

Design, synthesis and biological evaluation of 2-quinolyl-1,3-tropolone derivatives as new anti-cancer agents

Gusakov E.A., Topchu I.A., Mazitova A.M., Dorogan I.V., Bulatov E.R., Serebriiskii I.G., Abramova Z.I., Tupaeva I.O., Demidov O.P., Toan D.N., Lam T.D., Bang D.N., Boumber Y.A., Sayapin Y.A., Minkin V.I.

Kazan Federal University, 420008, Kremlevskaya 18, Kazan, Russia

Abstract

Tropolones are promising organic compounds that can have important biologic effects. We developed a series of new 2-quinolyl-1,3-tropolones derivatives that were prepared by the acid-catalyzed reaction of 4,7-dichloro-2-methylquinolines with 1,2-benzoquinones. 2-Quinolyl-1,3-tropolones have been synthesized and tested for their anti-proliferative activity against several human cancer cell lines. Two compounds (3d and mixture B of 3i-k) showed excellent activity against six cancer cell lines of different tissue of origin. The promising compounds 3d and mixture B of 3i-k also demonstrated induction of apoptotic cell death of ovarian cancer (OVCAR-3, OVCAR-8) and colon cancer (HCT 116) cell lines and affected ERK signaling. In summary, 2-quinolyl-1,3-tropolones are promising compounds for development of effective anticancer agents. This journal is

<http://dx.doi.org/10.1039/d0ra10610k>

References

- [1] R. L. Siegel K. D. Miller A. Jemal Ca-Cancer J. Clin. 2020 70 1 7 30
- [2] S. Muñoz-Galván B. Felipe-Abrio M. García-Carrasco J. Domínguez-Piñol E. Suarez-Martinez E. M. Verdugo-Sivianes A. Espinosa-Sánchez L. E. Navas D. Otero-Albiol J. J. Marin M. P. Jiménez-García J. M. García-Heredia A. G. Quiroga P. Estevez-García A. Carnero J. Exp. Clin. Cancer Res. 2019 38 234
- [3] F. Bray J. Ferlay I. Soerjomataram R. L. Siegel L. A. Torre A. Jemal Ca-Cancer J. Clin. 2018 68 6 394 424
- [4] L. Y. Guan Y. Lu Discov. Med. 2018 26 144 219 229
- [5] K. Brasseur N. Gévry E. Asselin Oncotarget 2017 8 4008 4042
- [6] I. Mármol J. Quero M. J. Rodríguez-Yoldi E. Cerrada Cancers 2019 11 780
- [7] A. Moreira-Paisa R. Ferreira R. G. da Costa Life Sci. 2018 208 1 9
- [8] Y. K. Lee J. Lim S. Y. Yoon J. C. Joo S. J. Park Y. J. Park Int. J. Mol. Sci. 2019 20 2443
- [9] H. C. Zheng Oncotarget 2017 8 59950 59964
- [10] J. Zhao Curr. Med. Chem. 2007 14 2597 2621
- [11] Y. H. Shih K. W. Chang S. M. Hsia C. C. Yu L. J. Fuh T. Y. Chi T. M. Shieh Microbiol. Res. 2013 168 254 262
- [12] M. Elagawany L. Hegazy F. Cao M. J. Donlin N. Rath J. Tavis B. Elgendy RSC Adv. 2018 8 52 29967 29975
- [13] W. Sonyot S. Lamlerthton J. J. Luangsa-ard S. Mongkolsamrit K. Usuwanthim K. Ingkaninan N. Waranuch N. Suphrom Antibiotics 2020 9 5 274
- [14] K. Nakano T. Chigira T. Miyafusa S. Nagatoishi J. M. M. Caaveiro K. Tsumoto Sci. Rep. 2015 5 15337
- [15] H. Domon T. Hiyoshi T. Maekawa D. Yonezawa H. Tamura S. Kawabata K. Yanagihara O. Kimura E. Kunitomo Y. Terao Microbiol. Immunol. 2019 63 6 213 222

