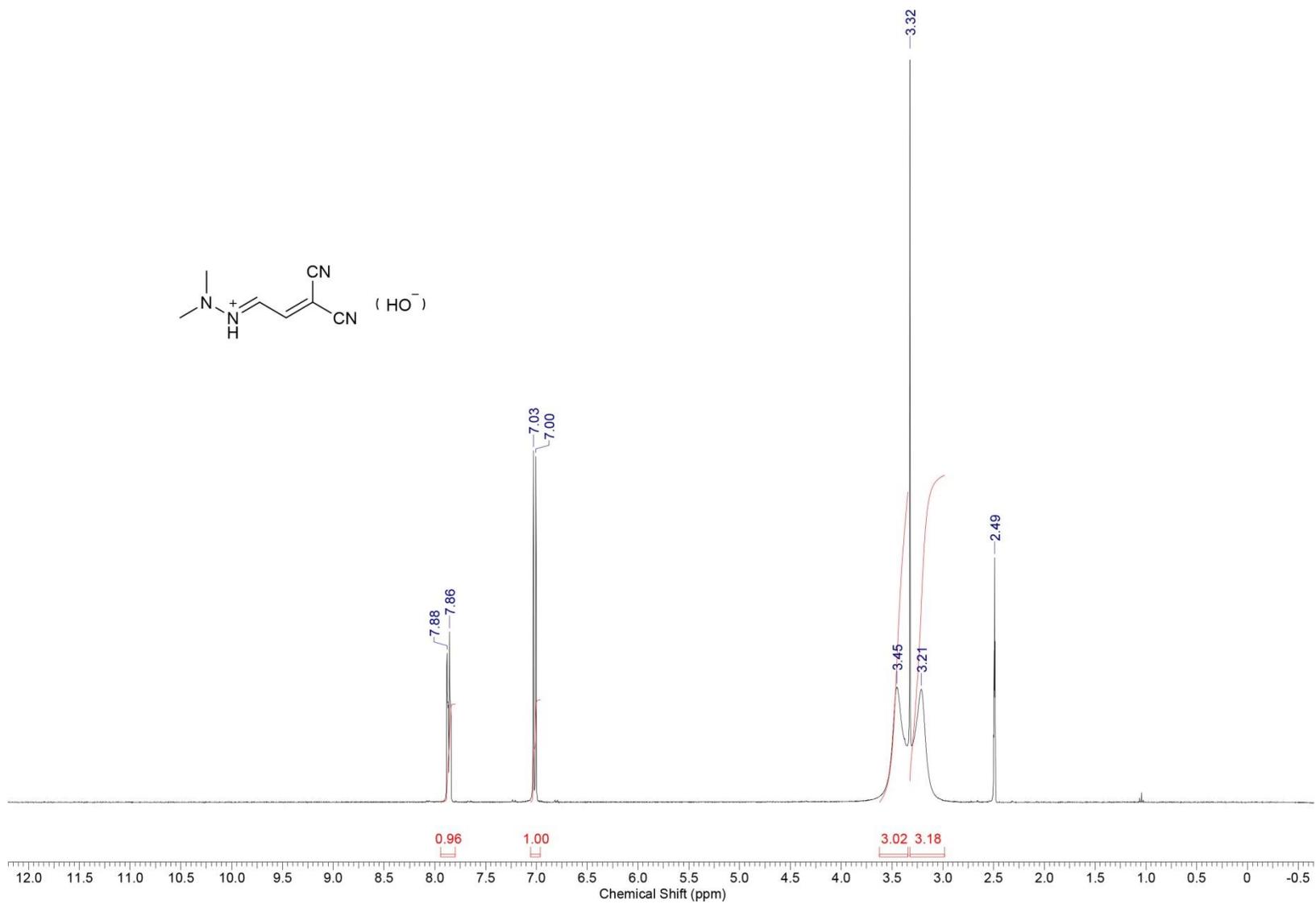


Рисунок 70. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения IXa, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

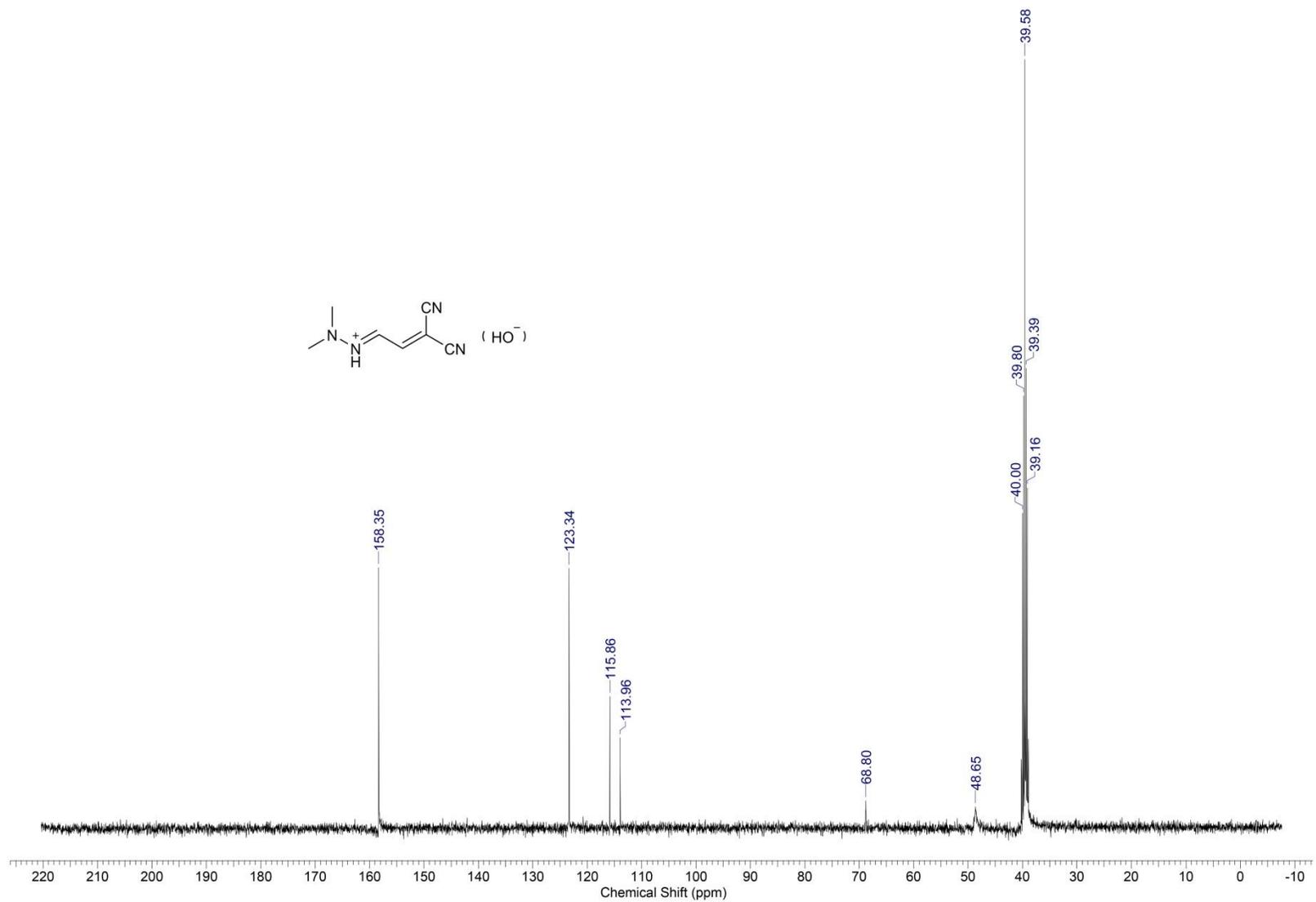


Рисунок 71. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения IXa, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

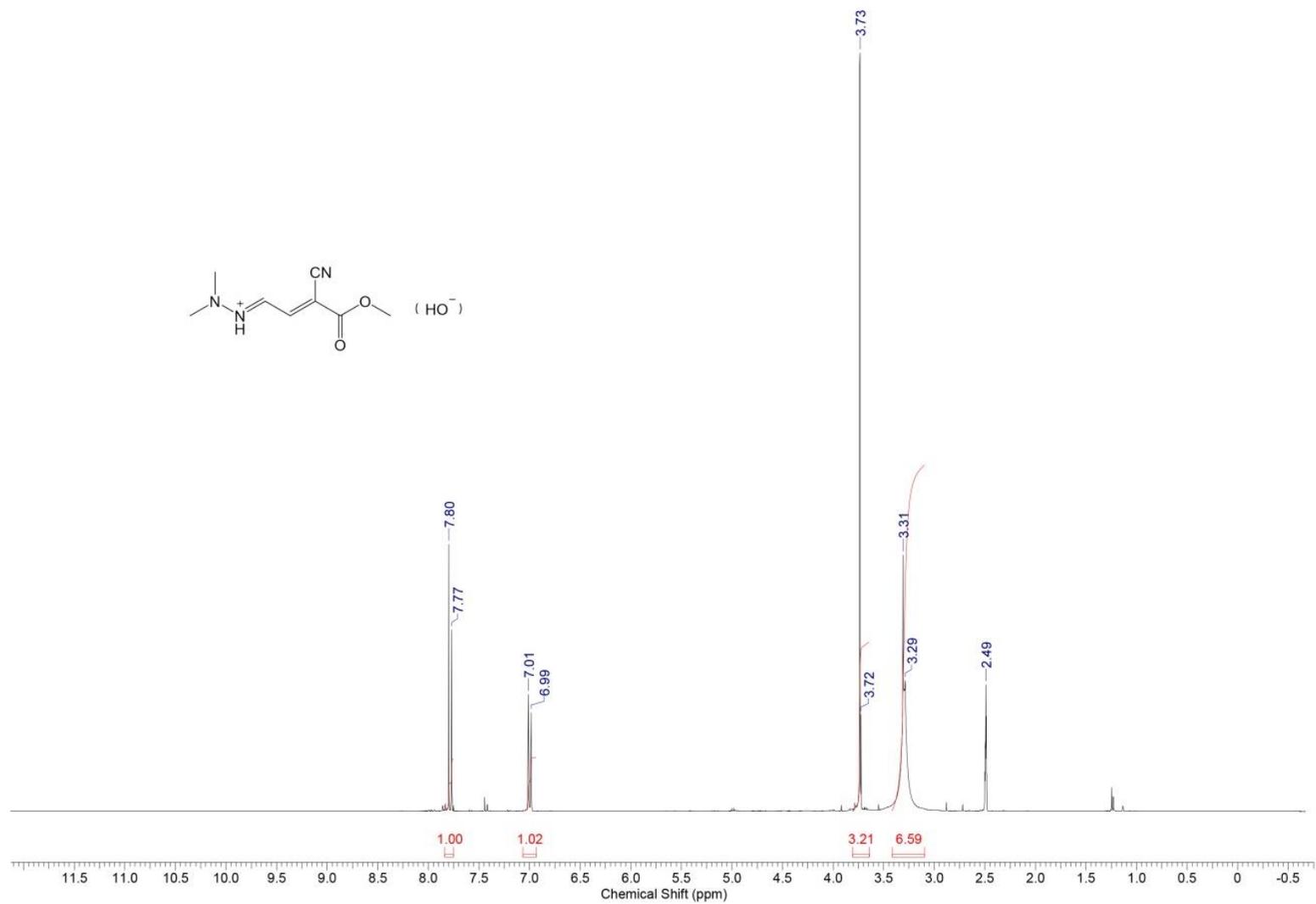


Рисунок 72. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения IXб, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

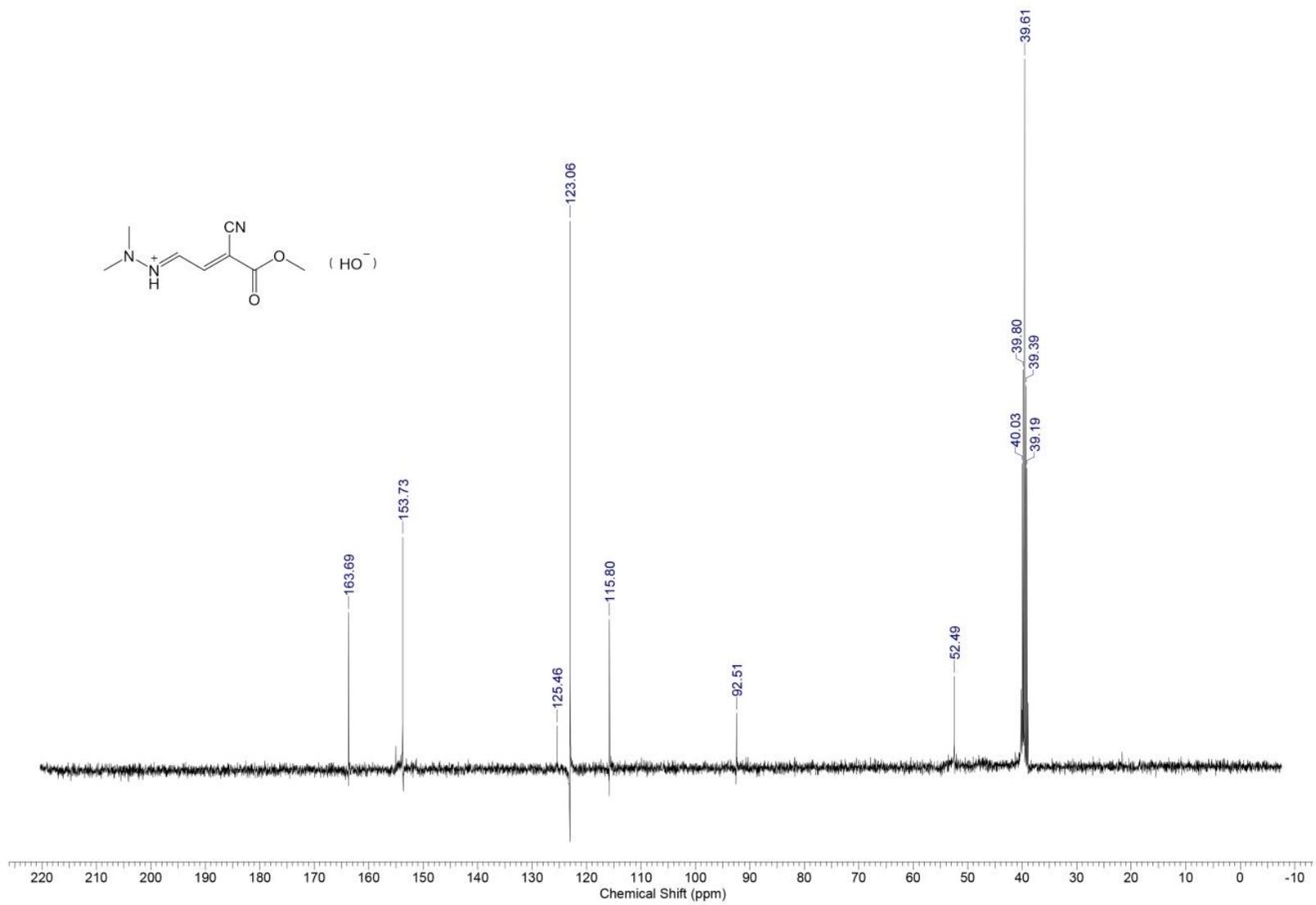


Рисунок 73. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>C соединения IXб, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

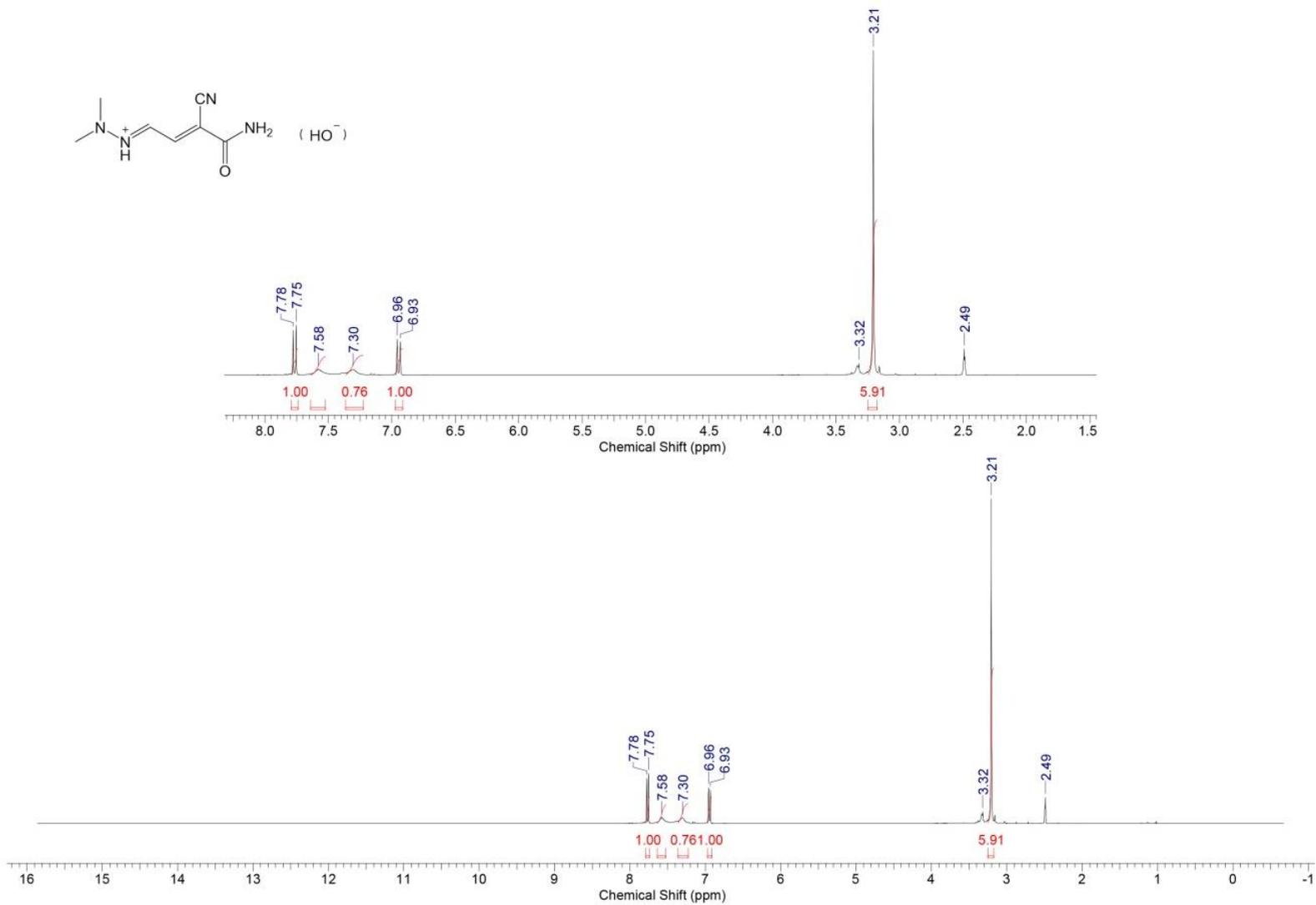


Рисунок 74. Спектр ЯМР- $^1\text{H}$  соединения IXв, снятый в DMSO- $d_6$

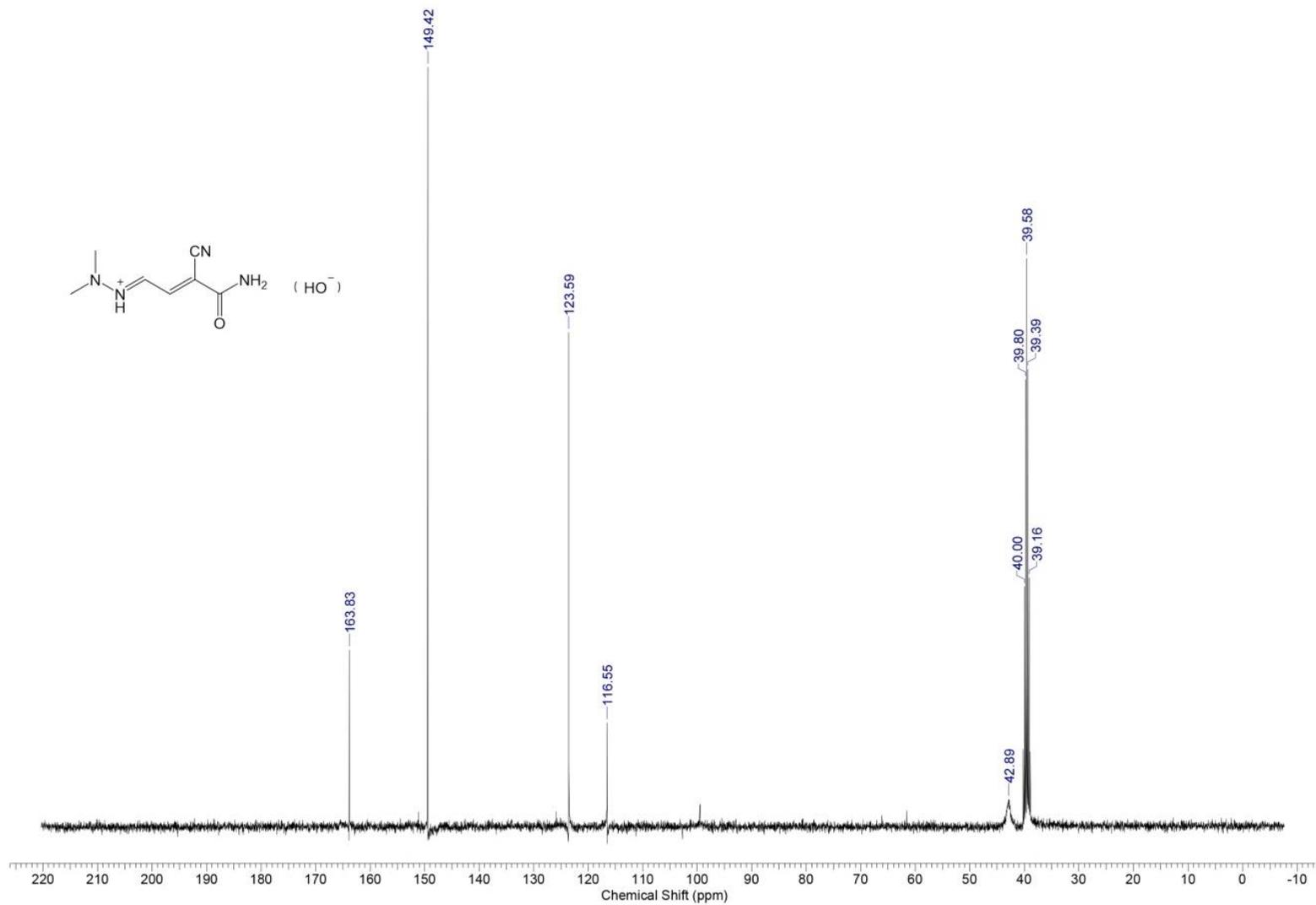


Рисунок 75. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения IXв, снятый в DMSO- $d_6$

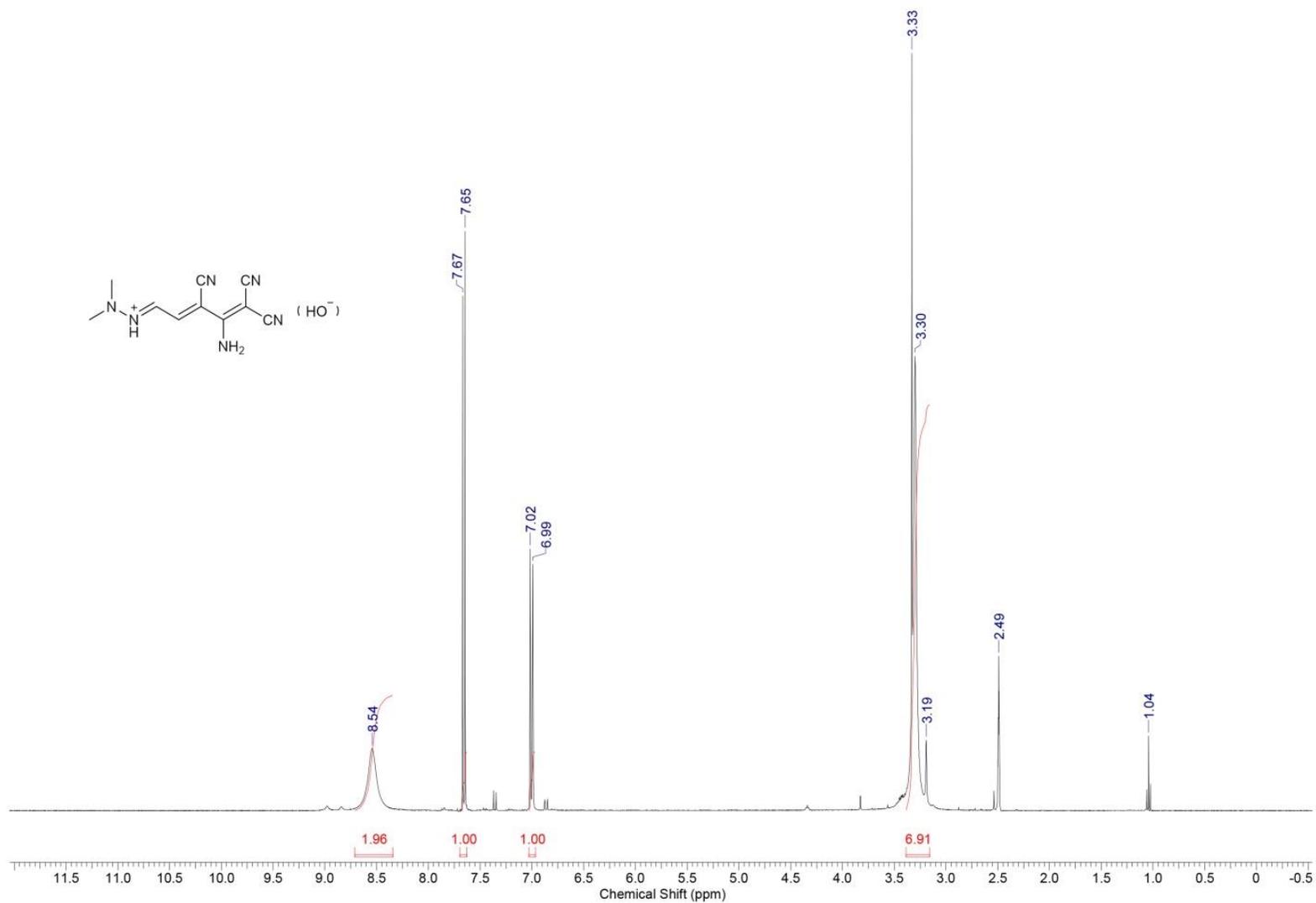


Рисунок 76. Спектр ЯМР- $^1\text{H}$  соединения IXг, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

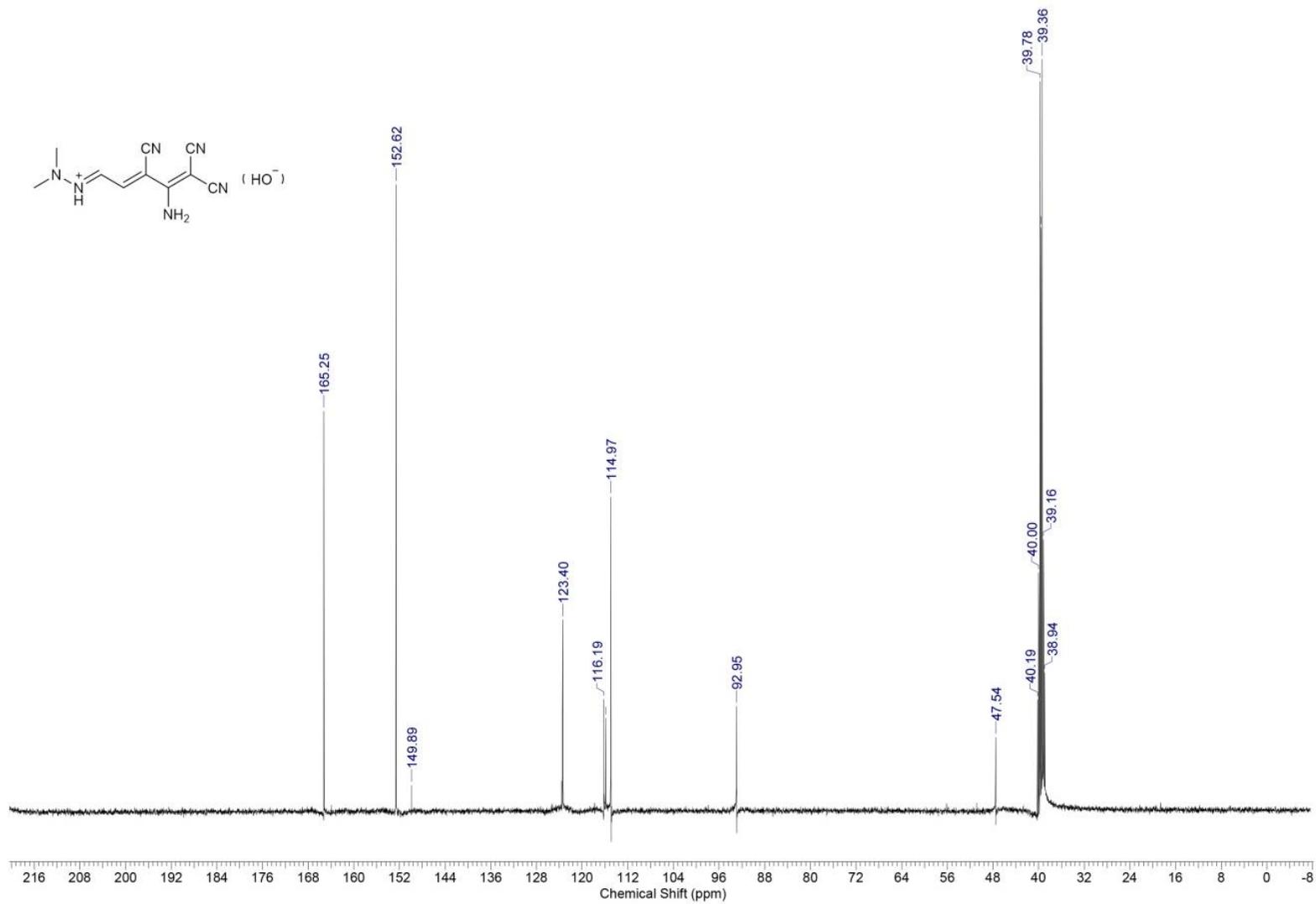


Рисунок 77. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения IXг, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

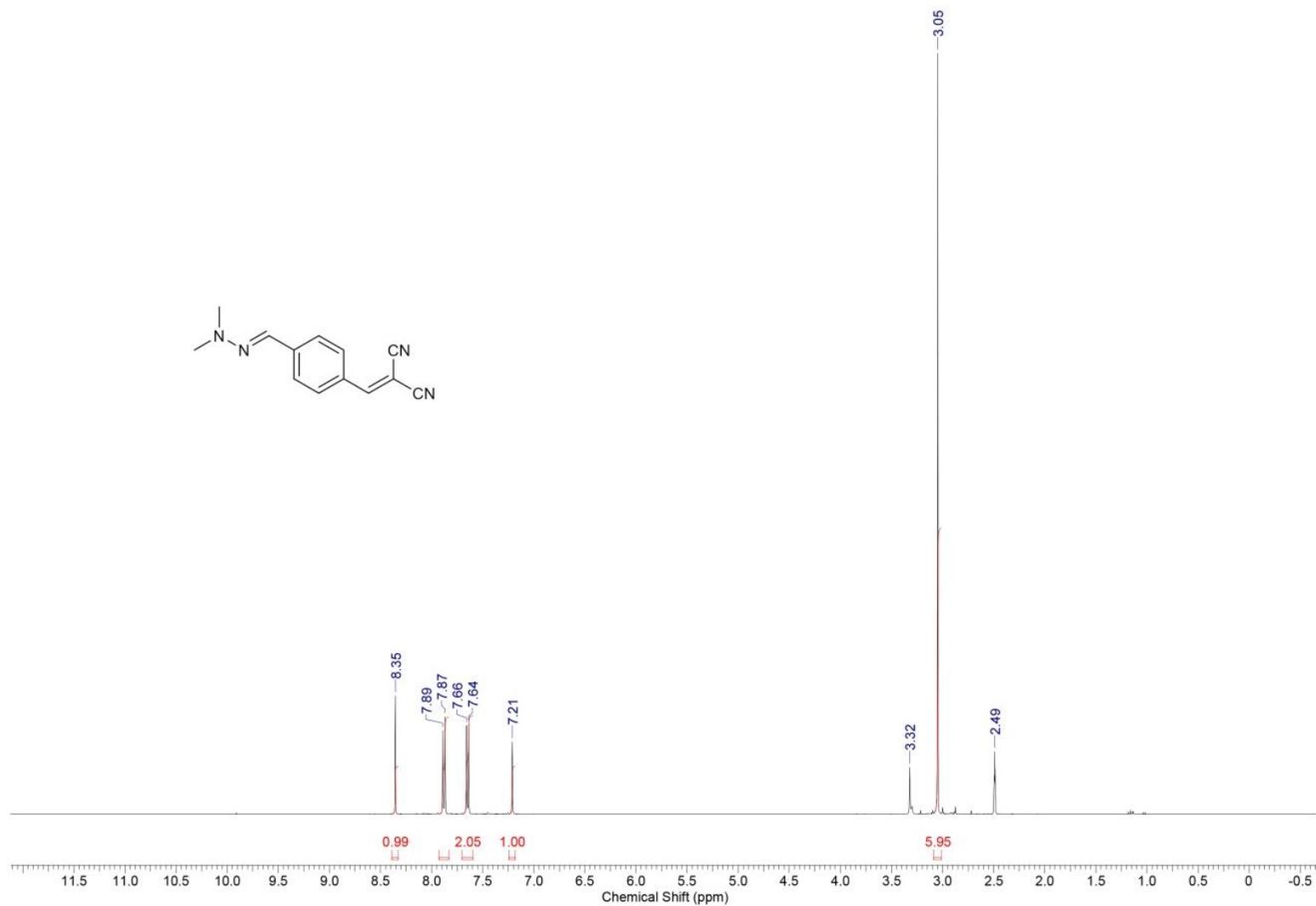


Рисунок 78. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения Xa, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

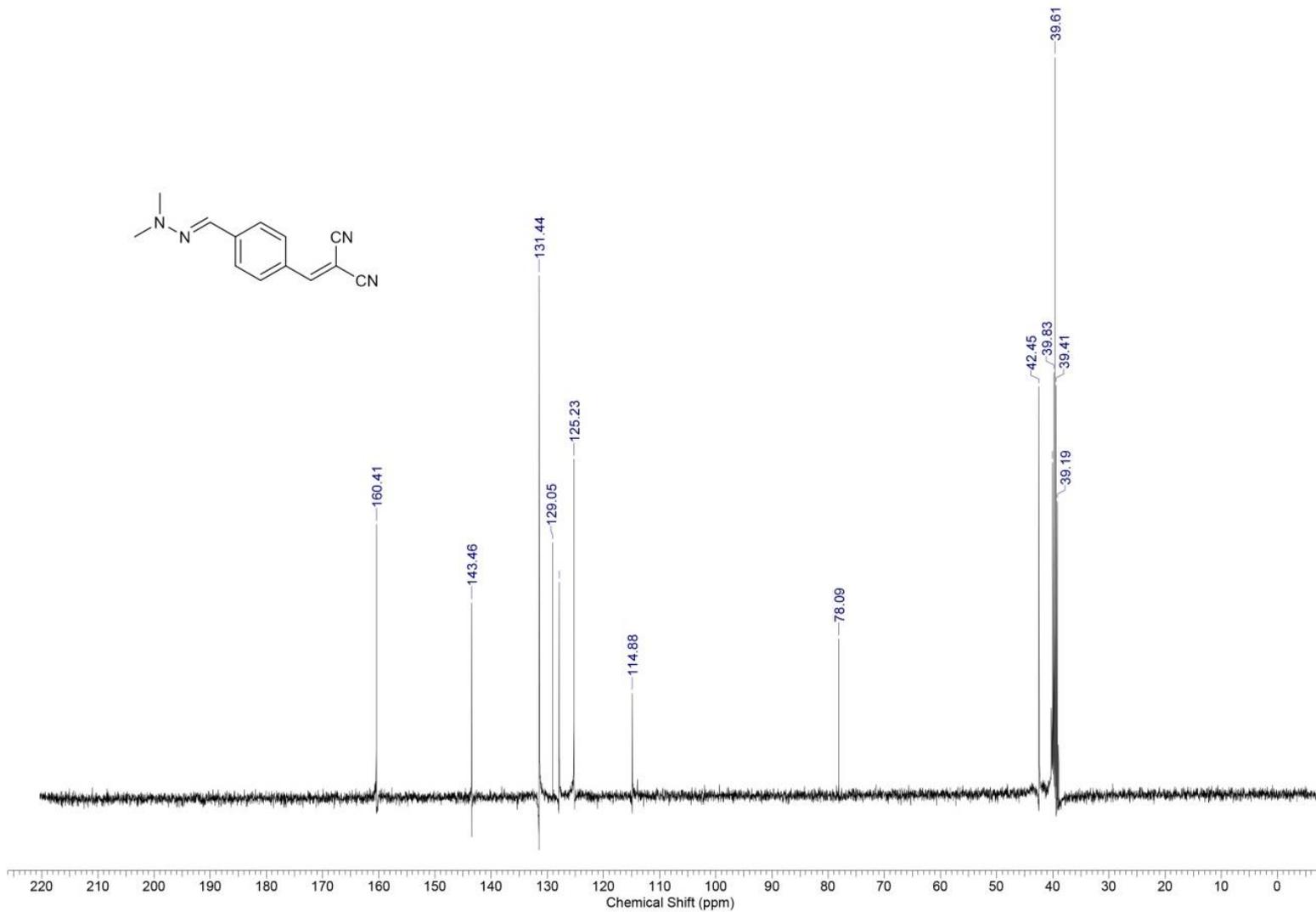


Рисунок 79. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>С соединения 7а, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

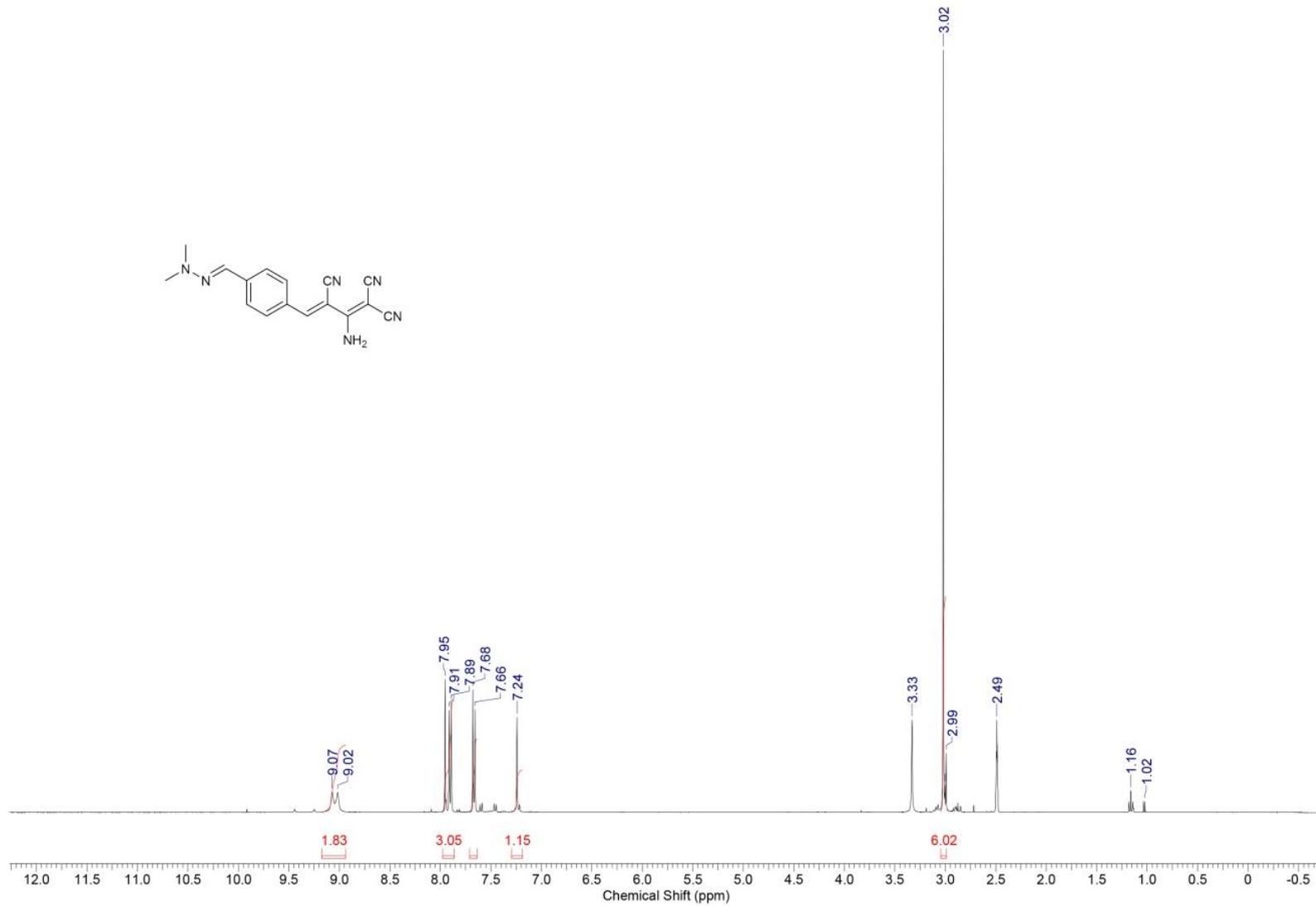


Рисунок 80. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения Xб, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

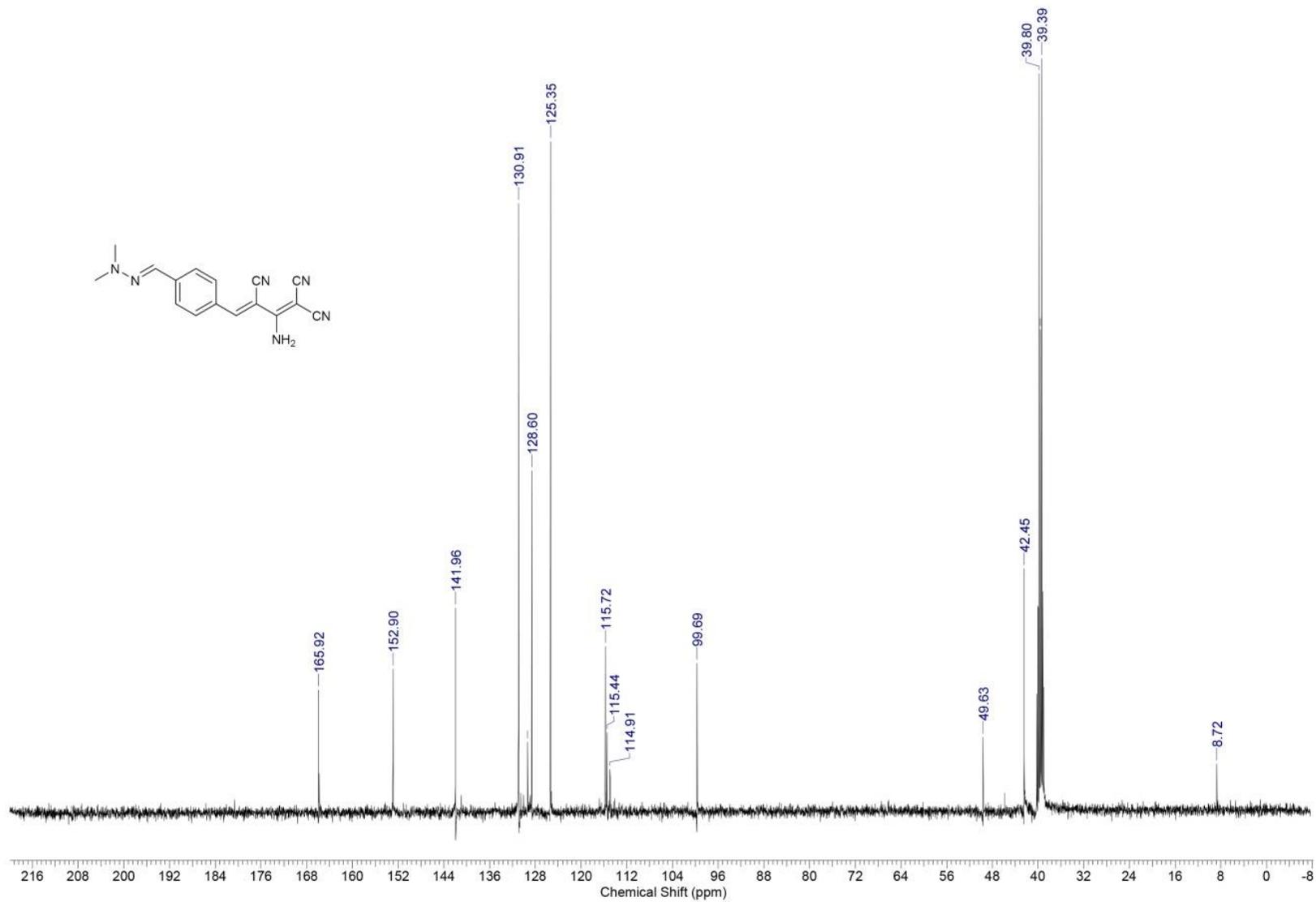


Рисунок 81. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>С соединения Xб, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

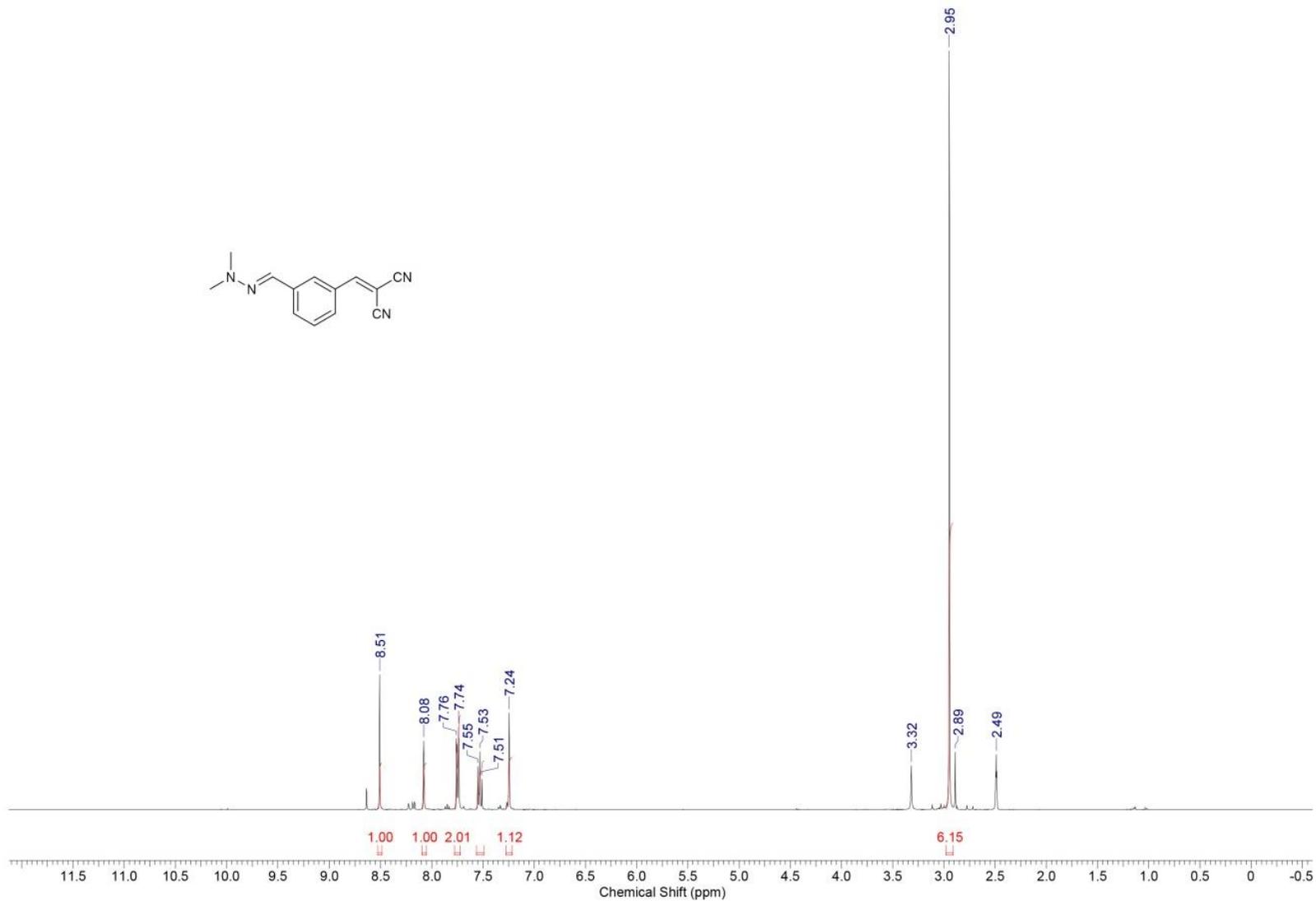


Рисунок 82. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения XIa, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

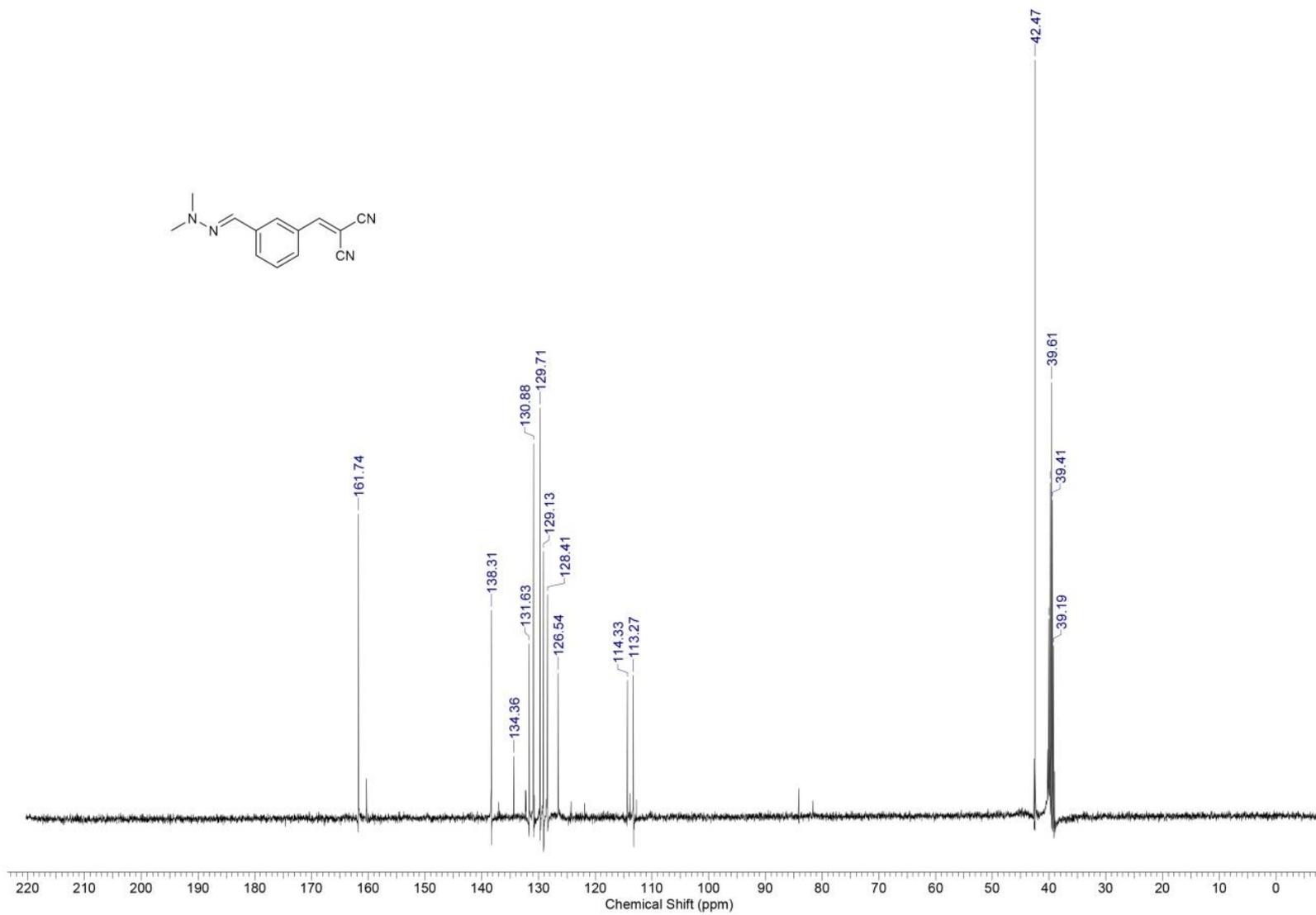


Рисунок 83. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>C соединения XIa, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

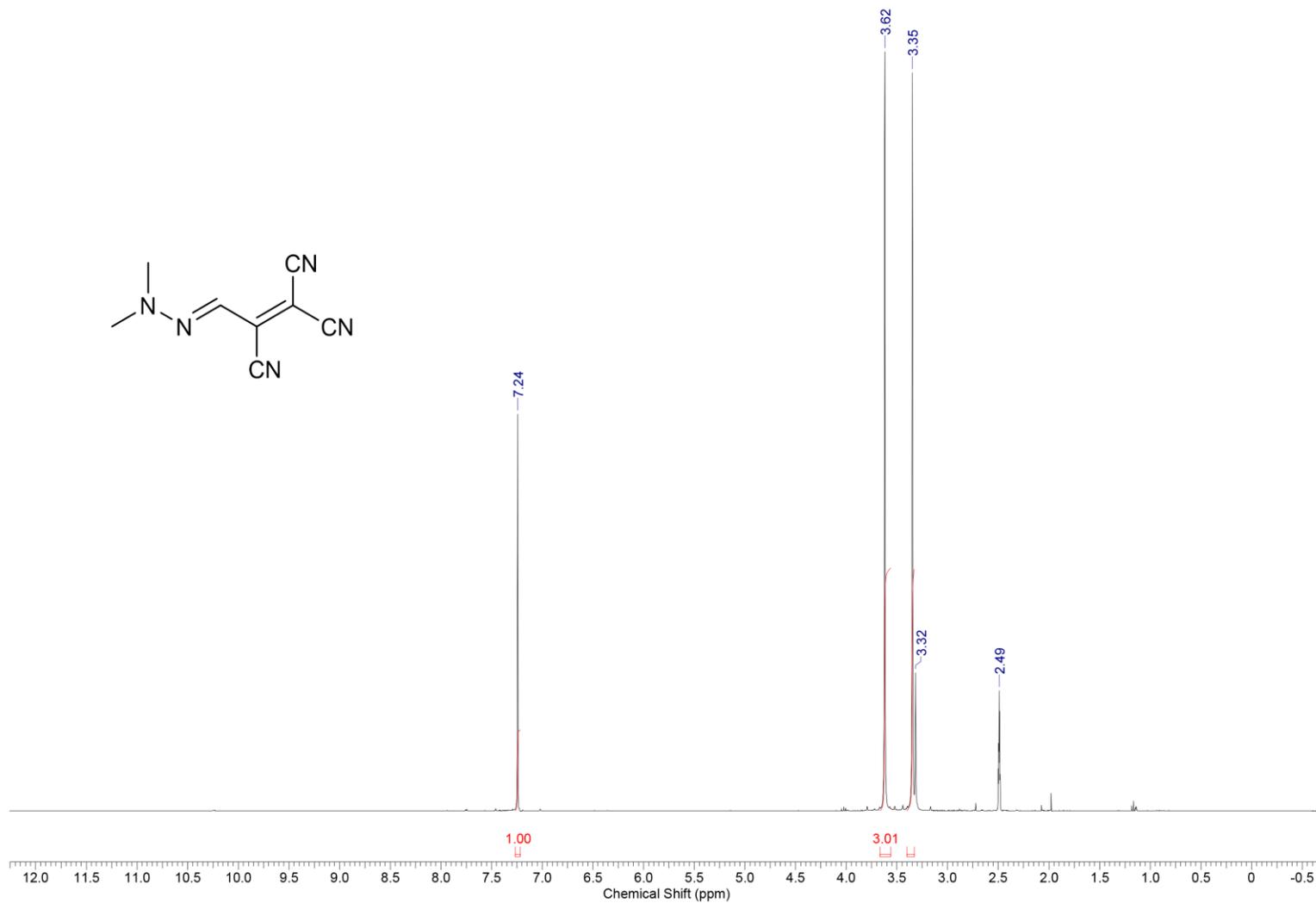


Рисунок 84. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения XIIa, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

