

## 5-БЕНЗОТИАЗОЛ-2-ИЛФУРАН-2-КАРБАЛЬДЕГИД В ДИЗАЙНЕ ВЕЩЕСТВ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

© 2020 г. Ю. Э. Матийчук<sup>a</sup>, Ю. И. Горак<sup>b</sup>, Т. И. Чабан<sup>a</sup>, В. Я. Горишний<sup>a</sup>,  
О. С. Тимошук<sup>b</sup>, В. С. Матийчук<sup>b</sup>, \*

<sup>a</sup> Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого,  
79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская 69

<sup>b</sup> Львовский национальный университет им. Ивана Франко, 79005, Украина, г. Львов, ул. Кирила и Мефодия 6  
\*e-mail: v\_matiyчук@ukr.net

Поступила в редакцию 29 июня 2020 г.

После доработки 12 июля 2020 г.

Принята к публикации 16 июля 2020 г.

Исследован бензотиазол-2-илфуран-2-карбальдегид в реакции с 2-ацетилфураном, 2-ацетилтиофеном и некоторыми метиленактивными соединениями. Получен ряд новых производных 3-(5-бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-2-илпропенона, 3-(5-бензотиазол-2-илфуран-2-ил)акрилонитрила, 3-(5-бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-2-цианоакриламида, 5-(бензотиазол-2-илфуран-2-илметилена)-2-тиоксотиазолидин-4-она. Синтезированы с использованием мультикомпонентных реакций 5-(5-бензотиазол-2-илфуран-2-илметилена)-2-морфолин-4-илтиазол-4-он и диэтил-4-[5-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фурил]-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат. Исследованы противоопухолевые свойства полученных соединений. Идентифицировано соединение-лидер – 3-(5-бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-2-(4-фенилтиазол-2-ил)-акрилонитрил, активность которого превышает активность препаратов сравнения 5-фторурацила, цисплатина и куркумина.

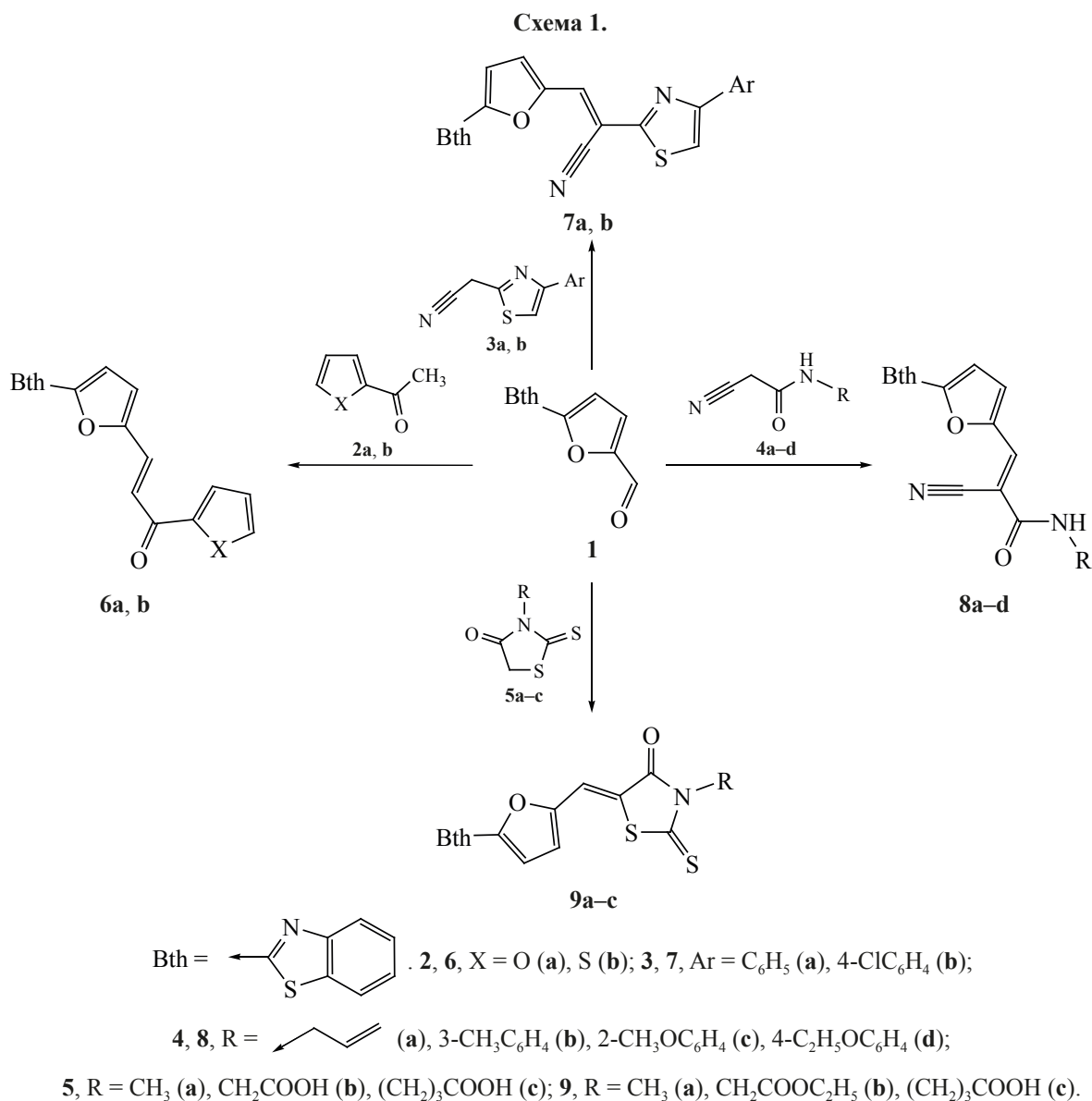
**Ключевые слова:** тиазол, фуран, мультикомпонентные реакции, противоопухолевая активность.

