



СИНТЕЗ, АНТИМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 5-ТИОФЕН-2-ИЛМЕТИЛЕН-2-ТИОКСОТИАЗОЛИДИН-4-ОНА

© 2021 г. В. Я. Горишний*, В. С. Матийчук**,#

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина, 79010 Львов, ул. Пекарская, 69

**Львовский национальный университет имени Ивана Франко, Украина, 79005 Львов, ул. Кирилла и Мефодия, 6

Поступила в редакцию 29.06.2020 г.

После доработки 11.07.2020 г.

Принята к публикации 14.07.2020 г.

Взаимодействием тиофен-2-карбальдегида с производными роданина произведен синтез 5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-4-онов. Полученные в том числе (4-оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил)алканкарбоновые кислоты использованы для ацилирования биогенного амина триптамина и его производных. В результате синтезирован ряд новых *N*-[2-(5-[*R*-1*H*-индол-3-ил)-этил]-2-(4-оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил)карбамидов. Исследованы антимикробные и противоопухолевые свойства полученных соединений. Идентифицированы соединения с высокой антимикробной активностью относительно *Staphylococcus aureus* и *Cryptococcus neoformans*.

Ключевые слова: тиофен, роданин, ацилирование, антимикробная активность, противоопухолевая активность

DOI: 10.31857/S0132342321030076

ВВЕДЕНИЕ

Антимикробные средства – одна из наиболее важных и обширных групп биологически активных веществ, имеющих практическое значение в современной медицине. Арсенал применяемых антимикробных препаратов требует постоянного обновления, поскольку микроорганизмы постоянно мутируют, в результате чего появляются штаммы, устойчивые к существующим антимикробным средствам. Остро стоит и проблема наличия эффективных противоопухолевых средств. На сегодняшний день многие виды рака неизлечимы, а количество онкобольных постоянно растет.

Одно из перспективных направлений современной медицинской химии – дизайн новых соединений, сочетающих в своем составе несколько фармакофоров, с целью получения биоактивных молекул с широким спектром фармакологического действия. Как известно, производные роданина (2-тионтиазолидин-4-она) и тиофена обладают широким спектром биологического дей-

ствия. Среди них выявлены соединения-лидеры с антимикробной, противотуберкулезной, противовирусной, антидиабетической, противовоспалительной, противоопухолевой, противосудорожной и другими видами активности, в связи с чем роданиновый и тиофеновый циклы принято считать фармакофор-образующими структурами в медицинской химии [1–3].

Настоящая работа – продолжение наших исследований по дизайну биологически активных гетероциклических соединений [4–13]. Нами представлен синтез и исследование антимикробных и противоопухолевых свойств производных 5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-4-она. Следует отметить, что среди подобного рода соединений уже найдены вещества с противоопухолевым [14, 15], антимикробным [16–19], а также антиоксидантным [20], цитотоксическим [20], анальгетическим [21] и противовоспалительным [21] действием. Они выступают ингибиторами киназ [22–24], протеазы сибирской язвы [25], HCV NS5B полимеразы [26], тирозинфосфатазы [27], альдозоредуктазы [28] и других ферментов.

Сокращения: MIC – минимальная ингибирующая концентрация.

Автор для связи: (тел.: +38 (067) 675-16-83; эл. почта: v_matyichuk@ukr.net).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью получения комбинаторной библиотеки производных 5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксо-тиазазолидин-4-онов изучено взаимодействие тиофен-2-карбальдегида (I) с роданинами (II–V).

Установлено, что оптимальная среда для прохождения этой реакции – кипящая уксусная кислота в присутствии ацетата натрия или аммония. Таким образом синтезированы 5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксо-4-тиазазолидоны (VI–IX) (схема 1).

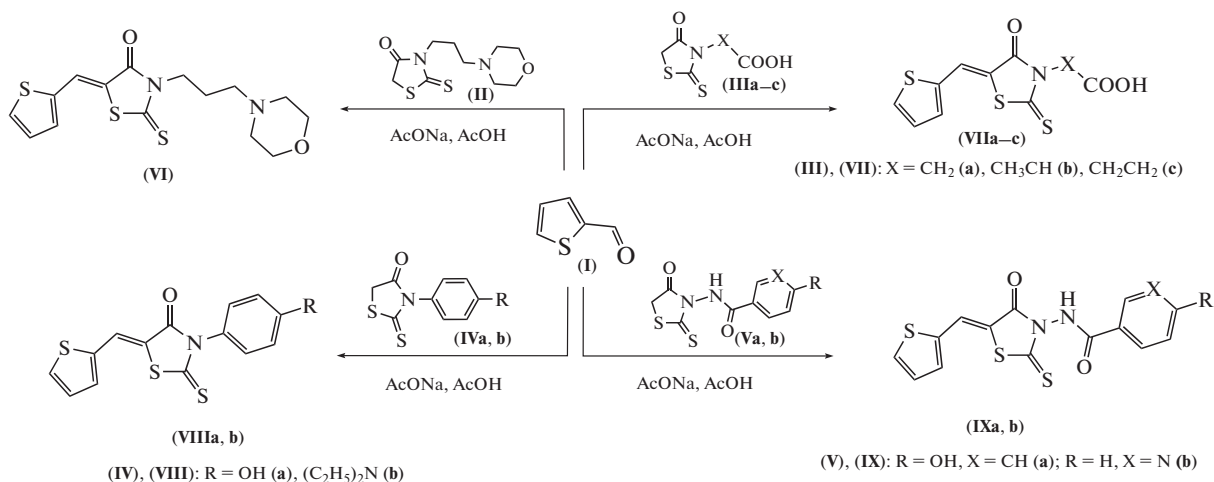


Схема 1. Синтез 5-тиенилиденроданинов (VI–IX).