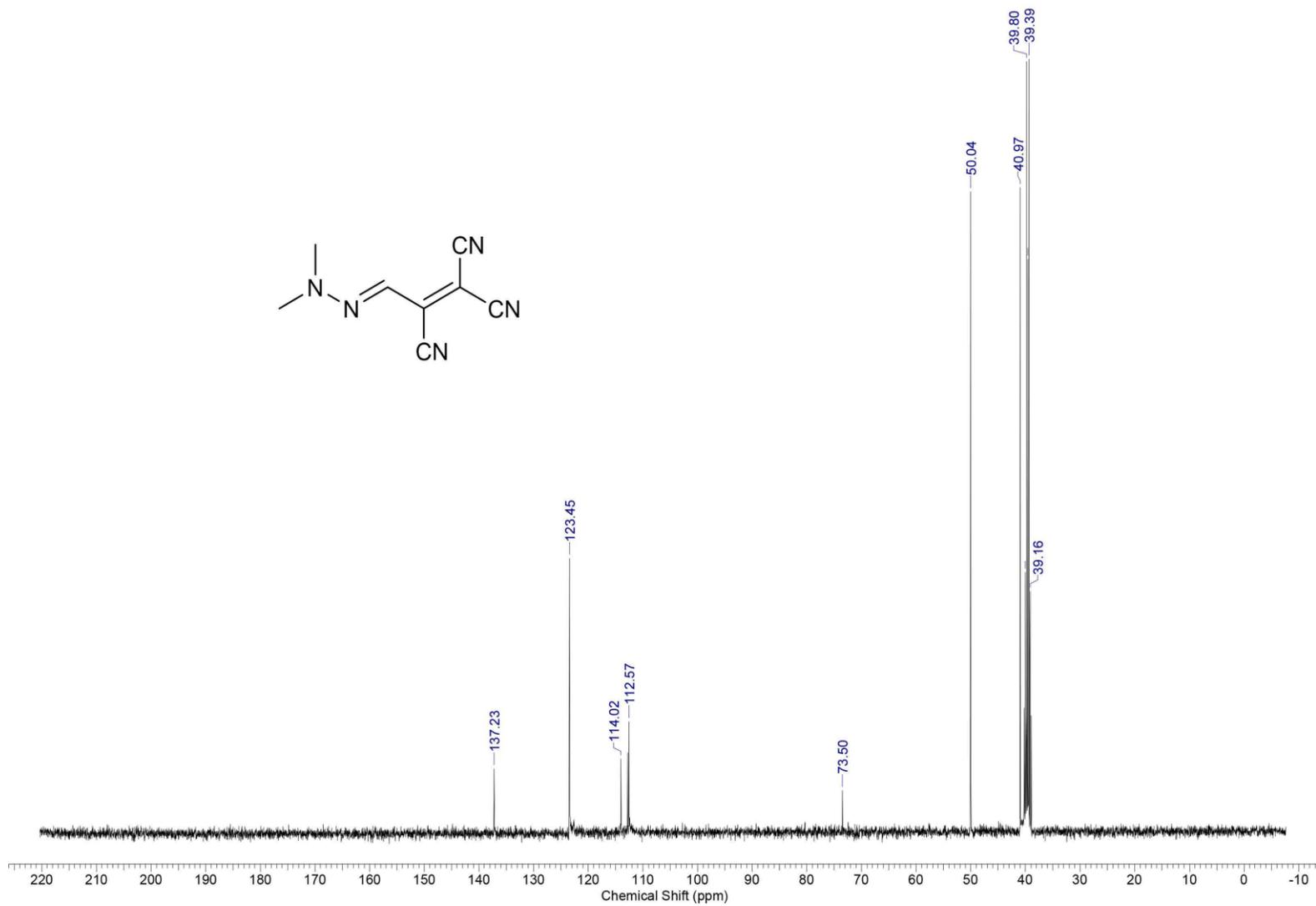
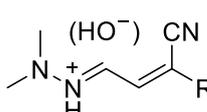
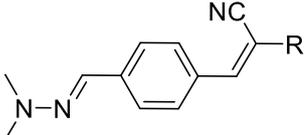


Рисунок 85. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>С соединения XIIa, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

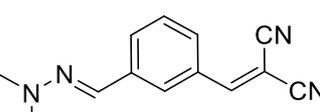
Таблица 36. Выходы и температуры плавления соединений IX-XII



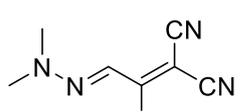
IXa-d



Xa,b



XIa



XIIa

Соединение	R	Выход, %	T <sub>пл</sub> , °C	Брутто-формула
IXa	CN	62	127–129	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N <sub>4</sub>
IXб	COOCH <sub>3</sub>	57	72–74	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>
IXв	CONH <sub>2</sub>	77	181–183	C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> N <sub>4</sub> O
IXг	CNH <sub>2</sub> =C(CN) <sub>2</sub>	65	198–200	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N <sub>6</sub>
Xa	CN	70	97–99	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>
Xб	CNH <sub>2</sub> =C(CN) <sub>2</sub>	67	210–212	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub>
XIa	-	64	109–111	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub>
XIIa	-	58	122–124	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub>

Таблица 37. Спектральные характеристики соединений IX-XII

Шифр	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д. J, Гц				
	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	R	CH=N	CH=C	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
IXa	3.45 с. (3H), 3.32 с. (1H), 3.21 с. (3H)	-	7.03–7.00 д. (J = 9.71)	7.88–7.86 д. (J = 9.82)	-
IXб	3.31 с. (1H), 3.29 с. (6H)	3.73 с. (3H)	7.01–6.99 д. (J = 10.51)	7.80–7.77 д. (J = 10.51)	-
IXв	3.32 с. (1H), 3.21 с. (6H)	7.58 с., 7.30 с.	6.96–6.93 д. (J = 9.73)	7.78–7.75 д. (J = 9.61)	-
IXг	3.33 с. (1H), 3.30 с. (6H)	8.54 с. (2H)	7.02–6.99 д. (J = 9.61)	7.67–7.65 д. (J = 9.61)	-
Xa	3.05 с.	-	7.21 с.	8.35 с.	7.89–7.87 д. (2H, J = 8.12), 7.66–7.64 д. (2H, J = 8.12)
Xб	3.02 с.	9.07 с., 9.02 с.	7.24 с.	7.95 с.	7.91–7.89 д. (2H, J = 8.12), 7.68–7.66 д. (2H, J = 8.91)
XIa	2.95 с.	-	7.24 с.	8.51 с.	8.08 с. (1H), 7.76– 7.75 д. (1H, J = 1.61), 7.74–7.73 д. (1H, J = 1.60), 7.55–7.51 т. (1H, J = 7.71)
XIIa	3.62 с, 3.35 с.	-	7.24 с.	-	-
Шифр	Масс-спектр, [M] <sup>+</sup>	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, δ, м.д.		
IXa	149	3361 (N–H), 2219, 2211 (C≡N), 1653 (C=N), 1577 (C=C)	158.4, 123.4, 115.9, 114.0, 68.8, 48.7		
IXб	182	3400 (N–H), 2216 (C≡N), 1705 (C=O), 1680 (C=N), 1583 (C=C)	163.7, 153.7, 125.5, 123.1, 115.8, 92.5, 52.5		

IX <sub>B</sub>	167	3406 (N–H), 3352 (N–H <sub>2</sub> ), 2213 (C≡N), 1665 (C=O), 1600 (C=N), 1574 (C=C)	163.8, 149.4, 123.6, 116.6, 42.9
IX <sub>Г</sub>	215	3406, 3352 (N–H <sub>2</sub> ), 3230 (N–H), 2210, 2189 (C≡N), 1671 (C=N), 1647, 1580 (C=C)	165.3, 152.6, 149.9, 123.4, 116.2, 115.9, 115.0, 93.0, 47.5
X <sub>а</sub>	224	2222 (C≡N), 1600 (C=N), 1583 (C=C)	160.4, 143.5, 131.4, 129.1, 127.9, 125.2, 114.9, 78.1, 42.5
X <sub>б</sub>	290	3330, 3212 (N–H <sub>2</sub> ), 2220, 2212 (C≡N), 1660 (C=N), 1582, 1553 (C=C)	165.9, 152.9, 142.0, 130.9, 129.4, 128.6, 125.4, 115.7, 115.4, 114.9, 99.7, 49.6, 42.5, 8.7
XI <sub>а</sub>	224	2222 (C≡N), 1600 (C=N), 1560 (C=C)	161.7, 138.3, 134.4, 131.6, 130.9, 129.7, 129.1, 128.4, 126.5, 114.3, 113.3, 42.5
XII <sub>а</sub>	173	2207 (C≡N), 1701 (C=N)	137.2, 123.5, 114.0, 112.6, 73.5, 50.0, 41.0

При анализе спектров соединений **IX** обнаружено, что данные полиметины существуют в виде ионов, протонированных по атому азота, что подтверждается наличием дополнительного сигнала в сильном поле. Данный протон находится в постоянном обмене и практически не влияет на характер сигналов других протонов соединений.

В ИК-спектрах соединений **IX-XII** присутствуют полосы поглощения NH<sub>2</sub>-групп (3352–3212 см<sup>-1</sup>), NH-группы в соединениях **IXа-г** (3406–3361 см<sup>-1</sup>), карбонитрильных групп (2222–2189 см<sup>-1</sup>), связей C=N (1701–1600 см<sup>-1</sup>), C=O (1705–1665 см<sup>-1</sup>) и C=C (1583–1553 см<sup>-1</sup>).

В спектрах ЯМР-<sup>1</sup>H сигналы протонов NH<sub>2</sub> и CONH<sub>2</sub> регистрируются при 9.07–7.30 м.д., CH=N – при 7.24–6.93 м.д., CH=C – при 8.51–7.65 м.д., ароматических колец при 8.08–7.51 м.д., CH<sub>3</sub> 3.62–2.95 м.д., NH при 3.33–3.31 м.д. в соединениях **IXа-г**. Спектры ЯМР-<sup>13</sup>C характеризуются наличием сигналов атомов углерода цианогрупп в области 115.9–112.6 м. д.

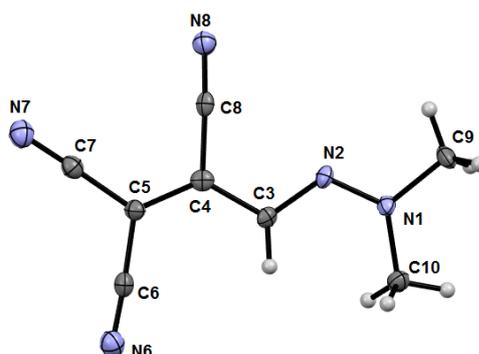


Рисунок 86. Кристаллическая структура 3-(2,2-диметилгидразо)проп-1-ен-1,1,2-трикарбонитрила XIIa по данным РСА (CCDC 1986196).

Полученные полиметины за счет системы сопряженных кратных связей имеют интенсивное поглощение УФ-излучения (рис. 87, табл. 38).

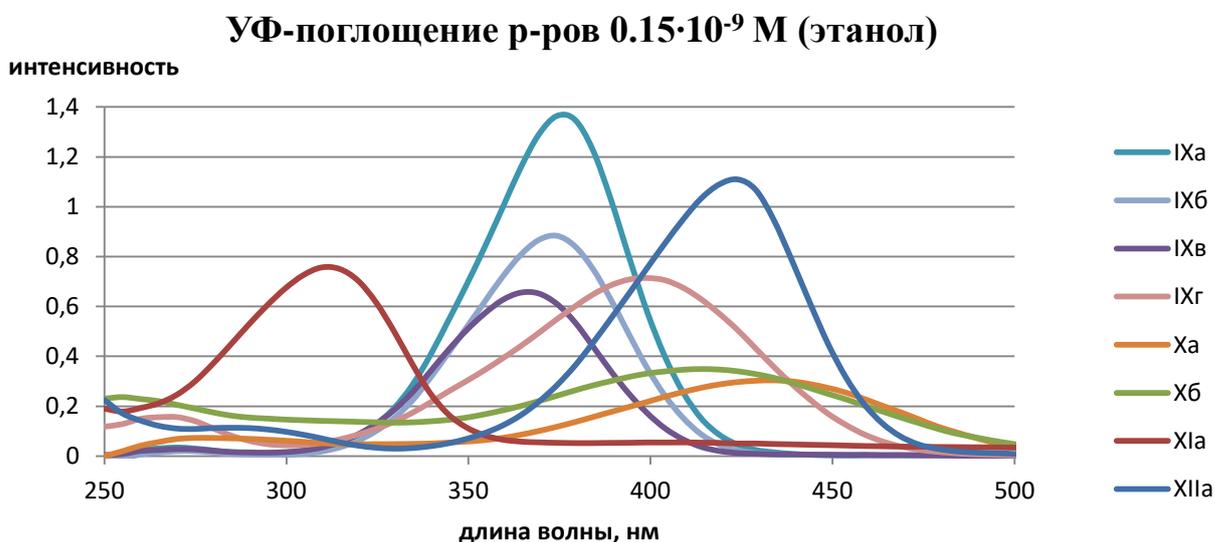


Рисунок 87. Спектры поглощения УФ полиметинов IX-XII

Таблица 38. Максимумы и рассчитанные удельные коэффициенты поглощения полиметинов IX-XII

Соединение	$\lambda_{\text{max}}$ , нм	$\epsilon$ , л моль <sup>-1</sup> см <sup>-1</sup>
IXa	374	32330.5
IXб	378	28466.5
IXв	364	17420.9
IXг	399	27818.5
Xa	434	12109.3
Xб	414	14479.5
XIa	310	26609.2
XIIa	424	29009.2

При исследовании полиметинов **X**, **XIa** была обнаружена их способность флуоресцировать в твердофазном состоянии при обработке УФ светом. Экспериментально были установлены длины волн, соответствующие максимальному квантовому выходу. Наиболее выраженной флуоресценцией обладает соединение **Xa** (табл. 39, рис. 88).

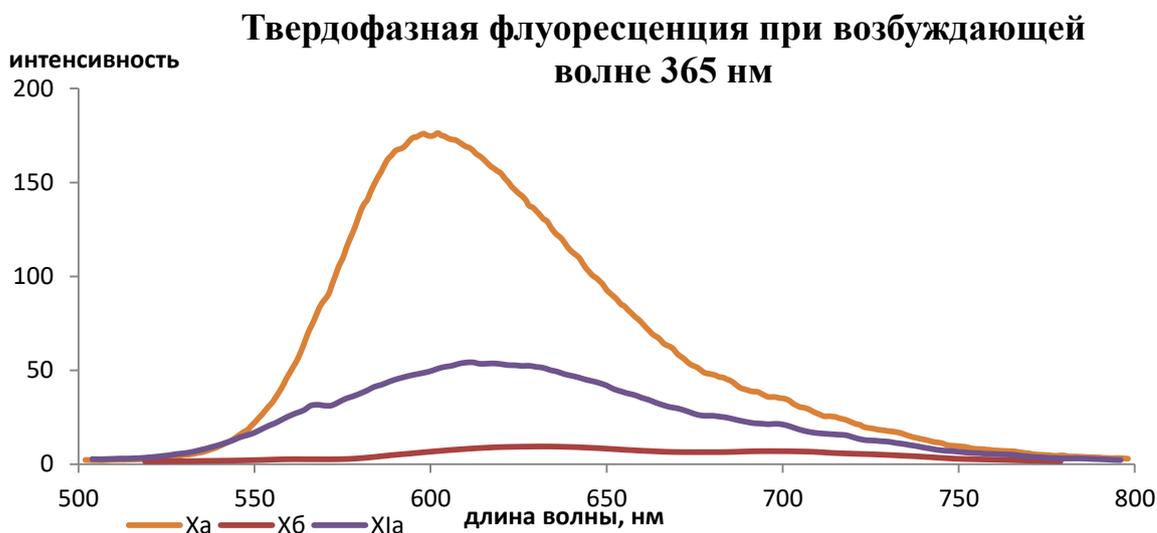


Рисунок 88. Твердофазная флуоресценция полиметинов X, XIa при возбуждающей волне 365 нм

Таблица 39. Относительные квантовые выходы полиметинов IX-XII

Соединение	λ <sub>max</sub> , нм	rel. Φ
Xa	602	1
Xб	634	0.05
XIa	612	0.31

#### 4.9 Синтез аддуктов этентетракарбонитрила с третичными аминами

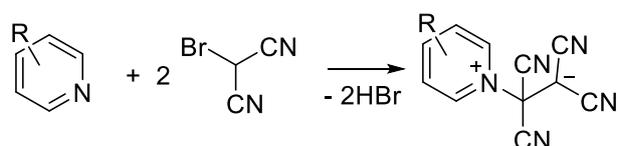
Большой интерес для разработки лекарственных препаратов имеют поликарбонитрильные соединения, содержащие кватернизированный атом азота. Данные соединения вследствие существования в ионной форме обладают улучшенными свойствами, подвижностью в растворах электролитов, гидрофильностью, меньшей токсичностью, антисептическими и дезинфицирующими свойствами и другими видами активности.

Механизм действия четвертичных аммониевых соединений основан на разрушении мембран микроорганизмов, по природе являющихся фосфолипидами. Известны также и другие механизмы, но ключевую роль

играет положительный заряд на атоме азота, благодаря которому молекулы солей встраиваются в мембрану и приводят к ее дезорганизации, фрагментации билипидного слоя и в конечном счете гибели клетки.

Примером подобных соединений являются аддукты ТЦЭ с третичными аминами. Известный метод получения таких аддуктов – косвенный, через последовательную конденсацию двух молекул броммалонитрила (схема 90).

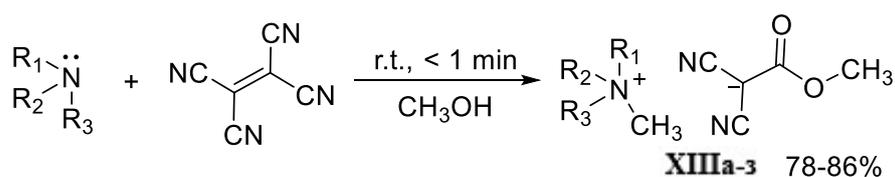
Схема 90



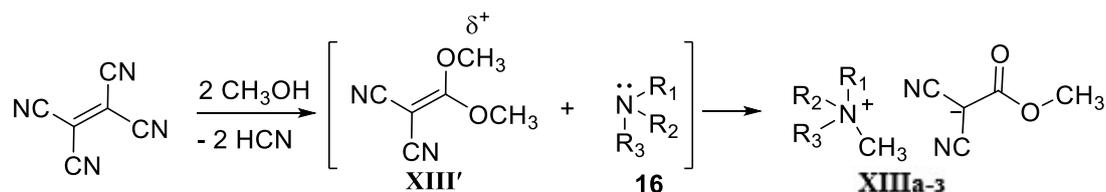
Подобные аддукты могут быть использованы для синтеза разнообразных циклических карбонитрилсодержащих соединений.

Для разработки препаративного метода получения 1,1,2,2-тетрациано-2-(R,R'-аммоний)этан-1-идов была изучена реакция ТЦЭ с третичными аминами **16** в различных растворителях. В ходе исследований обнаружено, что при проведении реакции в метаноле образуются соли N-метилированных аминов и метилдицианоуксусной кислоты – метилдицианоацетаты (**XIIIa-3**) (схема 91) [161].

Схема 91



Механизм реакции точно не установлен. Известно, что в спиртах ТЦЭ образует кетали. Вероятно, образующийся в результате нуклеофильного замещения 2-(диметоксиметилен)малонитрил по механизму электрофильного присоединения реагирует с третичными аминами **16** с образованием соответствующих аддуктов и выделением 1,1-дициано-2-метокси-2-оксоэтан-1-ида (схема 92).



Проведение реакции в водно-спиртовых растворах приводит к получению солей другого типа – пентацианопропенидов (**XIVa-ж**) (схема 93) [16,161].

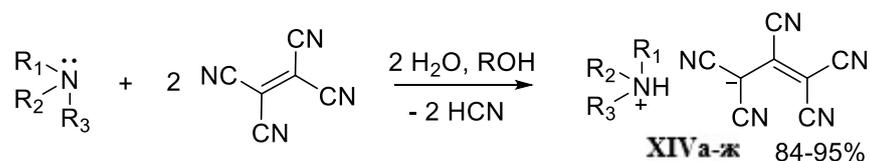
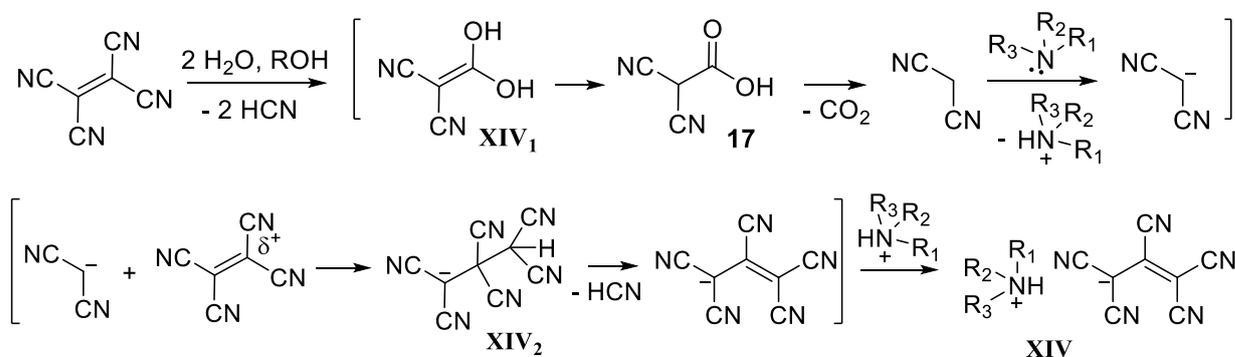


Схема образования пентацианопропенидов **XIV**, вероятно, включает конденсацию ТЦЭ с молекулой МН через декарбоксилирование 2,2-дицианоуксусной кислоты **17** (схема 94).



Полученные соединения **XIII** представляют собой кристаллические вещества белого (**а**), желтого (**б-д, ж-з**), красного (**е**) цвета, **XIV** – желто-оранжевого цвета с четкими температурами плавления (табл. 40). Их строение доказано на основании данных ИК-, ЯМР-<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- и масс-спектров (рис. 89-102, табл. 41), а также РСА (рис. 103–108).

В ИК-спектрах полосы поглощения карбонитрильных групп соединений **XIII** присутствуют при 2204–2161 см<sup>-1</sup>, соединений **XIV** – при 2289–2173 см<sup>-1</sup>, а также N<sup>+</sup>H (3478–3170 см<sup>-1</sup>)

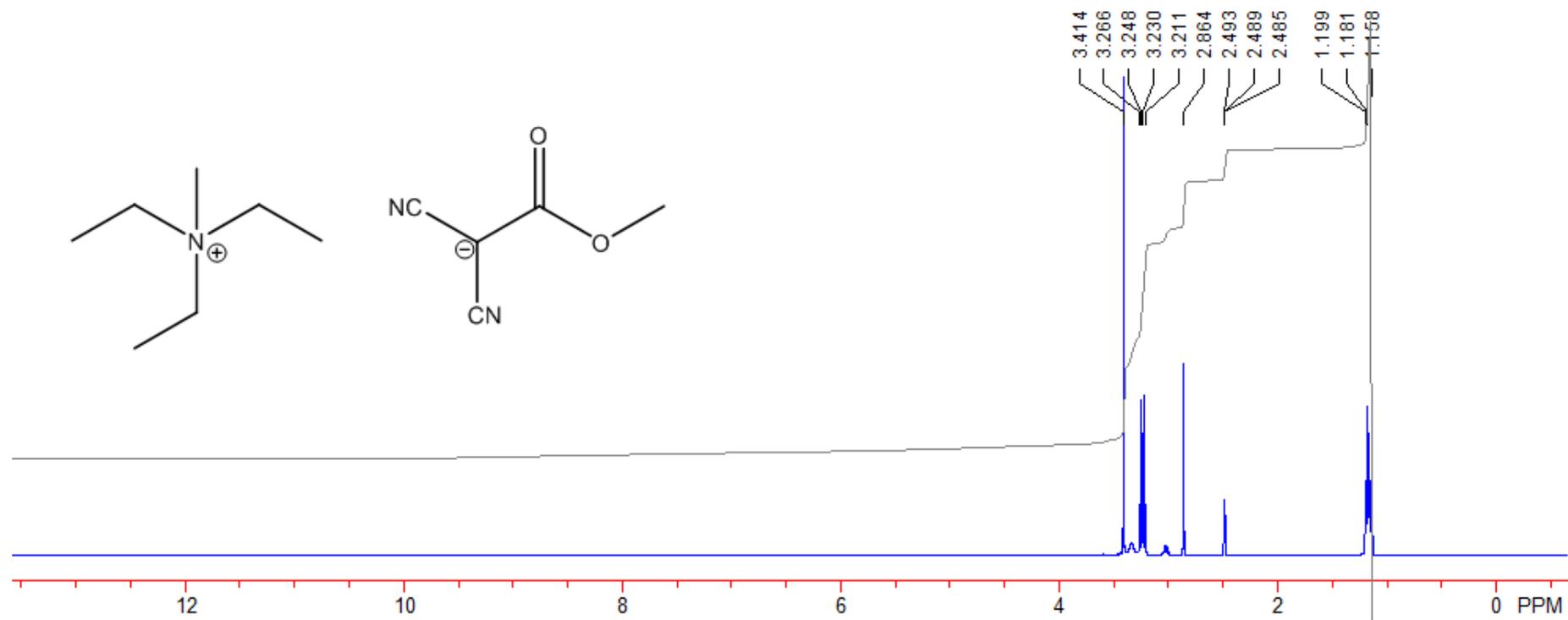


Рисунок 89. Спектр ЯМР- $^1\text{H}$  соединения XIIIa, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

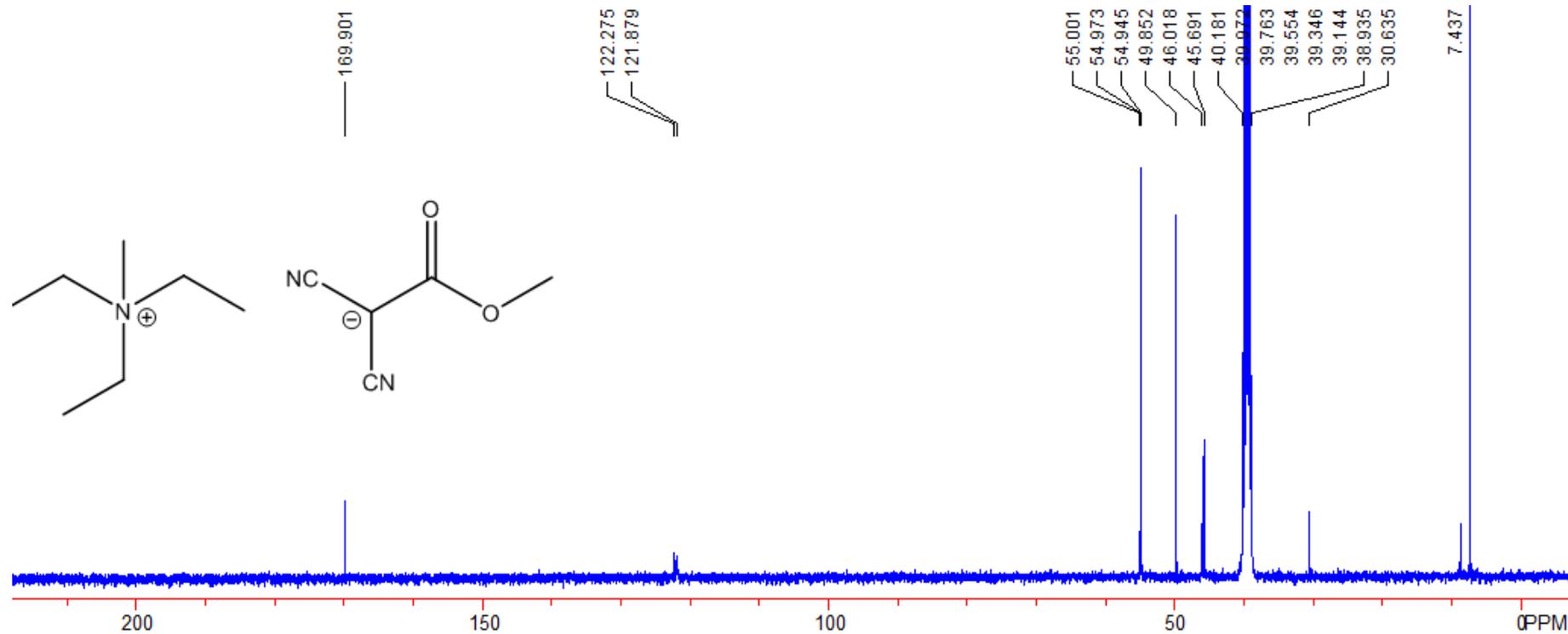


Рисунок 90. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения XIIIa, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

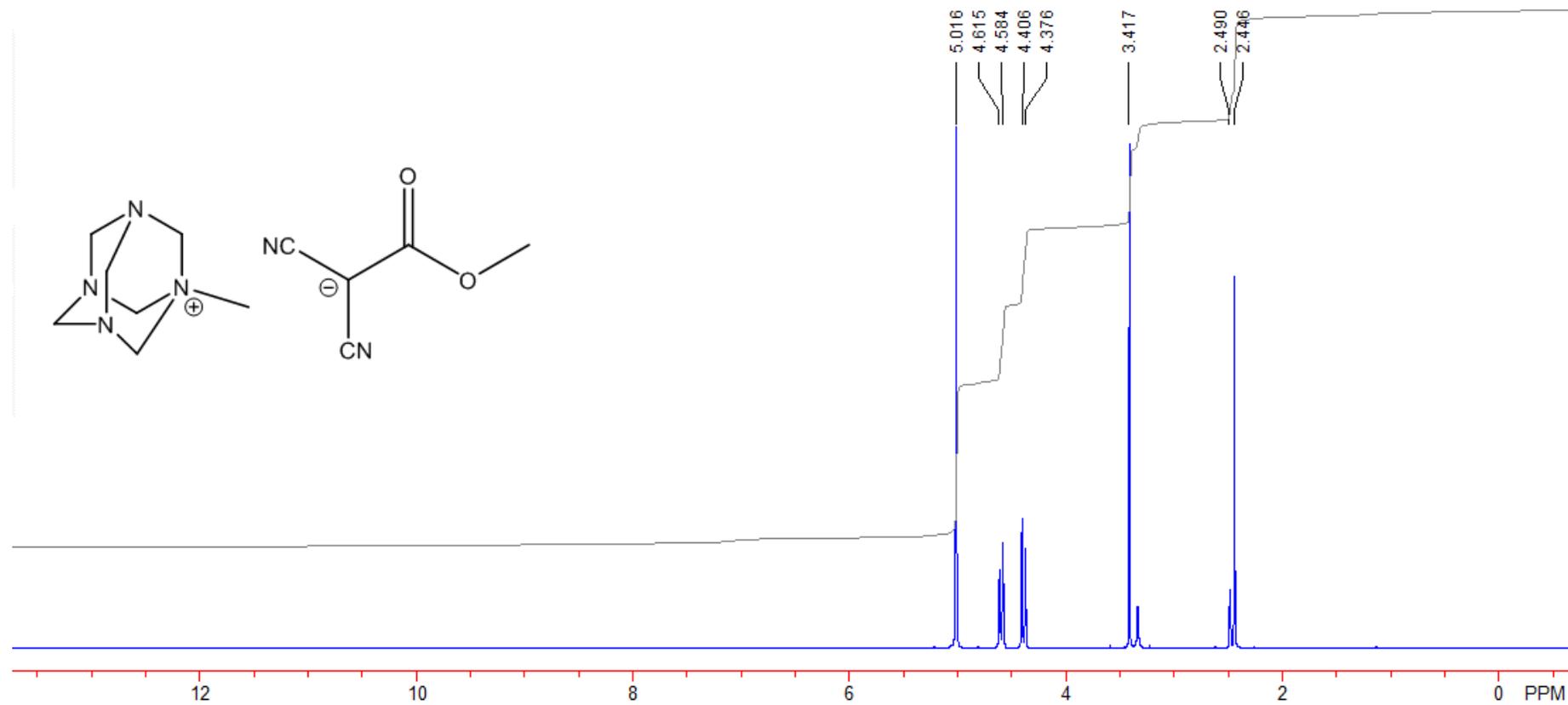


Рисунок 91. Спектр ЯМР- $^1\text{H}$  соединения XIIIб, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

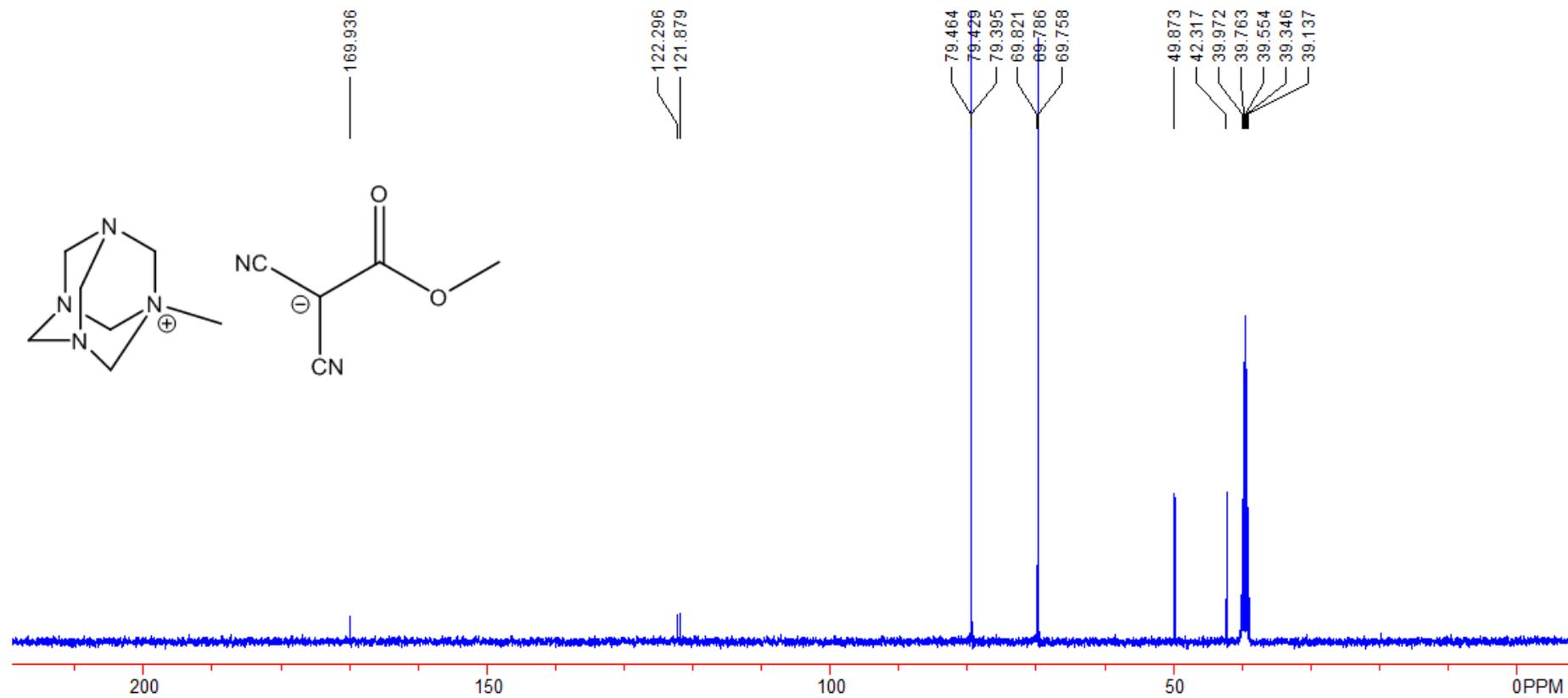


Рисунок 92. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>С соединения XIIIб, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

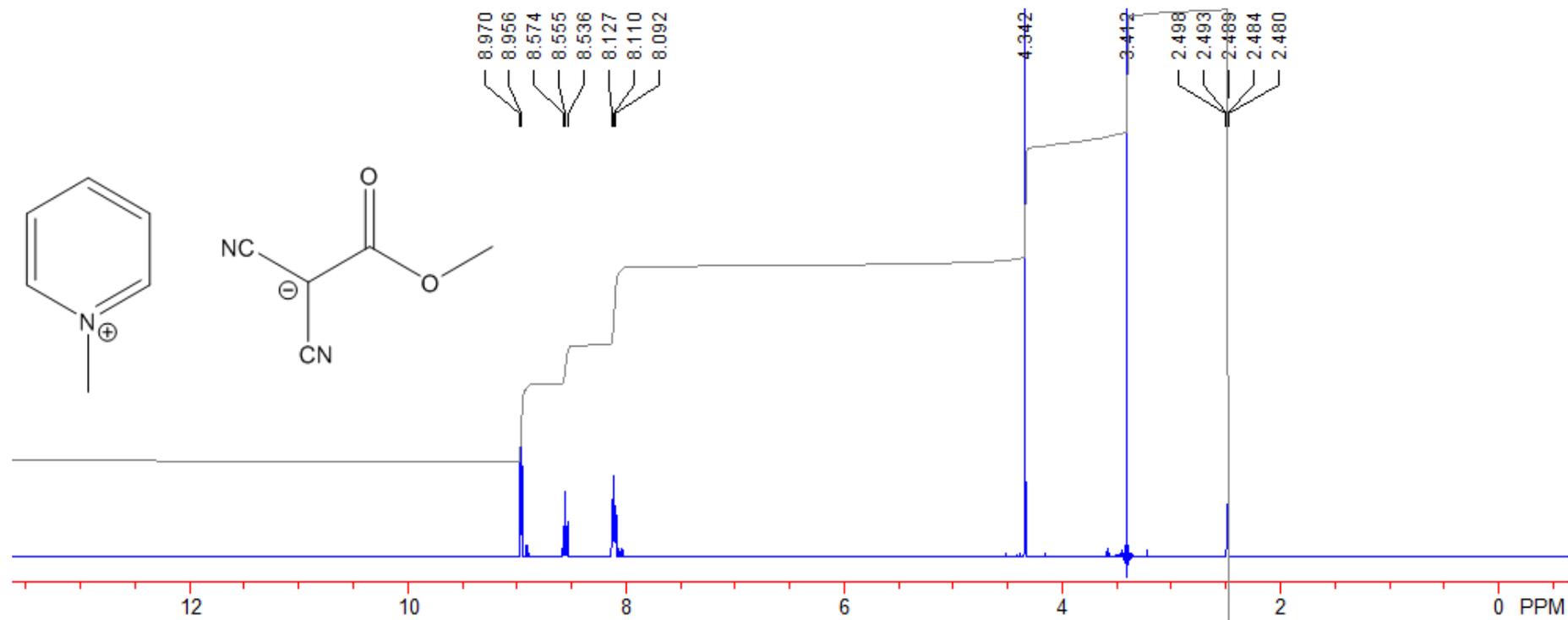


Рисунок 93. Спектр ЯМР- $^1\text{H}$  соединения XIIIb, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

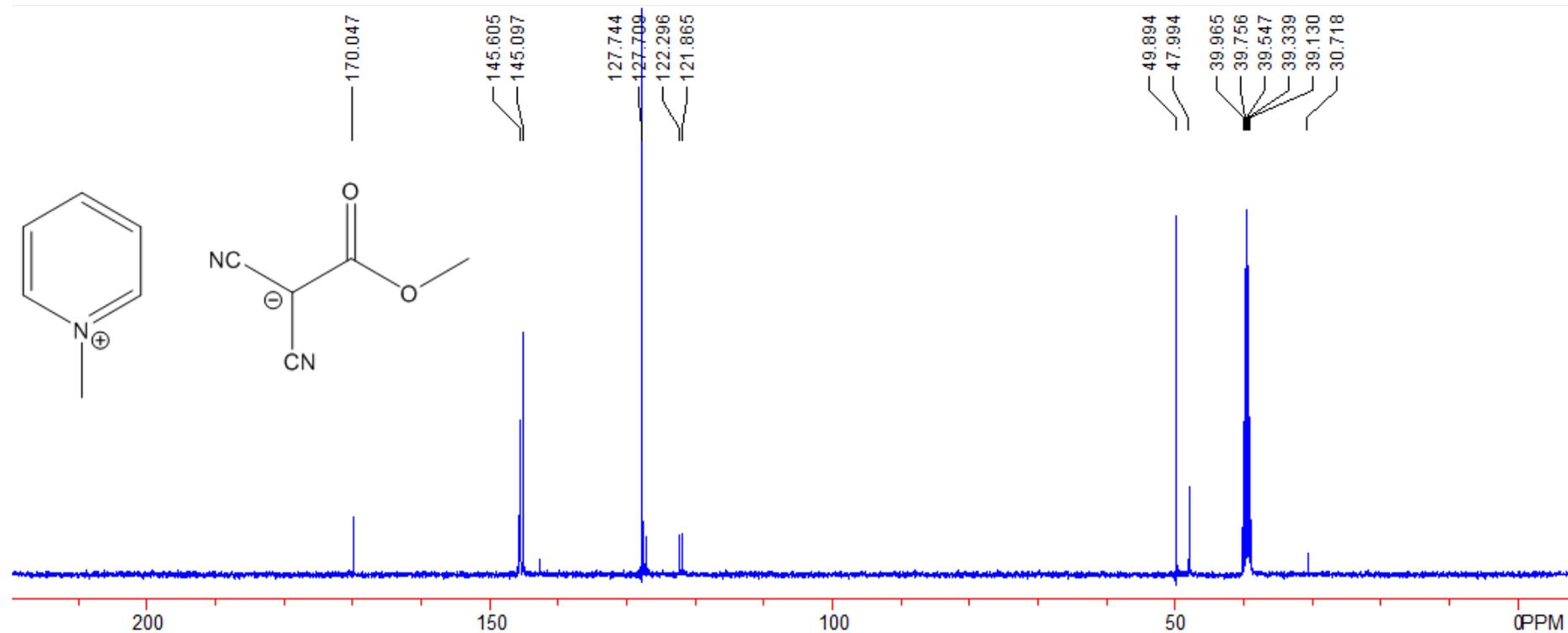


Рисунок 94. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения XIIIb, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

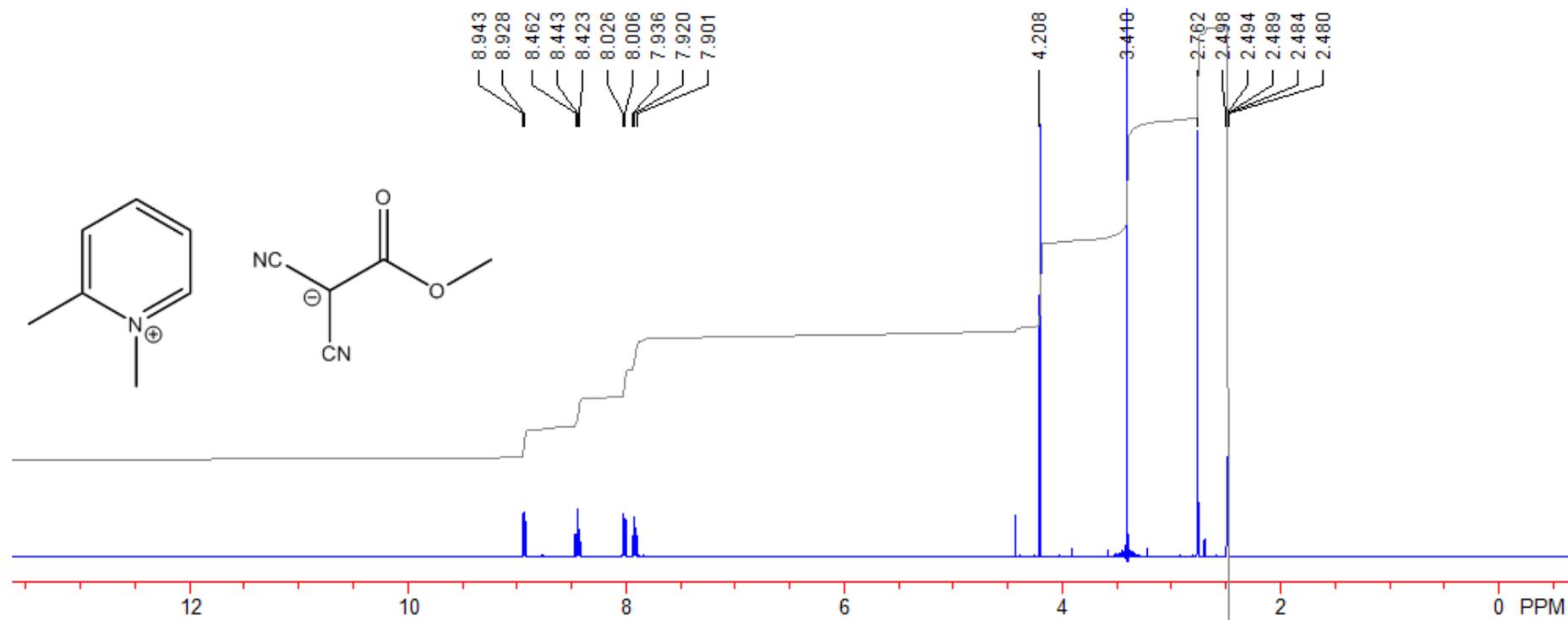


Рисунок 95. Спектр ЯМР-<sup>1</sup>H соединения XIIIг, снятый в DMSO-d<sub>6</sub>

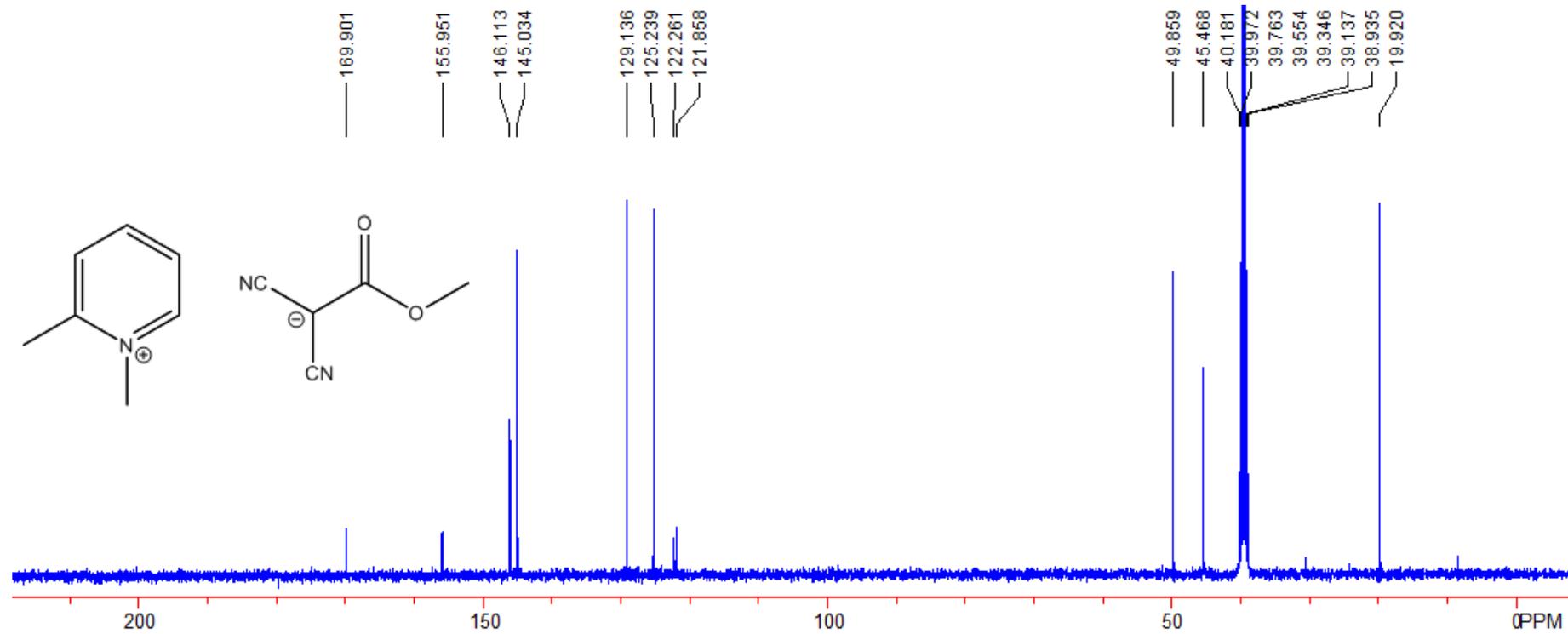


Рисунок 96. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения XIIIг, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

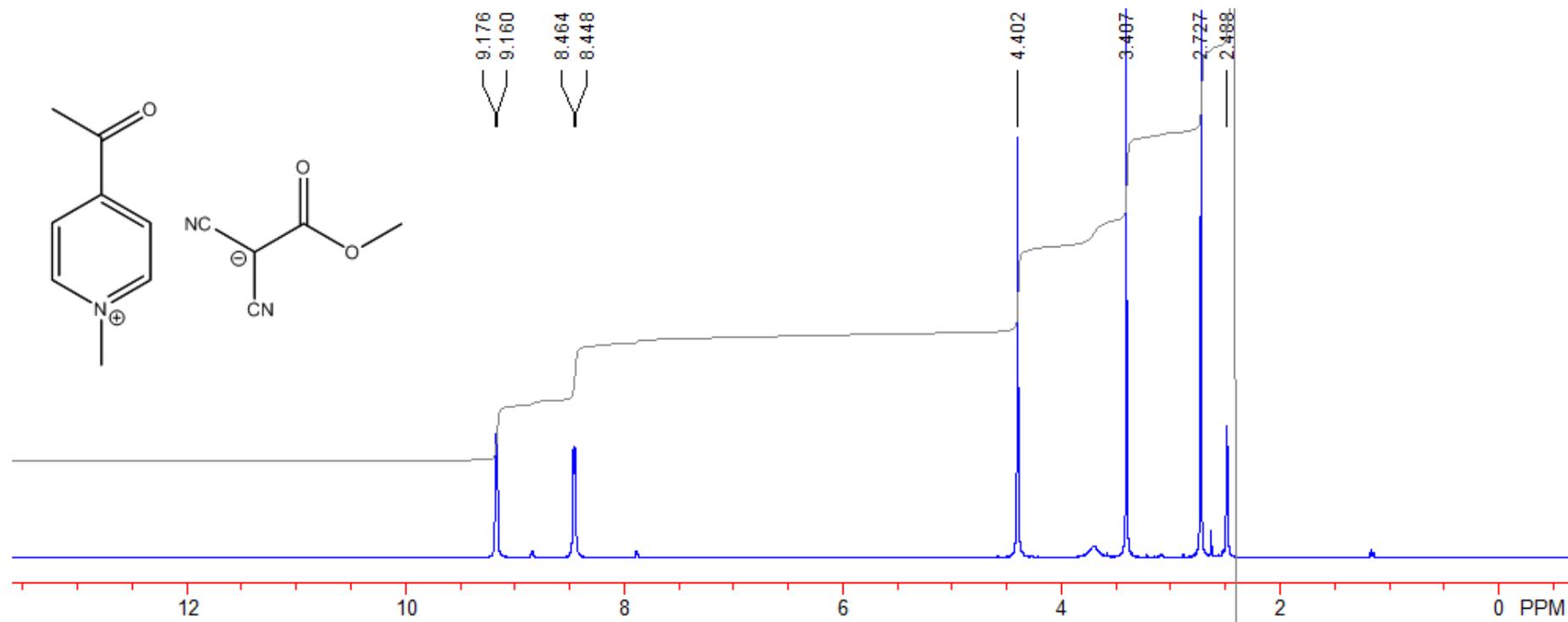


Рисунок 97. Спектр ЯМР- $^1\text{H}$  соединения XIIIc, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

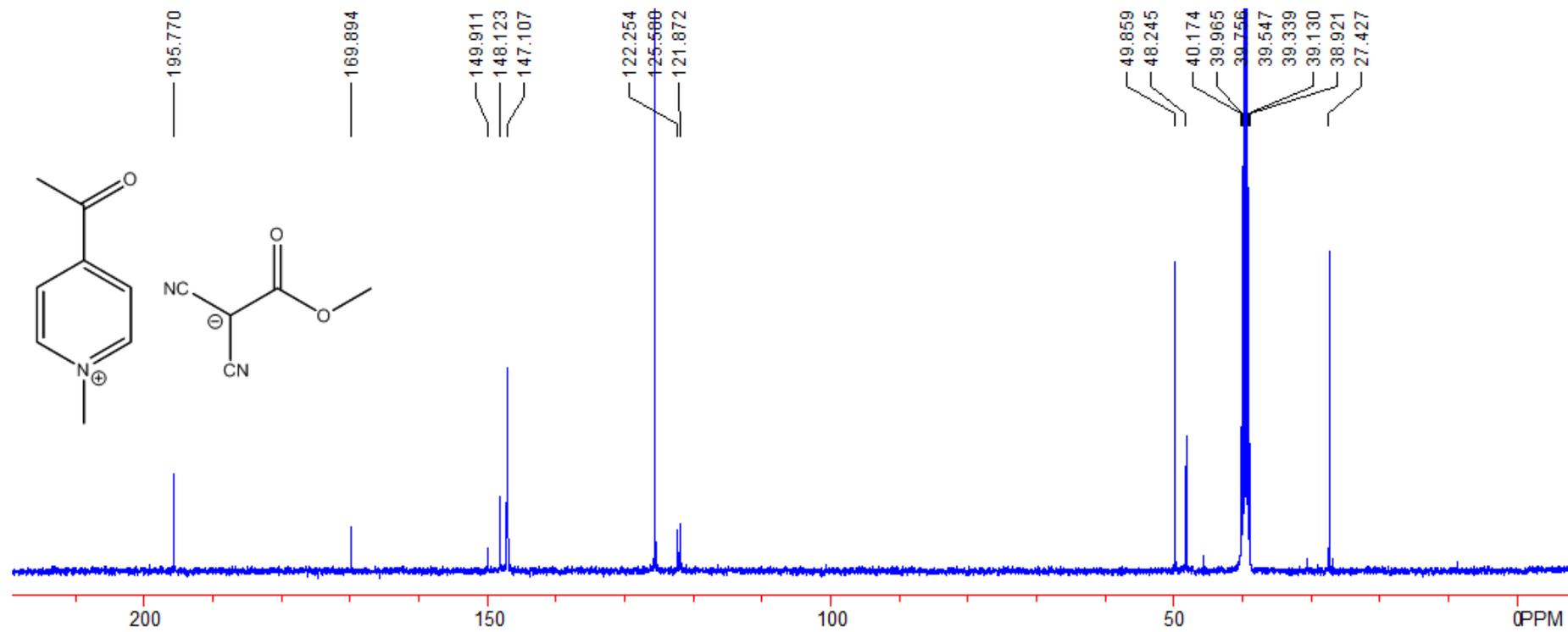


Рисунок 98. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения XIII, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