**DOI:** 10.31857/S0514749220100080

Дизайн высокоэффективных и малотоксичных фармакологически активных органических соединений остается одним из приоритетных направлений развития современной органической и медицинской химии. Известно, что производные бензотиазола обладают разнообразными видами биологической активности [1, 2]. Такие соединения как заполрестат, этоксзоламид, пробеназол нашли применение на фармацевтическом рынке. Простота методов получения производных тиазола [3] делает его удобной матрицей для целенаправленного синтеза биологически активных веществ, в частности противоопухолевых. Об указанном виде биологической активности соединений, имеющих в своей структуре бензотиазольный цикл, сообщалось ранее [2, 4–8].

В продолжение наших исследований по синтезу биологически активных конденсированных азолов [9–20] и аналитических реагентов на их основе [21–26] в этой статье сообщаем о дизайне веществ противоопухолевого действия в бензотиазольном ряду с использованием 5-бензотиазол-2-илфуран-2-карбальдегида в качестве исходного соединения. Указанный альдегид получали по методу, описанному в литературе [27].

Нами изучено взаимодействие 5-бензотиазол-2-илфуран-2-карбальдегида (**1**) с соединениями с активной метильной и метиленовой группами. В качестве последних использованы ацетилфуран (**2a**), ацетилтиофен (**2b**), тиазолилацетонитрилы **3a**, **b**, цианацетамиды **4a–d**, а также производные роданина **5a–c**. Установлено, что при кипяче-



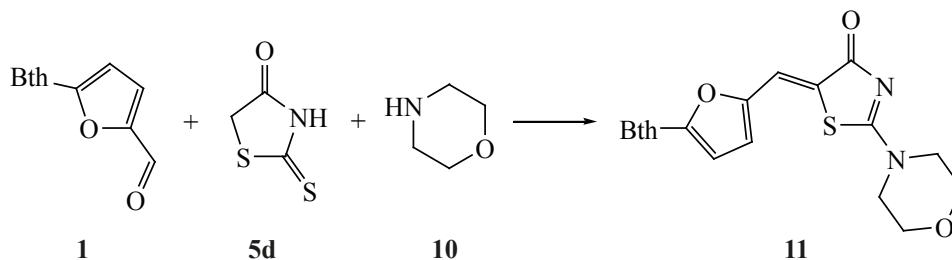
нии карбальдегида **1** с указанными реагентами в спирте в присутствии каталитических количеств водного раствора гидроксида натрия (синтез соединений **6a, b**) или триэтиламина (синтез соединений **7–9**) происходит конденсация с выделением воды и образованием производных **6–9** (схема 1). При использовании соединений **2a, b**, **3a, b** и **4a–d** реакция заканчивается через несколько минут. Для полного образования соединений **9a–c** требуется кипячение на протяжении 2 ч. В последнем случае в реакции соединения **1** с 4-оксо-2-тиоксо-тиазаolidин-3-илуксусной кислотой (**5b**) осуществляется этерификация карбоксильной группы с образованием производного **9b**.

5-Бензотиазол-2-илфуран-2-карбальдегид (**1**) изучен нами и в некоторых мультикомпонентных реакциях. В частности, при его взаимодействии с роданином **5d** и эквивалентным количеством морфолина (**10**) с высоким выходом образуется полигетероциклическое производное **11** (схема 2).

5-Бензотиазол-2-илфуран-2-карбальдегид (**1**) был использован нами также и в классическом синтезе дигидропиридинов по Ганчу. Так, при его взаимодействии с ацетоуксусным эфиром **12** и амиаком получен дигидропиридин **13** (схема 3).

Противоопухолевую активность синтезированных соединений в концентрации 10<sup>-5</sup> моль/л

Схема 2.