- [16] S. R. Budihas I. Gorshkova S. Gaidamakov A. Wamiru M. K. Bona M. A. Parniak R. J. Crouch J. B. McMahon J. A. Beutler S. F. J. *Le Grice Nucleic Acids Res.* 2005 33 4 1249 1256
- [17] L. Zhang Y. Peng I. P. Uray J. Shen L. Wang X. Peng P. H. Brown W. Tu G. *Peng DNA Repair* 2017 60 89 101
- [18] J. Li E. R. Falcone S. A. Holstein A. C. Anderson D. L. Wright A. J. Wiemer *Pharmacol. Res.* 2016 113 Pt A 438 448
- [19] S. L. Haney C. Allen M. L. Varney K. M. Dykstra E. R. Falcone S. H. Colligan Q. Hu A. M. Aldridge D. L. Wright A. J. Wiemer S. A. *Holstein Oncotarget* 2017 8 76085 76098
- [20] C. H. Huang S. H. Lu C. C. Chang P. A. Thomas T. Jayakumar J. R. Sheu *Eur. J. Pharmacol.* 2015 746 148 157
- [21] J. S. Seo Y. H. Choi J. W. Moon H. S. Kim S. H. Park *BMC Cell Biol.* 2017 18 14
- [22] N. Liu W. Song C. M. Schienebeck M. Zhang W. Tang *Tetrahedron* 2014 70 9281 9305
- [23] D. N. Bang Yu. A. Sayapin H. Lam N. D. Duc V. N. Komissarov *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015 51 291 294
- [24] Yu. A. Sayapin I. O. Tupaeva A. A. Kolodina E. A. Gusakov V. N. Komissarov I. V. Dorogan N. I. Makarova A. V. Metelitsa V. V. Tkachev S. M. Aldoshin V. I. Minkin Beilstein *J. Org. Chem.* 2015 11 2179 2188
- [25] Yu. A. Sayapin D. N. Bang V. N. Komissarov I. V. Dorogan N. I. Makarova I. O. Bondareva V. V. Tkachev G. V. Shilov S. M. Aldoshin V. I. Minkin *Tetrahedron* 2010 66 8763 8771
- [26] Yu. A. Sayapin V. N. Komissarov D. N. Bang I. V. Dorogan V. I. Minkin V. V. Tkachev G. V. Shilov S. M. Aldoshin V. N. Charushin *Mendeleev Commun.* 2008 18 180 182
- [27] Yu. A. Sayapin E. A. Gusakov I. V. Dorogan I. O. Tupaeva M. G. Teimurazov N. K. Fursova K. V. Ovchinnikov V. I. Minkin *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2016 42 224 228
- [28] Yu. A. Sayapin E. A. Gusakov A. A. Kolodina V. N. Komissarov I. V. Dorogan V. V. Tkachev G. V. Shilov E. V. Nosova S. M. Aldoshin V. N. Charushin V. I. Minkin *Russ. Chem. Bull.* 2014 63 1364 1372
- [29] Yu. A. Sayapin D. N. Bang E. A. Gusakov I. V. Dorogan V. V. Tkachev V. S. Gorkovets V. N. Komissarov N. T. Duong D. D. Nguyen G. V. Shilov S. M. Aldoshin V. I. Minkin *Russ. Chem. Bull.* 2016 65 2461 2468
- [30] S. Sangher C. Kesornpun T. Aree C. Mahidol S. Ruchirawat P. Kittakoop *Dyes Pigm.* 2020 178 108341
- [31] D. Tang R. Kang T. V. Berghe P. Vandenabeele G. Kroemer *Cell Res.* 2019 29 347 364
- [32] CrysAlisPro, version 1.171.38.41, Rigaku Oxford Diffraction, 2015
- [33] G. M. Sheldrick *Acta Crystallogr.* 2008 64 112 122
- [34] G. M. Sheldrick *Acta Crystallogr.* 2015 71 3 8
- [35] O. V. Dolomanov L. J. Bourhis R. J. Gildea J. A. K. Howard H. Puschmann *J. Appl. Crystallogr.* 2009 42 339 341
- [36] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, Gaussian 09, Revision A.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013
- [37] M. Ernzerhof G. E. J. Scuseria *J. Chem. Phys.* 1999 111 911 915
- [38] C. Adamo G. E. Scuseria V. J. Barone *J. Chem. Phys.* 1999 111 2889 2899
- [39] V. Barone M. Cossi J. Tomasi *J. Chem. Phys.* 1997 107 3210 3221
- [40] E. Cancès B. Mennucci J. Tomasi *J. Chem. Phys.* 1997 107 3032 3041