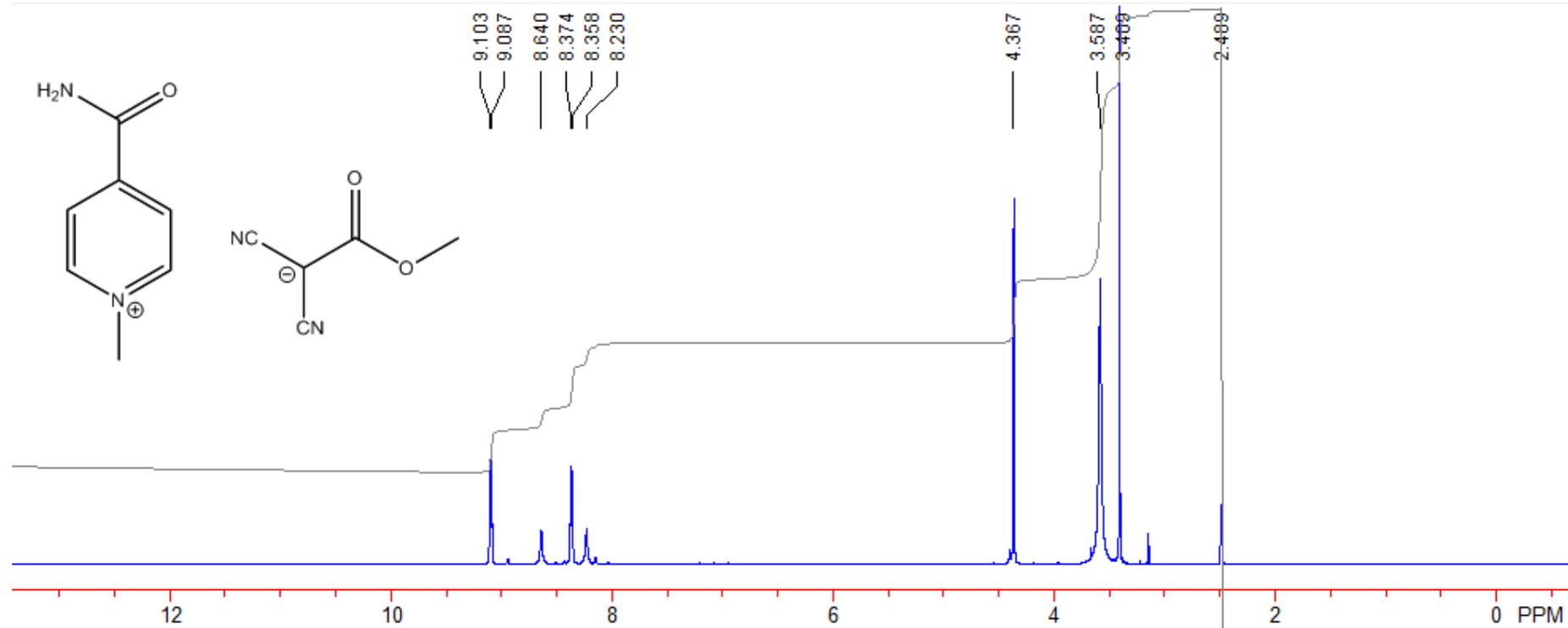


Рисунок 99. Спектр ЯМР- $^1\text{H}$  соединения XIIIe, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

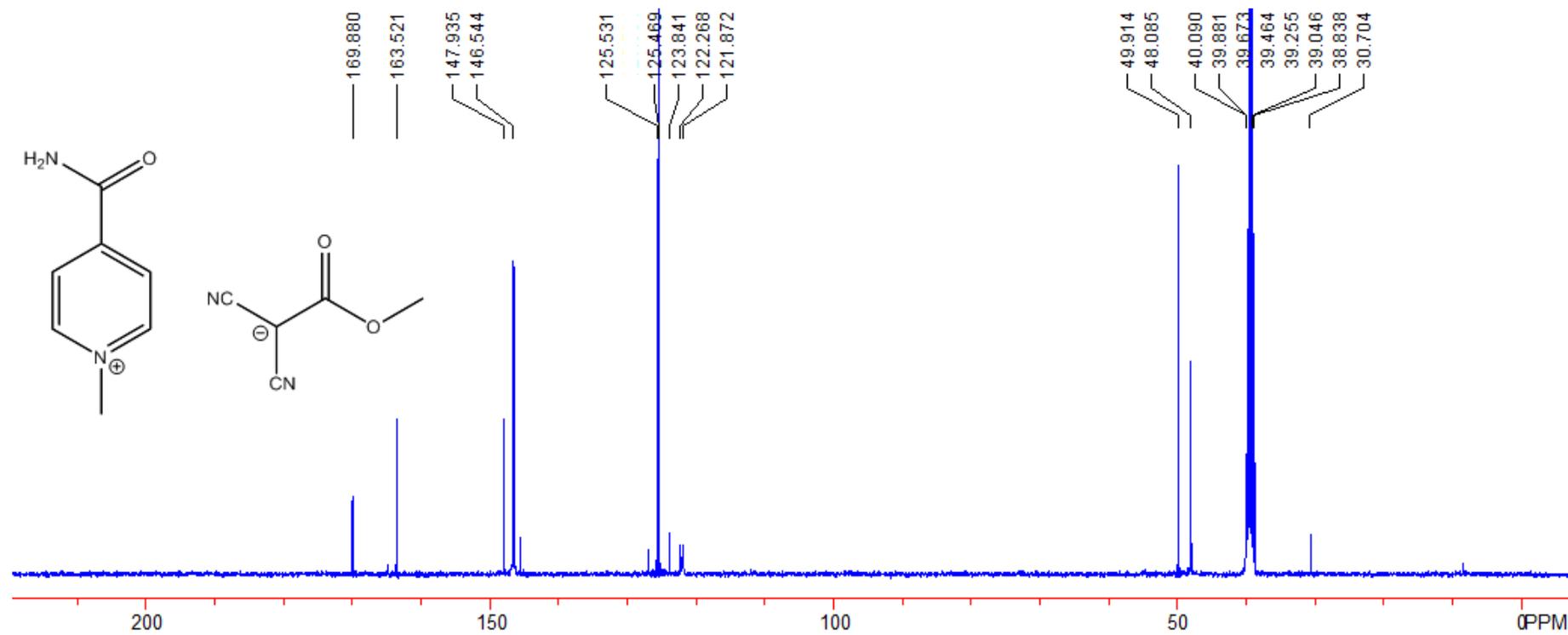


Рисунок 100. Спектр ЯМР- $^{13}\text{C}$  соединения XIIIe, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

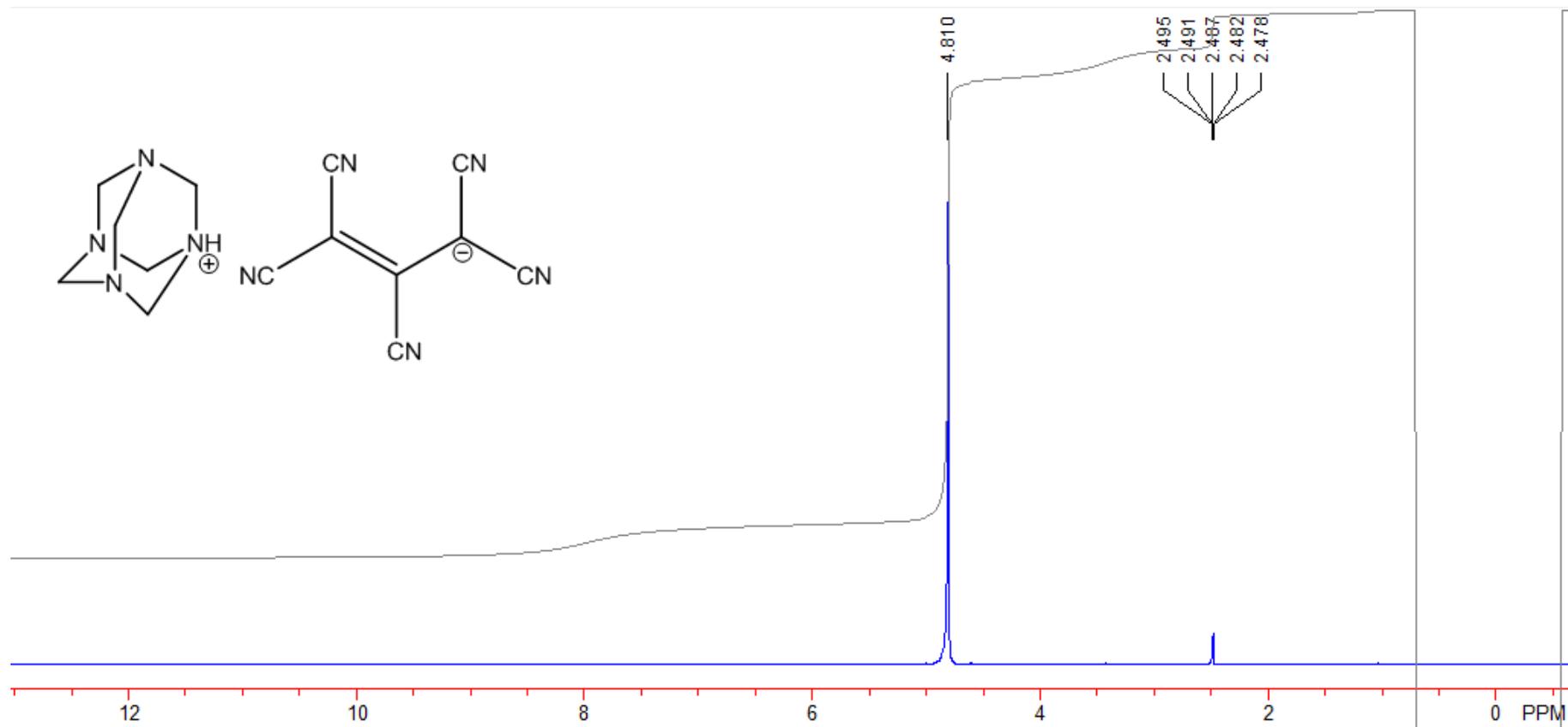


Рисунок 101. Спектр ЯМР- $^1\text{H}$  соединения XIVб, снятый в  $\text{DMSO-}d_6$

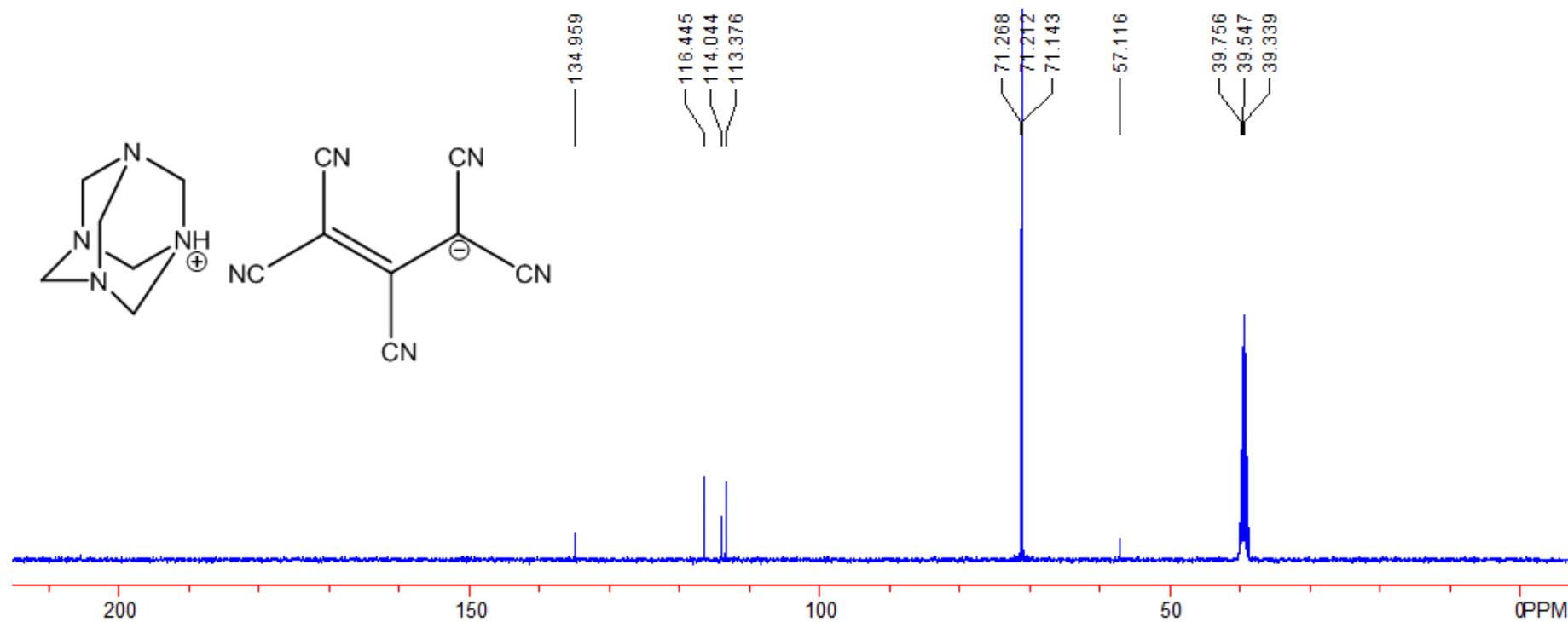
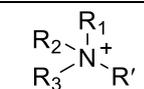
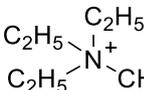
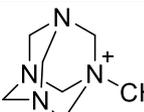
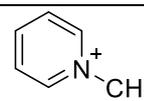
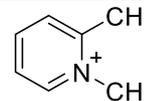
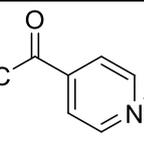
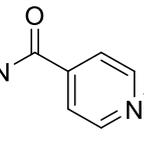
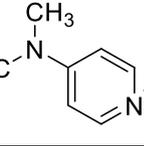
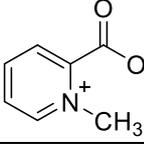
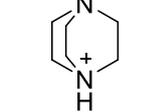


Рисунок 102. Спектр ЯМР-<sup>13</sup>С соединения XIVб, снятый в DMSO-*d*<sub>6</sub>

В спектрах ЯМР- $^1\text{H}$  регистрируются сигналы  $\text{N}^+\text{CH}_3$  и  $\text{COOCH}_3$  в соединениях **XIII** при 4.40–2.45 м.д. и 3.42–3.33 м.д. соответственно,  $\text{N}^+\text{H}$  в соединениях **XIV** – в области 6.06–3.40 м.д. Протоны других групп наблюдаются в ожидаемых областях. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **XIII** характеризуются наличием сигналов  $\text{C}=\text{O}$  области 170.2–155.7 м.д., атомов углерода карбонитрильных групп – в области 122.3–121.9 м. д. и атома  $\text{C}^-$  – в области 42.3–27.4 м.д. Для соединений **XIV** характерны пики карбонитрильных групп при 71.3–40.7 м.д.

Таблица 40. Выходы и температуры плавления соединений **XIII**, **XIV**

Соединение		Выход, %	$T_{\text{пл}}$ , °C	Брутто-формула
XIIIa		83	64–66	$\text{C}_7\text{H}_{18}\text{N}^+$
XIIIб		86	167–169	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}_4^+$
XIIIв		81	50–52	$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}^+$
XIIIг		83	55–57	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}^+$
XIIIд		80	103–105	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}^+$
XIIIе		86	143–145	$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{O}^+$
XIIIж		83	68–70	$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2^+$
XIIIз		78	145–147	$\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}_2^+$
XIVa		88	231–233	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2^+$

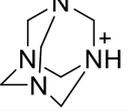
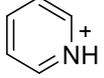
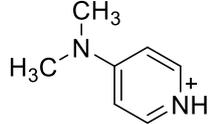
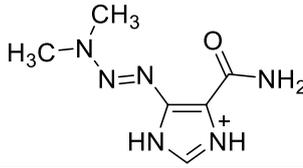
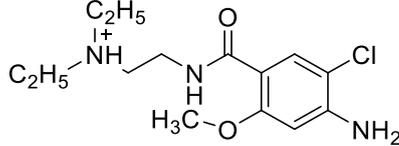
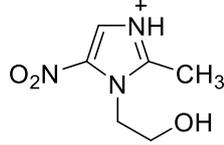
XIVб		91	215–217	$C_6H_{13}N_4^+$
XIVв		82	165–167	$C_5H_6N^+$
XIVг		84	212–214	$C_7H_{11}N_2^+$
XIVд		91	168–170	$C_6H_{11}N_6O^+$
XIVе		95	199–201	$C_{14}H_{23}ClN_3O_2^+$
XIVж		90	147–149	$C_6H_{10}N_3O_3^+$

Таблица 41. Спектральные характеристики соединений XIII-XIV

Шифр	Масс-спектр, $[M]^+$	ИК-спектр, $cm^{-1}$	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, $\delta$ , м.д. J, Гц	Спектр ЯМР <sup>13</sup> C, $\delta$ , м.д.
XIIIа	116	2191, 2169, 1796, 1647	3.68 с. (3H, N <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> ), 3.33 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.26–3.21 м. (6H), 1.20–1.63 т. (9H, J = 7.21)	169.9, 122.3, 121.9, 55.0, 55.0, 54.9, 49.9, 45.6, 40.2, 7.1
XIIIб	155	2184, 2161, 1790, 1656	5.02 с. (6H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup> ), 4.61–4.58 д. (3H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N, J = 12.41), 4.41–4.38 д. (3H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N, J = 12.40) 3.42 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ), 2.45 с. (3H, N <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> )	170.2, 122.3, 121.9, 79.5, 79.4, 79.4, 69.8, 69.8, 69.8, 49.9, 42.3
XIIIв	94	2195, 2165, 1723, 1642	8.96–8.94 д. (2H, J = 5.53), 8.57–8.53 д.д. (1H, J = 15.41, 7.91), 8.06–8.03 д.д. (2H, J = 14.41, 7.50), 4.34 с. (3H, N <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> ), 3.41 с. (3H, OCH <sub>3</sub> )	170.2, 145.6, 145.1, 127.7, 127.7, 122.3, 121.9, 49.9, 48.0, 39.8
XIIIг	108	2190, 2162, 1724, 1641	8.95–8.92 д. (1H, CH–N <sup>+</sup> , J = 6.21), 8.47–8.42 т. (1H, J = 7.92), 8.04–8.00 д. (1H, J = 8.01), 7.94–7.90 т. (1H, J = 7.12), 4.21 с. (3H, N <sup>+</sup> CH <sub>3</sub> ), 3.41 с. (3H, OCH <sub>3</sub> ), 2.76 с. (3H, CCH <sub>3</sub> )	169.9, 155.9, 146.1, 145.0, 129.1, 125.2, 122.4, 121.9, 49.9, 45.5, 40.2, 19.9

XIIIд	136	2189, 2162, 1705, 1642	9.18–9.16 д. (2H, $J = 6.41$ ), 8.46–8.45 д. (2H, $J = 6.41$ ), 4.40 с. (3H, $N^+CH_3$ ), 3.41 с. (3H, $OCH_3$ ), 2.72 с. (3H, $C(O)CH_3$ )	195.9, 169.9, 149.8, 148.4, 147.1, 125.6, 122.1, 121.9, 49.9, 48.2, 40.2, 27.4
XIIIе	137	3355, 2195, 2175, 1704, 1631	9.10–9.09 д. (2H, $J = 6.41$ ), 8.64 с. (1H, $NH_2$ ), 8.23 с. (1H, $NH_2$ ), 8.37–8.36 д. (2H, $J = 6.42$ ), 4.37 с. (3H, $N^+CH_3$ ), 3.41 с. (3H, $OCH_3$ )	170.0, 163.5, 147.9, 146.5, 125.5, 125.5, 125.5, 122.3, 121.9, 49.9, 48.1, 30.7
XIIIж	137	2201, 2162, 1721, 1662	8.21–8.19 д. (2H, $J = 7.24$ ), 7.01–6.99 д. (2H, $J = 7.24$ ), 3.89 с. (3H, $N^+CH_3$ ), 3.41 с. (3H, $OCH_3$ ), 3.16 с. (6H, $(CH_3)_2$ )	155.7, 142.9, 116.4, 113.4, 114.1, 107.5, 107.0, 57.1, 44.1
XIIIз	138	2204, 2171, 1720, 1653	9.18–9.16 д. (1H, $J = 6.41$ ), 8.73–8.70 м. (1H), 8.53–8.50 д. (1H, $J = 7.72$ ), 8.30–8.26 м., 4.48 с. (3H, $N^+CH_3$ ), 3.41 с. (3H, $OCH_3$ )	170.0, 160.0, 149.3, 146.7, 130.3, 129.8, 122.1, 54.4, 49.9, 48.5
XIVа	113	3425, 2201, 1661	3.46–3.40 к. (1H, $J = 7.27$ ), 3.02 с. (12H).	135.0, 116.5, 114.0, 113.3, 57.1, 44.1, 44.1, 18.6
XIVб	141	3170, 2195, 1573	4.81 с. (12H, $(CH_2)_6$ )	135.1, 116.4, 114.0, 113.2, 110.3, 71.3, 71.27, 71.25, 71.19, 56.8
XIVв	80	3415, 2194, 1635, 1600	8.94–8.82 д.д. (2H, $J = 6.42$ , 1.43), 8.64–8.59 т.т. (1H, $J = 7.85$ , 1.43), 8.10–7.06 д.д. (2H, $J = 7.85$ , 6.40), 4.64–4.69 к. (1H, $J = 7.21$ )	146.5, 142.2, 135.0, 128.2, 127.3, 116.4, 114.1, 113.4, 57.1, 56.5
XIVг	123	3170, 2204, 1650, 1580	8.20–8.18 д. (2H, 7.98), 6.97–6.95 д. (2H, 7.98), 3.17 с. (6H, $(CH_3)_2$ )	157.0, 139.2, 134.9, 116.4, 113.4, 107.0, 57.1
XIVд	198	3324, 2289, 2202, 1668, 1459	11.27 с (1H, NH), 8.77 с (1H, CH), 8.43 с (2H, $NH_2$ ), 3.28 с (6H, $(CH_3)_2$ )	161.2, 153.9, 135.8, 132.5, 117.6, 115.4, 115.4, 114.2, 113.9, 106.3, 105.7, 40.6, 39.9, 39.7
XIVе	300	3478, 3358, 2257, 2191, 1652, 1609, 1584, 1458	9.12 с (1H, NH), 8.33 с (1H, NH), 7.70 с (1H, CH), 6.46 с (1H, CH), 6.01 с (2H, $NH_2$ ), 3.82 с (3H, $OCH_3$ ), 3.58–3.56 м. (2H, $CH_2$ ), 3.34–3.33 м. (4H, $CH_2$ ), 3.19–3.18 м. (2H, $CH_2$ ), 2.48–2.47 м. (6H, $(CH_3)_2$ )	165.7, 158.5, 149.8, 145.6, 132.6, 117.2, 114.2, 114.2, 112.4, 112.4, 110.3, 109.8, 98.2, 56.7, 51.1, 47.8, 41.0, 40.8, 40.2, 39.7, 35.4, 9.4
XIVж	172	3403, 3173, 2198, 2173, 1653, 1577	8.44–8.39 д. (1H, $J = 22.84$ ), 6.59 с. (1H, OH), 6.06 с. (1H, $NH^+$ ), 4.45–4.41 м. (2H, $CH_2$ ), 3.73–3.69 м. (2H, $CH_2$ ), 3.41 с. (3H, $OCH_3$ ), 2.57–2.55 д. (3H, $CCH_3$ , $J = 6.45$ )	169.9, 150.6, 138.3, 128.7, 128.0, 122.1, 59.5, 49.9, 49.0, 13.4, 10.9

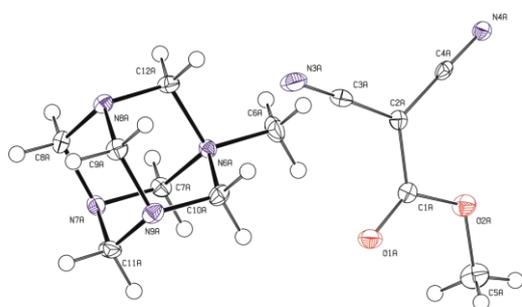


Рисунок 103. Кристаллическая структура 1-метил-1,3,5,7-тетраазаадамantan-1-иум 1,1-дициано-2-метокси-2-оксоэтан-1-ида XIIIб (CCDC 1856517)

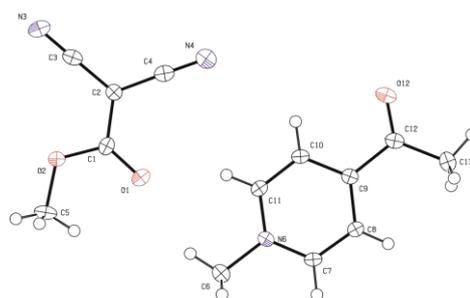


Рисунок 104. Кристаллическая структура 4-ацетил-1-метилпиридин-1-иум 1,1-дициано-2-метокси-2-оксоэтан-1-ида XIIIе (CCDC 1856519)

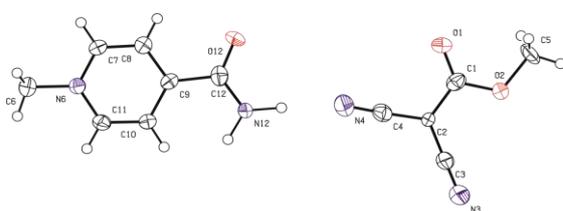


Рисунок 105. Кристаллическая структура 4-карбамоил-1-метилпиридин-1-иум 1,1-дициано-2-метокси-2-оксоэтан-1-ида XIIIж (CCDC 1856516)

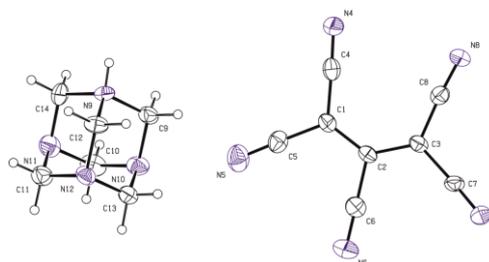


Рисунок 106. Кристаллическая структура 1,3,5,7-тетраазаадамantan-1-иум 1,1,2,3,3-пентацианопроп-2-ен-1-ида XIVб (CCDC 1856518)

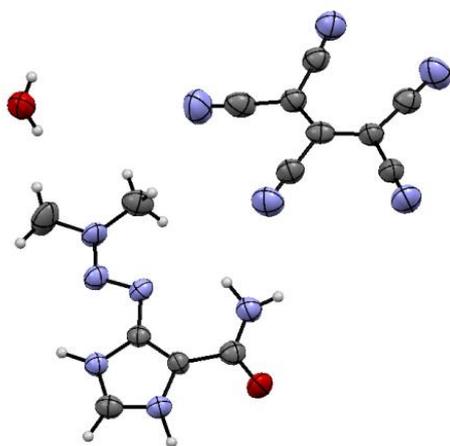


Рисунок 107. Кристаллическая структура 4-карбамоил-5-(3,3-диметилтриаз-1-ен-1-ил)-1H-имидазол-3-иум 1,1,2,3,3-пентацианопроп-2-ен-1-ида XIVд (CCDC 1968147)

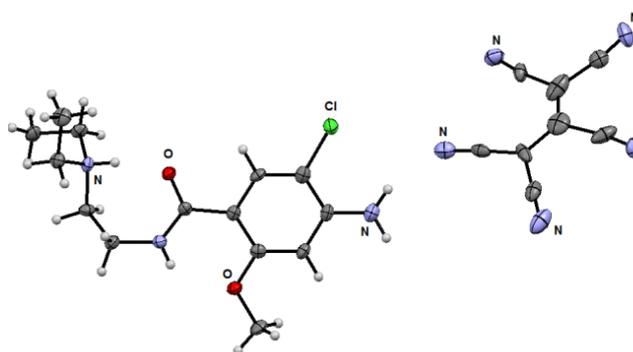


Рисунок 108. Кристаллическая структура 2-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-N,N-диэтилэтан-1-аминиум 1,1,2,3,3-пентацианопроп-2-ен-1-ида XIVе (CCDC 1968148)

#### 4.10 Биологическая активность нитрилов различного строения

Для более полной оценки потенциала поликарбонитрилов при направленной разработке биологически активных субстанций были проведены серии испытаний активности цианосодержащих соединений, синтезированных ранее коллективом Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова.

Так, были оценены анальгетическое действие у пяти соединений (табл. 42), противомикробное – у шести (табл. 43).

Таблица 42. Анальгетическая активность поликарбонитрильных соединений

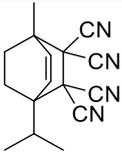
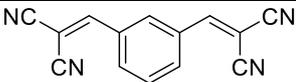
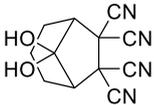
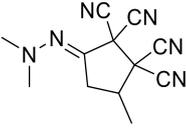
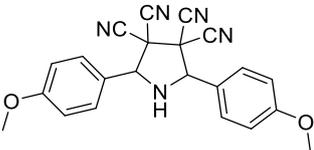
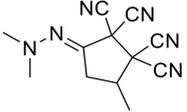
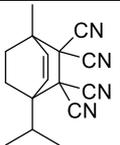
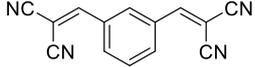
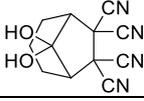
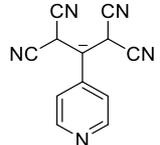
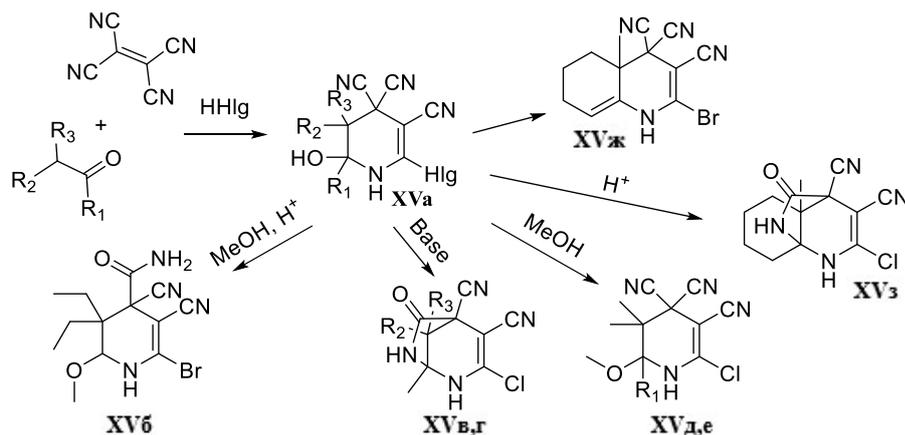
Соединение	Доза, мг/кг, внутрибрюшинно	Время оборонительного рефлекса	
		через 1 ч	через 2 ч
Контроль, 2%-я крахмальная слизь		14.0 ± 0.2	10.8 ± 1.6
Метамизол натрия	93 (ЕД <sub>50</sub> )	16.0 ± 1.0	16.3 ± 3.0
Диклофенак	50	-	30.8
Кеторолак	10	-	15.0
Кетопрофен	5	-	19.2
Морфин	5	-	29.1
	50	19.2 ± 0.6	23.2 ± 1.2
	50	19.0 ± 0.3	20.4 ± 0.4
	50	18.1 ± 1.1	20.4 ± 0.5
	50	18.3 ± 1.2	22.4 ± 1.5
	50	19.3 ± 1.2	19.2 ± 1.6

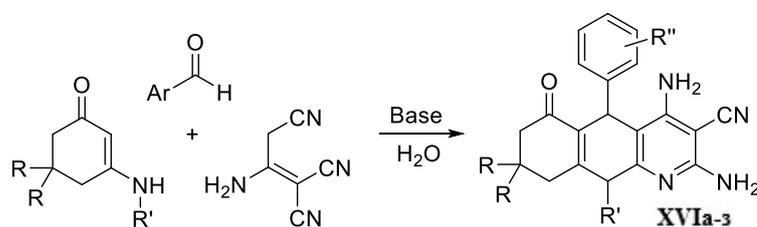
Таблица 43. Противомикробная активность поликарбонитрилов (1:1500)

Шифр	МПК мкг/мл	
	St. aureus 65338P ATCC	E.coli 25922 ATCC
Диоксидин	62	62
Хлоргексидин	125	125
Амоксилав	0.5	4-9
Цефтриаксон	4.6	-
Амикацин	-	2.8
	500	1000
	250	250
	-	-
	62.5	500
	1000	-
	31.2	500

Для изучения антипролиферативной активности были также отобраны наиболее перспективные ряды соединений, синтезированных ранее: 5,6-дигидропиридин-3,3,4(1*H*)-трикарбонитрилов (**XVа-е**), 4а,5,6,7-тетрагидрохинолин-3,4,4(1*H*)-трикарбонитрилов (**XVж-з**, схема 95) [19], N-замещенных 2,4-диамино-5-арил-5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[*b*][1,8]нафтиридин-3-карбонитрилов (**XVIа-з**, схема 96) [3], 6-замещенных поликарбонитрильных производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана (**XVIIа-е**, схема 97) [30], а также 4,7-дизамещенных 3-цианокумаринов (**XVIIIа-в**) и 2-аминохромен[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов (**XIXа-ж**, схема 98) [5], 2-ароил- и 2-гетероил-1,1,3,3-тетрацианопрор-2-ен-1-идов **XXа-к** (схема 99) [18].



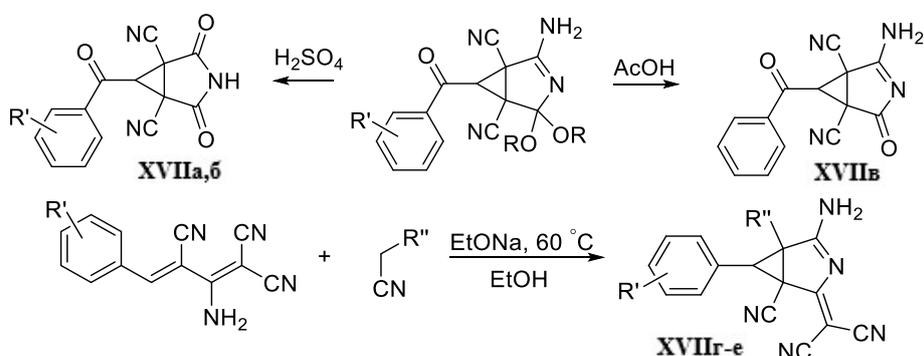
$R_1 = \text{H}$  (а, д),  $\text{CH}_3$  (е);  $R_2, R_3 = \text{H}$  (г),  $\text{CH}_3$  (а, в)



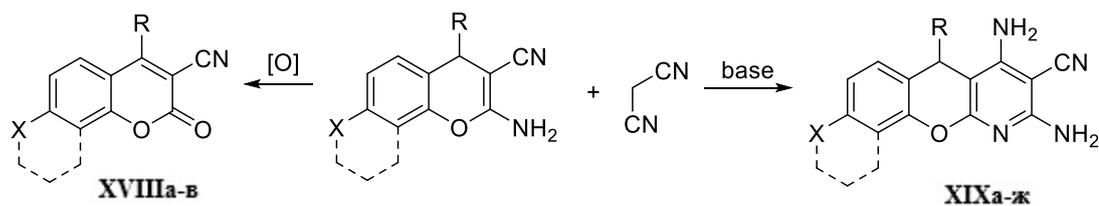
$R = \text{H}$  (а-г),  $\text{CH}_3$  (д-з);

$R' = 3\text{-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo}[b]\text{thiophen-2-yl}$  (а-е),  $\text{NHC}_6\text{H}_5$  (ж),  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  (з);

$R'' = 2\text{-Cl}$  (а,ж),  $3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3$  (б,е),  $3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2$  (в),  $3\text{-NO}_2$  (г),  $3\text{-Br}$  (д),  $\text{H}$  (з).

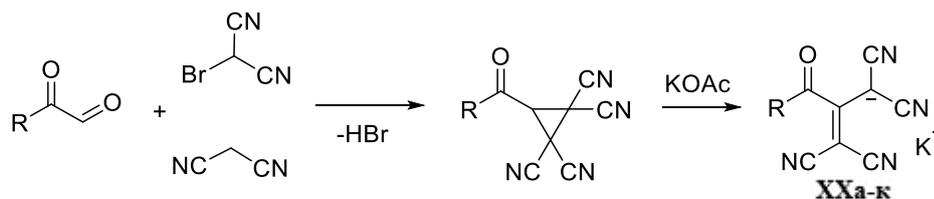


$R' = \text{H}$  (а),  $3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2$  (б),  $3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3$  (г-е);  $R'' = \text{CN}$  (г),  $\text{COOC}_2\text{H}_5$  (д),  $\text{CONH}_2$  (е)



XVIII:  $R = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$  (а),  $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$  (б),  $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$  (в);  $X = \text{OH}$  (а,б),  $(\text{CH}_2)_4$  (в);

XIX:  $R = i\text{-C}_3\text{H}_7$  (а),  $n\text{-C}_3\text{H}_7$  (б),  $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$  (в),  $3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3\text{C}_6\text{H}_2$  (г-ж);  $X = \text{OH}$  (а-г),  $(\text{CH}_2)_4$  (д),  $\text{CH}_3\text{O}$  (е),  $\text{NH}_2$  (ж).



R = 4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 2-((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOOC)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 3,4-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (в), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 2-thienyl (е), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (ж), 2-furyl (з), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (и), Ph (к)

Наиболее значимые результаты испытаний представлены в табл. 44-45.

Таблица 44. Результаты исследования антипролиферативной активности соединений XIV-XIX в концентрации 10<sup>-5</sup> моль/л (по программе One-Dose Screen)

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	6.9 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
XIVд	36.7 ± 7.5	11.6 ± 2.7	4.4 ± 2.9	6.3 ± 2.2	22.0 ± 6.2	11.9 ± 2.5	11.9 ± 4.5	23.3 ± 7.6	3.9 ± 2.3
XVг	23.4 ± 4.7	-3.4 ± 1.4	-9.9 ± 1.5	-4.2 ± 1.0	-9.0 ± 0.9	-8.0 ± 0.8	-3.1 ± 1.1	-9.0 ± 2.9	-3.3 ± 0.6
XVж	35.7 ± 2.6	5.2 ± 1.0	-7.8 ± 1.9	0.9 ± 0.8	3.2 ± 0.8	-2.0 ± 1.1	-0.7 ± 1.0	-0.9 ± 1.6	9.2 ± 0.9
XVIб	3.3 ± 1.0	23.0 ± 1.3	17.0 ± 1.5	23.7 ± 2.2	10.6 ± 4.4	21.5 ± 1.9	16.1 ± 1.7	19.4 ± 5.5	22.0 ± 2.0
XVIе	61.0 ± 16.0	29.2 ± 2.1	42.0 ± 10.6	36.5 ± 1.5	36.8 ± 11.4	28.0 ± 1.7	39.0 ± 13.7	36.2 ± 4.6	40.6 ± 11.3
XVIз	21.3 ± 1.1	13.9 ± 3.0	5.7 ± 1.6	9.3 ± 2.4	1.5 ± 1.1	10.8 ± 2.8	11.7 ± 1.1	16.6 ± 2.8	13.9 ± 2.8
XVIIа	23.9 ± 1.2	9.4 ± 1.5	5.5 ± 1.4	-2.7 ± 1.9	13.1 ± 2.5	10.2 ± 3.6	12.7 ± 3.0	15.4 ± 11.1	3.2 ± 1.1
XVIIв	41.1 ± 1.1	27.8 ± 1.8	22.9 ± 1.3	14.1 ± 1.6	22.9 ± 1.7	15.8 ± 1.4	10.9 ± 1.0	25.7 ± 10.0	36.0 ± 2.3
XIXв	37.9 ± 1.5	20.5 ± 1.3	22.2 ± 1.3	15.2 ± 1.1	17.8 ± 1.7	15.8 ± 1.4	24.3 ± 1.7	14.4 ± 8.8	20.9 ± 1.3

Таблица 45. Концентрации полумаксимального ингибирования роста клеток

IC<sub>50</sub> соединений XX, мкМ

Шифр	Клеточные линии									
	MCF-7	HSF	M-14	PC-3	NCI-H322M	SNB-19	A-498	HCT-116	MDA-MB 231	OVCAR-4
Доксорубин	0.13 ± 0.05	0.8 ± 0.01	0.14 ± 0.09	0.1 ± 0.06	0.15 ± 0.07	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.00	0.08 ± 0.03	0.2 ± 0.10	0.15 ± 0.07
	29 ± 0.9	186.0 ± 44.0	48.0 ± 2.0	50.0 ± 3.0	74.0 ± 4.0	92.0 ± 19.0	-	30.0 ± 3.0	-	62.0 ± 2.0
XXа	35.0 ± 1.8	>250 ± 3.5	>250 ± 3.5	19.0 ± 0.4	192.0 ± 1.5	22.0 ± 0.3	28.0 ± 0.3	37.0 ± 0.4	12.0 ± 0.3	>250 ± 3.0
XXв	25.0 ± 0.7	>250 ± 3.0	168.0 ± 1.3	22.0 ± 0.5	34.0 ± 0.4	18.0 ± 0.4	23.0 ± 0.3	56.0 ± 0.5	15.0 ± 0.3	>250 ± 3.1
XXг	41.0 ± 1.4	>250 ± 3.1	191.0 ± 1.8	31.0 ± 0.5	29.0 ± 0.5	39.0 ± 0.5	22.0 ± 0.3	46.0 ± 0.3	31.0 ± 0.3	211.0 ± 2.1
XXи	32.0 ± 1.3	>250 ± 3.0	178.0 ± 1.2	27.0 ± 0.5	36.0 ± 0.5	66.0 ± 0.6	101.0 ± 0.9	128.0 ± 1.0	44.0 ± 0.3	>250 ± 3.1

При сравнении активности соединений (табл. 44, 45) была определена зависимость выраженности действия от заместителей в рядах соответствующих карбонитрилов.

Активность нафтиридин-3-карбонитрилов **XVI** зависит в большей степени от заместителя в положении 5, чем в положении 10, а также наличия двух метильных групп в положении 8. Так, заметное действие оказывают лишь соединения с 3,4,5-триметоксифенильным радикалом, что обусловлено, по-видимому, собственной фармакофорностью данного фрагмента – аффинностью к тубулину – белку, из которого построены микротрубочки веретена деления. Тубулин является мишенью для противоопухолевых препаратов («Таксол», «Доцетаксел», «Паклитаксел») и колхицина. Карбонитрильная группа, вероятно, не участвует в проявлении действия.

Анализ цитотоксического действия 3-цианокумаринов (**XVIII**) и хромен[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов (**XIX**) показал, что природа заместителя в положениях 4 и 5 соответственно почти не влияет на активность. Важную роль играет количество конденсированных циклов. Так, трициклические соединения (**XVIIIв**, **XIXв**) обладают более выраженным цитостатическим действием и, следовательно, представляют наибольший интерес для дальнейшей модификации при разработке лекарственных препаратов.

Тетрацианопрор-2-ен-1-иды **XX** представляют собой класс соединений с практически неизученной биологической активностью. Исследование их действия на отдельных клеточных линиях показало, что они являются безопасными в отношении условно-нормальных клеток – фибробластов – и относятся к классу малотоксичных. В то же время их средняя антипролиферативная активность колеблется в пределах концентраций 100-10 мкМ, что позволяет отнести их к цитотоксическим соединениям. Для оценки возможности их применения в качестве противоопухолевых препаратов необходимо более глубокое изучение влияния заместителей. Например, при сравнении активности дакарбазина и его

пентацианопрепенидной соли **XIVд** видно, что собственное действие аниона практически отсутствует, т.е. введение цианогруппы в положение 2 приводит к потере активности 1,1,3,3-тетрацианопропенида.

#### **4.11 Препаративные методы синтеза изучаемых карбонитрилов**

*Метил 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4Н-пиран-2-карбоксилаты **Ia-ш***  
(общая методика)

К суспензии 2 ммоль соответствующего метилового эфира 2-ацилпировиноградной кислоты в 5 мл этилацетата однократно добавляют 2 ммоль соответствующего альдегида, каплю морфолина или пиперидина и перемешивают до полного растворения реагентов. Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 12 ч, образующийся при охлаждении и потирании стеклянной палочкой осадок отфильтровывают. Очистку проводят путем перекристаллизации из 10 мл пропан-2-ола.

*Метил-3-ацил-4-циано-5-(дицианометил)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоксилаты **IIa-e*** (общая методика)

К суспензии 0,51 г (4 ммоль) ТЦЭ в 20 мл бензола добавляют 3 ммоль соответствующего метил 2,4-диоксо-4-*R*-бутаноата. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре до полного растворения реагентов в течение 24–36 ч. Контроль образования продуктов осуществляют методом ТСХ. Осадок отфильтровывают и промывают 5 мл бензола, затем сушат.

*10-Иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2Н,4аН)-трикарбонитрилы **IIIa-и*** (общая методика)

К суспензии 1,13 г (5 ммоль) 1-(2-оксогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила в 20 мл смеси пропан-2-ол-вода (1:1) добавляют 5 ммоль соответствующего альдегида и перемешивают на магнитной мешалке в течение 2 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают. Перекристаллизовывают из 10 мл пропан-2-ола.

*10-Иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2Н,4аН)-  
трикарбонит-рилы IIIк-г (общая методика)*

К суспензии 0,452 г (2 ммоль) 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила в 10 мл этанола добавляют 2 ммоль соответствующего альдегида. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре до полного растворения. Реакционную массу выдерживают при комнатной температуре в открытом стакане до выпадения продукта реакции, полноту протекания контролируют методом ТСХ. Выпавшие кристаллы фильтруют и промывают смесью пропан-2-ол – гексан (1:1).

*11,13-Диимино-1,3-диоксо-1,2,3,4b,7,8,9,9а-октагидро-5а,10-  
(эпоксиметано)хроме-но[2',3':3,4]пирроло[1,2-с]пиримидин-10,10а(6Н,11Н)-  
дикарбонитрил IIIу*

К суспензии 0,21 г (1,5 ммоль) оротового альдегида в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляют суспензию 0,339 г (1,5 ммоль) 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила в 5 мл этанола. Полученную смесь нагревают до 60-70 °С до полного растворения. При охлаждении выпадает белый осадок, который фильтруют, промывают смесью пропан-2-ол – гексан (1:1).

*3-Арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы IVа-г (общая методика)*

К раствору 1 ммоль соответствующего альдегида и 0,3 г (2 ммоль) броммалонитрила в этаноле при перемешивании на магнитной мешалке однократно добавляют 0,5 г (3 ммоль) иодида калия, растворенного в минимальном количестве воды. Смесь перемешивают в течение 15 минут, выпавший осадок отфильтровывают. Очистку проводят путем перекристаллизации из 10 мл 95%-го этилового спирта.

*2-Замещенные 1,2,5,6,7,8-гексакидроксинолин-3,3,4,4-  
тетракарбонитрилы Vа-д (общая методика)*

Соответствующий 1,3,5-замещенный 2,4-диазапентадиен (5 ммоль) добавляют к суспензии 2,26 г 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-

тетракарбонитрила (10 ммоль) в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Реагенты полностью растворяют при перемешивании при комнатной температуре. Полученный вязкий раствор вскоре кристаллизуется. Твердое вещество отфильтровывают и промывают охлажденной смесью пропан-2-ол – гексан (1:1). Очистку проводят при необходимости перекристаллизацией из пропанола-2.

*Циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы VIа-г (общая методика)*

К суспензии 0,64 г (5 ммоль) ТЦЭ в 10 мл диэтилового эфира однократно прибавляют раствор 5 ммоль соответствующего диметилгидразона в 5 мл диэтилового эфира и перемешивают при комнатной температуре до полного растворения ТЦЭ. Образующийся при стоянии осадок отфильтровывают, промывают 5 мл эфира.

*Циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы VIд-и (общая методика)*

К суспензии 3 ммоль соответствующего фенилгидразона в 3 мл этилацетата однократно прибавляют раствор 0,38 г (3 ммоль) ТЦЭ в 2 мл этилацетата и перемешивают при комнатной температуре до полного растворения гидразона. Образующийся при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают 5 мл охлажденного этилацетата либо смеси пропан-2-ол – гексан (1:1).

*Циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы VIк-о (общая методика)*

К суспензии 0,256 г (2 ммоль) в 5 мл бензола ТЦЭ однократно прибавляют раствор 2 ммоль соответствующего тиосемикарбазона в 2 мл бензола и перемешивают при комнатной температуре до полного растворения. Образующийся при испарении растворителя приблизительно до 2 мл и охлаждении осадок отфильтровывают, промывают 1 мл бензола и 2 мл диэтилового эфира.

*3,6-Дизамещенные циклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилы VIIа-в (общая методика)*

К раствору 5 ммоль соответствующего гидразона сорбинового альдегида в 3 мл диэтилового эфира (а), этилацетата (б,в) однократно

прибавляют раствор 0,64 г (5 ммоль) ТЦЭ в 5 мл диэтилового эфира (**а**), 2 мл этилацетата (**б,в**) и перемешивают при комнатной температуре. Образующийся при испарении растворителя приблизительно до 1 мл и охлаждении осадок отфильтровывают, промывают 5 мл охлажденной смеси проран-2-ол – гексан (1:1).

*2-Аминобензополикарбонитрилы VIIIа-з (общая методика)*

К суспензии 4 ммоль соответствующего илиденмалонитрила в 5-7 мл этанола добавляют 2 ммоль МН (цианоацетамида, метилцианоацетата), 2-3 капли триэтиламина, нагревают до 40-50 °С и перемешивают при данной температуре в течение 3-4 ч (контроль по ТСХ). Полученную смесь после охлаждения до комнатной температуры подкисляют разбавленным раствором серной либо соляной кислоты, если осадок не выпадает, растворитель упаривают до 2 мл, охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают 2 мл охлажденного этанола либо охлажденной смесью проран-2-ол – гексан (1:1) и сушат.

*Карбонитрилсодержащие полиметины IXа-г, Ха,б, XIа (общая методика)*

К раствору 2 ммоль карбонитрила (МН, 2-цианоацетамид, метил-2-цианоацетат или 2-аминопроп-1-ен-1,1,3-трикарбонитрил) в 2-5 мл 2-пропанола добавляют 2 ммоль соответствующего N,N-диметилгидразона в 1-3 мл того же растворителя и 1 каплю триэтиламина. Смесь перемешивают при температуре 50 °С в течение 3-6 ч (контроль ТСХ) и охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают 2 мл охлажденного пропан-2-ола.

*3-(2,2-Диметилгидразоно)проп-1-ен-1,1,2-трикарбонитрил XIIа.*

К раствору 0,256 г (2 ммоль) ТЦЭ в 2 мл этилацетата добавляют 0,3 г (3 ммоль) 2-(2,2-диметилгидразоно)ацетальдегида в 1 мл того же растворителя. Реакция протекает в течение 3-4 ч (контроль ТСХ, гидрохиноновый тест). Смесь выдерживают при 5 °С в течение 24 ч. Осадок отфильтровывают, промывают 2 мл охлажденного этилацетата.

*Метилдицианоацетаты XIIIa-з (общая методика)*

К раствору 2 ммоль соответствующего третичного амина в 5 мл метанола добавляют 0,256 г (2 ммоль) ТЦЭ в 5 мл метанола. Реакция протекает в течение 30-40 с (контроль ТСХ, гидрохиноновый тест). Смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 5 мин, а затем отгоняют метанол в вакууме либо оставляют на самоиспарение. Для лучшей кристаллизации соединений остаток выдерживают при комнатной температуре в открытом контейнере в течение 24-36 ч. Осадок отфильтровывают, промывают смесью этилацетат – метанол (20:1).

*Пентацианопрениды XIVa-ж (общая методика)*

К раствору 2 ммоль соответствующего третичного амина в 10 мл этанола добавляют 0,51 г (4 ммоль) ТЦЭ. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре до полного растворения. По завершении реакции (контроль по ТСХ) растворитель отгоняют под вакуумом либо оставляют на самоиспарение, полученный осадок отфильтровывают, промывают смесью этанол – гексан (1:1).

## ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4

1. Установлено, что соединения, в которых присутствуют несопряженные цианогруппы, оказывают более выраженное антиноцицептивное действие. В большинстве наиболее активных субстанций цианогруппа отделена от гетероатома (N или O) тремя атомами углерода, что, по-видимому, влияет на степень связывания с рецепторами или на «таргетность».

2. Соединения ряда 3-арилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов (IV) показали стабильный уровень анальгетической активности, что позволяет рассматривать их как наиболее перспективный класс для разработки препаратов-анальгетиков.

3. Соединения, содержащие остаток 2-аминопиран-3-карбонитрила, представляют интерес для разработки препаратов-антипиретиков.

4. В отношении грамотрицательной кишечной палочки изученные поликарбонитрилы проявляют низкую бактериостатическую активность (МПК – 125-1000 мкг/мл). В отношении стафилококка только два соединения показали среднюю активность (15,6-62,5 мкг/мл). Таким образом, разработка противомикробных препаратов в ряду поликарбонитрильных соединений возможна только при введении дополнительных фармакофорных центров.

5. 10-Иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2H,4aH)-трикарбонитрилы (III) потенциально могут применяться для коррекции углеводного обмена при метаболических нарушениях, в том числе при сахарном диабете II типа, так как не влияют напрямую на уровень глюкозы в крови.

6. Метил 6-амино-3-ацил-5-циано-4-арил-4H-пиран-2-карбоксилаты (I) представляют интерес для разработки препаратов иммуносупрессивного действия.

7. При анализе данных антипролиферативной активности изученных поликарбонитрилов установлено влияние различных заместителей на специфичность и силу цитостатического действия.

8. 1,2,5,6,7,8-Гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы (V) и циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (VI) представляют собой наиболее перспективные классы соединений среди изученных для разработки лекарственных препаратов цитотоксического действия.

## **ГЛАВА 5. МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НИТРИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Моделирование взаимодействия лиганда с биологической мишенью – основа виртуального скрининга при разработке нового лекарственного препарата. Применяемые методы компьютерного моделирования учитывают структуры белков, мембранных рецепторов и характер взаимодействия биомишени с молекулами известных биологически активных соединений.

Одним из подходов для оценки взаимодействия потенциального лекарственного препарата с биомишенью является метод молекулярного докинга, который применяется для прогнозирования наиболее достоверного положения и конформации лиганда в месте связывания белка-мишени, а также пространственной ориентации комплекса лиганд – белок.

Применение молекулярного докинга позволяет оценить характер и степень взаимодействия изучаемых соединений посредством ряда оценочных функций: энергии связывания, константы ингибирования и т.д.

Моделирование взаимодействия осуществляется посредством механизма симуляции. В зависимости от гибкости молекул, используемых в симуляции различают «жесткий», «полугибкий» и «гибкий» докинг [330].

В настоящем исследовании применена техника полугибкого докинга, предполагающая, что белок находится в жесткой конформации и малоподвижен, а молекула лиганда, напротив, способна менять пространственную ориентацию.

### **5.1 Молекулярный докинг антипролиферативной активности**

В ходе прогноза биологической активности выбранных классов нитрилов было отмечено, что все они обладают потенциальным антинеопластическим, цитотоксическим, противоопухолевым действием. Проведенные исследования подтвердили, что изучаемые классы соединений

тормозят пролиферацию клеточных линий различных злокачественных новообразований.

В связи с отсутствием направленного систематического изучения антипролиферативной активности нитрилсодержащих соединений для определения конкретных биомишеней недостаточно данных.

Для решения этой проблемы была проанализирована существующая библиотека химиотерапевтических препаратов. Установлено, что в настоящее время все применяемые лекарственные препараты можно разделить на шесть основных групп:

- алкилирующие;
- антиметаболиты;
- ингибиторы топоизомераз;
- блокаторы тубулина;
- ингибиторы протеинкиназ;
- цитотоксические препараты.

В группе *алкилирующих* препаратов выделяют «классические» алкилирующие агенты: производные бис-β-хлорэтиламина, оксазафосфорины, производные нитрозомочевины, алкилсульфонаты, производные этиленмина и этилендиамина, препараты платины, и «неклассические» - триазины, триазены, тетразины, алтретамин. Механизм их действия заключается в связывании с 7-м атомом азота у гуанина.

Для известных нитрилсодержащих соединений более распространенным механизмом действия является образование донорно-акцепторных связей с аминокислотами и блокадой ферментов, чем алкилирование [272]. На основании этого в рамках данного исследования было решено не рассматривать их как алкилаторы.

Группу *антиметаболитов* в основном составляют аналоги азотистых оснований – антагонисты пуринов, пиримидинов и антагонисты фолиевой кислоты. Биомишенью в последней группе может выступать фермент дигидрофоллатредуктаза.

Среди *ингибиторов топоизомераз* в терапии онкологических заболеваний применяются камптотецины (тип 1) и подофиллотоксины (тип 2).