Кислоты (VIIa, b) были превращены в соответствующие хлорангидриды (Xa, b) при действии хлористого тионила. Реакцию проводили в среде толуола, а ее окончанием считали полное растворение исходной кислоты. Целевые амиды (XIa–e)

получали классическим способом – взаимодействием хлорангидридов (Xa, b) с соответствующими триптамими (XIa–d) (схема 2). Реакцию проводили в среде безводного диоксана в присутствии триэтиламина.

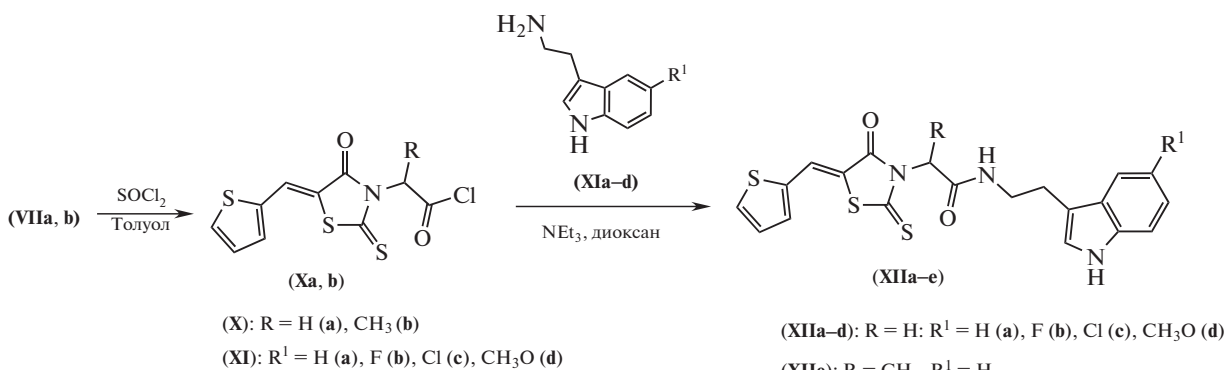


Схема 2. Синтез триптамидов (XIIa–e).

Строение соединений (VI–IX) и (XIIa–e) подтверждено при помощи ¹H-ЯМР-спектроскопии. В спектрах присутствуют сигналы всех протонов в областях, которые однозначно согласуются со строением исследуемых веществ. В частности, в области 8.06–8.28 м.ч. находятся сигналы 5-метиленового протона, что указывает на Z-конфигурацию синтезированных веществ.

Антимикробная активность синтезированных соединений. Исследование антимикробной активности синтезированных соединений (VI–IX)

и (XIIa–e) осуществлено в рамках проекта “The Community for Antimicrobial Drug Discovery” (CO-ADD) при поддержке Wellcome Trust (Великобритания) и университета Квинсленда (Австралия) [29]. В качестве тестовых микроорганизмов использовали пять штаммов бактерий: *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 и *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, а также два штамма дрожжеподобных грибов: *Candida albicans* ATCC 90028 и

Таблица 1. Антимикробная активность синтезированных соединений (GI, %)*

Соединение	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. neoformans</i>
(VI)	25.0	5.7	2.3	4.1	20.0	30.0	24.2
(VIIc)	86.6	5.7	6.4	5.2	14.9	21.7	40.8
(VIIIa)	56.6	1.9	9.0	11.3	3.2	15.5	12.7
(VIIIb)	29.0	4.4	7.1	0.2	13.7	12.5	30.8
(IXa)	94.7	−0.2	−2.9	9.6	37.8	77.7	60.2
(IXb)	92.7	−10.6	−3.6	−2.5	−7.2	38.0	92.7
(XIIa)	35.9	−5.4	9.1	−4.2	16.0	44.3	97.3
(XIIb)	8.3	6.1	−7.1	11.0	12.3	34.0	99.0
(XIIc)	−5.6	−1.0	−2.5	13.7	−1.9	55.3	101.5
(XIId)	33.8	8.1	7.7	11.5	9.1	66.6	87.2
(XIIe)	27.7	3.5	9.7	3.1	24.7	55.4	90.5

* Рост клеток (%) для исследуемых соединений в концентрации 32 мкг/мл.

Cryptococcus neoformans ATCC 208821. Результаты исследований антимикробной активности приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, большинство тестируемых соединений проявило отчетливую или высокую антимикробную активность исключительно относительно грамположительных микроорганизмов, а именно устойчивого к метициллину штамма *S. aureus* ATCC 43300. Грамотрицательные бактерии оказались нечувствительными к тестируемым соединениям. Особенность строения всех соединений, обнаруживших высокую антистафилококковую активность, заключается в наличии гидрофильных заместителей в положении 3 роданинового цикла, таких как карбоксильная группа (VIIc), фенольный гидроксил (VIIIa, IXa) или гидрофильный по своей природе амидный фрагмент (IXa, b). Причем соединение (IXa), содержащее фенольный гидроксил в амидном фрагменте, характеризуется широким спектром действия, демонстрируя высокие показатели антимикробной активности в отношении *S. aureus* ATCC 43300 и противогрибковой – относительно *C. albicans* ATCC 90028 и *C. neoformans* ATCC 208821.