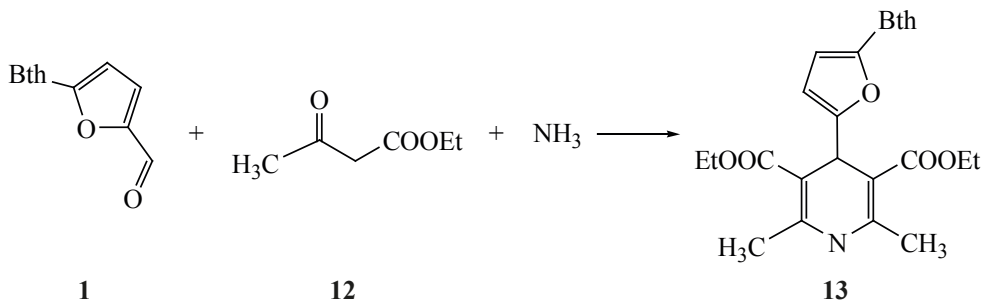
изучали методом высокоэффективного биологического скрининга согласно международной научной программе Национального института здоровья США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института рака (Бетезда, Мэриленд, США) [28–31] *in vitro* на 60 линиях клеток, охватывающих практически весь спектр раковых заболеваний человека, в том числе лейкемии, немелкоклеточного рака легких, ЦНС, яичников, молочной железы, простаты, почек, эпителиального рака кишечника, меланомы. Количественным критерием активности соединений был рост клеток линий рака (GP, %) в процентах по сравнению с контролем [28–31]. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Установлено, что синтезированные соединения проявляют противоопухолевую активность разного уровня. Наиболее активными оказались соединения **7a, b**. На этом этапе исследований соединение **7a** проявило значительный цитотоксический эффект в отношении линии NCI-H522 немелкоклеточного рака легких, SK-MEL-5 и MDA-MB-435 меланомы, SF-295 и SF-539 рака ЦНС, а соединение **7b** – в отношении UACC-62 меланомы. Замена тиазолильного радикала в веществах **7** на ацетамидный (вещества **8a–d**) привела к значительной потере активности. Малоактивными

оказались и производные роданина **9a–c**. В то же время производные 4-тиазолинона **11** и дигидропиридина **13** проявили умеренную активность. Наиболее чувствительной к соединениям **9a–c** и **11** оказалась линия UO-31 рака почек со значениями GP = 16.11–84.19%. Также значительная активность наблюдалась у соединения **13** в отношении линии KM12 эпителиального рака кишечника. Среди исследованных халконов более активным оказалось соединение с тиофеновым заместителем **6b** со средним показателем ингибирования роста раковых клеток 88.92%.

Соединения **7a, b** были отобраны для второго этапа исследования противоопухолевой активности, который заключался в тестировании указанных соединений на 60 линиях раковых клеток в 5 концентрациях при 10-кратном разведении (100; 10; 1; 0.1 и 0.01  $\mu\text{M}$ ) согласно стандартной процедуре NCI [28–31]. На основе его данных рассчитано 3 дозозависимых параметра:  $\text{GI}_{50}$  – концентрация, которая вызывает угнетение роста 50% клеток линии; TGI – концентрация соединения, которая оказывает полное подавление роста раковых клеток;  $\text{LC}_{50}$  – концентрация вещества, которая приводит к 50% гибели клеток. Показатель  $\text{GI}_{50}$  интерпретируют как эффективный уровень ингибирования, TGI – как цитостатический эффект, а  $\text{LC}_{50}$  явля-

Схема 3.