Тубулин является белком, из которого строятся микротрубочки веретена деления, и представляет собой димер, состоящий из  $\alpha$  и  $\beta$  субъединиц. Тубулин является мишенью для таксанов – группы противоопухолевых препаратов.

Протеинкиназы регулируют клеточный цикл, рост и дифференцировку клеток, апоптоз. Отклонения в их работе приводит к некоторым видам онкологических заболеваний. Протеинкиназы разделяют по остаткам фосфорилируемых аминокислот на специфичные к серину, треонину, тирозину и гистидину. Тирозиновые киназы представлены двумя группами: цитоплазматические и трансмембранные (связанные с рецепторами). В последнем случае важную роль в лечении онкологических заболеваний играют ингибиторы рецепторов эпидермального и сосудистого эндотелиального факторов роста.

*Цитоксические препараты* включают в себя прочие группы соединений – антибиотики с противоопухолевой активностью, ферментные препараты, гормоны и их антагонисты, цитокины, моноклональные антитела.

На основании проведенного анализа были выбраны следующие биомишени для докинга антипролиферативной активности нитрилсодержащих соединений: топоизомераза 1 и 2 ( $TP1_1$ ,  $TP1_2$ ), тирозинкиназа (TyrK), рецепторы эпидермального и сосудистого эндотелиального факторов роста (EGFR, VEGFR<sub>2</sub>), дигидрофолатредуктаза (DFolRed), рибонуклеотидредуктаза (RNRed), тубулин ( $Tub_\alpha$ ).

В качестве референтного лиганда для топоизомеразы типа 1 был выбран топотекан (ТТС) – 10-((диметиламино)метил)-4-этил-4,9-дигидрокси-1,12-дигидро-14*H*-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14(4*H*)-дион (рис. 109, 110).

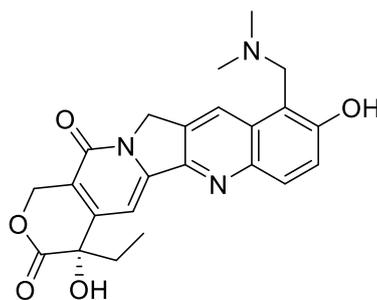


Рисунок 108. Химическая структура ингибитора TPI<sub>1</sub> TTC

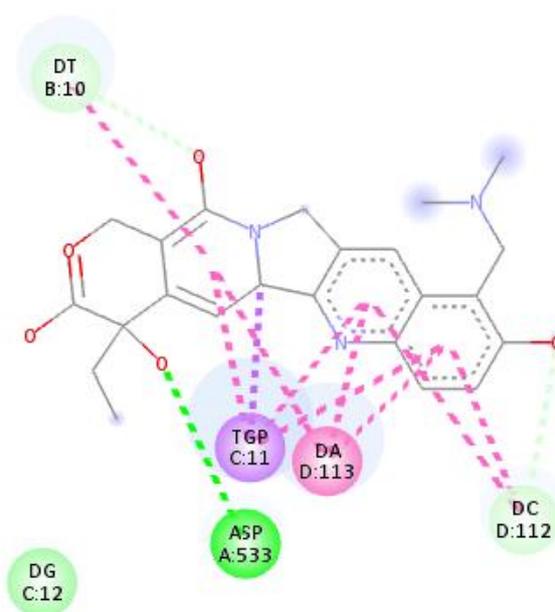


Рисунок 110. Двумерная диаграмма взаимодействия TTC с местом связывания TPI<sub>1</sub> в комплексе TPI<sub>1</sub>-ДНК

Для качественной оценки модели был проведен контрольный докинг по TTC. Значение RMSD составило 0,6392, что говорит о незначительном расхождении модели и оригинала. Как видно из диаграммы (рис. 110) связывающий участок белка содержит молекулу аспарагиновой кислоты (A533). Механизм ингибирования фермента заключается в образовании водородной связи.

Для молекулярного докинга были выбраны соединения, для которых имеется экспериментально установленное пространственное строение и данные об активности: Пб, Шм, Шо, Шу, Vг, VIa, VIд, VIIa (рис. 111). В результате были получены оценочные функции: энергия связывания, эффективность лиганда и константа ингибирования (табл. 46).

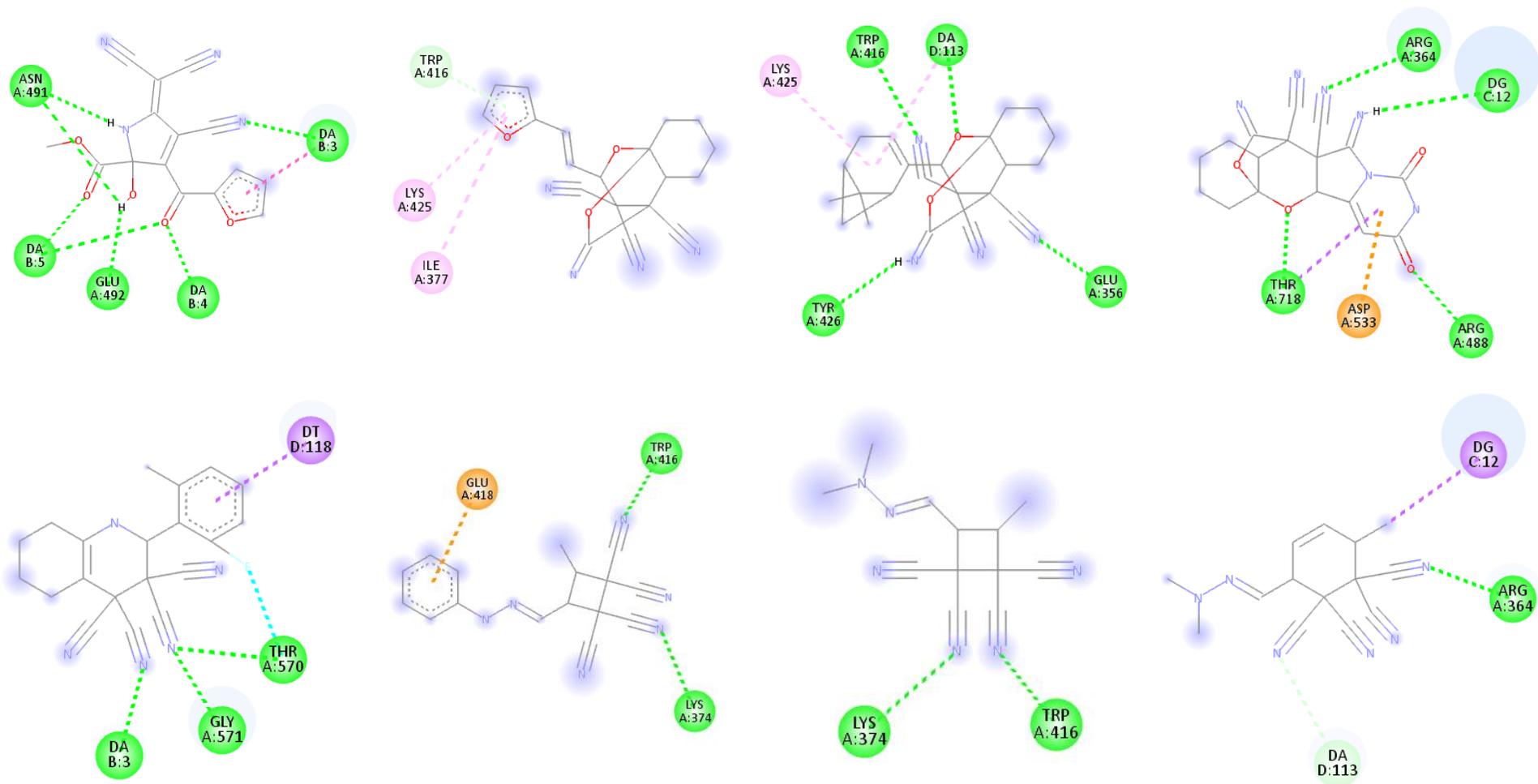


Рисунок 111. Двумерные диаграммы взаимодействия соединений с местом связывания TRP<sub>1</sub> в комплексе TRP<sub>1</sub>-ДНК

Таблица 46. Рассчитанные значения оценочных функций молекулярного докинга по  $TRP_1$

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
Топотекан	-9.3	0.3	155.5
IIб	-8.5	0.35	599.0
IIIм	-9.4	0.35	131.4
IIIо	-9.8	0.35	67.0
IIIу	-10.3	0.38	28.8
VIг	-9.7	0.37	79.2
VIа	-7.5	0.42	3232.3
VIд	-8.5	0.39	599.0
VIIа	-7.6	0.38	2730.9

Анализ результатов моделирования показывает, что нитрилсодержащие соединения могут обладать активностью выше, чем у препарата сравнения, так как константа ингибирования ниже. Карбонитрильные группы участвуют в связывании с различными аминокислотными остатками сайта связывания: триптофаном (A416), глутаминовой кислотой (A356), аргинином (A364), глицином (A571), лизином (A374).

Таким образом, нитрилсодержащие соединения следует рассматривать как потенциальные ингибиторы  $TRP_1$ .

В качестве референтного лиганда для  $TRP_2$  был выбран этопозид – синтетическое производное подофиллотоксина (рис. 112). В структуре белка имеется 2 участка связывания, поэтому было проведено два параллельных моделирования. Значение RMSD в контрольном докинге по этопозиду составило 0,3349 и 0,5142.

Как видно из диаграммы (рис. 113) связывающий участок белка содержит молекулу аспарагиновой кислоты (A479), аргинина (A503), глицина (A478), метионина (A782), глутамина (A778).

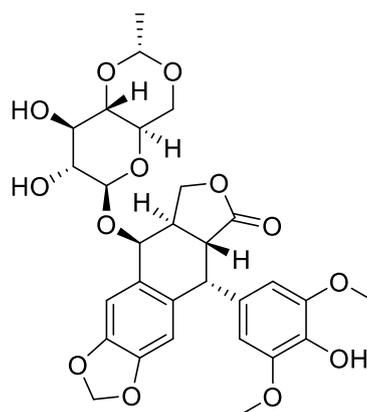


Рисунок 112. Химическая структура ингибитора ТРІ<sub>2</sub> этопозида

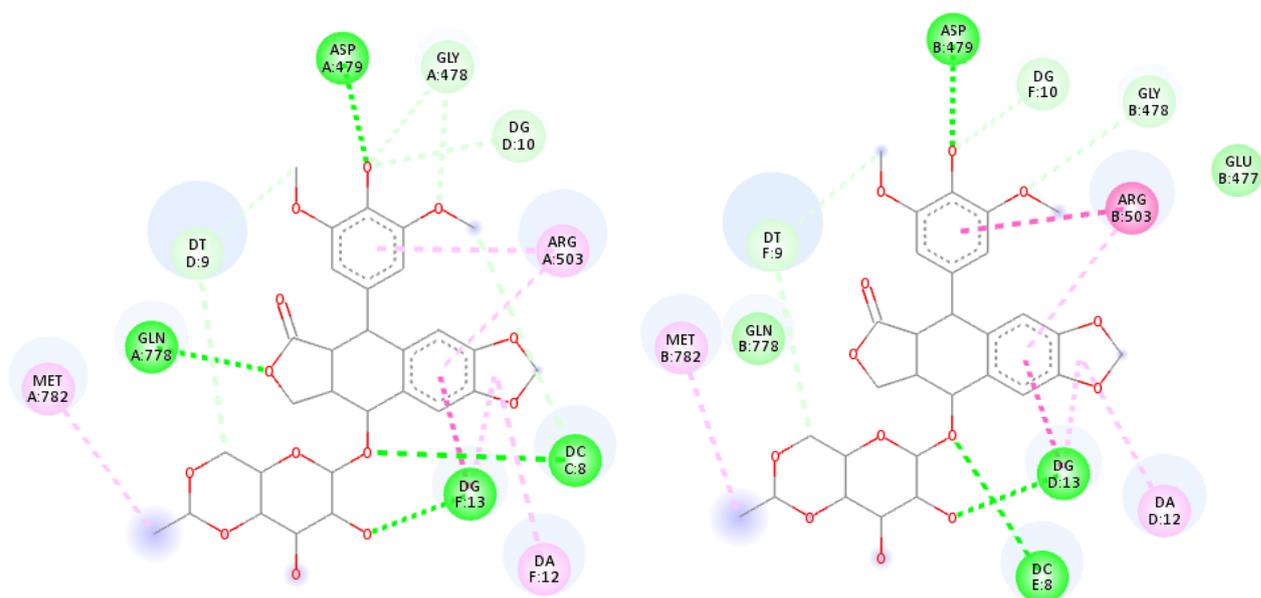


Рисунок 113. Двумерная диаграмма взаимодействия этопозида с местами связывания ТРІ<sub>2</sub> в комплексе ТРІ<sub>2</sub>-ДНК

При докинге исследуемых соединений были получены соответствующие значения оценочных функций (табл. 47) и двумерные диаграммы связывания (рис. 114, 115).

Анализ диаграмм показывает, что связывание карбонитрильных групп возможно по остаткам глутамина (A778), аргинина (B503), лизина (B456, B814), аспарагина (B525).

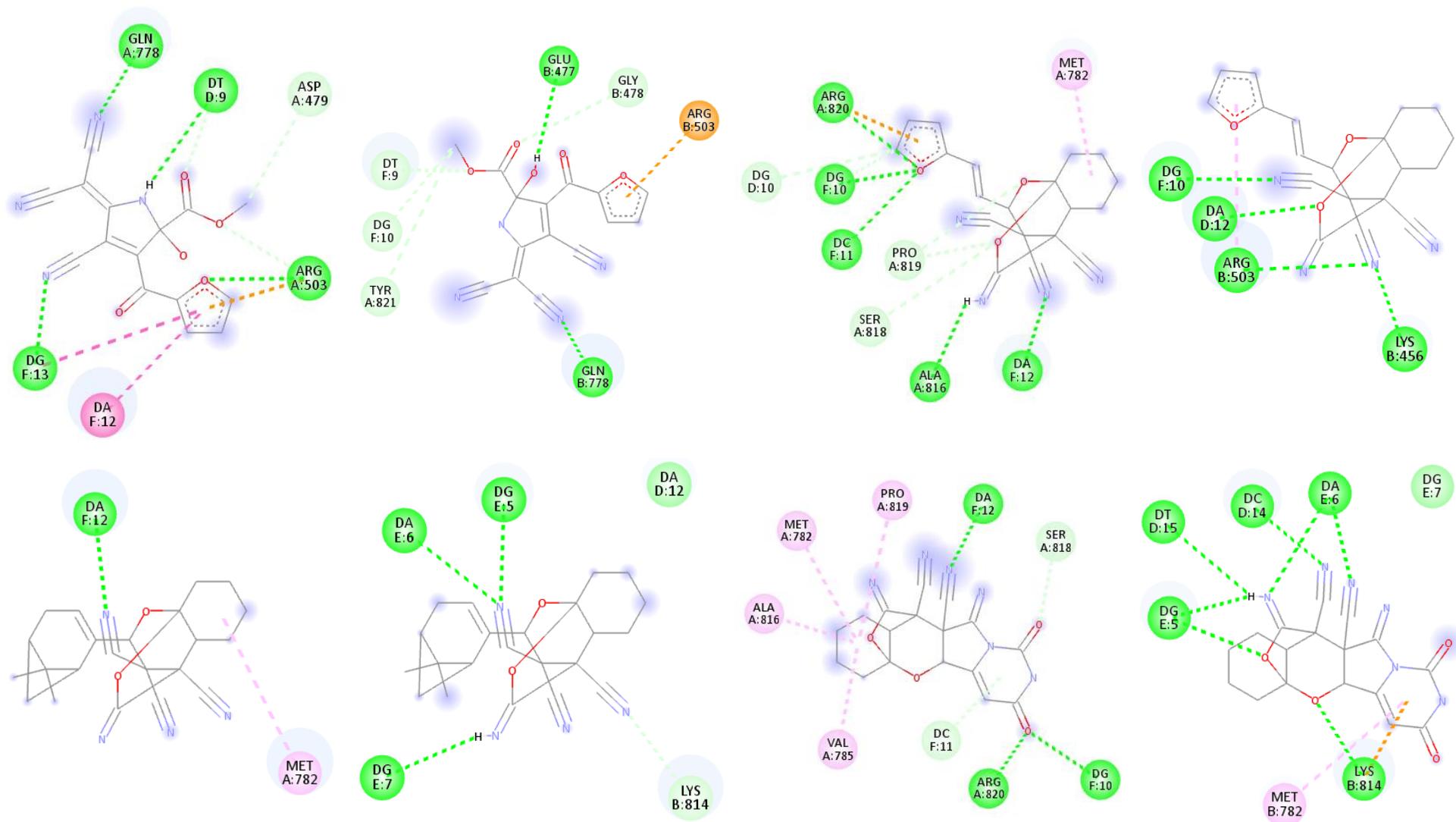


Рисунок 114. Двумерные диаграммы взаимодействия Пб, Шм, Шо, Шу с местами связывания TRP<sub>2</sub> в комплексе TRP<sub>2</sub>-ДНК

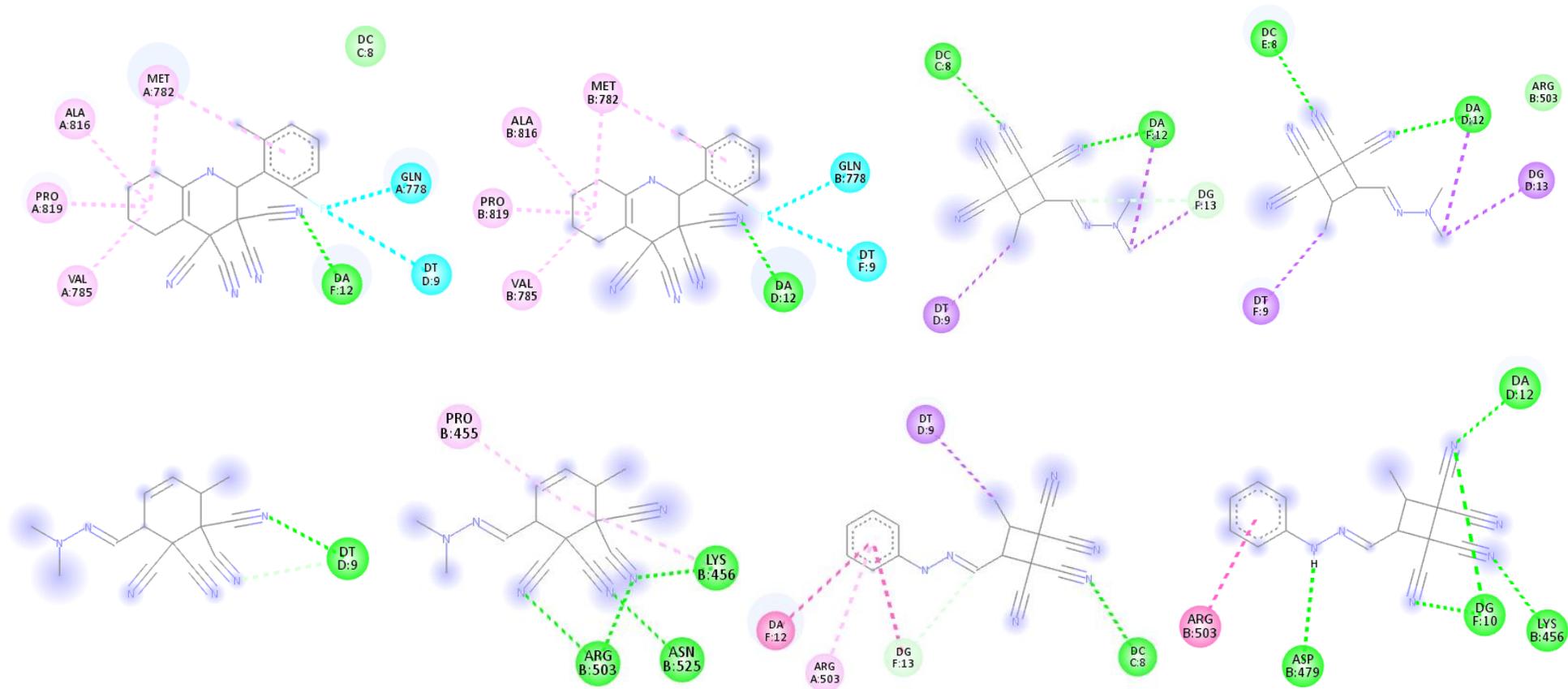


Рисунок 115. Двумерные диаграммы взаимодействия V $\gamma$ , VI $\alpha$ , VI $\delta$ , VII $\alpha$  с местами связывания TRP<sub>2</sub> в комплексе TRP<sub>2</sub>-ДНК

Таблица 47. Расчитанные значения оценочных функций молекулярного докинга по  $TP1_2$

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль		Эффективность лиганда		Константа ингибирования, нМ	
	сайт 1	сайт 2	сайт 1	сайт 2	сайт 1	сайт 2
Этопозид	-14.6	-14.9	0.35	0.35	0.021	0.012
Пб	-8.8	-9.2	0.37	0.38	361.3	184.1
Шм	-9.1	-9.7	0.34	0.36	217.9	79.2
Шо	-8.8	-8.9	0.31	0.32	361.3	305.2
Шу	-9.5	-9.9	0.35	0.37	111.0	56.6
Vг	-8.1	-8.4	0.31	0.32	1175.7	709.0
VIa	-7.2	-7.2	0.40	0.40	5359.7	5359.7
VIд	-8.5	-8.9	0.39	0.40	599.0	305.2
VIa	-6.7	-6.6	0.34	0.33	12450.0	14735.8

Константы ингибирования нитрилсодержащих соединений существенно выше, чем у референтного препарата, следовательно, их предположительная активность гораздо ниже активности этопозиды. Таким образом, рассмотренные классы карбонитрилов нецелесообразно рассматривать как ингибиторы  $TP1_2$  при разработке лекарственных препаратов.

Для моделирования взаимодействия с  $TyrK$  был выбран файл комплекса  $TyrK$  с 5-гидроксиметил-2-(4метилпиперидин-1-ил)фениламидом 5-цианофуран-2-карбоновой кислоты (рег. номер в базе DrugBank DB07167) (рис. 116).

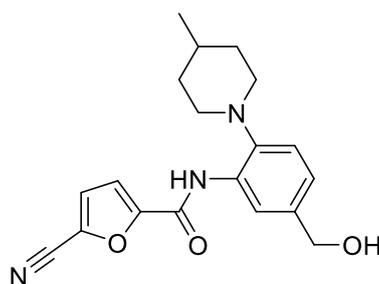


Рисунок 116. Химическая структура референтного лиганда  $TyrK$

Значение RMSD в контрольном докинге составило 0,4916. Из диаграммы связывания (рис. 117) видно, что за счет водородных связей комплекс образуется по остаткам тирозина (A665) и цистеина (A666).

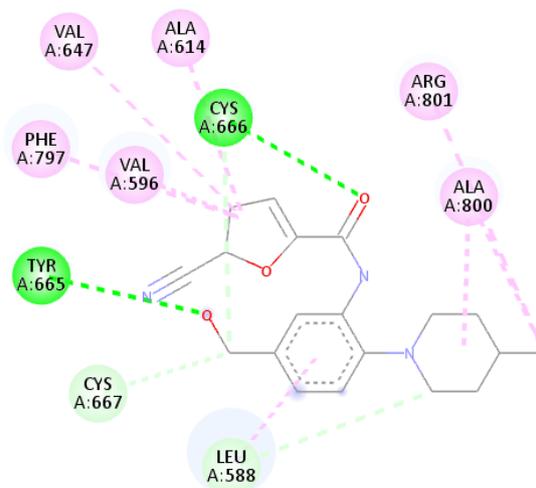


Рисунок 117. Двумерная диаграмма взаимодействия референтного лиганда с сайтом связывания TygK

Результаты докинга исследуемых соединений представлены в табл. 48.

Таблица 48. Расчитанные значения оценочных функций молекулярного докинга по TygK

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
DB07167	-10.2	0.41	34.1
Пб	-7.7	0.32	2307.3
Шм	-8.6	0.32	506.1
Шо	-8.5	0.30	599.0
Шу	-8.6	0.32	506.1
Vг	-8.2	0.32	993.3
VIa	-6.5	0.36	17442.4
VIд	-8.3	0.38	839.2
VIa	-7.3	0.37	4528.2

Прогнозируемая активность исследуемых соединений существенно уступает активности референтного препарата, так как они имеют константу ингибирования на порядок выше. Карбонитрильная группа может связываться с остатками аргинина (A801), аспарагиновой кислоты (A670, A802) (рис. 118).

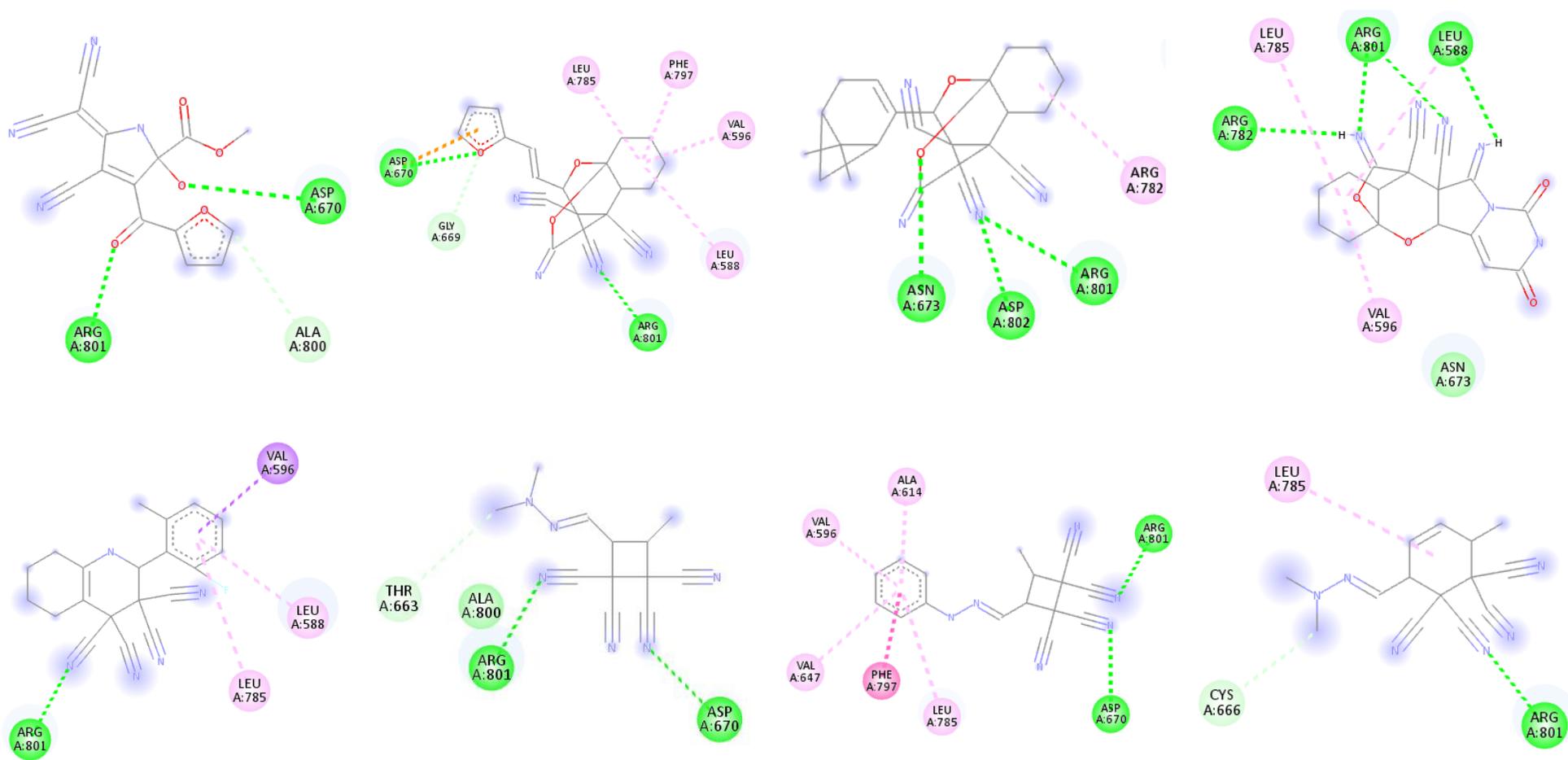
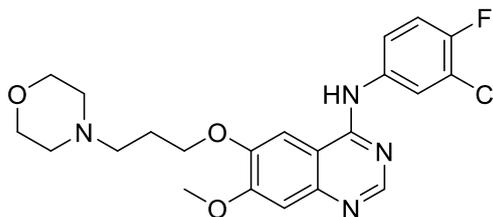


Рисунок 118. Двумерные диаграммы взаимодействия карбонитрилов с местами связывания TugK

Для моделирования взаимодействия с рецепторами EGFR был взят файл комплекса рецептора с известным ингибитором – гефитинибом:



Контрольный докинг по гефитинибу показал идентичное положение активной части лиганда кроме остатка 4-пропилморфолина, который пространственно не закреплен в комплексе с белком и за счет гибких связей может принять различное положение относительно сайта связывания. Значение RMSD составила 3,0928, что обусловлено несовпадением положения неактивного участка лиганда и существенно не снижает точности модели. За счет водородной связи комплекс образован по остатку метионина (A793) (рис. 119).

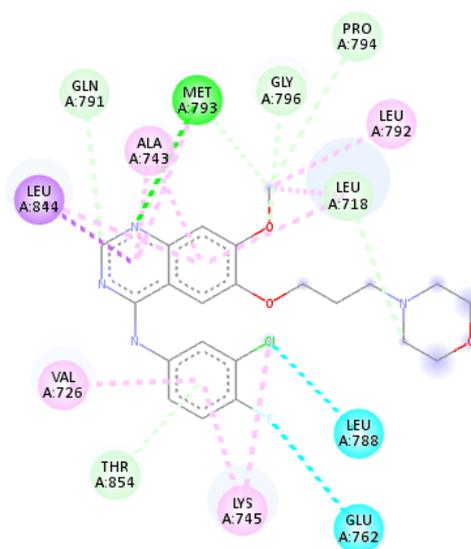


Рисунок 119. Двумерная диаграмма взаимодействия гефитиниба с сайтом связывания EGFR

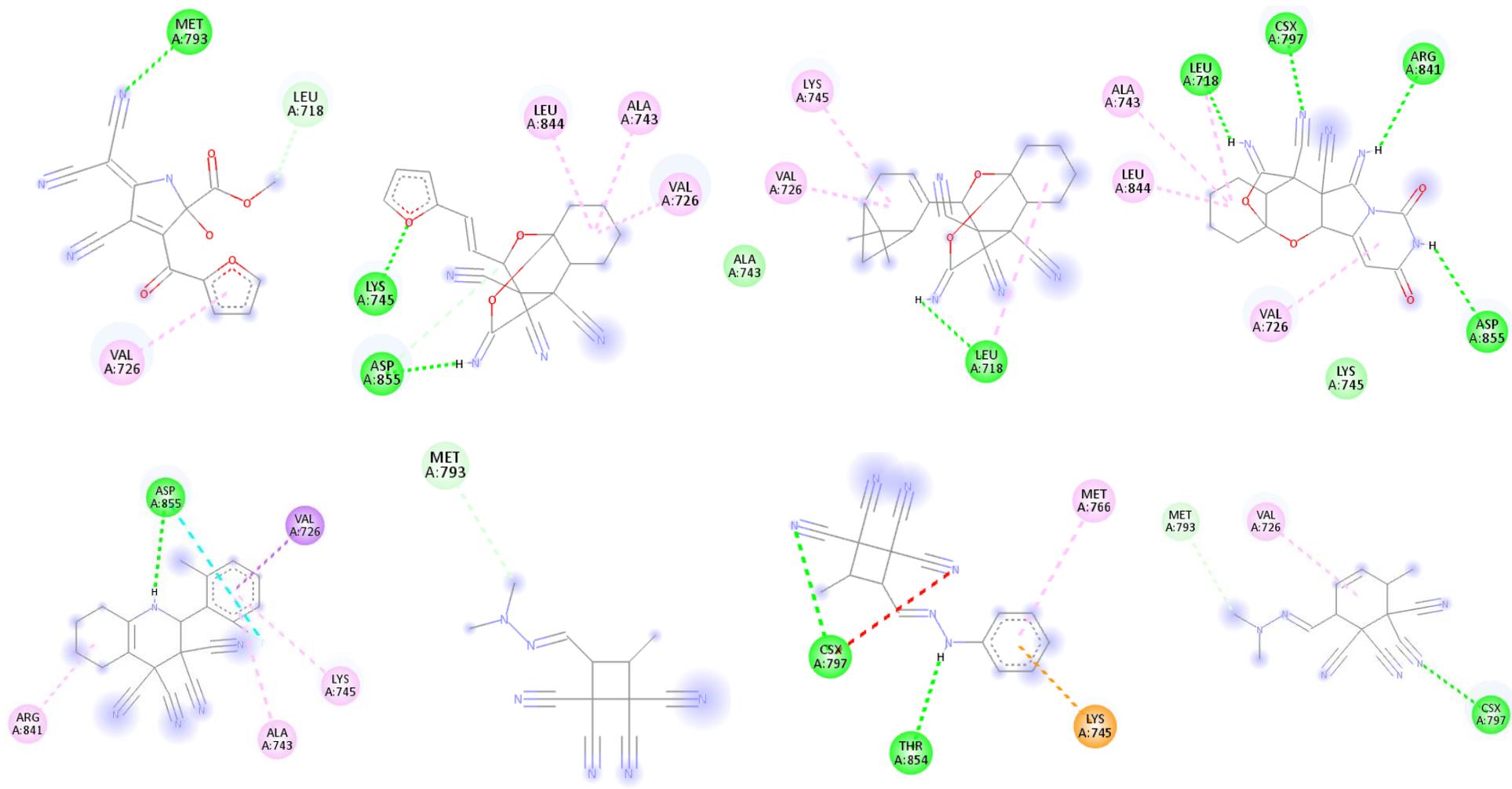


Рисунок 120. Двумерные диаграммы взаимодействия нитрилов с местами связывания EGFR

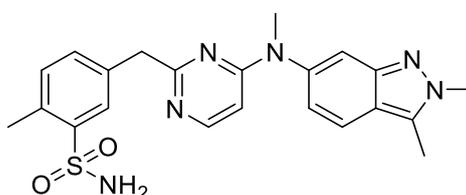
При моделировании взаимодействий исследуемых соединений с EGFR (рис. 120) выявлены остатки аминокислот, связывающиеся с карбонитрильной группой: метионин (A793), S-оксицистеин (A797). Рассчитанные значения энергий связывания, эффективности и константы ингибирования представлены в табл. 49.

Таблица 49. Расчитанные значения оценочных функций молекулярного докинга по EGFR

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
Гефитиниб	-8.5	0.27	599.0
IIб	-6.7	0.28	12450.0
IIIм	-8.2	0.30	993.3
IIIо	-8.9	0.32	305.2
IIIу	-8.2	0.30	993.3
Vг	-7.9	0.30	1647.0
VIa	-5.7	0.32	67178.9
VIд	-8.1	0.37	1175.7
VIIa	-6.2	0.31	28920.2

Как видно из таблицы, константы ингибирования исследуемых соединений выше, чем у гефитиниба, что свидетельствует о более низкой активности. Учитывая незначительную роль карбонитрильной группы в связывании с рецептором (рис. 120), при разработке ингибиторов EGFR ее целесообразно вводить в уже известные фармакофоры как дополнительный участок связывания с активным сайтом.

В качестве референтного лиганда для VEGFR<sub>2</sub> был выбран ингибитор пазопаниб:



Файл структуры комплекса VEGFR<sub>2</sub> – пазопаниб получен из базы данных PDB (рис. 121).

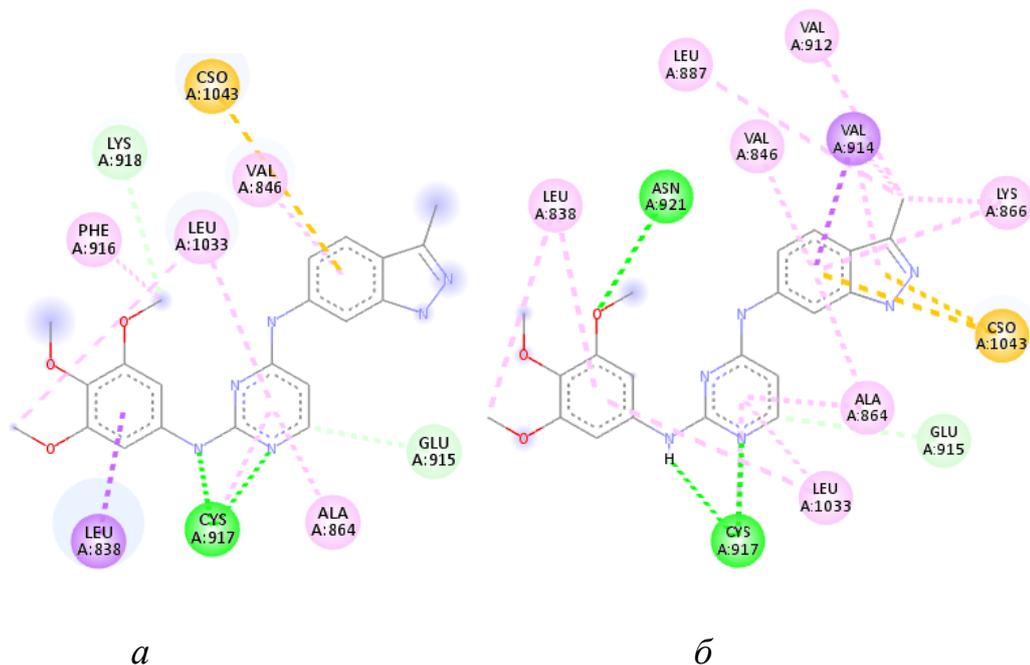


Рисунок 121. Двумерная диаграмма взаимодействия пазопаниба с сайтом связывания VEGFR<sub>2</sub>: фактическая (а) и смоделированная (б)

При сравнении модели и фактического расположения молекулы пазопаниба заметно расхождение в пространственной ориентации лиганда (RMSD 4,7251), что говорит о среднем качестве моделирования. С учетом совпадения большей части задействованных в образовании комплекса аминокислотных остатков, модель пригодна для докинга нитрилсодержащих соединений.

При моделировании образования комплексов VEGFR<sub>2</sub> – лиганд (рис. 122) были определены аминокислоты, связывающиеся с карбонитрильными группами: аспарагин (A921), S-гидроксицистеин (A1043), и рассчитаны оценочные функции (табл. 50).

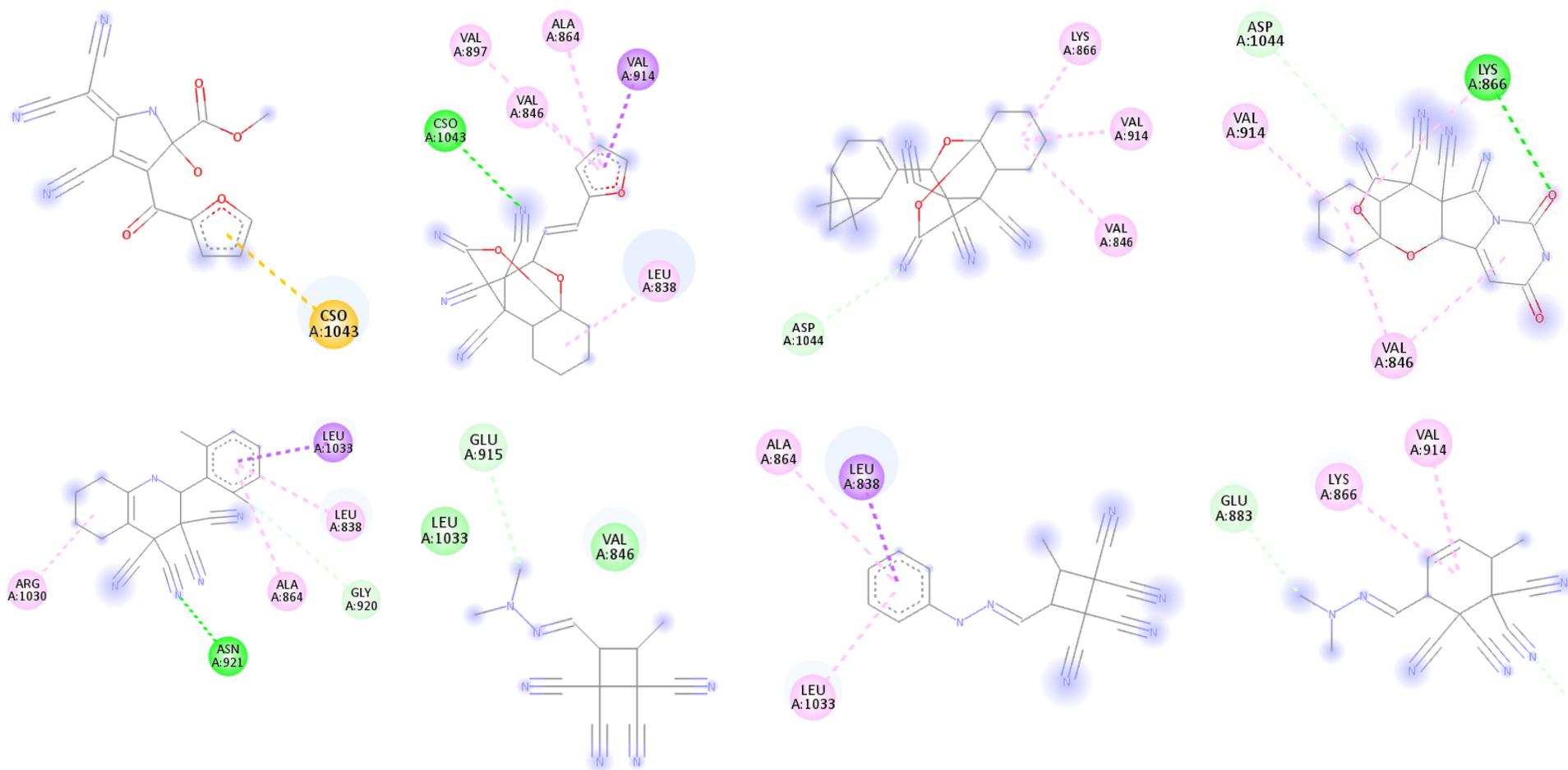


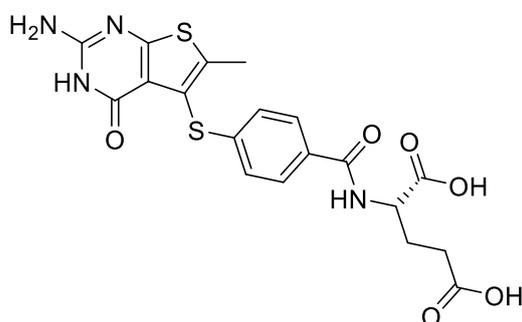
Рисунок 122. Двумерные диаграммы взаимодействия карбонитрилов с местами связывания VEGFR<sub>2</sub>

Таблица 50. Расчитанные значения оценочных функций молекулярного докинга по VEGFR<sub>2</sub>

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
Пазопаниб	-8.3	0.27	839.2
IIб	-6.3	0.26	24434.0
IIIм	-7.7	0.29	2307.3
IIIо	-7.7	0.28	2307.3
IIIу	-8.1	0.30	1175.7
VIг	-7.8	0.30	1949.4
VIа	-5.6	0.31	79513.2
VIд	-7.8	0.35	1949.4
VIIа	-6.6	0.33	14735.8

Анализ полученных моделей показывает, что карбонитрильная группа практически не задействована в образовании комплексов белок – лиганд, следовательно, разработка ингибиторов VEGFR<sub>2</sub> на основе нитрилсодержащих соединений нецелесообразна.

Из группы ингибиторов DFolRed в качестве референтного лиганда был выбран N-({4-[2-амино-6-метил-4-оксо-3,4-дигидропиридино[2,3-d]пиримидин-5-ил]сульфанил}фенил)карбонил)-L-глутаминовая кислота (идентификатор в базе PDB – GHW):



Данный лиганд в комплексе связан водородными связями с остатками глутаминовой кислоты (A30), аспарагином (A64), аргинином (A70) (рис. 123). Значение RMSD модели составило 0,4651.

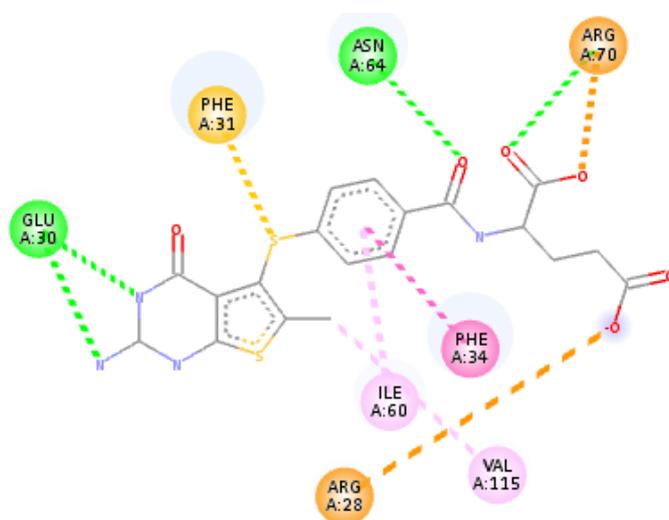


Рисунок 123. Двумерная диаграмма взаимодействия ингибитора DFolRed с сайтом связывания фермента

Результаты докинга карбонитрилов представлены в таблице 51.

Таблица 51. Расчитанные значения оценочных функций молекулярного докинга по DfolRed

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
GNW	-10.1	0.33	40.4
IIб	-8.5	0.35	599.0
IIIм	-9.4	0.35	131.4
IIIо	-10.8	0.39	12.4
IIIу	-10.6	0.39	17.4
Vг	-8.8	0.34	361.3
VIa	-6.8	0.38	10518.7
VIд	-9.1	0.41	217.9
VIIa	-7.6	0.38	2730.9

Для соединений **IIIо** и **IIIу** возможна более высокая активность чем у референтного лиганда. Связывание карбонитрильной группы возможно по остаткам глицина (A116, A117), тирозина (A121), аланина (A9) (рис. 124).

Таким образом, нитрилсодержащие соединения можно применять при разработке антагонистов фолиевой кислоты.

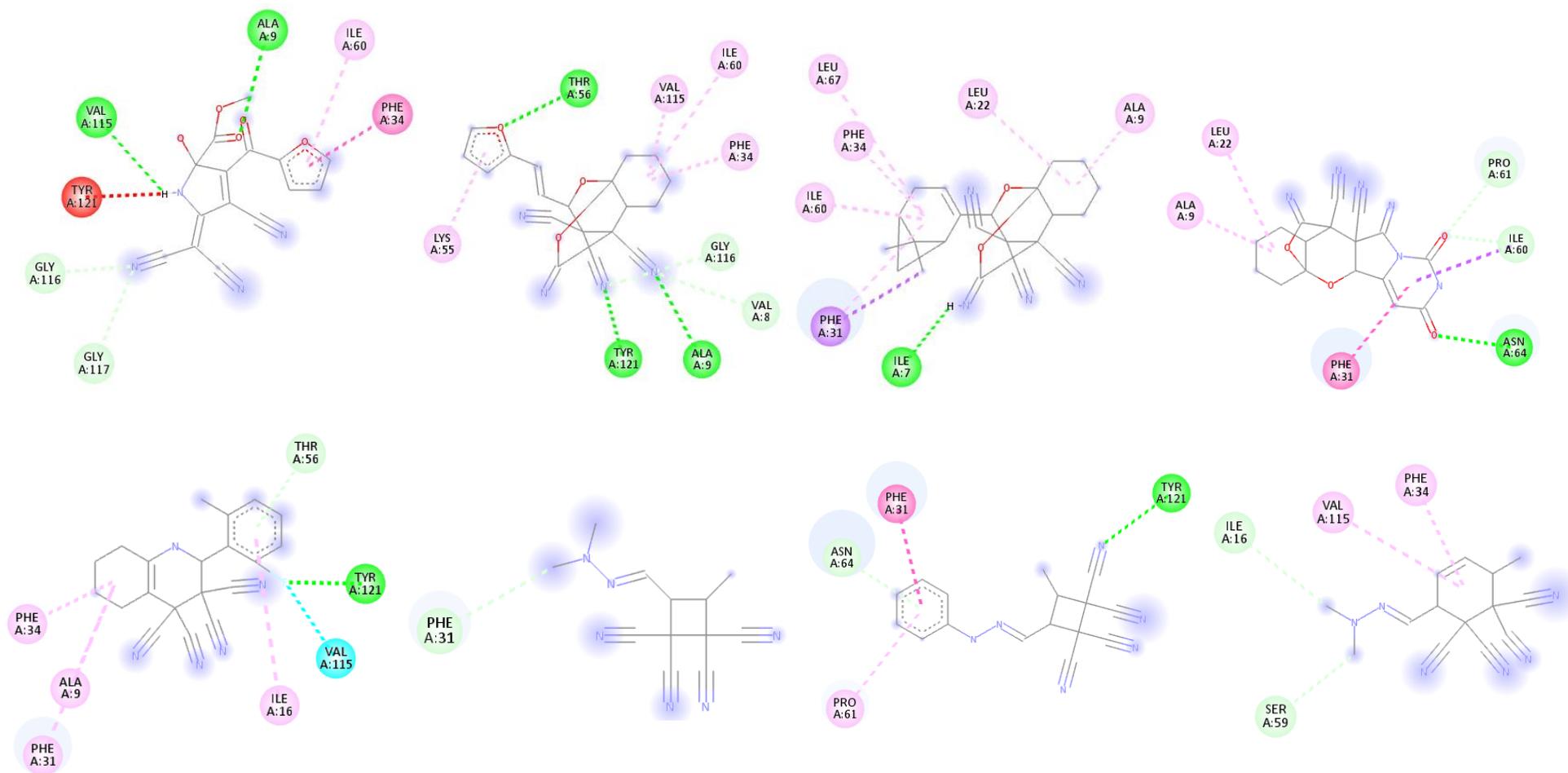
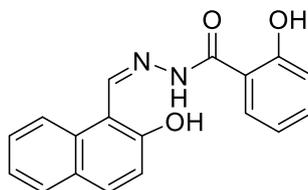


Рисунок 124. Двумерные диаграммы взаимодействия нитрилов с местами связывания DFolRed

Из группы ингибиторов RNRed в качестве референтного лиганда был выбран 2-гидрокси-N'-[(Z)-(2-гидроксинафтален-1-ил)метилен]бензогидразид (идентификатор в базе PDB – 7LL):



В контрольном докинге значение RMSD составило 6,94003, что говорит об удовлетворительном качестве моделирования. Водородные связи образуются по остаткам серина (B217) и цистеина (B218) (рис. 125).

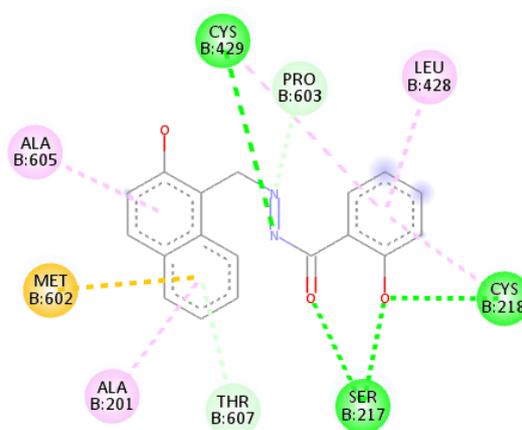


Рисунок 125. Двумерная диаграмма взаимодействия ингибитора RNRed

Таблица 52. Значения оценочных функций докинга по RNRed

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
7LL	-7.5	0.33	3232.3
IIб	-8.3	0.35	839.2
IIIм	-8.8	0.33	361.3
IIIо	-8.9	0.32	305.2
IIIу	-9.9	0.37	56.6
Vг	-7.6	0.29	2730.9
VIa	-6.2	0.34	28920.2
VIд	-7.3	0.33	4528.2
VIIa	-7.0	0.35	7508.4

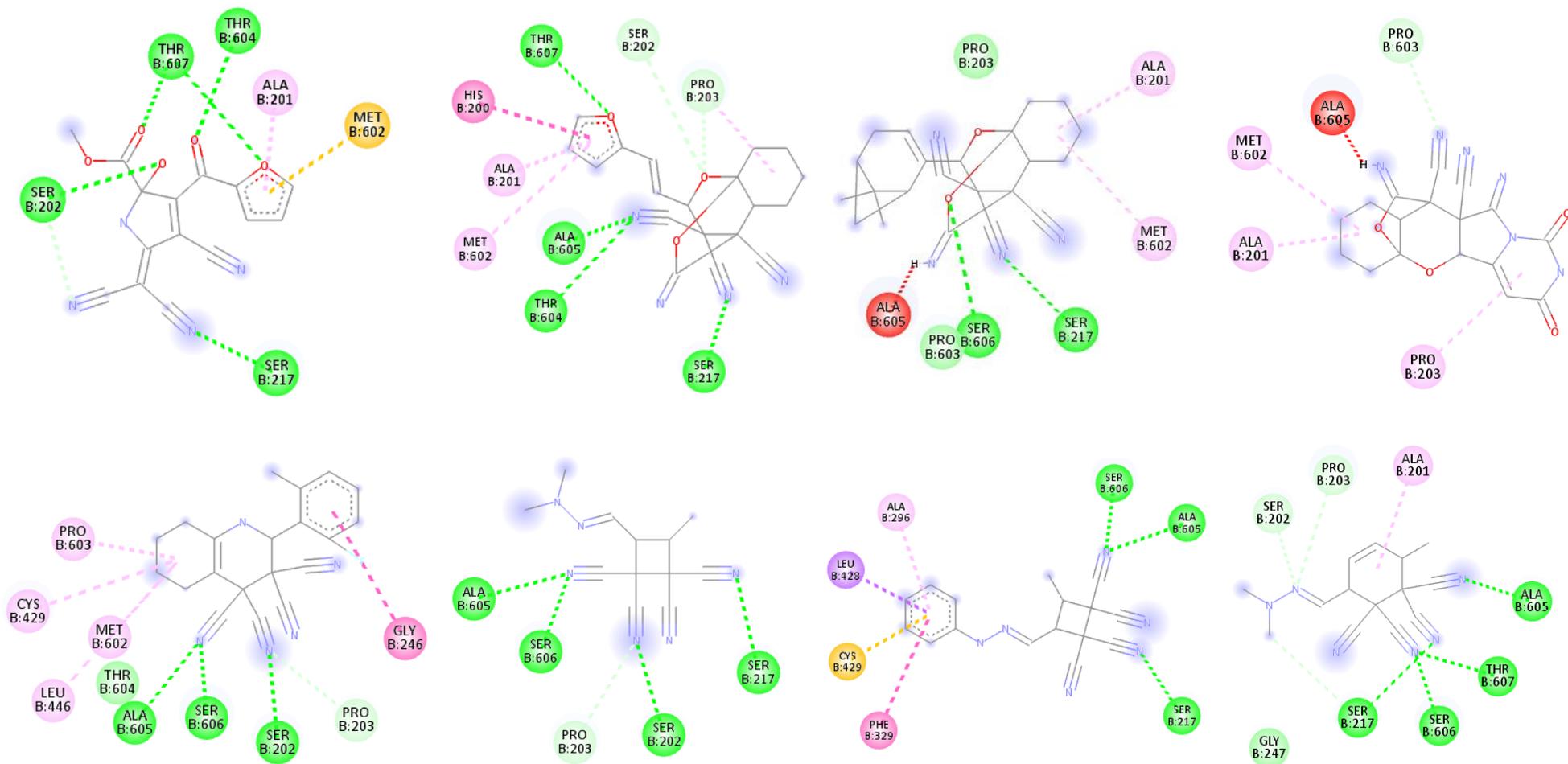
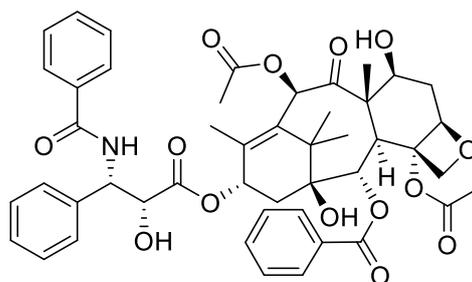


Рисунок 126. Двумерные диаграммы взаимодействия карбонитрилов с местами связывания RNRed

В случае соединений **IIб**, **IIIм**, **IIIо**, **IIIу**, **Vг** константа ингибирования ниже, чем у референтного лиганда (табл. 52). Наиболее выраженной активностью потенциально обладает соединение **IIIу**. Анализ диаграмм связывания (рис. 126) показывает, что в образовании комплекса по карбонитрильным группам участвуют остатки серина (B202, B217, B606), аланина (B605), треонина (B604, B607), пролина (B603). Рассмотренные классы нитрилсодержащих соединений можно считать потенциальными ингибиторами RNRed при разработке лекарственных препаратов.