Все триптамыды (XIIa–e) проявляют высокую противогрибковую активность в отношении штаммов *C. albicans* ATCC 90028 и *C. neoformans* ATCC 208821, причем опять же стоит отметить наличие в их составе гидрофильного амидного фрагмента. Этот фрагмент содержится и в 3-арильных замещенных (IXa, b), которые кроме высокой антистафилококковой активности проявляют также выраженную противогрибковую активность.

Соединения (VIIc) и (IXa, b) были отобраны для второго этапа исследований антимикробной активности, а соединения (XIIa–e) – для ана-

лиза противогрибковой активности, который заключался в нахождении минимальной ингибирующей концентрации (MIC) и определении цитотоксичности (CC₅₀ и HC₁₀) относительно эмбриональных клеток почек (human embryonic kidney cells) и эритроцитов человека (human red blood cells). Результаты исследований антимикробной активности в отношении *S. aureus* ATCC 43300 приведены в табл. 2. Проведенные исследования подтвердили антимикробную активность указанных соединений. Установлено, что самое сильное антимикробное действие продемонстрировали соединения (VIIc) и (IXb). Для них минимальная ингибирующая концентрация составляла 4 мкг/мл. Наиболее отчетливая противогрибковая активность относительно *C. neoformans* наблюдалась у соединений (XIIb, c) (MIC = 4 мкг/мл). Особенность их строения заключается в наличии галогена в индольном фрагменте молекулы. Однако для этих соединений характерна относительная токсичность по отношению к эмбриональным клеткам почек человека. Все остальные тестируемые соединения вышеуказанного вида токсичности не проявили.

Противоопухолевая активность синтезированных соединений. Противоопухолевую активность синтезированных соединений в концентрации 10 мкМ изучали методом высокоэффективного биологического скрининга согласно международной научной программе Национального института здоровья США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института рака (Бетезда, Мэриленд, США) [30–33] *in vitro* на 60 линиях клеток, охватывающих практически весь спектр раковых заболеваний. Количественным критерием активности соединений был рассчитанный процент роста клеток линий рака (GR, %) по сравнению с контролем [25–28]. Результаты исследования приведены в табл. 3.

Таблица 2. Антимикробная, цитотоксическая и гемолитическая активность соединений (VIIc), (IXa, b) и (XIIa–e)

Соединение	MIC, мкг/мл		Hk CC ₅₀ , мкг/мл	Hm HC ₁₀ , мкг/мл
	<i>S. aureus</i>	<i>C. neoformans</i>	HEK293	RBC
(VIIc)	4	>32	>32	>32
(IXa)	16	>32	>32	>32
(IXb)	4	>32	>32	>32
(XIIa)	>32	8	>32	>32
(XIIb)	>32	4	19.6	>32
(XIIc)	>32	4	26.2	>32
(XIId)	>32	32	>32	>32
(XIIe)	>32	16	>32	>32
Цефтриаксон	32	NT	NT	NT
Амфотерицин В	NT	1.46	NT	NT

Примечание: MIC – минимальная ингибирующая концентрация; Hk CC₅₀ – цитотоксичность относительно эмбриональных клеток почек (human embryonic kidney cells (HEK293)); Hm HC₁₀ – цитотоксичность относительно эритроцитов человека (human red blood cells (RBC)); NT – не тестировалось.

Таблица 3. Цитотоксичность синтезированных соединений в концентрации 10 мкМ на 60 линиях раковых клеток

Соединение	Митотическая активность на 60 линиях, GP, %		Наиболее чувствительные линии	
	средняя	диапазон	линия рака/тип	GP, %
(VIIc)	101.71	80.66–121.12	UO-31 (рак почек)	80.66
(VIIa)	96.96	71.14–123.55	MDA-MB-468 (рак молочной железы)	71.14
(IXa)	101.58	78.88–117.79	UO-31 (рак почек)	78.88
(IXb)	100.18	73.74–113.57	UO-31 (рак почек)	73.74
			RPMI-8226 (лейкемия)	82.75
(XIIa)	98.04	52.09–144.10	UO-31 (рак почек)	52.09
(XIIb)	101.51	59.28–146.38	UO-31 (рак почек)	59.28
			CAKI-1 (рак почек)	77.45
			NCI-H522 (немелкоклеточный рак легких)	79.82
			SNB-75 (рак ЦНС)	80.53
			UACC-62 (меланома)	85.21
(XIIc)	100.69	71.89–147.13	UO-31 (рак почек)	71.89
			CCRF-CEM (лейкемия)	76.35
			NCI-H522 (немелкоклеточный рак легких)	78.48
			A498 (рак почек)	80.95
			CAKI-1 (рак почек)	82.37
			SNB-75 (рак ЦНС)	82.40
(XIId)	101.48	69.99–129.25	UO-31 (рак почек)	69.99
			NCI-H522 (немелкоклеточный рак легких)	81.88
			SNB-75 (рак ЦНС)	82.59
			CAKI-1 (рак почек)	85.99
(XIIe)	96.16	50.05–120.29	UO-31 (рак почек)	50.05
			CAKI-1 (рак почек)	64.40
			SNB-75 (рак ЦНС)	73.69
			UACC-62 (меланома)	76.83
			NCI-H226 (немелкоклеточный рак легких)	82.73
			CCRF-CEM (лейкемия)	83.96
			NCI-H522 (немелкоклеточный рак легких)	84.46
			SF-268 (рак ЦНС)	87.38

Установлено, что синтезированные соединения проявляют среднюю или низкую противоопухолевую активность. Наиболее чувствительной практически ко всем тестируемым соединениям оказалась линия УО-31 рака почек.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

^1H -ЯМР-спектры растворов веществ в $\text{DMSO}-d_6$ регистрировали на спектрометре Mercury VX-400 (400 МГц, Varian, США), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определяли в открытых капиллярных трубках на электротермическом приборе ПТП-М (АО “ЛОИП”, Россия). Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ на пластинках SiO_2 silica gel 60 F254 (Merck, Германия). В качестве исходных соединений использовали коммерчески доступные реагенты.