**Таблица 1.** Цитотоксичность синтезированных соединений в концентрации  $10^{-5}$  М на 60 линиях раковых клеток.

Соединение	Митотическая активность на 60 линиях, GP, %		Наиболее чувствительные линии (линия рака/тип), GP, %
	средняя	диапазон	
<b>6a</b>	100.24	64.66–116.74	UO-31 (Рак почек) 64.66 HOP-92 (Немелкоклеточный рак легких) 76.32
<b>6b</b>	88.92	30.47–130.35	SNB-75 (Рак ЦНС) 30.47 U251 (Рак ЦНС) 35.81 HOP-62 (Немелкоклеточный рак легких) 41.23
<b>7a</b>	26.00	–31.91–71.49	NCI-H522 (Немелкоклеточный рак легких) -31.91 SK-MEL-5 (Меланома) -31.29 SF-295 (Рак ЦНС) -28.69 MDA-MB-435 (Меланома) -20.30 SF-539 (Рак ЦНС) -5.03
<b>7b</b>	71.76	–2.28–128.29	UACC-62 (Меланома) -2.28 SF-295 (Рак ЦНС) 12.98 K-562 (Лейкемия) 18.08 LOX IMVI (Меланома) 24.61 KM12 (Эпителиальный рак кишечника) 27.23 SF-539 (Рак ЦНС) 38.3
<b>8a</b>	105.82	74.40–141.82	UO-31 (Рак почек) 74.40
<b>8b</b>	100.30	63.97–118.20	SR (Лейкемия) 63.97
<b>8c</b>	95.82	59.65–144.17	MDA-MB-231/ATCC (Рак молочной железы) 59.65 UO-31 (Рак почек) 75.06
<b>8d</b>	98.45	50.24–139.69	UO-31 (Рак почек) 50.24 IGROV1 (Рак яичников) 62.57
<b>9a</b>	109.38	81.15–127.57	UO-31 (Рак почек) 81.15
<b>9b</b>	100.73	65.13–114.56	UO-31 (Рак почек) 65.13
<b>9c</b>	100.60	84.19–121.47	UO-31 (Рак почек) 84.19
<b>11</b>	74.18	16.11–124.05	UO-31 (Рак почек) 16.11 MCF7 (Рак молочной железы) 39.73 CCRF-CEM (Лейкемия) 41.34 RPMI-8226 (Лейкемия) 46.29
<b>13</b>	93.96	19.47–136.39	KM12 (Эпителиальный рак кишечника) 19.47 K-562 (Лейкемия) 50.54 UO-31 (Рак почек) 59.53

ется летальной концентрацией, характеризующей цитотоксическое действие. Если значение исследуемых параметров ( $GI_{50}$ , TGI и  $LC_{50}$ ) является меньше, чем  $100 \mu\text{M}$ , соединения трактуют как активные (в отношении данной линии). Результаты указанного углубленного *in vitro* исследования противоопухолевой активности приведены в

табл. 2. Установлено, что на этом этапе исследования соединение **7a** проявило высокую активность на уровне  $GI_{50}$  со значением MG-MID =  $0.69 \mu\text{M}$ , а **7b** – умеренную активность (MG-MID =  $55.25 \mu\text{M}$ ). Наиболее чувствительными к соединению **7a** оказались линии K-562 лейкемии ( $GI_{50}$  =  $0.0529 \mu\text{M}$ ), SW-620 эпителиального рака кишеч-

**Таблица 2.** Противоопухолевая активность *in vitro* соединений **7a**, **7b** на 60 линиях раковых клеток при градиенте концентраций ( $10^{-4}$ – $10^{-8}$  M).

Линия клеток рака	Противоопухолевая активность <i>in vitro</i> , $\mu$ M					
	<b>7a</b>			<b>7b</b>		
	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>
<i>Лейкемия (Leucemia)</i>						
CCRF-CEM	0.242	> 100	> 100	1.75	> 100	> 100
HL-60 (TB)	0.221	–	> 100	1.94	> 100	> 100
K-562	0.0529	> 100	> 100	0.513	> 100	> 100
MOLT-4	0.439	22.7	> 100	5.58	> 100	> 100
RPMI-8226	0.414	27.1	> 100	> 100	> 100	> 100
SR	0.236	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Немелкоклеточный рак легких (Non-Small Cell Lung Cancer)</i>						
A549/ATCC	0.531	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
EKVX	–	–	–	> 100	> 100	> 100
HOP-62	0.392	75.1	> 100	6.03	> 100	> 100
HOP-92	–	> 100	> 100	0.394	> 100	> 100
NCI-H226	1.86	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
NCI-H23	1.18	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
NCI-H322M	15.8	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
NCI-H460	0.377	> 100	> 100	5.39	> 100	> 100
NCI-H522	0.189	0.616	> 100	–	> 100	> 100
<i>Рак ЦНС (CNS Cancer)</i>						
SF-268	0.849	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
SF-295	0.272	27.8	> 100	2.64	> 100	> 100
SF-539	0.238	0.859	67.0	2.84	18.5	> 100
SNB-19	0.678	> 100	> 100	–	–	–
SNB-75	0.275	33.7	> 100	2.17	> 100	> 100
U251	0.306	21.2	> 100	> 100	> 100	> 100
<i>Эпителиальный рак кишечника (Colon cancer)</i>						
COLO 205	0.283	–	> 100	8.08	> 100	> 100
HCC-2998	0.498	> 100	> 100	4.64	59.3	> 100
HCT-116	0.430	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
HCT-15	0.100	> 100	> 100	2.80	> 100	> 100
HT29	0.269	13.1	> 100	> 100	> 100	> 100

Таблица 2. (продолжение).