Для докинга по связыванию с  $Tub_{\alpha}$  в качестве основы для построения моделей был взят комплекс тубулина с ингибитором – паклитакселом (таксоллом):



Связывание осуществляется в  $\alpha$  молекуле водородными связями с аргинином (B369) и треонином (B276) (рис. 127).

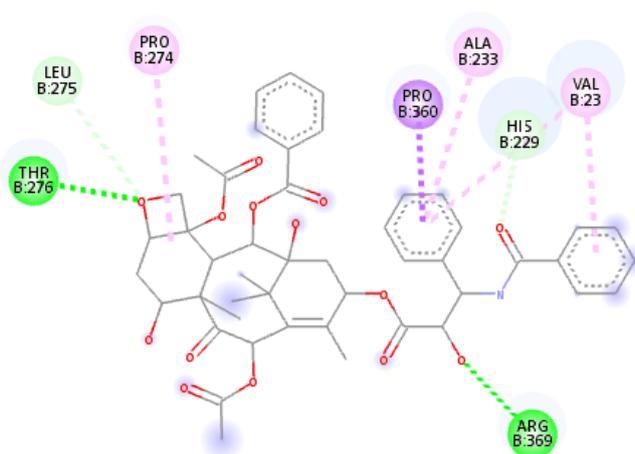


Рисунок 127. Двумерная диаграмма взаимодействия паклитаксела с  $Tub_{\alpha}$

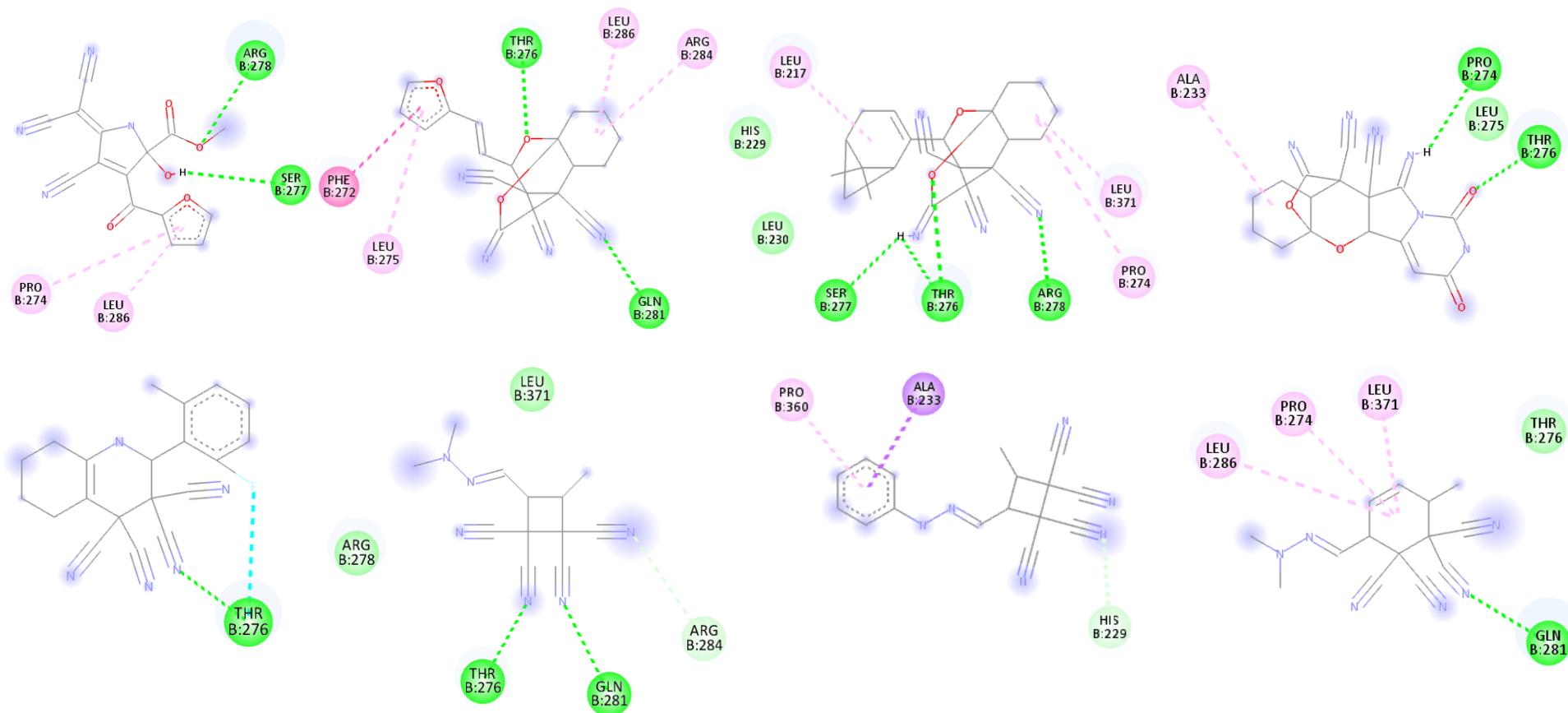


Рисунок 128. Двумерные диаграммы взаимодействия карбонитрилов сайтом связывания Tub $\alpha$

Согласно результатам докинга исследуемых карбонитрилов по  $Tub\alpha$ , карбонитрильная группа в комплексе лиганд – белок связывается с остатками глутамина (B281), аргинина (B278, B284), треонина (B276), гистидина (B229) (рис. 128).

Анализ рассчитанных констант ингибирования (табл. 53) показывает прогнозируемую активность исследуемых карбонитрилов ниже чему паклитаксела в основном на один порядок. Разработка лекарственных препаратов – блокаторов  $Tub\alpha$  на основе нитрилсодержащих соединений возможна с учетом активного участия карбонитрильной группы в образовании комплекса лиганд – белок.

Таблица 53. Значения оценочных функций докинга по  $Tub\alpha$

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ
Паклитаксел	-8.9	0.14	305.2
Пб	-6.3	0.28	24434.0
Шм	-7.7	0.29	2307.3
Шо	-8.2	0.29	993.3
Шу	-8.0	0.30	1391.5
Vг	-7.3	0.28	4528.2
VIa	-5.4	0.30	111391.5
VIд	-6.9	0.31	8887.0
VIa	-5.7	0.29	67178.9

Таким образом, нитрилсодержащие соединения представляют интерес для разработки ингибиторов топоизомеразы 1, тирозинкиназы, дигидрофолатредуктазы, рибонуклеотидредуктазы и блокаторов тубулина.

## 5.2 Молекулярный докинг анальгетической, противовоспалительной активности

Фармакологическое действие НПВС связано с угнетением синтеза ПГ путем ингибирования фермента простагландинсинтетазы (циклооксигеназы).

Различают два изофермента циклооксигеназы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Последний участвует в синтезе ПГ при воспалении и образуется под действием тканевых факторов (цитокины и др.), запускающих воспалительную реакцию, т.е. в здоровых тканях ЦОГ-2 отсутствует. ЦОГ-1 отвечает за выработку ПГ, участвующих в защите слизистой оболочки ЖКТ, регуляции функций тромбоцитов и почечного кровотока. Основным терапевтическим эффектом обуславливается ингибированием ЦОГ-2, а основные побочные эффекты циклооксигеназы 1. В то же время селективные ингибиторы ЦОГ-1 могут применяться для лечения нейровоспалений [203].

По результатам анализа прогноза биологической активности, наличие анальгетической и противовоспалительной активности характерно практически для всех рассмотренных классов нитрилсодержащих соединений. С целью оценки роли карбонитрильной группы в формировании комплекса лиганд – белок для молекулярного докинга были выбраны соединения классов 10-иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2Н,4аН)-трикарбонитрилов **III** (м, о, у) и 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов **V** (г).

В качестве референтного лиганда ЦОГ-1 и ЦОГ-2 был выбран неселективный ингибитор мелоксикам:



Файлы комплексов мелоксикам – ЦОГ-1 и мелоксикам – ЦОГ-2 получены из базы данных PDB. Анализ строения комплексов показал, что существует два сайта связывания в обоих изоферментах (рис. 129).

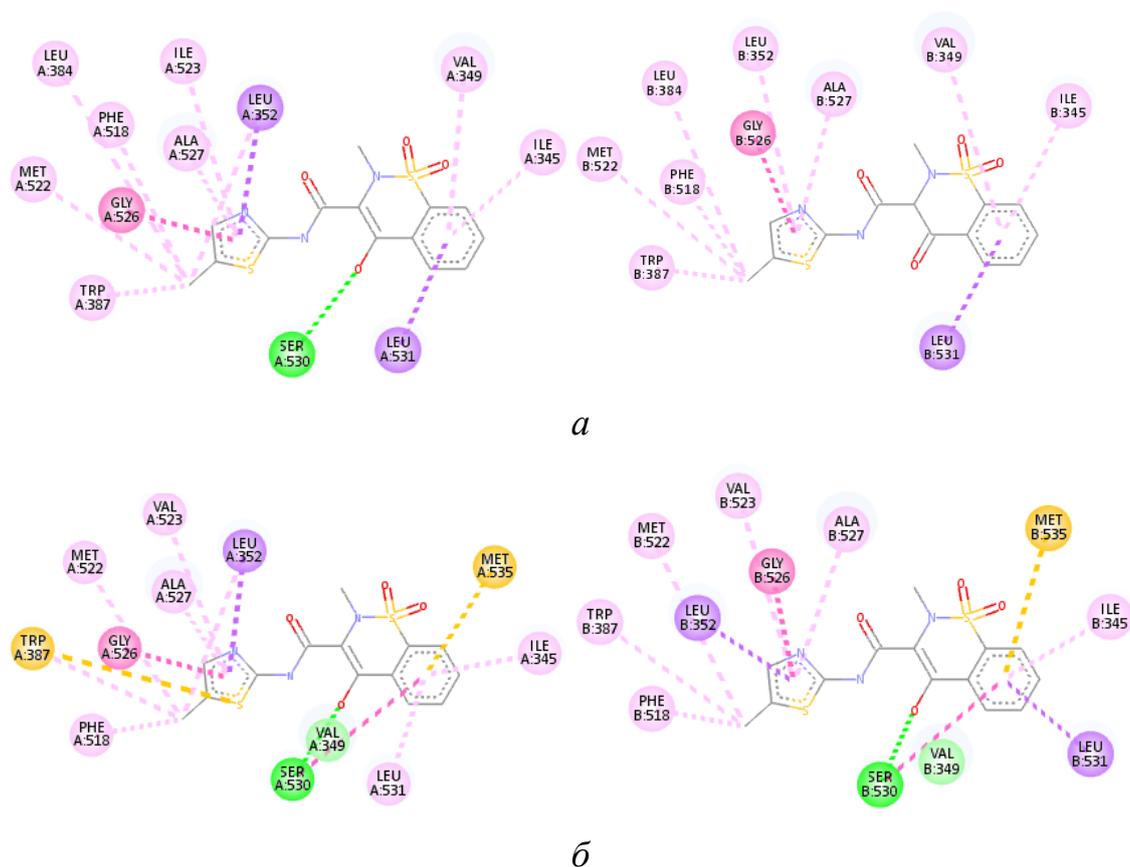


Рисунок 129. Двумерные диаграммы взаимодействия мелоксикама с сайтами ЦОГ-1 (а) и ЦОГ-2 (б)

Контрольное моделирование показало, что модели имеют допустимое расхождение с фактическим расположением лиганда (ЦОГ-1 RMSD 0,2689 и 1,0543 для сайта 1 и 2 соответственно, ЦОГ-2 – 0,3621 и 0,2584).

Как видно из диаграммы (рис. 129), водородные связи образуются по остаткам серина (A530, B530). При докинге исследуемых соединений (рис. 130, 131) получены рассчитанные значения эффективности лигандов и константы ингибирования (табл. 54, 55).

Таблица 54. Значения оценочных функций докинга по ЦОГ-1

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль		Эффективность лиганда		Константа ингибирования, нМ	
	Сайт 1	Сайт 2	Сайт 1	Сайт 2	Сайт 1	Сайт 2
Мелоксикам	-9.5	-9.4	0.41	0.41	111.0	131.4
Шм	-5.4	-7.5	0.20	0.28	111391.5	3232.3
Шо	-8.3	-9.7	0.29	0.35	839.2	79.2
Шу	-6.4	-8.4	0.24	0.31	20643.7	709.0
Уг	-7.1	-8.1	0.27	0.31	6343.7	1175.7

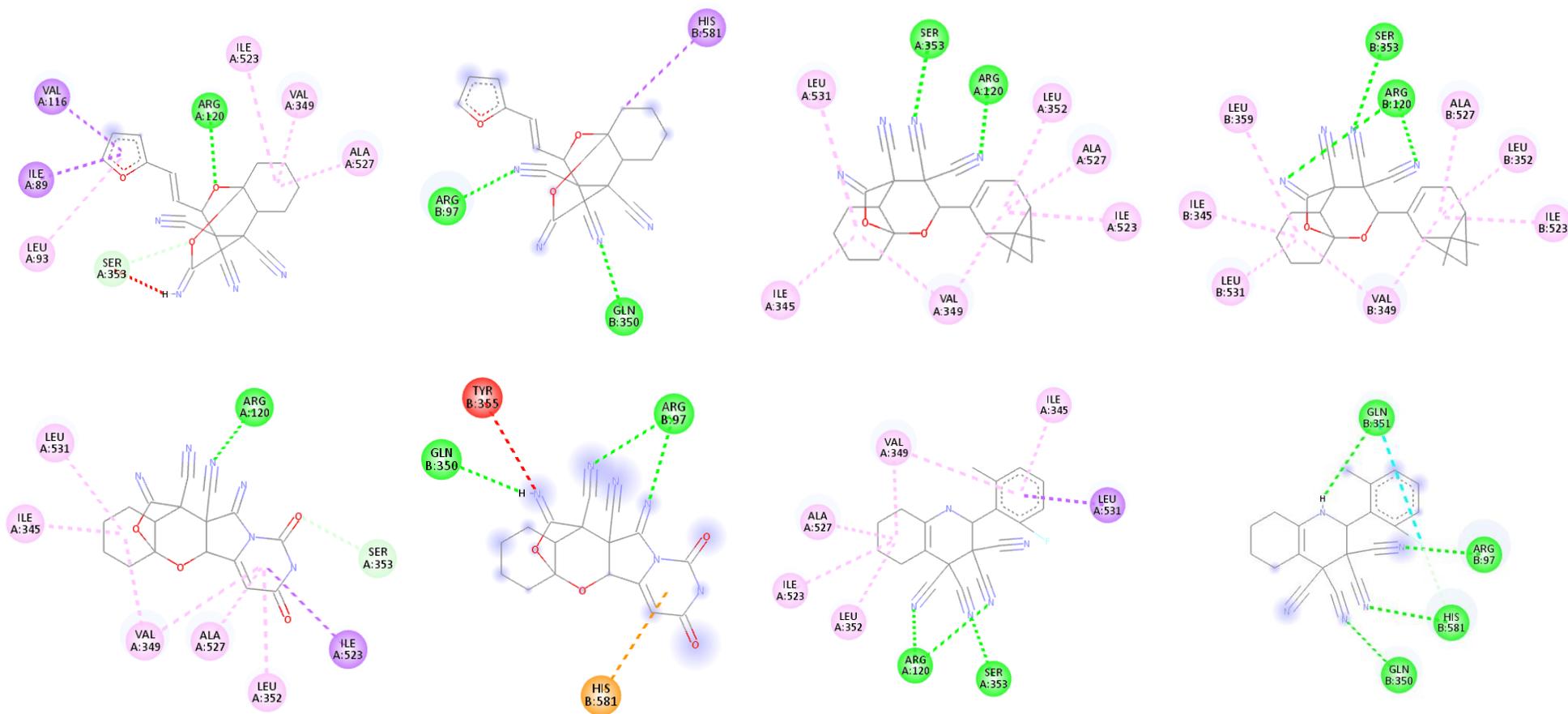


Рисунок 130. Двумерные диаграммы взаимодействия нитрилов сайтами связывания ЦОГ-1

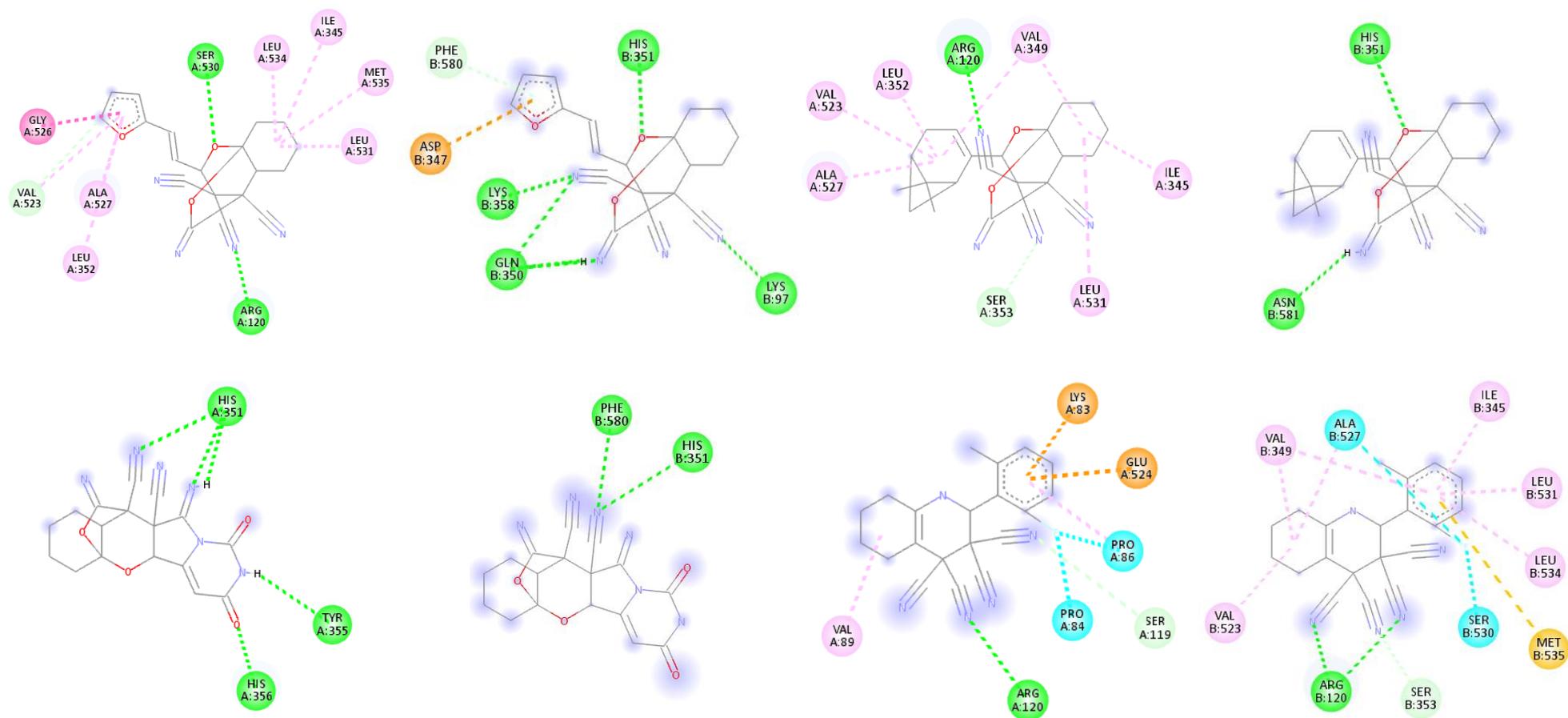


Рисунок 131. Двумерные диаграммы взаимодействия нитрилов сайтами связывания ЦОГ-2

Таблица 55. Значения оценочных функций докинга по ЦОГ-2

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль		Эффективность лиганда		Константа ингибирования, нМ	
	Сайт 1	Сайт 2	Сайт 1	Сайт 2	Сайт 1	Сайт 2
Мелоксикам	-10.5	-10.6	0.46	0.46	20.6	17.4
Шм	-9.8	-8.5	0.36	0.31	67.0	599.0
Шо	-6.4	-6.4	0.23	0.23	20643.7	20643.7
Шу	-7.7	-7.4	0.29	0.27	2307.3	3825.8
Vr	-7.3	-7.4	0.28	0.28	4828.2	3825.8

Анализ диаграмм связывания показывает, что карбонитрильная группа может связываться с остатками аргинина (A120, B97, B120), глутамина (B350), серина (A119, A353, B353), гистидина (A351, B351, B581), лизина (B97, B358), фенилаланина (B580). Константы ингибирования соединений в основном выше констант мелоксикама, но для соединений **Шм** и **Шо** разница по одному сайту (ЦОГ-2 и ЦОГ-1 соответственно) составляет меньше одного порядка, что говорит о сопоставимой возможной активности. При этом в отличие от мелоксикама для данных соединений характерна выраженная селективность. Так, **Шо** значительно больше угнетает ЦОГ-1 чем ЦОГ-2, а **Шм**, напротив, более избирательно ингибирует ЦОГ-2. Следовательно, 10-иминотетрагидро-8a,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2H,4aH)-трикарбонитрилы **Ш** являются перспективными для разработки селективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

## ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 5

1. Определены основные биомишени для моделирования антипролиферативной, противовоспалительной, анальгетической активности: топоизомеразы 1 и 2, тирозинкиназа, рецепторы эпидермального и сосудистого эндотелиального факторов роста, дигидрофолатредуктаза, рибонуклеотидредуктаза, тубулин, циклооксигеназа 1 и 2.

2. Проведен молекулярный докинг анализируемых нитрилсодержащих соединений с ферментами для моделирования антипролиферативной, противовоспалительной и анальгетической активности.

3. Установлены возможные участки связывания изучаемых соединений в рассмотренных биомишенях с участием карбонитрильных групп.

4. На основе анализа рассчитанных констант ингибирования определены перспективные направления для разработки биологически активных субстанций: ингибиторов топоизомеразы 1, тирозинкиназы, дигидрофолатредуктазы, рибонуклеотидредуктазы, блокаторов тубулина, селективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2.

## ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ МОДЕЛЕЙ ДИЗАЙНА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ НИТРИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Построение модели биологической активности – важный этап в направленной разработке лекарственного препарата. Данная модель не только учитывает характер и степень взаимодействия будущих биологически активных соединений с биомишенью, но и служит для прогнозирования конечного фармакологического эффекта.

В построении таких моделей широко применяется регрессионный анализ. Регрессионные уравнения зависимости активности от рассчитанных физико-химических дескрипторов и полученных в результате докинга оценочных функций позволяют проводить количественные исследования «структура – активность».

Начальным этапом в разработке регрессионных моделей является выбор оптимальных параметров (т.е. переменных), описывающих значение функции – биологической активности. С целью уточнения влияния того или иного параметра проводится корреляционный анализ.

Ключевыми физико-химическими дескрипторами, применяемыми в построении моделей активности, являются коэффициент распределения ( $\log P$ ) и константы диссоциации ( $pK_a$ ,  $pK_b$ ), а оценочными функциями – эффективность лиганда ( $LE$ ) и константа ингибирования ( $pK_i$ ).

На практике же в основном применяются более сложные параметры:

- липофильная эффективность/эффективность липофильного лиганда ( $LipE/LLE$ );
- индекс липофильности лиганда ( $LLE_{AT}$ );
- липофильность, зависящая от эффективности лиганда ( $LELP$ );
- шкала качества соответствия эффективность лиганда ( $LE\_scale$ );
- индекс процентной эффективности ( $PEI$ );
- эффективность лиганда, не зависящая от размера ( $SILE$ );
- индекс эффективности связывания ( $BEI$ );

– индекс эффективности поверхностного связывания (SEI), или их совокупность [241, 343].

В качестве переменных для получения регрессионных уравнений для антипролиферативной активности нитрилсодержащих соединений были выбраны липофильность, зависящая от эффективности лиганда, ( $LELP = \log P/LE$ ) и индекс эффективности поверхностного связывания ( $SEI = pKi/(PSA/100)$ ).

При расчете данных показателей для исследуемых соединений были получены значения  $\log P$  и площадь полярной поверхности (PSA) в программе DataWarrior v5.5.0 [136] (табл. 56).

Таблица 56. Коэффициенты распределения и площадь полярной поверхности исследуемых соединений

Соединение	LogP	PSA
IIб	-0.974	160.14
IIIм	0.4411	126.82
IIIо	1.2232	113.68
IIIу	-2.3068	163.15
Vг	2.3841	107.19
VIa	-0.9032	110.76
VIд	2.1996	119.55
VIIa	-0.4946	110.76

Кроме того, алгоритм программы позволяет определить токсичность и сходство с известными препаратами (drug-likeness) (табл. 57). Сходство определяется путем определения частоты встречаемости структурных фрагментов исследуемых веществ среди известных препаратов.

Таблица 57. Анализ токсических рисков исследуемых карбонитрилов

Соединение	Токсические риски				Сходство с лекарством
	Мутагенность	Онкогенность	Раздражение	Репродукция	
IIб	-	-	-	-	-7.6824
IIIм	-	-	+	-	-13.064
IIIо	-	-	+	-	-14.04
IIIу	-	-	+	-	-8.1891
Vг	-	-	-	-	-11.888
VIa	+	+-	-	-	-3.9975
VIд	-	+	-	-	-3.7622
VIIa	+	+-	-	-	-3.3339

Как видно из таблицы, в основном исследуемые соединения не должны обладать выраженным токсическим действием. Для соединений **VIa** и **VIIa** прогнозируемые онко- и мутагенность обусловлены наличием остатка несимметричного диметилгидразина (гептила), который при длительном контакте может накапливаться в эпителии кишечника и провоцировать онкологические заболевания.

Отрицательная величина показателя «Сходство с лекарством» означает, что молекула содержит фрагменты, которые чаще встречаются среди реактивов для синтеза фармацевтических субстанций, чем в готовых лекарственных препаратах. Таким образом, изучаемые нитрилсодержащие соединения не имеют близких структурных аналогов среди известных препаратов.

Полученные значения физико-химических дескрипторов (табл. 56) были использованы при расчете LELP и SEI показателей (табл. 58) для выявленных в ходе докинга наиболее вероятных мишеней (TPI<sub>1</sub>, TyrK, DFolRed, RNred, Tub<sub>α</sub>).

Таблица 58. Рассчитанные LELP и SEI значения для биомишеней

Шифр	TPI <sub>1</sub>		TyrK		DFolRed		RNred		Tub <sub>α</sub>	
	SEI	LELP	SEI	LELP	SEI	LELP	SEI	LELP	SEI	LELP
IIб	3.886	-2.783	3.52	-3.044	3.886	-2.783	3.794	-2.783	2.88	-3.479
IIIм	5.426	1.260	4.964	1.378	5.426	1.260	5.08	1.337	4.445	1.521
IIIо	6.311	3.495	5.474	4.077	6.955	3.136	5.731	3.823	5.281	4.218
IIIу	4.622	-6.071	3.859	-7.209	4.756	-5.915	4.442	-6.235	3.59	-7.689
Vг	6.625	6.445	5.6	7.450	6.01	7.012	5.19	8.221	4.986	8.514
VIa	4.957	-2.150	4.296	-2.509	4.494	-2.377	4.098	-2.656	3.569	-3.011
VIд	5.205	5.640	5.083	5.788	5.572	5.365	4.47	6.665	4.225	7.095
VIIa	5.023	-1.301	4.825	-1.337	5.023	-1.302	4.627	-1.413	3.767	-1.706

Для построения регрессионных моделей структура – активность были выбраны данные антипролиферативной активности исследуемых соединений (табл. 59).

Таблица 59. Антипролиферативная активность исследуемых нитрилов

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %				
	костного мозга (лейкоз)	легких (НМРЛ)	кожи (меланома)	почек	молочной железы
Пб	_*	-	-	6.6 ± 3.7	-
Шм	12.5 ± 1.0	14.9 ± 1.2	13.4 ± 1.4	-	15.4 ± 1.8
Шо	18.5 ± 1.4	11.5 ± 1.5	15.9 ± 1.8	36.8 ± 1.1	13.7 ± 1.2
Шу	18.4 ± 1.2	26.0 ± 1.0	12.3 ± 1.6	-	11.3 ± 1.5
Vг	62.4 ± 9.6	22.9 ± 13.0	39.5 ± 9.5	11.24 ± 5.1	45.4 ± 18.8
VIa	-	11.2 ± 1.3	14.1 ± 1.6	15.6 ± 1.1	-
VIд	37.4 ± 5.8	25.3 ± 4.7	55.0 ± 3.6	39.0 ± 3.0	20.7 ± 2.8
VIIa	21.8 ± 4.4	35.0 ± 7.8	19.7 ± 1.8	-	19.3 ± 3.8

\*Примечание. Знак «-» означает низкую активность ≤ 5%.

Корреляционный и регрессионный анализы проведены с использованием пакета «Анализ данных» в MS Excel программного комплекса MS Office 2010. Для случаев с низкой активностью было установлено пороговое значение 5%. Проверка нормальности распределения величин проведена по критерию Шапиро – Уилка. Анализ показал, что распределение нормальное.

При оценке корреляции между показателями LELP, SEI и процентом ингибирования роста клеточных линий были получены следующие коэффициенты корреляции Пирсона (табл. 60).

Таблица 60. Оценка корреляционной связи показателей LELP, SEI и процента ингибирования роста клеточных линий

Показатель	Интервал значений коэффициента корреляции для клеточных линий				
	костного мозга (лейкоз)	легких (НМРЛ)	кожи (меланома)	почек	молочной железы
LELP	0,72 – 0,77	0,06 – 0,10	0,74 – 0,78	0,56 – 0,60	0,70 – 0,74
SEI	0,42 – 0,69	0,11 – 0,29	0,19 – 0,60	0,35 – 0,61	0,51 – 0,73

Как видно из табл. 60, между показателем LELP и антипролиферативной активностью в 60% случаев есть сильная связь ( $r$ -Пирсона > 0,7). В то же время для показателя SEI значения ниже, что обусловлено, вероятно, нелинейным характером связи.

При выведении регрессии была использована совокупность параметров LELP и SEI по различным биомишеням (TPI<sub>1</sub>, TyrK, DFolRed, RNRed, Tub<sub>α</sub>) для исследуемых соединений.

При построении модели антипролиферативной активности в отношении клеток лейкоза был использован метод множественной линейной регрессии. В результате были получены уравнения:

$$y_{LELP} = 9,77 + 22,26x_1 - 2,51x_2 + 38,71x_3 + 37,65x_4 - 76,64x_5, \quad (1)$$

$$y_{SEI} = -28,17 + 26,44x_1 + 9,38x_2 + 5,48x_3 - 26,78x_4 - 8,77x_5, \quad (2)$$

где  $y_{LELP}$  и  $y_{SEI}$  – средний процент ингибирования роста клеток, рассчитанный по показателю LELP и SEI соответственно;  $x_1, x_2, x_3, x_4$  и  $x_5$  – значения параметров LELP и SEI для мишеней TPI<sub>1</sub>, TyrK, DFolRed, RNRed и Tub<sub>α</sub> соответственно. Коэффициенты детерминации предсказаний составили 0,938 и 0,62.

Для оценки качества модели был построен график фактических и рассчитанных значений процента ингибирования роста клеток лейкоза (рис. 132).

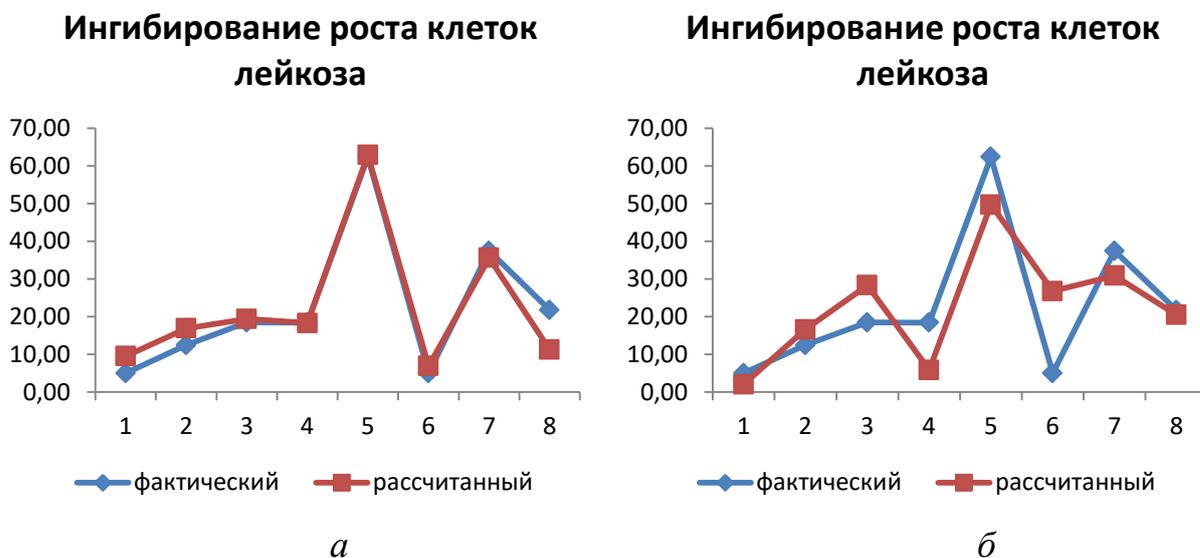


Рисунок 132. График регрессионных моделей активности исследуемых соединений:

а – построенный по уравнению (1); б – построенный по уравнению (2)

Предлагаемые модели довольно точно позволяют определить активность в ряду исследуемых соединений.

Аналогичным образом были выведены уравнения множественной линейной регрессии для ингибирования роста клеток НМРЛ (уравнения (3), (4), рис. 133). Коэффициенты детерминации предсказаний составили 0,24 и 0,39.

$$y_{LELP} = 18,91 + 10,37x_1 - 17,274x_2 + 24,39x_3 - 4,77x_4 - 7,56x_5, \quad (3)$$

$$y_{SEI} = -47,96 + 8,73x_1 + 20,91x_2 + 11,61x_3 + 14,78x_4 - 50,71x_5. \quad (4)$$

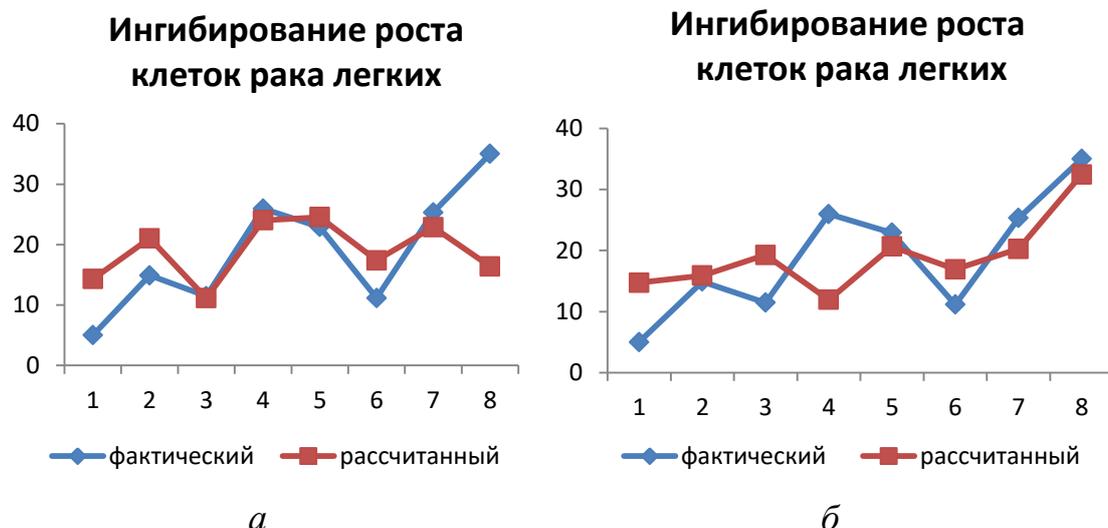


Рисунок 133. График регрессионных моделей активности исследуемых соединений:  
а – построенный по уравнению (3); б – построенный по уравнению (4)

С целью поиска более оптимальной модели были получены уравнения ( $R^2 = 0,25$  и  $0,27$ ) множественной степенной регрессии

$$y_{LELP} = 5,97(x_1^2)^{0,456}(x_2^2)^{-1,772}(x_3^2)^{-1,63}(x_4^2)^{0,966}(x_5^2)^{2,056}, \quad (5)$$

$$y_{SEI} = 0,059(x_1^2)^{0,694}(x_2^2)^{1,803}(x_3^2)^{1,198}(x_4^2)^{0,549}(x_5^2)^{-2,811}. \quad (6)$$

С помощью полученных уравнений были построены графики рассчитанных значений процента ингибирования клеток НМРЛ (рис. 134).

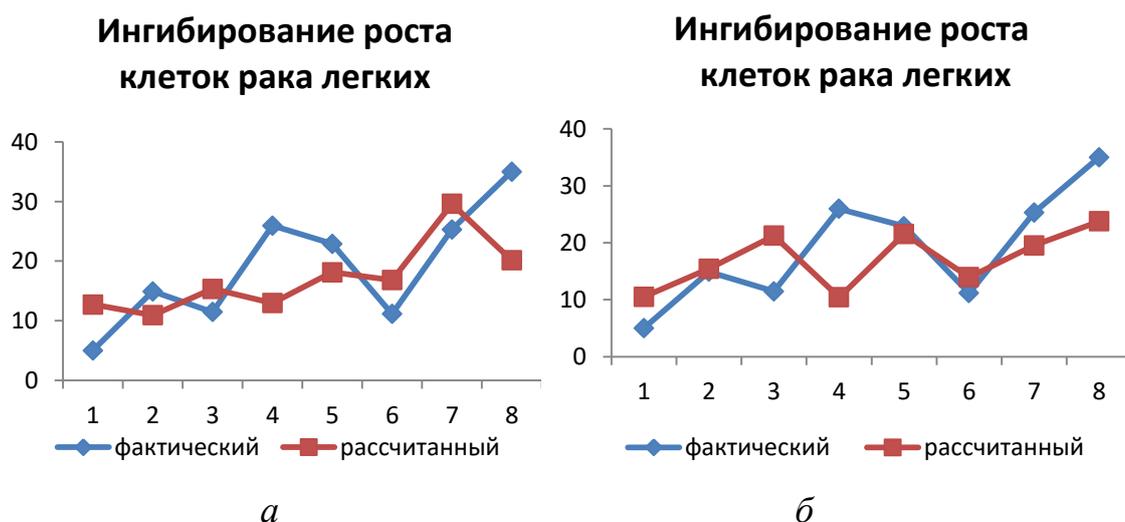


Рисунок 134. График регрессионных моделей активности исследуемых соединений:  
а – построенный по уравнению (5); б – построенный по уравнению (6)

Анализ графиков активности в отношении клеточных линий НМРЛ показывает, что качество полученных моделей удовлетворительное. Для создания оптимальных моделей необходимо увеличить выборку данных по активности.

Более точные модели активности получены в отношении ингибирования клеток меланомы (рис. 135). Регрессионные уравнения (7) и (8) позволяют рассчитать средний процент ингибирования при коэффициентах детерминации 0,88 и 0,83 соответственно.

$$y_{LELP} = 16,21 + 31,03x_1 - 31,23x_2 + 6,62x_3 + 7,94x_4 - 6,63x_5, \quad (7)$$

$$y_{SEI} = 53,18 - 10,23x_1 + 23,61x_2 + 11,75x_3 - 56,6x_4 + 27,95x_5. \quad (8)$$

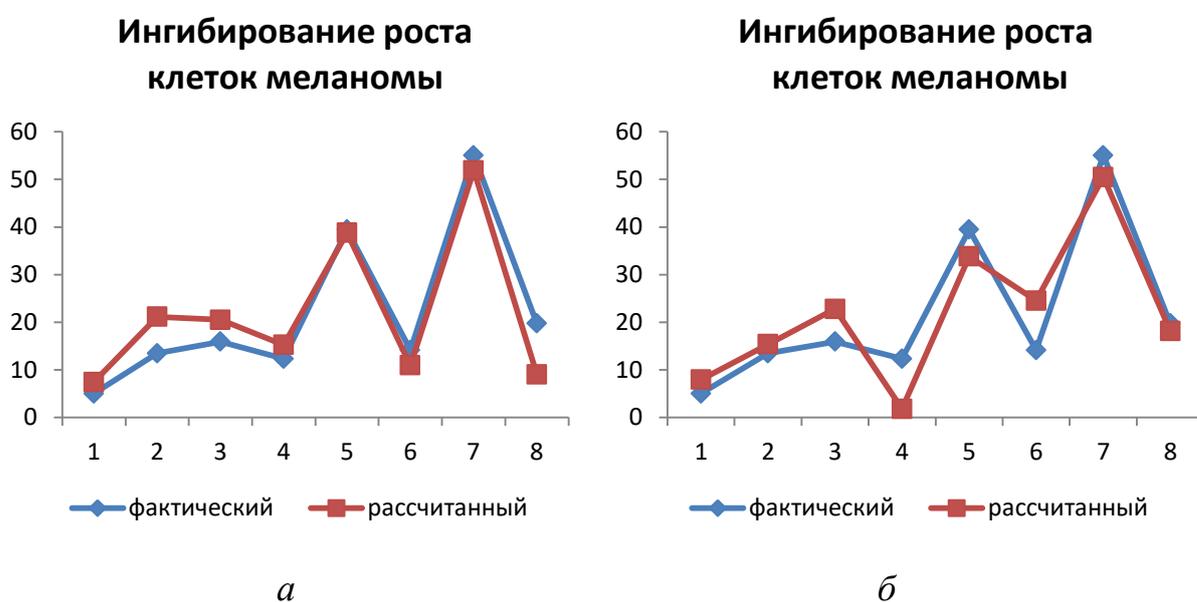


Рисунок 135. График регрессионных моделей активности исследуемых соединений:

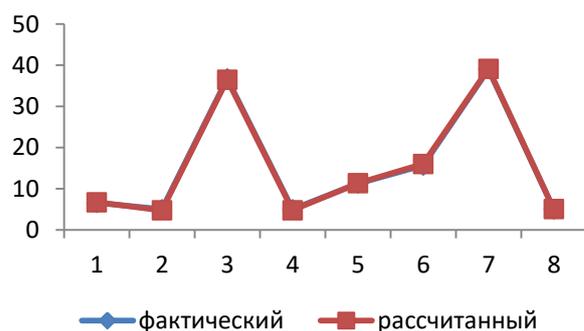
а – построенный по уравнению (7); б – построенный по уравнению (8)

Наиболее точные регрессионные модели получены для антипролиферативной активности в отношении клеток рака почек (рис. 141), составленные по уравнениям (9) ( $R^2 = 0,9997$ ) и (10) ( $R^2 = 0,95$ ).

$$y_{LELP} = 0,57 + 88,12x_1 + 9,1x_2 - 39,73x_3 + 49,78x_4 - 88,6x_5, \quad (9)$$

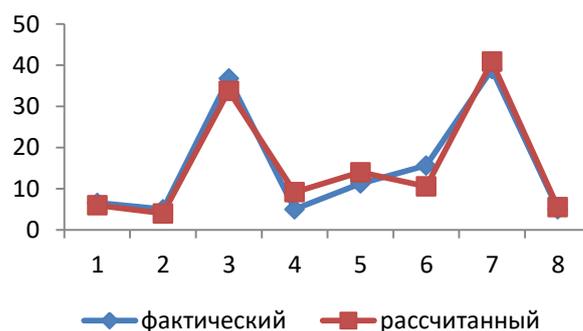
$$y_{SEI} = 57,31 - 12,9x_1 - 2,82x_2 + 41,16x_3 - 52,51x_4 + 16,67x_5. \quad (10)$$

**Ингибирование роста клеток  
рака почек**



*a*

**Ингибирование роста клеток  
рака почек**



*б*

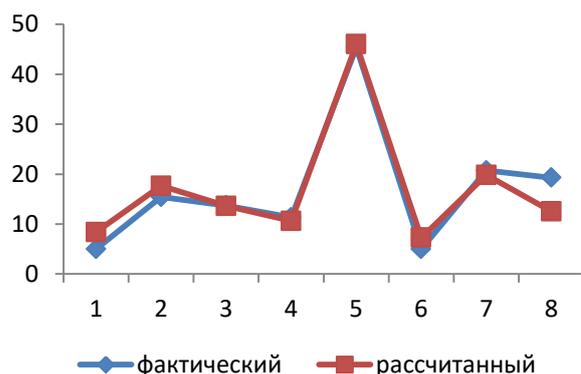
Рисунок 136. График регрессионных моделей активности исследуемых соединений:  
а – построенный по уравнению (9); б – построенный по уравнению (10)

Множественные линейные регрессионные модели получены также для антипролиферативной активности в отношении клеток злокачественных новообразований молочной железы (рис. 137). Полученные уравнения (11) и (12) позволяют рассчитать средний процент ингибирования при коэффициентах детерминации 0,94 и 0,69 соответственно

$$y_{LELP} = 12,94 - 2,35x_1 + 0,39x_2 + 37,84x_3 + 9,55x_4 - 35,05x_5, \quad (11)$$

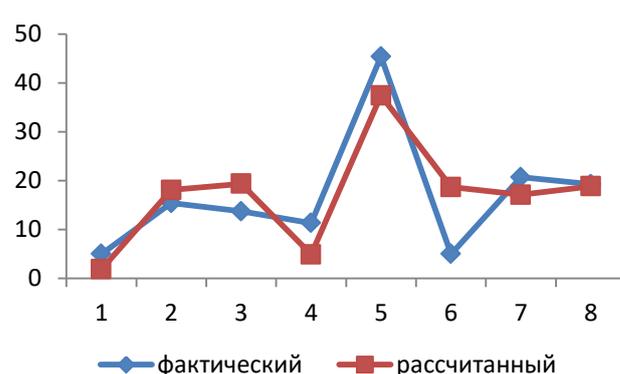
$$y_{SEI} = -45,36 + 18,06x_1 + 11,01x_2 - 8,08x_3 - 1,85x_4 - 8,09x_5. \quad (12)$$

**Ингибирование роста клеток  
рака молочной железы**



*a*

**Ингибирование роста клеток  
рака молочной железы**



*б*

Рисунок 137. График регрессионных моделей активности исследуемых соединений:  
а – построенный по уравнению (11); б – построенный по уравнению (12)

Полученные модели позволяют проводить расчет антипролиферативной активности через комплексные показатели LELP и SEI для клеточных линий лейкоза, меланомы, рака легких, почек, груди и могут применяться при проведении виртуального скрининга.

## ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 6

1. Для расчета параметров моделей структура – активность определены значения LogP и PSA исследуемых соединений.
2. Проведена оценка токсических рисков исследуемых соединений.
3. Для построения моделей структура – активность рассчитаны параметры исследуемых соединений: LELP и SEI по пяти биологическим мишеням.
4. Проведен корреляционный и регрессионный анализ значений LELP и SEI и антипролиферативной активности в отношении клеточных линий лейкоза, меланомы, рака легких, почек, молочной железы.
5. По выведенным уравнениям множественной регрессии составлены графические модели антипролиферативной активности исследованных соединений.

## ГЛАВА 7. ИММОБИЛИЗАЦИЯ НИТРИЛСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ НА НАНОАЛМАЗАХ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ СУБСТАНЦИЙ

### 7.1 Разработка методов иммобилизации поликарбонитрильных соединений на наноалмазах

При разработке новых лекарственных препаратов важную роль играет выбор метода доставки лекарственных веществ к биомишеням. В последнее время все больше внимания уделяется углеродным наноносителям. Инновационными средствами доставки являются детонационные наноалмазы (ДНА). Многочисленные исследования показывают, что наноалмазы практически не обладают канцерогенными или мутагенными свойствами, нетоксичны и биосовместимы. Благодаря высокоразвитой поверхности ( $S_{уд} = 250\text{--}350 \text{ м}^2/\text{г}$ ) и наличию функциональных групп ДНА обладают большой сорбционной ёмкостью, что делает их наиболее перспективными системами направленного (адресного) транспорта лекарственных средств. Распространенный метод получения ДНА – утилизация боеприпасов. При их детонации в охлаждающей среде происходит разрушение органических соединений до наночастиц с различным набором функциональных групп. Далее их подвергают очистке от неалмазной фракции углерода и неуглеродных примесей и выделяют ДНА в виде порошка или водной суспензии.

По природе наноалмазы представляют собой ультрадисперсные углеродные материалы со средним размером частиц 5 нм, которые состоят из алмазного ядра, нарушенной углеродной оболочки и поверхностного слоя, образованного различными функциональными группами.

Грани частиц ДНА имеют разный электростатический потенциал, который способствует образованию агрегатов из отдельных частиц и обеспечивает их электростатическое связывание с молекулами иммобилизованных веществ.

Для исследования возможности применения ДНА как систем доставки поликарбонитрильных соединений была проведена серия опытов по их иммобилизации на коммерчески доступных немодифицированных ДНА (ФГУП СКТБ «Технолог», Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет). [11, 22]. Для этого к суспензии ДНА в этаноле либо ацетоне добавляли раствор исследуемого соединения и встряхивали в течение 24-36 ч. Образующийся золь далее центрифугировали при 13 тыс. об/мин для разделения осадка и надосадочной жидкости. Полученный осадок сушили под вакуумом до постоянной массы. О степени адсорбции судили по разнице навески ДНА до и после иммобилизации.

В качестве образцов сравнения были использованы ацетилсалициловая, аскорбиновая кислота, кофеин. В ходе исследования обнаружено, что цианосодержащие соединения в среднем имеют более высокую степень адсорбции (табл. 61).

Таблица 61. Адсорбция исследуемых соединений на поверхности ДНА

Соединение	Адсорбция, %	Соединение	Адсорбция, %
Іб	10,3	ІІс	13,6
Іг	10,7	ІІг	14,8
Іе	10,7	ІІу	17,3
Іж	10,3	Vа	13,7
Ін	9,2	Vб	13,5
Ір	12,3	Vг	12,1
Іс	8,3	VІа	10,1
Іх	11,6	VІг	11,7
Іц	9,9	VІд	12,3
ІІа	5,5	VІе	8,7
ІІб	5,2	VІж	7,0
ІІв	7,3	VІз	9,9
ІІд	4,7	VІн	14,7
ІІе	5,0	VІІа	8,3
ІІк	4,1	VІІб	7,5
ІІл	4,2	Ацетилсалициловая кислота	4,7
ІІм	3,6	Аскорбиновая кислота	3,9
ІІп	11,2	Кофеин	2,5

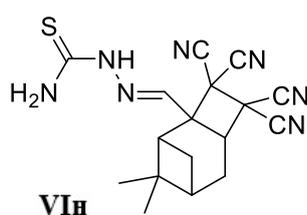
Склонность поверхности ДНА удерживать карбонитрилы по сравнению с другими органическими соединениями вероятнее всего связана с сильными адгезионными свойствами карбонитрильной группы и ее способностью к образованию донорно-акцепторных связей. Данная способность в том числе обуславливает механизм действия известных лекарственных препаратов. Кроме того, иммобилизация на ДНА часто придает потенциальной субстанции растворимость в воде.

Таким образом, ДНА являются наиболее перспективными носителями поликарбонитрильных соединений, а разработанный метод позволяет получать нитрилсодержащие субстанции на наноалмазах, которые будут использоваться при создании лекарственных препаратов.

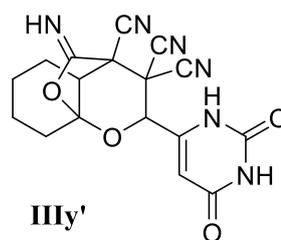
## **7.2 Синтез «соединений-лидеров», иммобилизация и исследование антипролиферативной активности субстанций**

В ходе исследования были определены наиболее перспективные классы нитрилсодержащих соединений для получения препаратов-цитостатиков: 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы (V), циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (VI), а также 10-иминотетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2*H*,4а*H*)-трикарбонитрилы (III) при введении дополнительных фармакофоров.

Для определения структуры заместителей и отбора «соединений-лидеров» был проведен молекулярный докинг различных структур по восьми основным биомишеням противоопухолевых препаратов, сделаны расчеты показателей LELP и SEI (табл. 62, 63) и рассчитаны теоретические значения среднего процента ингибирования роста клеточных линий (табл. 64). В результате были отобраны два соединения для направленного синтеза, иммобилизации на наноалмазах и изучения антипролиферативной активности.



LogP 1.45; PSA 177.66 Å<sup>2</sup>



LogP 2.18; PSA 171.88 Å<sup>2</sup>

Таблица 62. Значения оценочных функций и показателей эффективности лиганда для VIh

Биомишень	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ	LELP	SEI
TPI <sub>1</sub>	-8.9	0.356	305.23	4.073	3.667
TPI <sub>2</sub>	-7.8	0.312	1949.38	4.647	3.214
	-7.5	0.300	3232.34	4.833	3.09
TyrK	-7.4	0.296	3825.81	4.899	3.049
EGFR	-7.1	0.284	6343.7	5.106	2.926
VEGFR <sub>2</sub>	-7.2	0.288	5359.65	5,035	2.967
DfolRed	-8.7	0.348	427.602	4.167	3.585
RNRed	-7.0	0.280	7508.43	5.179	2.884
Tubα	-6.6	0.264	14735,8	5.492	2.72

Таблица 63. Значения оценочных функций и показателей эффективности лиганда для IIIy'

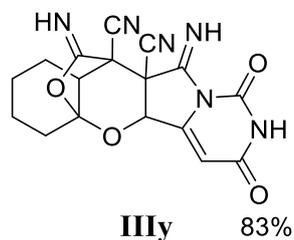
Биомишень	Энергия связывания, ккал/моль	Эффективность лиганда	Константа ингибирования, нМ	LogP	PSA	LELP	SEI
TPI <sub>1</sub>	-10.3	0.381	28.82	2.18	171.88	5,722	4.387
TPI <sub>2</sub>	-9.6	0.356	93.8			6,124	4.089
	-10	0.37	47.79			5,892	4.259
TyrK	-9.5	0.352	111.02			6,193	4.046
EGFR	-8.5	0.315	599.04			6,921	3.62
VEGFR <sub>2</sub>	-8.6	0.319	506.11			6,834	3.663
DfolRed	-10.5	0.389	20.57			5,604	4.472
RNRed	-8.5	0.315	599.04			6,921	3.62
Tubα	-7.5	0.278	3232.34			7,842	3.194

Расчет процента ингибирования роста клеток по предложенным моделям активности показал, что возможно выраженное ингибирование клеточных линий меланомы и рака почек (табл. 64).

Таблица 64. Средний процент ингибирования клеточных линий, рассчитанный по составленным моделям активности

Соединение	Модель	Средний процент ингибирования клеточных линий				
		лейкоза	рака легкого	меланомы	рака почек	рака молочной железы
VI <sub>n</sub>	LELP	23,53	12,93 19,41	21,89	9,73	19,92
	SEI	15,95	-5,84 4,87	42,53	42,83	-1,86
III <sub>y</sub> '	LELP	-1.91	16.65 33.22	40.42	-11.77	5.20
	SEI	25.31	18.39 1.75	40.75	36.53	9.74

Соединение VI<sub>n</sub> получено реакцией тиосемикарбазона миртеналя с ТЦЭ. При введении в реакцию с 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрилом оротового альдегида, вместо ожидаемого продукта III<sub>y</sub>' был выделен 11,13-диимино-1,3-диоксо-1,2,3,4*b*,7,8,9,9*a*-октагидро-5*a*,10-(эпоксиметано)хромено-[2',3':3,4]пирроло[1,2-*c*]пиримидин-10,10*a*(6*H*,11*H*)-дикарбонитрил III<sub>y</sub> (экспериментальные данные приведены в гл. 4):



Затем соединения VI<sub>n</sub> и III<sub>y</sub> были адсорбированы на наноалмазы по разработанному методу, процент адсорбции составил 14,7 и 17,3 соответственно. У полученных субстанций была исследована антипролиферативная активность (табл. 65) в НОЦ Фармацевтики при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» в отношении клеточных линий MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), PC-3 (аденокарцинома предстательной железы), M-14 (меланома кожи), HSF (условно-нормальные фибробласты кожи).