Синтез 5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-4-онов (VI–IX). В круглодонную колбу с обратным холодильником помещали 3 ммоль соответствующего роданина (II–V), 0.4 г (3.6 ммоль) тиофен-2-карбальдегида (I), 0.25 г (3 ммоль) ацетата натрия и 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 1.5–2 ч, охлаждали, осадок отфильтровывали (соединение VI) выделяли подщелачиванием реакционной смеси 5%-ным раствором NaOH до pH ~ 8 при перемешивании и охлаждении с последующим отфильтровыванием осадка и промыванием его водой), промывали уксусной кислотой, водой, высушивали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты или смеси ДМФА с уксусной кислотой.

(5Z)-3-(3-Морфолин-4-илпропил)-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-4-он (VI). Выход 92%. Т. пл. 114–115°C. Спектр ^1H -ЯМР, δ , м.д.: 8.11 (с, 2H, $\text{CH}=\text{C} + 3\text{-H}$, тиофен), 7.77 (с, 1H, 5-H, тиофен), 7.33 (с, 1H, 4-H, тиофен), 4.11 (с, 2H, 1- CH_2), 3.46 (с, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{O}$, морфолин), 2.38–2.18 (м, 6H, 3 CH_2 , $(\text{CH}_2)_2\text{N}$, морфолин + 3- CH_2), 1.87–1.79 (м, 2H, 2- CH_2). Найдено, %: C 50.96; H 5.19; N 7.81. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: C 50.82; H 5.12; N 7.90.

[(5Z)-4-Оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил]уксусная кислота (VIIa). Выход 97%. Т. пл. 236–237°C. Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J, Гц): 13.36 (с, 1H, COOH), 8.19 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 8.15 (д, J 5.0, 1H, 3-H, тиофен), 7.81 (д, J 3.7, 1H, 5-H, тиофен), 7.35 (т, J 4.8, 4-H, 1H, тиофен), 4.73 (с, 2H, CH_2). Найдено, %: C 41.96; H 2.42; N 4.99. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_3\text{S}_3$. Вычислено, %: C 42.09; H 2.47; N 4.91.

2-[(5Z)-4-Оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил]пропановая кислота (VIIb). Выход 93%. Т. пл. 178–180°C. Спектр ^1H -ЯМР (δ ,

м.д., J, Гц): 13.24 (с, 1H, COOH), 8.15 (д, J 5.1, 1H, 3-H, тиофен), 8.13 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.87–7.68 (м, 1H, 5-H, тиофен), 7.34 (дд, J 4.9, 3.8, 1H, 4-H, тиофен), 5.59 (кв, J 7.1, 1H, CH), 1.54 (д, J 7.1, 3H, CH_3). Найдено, %: C 44.02; H 2.97; N 4.61. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}_3$. Вычислено, %: C 44.13; H 3.03; N 4.68.

3-[(5Z)-4-Оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил]пропановая кислота (VIIc). Выход 92%. Т. пл. 200–201°C. Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J, Гц): 12.53 (с, 1H, COOH), 8.14–8.10 (м, 2H, $\text{CH}=\text{C} + 3\text{-H}$, тиофен), 7.78 (д, J 3.6, 1H, 5-H, тиофен), 7.32 (дд, J 4.8, 3.9, 1H, 4-H, тиофен), 4.22 (д, J 7.7, 2H, CH_2CO), 2.64 (т, J 7.9, 2H, CH_2N). Найдено, %: C 44.25; H 2.99; N 4.75. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}_3$. Вычислено, %: C 44.13; H 3.03; N 4.68.

(5Z)-3-(4-Гидроксифенил)-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-4-он (VIIIa). Выход 90%. Т. пл. 229–231°C. Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J, Гц): 9.89 (с, 1H, OH), 8.17–8.10 (м, 2H, $\text{CH}=\text{C} + 3\text{-H}$, тиофен), 7.80 (д, J 3.5, 1H, 5-H, тиофен), 7.44 (т, J 3.5, 1H, 4-H, тиофен), 7.17 (д, J 8.7, 2H, 3-H + 5-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$), 6.88 (д, J 8.7, 2H, 2-H + 6-H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$). Найдено, %: C 52.51; H 2.77; N 4.32. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: C 52.64; H 2.84; N 4.38.

(5Z)-3-(4-Диэтиламинофенил)-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-4-он (VIIIb). Выход 91%. Т. пл. 209–210°C. Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J, Гц): 8.14–8.06 (м, 2H, $\text{CH}=\text{C} + 3\text{-H}$, тиофен), 7.76 (д, J 3.3, 1H, 5-H, тиофен), 7.34 (т, J 4.5, 1H, 4-H, тиофен), 7.09 (д, J 8.9, 2H, 2-H + 6-H, C_6H_4), 6.74 (д, J 8.4, 2H, 3-H + 5-H, C_6H_4), 3.39 (кв, J 6.9, 4H, 2 CH_2CH_3), 1.14 (т, J 6.8, 6H, 2 CH_2CH_3). Найдено, %: C 57.86; H 4.77; N 7.55. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_3$. Вычислено, %: C 57.72; H 4.84; N 7.48.