Линия клеток рака	Противоопухольевая активность <i>in vitro</i> , $\mu\text{M}$					
	7a			7b		
	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>
Эпителиальный рак кишечника ( <i>Colon cancer</i> )						
KM12	0.180	17.8	> 100	> 100	> 100	> 100
SW-620	0.0861	> 100	> 100	2.73	> 100	> 100
Меланома ( <i>Melanoma</i> )						
LOX IMVI	0.0468	> 100	> 100	0.471	> 100	> 100
MALME-3M	–	70.5	> 100	> 100	> 100	> 100
M14	0.0787	14.5	> 100	> 100	> 100	> 100
MDA-MB-435	0.0534	> 100	> 100	2.31	> 100	> 100
SK-MEL-2	0.208	93.5	> 100	> 100	> 100	> 100
SK-MEL-28	0.796	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
SK-MEL-5	0.196	0.634	42.8	15.3	> 100	> 100
UACC-257	0.479	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
UACC-62	0.0413	> 100	> 100	0.314	> 100	> 100
Рак яичников ( <i>Ovarian Cancer</i> )						
IGROV1	0.891	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
OVCAR-3	0.373	34.9	> 100	> 100	> 100	> 100
OVCAR-4	0.932	> 100	> 100	9.32	> 100	> 100
OVCAR-5	0.752	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
OVCAR-8	0.389	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
NCI/ADR-RES	0.272	6.60	> 100	49.7	> 100	> 100
SK-OV-3	0.358	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Рак простаты ( <i>Prostate Cancer</i> )						
PC-3	0.319	> 100	> 100	0.729	> 100	> 100
DU-145	0.444	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Рак почек ( <i>Renal Cancer</i> )						
786-0	0.375	31.8	> 100	3.91	> 100	> 100
A498	2.86	33.3	> 100	> 100	> 100	> 100
ACHN	0.0535	> 100	> 100	4.91	> 100	> 100
SAKI-1	–	–	–	0.496	> 100	> 100
RXF 393	0.295	32.0	> 100	> 100	> 100	> 100
SN12C	0.690	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

Таблица 2. (продолжение).

Линия клеток рака	Противоопухолевая активность <i>in vitro</i> , $\mu\text{M}$					
	7a			7b		
	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>	GI <sub>50</sub>	TGI	LC <sub>50</sub>
Рак почек ( <i>Renal Cancer</i> )						
TK-10	–	–	–	> 100	> 100	> 100
UO-31	0.515	> 100	> 100	5.06	> 100	> 100
Рак молочной железы ( <i>Breast Cancer</i> )						
MCF7	0.320	> 100	> 100	23.9	> 100	> 100
MDA-MB-231/ATCC	0.543	96.0	> 100	> 100	> 100	> 100
HS 578T	0.435	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
BT-549	0.267	32.9	> 100	> 100	> 100	> 100
T-47D	0.0690	–	> 100	6.30	> 100	> 100
MDA-MB-468	0.333	25.9	> 100	> 100	> 100	> 100

ника (GI<sub>50</sub> = 0.0861  $\mu\text{M}$ ), MDA-MB-435 и UACC-62 меланомы (GI<sub>50</sub> = 0.0534 и 0.0413  $\mu\text{M}$ , соответственно), а также ACHN рака почек (GI<sub>50</sub> = 0.0413  $\mu\text{M}$ ) и T-47D рака молочной железы (GI<sub>50</sub> = 0.0690  $\mu\text{M}$ ). Следует отметить, что на этом этапе исследования оба соединения в подавляющем большинстве случаев не оказывали цитотоксического действия в отношении тестируемых линий опухолевых клеток (значение LC<sub>50</sub> больше 100  $\mu\text{M}$ ), за исключением воздействия соединения **7a** на клетки линий SF-539 рака ЦНС и SK-MEL-5 меланомы (LC<sub>50</sub> = 67.0 и 42.8  $\mu\text{M}$ , соответственно).

Для объективной интерпретации данных исследования противоопухолевой активности рассчитан также индекс селективности (SI) эффекта соединений **7a, b** на уровне GI<sub>50</sub>, который пред-

ставляет собой отношение среднего значения показателя активности MID GI<sub>50</sub> для всех линий раковых клеток к среднему значению соответствующего показателя для отдельного вида заболевания. Величину индекса селективности в пределах 3–6 трактуют как умеренную селективность, значение SI > 6 свидетельствует о высокой селективности противоопухолевого эффекта [32]. Параметры активности исследуемых соединений приведены в табл. 3. Как следует из данных табл. 3, определенная селективность наблюдалась у соединения **7a** для эпителиального рака кишечника (SI = 2.61), лейкемии (SI = 2.57) и рака молочной железы (SI = 2.09).

Табл. 4 иллюстрирует активность соединений **7a, b** по сравнению с известными лекарственными

Таблица 3. Селективность действия соединений **7a, b** на отдельные виды раковых заболеваний на уровне GI<sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ).