Таблица 65. Концентрации полумаксимального ингибирования роста клеток IC<sub>50</sub> полученных субстанций, мкМ

Соединение	Клеточные линии			
	HSF	MCF-7	PC-3	M-14
Шу	27	8.7	9.3	10.6
Шу (ДНА)	> 250	34.7	19	> 250
VIH	> 250	34.7	42.5	223
VIH (ДНА)	> 250	149	69	> 250

При приготовлении тестовых растворов соединений на наноалмазах учитывалась масса субстанции. Фактическое содержание соединений Шу и VIH с учетом процента иммобилизации в конечном растворе было уменьшено по сравнению с растворами чистых соединений в 5,78 и 6,8 раза соответственно. При этом активность субстанций с наноалмазами уступала активности чистых соединений незначительно. Важно отметить, что активность в отношении условно-нормальных клеток (HSF) невысокая, что говорит о снижении цитотоксичности для здоровых клеток.

Данные субстанции рекомендованы для углубленного изучения фармакокинетики.

## ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 7

1. Основные преимущества нековалентной посадки поликарбонитрилов на поверхность ДНА: более высокий процент адсорбции по сравнению с другими органическими соединениями, более высокая прогнозируемая биодоступность и, как следствие, снижение токсичности и повышение адресности доставки препаратов.

2. ДНА являются наиболее перспективными носителями поликарбонитрильных соединений, а разработанный метод позволяет получать нитрилсодержащие субстанции на наноалмазах, которые будут использоваться при создании лекарственных препаратов.

3. Разработанный подход к дизайну биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений можно применять для получения субстанций-цитостатиков на наноалмазах с высокой степенью селективности и безопасности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования разработан комплексный подход к дизайну биологически активных субстанций на платформе нитрилсодержащих соединений, который предусматривает виртуальный скрининг потенциальных кандидатов в субстанции, его основой является определение физико-химических дескрипторов и оценочных функций связывания с биомишенью, отбор «соединений-лидеров», их направленный синтез и нековалентная иммобилизация на наноалмазах.

Основные положения предложенного подхода можно сформулировать следующим образом:

1. При разработке биологически активных субстанций не должны использоваться структуры, содержащие алифатические, несопряженные карбонитрильные группы или карбонитрильные группы при ненасыщенном атоме углерода во избежание выделения синильной кислоты при метаболизме соединений.

2. При выборе потенциально активных классов соединений следует руководствоваться данными об изучении биологической активности нитрилсодержащих соединений в литературе, специализированных банках данных и программным обеспечением, позволяющим предсказывать вид активности.

3. При направленном дизайне субстанций следует иметь четкое представление о биомишенях для выбранного вида активности.

4. Оценку фармакологического потенциала соединений в отношении выбранного вида активности следует проводить по совокупности физико-химических дескрипторов (LogP, pKa, PSA и т.д.) и оценочных функций, описывающих взаимодействие с известными биомишенями (LE, pKi, IC<sub>50</sub>), а также комплексным параметрам (LELP, SEI, LipE, SILE и др.).

5. На основе физико-химических дескрипторов, оценочных функций и комплексных параметров разрабатываются модели «структура – активность»

для выбранных классов соединений и биологической активности. Полученные модели исследуются на степень достоверности и устойчивости.

6. По полученным моделям проводится отбор «соединений-лидеров» для направленного синтеза. При отборе также учитываются потенциальные токсические риски исследуемых соединений, оценка которых может быть проведена с помощью программных алгоритмов, основанных на эмпирических правилах и законах.

7. Направленный синтез нитрилсодержащих соединений по известным и оригинальным методикам с последующей иммобилизацией на поверхность наноалмазов.

8. Изучение биологической активности полученных субстанций.

9. Расширение банка данных о биологической активности с целью уточнения и корректировки моделей активности.

Предложенный комплексный подход к дизайну биологически активных субстанций направлен на сокращение материальных и временных затрат на разработку и исследование новых лекарственных препаратов. Алгоритм подхода может быть использован для создания моделей различных видов биологической активности и проведения виртуального скрининга. Количественные модели структура – активность позволяют провести предварительную количественную оценку биологической активности исследуемых соединений.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективными направлениям развития методологических принципов, представленных в диссертационной работе, являются исследование иммуностропной активности нитрилсодержащих соединений, разработка субстанций с анальгетической, противовоспалительной и антипролиферативной активностью, исследование их биологической активности и фармакокинетики.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. На основе проведенного анализа существующих баз данных выделены наиболее перспективные для разработки биологически активных субстанций классы нитрилсодержащих соединений.

2. Осуществлен синтез производных 2-амино-4*H*-пиран-3-карбонитрила, хромен-3,3,4(2*H*,4*aH*)-трикарбонитрила, циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрила, хинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрила, циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила, 3-цианокумарина, 1,1,3,3-тетрацианопрор-2-ен-1-ида по известным и оригинальным методикам.

3. Создан банк данных биологической активности нитрилсодержащих соединений, включающий результаты исследования структуры, биологической активности и анализа «структура – активность» ароматических карбонитрилов, содержащих цикл пиррола, пирана, хромена, хинолина, анилина; трех-, четырех- и шестичленных циклических нитрилов, алифатических нитрилов – мероцианинов (полиметинов), а также аддуктов ТЦЭ с третичными аминами.

4. Изучено взаимодействие нитрилсодержащих соединений методом молекулярного докинга с биомишенями – топоизомеразой 1 и 2, тирозинкиназой, рецепторами эпидермального и сосудистого эндотелиального факторов роста, дигидрофолатредуктазой, рибонуклеотидредуктазой, тубулином, циклооксигеназой 1 и 2.

5. На основе рассчитанных показателей эффективности связывания с биомишенями – LELP и SEI, – составлены регрессионные модели антипролиферативной активности для дизайна и виртуального скрининга нитрилсодержащих соединений.

6. Разработан метод нековалентной посадки нитрилсодержащих соединений на немодифицированных наноалмазах для получения биологически активных субстанций и создания новых противоопухолевых лекарственных препаратов с высокой биодоступностью.

7. В результате проведенного виртуального скрининга нитрилсодержащих соединений по среднему проценту ингибирования роста

клеточных линий выбраны два «соединения-лидера» для направленного синтеза, иммобилизации на наноалмазах и изучения антипролиферативной активности – 2-(2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4-ил)-10-имино-тетрагидро-8а,4-(эпоксиметано)хромен-3,3,4(2Н,4аН)-трикарбонитрил и 2-((3,3,4,4-тетрациано-8,8-диметилтрицикло[5.1.1.0<sup>2,5</sup>]нонал-2-ил)метилен)гидразин-1-карботиамид.

8. Осуществлен синтез и иммобилизация на поверхности наноалмазов «соединений-лидеров», изучена антипролиферативная активность полученных субстанций.

9. Сформулированы основные положения комплексного подхода к дизайну биологически активных субстанций на платформе нитрилсодержащих соединений.

Таким образом, в результате проведенного исследования разработан комплексный подход к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений, позволяющий с меньшими затратами проводить разработку новых отечественных лекарственных препаратов, прежде всего цитостатиков.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- NSARA – нестероидный антагонист андрогеновых рецепторов (Non-Steroidal Androgen Receptor Antagonists)
- PDI – фосфодиэстераза
- NNRTI – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)
- DPPI – дипептидилпептидазы ингибиторы
- MH – малонитрил
- DM – димер малонитрила
- ДА – Дильса-Альдера
- ТЦЭ – тетрацианоэтилен
- DDQ – дихлордицианохинон
- ТГФ – тетрагидрофуран
- ЧХУ – четыреххлористый углерод
- PASS – предсказание спектра активности для субстанций (Prediction of Activity Spectra for Substances)
- МТТ – жёлтый тетразол, 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид
- АОК – антителообразующие клетки
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ПГ – простогландины
- ЦНС – центральная нервная система
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- МПБ – мясопептонный бульон
- МПК – минимальная подавляющая концентрация
- ВВГТТ - внутривенный глюкозотолерантный тест
- ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
- НМРЛ – немелкоклеточный рак легких
- АТСС – американская коллекция типовых культур (American Type Culture Collection)

DMCO – диметилсульфоксид  
SRB – сульфородамин Б  
ТХК – трихлоруксусная кислота  
APM – арилиденмалонитрилы  
CCDC – Кембриджский центр структурных данных (Cambridge Crystallographic Data Centre)  
РСА – рентгеноструктурный анализ  
ДНА – детонационные наноалмазы  
TPI<sub>1</sub>, TPI<sub>2</sub> – топоизомераза 1 и 2  
TyrK – тирозинкиназа  
EGFR – рецепторы эпидермального фактора роста  
VEGFR<sub>2</sub> – рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (  
DFolRed – дигидрофолатредуктаза,  
RNRed – рибонуклеотидредуктаза  
Tub<sub>α</sub> – α-тубулин  
TTC – топотекан  
COX<sub>1</sub>, COX<sub>2</sub> – циклооксигеназа 1 и 2  
PSA – площадь полярной поверхности  
LELP – липофильность, зависящая от эффективности лиганда  
SEI – индекс эффективности поверхностного связывания

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анальгетическая активность 9-арил-12-имино-10,11-диоксатрицикло [5.3.2.0<sup>1,6</sup>]додекан-7,8,8-трикарбонитрилов и 3-арил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропанов / М. А. Марьясов, В. П. Шевердов, О. Е. Насакин, Р. Р. Махмудов // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т. 50, № 9. – С. 10–12.
2. Антипролиферативная активность 3-((N-гидразоно)метил)циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов и 3-((2-N-гидразоно)метил)-6-метилциклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилов / М. А. Марьясов, В. В. Давыдова, О. Е. Насакин, К. А. Лысенко // Хим.-фарм. журн. – 2020. – Т. 54, № 3. – С. 11–15.
3. Антипролиферативная активность N-замещенных 2,4-диамино-5-арил-5,6,7,8,9,10-гексагидро-бензо[b][1,8]нафтиридин-3-карбонитрилов / И. Н. Бардасов, А. Ю. Алексеева, О. В. Ершов, М. А. Марьясов // Хим.-фарм. журн. – 2020. – Т. 54, № 5. – С. 50–52.
4. Антипролиферативная активность продуктов циклизации 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с  $\alpha,\beta$ -непредельными альдегидами / М. А. Марьясов, В. В. Давыдова, О. Е. Насакин, В. А. Тафеенко // Хим.-фарм. журн. – 2020. – Т. 54, № 8. – С. 29–32.
5. Антипролиферативная активность производных 2-амино-4H-хромен-3-карбонитрилов – 3-цианокумаринов и 2-аминохромен[2,3-b]пиридин-3-карбонитрилов / И. Н. Бардасов, А. Ю. Алексеева, О. В. Ершов, М. А. Марьясов // Хим.-фарм. журн. – 2021. – Т. 55, № 7. – С. 14–17.
6. Антипролиферативная активность цианозамещенных пиранов и 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов / М. А. Марьясов, В. П. Шевердов, В. В. Давыдова, О. Е. Насакин // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т. 50, № 12. – С. 26–27.
7. Беликов, М. Ю. Различные направления взаимодействия 1-(2-оксоциклоалкил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водным аммиаком / М. Ю. Беликов О. В. Ершов // Журн. органич. химии. – 2019. – Т. 55, № 4. – С. 547–553.

8. Взаимодействие моноброммалонитрила с 2-амино-4-арилбута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрилами / Р. В. Голубев, А. Ю. Алексеева, И. Н. Бардасов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2011. – Т. 47, № 3. – С. 370–372.
9. Взаимодействие тетрацианоэтилированных циклогексанонов с водой в кислой среде / М. Ю. Беликов, О. В. Ершов, А. В. Еремкин [и др.] // Журн. общ. химии. – 2010. – Т. 80, № 10. – Р. 1757–1758.
10. Влияние давления, температуры и растворителя на скорость реакций 3,4-дигидро-2Н-пирана с тетрацианоэтиленом и 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом / В. Д. Киселев, О. В. Аникин, Д. А. Корнилов [и др.] // Изв. АН. Сер. хим. – 2019. – Т. 68, № 2. – С. 351–356.
11. Давыдова, В. В. Наноалмаз как средство доставки цитостатиков / В. В. Давыдова, М. А. Марьясов, О. С. Королевская // Фармация. – 2019. – Спец. вып. – С. 388–390.
12. Дьяченко, В. Д. Ревизия структуры 2-(3,8-диарил-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нона-2,8-диен-1-илиден)малонитрила. Молекулярная и кристаллическая структура 2-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-2-[5-(4-метоксифенил)-3-циано-1Н-пиррол-2-ил]малонитрила / В. Д. Дьяченко, А. Н. Торопов, Э. Б. Русанов // Химия гетероцикл. соединений. – 2015. – Т. 51, № 1. – С. 31–33.
13. Дьяченко, В. Д. Синтез новых производных нафтостирила реакцией нуклеофильного замещения метилтиогруппы с-нуклеофилами. молекулярная и кристаллическая структура (Z)-2{бензо[CD]индол-2(1H)-илиден}-2-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетонитрила / В. Д. Дьяченко, А. Ю. Кашнер, Ю. В. Самусенко // Журн. общ. химии. – 2014. – Т. 84, № 2. – Р. 266–270.
14. Дьяченко, В. Д. Синтез производных частично гидрированных изохинолинов конденсацией 3-арил(гетарил)-2,4-диацетил-5-гидрокси-5-метилциклогексанонов с малонитрилом и его димером и исследование их алкилирования / В. Д. Дьяченко, С. М. Сукач, А. Д. Дьяченко // Химия гетероцикл. соединений. – 2015. – Т. 51, № 1. – С. 51–55.

15. Дьяченко, И. В. Синтез новой гетероциклической системы – пиридо[2',3':3,4]циклопента[1,2-с]изохинолина / И. В. Дьяченко, М. В. Вовк // Химия гетероцикл. соединений. – 2012. – Т. 48, № 10. – С. 1685–1688.
16. Кристаллическая структура пентацианопренидов дакарбазина, метоклопрамида и ацетилхолина / С. А. Штейнгольц, В. В. Давыдова, М. А. Марьясов [и др.] // Журн. структ. химии. – 2020. – Т. 61, № 6. – С. 980–990.
17. Липин, К. В. Трехкомпонентный синтез 2-галоген-6-метокси- 5,6-дигидропиридин-3,4,4(1H)-трикарбонитрилов / К. В. Липин, О. В. Ершов // Журн. органич. химии. – 2017. – Т. 53, № 11. – С. 1720–1722.
18. Марьясов, М. А. Антипролиферативная активность 2-ароил- и 2-гетероил-1,1,3,3-тетрацианопрор-2-ен-1-идов / М. А. Марьясов, Я. С. Каюков, О. Е. Насакин // Хим.-фарм. журн. – 2020. – Т. 54, № 2. – С. 40–42.
19. Марьясов, М. А. Антипролиферативная активность 2-галоген-5,6-дигидропиридин- и 2-галоген-4а,5,6,7-тетрагидрохинолин-3,4,4(1H)-трикарбонитрилов / М. А. Марьясов, А. В. Еремкин, О. Е. Насакин // Хим.-фарм. журн. – 2019. – Т. 53, № 11. – С. 34–36.
20. Направленный синтез алкилзамещенных пирроло[3,4-с]пиррол-1,3,4,6-тетраонов / С. В. Федосеев, О. В. Ершов, М. Ю. Беликов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2013. – Т. 49, № 11. – С. 1679–1682.
21. Направленный синтез новых спиросочлененных фотохромов диарилэтенowego ряда / М. Ю. Беликов, М. Ю. Иевлев, И. В. Беликова [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2015. – Т. 51, № 6. – С. 518–525.
22. Насакин, О. Е. Нанотрубки и наноалмазы - переносчики цианоорганических субстанций / О. Е. Насакин, В. В. Давыдова, М. А. Марьясов // Рос. биотерапевт. журн. – 2018. – Т. 17, № 1s. – С. 50–51.
23. Насакин, О. Е. Новая фармакофорная группировка в синтезе лекарств-цитостатиков / О. Е. Насакин, В. В. Давыдова, М. А. Марьясов // Рос. биотерапевт. журн. – 2018. – Т. 17, № 1s. – С. 50.
24. Новые представители донорно-акцепторных хромофоров. Синтез 2-[4-арил-5-гидрокси-5-метил-3-циано-1H-пиррол-2(5H)-илиден]-малонит-

рилов / С. В. Федосеев, М. Ю. Беликов, О. В. Ершов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2016. – Т. 52, № 10. – С. 1450–1453.

25. Новый способ домино-синтеза 6-имино-2,7-диоксабицикло[3.2.1]октан-4,4,5-трикарбонитрилов и изучение стереохимических особенностей их формирования и строения / М. Ю. Иевлев, О. В. Ершов, А. Г. Миловидова [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2015. – Т. 51, № 5. – С. 457–461.

26. Однореакторный метод синтеза 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов / С. В. Федосеев, К. В. Липин, О. В. Ершов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2015. – Т. 51, № 8. – С. 1210–1212.

27. Одностадийный метод синтеза высокофункционализированных N-замещенных 1,8-нафтиридинов / А. Ю. Алексеева, Д. Л. Михайлов, И. Н. Бардасов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2013. – Т. 49, № 11. – С. 1731–1732.

28. Одностадийный синтез хромено[2,3-b]пиридинов / И. Н. Бардасов, А. Ю. Алексеева, Н. Л. Малышкина [и др.] // Журн. органич. химии. – 2016. – Т. 52, № 6. – С. 844–847.

29. Особенности гетероциклизации аддуктов присоединения по Михаэлю β-дикетонов к арилметиленпроизводным димера малонитрила / А. Ю. Алексеева, Д. Л. Михайлов, И. Н. Бардасов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2019. – Т. 50, № 2. – С. 251–257.

30. Отсутствие антипролиферативной активности у 6-замещенных поликарбонитрильных производных 3-азабицикло[3.1.0]гексана / И. Н. Бардасов, А. Ю. Алексеева, О. В. Ершов, М. А. Марьясов // Хим.-фарм. журн. – 2020. – Т. 54, № 8. – С. 7–9.

31. ОФС.1.1.0014.15. Статистическая обработка результатов определения специфической фармакологической активности лекарственных средств биологическими методами // Гос. Фармакопоя Рос. Федерации. – XIV изд. – Москва, 2018. – Т. 1. – С. 319-369.

32. Патент № 2700928 Российская Федерация. Способ получения метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1Н-

пиррол-2-карбоксилатов: № 2018109533 : заявлено 07.03.2018 : опубликовано 24.09.2019 / В. В. Давыдова, Е. С. Тимофеева, М. А. Марьясов [и др.].

33. Перегруппировка 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов в направленном синтезе арилзамещенных 2-(5-гидрокси-3-циано-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-илиден)малононитрилов / М. Ю. Беликов, С. В. Федосеев, М. Ю. Иевлев, О. В. Ершов // Химия гетероцикл. соединений. – 2017. – Т. 53, № 9. – С. 1057–1060.

34. Получение 3,4-дициано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-олятов диэтиламмония / М. Ю. Беликов, О. В. Ершов, А. В. Еремкин [и др.] // Журн. органич. химии. – 2010. – Т. 46, № 4. – С. 621–622.

35. Превращения 3,3,4-трициано-3,4-дигидро-2Н-пиран-4-карбоксамидов. Синтез производных пирано[3,4-с]пиррола / М. Ю. Иевлев, О. В. Ершов, А. Н. Васильев [и др.] // Журн. органич. химии. – 2017. – Т. 53, № 7. – С. 1019–1024.

36. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса pass online / Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориезова [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2014. – Т. 50, № 3. – С. 483–499.

37. Реакция 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с  $\alpha,\beta$ -непредельными альдегидами / В. П. Шевердов, В. В. Давыдова, О. Е. Насакин [и др.] // Журн. общей химии. – 2019. – Т. 89, вып. 3. – С. 350–356.

38. Реакция метил-2,4-диоксобутаноатов с тетрацианоэтиленом / В. П. Шевердов, М. А. Марьясов, В. В. Давыдова [и др.] // Журн. общей химии. – 2017. – Т. 87, вып. 7. – С. 1097–1101.

39. Региоспецифичное восстановление связи C=N в 5,6-диалкил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилах / О. В. Ершов, М. Ю. Беликов, В. Н. Максимова [и др.] // Химия гетероцикл. соединений. – 2014. – Т. 50, № 7. – С. 1145–1148.

40. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / ред. А.Н. Миронов. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.

41. Селективный квази-гидролиз цианогруппы в 6-гидроксипиперидин-3,4,4-трикарбонитрилах / К. В. Липин, С. В. Федосеев, О. В. Ершов, В. А. Тафеенко // Журн. органич. химии. – 2017. – Т. 53, № 12. – С. 1792–1796.

42. Синтез 2,2-диметилгидразоно-бут-2-еннитрилов и [(2,2-диметилгидразоно)-метил]фенилакрилонитрилов для разработки антимикробных флуоресцентных красителей / М. А. Марьясов, В. В. Давыдова, О. Е. Насакин [и др.] // Журн. общ. химии. – 2021. – Т. 91, № 9. – С. 1321–1327.

43. Синтез 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов в отсутствие растворителей / О. В. Ершов, М. Ю. Иевлев, М. Ю. Беликов, О. Е. Насакин // Журн. органич. химии. – 2016. – Т. 52, № 9. – С. 1364–1366.

44. Синтез аминифенилполикарбонитрилов в реакции Михаэля арилиденмалонитрилов / М. А. Марьясов, В. В. Давыдова, О. Е. Насакин [и др.] // Журн. общей химии. – 2019. – Т. 90, вып. 8. – С. 1304–1308.

45. Синтез аннелированных производных 1,8-нафтиридина / А. Ю. Алексеева, И. Н. Бардасов, Д. Л. Михайлов, О. В. Ершов // Журн. органич. химии. – 2017. – Т. 53, № 8. – С. 1227–1232.

46. Синтез и алкилирование 1-алкил(арил)-4-циано-3-дицианометилензамещенных карбо[с]аннелированных пиридинов. молекулярная и кристаллическая структура 2-(1-метил-4-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)-2-(2-оксо-2-фенилэтил)малонитрилла и 10-амино-8-фенил-5-(2-хлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-7Н-пиридо[2',3':3,4]циклопента[1,2-с]изохинолин-7,7,9-трикарбонитрилла / И. В. Дьяченко, Э. Б. Русанов, А. В. Гутов, М. В. Вовк // Журн. общ. химии. – 2013. – Т. 83, № 7. – Р. 1132–1142.

47. Синтез и противомикробная, анальгетическая, жаропонижающая и иммуностропная активность метил-3-ацил-6-амино-4-арил-5-циано-4Н-

пиран-2-карбоксилатов / М. А. Марьясов, В. В. Давыдова, В. П. Шевердов [и др.] // Хим-фарм. журн. – 2016. – Т. 50, № 8. – С. 22–25.

48. Синтез и твердофазная флуоресценция 2-алкиламино-4-аминопиридин-3,5-дикарбонитрилов / О. В. Ершов, Д. Л. Михайлов, И. Н. Бардасов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2017. – Т. 53, № 6. – С. 869–873.

49. Синтез полифункциональных 2-тионикотинонитрилов / И. Н. Бардасов, Д. Л. Михайлов, М. Ю. Беликов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2016. – Т. 52, № 11. – С. 1607–1609.

50. Синтез полифункциональных гликозилпроизводных 2,7-диоксабицикло [3.2.1]октана / М. Ю. Иевлев, О. В. Ершов, А. Г. Миловидова [и др.] // Журн. органич. химии. – 2016. – Т. 52, № 8. – С. 1226–1228.

51. Синтез производных 2,7-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ена / О. В. Ершов, К. В. Липин, М. Ю. Беликов, М. Ю. Иевлев // Журн. органич. химии. – 2019. – Т. 55, № 7. – С. 1115–1119.

52. Синтез фотохромных 5,6-диарил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов на основе 3,4-диарил-4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов / М. Ю. Беликов, М. Ю. Иевлев, О. В. Ершов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2014. – Т. 50, № 9. – С. 1387–1388.

53. Стереоселективная электрохимически инициируемая циклизация бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,2,3,3-тетракарбонитрилов в 3-амино-1,1-диметокси-4,7-дигидро-1Н-4,7-метаноизоиндол-3а,7а-дикарбонитрилы / А. Н. Верещягин, М. Н. Элинсон, Е. О. Дорофеева, М. П. Егоров // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – Т. 63, № 2. – С. 368–371.

54. Трансформации арилметилиденовых производных димера малонитрила, инициированные реакцией михаэля (MIRC-реакции). Синтез эфиров и амидов 2-амино-6-арил-4-(дицианометилиден)5-циано-3-азабицикло[3.1.0]гекс-2-ен-1-карбоновой кислоты / И. Н. Бардасов, Д. Л. Михайлов, А. Ю. Алексеева [и др.] // Журн. органич. химии. – 2015. – Т. 51, № 6. – С. 866–869.

55. Трехкомпонентный домино-синтез 6-гидрокси-2-хлор-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3,4,4-трикарбонитрилов / О. В. Ершов, К. В. Липин, А. В. Еремкин [и др.] // Журн. органич. химии. – 2017. – Т. 53, № 2. – С. 223–228.
56. Трехкомпонентный синтез 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов / К. В. Липин, В. Н. Максимова, О. В. Ершов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2010. – Т. 46, № 4. – С. 623–624.
57. Трехкомпонентный синтез 5-арилзамещенных 1,8-нафтиридин-3-карбонитрилов / А. Ю. Алексеева, Д. Л. Михайлов, И. Н. Бардасов [и др.] // Журн. органич. химии. – 2016. – Т. 52, № 10. – С. 1471–1475.
58. Цитостатики на цианосубстанциях / В. В. Давыдова, М. А. Марьясов, Е. С. Илларионова [и др.] // Экспер. и клин. фармакол. – 2018. – Т. 81, прил. – С. 67.
59. 1-Naphthyl-2-cyanoacetamide in heterocyclic synthesis: synthesis and evaluation of the antimicrobial activity of some new pyridine, pyrimidine, and naphtho[2,1-b]oxazine derivatives / A. A. Fadda, R. Rabie, H. A. Etman, A.-A. S. Fouda // Res. Chem. Intermed. – 2014. – Vol. 41, is. 10. – P. 7883–7897.
60. 2,4-Diamino-5-(phenylthio)-5H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carbonitriles as green and effective corrosion inhibitors: gravimetric, electrochemical, surface morphology and theoretical studies / C. Verma, L. O. Olasunkanmi, I. B. Obot [et al.] // RSC Adv. – 2016. – Vol. 6, is. 59. – P. 53933–53948.
61. 4-Aryl/heteroaryl-4H-fused Pyrans as Anti-proliferative Agents: Design, Synthesis and Biological Evaluation / D. Kumar, G. Singh, P. D. Sharma [et al.] // Anti-Cancer Agents Med. Chem. – 2018. – Vol. 18, is. 1. – P. 57–73.
62. 4-Aryl-4H-Chromene-3-Carbonitrile Derivatives: Evaluation of Src Kinase Inhibitory and Anticancer Activities / A. Fallah-Tafti, R. Tiwari, A. Nasrolahi Shirazi [et al.] // Med. Chem. – 2011. – Vol. 7, is. 5. – P. 466–472.
63. 5-Alkenylthiazoles as In-Out Dienes in Polar [4+2] Cycloaddition Reactions / M. Alajarin, J. Cabrera, P. Sanchez-Andrada [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 2013, is. 33. – P. 7500–7511.

64. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu / S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg // *J. Chem. Phys.* – 2010. – Vol. 132, is. 15. – Art. № 154104.
65. A Crystalline Ready-to-Use Form of Cyclopentadiene / C. Richert, F. Krupp, S. He, W. Frey // *Synlett.* – 2018. – Vol. 29, is. 13. – P. 1707–1710.
66. A Facile and Efficient Synthesis of Spiro[indoline-3,5'-pyrido[2,3-d]pyrimidine] Derivatives via Microwave-assisted Multicomponent Reactions / J. Wang, J. Li, H. Liu [et al.] // *Lett. Org. Chem.* 2015. – Vol. 12, is. 1. – P. 62–66.
67. A fluorescent and halochromic indolizine switch / Y. Zhang, J. Garcia-Amorós, B. Captain, F. M. Raymo // *J. Mater. Chem. C.* – 2016. – Vol. 4, is. 14. – P. 2744–2747.
68. A new one-pot three-component synthesis of 2,4-diamino-5H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carbonitrile derivatives / A. Shaabani, F. Hajishaabaha, H. Mofakham, A. Maleki // *Mol. Divers.* – 2010. – Vol. 14, is. 1. – P. 179–182.
69. A novel and facile synthesis of mesoionic 1,2,4-triazolium-3-thiolate derivatives / A. A. Hassan, K. M. A. El-Shaieb, N. K. Mohamed [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55, is. 15. – P. 2385–2388.
70. A novel electrochemical method for the synthesis of 2,4-diamino-6-hydroxybenzofuro[2,3-b]pyridine-3-carbonitrile derivatives / M. Behbahani, H. Mofakham, H. Ahmar [et al.] // *J. Electroanalyt. Chem.* – 2012. – Vol. 676. – P. 48–52.
71. A novel method for the synthesis of polysubstituted diaminobenzonitrile derivatives using controlled microwave heating / K. U. Sadek, R. M. Shaker, M. A. Elrady, M. H. Elnagdi // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, is. 48. – P. 6319–6321.
72. A review exploring biological activities of hydrazones / M. Alam, G. Verma, M. Shaquiquzzaman [et al.] // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2014. – Vol. 6, is. 2. – P. 69–80.

73. A Review of Cyanogenic Glycosides in Edible Plants / I. F. Bolarinwa, M. O. Oke, S. A. Olaniyan, A. S. Ajalal // In Toxicology-New Aspects to This Scientific Conundrum / ed. M. L. Larramendy, S. Soloneski. – InTech, Rijeka, 2016. – Ch. 8. – P. 179-191.

74. A rhodium catalyzed cycloisomerization and tandem Diels–Alder reaction for facile access to diverse bicyclic and tricyclic heterocycles / Y. Zhou, A. Nikbakht, F. Bauer, B. Breit // Chem. Sci. – 2019. – Vol. 10, is. 18. – P. 4805–4810.

75. A Route to Dicyanomethylene Pyridines and Substituted Benzonitriles Utilizing Malononitrile Dimer as a Precursor / N. M. Helmy, F. E. M. El-Baih, M. A. Al-Alshaikh, M. S. Moustafa // Molecules. – 2011. – Vol. 16, is. 1. – P. 298–306.

76. A simple three-component synthesis of 3-amino-5-arylpyridazine-4-carbonitriles / J. Khalafy, M. Rimaz, S. Farajzadeh, M. Ezzati // S. Afr. J. Chem. – 2013. – Vol. 66. – P. 179–182.

77. A Suitable One-Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrano[3,2-c]Chromenes Using Magnetic Nanoparticles Tag: Piperidinium Benzene-1,3-Disulfonate Ionic Liquid as a Novel, Green, Efficient and Reusable Catalyst in Aqueous Medium / R. Ghorbani-Vaghei, J. Mahmoodi, Y. Maghbooli, A. Shahriari // Curr. Org. Synth. – 2017. – Vol. 14, is. 6. – P. 904–911.

78. Abdelal, M. Synthesis of 1,3,4-Thiadiazoles,  $\alpha$ -Pyranone, Pyridine, Polysubstituted Benzene from 1,3,4-Thiadiazolyl Ethanone and Testing Against Tuberculosis Based on Molecular Docking Studies / M. Abdelal // Orient. J. Chem. – 2014. – Vol. 30, is. 3. – P. 1099–1109.

79. Abdolmohammadi, S. A Clean Procedure for Synthesis of Pyrido[d]Pyrimidine Derivatives Under Solvent-Free Conditions Catalyzed by ZrO<sub>2</sub> Nanoparticles / S. Abdolmohammadi, S. Balalaie // Comb. Chem. High T. Scr. – 2012. – Vol. 15, is. 5. – P. 395–399.

80. Accessing alternative reaction pathways of the intermolecular condensation between homo-propargyl alcohols and terminal alkynes through divergent gold catalysis / C. A. Smith, S. E. Motika, L. Wojtas, X. Shi // Chem. Commun. – 2017. – Vol. 53, is. 15. – P. 2315–2318.

81. Adamo, C. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model / C. Adamo, V. Barone // *J. Chem. Phys.* – 1999. – Vol. 110, is. 13. – P. 6158-6170.
82. Advances in the Synthesis of Pyrazolo[3,4-b]Pyridines / D. K. Dodiya, R. A. Trivedi, V. B. Kataria, V. H. Shah // *Curr. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 16, is. 3. – P. 400–417.
83. Ahmadi, S. A. Synthesis of 2-Amino-4hydroxy-1H-pyrrole-3-carbonitrile from Glycine under Microwave Irradiation / S. A. Ahmadi, M. Maddahi // *Int. J. Adv. Bio.l Biom. Res.* – 2013. – Vol. 1, is. 11. – P. 1364-1367.
84. Alizadeh, A. A Simple and Convenient Method for the Synthesis of Pyrano[3,2-c] chromenes via Sequential Three Component Reaction / A. Alizadeh, L. Moafi // *Lett. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 15, is. 1 (15). – P. 45–48.
85. Al-Matar, H. Studies with Enaminals. New Efficient Synthetic Route to Functionally Substituted Pyridines, Pyrazoles, and Pyrimidines / H. Al-Matar, K. Khalil, M. Elnagdi // *Curr. Org. Synth.* – 2014. – Vol. 11, is. 6. – P. 922–928.
86. Aly, A. A. Oxidation–reduction and heterocyclization of the reactions of alkanedithiols with  $\pi$ -deficient compounds / A. A. Aly, S. Bräse // *J. Sulfur Chem.* – 2017. – Vol. 38, is. 3. – P. 291–302.
87. Amination of Malononitrile Dimer to Amidines: Synthesis of 6-aminopyrimidines / N. A. A. Elkanzi, A. A. Aly, A. M. Shawky [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2015. – Vol. 53, is. 6. – P. 1941–1944.
88. An Efficient Four-Component, One-Pot Synthesis of 6-Amino-4-Aryl-3-Methyl-2,4-Dihydropyrano[2,3-c]Pyrazole-5-Carbonitriles Under Phase-Transfer Catalyst / K. Ablajan, W. Liju, A. Tuoheti, Y. Kelimu // *Lett. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 9, is. 9. – P. 639–643.
89. An Efficient Synthesis of Spiro-Pyrimidines Derivatives Containing a Sulfonyl Scaffold / M. Nematpour, S. R. Kohi, E. Abedi, M. Lotfi // *Lett. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 14, is. 8. – P. 543–547.
90. An Environment-Friendly Magnetic Organo-Nanomaterial as a Potent Catalyst in Synthesis of Pyranopyrazole Derivatives / N. Rahman,

G. S. Nongthombam, J. W. S. Rani [et al.] // *Curr. Organocatalysis*. – 2018. – Vol. 5, is. 2. – P. 150–161.

91. An Expeditious Total Synthesis of 5'-Deoxy-toyocamycin and 5'-Deoxysangivamycin / X. Dong, J. Tang, C. Hu [et al.] // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, is. 4. – Art. № 737.

92. An inverse electron-demand diene-transmissive hetero-Diels–Alder reaction of N-sulfonyl-[3]-1-azadendralenes for stereocontrolled synthesis of polyhydroquinolines / K. Kanai, S. Kobayashi, K. Kudo [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56, is. 36. – P. 5090–5093.

93. Arafa, W. A. A. A New Sustainable Strategy for Synthesis of Novel Series of Bis-imidazole and Bis-1,3-thiazine Derivatives / W. A. A. Arafa, R. A. M. Faty, A. K. Mourad // *J. Heterocycl. Chem.* – 2018. – Vol. 55, is. 8. – P. 1886–1894.

94. Arafa, W. A. A. Design, Sonosynthesis, Quantum-Chemical Calculations, and Evaluation of New Mono- and Bis-pyridine Dicarbonitriles as Antiproliferative Agents / W. A. A. Arafa, M. F. Hussein // *Chin. J. Chem.* – 2020. – Vol. 38, is. 5. – P. 501–508.

95. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings / J. Eberhardt, D. Santos-Martins, A. F. Tillack, S. Forli // *J. Chem. Inf. Model.* – 2021. – Vol. 61, is. 8. – P. 3891–3898.

96. Babakhani, N. TiO<sub>2</sub> and TiO<sub>2</sub> nanoparticles as efficient and recoverable catalysts for the synthesis of pyran annulated heterocyclic systems / N. Babakhani, S. Keshipoor // *Res. Chem. Intermed.* – 2012. – Vol. 39, is. 6. – P. 2401–2406.

97. Badhe, K. One-pot Synthesis of 5-Amino-1H-pyrazole-4-carbonitrile Using Calcined Mg-Fe Hydrotalcite Catalyst / K. Badhe, V. Dabholkar, S. Kurade // *Curr. Organocatalysis*. – 2018. – Vol. 5, is. 1. – P. 3–12.

98. Bai, X.-D. Enantioselective iridium catalyzed  $\alpha$ -alkylation of azlactones by a tandem asymmetric allylic alkylation/aza-Cope rearrangement /

X.-D. Bai, Q.-F. Zhang, Y. He // Chem. Commun. – 2019. – Vol. 55, is. 39. – P. 5547–5550.

99. Baxter, J. The degradation of the herbicide bromoxynil and its impact on bacterial diversity in a top soil / J. Baxter, S. P. Cummings // J. Appl. Microbiol. – 2008. – Vol. 104, is. 6. – P. 1605–1616.

100. Beng, T. K. Iridium-catalyzed  $\alpha$ -alkynylation of cyclic nonaromatic eneforamides: application to the synthesis of azapolycyclic architectures / T. K. Beng, F. Wanjiku // New J. Chem. – 2019. – Vol. 43, is. 12. – P. 4664–4668.

101. Bentonite-titana Composite as an Efficient, Eco-friendly and Non-toxic Catalyst for Synthesis of Benzopyran Derivatives Under Heating and Solvent-free Conditions / A. Darehkordi, M. Hosseini, M. Mosavi, A. Poorfreidoni // Lett. Org. Chem. – 2015. – Vol. 12, is. 3. – P. 159–167.

102. Beta-Cyanoglutamic acid, a new antifungal amino acid from a streptomycete / N. Naruse, S. Yamamoto, H. Yamamoto [et al.] // J. Antibiot. – 1993. – Vol. 46, is. 4. – P. 685-686.

103. Bioactive Constituents of Chinese Natural Medicines. II. Rhodiolae Radix. (1). Chemical Structures and Antiallergic Activity of Rhodiocyanosides A and B from the Underground Part of *Rhodiola quadrifida* (P. II.) Fisch. et Mey. (Crassulaceae) / M. Yoshikawa, H. Shimada, H. Shimoda [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1996. – Vol. 44, is. 11. – P. 2086-2091.

104. Bioactive Constituents of Chinese Natural Medicines. IV. Rhodiolae Radix. (2) : On the Histamine Release Inhibitors from the Underground Part of *Rhodiola sacra* (PRAIN ex HAMET) S. H. Fu (Crassulaceae): Chemical Structures of Rhodiocyanoside D and Sacranosides A and B. / M. Yoshikawa, H. Shimada, S. Horikawa [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1997. – Vol. 45, is. 9. – 1498-1503.

105. Bioactive marine metabolites IX. Mycalisines A and B, novel nucleosides which inhibit cell division of fertilized starfish eggs, from the marine sponge *mycale* sp / Y. Kato, N. Fusetani, S. Matsunaga, K. Hashimoto // Tetrahedron Lett. – 1985. – Vol. 26, is. 29. – P. 3483–3486.

106. Biological importance of structurally diversified chromenes. *European Journal of Medicinal Chemistry* // M. Costa, T. A. Dias, A. Brito, F. Proença // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 123. – P. 487–507.
107. Bodaghifard, M. A. Mild Synthesis of mono-, bis- and tris 1,2-Dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine Derivatives Using Alkyl Disulfamic Acid Functionalized Magnetic Nanoparticles / M. A. Bodaghifard, Z. Faraki, A. R. Karimi // *Curr. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 20, is. 15. – P. 1648–1654.
108. Boehmite Silylpropyl Amine Sulfamic Acid as an Efficient and Recyclable Catalyst for the Synthesis of some Pyrazole Derivatives / R. Doosti, M. Bakherad, M. Mirzaee, K. Jadidi // *Lett. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 14, is. 6. – P. 450–460.
109. Brahmachari, G. Trisodium Citrate Dihydrate-Catalyzed One-Pot Three-component Synthesis of Biologically Relevant Diversely Substituted 2-Amino-3-Cyano-4-(3-Indolyl)-4H-Chromenes under Eco-Friendly Conditions / G. Brahmachari, K. Nurjamal // *Curr. Green Chem.* – 2017. – Vol. 3, is. 3. – P. 248–258.
110. Butlerow, A. Bildung einer zuckerartigen Substanz durch Synthese / A. Butlerow // *Liebigs Ann. Chem.* – 1861. – Vol. 120, is. 3. – P. 295–298.
111. Calyculin A and okadaic acid: Inhibitors of protein phosphatase activity / H. Ishihara, B. L. Martin, D. L. Brautigan [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1989. – Vol. 159, is. 3. – P. 871-877.
112. Ceratinamine: An Unprecedented Antifouling Cyanoforamamide from the Marine Sponge *Pseudoceratina purpurea* / S. Tsukamoto, H. Kato, H. Hirota, N. Fusetani // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 61, is. 9. – P. 2936-2937.
113. Chaskar, A. Catalyst Free One-pot Three-component Synthesis of 2-Amino-4H-chromene Derivatives in Aqueous Deep Eutectic Mixture at Room Temperature / A. Chaskar // *Lett. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 11, is. 7. – P. 480–486.
114. Chaskar, A. Deep Eutectic Mixture Catalyzed One-Pot Three-Component Synthesis of 1H-pyrazolo and 2H-indazolo Phthalazines // *Curr. Catalysis.* – 2014. – Vol. 3, is. 3. – P. 266–273.

115. Chemical and electrocatalytic cascade cyclization of salicylaldehyde with three molecules of malononitrile: 'one-pot' simple and efficient way to the chromeno[2,3-b]pyridine scaffold / M. N. Elinson, S. V. Gorbunov, A. N. Vereshchagin [et al.] // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70, is. 45. – P. 8559–8563.

116. Chemistry of Heterocyclic Five and Six Membered Enamino Nitriles and Enamino Esters / M. S. Moustafa, S. M. Al-Mousawi, H. R. El-Seedi, M. H. Elnagdi // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 18, is. 12. – P. 992–1007.

117. Chen, H. Preparation of D- $\pi$ -A Chromophores and Their Solvatochromisms / H. Chen, M. Ma, Q. Lu // *Polycycl. Arom. Compd.* – 2013. – Vol. 33, is. 3. – P. 289–296.

118. Chitosan functionalized by citric acid: an efficient catalyst for one-pot synthesis of 2,4-diamino-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridine-3-carbonitriles 5-(arylthio) or 5-[(arylmethyl)thio] substituted / J. Safaei-Ghomi, M. Tavazo, M. R. Vakili, H. Shahbazi-Alavi // *J. Sulfur Chem.* – 2017. – Vol. 38, is. 3. – P. 236–248.

119. Choi, S. An Effective Diels-Alder Reaction of Vinyl Allenols with Dienophiles / S. Choi, H. Hwang, P. H. Lee // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 2011, is. 7. – P. 1351–1356.

120. Chou, S.-S. P. Synthesis and cycloaddition reactions of sulfur-substituted quinolizidine dienes / S.-S. P. Chou, C.-W. Huang, C.-C. Chang // *Tetrahedron*. – 2011. – Vol. 67, is. 25. – P. 4505–4513.

121. Chromenes: potential new chemotherapeutic agents for cancer / S. A. Patil, R. Patil, L. M. Pfeffer, D. D. Miller // *Future Med. Chem.* – 2013. – Vol. 5, is. 14. – P. 1647–1660.

122. Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism / B. H. Patel, C. Percivalle, D. J. Ritson [et al.] // *Nature Chem.* – 2015. – Vol. 7, is. 4. – P. 301–307.

123. Copper-Catalyzed Tandem Synthesis of Pentasubstituted Pyridines from Sulfonoketenimides and 2-Aminoprop-1-ene-1,1,3-tricarbonitrile / I. Yavari,

Z. Taheri, M. Nematpour, A. Sheikhi // *Synlett.* – 2014. – Vol. 25, is. 14. – P. 2036–2038.

124. Coupling of Titanacyclopentadienes with a Cp Ligand and Elimination of One Substituent / Y. Mizukami, H. Li, K. Nakajima [et al.] // *Angew. Chem. Int.* – 2014. – Vol. 53, is. 34. – P. 8899–8903.

125. CpTiCl<sub>2</sub> -Catalyzed Cross-Coupling between Internal Alkynes and Ketones: A Novel Concept in the Synthesis of Halogenated, Conjugated Dienes / E. Roldan-Molina, M. M. Nievas, J. A. R. Navarro, J. E. Oltra // *Chem. Eur. J.* – 2020. – Vol. 26, is. 37. – P. 8296–8301.

126. Crystal Structure of the Tyrosine Kinase Domain of Colony-stimulating Factor-1 Receptor (cFMS) in Complex with Two Inhibitors / C. Schubert, C. Schalk-Hihi, G. T. Struble [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 282, № 6. – P. 4094–4101.

127. Crystallographic characterization of ethylammonium salts of tetracyanopyridine (TCPy) and fluorescence determination of the degree of substitution of the amino nitrogen atom thereof / O. V. Ershov, S. S. Chunikhin, M. Yu. Ievlev [et al.] // *CrystEngComm.* – 2019. – Vol. 21, is. 36. – P. 5500–5507.

128. CuO Nano-structures Prepared in Rosmarinus Officinalis Leaves Extract Medium: Efficient Catalysts for the Aqueous Media Preparation of Dihydropyrano[3, 2-c]chromene Derivatives / M. Ghashang, M. Kargar, M. R. M. Shafiee [et al.] // *Recent Patents on Nanotechnology.* – 2015. – Vol. 9, is. 3. – P. 204–211.

129. Cyanocycline A, a new antibiotic taxonomy of the producing organism, fermentation, isolation and characterization / T. Hayashi, T. Noto, Y. Nawata [et al.] // *J. Antibiot.* – 1982. – Vol. 35, is. 7. – P. 771-777.

130. Cycloaddition Reactions of Carbonyl Ylides Derived From Enones / P. Chiu, Y. Yu, L. Cornelissen, W.-T. Wong // *Synlett.* – 2015. – Vol. 26, is. 11. – P. 1553–1556.

131. Cycloadditions of anionic N-heterocyclic carbenes of sydnone imines / T. Freese, M. Nieger, J. C. Namyslo, A. Schmidt // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – Vol. 60, is. 18. – P. 1272–1276.
132. Cytotoxicity and Molecular Targeting Study of Novel 2-Chloro-3-substituted Quinoline Derivatives as Antitumor Agents / M. A. M. Massoud, M. A. El-Sayed, W. A. Bayoumi, B. Mansour // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2019. – Vol. 16, is. 3. – P. 273–283.
133. DABCO: An Efficient Catalyst for Pseudo Multi-component Reaction of Cyclic Ketone, Aldehyde and Malononitrile / S. M. Chinchkar, J. D. Patil, S. N. Korade [et al.] // *Lett. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 14, is. 6. – P. 403–408.
134. Dandia, A. Malononitrile as a Key Reagent in Multicomponent Reactions for the Synthesis of Pharmaceutically Important Pyridines / A. Dandia, R. Singh, S. Maheshwari // *Curr. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 18, is. 19. – P. 2513–2529.
135. Das, P. Microwave Irradiation for Catalyst and Solvent Free Knoevenagel/Michael Addition/Cyclization/Aromatization Cascades / P. Das, C. Mukhopadhyay // *Curr. Microw. Chem.* – 2014. – Vol. 1, is. 2. – P. 98–109.
136. DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis / T. Sander, J. Freyss, M. von Korff, C. Rufener // *J. Chem. Inf. Model.* – 2015. – Vol. 55, № 2. – P. 460–473.
137. Datta, B. I<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: An efficient catalyst for the synthesis of 5-aryl-2,6-dicyano-3-methylanilines / B. Datta, M. A. Pasha // *J. Chem. Sci.* – 2013. – Vol. 125, is. 2. – P. 291–294.
138. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 5H-Chromenopyridines as Potential Anti-Cancer Agents / S. Banerjee, J. Wang, S. Pfeffer [et al.] // *Molecules.* – 2015. – Vol. 20, is. 9. – P. 17152–17165.
139. Design, Synthesis and ex vivo Study of the Vasorelaxant Activity Induced by Isosteric Derivatives of Dihydropyridines (NH→O) / P. Rendón-Vallejo, S. Estrada-Soto, M. A. Vázquez [et al.] // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2016. – Vol. 13, is. 5. – P. 353–359.

140. Design, Synthesis, and Docking Studies of 4H-Chromene and Chromene Based Azo Chromophores: A Novel Series of Potent Antimicrobial and Anticancer Agents / T. H. Afifi, R. M. Okasha, H. Alsherif [et al.] // *Curr. Org. Synth.* – 2017. – Vol. 14, is. 7. – P. 1036–1051.

141. Design, Synthesis, and X-ray Crystal Structure of Classical and Nonclassical 2-Amino-4-oxo-5-substituted-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidines as Dual Thymidylate Synthase and Dihydrofolate Reductase Inhibitors and as Potential Antitumor Agents / A. Gangjee, W. Li, R. L. Kisliuk [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, № 15. – P. 4892–4902.

142. Dewick, M. P. The biosynthesis of shikimate metabolites / M. P. Dewick // *Nat. Prod. Rep.* – 1998. – Vol. 15, is. 1. – P. 17-58.

143. Diastereoselective synthesis of 3,4-dihydro-2H-pyran-4-carboxamides through an unusual regiospecific quasi-hydrolysis of a cyano group / M. Y. Ievlev, O. V. Ershov, M. Yu. Belikov [et al.] // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 12. – P. 2093–2098.

144. Diastereoselective synthesis of highly substituted polycyclic scaffolds via a one-pot four-step tandem catalytic process / M. W. Grafton, S. A. Johnson, L. J. Farrugia, A. Sutherland // *Tetrahedron.* – 2014. – Vol. 70, is.40. – P. 7133–7141.

145. Diels–Alder Reactions of 1,3-Dienes Incorporated into 8-Oxa- and 8-Thiabicyclo[3.2.1]octane Skeletons: A Convenient Access to Complex Tri- and Tetracyclic Compounds / H.-U. Reissig, J. Högermeier, D. Trawny, R. Zimmer // *Synthesis.* – 2015. – Vol. 47, is. 18. – P. 2767–2775.

146. Dimethylformamide Dimethyl Acetal (DMFDMA) in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Polysubstituted Pyridines, Pyrimidines, Pyridazine and Their Fused Derivatives / F. A. Abu-Shanab, S. A. S. Mousa, E. A. Eshak [et al.] // *Int. J. Org. Chem.* – 2011. Vol. 1, is. 4. – P. 207–214.

147. Discovery of 5-[[4-[(2,3-Dimethyl-2H-indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methylbenzenesulfonamide (Pazopanib), a Novel and Potent Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor / P. A. Harris, A. Boloor, M. Cheung [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, № 15. – P. 4632–4640.

148. Dithyreanitrile: an unusual insect antifeedant from *Dithyrea wislizenii* / R. G. Powell, K. L. Mikolajczak, B. W. Zilkowski [et al.] // *Experientia*. – 1991. – Vol. 47, is. 3. – P. 304-306.
149. Diverse Modes of Reactivity of 6-(Chloromethyl)-6-methylfulvene / I. Erden, S. Gronert, G. Cabrera [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 2017, is. 20. – P. 2925–2931.
150. Diversity Through a Branched Reaction Pathway: Generation of Multicyclic Scaffolds and Identification of Antimigratory Agents / Z. Wang, S. Castellano, S. S. Kinderman [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2010. – Vol. 17, is. 2. – P. 649–654.
151. Domino synthesis of 3-amino-8-hydroxy-1,6-dioxo-2,7-diazaspiro[4.4]non-3-ene-4-carbonitriles / S. V. Fedoseev, O. V. Ershov, M. Yu. Belikov [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54, is. 17. – P. 2143–2145.
152. Domino-synthesis and fluorescence properties of 4-cyano-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamides and 2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,4-dicarbonitriles / O. V. Ershov, S. V. Fedoseev, M. Yu. Belikov, M. Yu. Ievlev // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5, is. 43. – P. 34191–34198.
153. Double heteroannulation reactions of 1-naphthol with alkyl- and arylmethylidene derivatives of malononitrile dimer / I. N. Bardasov, A. U. Alekseeva, D. L. Mihailov [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56, is. 14. – P. 1830–1832.
154. Eco-friendly Synthesis of Pyrido[2,3-d]pyrimidine Analogs and Their Anticancer and Tyrosine Kinase Inhibition Activities / A. M. El-Naggar, A. K. Khalil, H. M. Zeidan, W. M. El-Sayed // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2018. – Vol. 17, is. 12. – P. 1644–1651.
155. Effects of a novel carbocyclic analog of pyrrolo[2,3-d]pyrimidine nucleoside on pleiotropic induction of cell death in prostate cancer cells with different androgen responsiveness / H. Suh, K. Choi, J. Lee [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, is. 4. – P. 1130–1135.

156. Efficient Multicomponent Approach to the Medicinally Relevant 5-aryl-chromeno[2,3-b]pyridine Scaffold / M. N. Elinson, A. N. Vereshchagin, Y. E. Anisina, M. P. Egorov // *Polycycl. Arom. Compd.* – 2017. – Vol. 40, is. 1. – P. 108–115.

157. El-Azab, I. H. Synthesis of Some New Benzo[b][1,4]diazepine Based Heterocycles // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – Vol. 50, is. S1. – P. E178–E188.

158. El-Shaieb, K. M. Synthesis of thiazine and thiazepine derivatives from (*Z*)-2-cyano-3-mercapto-3-(phenylamino)acrylamide / K. M. El-Shaieb, F. F. Abdel-Latif, A. G. El-Din // *J. Chem. Res.* – 2012. – Vol. 36, is. 5. – P. 308–311.

159. El-Shaieb, K. M. The Chemical and Structural Properties of 2-Aminobenzylamine Derivatives / K. M. El-Shaieb, P. G. Jones // *Z. Naturforsch. B Chem. Sci.* – 2013. – Vol. 68, is. 8. – P. 913–923.

160. Enantioselective Intramolecular Formal [2 + 4] Annulation of Acrylates and  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imines Catalyzed by Amino Acid Derived Phosphines / Z. Jin, R. Yang, Y. Du [et al.] // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14, is. 12. – P. 3226–3229.

161. Ethene-1,1,2,2-tetracarbonitrile and Methanol in the Methylating Reaction of Tertiary Amines to the Quaternary Ammonium Compounds of 1,1-Dicyano-2-methoxy-2-oxoethane-1-ide / V. P. Sheverdov, V. V. Davydova, O. E. Nasakin [et al.] // *Synlett.* – 2019. – Vol. 30, is. 2. – P. 173–177.

162. Experimental Testing of Quantum Mechanical Predictions of Mutagenicity: Aminopyrazoles / A. G. Leach, W. McCoull, A. Bailey [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 2013. – Vol. 26, is. 5. – P. 703–709.

163. Facile One-pot, Three-component Synthesis of Novel Bis-heterocycles Incorporating 5H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carbonitrile Derivatives / A. M. Abdelmoniem, S. A. S. Ghozlan, D. M. Abdelmoniem [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2017. – Vol. 54, is. 5. – P. 2844–2849.

164. Facile Synthesis of Novel N4-Substituted 2-(Trifluoromethyl)-tetrahydrobenzothieno[2,3-d]pyrimidine Derivatives / F. Wang, H. Gao, P. Yang [et al.] // *Lett. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 11, is. 9. – P. 700–705.