4-Гидрокси-N-[(5Z)-4-оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бензамид (IXa). Выход 91%. Т. пл. 238–240°C. Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J, Гц): 11.52 (с, 1H, NH), 10.35 (с, 1H, OH), 8.28 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 8.20 (д, J 4.9, 1H, 3-H, тиофен), 7.88–7.81 (м, 3H, 2-H + 6-H, $\text{C}_6\text{H}_4 + 5\text{-H}$, тиофен), 7.37 (т, J 4.0, 1H, 4-H, тиофен), 6.90 (д, J 8.5, 2H, 3-H + 5-H, C_6H_4). Найдено, %: C 49.69; H 2.84; N 7.78. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_3$. Вычислено, %: C 49.71; H 2.78; N 7.73.

N-[(5Z)-4-Оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил]никотинамид (IXb). Выход 96%. Т. пл. 228–230°C. Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J, Гц): 11.97 (с, 1H, NH), 9.13 (с, 1H, 2-H, пиридин), 8.85 (д, J 4.8, 1H, 4-H, пиридин), 8.31 (д, J 8.0, 1H, 6-H, пиридин), 8.26 (с, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 8.18 (д, J 5.0, 1H, 3-H, тиофен), 7.83 (с, 1H, 5-H, тиофен), 7.63 (дд, J 7.8, 4.9, 1H, 5-H, пиридин), 7.37 (т, J 4.7, 1H, 4-H, тиофен). Найдено, %: C 48.29; H 2.67; N 12.16. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$. Вычислено, %: C 48.40; H 2.61; N 12.09.

Синтез (4-оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил)-алканхлоридов (Ха, б). В круглодонную колбу с обратным холодильником помещали 20 ммоль кислоты (**VIIa**) или (**VIIb**), 0.7 г (60 ммоль тионилхлорида) и 5–10 мл безводного толуола. Реакционную смесь кипятили 10–20 мин до полного растворения кислоты, добавляли 15–30 мл петролейного эфира, охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси бензол–гексан или толуол–петролейный эфир.

(4-Оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил)-ацетилхлорид (Ха). Выход 78%. Т. пл. 138–140°C.

2-(4-Оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил)-пропионилхлорид (Хб). Выход 90%. Т. пл. 104–106°C.

Общая методика синтеза триптамидов (ХIIa–e). К раствору 2 ммоль соответствующего триптамина (**XIa–d**), 0.2 г (2 ммоль) триэтиламина в 5 мл безводного диоксана добавляли раствор 2 ммоль (4-оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил)-алканхлорида (**Ха**) или (**Хб**) в 5 мл горячего диоксана и оставляли на 30 мин. Реакционную смесь разбавляли 100 мл воды. Осадок отфильтровывали, высушивали и перекристаллизовывали из уксусной кислоты.

N-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-2-[(5Z)-4-оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил]ацетамид (ХIIa). Выход 81%. Т. пл. 217–220°C. Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д., J, Гц): 10.85 (с, 1H, C(O)NH), 8.42 (т, J 5.5, 1H, 1-H, индол), 8.17 (с, 1H, CH=), 8.15 (д, J 5.0, 1H, 3-H, тиофен), 7.81 (д, J 3.5, 1H, 5-H, тиофен), 7.53 (д, J 7.8, 1H, 2-H, индол), 7.37–7.31 (м, 2H, 4-H, индол + 4-H, тиофен), 7.15 (д, J 2.2, 1H, 7-H, индол), 7.06 (т, J 7.5, 1H, 5-H, индол), 6.98 (т, J 7.4, 1H, 6-H, индол), 4.63 (с, 2H, CH₂CO), 3.42–3.25 (м, 2H, CH₂NH), 2.82 (т, J 7.3, 2H, NHCH₂CH₂). Найдено, %: С 56.29; Н 4.11; N 9.76. C₂₀H₁₇N₃O₂S₃. Вычислено, %: С 56.18; Н 4.01; N 9.83.

N-[2-(5-Фторо-1H-индол-3-ил)этил]-2-[(5Z)-4-оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил]ацетамид (ХIIb). Выход 82%. Т. пл. 212–214°C. Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д., J, Гц): δ 10.95 (с, 1H, C(O)NH), 8.40 (с, 1H, 1-H, индол), 8.16 (с, 2H, CH= + 3-H, тиофен), 7.80 (с, 1H, 5-H, тиофен), 7.43–7.17 (м, 4H, 2-H + 4H + 6-H, индол + 4-H, тиофен), 6.90 (с, 1H, 6-H, индол), 4.63 (с, 2H, CH₂CO), 3.35–3.28 (м, 2H, CH₂NH), 2.78 (т, J 7.2, 2H, NHCH₂CH₂). Найдено, %: С 54.03; Н 3.57; N 9.36. C₂₀H₁₆FN₃O₂S₃. Вычислено, %: С 53.91; Н 3.62; N 9.43.