Соединение	Параметр	Вид рака <sup>a</sup>								
		Л	НКРЛ	ЭПК	РЦНС	М	РЯ	РП	РПП	РМЖ
<b>7a</b>	GI <sub>50</sub>	0.27	2.90	0.26	0.44	0.24	0.57	0.80	0.38	0.33
	SI	2.57	0.24	2.61	1.57	2.89	1.21	0.86	1.80	2.09
<b>7b</b>	GI <sub>50</sub>	34.96	63.98	45.46	41.53	57.60	79.86	51.80	50.36	71.70
	SI	1.58	0.86	1.22	1.33	0.96	0.69	1.07	1.10	0.77

<sup>a</sup> Здесь и в табл. 4: Л – лейкемия; НКРЛ – немелкоклеточный рак легких; ЭПК – эпителиальный рак кишечника; РЦНС – рак ЦНС; М – меланома; РЯ – рак яичников; РП – рак почек; РПП – рак простаты; РМЖ – рак молочной железы.

**Таблица 4.** Сравнение противоопухолевой активности соединений **7a**, **7b** и 5-фторурацила (5-FU), цисплатина и куркумина на уровне GI<sub>50</sub> (μM).

Соединение	Вид рака									
	Л	НКРЛ	ЭРК	РЦНС	М	РЯ	РП	РПР	РМЖ	MG-MID
<b>7a</b>	0.27	2.90	0.26	0.44	0.24	0.57	0.80	0.38	0.33	0.69
<b>7b</b>	34.96	63.98	45.46	41.53	57.60	79.86	51.80	50.36	71.70	34.96
5-FU	15.1	>100	8.4	72.1	70.6	61.4	45.6	22.7	76.4	52.5
Цисплатин	6.3	9.4	21.0	4.7	8.5	6.3	10.2	5.6	13.3	9.48
Куркумин	3.7	9.2	4.7	5.8	7.1	8.9	10.2	11.2	5.9	7.41

средствами – 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином, а также веществом природного происхождения противоопухолевого действия – куркумином. Как видно из таблицы, противоопухолевая активность соединения **7b** на уровне GI<sub>50</sub> несколько выше 5-FU, уступает цисплатину и куркумину. В то же время активность соединения **7a** значительно превышает показатели всех препаратов сравнения.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре «Varian Mercuri VX-400» (США) (400 МГц) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС.

**Получение производных 6–9 (общая методика).** Растворяли при нагревании 0.68 г (0.003 моль) бензотиазол-2-илфуран-2-карбальдегида (**1**) и 0.003 моль соответствующего соединения **2–5** в 20 мл этанола. К образованной реакционной смеси прибавляли каплю концентрированного водного раствора гидроксида калия (для синтеза соединений **6a**, **7b**) или триэтиламина (для синтеза соединений **7–9**) и кипятили до образования осадка. Охлаждали, осадок офилтровывали и перекристаллизовывали из ДМФА.

**3-(5-Бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-1-фуран-2-илпропенон (6a).** Выход 0.75 г (78%), т.пл. 226–227°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 6.81 д.д. (1H, ArH, *J* 3.5, 1.5 Гц), 7.35 д. (1H, ArH, *J* 3.7 Гц), 7.47–7.75 м (6H, ArH + CH=), 8.08 д. (1H, ArH, *J* 8.1 Гц), 8.10 с. (1H, CH=), 8.19 д. (1H, ArH, *J* 8.0 Гц). Найдено, %: С 67.28; Н 3.45; N 4.36. C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 67.35; Н 3.39; N 4.44.

**3-(5-Бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-1-тиофен-2-илпропенон (6b).** Выход 0.85 г (84%), т.пл. 209–

210°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.30–7.36 м (1H, ArH), 7.38 д. (1H, ArH, *J* 3.5 Гц), 7.47–7.56 м (2H, ArH), 7.59 т. (1H, ArH, *J* 7.7 Гц), 7.65 с. (2H, ArH + CH=), 8.06–8.11 м (2H, ArH), 8.19 д. (1H, ArH, *J* 7.9 Гц), 8.25 с. (1H, CH=). Найдено, %: С 64.07; Н 3.29; N 4.15. C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63.96; Н 3.19; N 4.25.

**3-(5-Бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-2-(4-фенилтиазол-2-ил)акрилонитрил (7a).** Выход 1.14 г (92%), т.пл. 255–256°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.41 т. (1H, ArH, *J* 7.0 Гц), 7.46–7.54 м (3H, ArH), 7.55–7.65 м (3H, ArH), 8.00–8.13 м (4H, ArH), 8.21–8.33 м (2H, ArH + CH=). Найдено, %: С 67.01; Н 3.24; N 10.31. C<sub>23</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 67.13; Н 3.18; N 10.21.

**3-(5-Бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-2-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]акрилонитрил (7b).** Выход 1.26 г (94%), т.пл. 244–245°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.46–7.62 м (5H, ArH), 8.01–8.10 м (4H, ArH), 8.18–8.26 м (2H, ArH), 8.31 с. (1H, CH=). Найдено, %: С 62.09; Н 2.78; N 9.54. C<sub>23</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 61.95; Н 2.71; N 9.42.