165. Facile Synthesis of Thiazole, Thiazine and Isoindole Derivatives via EDA Approach and Conventional Methods / K. M. El-Shaieb, M. A. Ameen, F. F. Abdel-latif, A. H. Mohamed // *Z. Naturforsch. B Chem. Sci.* – 2013. – Vol. 68, is. 8. – P. 905–912.
166. Farahmand, T. ZIF@ZnTiO<sub>3</sub> Nanocomposite as a Reusable Organocatalyst for the Synthesis of 3, 4-dihydropyrano[c]chromene Derivatives / T. Farahmand, S. Hashemian, A. Shibani // *Curr. Organocatalysis.* – 2019. – Vol. 6, is. 3. – P. 248–256.
167. Farrugia, L. J. *WinGX* and *ORTEP* for *Windows*: an update // *J. Appl. Crystallogr.* – 2012. – Vol. 45, № 4. – P. 849-854.
168. Fast Microwave Assisted Synthesis of Pyranopyrazole Derivatives as New Anticancer Agents / A. Sharma, R. Chowdhury, S. Dash [et al.] // *Curr. Microw. Chem.* – 2015. – Vol. 3, is. 1. – P. 78–84.
169. Fleming, F. F. Nitrile-containing natural products / F. F. Fleming // *Nat. Prod. Rep.* – 1999. – Vol. 16, is. 5. – P. 597–606.
170. Fluoranthene-based dopant-free hole transporting materials for efficient perovskite solar cells / X. Sun, Q. Xue, Z. Zhu [et al.] // *Chem. Sci.* – 2018. – Vol. 9, is. 10. – P. 2698–2704.
171. Fluorinated Alkynylphosphonates in C,C-Cyclizations: Regioselective Formation of Polysubstituted Fluorinated Arylphosphonates / B. Duda, S. N. Tverdomed, B. I. Ionin, G.-V. Röschenthaler // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 2014, is. 18. – P. 3757–3761.
172. Formation of a spiro compound via coupling of a cyclopentadienyl ligand with a diene moiety of titanacyclopentadiene / M. Bando, Y. Mizukami, K. Nakajima [et al.] // *Dalton Trans.* – 2017. – Vol. 46, is. 47. – P. 16408–16411.
173. Formation of thiadiazole, thiadiazine, thiadiazepine and pyrazole derivatives in the reaction of 2,4-disubstituted thiosemicarbazides with tetracyanoethylene / A. A. Hassan, A. A. Aly, S. M. Mostafa, D. Döpp // *Arkivoc.* – 2018. – Vol. 2018, is. 3. – P. 200–211.

174. Four component DHARMA-synthesis of some densely functionalized 1,8-naphthyridines / I. N. Bardasov, A. U. Alekseeva, O. V. Ershov, M. Yu. Belikov // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56, is. 40. – P. 5434–5436.

175. Four-Component Synthesis of pyrano[2,3-c]pyrazoles Catalyzed by Triphenylphosphine in Aqueous Medium / I. A. Khodja, A. Fisli, O. Lebour [et al.] // *Lett. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 13, is. 2. – P. 85–91.

176. Funayama, N. Diels–Alder reactions of directly C3-dieneylated chlorophyll derivatives / N. Funayama, H. Tamiaki // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – Vol. 60, is. 1. – P. 63–67.

177. Furan-Based o-Quinodimethanes by Gold-Catalyzed Dehydrogenative Heterocyclization of 2-(1-Alkynyl)-2-alken-1-ones: A Modular Entry to 2,3-Furan-Fused Carbocycles / L. Zhou, M. Zhang, W. Li, J. Zhang // *Angew. Chem. Int.* – 2014. – Vol. 53, is. 25. – P. 6542–6545.

178. Gaussian 09, Revision D.01 / M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel [et al.] // Gaussian, Inc., Wallingford CT. – 2009. – Vol. 201.

179. Generation of highly strained 2,3-bridged 2H-azirines via cycloaddition reactions of 2-azidobuta-1,3-dienes and photolysis of the resulting cyclic vinyl azides / K. Banert, A. Ihle, A. Kutz [et al.] // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69, is. 11. – P. 2501–2508.

180. Ghasemzadeh, M. A. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> core-shell nanocomposite as an efficient and green catalyst for the multi-component synthesis of highly substituted chromeno[2,3-b]pyridines in aqueous ethanol media / M. A. Ghasemzadeh, M. H. Abdollahi-Basir, M. Babaei // *Green Chem. Lett. Rev.* – 2015. – Vol. 8, is. 3–4. – P. 40–49.

181. Gil, V. The effects of pH on glucosinolate degradation by a thioglucoside glucohydrolase preparation / V. Gil, A. J. MacLeod // *Phytochem.* – 1980. – Vol. 19, is. 12. – P. 2547-2551.

182. Glycine catalyzed diastereoselective domino-synthesis of 6-imino-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octane-4,4,5-tricarbonitriles in water / O. V. Ershov,

M. Yu. Ievlev, V. A. Tafeenko, O. E. Nasakin // *Green Chem.* – 2015. – Vol. 17, is. 8. – P. 4234–4238.

183. Gold(I)-Catalyzed Desymmetrization of 1,4-Dienes by an Enantioselective Tandem Alkoxylation/Claisen Rearrangement / H. Wu, W. Zi, G. Li // *Angew. Chem. Int.* – 2015. – Vol. 54, is. 29. – P. 8529–8532.

184. Gold-Catalyzed Cycloisomerization and Diels–Alder Reaction of 1,6-Diyne Esters with Alkenes and Diazenes to Hydronaphthalenes and -cinnolines / J. Yan, G. L. Tay, C. Neo [et al.] // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, is. 17. – P. 4176–4179.

185. Gold-Catalyzed Cycloisomerization/1,5-H Migration/Diels–Alder Reaction Cascade: Synthesis of Complex Nitrogen-Containing Heterocycles / S. Zhang, B. Cheng, S.-A. Wang [et al.] // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19, is. 5. – P. 1072–1075.

186. Green Synthesis of Phosphorylated Chromenes from Hydroxy Phenones / Z. Hossaini, M. Ghambarian, S. Afshari [et al.] // *Lett. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 12, is. 3. – P. 176–180.

187. Haddad, N. Studies towards total synthesis of borrelidin, stereoselective synthesis of the polysubstituted macrolidic part // N. Haddad, M. Grishko, A. Brik // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, is. 34. – P. 6075–6078.

188. Halder, B. One Pot Synthesis of Biscoumarins and Pyranocoumarins by Coconut Juice as a Natural Catalyst / B. Halder, H. S. Maity, A. Nag // *Curr. Organocatalysis.* – 2019. – Vol. 6, is. 1. – P. 20–27.

189. Halder, J. A distinctive transformation based diversity oriented synthesis of small ring carbocycles and heterocycles from biocatalytically derived enantiopure  $\alpha$ -substituted- $\beta$ -hydroxyesters / J. Halder, D. Das, S. Nanda // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16, is. 14. – C. 2549–2575.

190. Halgren, T. A. Merck Molecular Force Field. IV. Conformational Energies and Geometries for MMFF94 / T. A. Halgren, R. B. Nachbar // *J. Comput. Chem.* – 1996. – Vol. 17, is. 5-6. – P. 587-615.

191. Halkier, B. A. Cyanogenic Glucosides: The Biosynthetic Pathway and the Enzyme System Involved / B. A. Halkier, H. V. Scheller, B. L. Møller /

Cyanide Compounds in Biology // eds. D. Evered, S. Harnett. – Wiley, Chichester, 2008. – P. 49–66.

192. Hamann, M. T. Biogenetically diverse, bioactive constituents of a sponge, order Verongida: bromotyramines and sesquiterpene-shikimate derived metabolites / M. T. Hamann, P. J. Scheuer, M. Kelly-Borges // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58, is. 24. – P. 6565-6569.

193. Han, Z. One-pot synthesis of 2-amino-3,4-dicyanopyridines from ketoximes and tetracyanoethylene via Cu(I)-catalyzed cyclization / Z. Han, J. Lv, J. Zhang // *Tetrahedron.* – 2019. – Vol. 75, is. 14. – P. 2162–2168.

194. Hashmi, A. S. K. Gold Catalysis: One-Pot Alkylideneoxazoline Synthesis/Alder-Ene Reaction / A. S. K. Hashmi, A. Littmann // *Chem. Asian J.* – 2012. – Vol. 7, is. 6. – P. 1435–1442.

195. Hassani, Z. Synthesis of Pyrimidine Derivatives from Three-component Reaction of Malononitrile, Aldehydes and Thiourea/Urea in the Presence of High Surface Area and Nanosized MgO as a Highly Effective Heterogeneous Base Catalyst / Z. Hassani // *Lett. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 11, is. 7. – P. 546–549.

196. Hayashi, T. X-Ray crystallographic determination of the molecular structures of the antibiotic cyanocycline A and related compounds / T. Hayashi, Y. Nawata // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* – 1983. – Is. 3. – P. 335-343.

197. Hehre, W. J. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules / W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* – 1972. – Vol. 56, is. 5. – P. 2257-2261.

198. Heravi, M. R. P. One-pot of Three-component Synthesis of Novel Biologically Important 5-Amino-1,3-diaryl-1H-pyrazole-4-carbonitriles Using L-Proline Catalyst and their Antimicrobial Activity / M. R. P. Heravi, M. Danafar, N. P. Heravi // *Lett. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 16, is. 11. – P. 922–930.

199. Heteroatom-substituted tetra(3,4-pyrido)porphyrazines: a stride toward near-infrared-absorbing macrocycles / L. Vachova, M. Machacek, R. Kučera [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, is. 20. – P. 5608–5612.

200. Heterocyclization of arylmethylidene derivatives of malononitrile dimer: synthesis of 4-amino-6-aryl-2-halopyridine-3,5-dicarbonitriles / I. N. Bardasov, D. L. Mihailov, A. U. Alekseeva [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54, is. 1. – P. 21–22.

201. Heydari, R. One-Pot Synthesis of Biscoumarin and Dihydropyrano[c]chromene Derivatives in the Presence of Organocatalysts under Solvent-Free Conditions / R. Heydari, F. Shahrekipour // *Lett. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 13, is. 6. – P. 400–405.

202. Highly efficient synthesis of benzopyranopyridines via  $ZrP_2O_7$  nanoparticles catalyzed multicomponent reactions of salicylaldehydes with malononitrile and thiols / J. Safaei-Ghomi, M. Kiani, A. Ziarati, H. Shahbazi-Alavi // *J. Sulfur Chem.* – 2014. – Vol. 35, is. 4. – P. 450–457.

203. Highly Selective Cyclooxygenase-1 Inhibitors P6 and Mofezolac Counteract Inflammatory State both In Vitro and In Vivo Models of Neuroinflammation / R. Calvello, D. D. Lofrumento, M. G. Perrone [et al.] // *Front. Neurol.* – 2017. – Vol. 8. – Art. № 25.

204. Hiremath, P. B. A Microwave Accelerated Sustainable Approach for the Synthesis of 2-amino-4H-chromenes Catalysed by WEPPA: A Green Strategy / P. B. Hiremath, K. Kamanna // *Curr. Microw. Chem.* – 2019. – Vol. 6, is. 1. – P. 30–43.

205. Hosseini-Sarvari, M. One-Pot, Three-Component Synthesis of Spirooxindoles Catalyzed by ZnO Nano-Rods in Solvent-Free Conditions / M. Hosseini-Sarvari, M. Tavakolian // *Comb. Chem. High. T. Scr.* – 2012. – Vol. 15, is. 10. – P. 826–834.

206. Hosseini-Sarvari, M. Synthesis of 2-Amino-4H-Chromen-4-yl Phosphonates via C-P Bond Formation Catalyzed by Nano-Rods ZnO Under

Solvent-Free Condition / M. Hosseini-Sarvari, A. Roosta // *Comb. Chem. High. T. Scr.* – 2014. – Vol. 17, is. 1. – P. 47–52.

207. Hou, Q.-Q. Synthesis and insecticidal activities of 1,8-naphthyridine derivatives / Q.-Q. Hou, Y.-F. Jing, X.-S. Shao // *Chin. Chem. Lett.* – 2017. – Vol. 28, is. 8. – P. 1723–1726.

208. Hydrotalcites in Organic Synthesis: Multicomponent Reactions / E. Nope, G. Sathicq, J. Martinez [et al.] // *Curr. Org. Synth.* – 2018. – Vol. 15, is. 8. – P. 1073–1090.

209. Identification of pyrazolopyrimidine arylsulfonamides as CC-chemokine receptor 4 (CCR4) antagonists / A. H. Miah, A. C. Champigny, R. H Graves [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 25, is. 20. – P. 5327–5340.

210. Ievlev, M. Yu. Diastereoselective Cascade Assembly of Functionalized Pyrano[3,4-c]pyrrole Derivatives / M. Yu. Ievlev, O. V. Ershov, V. A. Tafeenko // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, is. 8. – P. 1940–1943.

211. Imidazole/Cyanuric Acid as an Efficient Catalyst for the Synthesis of 2-Amino-4H-chromenes in Aqueous Media at Ambient Temperature / R. Heydari, A. Mansouri, F. Shahrekipour, R. Shahraki // *Lett. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 15, is. 4. – P. 302–306.

212. Impact of Nitriles on Bacterial Communities / R. Egelkamp, T. Zimmermann, D. Schneider [et al.] // *Front. Environ. Sci.* – 2019. – Vol. 7. – Art. № 103.

213. Interaction of 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles with Lawesson's reagent – a new approach to the synthesis of 2,2'-disulfanediylbis(1H-pyrroles). The synthesis of photochromic diarylethene with a disulfide bridge / M. Yu. Belikov, S. V. Fedoseev, M. Yu. Ievlev [et al.] // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5, is. 80. – P. 65316–65320.

214. Intermolecular Homopropargyl Alcohol Addition to Alkyne and a Sequential 1,6-Enyne Cycloisomerization with Triazole-Gold Catalyst / S. Hosseini, L. Wojtas, M. Li, X. Shi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – Vol. 138, is. 12. – P. 3994–3997.

215. Investigating the Reactivity of 1,4-Anthracene-Incorporated Cycloparaphenylene / P. Li, B. M. Wong, L. N. Zakharov, R. Jasti // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, is. 7. – P. 1574–1577.
216. Isoquinoline-1,3-diones as Selective Inhibitors of Tyrosyl DNA Phosphodiesterase II (TDP2) / J. Kankanala, C. Marchand, M. Abdelmalak [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2016. Vol. 59, is. 6. – P. 2734–2746.
217. Jerne, N. K. Plaque Formation in Agar by Single Antibody-Producing Cells / N. K. Jerne, A. A. Nordin // *Science.* – 1963. – Vol. 140, is. 3565. – P. 405–405.
218. Kamel, M. Convenient Synthesis, Characterization, Cytotoxicity and Toxicity of Pyrazole Derivatives // *Acta Chim. Slov.* – 2015. – Vol. 62, is. 1. – P. 136–152.
219. Kandasamy, E. Knoevenagel Reaction Catalyzed by a Reusable Bronsted Acid Based on 1-Alkyl-1,2,4-triazolium Tetrafluoroborate / E. Kandasamy, S. Nagarajan, T. M. Shaikh // *Lett. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 15, is. 2. – P. 133–138.
220. Karimi, A. R. Mono- and Bis-2-amino-4H-pyrans: Alum Catalyzed Three- or Pseudo Five-Component Reaction of 4-Hydroxycoumarin, Malononitrile and Aldehydes / A. R. Karimi, C. Eslami // *Lett. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 8, is. 2. – P. 150–154.
221. Karimi, A. R. Mono- and Bis-Pyrimido[1,2-a]benzimidazoles: Alum Catalyzed Regioselective Three- or Pseudo Five-Component Reaction of 2-Aminobenzimidazole with Aldehyde and Malononitrile / A. R. Karimi, F. Bayat // *Lett. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 8, is. 9. – P. 631–636.
222. Karimi, A. R. Multi-Component Synthesis of 6-Alkoxy-2-Amino-3,5-Dicyanopyridines / A. R. Karimi, A. Khodadadi // *Lett. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 9, is. 6. – P. 422–426.
223. Karimi-Jaberi, Z. A Facile Synthesis of New 2-Amino-4H-pyran-3-carbonitriles by a One-Pot Reaction of  $\alpha,\alpha'$ -Bis(arylidene) Cycloalkanones and Malononitrile in the Presence of  $K_2CO_3$  / Z. Karimi-Jaberi, B. Pooladian // *Sci. World J.* – 2012. – Vol. 2012, ID 208796. – P. 1–5.

224. Khalifa, N. M. Synthesis and Reactions of Novel Fused 1-(8-Hydroxy-7-iodoquinoline-5-sulfonyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidine-3-carbonitrile Derivatives / N. M. Khalifa, A. F. Eweas, A. E. Amr // Russ. J. Gen. Chem. – 2018. – Vol. 88, is. 3. – P. 560–563.

225. Khodairy, A. Hetaryl-1,5 Benzodiazepines-Part I: Synthesis of 3-pyrimidinyl- and Imidazolyl-1,5-benzodiazepines / A. Khodairy, E. A. Ahmed, H. A. Ghany // J. Heterocycl. Chem. – 2016. – Vol. 54, is. 1. – P. 242–247.

226. Kinetics and thermochemistry of the unusual  $[2\pi + 2\sigma + 2\sigma]$ -cycloaddition of quadricyclane with some dienophiles / V. D. Kiselev, D. A. Kornilov, O. V. Anikin [et al.] // J. Phys. Org. Chem. – 2017. – Vol. 31, is. 1. – Art. № E3737.

227. Kiselev, V. D. Why can the activation volume of the cycloadduct decomposition in isopolar retro-Diels-Alder reactions be negative? // Int. J. Chem. Kinet. – 2010. – Vol. 42, is. 2. – P. 117–125.

228. Kiyani, H. Recent Advances in Three-Component Cyclocondensation of Dimedone with Aldehydes and Malononitrile for Construction of Tetrahydrobenzo[b]pyrans Using Organocatalysts // Curr. Org. Synth. – 2018. – Vol. 15, is. 8. – P. 1043–1072.

229. Knoevenagel Condensation Reactions of Cyano Malononitrile-Derivatives Under Microwave Radiation / L. L. Zanin, D. E. Q. Jimenez, L. P. Fonseca, A. L. M. Porto // Curr. Org. Chem. – 2018. – Vol. 22, is. 6. – P. 519–532.

230. König, G. Antiplasmodial and Cytotoxic Metabolites from the Maltese Sponge *Agelas oroides* / G. M. König, A. D. Wright, A. Linden // Planta Medica. – 1998. – Vol. 64, is. 5. – P. 443–447.

231. Kotha S. Diversity Oriented Approach to Crownphanes by Enyne Metathesis and Diels–Alder Reaction as Key Steps / S. Kotha, G. T. Waghule // J. Org. Chem. – 2012. – Vol. 77, is. 14. – P. 6314–6318.

232. Kotha S. Synthesis of Spiro Barbiturates and Meldrum's Acid Derivatives via a [2+2+2] Cyclotrimerization / S. Kotha, G. Sreevani // *Synthesis*. – 2018. – Vol. 50, is. 24. – P. 4883–4888.

233. Kotha, S. A diversity-oriented approach to indolocarbazoles via Fischer indolization and olefin metathesis: total synthesis of tjipanazole D and I / S. Kotha, M. Saifuddin, V. R. Aswar // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14, is. 41. – P. 9868–9873.

234. Kotha, S. Design and Synthesis of Angularly Annulated Spirocyclics via Enyne Metathesis and the Diels–Alder Reaction as Key Steps / S. Kotha, R. Ali, A. Tiwari // *Synthesis*. – 2014. – Vol. 46, is. 18. – P. 2471–2480.

235. Kotha, S. Diversity Oriented Approach to Oxepine Derivatives: Further Expansion via Diels–Alder Reaction / S. Kotha, R. Ali // *Heterocycles*. – 2015. – Vol. 90, is. 1. – P. 645–658.

236. Kotha, S. Diversity Oriented Approach to Polycyclic Compounds through the Diels-Alder Reaction and the Suzuki Coupling / S. Kotha, S. Misra, V. Srinivas // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 2012, is. 21. – P. 4052–4062.

237. Kotha, S. Diversity-Oriented Approach to Carbocycles and Heterocycles through Ring-Rearrangement Metathesis, Fischer Indole Cyclization, and Diels-Alder Reaction as Key Steps / S. Kotha, O. Ravikumar // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 2014, is. 25. – P. 5582–5590.

238. Kotha, S. Diversity-Oriented Approach to Novel Spirocyclics via Enyne Metathesis, Diels-Alder Reaction, and a [2+2+2] Cycloaddition as Key Steps / S. Kotha, R. Ali, A. Tiwari // *Synlett*. – 2013. – Vol. 24, is. 15. – P. 1921–1926.

239. Kotha, S. Diversity-oriented approach to spirooxindoles: application of a green reagent 'rongalite' / S. Kotha, R. Ali // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – Vol. 56, is. 26. – P. 3992–3995.

240. Kotha, S. Ring-Rearrangement-Metathesis Approach to Polycycles: Substrate-Controlled Stereochemical Outcome During Grignard Addition / S. Kotha, O. Ravikumar // *Eur. J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 2016, is. 22. – P. 3900–3906.

241. Lead Generation and Examples – Opinions Regarding How to Follow Up Hits / M. Orita, K. Ohno, M. Warizaya [et al.] // *Meth. Enzimol.* – 2011. – Vol. 493. – P. 383–419.
242. Light-induced auxin-inhibiting substance from cabbage (*Brassica oleracea* L.) shoots / S. Kosemura, K. Niwa, H. Emori [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – Vol. 38, is. 48. – P. 8327-8330.
243. Liju, W. Pyrrolidine-Catalyzed Four-Component One-Pot Synthesis of Dihydropyrano[2,3-c]Pyrazole Derivatives / W. Liju, K. Ablajan // *Curr. Org. Synth.* – 2014. – Vol. 11, is. 2. – P. 310–316.
244. Liu, J. Simple preparation of copolymer of styrene and 4-chloromethyl styrene and its application in NLO materials / J. Liu, X. Liu, Z. Zhen // *Electr. Mat. Lett.* – 2012. – Vol. 8, is. 4. – P. 451–455.
245. Louda, S. Glucosinolates: Chemistry and Ecology / S. Louda, S. Mole // *Herbivores: Their Interactions with Secondary Plant Metabolites* / eds. G. A. Rosenthal, M. R. Berenbaum. – 2nd edn. – Academic Press, San Diego, 1991. – Vol. 1, ch. 4. – P. 124–157.
246. Marchand-Brynaert, J. Cycloaddition/Aromatization Sequence for the Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzenephosphonates / J. Marchand-Brynaert, E. Villemin // *Synth.* – 2012. – Vol. 44, is. 12. – P. 1923–1927.
247. Mechanistic Insight into Transition Metal-Catalyzed Reaction of Enynal/Enynone with Alkenes: Metal-Dependent Reaction Pathway / S. Zhu, H. Huang, Z. Zhang [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79, is. 13. – P. 6113–6122.
248. Mechanistically Inspired Route toward Hexahydro-2H-chromenes via Consecutive [4 + 2] Cycloadditions / K. D. Ashtekar, X. Ding, E. Toma [et al.] // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, is. 16. – P. 3976–3979.
249. Mennucci, B. Polarizable continuum model // *WIREs Comput. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 2, is. 3. – P. 386-404.
250. Metal-catalyzed formation of 1,3-cyclohexadienes: a catalyst-dependent reaction / S. Zhu, X. Huang, T.-Q. Zhao [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, is. 4. – P. 1225–1233.

251. Metal-Free Dehydrogenative Diels–Alder Reactions of Prenyl Derivatives with Dienophiles via a Thermal Reversible Process / W.-L. Xu, H. Zhang, Y.-L. Hu [et al.] // *Org. Lett.* – 2018. – Vol. 20, is. 18. – P. 5774–5778.

252. Microbial degradation pathways of the herbicide dichlobenil in soils with different history of dichlobenil-exposure / M. S. Holtze, H. C. B. Hansen, R. K. Juhler [et al.] // *Environ. Pollut.* – 2007. – Vol. 148, is. 1. – P. 343–351.

253. Miller, S. L. A Production of Amino Acids Under Possible Primitive Earth Conditions // *Science.* – 1953. – Vol. 117, is. 3046. – P. 528–529.

254. Mirallai, S. I. The reaction of 2-amino- N'-arylbenzamidines with tetracyanoethene reinvestigated: routes to imidazoles, quinazolines and quinolino[2',3':4,5]imidazo[1,2- c ]quinazoline-8-carbonitrile / S. I. Mirallai, M. Manoli, P. A. Koutentis // *Tetrahedron.* – 2015. – Vol. 71, is. 46. – P. 8766–8780.

255. Mitotic phosphorylation by NEK6 and NEK7 reduces the microtubule affinity of EML4 to promote chromosome congression / R. Adib, J. M. Montgomery, J. Atherton [et al.] // *Sci. Signal.* – 2019. – Vol. 12, № 594. – Art. № eaaw2939.

256. Mobinikhaledi, A. Efficient Synthesis of 2-amino-4H-chromene Derivatives in the Presence of Piperazine-functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> Magnetic Nanoparticles as a New Heterogeneous Reusable Catalyst Under Solvent-free Conditions / A. Mobinikhaledi, H. Moghanian, Z. Souri // *Lett. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 11, is. 6. – P. 432–439.

257. Mohammadi, S. An Efficient, Potassium Carbonate-Catalysed, Three-Component Reaction of Aldehydes, Malononitrile and Amidines Leading to Highly Functionalized Pyrimidines in Aqueous Media / S. Mohammadi, D. Ghazanfari, Z. Karimi-Jaberi // *Lett. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 17, is. 4. – P. 281–286.

258. Mohareb, R. M. The utilization of 2-aminoprop-1-ene-1,1,3-tricarbonitrile as a precursor to quinoline, furan and thiophene derivatives with antitumor activities / R. M. Mohareb, D. H. Fleita, O. K. Sakka // *Heterocycl. Commun.* – 2011. – Vol. 17, is. 1–2. – P. 25–31.

259. Mohebat, R. A rapid and efficient domino protocol for the synthesis of functionalized benzo[a]pyrano[2,3-c]phenazine and benzo[f]pyrano[2,3-h]quinoxaline derivatives / R. Mohebat, A. Y. E. Abadi., M.-T. Maghsoodlou // *Res. Chem. Intermed.* – 2016. – Vol. 42, is. 6. – P. 6039–6048.

260. Moloudi, M. Efficient and Mild Cyclization Procedures for the Synthesis of 1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile and Ethyl 4H-pyran-2-carboxylate Derivatives Catalyzed by DABCO in Aqueous Media / M. Moloudi, H. Kabirifard, A. S. O. Lavasani // *Curr. Organocatalysis.* – 2018. – Vol. 5, is. 1. – P. 58–65.

261. Moustafa, M. S. Organic Reactions under High Pressure: Efficient Multicomponent Synthesis of Novel Tricyclic Pyridazinonaphthyridine Derivatives under High Pressure / M. S. Moustafa, S. M. Al-Mousawi // *Curr. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 22, is. 3. – P. 268–275.

262. Mullen, L. B. Simultaneous nucleotide activation and synthesis of amino acid amides by a potentially prebiotic multi-component reaction / L. B. Mullen, J. D. Sutherland // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46, is. 42. – P. 8063–8066.

263. Multicomponent Reactions in Water Medium Catalyzed by Zn-VCO<sub>3</sub> Hydrotalcite: A Greener and Efficient Approach for the Synthesis of Multifunctionalized Benzenes / R. Pagadala, S. Maddila, S. Rana, S. B. Jonnalagadda // *Curr. Org. Synth.* – 2015. – Vol. 12, is. 2. – P. 163–167.

264. New Crown Ether-Based Ionic Liquids as a Green and Versatile Organocatalyst for Three-Component Synthesis of 1,5-Dihydropyrano[2,3-c]chromene Derivatives / I. Mohammadzadeh, A. Asadipour, A. Pardakhty, M. Abaszadeh // *Lett. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 17, is. 3. – P. 240–245.

265. New domino heteroannulation of enamionones: synthesis of diverse fused naphthyridines / J. Li, Y. Yu, M.-S. Tu [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10, is. 28. – P. 5361–5365.

266. New Facile, Eco-Friendly and Rapid Synthesis of Trisubstituted Alkenes Using Bismuth Nitrate as Lewis Acid / M. T. Muhammad, K. M. Khan, M. Taha [et al.] // *Lett. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 13, is. 3. – P. 231–235.

267. New small molecule inhibitors of histone methyl transferase DOT1L with a nitrile as a non-traditional replacement for heavy halogen atoms / S. S. Spurr, E. D. Bayle, W. Yu [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – Vol. 26, is. 18. – P. 4518–4522.

268. Nikpassand, M. An In Situ Procedure; Grinding Synthesis of 4H-benzo[h]chromene-3-carbonitriles Using DBU-hydrobromide-perbromide / M. Nikpassand, L. Z. Fekri // *Curr. Green Chem.* – 2017. – Vol. 4, iss. 2. – P. 103–107.

269. Nishida, R. A cyanoglucoside stored by a Sedum-feeding Apollo butterfly, *Parnassius phoebus* / R. Nishida, M. Rothschild // *Experientia.* – 1995. – Vol. 51, is. 3. – P. 267–269.

270. Nitrilase activity screening on structurally diverse substrates: providing biocatalytic tools for organic synthesis / C. Vergne-Vaxelaire, F. Bordier, A. Fossey [et al.] // *Adv. Synth. Catal.* – 2013. – Vol. 355, is. 9. – P. 1763–1779.

271. Nitrile Reductase from *Geobacillus kaustophilus*: A Potential Catalyst for a New Nitrile Biotransformation Reaction / B. Wilding, M. Winkler, B. Petschacher [et al.] // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – Vol. 354, is. 11–12. – P. 2191–2198.

272. Nitrile-Containing Pharmaceuticals: Efficacious Roles of the Nitrile Pharmacophore / F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, is. 22. – P. 7902–7917.

273. Nitrileconverting enzymes: an eco-friendly tool for industrial biocatalysis / P. W. Ramteke, N. G. Maurice, B. Joseph, B. J. Wadher // *Biotechnol. Appl. Biochem.* – 2013. – Vol. 60, is. 5. – P. 459–481.

274. Nonlinear partial differential equations and applications: The mechanism of topoisomerase I poisoning by a camptothecin analog / B. L. Staker,

K. Hjerrild, M. D. Feese [et al.] // PNAS. – 2002. – Vol. 99, № 24. – P 15387–15392.

275. Novel chromophores of cyanopyridine series with strong solvatochromism and near-infrared solid-state fluorescence / S. S. Chunikhin, O. V. Ershov, M. Yu. Ievlev [et al.] // Dyes Pigm. – 2018. – Vol. 156. – P. 357–368.

276. Novel Pyrazoloquinolin-2-ones: Design, synthesis, docking studies, and biological evaluation as antiproliferative EGFR-TK inhibitors / M. A. I. Elbastawesy, A. A. Aly, M. Ramadan [et al.] // Bioorg. Chem. – 2019. – Vol. 90. – Art. № 103045.

277. Novel Spiro/non-Spiro Pyranopyrazoles: Eco-Friendly Synthesis, In-vitro Anticancer Activity, DNA Binding, and In-silico Docking Studies / P. Shukla, A. Sharma, L. Fageria, R. Chowdhury // Curr. Bioact. Compd. – 2019. – Vol. 15, is. 2. – P. 257–267.

278. Novel Synthesis of 1,3-Thiazine and Pyrimidinethione Derivatives from (1-Aryl ethylidene)hydrazinecarbothioamides and Tetracyanoethylene / A. A. Hassan, Y. R. Ibrahim, E. M. El-Sheref, S. Bräse // J. Heterocycl. Chem. – 2015. – Vol. 53, is. 3. – P. 876–881.

279. Ohkuma, K. Chemical Structure of Toyocamycin / K. Ohkuma // J. Antibiot. – 1961. – Vol. 14, is. 6. – P. 343-352.

280. One-Pot Access to 1,7a-Dihydro-1,3a-ethano-indene and 1,8a-Dihydro-1,3a-ethano-azulene Skeletons by a Sequential Gold(I)-Catalyzed Propargyl Claisen Rearrangement/Nazarov Cyclization/[4+2] Cycloaddition Reaction / A. Rinaldi, V.0 Langé, D. Scarpi, E. G. Occhiato // J. Org. Chem. – 2020. – Vol. 85, is. 7. – P. 5078–5086.

281. One-pot synthesis of 2-(dicyanomethylene)-1,2-dihydropyridine derivatives / I. N. Bardasov, A. U. Alekseeva, D. L. Mihailov [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55, is. 16. – P. 2730–2733.

282. One-pot synthesis of annulated 1,8-naphthyridines / I. N. Bardasov, A. U. Alekseeva, N. N. Yaschenko [et al.] // Heterocycl. Commun. – 2017. – Vol. 23, is. 4. – P. 269–273.

283. One-pot transformation of cyano oxiranes into furo[3,2-c]isothiazole derivatives / I. N. Bardasov, R. V. Golubev, O. V. Ershov [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, is. 37. – P. 4724–4725.

284. One-pot, four-component synthesis of pyrano[2,3-c]pyrazoles catalyzed by sodium benzoate in aqueous medium / H. Kiyani, H. A. Samimi, F. Ghorbani, S. Esmaili // *Curr. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 4, is. 2. – P. 197–206.

285. One-Pot, Three-Component Synthesis of 1,8-Naphthyridine Derivatives from Heterocyclic Ketene Aminals, Malononitrile Dimer, and Aryl Aldehydes / X. Shao, Z. Li, F. Sun, F. Zhu // *Synlett.* – 2015. – Vol. 26, is. 16. – P. 2306–2312.

286. Optimizing Scale Up Yield to Pyridazines and Fused Pyridazines / S. M. Al-Mousawi, M. S. Moustafa, I. A. Abdelhamid, M. H. Elnagdi // *Curr. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 15, is. 19. – P. 3503–3513.

287. Oró, J. Synthesis of adenine from ammonium cyanide // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1960. – Vol. 2, is. 6. – P. 407–412.

288. Osyanin, V. A. Convenient one-step synthesis of 4-unsubstituted 2-amino-4H-chromene-2-carbonitriles and 5-unsubstituted 5H-chromeno[2,3-b]pyridine-3-carbonitriles from quaternary ammonium salts / V. A. Osyanin, D. V. Osipov, Y. N. Klimochkin // *Tetrahedron.* – 2012. – Vol. 68, is. 27–28. – P. 5612–5618.

289. Oxicams Bind in a Novel Mode to the Cyclooxygenase Active Site via a Two-water-mediated H-bonding Network / S. Xu, D. J. Hermanson, S. Banerjee [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289, № 10. – P. 6799–6808.

290. Pace, H. C. The nitrilase superfamily: classification, structure and function / H. C. Pace, C. Brenner // *Genome Biol.* – 2001. – Vol. 2, reviews. – P. 0001.1–0001.9.

291. Padmaja, P. A. Green Approach to the Synthesis of Novel Indole Substituted 2-Amino- 4,5-dihydro-3-furancarbonitriles in Water / P. Padmaja, P. N. Reddy, B. K. Sahoo // *Lett. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 16, is. 3. – P. 209–214.

292. Park, H. Synthesis of fused multicyclic compounds containing macrocycles by dienyne ring-closing metathesis and Diels–Alder reactions / H. Park, T.-L. Choi // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9, is. 16. – P. 5871–5878.

293. Pd/C-catalyzed Synthesis of 4-biaryl Substituted 2-amino benzo[h]chromene Derivatives as Potential Cytotoxic Agents / C. S. Rani, M. Haritha, M. V. B. Rao, M. Pal // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2018. – Vol. 15, is. 2. – P. 160–168.

294. Peddinti, R. Mechanochemical Grinding Diels–Alder Reaction: Highly Efficient and Rapid Access to Bi-, Tri-, and Tetracyclic Systems / R. Peddinti, J. Agarwal, R. Rani // *Synlett.* – 2017. – Vol. 28, is. 11. – P. 1336–1340.

295. PEG-Mediated Catalyst-Free Expeditious Synthesis of Polysubstituted Anilines and Benzenes via the Reaction of Malononitrile and  $\beta$ -Ketoester Derivatives in the Presence of Activated Acetylenes / M. Piltan, L. Moradi, H. Salimi [et al.] // *Comb. Chem. High T. Scr.* – 2012. – Vol. 15, is. 7. – P. 571–575.

296. Pentalenes with novel topologies: exploiting the cascade carbopalladation reaction between alkynes and gem-dibromoolefins / G. London, M. W. Rekowski, O. Dumele [et al.] // *Chem. Sci.* – 2014. – Vol. 5, is. 3. – P. 965–972.

297. Photo- and Thermal-Induced Isomerization of Diels–Alder Adducts of Pentacene and TCNE / V. K. Johns, Z. Shi, W. Hu [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 2012, is. 14. – P. 2707–2710.

298. Photodynamic Therapy / T. J. Dougherty, C. J. Gomer, B. W. Henderson [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90, is. 12. – P. 889–905.

299. Pokhodylo, N. T. New cascade reaction of azides with malononitrile dimer to polyfunctional [1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridine / N. T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyka // *Synth. Commun.* – 2017. – Vol. 47, is. 11. – P. 1096–1101.

300. Poly(4-vinylpyridine) Catalyzed Synthesis and Characterization of Pyrano[2,3-d]pyrimidine Derivatives as Potent Antibacterial Agents / T. S. Mokhtari, M. A. Amrollahi, E. Sheikhhosseini [et al.] // *Curr. Bioact. Compd.* – 2018. – Vol. 14, is. 1. – P. 54–59.

301. Polystyrene Resin Functionalized with a Piperazine: An Efficient and Reusable Catalyst for Multi-Component Synthesis of Polyfunctionalized 4HPyran Derivatives / R. A. V. Dhanunjaya, T. B. Kumar, N. R. Jogdand [et al.] // *Curr. Catalysis*. – 2016. – Vol. 5, is. 3. – P. 212–219.

302. Pot, atom and step economic (PASE) synthesis of 5-isoxazolyl-5H-chromeno[2,3-b]pyridine scaffold / A. N. Vereshchagin, M. N. Elinson, Y. E. Anisina [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2015. – Vol. 25, is. 6. – P. 424–426.

303. Potassium Phthalimide (PPI): An Efficient and Green Organocatalyst for the One-pot Synthesis of 6-amino-1,4-dihydropyrano[2,3-c]-pyrazole-5-carbonitrile Derivatives under Microwave Irradiation / R. H. Vekariya, K. D. Patel, N. P. Prajapati, H. D. Patel // *Curr. Microw. Chem.* – 2017. – Vol. 4, is. 2. – P. 122–127.

304. Potent competitive inhibition of human ribonucleotide reductase by a nonnucleoside small molecule / Md. F. Ahmad, I. Alam, S. E. Huff [et al.] // *PNAS*. – 2017. – Vol. 114, № 31. – 8241-8246.

305. Powner, M. W. Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions / M. W. Powner, B. Gerland, J. D. Sutherland // *Nature*. – 2009. – Vol. 459, is. 7244. – P. 239–242.

306. Preparation, Crystal Structure, and Spectroscopic, Chemical, and Electrochemical Properties of (2E,4E)-1-(3-Guaiazulenyl)-4-(2-thienyl)-1,3-butadiene / S. Takekuma, N. Kobayashi, T. Minematsu, H. Takekuma // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2013. – Vol. 86, is. 8. – P. 968–982.

307. Pyridine-Functionalized MCM-41 as an Efficient and Recoverable Catalyst for the Synthesis of Pyran Annulated Heterocyclic Systems / A. Shaabani, M. M. Amini, S. Ghasemi [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2010. – Vol. 58, is. 2. – P. 270–272.

308. Qualizza, B. A. Experimental survey of the kinetics of acene Diels-Alder reactions / B. A. Qualizza, J. W. Ciszek // *J. Phys. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 28, is. 10. – P. 629–634.

309. Reaction between 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles and morpholine: regioselective synthesis of 5-amino-2-(morpholin-4-yl)-3-(2-oxoalkyl)-3H-pyrrol-3,4-dicarbonitriles / M. Yu. Belikov, O. V. Ershov, A. V. Eremkin [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52, is. 48. – P. 6407–6410.

310. Reaction of dithiocarbamates with malononitrile dimer; simple synthesis of new 1,4-dihydropyridine-2-thiols / A. A. Aly, T. E. Malah, E. A. Ishak, S. Bräse // *J. Sulfur Chem.* – 2015. – Vol. 37, is. 2. – P. 141–147.

311. Reactions of Cycloaliphatic Thioketones and Their Oxo Analogues with Lithiated Methoxyallene: A New Approach to Vinylthiiranes / M. Jasiński, G. Mlostoń, M. Stolarski [et al.] // *Chem. Asian J.* – 2014. – Vol. 9, is. 9. – P. 2641–2648.

312. Reactivity of 2-substituted hydrazinecarbothioamides towards tetracyanoethylene and convenient synthesis of (5-amino-2-diazenylthiazolylmethylene)malononitrile derivatives / A. A. Hassan, N. K. Mohamed, K. M. A. El-Shaieb [et al.] // *Arkivoc.* – 2017. – Vol. 2016, is. 6. – P. 163–171.

313. Reactivity Variation of Tetracyanoethylene and 4-Phenyl-1,2,4-Triazoline-3,5-Dione in Cycloaddition Reactions in Solutions / V. D. Kiselev, D. A. Kornilov, O. V. Anikin [et al.] // *J. Solution Chem.* – 2019. – Vol. 48, is. 1. – P. 31–44.

314. Rearrangement of 4-oxobutane-1,1,2,2-tetracarbonitriles to the penta-1,3-diene-1,1,3-tricarbonitrile moiety as an approach to novel acceptors for donor–acceptor chromophores / M. Yu. Belikov, S. V. Fedoseev, O. V. Ershov [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57, is. 36. – P. 4101–4104.

315. Recent advances in research of natural and synthetic bioactive quinolines // P.-Y. Chung, Z.-X. Bian, H.-Y. Pun [et al.] // *Future Med. Chem.* – 2015. – Vol. 7, is. 7. P. 947–967.

316. Recent Advances in the MCRs Synthesis of Chromenes: A Review / M. Mamaghani, R. H. Nia, F. Tavakoli, P. Jahanshahi // *Curr. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 22, is. 17. – P. 1704–1769.

317. Recent Advances in the Utility of Glycerol as a Benign and Biodegradable Medium in Heterocyclic Synthesis / M. Abd-Elmonem, R. A. Mekheimer, A. M. Hayallah [et al.] // *Curr. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 23, is. 28. – P. 3226–3246.
318. Recent synthetic and medicinal perspectives of pyrroles: An overview / R. Kaur, V. Rani, V. Abbot [et al.] // *J. Pharm. Chem. Chem. Sci.* – 2017. – Vol. 1, is. 1. – 17–32.
319. Redirecting a Diels–Alder Reaction toward (2 + 2)-Cycloaddition / M. V. Panova, M. G. Medvedev, M. A. Mar'yasov [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 86, is. 6. – P. 4398–4404.
320. Regio- and Stereoselective Synthesis of 2-Amino-1,3-diene Derivatives by Ruthenium-Catalyzed Coupling of Ynamides and Ethylene / N. Saito, K. Saito, M. Shiro, Y. Sato // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13, is. 10. – P. 2718–2721.
321. Regiospecific synthesis of gem-dinitro derivatives of 2-halogenocycloalka[b]pyridine-3,4-dicarbonitriles / O. V. Ershov, V. N. Maksimova, K. V. Lipin [et al.] // *Tetrahedron.* – 2015. – Vol. 71, is. 39. – P. 7445–7450.
322. Rhodiocyanosides A and B, new antiallergic cyanoglycosides from chinese natural medicine “Si Lie Hong Jing Tian”, the underground part of *Rhodiola quadrifida* (Pall.) Fisch. et Mey // M. Yoshikawa, H. Shimada, H. Shimoda [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1995. – Vol. 43, is. 7. – P. 1245–1247.
323. Ritson, D. Prebiotic synthesis of simple sugars by photoredox systems chemistry / D. Ritson, J. D. Sutherland // *Nature Chem.* – 2012. – Vol. 4, is. 11. – P. 895–899.
324. Ritson, D. Synthesis of aldehydic ribonucleotide and amino acid precursors by photoredox chemistry / D. Ritson, J. D. Sutherland // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – Vol. 52, is. 22. – P. 5845–5847.
325. Rostamizadeh, S. MCM-41-SO<sub>3</sub>H as an Advanced Nanocatalyst for the Solvent-Free Synthesis of N-aryl-2-amino-1,6-naphthyridine Derivatives /

S. Rostamizadeh, N. Shadjou, A. Fazalzadeh // *Curr. Nanosci.* – 2012. – Vol. 8, is. 5. – P. 776–782.

326. Ru-Hydroxyapatite: An Efficient and Reusable Catalyst for the Multicomponent Synthesis of Pyranopyrazoles under Facile Green Conditions / S. N. Maddila, S. Maddila, W. E. Zyl, S. B. Jonnalagadda // *Curr. Org. Synth.* – 2016. – Vol. 13, is. 6. – P. 893–900.

327. Safaei-Ghomi, J. SnO nanoparticles as an efficient catalyst for the one-pot synthesis of chromeno[2,3-b]pyridines and 2-amino-3,5-dicyano-6-sulfanyl pyridines / J. Safaei-Ghomi, H. Shahbazi-Alavi, E. Heidari-Baghbahadorani // *RSC Adv.* – 2014. – Vol. 4, is. 92. – P. 50668–50677.

328. Safari, E. One-pot, Multi-Component Synthesis of Novel Bis-Spiro Pyranopyrazole Derivatives in the Presence of DABCO as an Efficient and Reusable Solid Base Catalyst / E. Safari, A. Hasaninejad // *ChemistrySelect.* – 2018. – Vol. 3, is. 12. – P. 3529–3533.

329. Sakashita, K. Rhodium-Catalyzed Cross-Cyclotrimerization and Dimerization of Allenes with Alkynes / K. Sakashita, Y. Shibata, K. Tanaka // *Angew. Chem. Int.* – 2016. – Vol. 55, is. 23. – P. 6753–6757.

330. Salmaso, V. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview / V. Salmaso, S. Moro // *Front. pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. № 923.

331. Samant, S. Regiospecific Normal Diels-Alder Reaction of trans-1,2-Biscoumarinylethenes / S. Samant, K. Sanap // *Synlett.* – 2012. – Vol. 23, is. 15. – P. 2189–2194.

332. Sanap, K. K. Investigation of Diels-Alder Reaction of 7-Substituted 4-Styrylcoumarins with Symmetrical Dienophiles Leading to 3,4-Annulated Coumarins / K. K. Sanap, R. S. Kulkarni, S. D. Samant // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – Vol. 50, is. 3. – P. 713–719.

333. Sarkar, R. Ultrasound Promoted Catalyst-free Procedure for the Synthesis of 1,4-dihydropyridines and Bi-phenyl Derivatives in Water / R. Sarkar, C. Mukhopadhyay // *Curr. Green Chem.* – 2017. – Vol. 3, is. 4. – P. 351–359.

334. Seifi, M. Studies on condensation of 1,3-dicarbonyls with malononitrile: Synthesis of 2-pyridinones / M. Seifi, H. Sheibani // Arab. J. Chem. – 2017. – Vol. 10, sup. 2. – P. 2453–2456.
335. Selectivity between N-1 and N-7 nucleosides: regioselective synthesis of BMK-Y101, a potent cdk7 and 9 inhibitor / Y.-J. Kim, S. H. Kwon, H. Bae, B. M. Kim // Tetrahedron Lett. – 2013. – Vol. 54, is. 40. – P. 5484–5488.
336. Selectivity in domino reaction of ortho-carbonyl azides with malononitrile dimer leading to [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrimidines / N. T. Pokhodylo, O. Ya. Shyyka, M. A. Tupyshak, M. D. Obushak // Chem. Heterocycl. Compd. – 2018. – Vol. 54, is. 2. – P. 209–212.
337. Separation of Five Linearly Aligned Carbons into Two-Carbon and Three-Carbon Groups on Titanium / Z. Song, Y.-F. Hsieh, K. Nakajima [et al.] // Organometallics. – 2016. – Vol. 35, is. 8. – P. 1092–1097.
338. Shaabani, A. Synthesis of fully substituted naphthyridines: a novel domino four-component reaction in a deep eutectic solvent system based on choline chloride/urea / A. Shaabani, S. E. Hooshmand, A. T. Tabatabaei // Tetrahedron Lett. – 2016. – Vol. 57, is. 3. – P. 351–353.
339. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with *SHELXL* / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem. – 2015 – Vol. 71, № 1. – P. 3-8.
340. Sheldrick, G. M. *SHELXT* – Integrated space-group and crystalstructure determination / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv. – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 3-8.
341. Shirinian, V. Z. Merocyanines: Synthesis and Application / V. Z. Shirinian, A. A. Shimkin // Top. Heterocycl. Chem. – 2008. – Vol. 14. – P. 75–105.
342. Shivhare, K. N. Chitosan: A Natural and Sustainable Polymeric Organocatalyst for C-C Bond Formation During the Synthesis of 5-amino-2,3-dihydrobenzo[d]thiazole-4,6-dicarbonitriles / K. N. Shivhare, I. R. Siddiqui // Curr. Organocatalysis. – 2019. – Vol. 6, is. 1. – P. 69–76.

343. Shultz, M. D. Setting expectations in molecular optimizations: Strengths and limitations of commonly used composite parameters // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, № 21. – P. 5980–5991.

344. Silk Fibroin Functionalized with  $\text{CuSO}_4$  on Knoevenagel Condensation Under Microwave Radiation / D. E. Q. Jimenez, I. M. Ferreira, S. A. Yoshioka [et al.] // *Curr. Microw. Chem.* – 2017. – Vol. 4, is. 2. – P. 131–138.

345. Stereo-controlled synthesis of polyheterocycles via the diene-transmissive hetero-Diels–Alder reaction of  $\beta,\gamma$ -unsaturated  $\alpha$ -keto esters / T. Otani, Y. Tamai, K. Seki [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, is. 21. – P. 5875–5879.

346. Stereoselective synthesis of optically active dihydrofurans and dihydropyrans via a ring closing metathesis reaction / M. Çayır, S. Demirci, S. Sezer, C. Tanyeli // *Tetrahedron Asymmetry.* – 2011. – Vol. 22, is. 11. – P. 1161–1168.

347. Strain-Accelerated Formation of Chiral, Optically Active Buta-1,3-dienes / M. Chiu, B. H. Tchitchanov, D. Zimmerli [et al.] // *Angew. Chem. Int.* – 2014. – Vol. 54, is. 1. – P. 349–354.

348. Structural Basis of Type II Topoisomerase Inhibition by the Anticancer Drug Etoposide / C.-C. Wu, T.-K. Li, L. Farh [et al.] // *Science.* – 2011. – Vol. 333, № 6041. – P. 459–462.

349. Structure of diptocarpilidine / S. F. Aripova, O. Abdilalimov, E. S. Bagdasarova [et al.] // *Chem. Nat. Compd.* – 1984. – Vol. 20, is. 1. – P. 79-81.

350. Structures of dnacin A1 and B1, new naphthyridinomycin-type antitumor antibiotics / T. Hida, M. Muroi, S. Tanida, S. Harada // *J. Antibiot.* – 1994. – Vol. 47, is. 8. – P. 917-921.

351. Substituted 3-E-Styryl-2H-chromenes and 3-E-Styryl-2H-thiochromenes: Synthesis, Photophysical Studies, Anticancer Activity, and Exploration to Tricyclic Benzopyran Skeleton / R. Roy, S. Rakshit, T. Bhowmik [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79, is. 14. – P. 6603–6614.

352. Sustainable and efficient methodology for CLA synthesis and identification / M. Moreno, M. V. Gomez, C. Cebrian [et al.] // *Green Chem.* – 2012. – Vol. 14, is. 9. – P. 2584–2594.

353. Sustainable CeO<sub>2</sub>/ZrO<sub>2</sub> Mixed Oxide Catalyst For the Green Synthesis of Highly Functionalized 1,4-Dihydropyridine-2,3-dicarboxylate Derivatives / S. Shabalala, S. Maddila, W. E. Zyl, S. B. Jonnalagadda // *Curr. Org. Synth.* – 2018. – Vol. 15, is. 3. – P. 396–403.

354. Swift and Green Protocol for One-pot Synthesis of Pyrano[2,3-c]pyrazole-3-carboxylates With RuCaHAp as Catalyst / S. N. Maddila, S. Maddila, W. E. Zyl, S. B. Jonnalagadda [et al.] // *Curr. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 20, is. 20. – P. 2125–2133.

355. Synthesis and Противовоспалительная evaluation of substituted isophthalonitriles and trimesonitriles, benzonitriles, and terephthalonitriles / W. P. Heilman, R. D. Battershell, W. J. Pyne [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1978. – Vol. 21, is. 9. P. 906–913.

356. Synthesis and antimicrobial activity of polyhalo isophthalonitrile derivatives / C. Huang, S.-J. Yana, N.-Q. He [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23, is. 8. – P. 2399–2403.

357. Synthesis and Evaluation of Cytotoxic Activity of Some Pyrroles and Fused Pyrroles / S. S. Fatahala, M. S. Mohamed, M. Youns, R. H. A.-E. Hameed // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2017. – Vol. 17, is. 7. – 1014-1025.

358. Synthesis and pharmacological assessment of diversely substituted pyrazolo[3,4-b]quinoline, and benzo[b]pyrazolo[4,3-g][1,8]naphthyridine derivatives / D. Silva, M. Chioua, A. Samadi [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, is. 9. – P. 4676–4681.

359. Synthesis and pharmacological properties of polysubstituted 2-amino-4H-pyran-3-carbonitrile derivatives / Z. Tashrifi, M. Mohammadi-Khanaposhtani, H. Hamedifar [et al.] // *Mol. Divers.* – 2019. – Vol. 24, is. 4. – P. 1385–1431.

360. Synthesis and solid-state fluorescence of aryl substituted 2-halogenocinchomeric dinitriles / O. V. Ershov, M. Yu. Ievlev, M. Yu. Belikov [et al.] // RSC Adv. – 2016. – Vol. 6, is. 85. – P. 82227–82232.

361. Synthesis of 1,2,4-triazepine and 1,2,5-triazocine derivatives from the reaction of 2-aminobenzohydrazide with  $\pi$ -acceptors / K. M. El-Shaieb, M. A. Ameen, F. F. Abdel-Latif, A. H. Mohamed // J. Chem. Res. – 2012. – Vol. 36, is. 9. – P. 528–531.

362. Synthesis of 2-Aminofurans by Sequential [2+2] Cycloaddition-Nucleophilic Addition of 2-Propyn-1-ols with Tetracyanoethylene and Amine-Induced Transformation into 6-Aminopentafulvenes / T. Shoji, D. Nagai, M. Tanaka [et al.] // Chem. Eur. J. – 2017. – Vol. 23, is. 21. – P. 5126–5136.

363. Synthesis of 2-Aza-1,3-butadienes through Gold-Catalyzed Intermolecular Ynamide Amination/C–H Functionalization / C. Shu, C.-H. Shen, Y.-H. Wang [et al.] // Org. Lett. – 2016. – Vol. 18, is. 18. – P. 4630–4633.

364. Synthesis of 3,4-Dihydropyrano[c]chromenes Using Carbon Microsphere Supported Copper Nanoparticles (Cu-NP/C) Prepared from Loaded Cation Exchange Resin as a Catalyst / Y. W. More, S. U. Tekale, N. S. Kaminwar [et al.] // Curr. Org. Synth. – 2019. – Vol. 16, is. 2. – P. 288–293.

365. Synthesis of 4,5-Diazaspiro[2.3]hexanes and 1,2-Diazaspiro[3.3]heptanes as Hexahydropyridazine Analogues / A. K. Pancholi, G. P. Iacobini, G. J. Clarkson [et al.] // J. Org. Chem. – 2017. – Vol. 83, is. 1. – P. 491–498.

366. Synthesis of 6-(het) ary Xylocyidine analogues and evaluating their inhibitory activities of CDK1 and CDK2 in vitro / C. Xiao, C. Sun, W. Han [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19, is. 23. – P. 7100–7110.

367. Synthesis of Chlorins by Diels–Alder Cycloadditions of Pheophorbide a and Its Derivatives / A. Briš, Ž. Marinić, Z.-L. Chen, D. Margetić // Synlett. – 2015. – Vol. 26, is. 7. – P. 991–994.