N-[2-(5-Хлоро-1H-индол-3-ил)этил]-2-[(5Z)-4-оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил]ацетамид (ХIIc). Выход 78%. Т. пл. 223–

226°C. Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д., J, Гц): 11.06 (с, 1H, C(O)NH), 8.40 (т, J 5.5, 1H, 1-H, индол), 8.17–8.13 (м, 2H, CH= + 3-H, тиофен), 7.80 (д, J 3.5, 1H, 5-H, тиофен), 7.56 (с, 1H, 2-H, индол), 7.36 (с, 1H, 4-H, индол), 7.34 (с, 1H, 4-H, тиофен), 7.23 (с, 1H, 7-H, индол), 7.06 (дд, J 8.6, 1.8, 1H, 6-H, индол), 4.63 (с, 2H, CH₂CO), 3.36–3.29 (м, 2H, CH₂NH), 2.79 (т, J 7.2, 2H, NHCH₂CH₂). Найдено, %: С 51.78; Н 3.55; N 9.02. C₂₀H₁₆ClN₃O₂S₃. Вычислено, %: С 51.99; Н 3.49; N 9.09.

N-[2-(5-Метокси-1H-индол-3-ил)этил]-2-[(5Z)-4-оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил]ацетамид (ХIIд). Выход 77%. Т. пл. 226–229°C. Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д., J, Гц): 10.66 (с, 1H, C(O)NH), 8.38 (с, 1H, 1-H, индол), 8.14 (д, J 7.5, 2H, CH= + 3-H, тиофен), 7.80 (д, J 3.6, 1H, 5-H, тиофен), 7.37–7.32 (м, 1H, 4-H, тиофен), 7.22 (д, J 8.7, 1H, 2-H, индол), 7.11 (д, J 2.1, 1H, 4-H, индол), 7.00 (д, J 2.2, 1H, 7-H, индол), 6.71 (дд, J 8.7, 2.3, 1H, 6-H, индол), 4.64 (с, 2H, CH₂CO), 3.77 (с, 3H, CH₃), 3.35 (т, 6.0, 2H, CH₂NH), 2.79 (т, J 7.3, 2H, NHCH₂CH₂). Найдено, %: С 55.24; Н 4.08; N 9.11. C₂₁H₁₉N₃O₃S₃. Вычислено, %: С 55.12; Н 4.19; N 9.18.

N-[2-(1H-Индол-3-ил)этил]-2-[(5Z)-4-оксо-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-3-ил]пропанамид (ХIIe). Выход 92%. Т. пл. 112–115°C. Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д., J, Гц): 10.81 (с, 1H, C(O)NH), 8.20–8.11 (м, 2H, 1-H, индол + 3-H, тиофен), 8.10 (с, 1H, CH=), 7.78 (д, J 3.1, 1H, 5-H, тиофен), 7.53 (д, J 7.9, 1H, 2-H, индол), 7.38–7.28 (м, 2H, 4-H, индол + 4-H, тиофен), 7.14 (с, 1H, 7-H, индол), 7.05 (т, J 7.2, 1H, 5-H, индол), 6.97 (т, J 7.4, 1H, 6-H, индол), 5.45 (д, J 6.9, 1H, CH), 3.42–3.25 (м, 2H, CH₂NH), 2.88–2.74 (м, 2H, NHCH₂CH₂), 1.57 (д, J 6.9, 3H, CH₃). Найдено, %: С 57.02; Н 4.27; N 9.60. C₂₁H₁₉N₃O₂S₃. Вычислено, %: С 57.12; Н 4.34; N 9.52.

Антимикробная активность. Для определения ингибирования роста бактерий (*S. aureus* ATCC 43300, *E. coli* ATCC 25922, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *A. baumannii* ATCC 19606) планшеты с исследуемыми веществами и бактериальными культурами инкубировали при 37°C в течение 18 ч без встряхивания и измеряли поглощение при 600 нм (*OD*₆₀₀) с использованием автоматизированного монохроматора/спектрографа M1000 Pro (Тесан, Швейцария). Для определения ингибирования роста грибка *C. albicans* ATCC 90028 планшеты с исследуемыми веществами и грибковой суспензией инкубировали при 35°C в течение 36 ч без встряхивания и измеряли поглощение при 530 нм (*OD*₅₃₀) с помощью спектрофотометра Synergy HTX (Biotek, США). Ингибирование в аналогичных условиях роста грибка *C. neoformans* ATCC

208821 определяли, измеряя разницу между поглощением при 600 и 570 нм ($OD_{600-570}$) после добавления резазурина (конечная концентрация 0.001%) и инкубации в течение дополнительных 2 ч при 35°C.

Процент ингибирования роста (GI, %) рассчитывали для каждой ячейки микротитрационного планшета, используя отрицательный контроль (только среда) и положительный контроль (бактериальная/грибковая среда без ингибиторов) в тех же условиях.

Цитотоксический эффект *in vitro* оценивали на эмбриональной клеточной линии почек НЕК293 в концентрации исследуемых веществ, которая вызвала 50%-ную гибель клеток (CC_{50}). Ингибирование роста клеток оценивали по флуоресценции после добавления резазурина (5 мкл, 25 мкг/мл; конечная концентрация 2.3 мкг/мл) и инкубации в течение 3 ч при 37°C и 5% CO_2 . Интенсивность флуоресценции измеряли на приборе M1000 Pro (Tecan, Швейцария) монохромным считывателем микропланшетов с использованием автоматического расчета данных.