**N-Аллил-3-(5-бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-2-цианоакриламид (8a).** Выход 0.79 г (79%), т.пл. 227–228°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.86 т. (2H, CH<sub>2</sub>=, *J* 5.4 Гц), 5.03–5.24 м (2H, –CH<sub>2</sub>), 5.81–5.90 м (1H, CH=), 7.44–7.65 м (4H, ArH), 8.07 с. (1H, CH=), 8.08 д. (1H, ArH, *J* 8.9 Гц), 8.25 т. (1H, ArH, *J* 10.3 Гц), 8.62 с. (1H, NH). Найдено, %: С 64.46; Н 3.91; N 12.53. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 64.46; Н 3.91; N 12.53.

**3-(5-Бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-2-циано-N-м-толилакриламид (8b).** Выход 0.96 г (83%),



т.пл. 199–200°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.97 д (1H, ArH,  $J$  7.4 Гц), 7.25 т (1H, ArH,  $J$  7.8 Гц), 7.45–7.56 м (3H, ArH), 7.55–7.67 м (3H, ArH), 8.10 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.19 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.25 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 10.24 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.79; Н 3.84; N 11.01.  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 68.56; Н 3.92; N 10.90.

**3-(5-Бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-2-циано-N-(2-метоксифенил)акриламид (8с).** Выход 1.0 г (83%), т.пл. 199–200°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.90 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.99 т (1H, ArH,  $J$  7.6 Гц), 7.13 д (1H, ArH,  $J$  8.1 Гц), 7.16–7.24 м (1H, ArH), 7.53 т (1H, ArH,  $J$  7.6 Гц), 7.57–7.66 м (3H, ArH), 7.96 д (1H, ArH,  $J$  7.8 Гц), 8.11 д (1H, ArH,  $J$  8.1 Гц), 8.21 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.25 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 9.30 с (1H, NH). Найдено, %: С 65.97; Н 3.69; N 10.31.  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 65.82; Н 3.77; N 10.47.

**3-(5-Бензотиазол-2-илфуран-2-ил)-2-циано-N-(4-этоксифенил)акриламид (8d).** Выход 0.95 г (76%), т.пл. 238–239°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.32 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.9 Гц), 4.01 к (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.9 Гц), 6.92 д (2H, ArH,  $J$  9.0 Гц), 7.52 т (1H, ArH,  $J$  7.6 Гц), 7.55–7.67 м (5H, ArH), 8.10 д (1H, ArH,  $J$  8.1 Гц), 8.17 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.25 д (1H, ArH,  $J$  7.9 Гц), 10.19 с (1H, NH). Найдено, %: С 66.55; Н 4.02; N 10.23.  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 66.49; Н 4.12; N 10.11.

**5-(5-Бензотиазол-2-илфуран-2-илметиле)-3-метил-2-тиоксотиазолидин-4-он (9а).** Выход 0.90 г (84%), т.пл. > 275°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.42 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.43–7.65 м (4H, ArH), 7.76 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.09 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 8.27 д (1H, ArH,  $J$  7.1 Гц). Найдено, %: С 53.75; Н 2.73; N 7.93.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_3$ . Вычислено, %: С 53.61; Н 2.81; N 7.81.

**Этил[5-(5-бензотиазол-2-илфуран-2-илметиле)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]ацетат (9b).** Выход 1.08 г (84%), т.пл. > 275°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.14 т (3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 3.00 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 4.57 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.43 д (1H, ArH,  $J$  3.8 Гц), 7.48 т (1H, ArH,  $J$  7.5 Гц), 7.53–7.60 м (2H, ArH), 7.73 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.06 д (1H, ArH,  $J$  8.1 Гц), 8.24 д (1H, ArH,  $J$  7.9 Гц). Найдено, %: С 52.89; Н 3.36; N 6.44.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ . Вычислено, %: С 53.01; Н 3.28; N 6.51.

**4-[5-(5-Бензотиазол-2-илфуран-2-илметиле)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутановая кислота (9с).** Выход 1.14 г (88 %), т.пл. 249–250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.85–1.94 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.31 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  7.2 Гц), 4.08 т (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  6.8 Гц), 7.44 д (1H, ArH,  $J$  3.8 Гц), 7.50 т (1H, ArH,  $J$  7.5 Гц), 7.53–7.62 м (2H, ArH), 7.70 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.07 д (1H, ArH,  $J$  8.2 Гц), 8.26 д (1H, ArH,  $J$  8.0 Гц), 12.11 с (1H,  $\text{COOH}$ ). Найдено, %: С 53.14; Н 3.33; N 6.59.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ . Вычислено, %: С 53.01; Н 3.28; N 6.51.