368. Synthesis of new 3-Cyanocoumarins with C-6 azo function using ultrasound and grinding techniques in the presence of nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> / M. Nikpassand, L. Z. Fekri, N. Changiz, F. Imani // *Lett. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 11, is. 1. – P. 29–34.

369. Synthesis of N-substituted Pyrido[4,3-d]pyrimidines for the Large-Scale Production of Self-Assembled Rosettes and Nanotubes / A. Durmus, G. Gunbas, S. C. Farmer [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78, is. 22. – P. 11421–11426.

370. Synthesis of small ring-containing conjugated dienes via the coupling reaction of cyclopropyl- and cyclobutylmagnesium carbenoids with  $\alpha$ -sulfonylallyllithiums / T. Kimura, M. Inumaru, T. Migimatsu [et al.] // *Tetrahedron.* – 2013. – Vol. 69, is. 19. – P. 3961–3970.

371. Synthesis of Some Biologically Active Pyrazolylphthalazine Derivatives and Acyclo-C-nucleosides of 6-(2,4,6-trimethylphenyl)-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazine / I. E. El-Shamy, A. M. Abdel-Mohsen, M. M. G. Fouda [et al.] // *Asian J. Chem.* – 2014. – Vol. 26, is. 14. – P. 4405–4415.

372. Synthesis of the racemic alkaloid diptocarpilidine / A. G. Tolstikov, L. A. Biktimirova, O. V. Tolstikova [et al.] // *Chem. Nat. Compd.* – 1991. – Vol. 27, is. 2. – P. 225-226.

373. Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of 3-Amino-5-methyl[1,1'-biphenyl]-2,4-dicarbonitrile Derivatives / K. M. Khan, W. Jamil, N. Ambreen [et al.] // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2012. – Vol. 9, is. 6. – P. 618–624.

374. Synthesis, Anticonvulsant, and Anti-inflammatory Activities of Some New Benzofuran-Based Heterocycles / K. M. Dawood, H. Abdel-Gawad, M. Ellithey [et al.] // *Arch. Pharm.* – 2006. – Vol. 339, is. 3. P. 133–140.

375. Synthesis, Antiproliferative Activity of Nitrile Containing Pyranes and 1,2,5,6,7,8-Hexahydroquinoline-3,3,4,4-Tetracarbonitriles / V. P. Sheverdov, M. A. Mar'yasov, V. V. Davydova [et al.] // *J. Pharm. Sci. Emerg. Drugs.* – 2016. – Vol. 4, № 2. – Art. № 5504.

376. Synthesis, Antitumor Activity, and Structure-activity Relationship of Some Benzo[a]pyrano[2,3-c]phenazine Derivatives / J. Gao, M. Chen, X. Tong [et al.] // *Comb. Chem. High T. Scr.* – 2015. – Vol. 18, is. 10. – P. 960–974.

377. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Studies of 4Hbenzo[h]chromenes, 7H-benzo[h]chromeno[2,3-d]pyrimidines as Antitumor Agents / A. H. Halawa, A. M. Fouda, A.-A. M. Al-Dies, A. M. El-Agrody // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2015. – Vol. 13, is. 1. – P. 77–88.

378. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of aromatic sulfonamide derivatives as anti-inflammatory and analgesic agents / H. S. Abbas, S. S. Abdel-Karim, E. M. Ahmed [et al.] // *Acta. Pol. Pharm.* – 2016. – Vol. 73, is. 5. – P. 1163–1180.

379. Synthesis, Characterization, Anticancer and Antibacterial Activity of Some Novel Pyrano[2,3-d]pyrimidinone Carbonitrile Derivatives / O. S. Aremu, K. Gopaul, P. Kadam [et al.] // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2017. – Vol. 17, is. 5. – P. 719–725.

380. Synthesis, physical properties, and chemistry of donor–acceptor-substituted pentacenes / D. Lehnerr, M. Adam, A. H. Murray [et al.] // *Can. J. Chem.* – 2017. – Vol. 95, is. 3. – P. 303–314.

381. Synthesis, solution and solid-state fluorescence of 2-diethylaminocinchomeric dinitrile derivatives / O. V. Ershov, M. Yu. Ievlev, M. Yu. Belikov [et al.] // *RSC Adv.* – 2017. – Vol. 7, is. 55. – P. 34886–34891.

382. Tamaddon, F. Synergy of Deep Eutectics and Magnetite in NanoFe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@Choline Chloride: 2Urea as a New Reusable Catalyst for Synthesis of Pyrazoles / F. Tamaddon, D. Azadi // *Curr. Catalysis.* – 2017. – Vol. 6, is. 3. – P. 201–210.

383. Tandem Gold-Catalyzed Dehydrative Cyclization/Diels–Alder Reactions: Facile Access to Indolocarbazole Alkaloids / N. V. Borrero, L. G. DeRatt, L. F. Barbosa [et al.] // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, is. 7. – P. 1754–1757.

384. Tazari, M. Expeditious Synthesis of 2-Amino-4H-chromenes and 2-Amino-4H-pyran-3- carboxylates Promoted by Sodium Malonate / M. Tazari, H. Kiyani // *Curr. Org. Synth.* – 2019. – Vol. 16, is. 5. – P. 793–800.

385. Tetrabutylammonium Acetate: Green and Efficient Synthesis of Dihydropyrano[3,2-c] Quinolones from 1-Methylquinoline-2,4(1H,3H)-Diones / R. S. Bhupathi, B. Madhu, B. R. Devi [et al.] // *Lett. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 12, is. 7. – P. 497–503.

386. Tetracyanoethene and 1-Amino-1,2,2-ethenetriacarbonitrile in the Synthesis of Heterocycles of Prospective Antioxidant and Antibacterial / A. A. Aly, T. E. Malah, E. A. Ishak [et al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2016. – Vol. 53, is. 3. – P. 963–969.

387. Tetracyanoethylene as a mediator and building block in synthesis of 5-substituted amino-1,3,4-thiadiazolyl-1H-pyrazole derivatives / A. A. Hassan, S. K. Mohamed, F. F. Abdel-Latif [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57, is. 3. – P. 345–347.

388. The chemical behavior of terminally tert-butylated polyolefins / D. Klein, H. Hopf, P. G. Jones [et al.] // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 11. – P. 1246–1258.

389. The diene-transmissive hetero-Diels–Alder reaction of 2-vinyl  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldimines: stereoselective synthesis of hexahydroquinazolin-2-ones / S. Kobayashi, K. Kudo, A. Ito [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – Vol. 12, is. 24. – P. 4061–4064.

390. The Ruthenium-Catalyzed Domino Cross Enyne Metathesis/Ring-Closing Metathesis in the Synthesis of Enantioenriched Nitrogen-Containing Heterocycles / A. Llobat, J. Escorihuela, D. M. Sedgwick [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 2020, is. 27. – P. 4193–4207.

391. The structure of a novel antitumor antibiotic, saframycin A / T. Arai, K. Takahashi, S. Nakahara, A. Kubo // *Experientia.* – 1980. – Vol. 36, is. 9. – P. 1025-2017.

392. The Synthesis and Evaluation of New Carbocyclic Pyrrolo[2,3-d]pyrimidine Nucleoside Analogs / H. Rhee, C.-H. Lee, J. Lee [et al.] // *Heterocycles*. – 2014. – Vol. 89, is. 7. – P. 1606–1619.

393. Three-Component Bicyclization Providing an Expedient Access to Pyrano[2',3':5,6]pyrano[2,3-b]pyridines and Its Derivatives / X.-J. Tu, W. Fan, W.-J. Hao [et al.] // *ACS Comb. Sci.* – 2014. – Vol. 16, is. 11. – P. 647–651.

394. Three-component domino cyclization of novel carbazole and indole fused pyrano[2,3-c]pyridine derivatives / W. Zhang, J. Wang, J. Mao [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57, is. 18. – P. 1985–1989.

395. Three-component synthesis and optical properties of triarylpyridines containing a buta-1,3-diene-1,1,3-tricarbonitrile fragment / I. N. Bardasov, A. U. Alekseeva, S. S. Chunikhin [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58, is. 41. – P. 3919–3923.

396. Three-component synthesis of pyrano[2,3-d]-pyrimidine dione derivatives facilitated by sulfonic acid nanoporous silica (SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H) and their docking and urease inhibitory activity / G. M. Ziarani, S. Faramarzi, S. Asadi [et al.] // *DARU J. Pharm. Sci.* – 2013. – Vol. 21, is. 1. – P. 1–13.

397. Triazene-Activated Donor–Acceptor Cyclopropanes: Ring-Opening and (3 + 2) Annulation Reactions / A. A. Suleymanov, E. L. Du, Z. Dong [et al.] // *Org. Lett.* – 2020. – Vol. 22, is. 11. – P. 4517–4522.

398. Trott, O. Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading / O. Trott, A. J. Olson // *J. Comput. Chem.* – 2010. – Vol. 31, № 2. – P. 455–461.

399. Tuning the Stability and the Reactivity of Substituted [3]Dendralenes for Quick Access to Diverse Copiously Functionalized Fused Polycycles with Step and Atom Economy / G. S. Naidu, R. Singh, M. Kumar, S. K. Ghosh // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82, is. 7. – P. 3648–3658.

400. Tverdokhleba, N. M. Cascade synthesis of pyrido[3,2-a]indolizines by reaction of Kröhnke–Mukaiyama salts with malononitrile dimer /

N. M. Tverdokhleba, G. E. Khoroshilov, V. V. Dotsenko // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – Vol. 55, is. 48. – P. 6593–6595.

401. Ultrasonic-Promoted One-Pot Synthesis of 4H-chromenes, pyrano[2,3-d]pyrimidines, and 4H-pyrano[2,3-c]pyrazoles / D. Azarifar, R. Nejat-Yami, F. Sameri, Z. Akrami // *Lett. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 9, is. 6. – P. 435–439.

402. Ultrasound Promoted Synthesis and Anticoagulant Activity of 2-Amino-4H-chromen-4-ylphosphonates / S. Santhisudha, T. Sreekanth, S. Murali [et al.] // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* – 2017. – Vol 14., is. 3. – P. 167–174.

403. Ultrasound-Promoted Knoevenagel Condensation Catalyzed by KF-Clinoptilolite / H. Keipour, A. Hosseini, M. A. Khalilzadeh, T. Ollevier [et al.] // *Lett. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 12, is. 9. – P. 645–650.

404. Unusual transformations of 7-imino-6-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ene-1,8,8-tricarbonitriles in acidic media / M. Yu. Ievlev, O. V. Ershov, K. V. Lipin [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58, is. 32. – P. 3148–3150.

405. Upadhyay, K. D. Evaluation of Pyrano[3,2-c]Quinoline Analogues as Anticancer Agents / K. D. Upadhyay, A. K. Shah // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2019. – Vol. 19, iss. 10. – P. 1285–1292.

406. Wardakhan, W. W. Synthesis and Evaluation of Antidepressant and Sedative Activities of Some Benzo[B]thiophenes / W. W. Wardakhan, N. N. El-Sayed // *Egypt. J. Chem.* – 2010. – Vol. 53, is. 4. – P. 515–526.

407. Webber, S. E. CK2 Inhibitors, compositions and methods thereof : pat. 0369489 United States / S.E. Webber, X. Tao, E. Brin. – US2017/0369489 A1 ; filed 24.06.16 ; pub. 28.12.17. – P. 1–85.

408. Wilkerson-Hill, S. M. The Diels-Alder reactivity of 2-vinylindenes: synthesis of functionalized tetrahydrofluorenes / S. M. Wilkerson-Hill, C. M. Lavados, R. Sarpong // *Tetrahedron.* – 2016. – Vol. 72, is. 26. – P. 3635–3640.

409. Yaltaghian-Khiabani, N. Aqueous Media Preparation of Pyrido[d]pyrimidines Over Calcined TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> Nanocomposite as an Efficient

Catalyst at Ambient Temperature / N. Yaltaghian-Khiabani, S. Abdolmohammadi, S. Sadegh-Samiei // *Lett. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 16, is. 11. – P. 915–921.

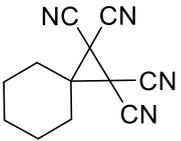
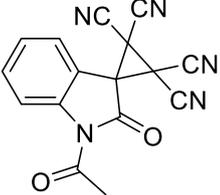
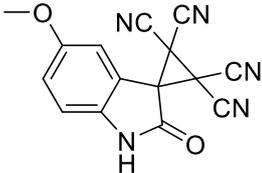
410. Zhou, L. Metal-Free Dehydrogenative Diels-Alder Reactions of 2-Methyl-3-Alkylindoles with Dienophiles: Rapid Access to Tetrahydrocarbazoles, Carbazoles, and Heteroacenes / L. Zhou, B. Xu, J. Zhang // *Angew. Chem. Int.* – 2015. – Vol. 54, is. 31. – P. 9092–9096.

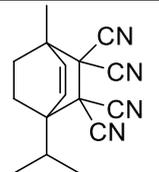
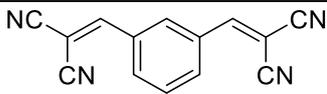
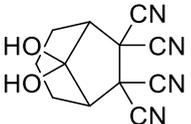
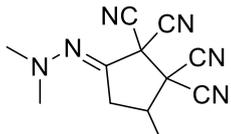
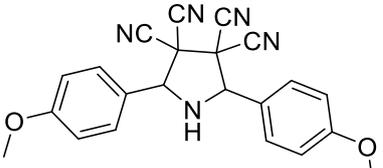
411. Zinc-Catalyzed Tandem Diels-Alder Reactions of Enynals with Alkenes: Generation and Trapping of Cyclico-Quinodimethanes (o-QDMs) / J. Zhang, Y. Xiao, K. Chen [et al.] // *Adv. Synth. Catal.* – 2016. – Vol. 358, is. 16. – P. 2684–2691.

412. ZnOCl<sub>2</sub> Catalyzed Synthesis and Characterization of Pyrano[2,3-c]-pyrazole Derivatives as Potent Antibacterial Agents / M. N. Bhoi, M. A. Borad, S. K. Rathwa [et al.] // *Curr. Bioact. Compd.* – 2016. – Vol. 12, is. 4. – P. 276–281.

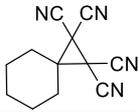
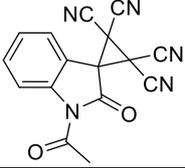
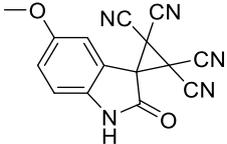
## ПРИЛОЖЕНИЯ

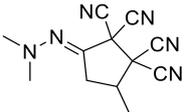
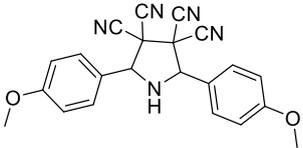
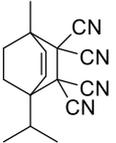
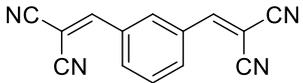
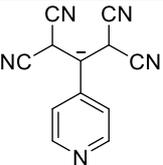
### 1. Анальгетическая активность поликарбонитрильных соединений

Соединение	Доза мг/кг, внутрибрюшинно	Время оборонительного рефлекса	
		через 1 ч	через 2 ч
Контроль, 2%-я крахмальная слизь		14.0 ± 0.2	10.8 ± 1.6
Метамизол натрия	93 (ЕД <sub>50</sub> )	16.0 ± 1.0	16.3 ± 3.0
Диклофенак	50	-	30.8
Кеторолак	10	-	15.0
Кетопрофен	5	-	19.2
Морфин	5	-	29.1
Іб	50	-	15.0 ± 1.1
Іг	50	-	14.8 ± 0.9
Іж	50	-	19.0 ± 0.5
Ін	50	-	14.5 ± 0.5
Іс	50	-	14.0 ± 0.7
Іц	50	-	13.8 ± 0.6
ІІв	50	-	19.2 ± 0.9
ІІж	50	-	19.1 ± 0.5
ІІи	50	-	20.7 ± 1.1
ІІф (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	50	-	18.8 ± 1.4
ІІх (R = 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	50	-	19.6 ± 0.6
ІVа	50	-	20.1 ± 1.5
ІVб	50	-	23.8 ± 0.9
ІVв	50	-	21.4 ± 0.7
ІVг	50	-	19.3 ± 0.5
ІVд (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	50	-	19.0 ± 1.0
ІVe (R = 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	50	18.0 ± 1.4	19.4 ± 1.1
	50	19.2 ± 1.2	20.6 ± 1.2
	50	17.6 ± 1.1	19.7 ± 1.2
	50	19.4 ± 0.7	21.2 ± 1.7
Ve (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	50	20.8 ± 1.3	20.6 ± 0.8

	50	$19.2 \pm 0.6$	$23.2 \pm 1.2$
	50	$19.0 \pm 0.3$	$20.4 \pm 0.4$
	50	$18.1 \pm 1.1$	$20.4 \pm 0.5$
	50	$18.3 \pm 1.2$	$22.4 \pm 1.5$
	50	$19.3 \pm 1.2$	$19.2 \pm 1.6$

## 2. Противомикробная активность поликарбонитрильных соединений (разведение 1:1500)

Шифр	МПК, мкг/мл	
	St. aureus 65338P ATCC	E.coli 25922 ATCC
Диоксидин	62	62
Хлоргексидин	125	125
Амоксилав	0.5	4-9
Цефтриаксон	4.6	-
Амикацин	-	2.8
Ie	1000	1000
Iж	1000	1000
Iр	1000	1000
Iс	1000	1000
Iх	1000	1000
Iц	1000	1000
Iщ (Ar = 3,4,5- (CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , R = CH <sub>3</sub> )	1000	1000
IIIб	1000	1000
IIIв	1000	1000
IIIд	1000	1000
IIIж	1000	1000
IIIз	500	500
IIIи	1000	500
IIIф (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	500	1000
IIIх (R = 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	1000	1000
IVа	250	1000
IVб	1000	1000
IVв	1000	1000
IVд (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	250	1000
IVе (R = 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	500	1000
	62.5	-
	250	1000
	125	1000
Vд	1000	1000
Ve (R = 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )	1000	1000

Vж (R = 2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O)	1000	500
	500	1000
	250	250
	-	-
	62.5	500
	1000	-
	31.2	500

### 3. Результаты исследования антипролиферативной активности полкарбонитрильных соединений в концентрации $10^{-5}$ моль/л (по программе One-Dose Screen)

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Гидроксикарбамид	35.0 ± 5.6	32.8 ± 3.3	26.2 ± 2.7	39.4 ± 4.0	33.8 ± 6.2	39.0 ± 6.4	46.5 ± 10.9	35.4 ± 8.0	41.2 ± 18.4
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	7.0 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубицин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
Ии	-	7.5 ± 3.8	-	-	5.9 ± 2.0	-	7.9 ± 4.4	-	-
Ик	-	8.2 ± 3.9	-	-	-	-	5.9 ± 2.1	-	-
Ию	-	7.1 ± 3.2	-	6.0 ± 2.6	-	-	6.4 ± 3.2	-	-
Ир	-	-	-	7.4 ± 4.1	-	-	7.0 ± 3.1	-	-
Ищ (Ar = 3,4,5- (CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> , R = CH <sub>3</sub> )	-	6.0 ± 2.3	-	6.7 ± 4.3	5.8 ± 1.8	-	-	-	-
Пб	-	-	-	6.8 ± 4.9	-	-	6.6 ± 3.7	-	-
Пе	-	6.2 ± 2.8	-	-	7.9 ± 3.3	6.0 ± 2.5	9.0 ± 5.6	-	-
Пб	6.4 ± 3.5	6.5 ± 2.4	-	-	6.6 ± 3.7	-	-	-	6.2 ± 3.1

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Гидроксикарбамид	35.0 ± 5.6	32.8 ± 3.3	26.2 ± 2.7	39.4 ± 4.0	33.8 ± 6.2	39.0 ± 6.4	46.5 ± 10.9	35.4 ± 8.0	41.2 ± 18.4
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	7.0 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубицин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
Шв	6.4 ± 3.6	6.0 ± 2.2	-	-	7.8 ± 3.2	-	-	-	9.2 ± 6.6
Шж	8.3 ± 3.6	6.7 ± 2.6	-	6.1 ± 2.7	-	-	6.9 ± 4.5	-	7.6 ± 3.8
Ши	10.4 ± 4.8	5.9 ± 2.1	-	7.3 ± 3.9	6.3 ± 3.0	-	6.4 ± 3.3	-	9.8 ± 3.8
Шм	12.5 ± 1.0	14.9 ± 1.2	-	-	13.4 ± 1.4	-	-	-	15.4 ± 1.8
Шо	18.5 ± 1.8	11.5 ± 1.5	11.2 ± 1.5	16.3 ± 1.3	15.9 ± 1.8	12.7 ± 1.9	36.8 ± 1.1	13.2 ± 1.9	13.7 ± 1.2
Шп	16.0 ± 1.3	29.4 ± 1.9	-	-	-	-	-	21.6 ± 1.5	14.9 ± 1.1
Шр	14.7 ± 1.2	-	-	-	10.7 ± 1.2	-	-	-	16.8 ± 1.8
Шс	31.8 ± 2.0	12.1 ± 1.5	-	-	12.2 ± 1.2	-	-	10.8 ± 1.8	-
Шт	21.1 ± 1.0	23.5 ± 1.5	12.0 ± 1.7	12.5 ± 1.0	19.2 ± 1.2	14.5 ± 1.5	-	19.0 ± 1.9	11.6 ± 1.6
Шу	18.4 ± 1.2	26.0 ± 1.0	-	-	12.3 ± 1.6	-	-	-	11.3 ± 1.5
Ва	9.0 ± 1.1	14.0 ± 3.0	8.2 ± 3.7	7.2 ± 3.6	11.1 ± 2.2	6.2 ± 2.9	9.3 ± 2.3	-	25.4 ± 5.4
Вб	50.6 ± 9.6	13.1 ± 2.2	19.9 ± 11.6	-	8.2 ± 3.6	10.9 ± 2.1	20.2 ± 6.2	-	17.3 ± 6.6

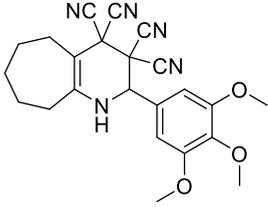
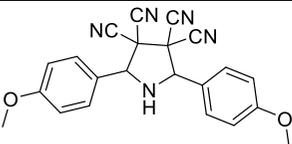
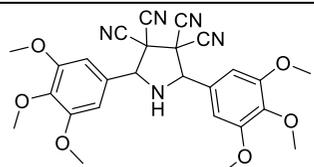
Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Гидроксикарбамид	35.0 ± 5.6	32.8 ± 3.3	26.2 ± 2.7	39.4 ± 4.0	33.8 ± 6.2	39.0 ± 6.4	46.5 ± 10.9	35.4 ± 8.0	41.2 ± 18.4
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	7.0 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубицин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
Vг	62.4 ± 9.6	22.9 ± 13.0	28.7 ± 12.0	19.8 ± 13.6	39.5 ± 9.5	17.5 ± 6.4	11.2 ± 5.1	-	45.4 ± 18.8
Ve	74.8 ± 14.8	13.7 ± 2.0	32.2 ± 9.4	17.2 ± 3.5	10.4 ± 3.8	13.7 ± 8.6	22.5 ± 5.9	-	35.6 ± 9.8
VIa	-	11.2 ± 1.3	-	-	14.1 ± 1.6	-	15.6 ± 1.1	10.3 ± 1.2	-
VIг	14.2 ± 1.4	12.2 ± 1.1	-	-	-	-	14.1 ± 1.3	-	-
VIд	37.4 ± 5.8	25.3 ± 4.7	31.0 ± 4.5	27.0 ± 1.2	55.0 ± 3.6	23.9 ± 5.3	39.0 ± 3.0	22.2 ± 2.0	20.7 ± 2.8
VIe	71.2 ± 6.1	44.8 ± 5.9	52.5 ± 4.8	36.9 ± 4.8	49.4 ± 5.2	32.8 ± 2.4	43.1 ± 5.6	39.4 ± 4.3	41.3 ± 5.7
VIж	18.0 ± 1.2	12.5 ± 1.8	-	10.3 ± 1.4	18.7 ± 1.7	-	15.7 ± 2.0	20.7 ± 1.6	15.1 ± 1.9
VIз	13.8 ± 1.9	16.3 ± 1.5	15.8 ± 1.7	13.7 ± 1.5	35.2 ± 5.6	35.1 ± 6.3	24.4 ± 5.2	27.8 ± 6.4	25.8 ± 1.5
VIи	88.4 ± 2.0	71.9 ± 5.7	51.2 ± 6.8	17.9 ± 2.9	21.7 ± 4.8	34.9 ± 1.6	32.6 ± 4.4	23.4 ± 3.1	30.8 ± 5.9
VIIa	21.8 ± 4.4	35.0 ± 7.8	13.8 ± 1.1	19.8 ± 1.6	19.7 ± 1.8	15.0 ± 2.0	-	16.8 ± 3.6	19.3 ± 3.8
VIIб	23.8 ± 4.5	18.9 ± 4.1	20.3 ± 5.1	14.5 ± 1.7	24.9 ± 3.7	34.7 ± 4.9	27.5 ± 6.2	14.8 ± 2.6	24.4 ± 1.9
XIVд	36.7 ± 7.5	11.6 ± 2.7	4.4 ± 2.9	6.3 ± 2.2	22.0 ± 6.2	11.9 ± 2.5	11.9 ± 4.5	23.3 ± 7.6	3.9 ± 2.3

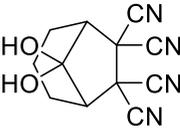
Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Гидроксикарбамид	35.0 ± 5.6	32.8 ± 3.3	26.2 ± 2.7	39.4 ± 4.0	33.8 ± 6.2	39.0 ± 6.4	46.5 ± 10.9	35.4 ± 8.0	41.2 ± 18.4
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	7.0 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубицин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
XVа	-3.2 ± 1.5	-13.5 ± 1.6	-11.1 ± 1.8	-17.9 ± 2.9	-14.2 ± 0.9	-	-7.6 ± 4.1	-12.5 ± 0.8	-8.2 ± 4.9
XVб	6.3 ± 2.4	-4.7 ± 1.1	-11.5 ± 0.8	-10.0 ± 1.4	14.1 ± 5.3	-16.2 ± 6.7	7.8 ± 3.3	-2.5 ± 2.1	-4.9 ± 0.8
XVв	-9.5 ± 1.6	-4.7 ± 0.7	-11.5 ± 0.9	-1.1 ± 1.0	-3.2 ± 0.9	-5.3 ± 0.8	-0.6 ± 1.2	-15.5 ± 2.7	-5.8 ± 1.1
XVг	23.4 ± 4.7	-3.4 ± 1.4	-9.9 ± 1.5	-4.2 ± 1.0	-9.0 ± 0.9	-8.0 ± 0.8	-3.1 ± 1.1	-9.0 ± 2.9	-3.3 ± 0.6
XVд	-	-6.0 ± 0.9	-11.4 ± 0.8	-9.0 ± 1.0	-7.0 ± 1.8	16.6 ± 5.0	11.1 ± 2.9	-8.1 ± 6.0	-5.0 ± 1.6
XVe	6.6 ± 2.4	-3.7 ± 3.5	-11.7 ± 6.9	-4.7 ± 0.8	-6.7 ± 5.1	-9.9 ± 1.0	2.7 ± 1.1	-14.1 ± 2.1	-8.4 ± 1.4
XVж	35.7 ± 2.6	5.2 ± 1.0	-7.8 ± 1.9	0.9 ± 0.8	3.2 ± 0.8	-2.0 ± 1.0	-	-0.9 ± 1.6	9.2 ± 0.9
XVз	-2.5 ± 2.1	-	-11.8 ± 1.4	-1.4 ± 0.6	-4.0 ± 0.6	-5.3 ± 4.6	-7.4 ± 1.5	-5.2 ± 0.6	-5.9 ± 1.3
XVIа	10.6 ± 3.0	10.8 ± 2.3	6.2 ± 3.8	4.0 ± 1.6	-0.2 ± 3.3	6.4 ± 1.2	9.4 ± 2.4	9.0 ± 2.0	12.3 ± 3.2
XVIб	3.3 ± 1.0	23.0 ± 1.3	17.0 ± 1.5	23.7 ± 2.2	10.6 ± 4.4	21.5 ± 1.9	16.12 ± 1.7	19.4 ± 5.5	22.0 ± 2.0
XVIв	11.7 ± 2.0	6.8 ± 2.4	8.3 ± 1.2	6.8 ± 2.4	-1.0 ± 3.6	4.4 ± 1.4	1.8 ± 2.8	2.5 ± 1.7	5.0 ± 2.6
XVIг	-1.1 ± 3.0	0.7 ± 1.7	-	0.1 ± 0.8	-3.1 ± 1.3	-3.5 ± 2.3	-	1.1 ± 2.0	-0.3 ± 1.7

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Гидроксикарбамид	35.0 ± 5.6	32.8 ± 3.3	26.2 ± 2.7	39.4 ± 4.0	33.8 ± 6.2	39.0 ± 6.4	46.5 ± 10.9	35.4 ± 8.0	41.2 ± 18.4
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	7.0 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубицин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
XVIд	10.3 ± 7.0	5.4 ± 1.8	3.2 ± 2.0	0.9 ± 1.6	1.1 ± 1.0	-1.9 ± 2.4	1.1 ± 1.5	11.5 ± 1.5	5.3 ± 3.1
XVIе	61.0 ± 16.0	29.2 ± 2.1	42.0 ± 10.6	36.5 ± 1.5	36.8 ± 11.4	28.0 ± 1.7	39.0 ± 13.7	36.2 ± 4.6	40.6 ± 11.3
XVIж	2.6 ± 1.9	-1.7 ± 1.8	-4.3 ± 1.5	-0.4 ± 1.7	-7.5 ± 2.7	-6.0 ± 2.6	-1.0 ± 1.0	-4.9 ± 1.9	5.0 ± 1.9
XVIз	21.3 ± 1.1	13.9 ± 3.0	5.7 ± 1.6	9.3 ± 2.4	1.5 ± 1.1	10.8 ± 2.8	11.7 ± 1.1	16.6 ± 2.8	13.9 ± 2.8
XVIIа	-10.6 ± 1.7	-2.0 ± 0.9	-8.6 ± 1.6	-3.3 ± 1.7	-4.8 ± 1.9	-7.6 ± 1.8	-5.3 ± 1.5	-21.8 ± 8.8	-6.2 ± 1.1
XVIIб	-2.0 ± 1.3	-0.2 ± 0.8	-6.6 ± 1.7	-2.5 ± 1.6	-4.8 ± 1.9	-8.4 ± 1.1	-3.8 ± 1.6	-16.8 ± 9.5	-8.4 ± 1.4
XVIIв	-11.4 ± 1.8	-1.9 ± 0.9	-8.6 ± 1.1	-4.6 ± 1.4	-4.9 ± 2.8	-3.4 ± 1.9	-1.9 ± 1.3	-12.0 ± 0.7	-8.7 ± 1.5
XVIIг	-0.5 ± 1.6	-1.6 ± 1.5	-9.3 ± 1.2	-0.7 ± 1.2	-3.2 ± 1.8	-4.6 ± 1.7	-0.7 ± 1.4	-3.3 ± 1.9	-5.3 ± 1.4
XVIIд	-5.8 ± 1.3	-3.1 ± 1.5	-8.7 ± 1.5	2.9 ± 1.4	-5.4 ± 1.0	-5.0 ± 1.3	3.5 ± 2.0	-10.6 ± 4.3	0.5 ± 1.2
XVIIе	-3.5 ± 1.2	-4.0 ± 1.1	-11.4 ± 1.0	0.4 ± 1.4	-4.0 ± 1.1	-6.7 ± 1.1	-0.5 ± 1.0	-2.2 ± 2.0	-4.7 ± 1.8
XVIIIа	23.9 ± 1.2	9.4 ± 1.5	5.5 ± 1.4	-2.7 ± 1.9	13.1 ± 2.5	10.2 ± 3.6	12.7 ± 3.0	15.4 ± 11.1	3.2 ± 1.1
XVIIIб	17.4 ± 1.6	14.7 ± 1.5	11.7 ± 1.4	0.8 ± 0.4	3.5 ± 1.0	-0.4 ± 0.1	0.6 ± 0.2	13.7 ± 8.7	13.9 ± 1.5

Соединение	Ингибирование роста клеточных линий злокачественных новообразований, %								
	костного мозга (лейкоз) (6 линий)	легких (НМРЛ) (9 линий)	толстого кишечника (7 линий)	головного мозга (6 линий)	кожи (меланома) (9 линий)	яичников (7 линий)	почек (7 линий)	предстательной железы (2 линии)	молочной железы (6 линий)
Гидроксикарбамид	35.0 ± 5.6	32.8 ± 3.3	26.2 ± 2.7	39.4 ± 4.0	33.8 ± 6.2	39.0 ± 6.4	46.5 ± 10.9	35.4 ± 8.0	41.2 ± 18.4
Дакарбазин	36.2 ± 2.0	20.8 ± 1.6	3.4 ± 1.4	7.0 ± 1.2	12.6 ± 1.7	14.5 ± 1.4	26.3 ± 1.8	5.7 ± 1.2	15.0 ± 3.3
Бусульфан	-	-	-	-	18.8 ± 2.0	-	-	-	-
Цисплатин	-	32.1 ± 2.2	-	13.9 ± 1.3	14.2 ± 1.1	26.9 ± 1.9	18.1 ± 1.7	19.9 ± 2.1	10.9 ± 1.0
Доксорубицин	110.2 ± 9.8	103.4 ± 19.0	110.4 ± 25.1	122.6 ± 30.2	143.2 ± 31.7	104.0 ± 29.7	103.6 ± 18.6	92.8 ± 10.8	126.3 ± 40.0
XVIIIв	41.1 ± 1.1	27.8 ± 1.8	22.9 ± 1.3	14.1 ± 1.6	22.9 ± 1.7	15.8 ± 1.4	10.9 ± 1.0	25.7 ± 10.0	36.0 ± 2.3
XIXа	4.4 ± 1.4	4.3 ± 1.7	-7.8 ± 1.6	1.7 ± 1.1	-8.1 ± 1.1	-7.8 ± 1.6	6.3 ± 1.3	-3.4 ± 1.9	5.6 ± 1.5
XIXб	3.9 ± 1.1	-2.3 ± 1.8	-7.8 ± 1.0	1.0 ± 1.2	-6.7 ± 1.0	-9.1 ± 1.5	7.6 ± 1.7	-8.6 ± 1.3	-2.0 ± 1.1
XIXв	37.9 ± 1.5	20.5 ± 1.3	22.2 ± 1.3	15.2 ± 1.1	17.8 ± 1.7	15.8 ± 1.4	24.3 ± 1.7	14.4 ± 8.8	20.9 ± 1.3
XIXг	2.4 ± 0.5	2.0 ± 0.4	-4.3 ± 1.1	1.9 ± 0.2	-1.8 ± 0.7	-5.6 ± 1.6	6.9 ± 1.1	-5.2 ± 1.2	7.5 ± 1.5
XIXд	15.8 ± 1.0	3.4 ± 1.1	4.2 ± 1.6	11.3 ± 1.5	5.4 ± 1.1	2.0 ± 1.2	15.1 ± 1.5	3.1 ± 1.4	10.6 ± 1.2
XIXе	-4.6 ± 1.9	-3.6 ± 1.2	-6.8 ± 1.2	0.4 ± 0.1	-3.6 ± 1.5	-7.5 ± 1.1	3.7 ± 1.1	-9.0 ± 1.7	-3.9 ± 1.4
XIXж	-5.2 ± 1.7	-1.8 ± 0.6	-9.2 ± 1.4	2.7 ± 0.4	-5.4 ± 1.3	-10.5 ± 1.9	0.7 ± 0.5	-7.7 ± 1.3	-5.1 ± 1.6

#### 4. Антипролиферативная активность поликарбонитрильных соединений (IC<sub>50</sub>, мкМ)

Соединение	Клеточные линии									
	MCF-7	HSF	M-14	PC-3	NCI-H322M	SNB-19	A-498	HCT-116	MDA-MB 231	OVCAR-4
Доксорубицин	0.13 ± 0.05	0.8 ± 0.01	0.14 ± 0.09	0.1 ± 0.06	0.15 ± 0.07	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.00	0.08 ± 0.03	0.2 ± 0.10	0.15 ± 0.07
IIIг	89.0 ± 30.0	138.0 ± 31.0	51.0 ± 5.0	56.0 ± 7.0	117.0 ± 12.0	63.0 ± 7.0	-	52.0 ± 6.0	-	41.0 ± 10.0
IIIн	54.0 ± 25.0	43.0 ± 8.0	58.0 ± 3.0	44.0 ± 3.0	184.0 ± 39.0	78.0 ± 19.0	-	223.0 ± 64.0	-	120.0 ± 17.0
IIIр	79.0 ± 3.3	78.0 ± 6.1	44.0 ± 3.0	99.0 ± 1.0	>100	99.0 ± 1.1	>100	44.0 ± 2.2	74.0 ± 2.3	97.0 ± 1.1
Vг	58.0 ± 11.0	93.0 ± 1.3	44.0 ± 1.9	44.0 ± 3.5	98.0 ± 1.0	77.0 ± 3.8	82.0 ± 2.3	45.0 ± 0.9	55.0 ± 7.3	79.0 ± 0.6
Ve	24.0 ± 14.0	24.0 ± 4.0	14.0 ± 3.0	27.0 ± 4.0	69.0 ± 4.0	70.0 ± 13.0	-	47 ± 16.0	-	29.0 ± 6.0
VIв	106.0 ± 13.0	225.0 ± 42.0	94.0 ± 15.0	131.0 ± 1.0	317.0 ± 47.0	251.0 ± 36.0	-	116.0 ± 14.0	-	166.0 ± 20.0
	31.0 ± 1.0	48.0 ± 11.0	39.0 ± 4.0	50.0 ± 3.0	70.0 ± 3.0	184.0 ± 36.0	-	26.0 ± 8.0	-	55.0 ± 17.0
	57.0 ± 15.0	127.0 ± 36.0	56.0 ± 5.0	70.0 ± 4.0	49.0 ± 10.0	158.0 ± 45.0	-	42.0 ± 8.0	-	85.0 ± 5.0
	29.0 ± 0.9	186.0 ± 44.0	48.0 ± 2.0	50.0 ± 3.0	74.0 ± 4.0	92.0 ± 19.0	-	30.0 ± 3.0	-	62.0 ± 2.0

Соединение	Клеточные линии									
	MCF-7	HSF	M-14	PC-3	NCI-H322M	SNB-19	A-498	HCT-116	MDA-MB 231	OVCAR-4
Доксорубицин	0.13 ± 0.05	0.8 ± 0.01	0.14 ± 0.09	0.1 ± 0.06	0.15 ± 0.07	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.00	0.08 ± 0.03	0.2 ± 0.10	0.15 ± 0.07
	2112.0 ± 93.0	1670.0 ± 82.0	561.0 ± 52.0	> 2000	511.0 ± 10.0	> 2000	-	625.0 ± 8.0	-	256.0 ± 50.0
XXа	35.0 ± 1.8	>250 ± 3.5	>250 ± 3.5	19.0 ± 0.4	192.0 ± 1.5	22.0 ± 0.3	28.0 ± 0.3	37.0 ± 0.4	12.0 ± 0.3	>250 ± 3.0
XXб	37.0 ± 1.0	>250 ± 2.1	242.0 ± 1.7	97.0 ± 1.0	49.0 ± 0.6	48.0 ± 0.3	35.0 ± 0.3	42.0 ± 0.5	33.0 ± 0.3	>250 ± 2.7
XXв	25.0 ± 0.7	>250 ± 3.0	168.0 ± 1.3	22.0 ± 0.5	34.0 ± 0.4	18.0 ± 0.4	23.0 ± 0.3	56.0 ± 0.5	15.0 ± 0.3	>250 ± 3.1
XXг	41.0 ± 1.4	>250 ± 3.1	191.0 ± 1.8	31.0 ± 0.5	29.0 ± 0.5	39.0 ± 0.5	22.0 ± 0.3	46.0 ± 0.3	31.0 ± 0.3	211.0 ± 2.1
XXд	48.0 ± 1.0	>250 ± 3.4	248.0 ± 1.9	111.0 ± 1.0	59.0 ± 0.4	61.0 ± 0.6	49.0 ± 0.4	59.0 ± 0.5	47.0 ± 0.5	>250 ± 3.2
XXе	57.0 ± 1.2	>250 ± 2.8	189.0 ± 2.0	35.0 ± 0.5	57.0 ± 0.6	46.0 ± 0.4	37.0 ± 0.3	78.0 ± 0.6	34.0 ± 0.4	>250 ± 3.1
XXж	112.0 ± 0.9	>250 ± 2.7	240.0 ± 1.1	127.0 ± 1.1	71.0 ± 0.7	59.0 ± 0.5	64.0 ± 0.5	91.0 ± 0.4	63.0 ± 0.5	>250 ± 2.9
XXз	36.0 ± 1.1	>250 ± 3.1	191.0 ± 1.2	35.0 ± 0.6	49.0 ± 0.5	73.0 ± 0.7	47.0 ± 0.4	115.0 ± 0.8	59.0 ± 0.5	>250 ± 3.1
XXи	32.0 ± 1.3	>250 ± 3.0	178.0 ± 1.2	27.0 ± 0.5	36.0 ± 0.5	66.0 ± 0.6	101.0 ± 0.9	128.0 ± 1.0	44.0 ± 0.3	>250 ± 3.1
XXк	72.0 ± 1.6	>250 ± 2.9	217.0 ± 1.6	98.0 ± 1.0	55.0 ± 0.5	79.0 ± 0.7	145.0 ± 1.1	151.0 ± 1.3	69.0 ± 0.6	>250 ± 2.9

**5. Патент на изобретение. Способ получения метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометилен)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов**





(51) МПК  
*C07D 207/34* (2006.01)  
*C07D 405/12* (2006.01)  
*C07D 409/12* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
*C07D 207/34 (2019.05); C07D 207/36 (2019.05); C07D 405/12 (2019.05); C07D 409/12 (2019.05)*

(21)(22) Заявка: 2018109533, 07.03.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 07.03.2018

Дата регистрации:  
 24.09.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.03.2018

(43) Дата публикации заявки: 09.09.2019 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 24.09.2019 Бюл. № 27

Адрес для переписки:

428029, г. Чебоксары, ул. Шумилова, 3, кв. 37,  
 Тимофеевой Евгении Сергеевны

(72) Автор(ы):

Давыдова Вера Владимировна (RU),  
 Тимофеева Евгения Сергеевна (RU),  
 Марьясов Максим Андреевич (RU),  
 Насакин Олег Евгеньевич (RU),  
 Швердов Владимир Петрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

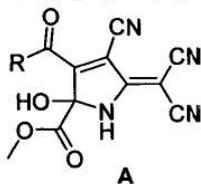
Тимофеева Евгения Сергеевна (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ДАВЫДОВА В.В. и др. Реакция метил 2,4-диоксобутаноатов с тетрацианоэтиленом - новый подход к синтезу биодоступных пирролов, Вестник ПГФА, 2016, номер 18, с. 84-86. ШЕВЕРДОВ В.П. и др. Реакция метил 2,4-диоксобутаноатов с тетрацианоэтиленом, Журнал общей химии, 2017, т. 87, номер 7, с. 1097-1101. ФЕДОСЕЕВ С.В. и др. Новые представители (см. прод.)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТИЛ 3-АЦИЛ-4-ЦИАНО-5-(ДИЦИАНОМЕТИЛЕН)-2-ГИДРОКСИ-2,5-ДИГИДРО-1Н-ПИРРОЛ-2-КАРБОКСИЛАТОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения метил 3-ацил-4-циано-5-(дицианометил)-2-гидрокси-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоксилатов общей формулы (А)



где R=2-фурил (A1), 2-тиофенил (A2), 3,4-

(MeO)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (A3), 3-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (A4), 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (A5), стирил (A6). Способ включает добавление к суспензии тетрацианоэтилена в смеси бензол - диэтиловый эфир (4:1) метил 2,4-диоксо-4-Р-бутаноата, перемешивание при комнатной температуре до полного растворения, выдерживание при температуре 0-5°C 30-40 ч, отфильтровывание осадка и промывание его охлажденным диэтиловым эфиром. Изобретение позволяет упростить способ получения соединений общей формулы (А). 6 пр.

(56) (продолжение):

донорно-акцепторных хромофоров. Синтез 2-[4-арил-5-гидрокси-5-метил-3-циано-1Н-пиррол-2(5Н)-илиден]малонитрилов, Журнал органической химии, 2016, т. 52, номер 10, с. 1450-1453. BELIKOV M.Yu. et al. Rearrangement of 4-oxobutane-1,1,2,2-tetracarbonitriles to the penta-1,3-diene-1,1,3-tricarbonitrile moiety as an approach to novel acceptors for donor-acceptor chromophores, Tetrahedron Letters, 2016, v. 57, no. 36, p. 4101-

## 6. Акты внедрения в научно-исследовательскую работу и учебный процесс результатов диссертационной работы

МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»  
(ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»)



Утверждаю

Ректор ФГБОУ ВО

ЧГУ им. И.Н. Ульянова

А. Ю. Александров

«27» августа 2021 г.

### Акт

внедрения в научно-исследовательскую работу кафедры органической и фармацевтической химии результатов диссертационной работы Марьясова Максима Андреевича на тему «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Комиссия в составе сотрудников химико-фармацевтического факультета: заведующего кафедрой профессора д.х.н. Насакина О.Е., заведующего кафедрой общей, неорганической и аналитической химии профессора д.х.н. Лыщикова А.Н., заведующего кафедрой физической химии и высокомолекулярных соединений д.х.н. профессора Кольцова Н.И. подтверждает использование результатов, полученных Марьясовым М.А. в ходе работы над докторской диссертацией «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», в научной работе аспирантов химико-фармацевтического факультета по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки на кафедре органической и фармацевтической химии.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой органической  
и фармацевтической химии,  
д.х.н., профессор

  
О.Е. Насакин

Зав. кафедрой общей,  
неорганической и аналитической  
химии, д.х.н, профессор

  
А.Н. Лыщиков

Зав. кафедрой физической  
химии и ВМС, д.х.н.

  
Н.И. Кольцов

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**  
**высшего образования**  
**«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»**  
**(ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»)**

Утверждаю

Ректор ФГБОУ ВО

ЧГУ им. И.Н. Ульянова

*А. Ю. Александров*

*августа* 2021 г.



**Акт**

внедрения в учебный процесс кафедры органической и фармацевтической химии результатов диссертационной работы Марьясова Максима Андреевича на тему «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Комиссия в составе сотрудников химико-фармацевтического факультета: заведующего кафедрой профессора д.х.н. Насакина О.Е., заведующего кафедрой общей, неорганической и аналитической химии профессора д.х.н. Лыщикова А.Н., доцента кафедры органической и фармацевтической химии к.фарм.н. Турусовой Е.В. подтверждает использование результатов, полученных Марьясовым М.А. в ходе работы над докторской диссертацией «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», в курсе обучения студентов химико-фармацевтического факультета по специальности 33.05.01 Фармация на кафедре органической и фармацевтической химии.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой органической  
и фармацевтической химии,  
д.х.н., профессор

*О.Е. Насакин* О.Е. Насакин

Зав. кафедрой общей,  
неорганической и аналитической  
химии, д.х.н, профессор

*А.Н. Лыщиков* А.Н. Лыщиков

Доцент кафедры органической  
и фармацевтической химии,  
к.фарм.н.

*Е.В. Турусова* Е.В. Турусова

428034, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Московский пр-кт, 45

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**  
**высшего образования**  
**«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»**  
**(ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»)**

Утверждаю  
Ректор ФГБОУ ВО  
ЧГУ им. И.Н. Ульянова  
А. Ю. Александров  
« 23 » августа 2021 г.



**Акт**

внедрения в учебный процесс кафедры общей, неорганической и аналитической химии результатов диссертационной работы Марьясова Максима Андреевича на тему «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Комиссия в составе сотрудников химико-фармацевтического факультета: заведующего кафедрой профессора д.х.н. Лыщикова А.Н., заведующего кафедрой органической и фармацевтической химии профессора д.х.н. Насакина О.Е., доцента кафедры органической и фармацевтической химии к.фарм.н. Турусовой Е.В. подтверждает использование результатов, полученных Марьясовым М.А. в ходе работы над докторской диссертацией «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», в курсе обучения студентов химико-фармацевтического факультета по направлению подготовки 04.03.01 – химия на кафедре общей, неорганической и аналитической химии.

**Члены комиссии:**

Зав. кафедрой общей,  
неорганической и аналитической  
химии, д.х.н, профессор

 А.Н. Лышков

Зав. кафедрой органической  
и фармацевтической химии,  
д.х.н., профессор

 О.Е. Насакин

Доцент кафедры органической  
и фармацевтической химии,  
к.фарм.н.

 Е.В. Турусова

428015, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Московский пр-кт, 19

**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение**  
**высшего образования**  
**«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»**  
**(ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова»)**

Утверждаю

Ректор ФГБОУ ВО

ЧГУ им. И.Н. Ульянова

А. Ю. Александров



Акт

внедрения в учебный процесс кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии результатов диссертационной работы Марьясова Максима Андреевича на тему «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Комиссия в составе сотрудников кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии: заведующего кафедрой доцента д.м.н. Павловой С.И., доцента кафедры к.б.н. Шамитовой Е.Н., доцента кафедры к.б.н. Матькова К.Г. подтверждает использование результатов, полученных Марьясовым М.А. в ходе работы над докторской диссертацией «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», в курсе обучения студентов химико-фармацевтического факультета по специальности 33.05.01 Фармация на кафедре фармакологии, клинической фармакологии и биохимии.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой фармакологии,  
клинической фармакологии и  
биохимии, д.м.н., доцент

С.И. Павлова

Доцент кафедры фармакологии,  
клинической фармакологии и  
биохимии, к.б.н.

Е.Н. Шамитова

Доцент кафедры фармакологии,  
клинической фармакологии и  
биохимии, к.б.н.

К.Г. Матьков

428034, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. Московский пр-кт, 45

МИНИСТЕРСТВО ПРОСВЕЩЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Чувашский государственный педагогический университет им. И.Я. Яковлева»

Подтверждаю  
Ректор ФГБОУ ВО  
«ЧГУ им. И.Я. Яковлева»  
В. Н. Иванов  
августа 2021 г.

Акт

внедрения в учебный процесс кафедры биоэкологии и химии результатов диссертационной работы Марьясова Максима Андреевича на тему «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Комиссия в составе сотрудников кафедры биоэкологии и химии естественнонаучного факультета: заведующего кафедрой доцента, к.б.н. Куприяновой М.Ю., профессора кафедры, д.х.н. Митрасова Ю.Н., доцента кафедры, к.х.н. Савиновой Н.П. подтверждает использование результатов, полученных Марьясовым М.А. в ходе работы над докторской диссертацией «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», при обучении студентов факультета естественнонаучного образования по направлению подготовки 44.03.05 - Педагогическое образование (с двумя профилями подготовки), профили «Биология и химия», на кафедре биоэкологии и химии.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой биоэкологии  
и химии, к.б.н., доцент

М.Ю. Куприянова

Профессор кафедры,  
биоэкологии и химии,  
д.х.н, профессор

Ю.Н. Митрасов

Доцент кафедры  
биоэкологии и химии, к.х.н.

Н.П. Савинова

Бюджетное профессиональное образовательное учреждение Чувашской Республики  
«Чебоксарский медицинский колледж»  
Министерства здравоохранения Чувашской Республики  
г. Чебоксары



Директор БПОУ «Чебоксарский  
медицинский колледж»  
Минздрава Чувашии  
В. Гурьева  
2021 г.

Акт

внедрения в учебный процесс результатов диссертационной работы  
Марьясова Максима Андреевича на тему «Разработка комплексного подхода к дизайну  
новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений»,  
представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук  
по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Комиссия в составе сотрудников БПОУ «Чебоксарский медицинский колледж»  
Минздрава Чувашии: заместителя директора по учебной работе Петровой З.В.,  
председателя ЦМК Лабораторная диагностика и фармация, преподавателя спецдисциплин  
по специальности 33.02.01 Фармация Фоминой Л.В., преподавателя спецдисциплин по  
специальности 33.02.01 Фармация Ефейкина Д.П. подтверждает использование  
результатов, полученных Марьясовым М.А. в ходе работы над докторской диссертацией  
«Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций  
на основе нитрилсодержащих соединений», в курсе обучения студентов БПОУ  
«Чебоксарский медицинский колледж» Минздрава Чувашии по специальности 33.02.01  
Фармация в МДК.01.01 Лекарствоведение и МДК.02.02 Контроль качества лекарственных  
средств.

Члены комиссии:

Заместитель директора по  
учебной работе

З.В. Петрова

Председатель ЦМК Лабораторная диагностика и фармация,  
преподаватель спецдисциплин  
по специальности 33.02.01 Фармация

Л.В. Фомина

Преподаватель спецдисциплин  
по специальности 33.02.01 Фармация

Д.П. Ефейкин

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И МОЛОДЕЖНОЙ ПОЛИТИКИ ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКИ «НОВОЧЕБОКСАРСКИЙ ХИМИКО-МЕХАНИЧЕСКИЙ ТЕХНИКУМ»  
МИНИСТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И МОЛОДЕЖНОЙ ПОЛИТИКИ ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
НОВОЧЕБОКСАРСКИЙ ХИМИКО-МЕХАНИЧЕСКИЙ ТЕХНИКУМ МИНОБРАЗОВАНИЯ ЧУВАШИИ  
г. Новочебоксарск



Утверждаю

Директор Новочебоксарского  
химико-механического техникума

Е.Ю.Пристова

«31» августа 2021 г.

Акт

внедрения в учебный процесс результатов диссертационной работы Марьясова Максима Андреевича на тему «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Комиссия в составе сотрудников Новочебоксарского химико-механического техникума Минобразования Чувашии: заместителя директора по учебно-производственной работе Михайловой О.Н., председателя предметно-цикловой комиссии Фармация, преподавателя спецдисциплин по специальности 33.02.01 Фармация Комаровой И.А., преподавателя спецдисциплин по специальности 33.02.01 Фармация Климатовой Н.А., подтверждает использование результатов, полученных Марьясовым М.А. в ходе работы над докторской диссертацией «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», в курсе обучения студентов Новочебоксарского химико-механического техникума Минобразования Чувашии по специальности 33.02.01 Фармация в МДК.02.02 Контроль качества лекарственных средств.

Члены комиссии:

Заместитель директора по  
учебно-производственной работе

 О.Н. Михайлова

Председатель предметно-цикловой комиссии,  
Преподаватель спецдисциплин  
по специальности 33.02.01 Фармация

 И.А. Комарова

Преподаватель спецдисциплин  
по специальности 33.02.01 Фармация

 Н.А. Климатова



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
ОГРН 1021602841391

НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ФАРМАЦЕВТИКИ  
Кремлевская ул., д. 18, Казань, 420008  
тел. (843)233-78-98, факс (843)233-75-31  
e-mail: farma@kpfu.ru

24.08.2021 № 0.1.2.71-06/16/21

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### Акт

внедрения в научно-исследовательскую работу научно-образовательного центра фармацевтики результатов диссертационной работы Марьясова Максима Андреевича на тему «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

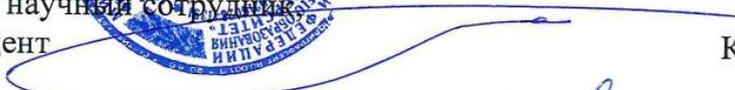
Комиссия в составе сотрудников научно-образовательного центра фармацевтики: директора, д.х.н. Штырлина Ю.Г., в.н.с., д.х.н. Балакина К.В., старшего научного сотрудника, к.х.н. Штырлина Н.В. подтверждает использование результатов, полученных Марьясовым М.А. в ходе работы над докторской диссертацией «Разработка комплексного подхода к дизайну новых биологически активных субстанций на основе нитрилсодержащих соединений», в научно-исследовательской работе научно-образовательного центра фармацевтики.

Члены комиссии  
Директор,  
д.х.н., доцент



  
Ю.Г. Штырлин

Ведущий научный сотрудник,  
д.х.н., доцент

  
К.В. Балакин

Старший научный сотрудник,  
к.х.н.

  
Н.В. Штырлин