Гемолитический эффект оценивали по поглощению при 405 нм супернатанта, образованного после инкубации пластинок (37°C, 1 ч), содержащих исследуемые соединения вместе с промытыми клетками крови человека с последующим центрифугированием (1000 об/мин, 10 мин). Поглощение измеряли на приборе M1000 Pro (Tecan, Швейцария) монохромным считывателем планшетов. В качестве положительного гемолитического стандарта использовали меллитин.

Противоопухолевая активность. Противоопухолевая активность синтезированных соединений в отношении 60 линий раковых клеток, представляющих девять онкологических заболеваний (лейкемия, немелкоклеточный рак легких, рак ЦНС, яичников, молочной железы, простаты, почек, эпителиальный рак кишечника, меланома), исследовали в National Cancer Institute of Health (США) в рамках Development Therapeutic Program по стандартной процедуре [27]. Определение противоопухолевой активности проводили высокочувствительным флуориметрическим методом посредством количественной оценки интенсивности цвета флуоресцентного излучения (краситель – сульфородамин Б) через 48 ч после обработки клеток тестируемыми соединениями. Процент ингибирования роста рассчитывали по формулам:

$$[(T_i - T_z)/(C - T_z)] \times 100$$

(при концентрациях, для которых $T_i \geq T_z$),

$$[(T_i - T_z)/T_z] \times 100$$

(при концентрациях, для которых $T_i < T_z$),

где T_i – тестовый рост в присутствии исследуемого соединения, T_z – концентрация клеток в начальный момент, C – контрольный рост.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучено взаимодействие тиофен-2-карбальдегида с производными роданина, в результате чего получена комбинаторная библиотека производных 5-тиофен-2-илметил-2-тиоксотиазолидин-4-она. Исследованы антимикробные и противоопухолевые свойства синтезированных соединений, обнаружены определенные закономерности взаимосвязи “структура–действие”. Идентифицированы соединения с высокой антибактериальной активностью относительно штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 и противогрибковой активностью в отношении штамма *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821. Полученные результаты свидетельствуют о перспективах дальнейших исследований в направлении поиска эффективных антимикробных средств.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данная статья не содержит описания выполненных кем-либо из авторов исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomasić T., Masic L.P. // *Curr. Med. Chem.* 2009. V. 16. P. 1596–1629. <https://doi.org/10.2174/092986709788186200>
2. Kaminsky D., Kryshchyn A., Lesyk R. // *Expert Opin. Drug Discov.* 2017. V. 12. P. 1233–1252. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>
3. Keri R.S., Chand K., Budagumpi S., Balappa Somappa S., Patil S.A., Nagaraja B.M. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. V. 138. P. 1002–1033. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.07.038>
4. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. // *Хим. гетероцикл. соед.* 2009. Т. 45. С. 140–142. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak N.D. // *Chem. Heterocycl. Comp.* 2009. V. 45. P. 121–122.] <https://doi.org/10.1007/s10593-009-0238-2>
5. Bazel Y., Tupys A., Ostapiuk Y., Tymoshuk O., Matiychuk V.J. // *Mol. Liq.* 2017. V. 242. P. 471–477. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.07.047>
6. Обушак Н.Д., Горак Ю.И., Матийчук В.С., Лытвын Р.З. // *ЖОрХ.* 2008. Т. 44. С. 1712–1716.

- [Obushak N.D., Gorak Yu.I., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. // Russ. J. Org. Chem. 2008. V. 44. P. 1689–1694.]
<https://doi.org/10.1134/S1070428008110213>
7. Походьло Н.Т., Матиичук В.С., Обушак Н.Д. // Хим. гетероцикл. соед. 2009. Т. 45. С. 612–618. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak N.D. // Chem. Heterocycl. Comp. 2009. V. 45. P. 483–488.]
<https://doi.org/10.1007/s10593-009-0287-6>
8. Pokhodylo N.T., Teslenko Y.O., Matiychuk V.S., Obushak M.D. // Synthesis. 2009. V. 16. P. 2741–2748.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1216875>
9. Pokhodylo, N.T., Matiychuk, V.S. // J. Heterocyclic Chem. 2010. V. 47. P. 415–420.
<https://doi.org/10.1002/jhet.321>
10. Chaban T.I., Ogurtsov V.V., Matiychuk V.S., Chaban I.G., Demchuk I.L., Nektegayev I.A. // Acta Chim. Slov. 2019. V. 66. P. 103–111.
<https://doi.org/10.17344/acsi.2018.4570>
11. Obushak M.D., Matiychuk V.S., Turytsya V.V. // Tetrahedron Lett. 2009. V. 50. P. 6112–6115.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.08.024>
12. Pokhodylo N.T., Teslenko Y.O., Matiychuk V.S., Obushak M.D. // Synthesis. 2009. V. 16. P. 2741–2748.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1216875>
13. Tupys A., Kalembkiewicz J., Ostapiuk Y., Matiichuk V., Tymoshuk O., Woźnicka E., Byczyński Ł. // J. Therm. Anal. Calorim. 2017. V. 127. P. 2233–2242.
<https://doi.org/10.1007/s10973-016-5784-0>
14. Wala I. El-Sofany, Othman D.A.A., Mahran A.M., El-Manawaty A. May, Wael A. El-Sayed // Russ. J. Bioorg. Chem. 2020. V. 46. P. 393–402.
<https://doi.org/10.1134/S106816202003005X>
15. El-Helw E.A.E., Derbala H.A., El-Shahawi M.M., Salem M.S., Ali M.M. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2019. V. 45. P. 42–53.
<https://doi.org/10.1134/S1068162019010047>
16. Cai M.G., Wu Y., Chang J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. V. 26. P. 2517–2520.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.03.089>
17. Ponnuchamy S., Kanchithalaivan S., Kumar R.R., Ali M.A., Choon T.S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. V. 24. P. 1089–1093.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.01.007>
18. Remon M. Zaki, Adel M. Kamal El-Dean, Shaban M. Radwan, Mahmoud A. Ammar // Russ. J. Bioorg. Chem. 2020. V. 46. P. 85–96.
<https://doi.org/10.1134/S1068162020010148>
19. Safaa I. Elewa, Eman Mansour, Ibrahim F. Nassar, Amal A.I. Mekawey // Russ. J. Bioorg. Chem. 2020. V. 46. P. 382–392.
<https://doi.org/10.1134/S1068162020030061>
20. Shi F., Li C., Xia M., Miao K., Zhao Y., Tu S., Zheng W., Zhang G., Ma N. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. V. 19. P. 5565–5568.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.08.046>
21. Sarigol D., Uzgoren-Baran A., Tel B.C., Somuncuoglu E.I., Kazkayasi I., Ozadali-Sari K., Unsal-Tan O., Okay G., Ertan M., Tozkoparan B. // Bioorg. Med. Chem. 2015. V. 23. P. 2518–2528.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.03.049>
22. Pomel V., Klicic J., Covini D., Church D.D., Shaw J.P., Roulin K., Burgat-Charvillon F., Valognes D., Camps M., Chabert C., Gillieron C., Françon B., Perrin D., Leroy D., Gretener D., Nichols A., Vitte P.A., Carboni S., Rommel C., Schwarcz M.K., Rückle T. // J. Med. Chem. 2006. V. 49. P. 3857–3871.
<https://doi.org/10.1021/jm0601598>
23. Li S.N., Xu Y.Y., Gao J.Y., Yin H.R., Zhang S.L., Li H.Q. // Bioorg. Med. Chem. 2015. V. 23. P. 3221–3227.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.04.065>
24. Bataille C.J., Brennan M.B., Byrne S., Davies S.G., Durbin M., Fedorov O., Huber K.V., Jones A.M., Knapp S., Liu G., Nadali A., Quevedo C.E., Russell A.J., Walker R.G., Westwood R., Wynne G.M. // Bioorg. Med. Chem. 2017. V. 25. P. 2657–2665.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.02.056>
25. Johnson S.L., Jung D., Forino M., Chen Y., Satterthwait A., Rozanov D.V., Strongin A.Y., Pellicchia M. // J. Med. Chem. 2006. V. 49. P. 27–30.
<https://doi.org/10.1021/jm050892j>
26. Ding Y., Smith K.L., Varaprasad C.V., Chang E., Alexander J., Yao N. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007. V. 17. P. 841–845.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.08.104>
27. Xie Y., Liu Y., Gong G., Rinderspacher A., Deng S.X., Smith D.H., Toebben U., Tzilianos E., Branden L., Vidović D., Chung C., Schürer S., Tautz L., Landry D.W. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. V. 18. P. 2840–2844.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.03.079>
28. Stephen Kumar Celestina, Sundaram K., Ravi S. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2019. V. 45. P. 405–415.
<https://doi.org/10.1134/S1068162019050066>
29. Open-access antimicrobial screening program, <https://www.co-add.org/>
30. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A., Gray-Goodrich M., Campbell H., Joseph Mayo, Boyd M. // J. Nat. Cancer Inst. 1991. V. 83. P. 757–766.
<https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>
31. Boyd M.R., Paull K.D. // Drug Dev. Res. 1995. V. 34. P. 91–109.
<https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
32. Boyd M.R. // In: Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval / Ed. Teicher B.A. Humana Press: Totowa, NJ, USA, 1997. P. 23–42.
33. Shoemaker R.H. // Nat. Rev. Cancer. 2006. V. 6. P. 813–823.
<https://doi.org/10.1038/nrc1951>

Synthesis, Antimicrobial and Antitumor Properties of 5-Thiophen-2-Ylmethylene-2-Thioxothiazolidin-4-One Derivatives

V. Ya. Horishny* and V. S. Matiychuk**,#

#Phone: +38 (067) 675-16-83; e-mail: v_matiychuk@ukr.net

*Danylo Halatsky Lviv National Medical University, ul. Pekarskaya 69, Lviv, 79010 Ukraine

**Ivan Franko National University of Lviv, ul. Kirilla i Mefodiya 6, Lviv, 79005 Ukraine

By the reaction of thiophene-2-carbaldehyde with rhodanine derivatives was synthesized a combinatorial library of 5-thiophen-2-ylmethylene-2-thioxothiazolidin-4-ones. The prepared (4-oxo-5-thiophen-2-ylmethylene-2-thioxothiazolidin-3-yl)alkanecarboxylic acids were used to acylation of biogenic amine tryptamine and its derivatives. A number of new *N*-[2-(5-[*R*-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-2-(4-oxo-5-thiophen-2-ylmethylene-2-thioxothiazolidin-3-yl)carboxamides were synthesized. The antimicrobial and antitumor properties of the obtained compounds were investigated. Compounds with high antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and *Cryptococcus neoformans* has been identified.

Keywords: thiophene, rhodanine, acylation, antimicrobial activity, antitumor activity