**5-(5-Бензотиазол-2-илфуран-2-илметиле)-2-морфолин-4-илтиазол-4-он (11).** Растворяли при нагревании 0.68 г (0.003 моль) бензотиазол-2-илфуран-2-карбальдегида (1) и 0.4 г (0.003 моль) роданина (5d) и 0.3 мл (0.0034 моль) морфолина (10) в 20 мл спирта. Реакционную смесь кипятили на протяжении 6 ч. Охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ДМФА. Выход 0.81 г (68%), т.пл. > 275°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.71 с (2H, морфолин), 3.74 с (2H, морфолин), 3.83 с (2H, морфолин), 3.95 с (2H, морфолин), 7.24 д (1H, ArH,  $J$  3.7 Гц), 7.45–7.62 м (4H, ArH +  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.06 д (1H, ArH,  $J$  8.1 Гц), 8.16 д (1H, ArH,  $J$  7.9 Гц). Найдено, %: С 57.28; Н 3.72; N 11.07.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 57.42; Н 3.80; N 10.57.

**Диэтил-4-[5-(1,3-бензотиазол-2-ил)-2-фурил]-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (13).** Растворяли при нагревании 0.68 г (0.003 моль) бензотиазол-2-илфуран-2-карбальдегида (1), 0.78 г (0.006 моль) ацетоуксусного эфира (12) и 0.2 мл аммиака в 20 мл спирта. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч. Охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт–ДМФА 1:1. Выход 0.99 г (73%), т.пл. 180–181°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.21 т (6H,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 2.30 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 3.99–4.21 м (4H,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.15 с (1H,  $\text{CH}$ ), 6.15 д (1H, фуран,  $J$  3.4 Гц), 7.17 д (1H, фуран,  $J$  3.4 Гц), 7.41 т (1H, ArH,  $J$  7.6 Гц), 7.51 т (1H, ArH,  $J$  7.2 Гц), 7.96 д (1H, ArH,  $J$  8.1 Гц), 8.11 д (1H, ArH,  $J$  7.9 Гц), 9.08 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.70; Н 5.35; N 6.19.  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 63.59; Н 5.28; N 6.28.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tariq S., Kamboj P., Amir M. *Arch. Pharm.* **2018**, *352*, e1800170. doi 10.1002/ardp.201800170
2. Irfan A., Batool F., Zahra Naqvi S.A., Islam A., Osman S.M., Nocentini A., Alissa S.A., Supuran C.T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35*, 265–279. doi 10.1080/14756366.2019.1698036
3. Gao X., Liu J., Zuo X., Feng X., Gao Y. *Molecules.* **2020**, *25*, 1675. doi 10.3390/molecules25071675.
4. Jain S., Pattnaik S., Pathak K., Kumar S., Pathak D., Jain S., Vaidya A. *Mini Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 640–655. doi 10.2174/1389557517666171123211321
5. Pathak N., Rathi E., Kumar N., Kini S.G., Rao C.M. *Mini Rev. Med. Chem.* **2020**, *20*, 12–23. doi 10.2174/1389557519666190617153213
6. Eshkil F., Eshghi H., Saljooghi A.S., Bakavoli M., Rahimizadeh M. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 576–582. doi 10.1134/S1068162017050065
7. Singh M., Modi A., Narayan G., Singh S.K. *Anticancer Drugs.* **2016**, *27*, 519–532. doi 10.1097/CAD.0000000000000357
8. Hutchinson I., Jennings S.A., Vishnuvajjala B.R., Westwell A.D., Stevens M.F. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 744–747. doi 10.1021/jm011025r
9. Horishny V., Kartsev V., Geronikaki A., Matiychuk V., Petrou A., Glamoclija J., Ciric A., Sokovic M. *Molecules.* **2020**, *25*, 1964. doi 10.3390/molecules25081964
10. Обушак Н.Д., Горак Ю.И., Матийчук В.С., Лытвын Р.З. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1712–1716. [Obushak N.D., Gorak Yu.I., Matiichuk V.S., Lytvyn R.Z. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1689–1694.] doi 10.1134/S1070428008110213
11. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХГС.* **2009**, *45*, 612–618. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak N.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 483–488.] doi 10.1007/s10593-009-0287-6
12. Tsyalkovsky V.M., Kutsyk R.V., Matiychuk V.S., Obushak N.D., Klyufinskaya T.I. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 245–247. doi 10.1007/s11094-005-0126-8
13. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 415–420. doi 10.1002/jhet.321
14. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Synthesis.* **2009**, *8*, 1297–1300. doi 10.1055/s-0028-1087992
15. Pokhodylo N.T., Teslenko Y.O., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Synthesis.* **2009**, *16*, 2741–2748. doi 10.1055/s-0029-1216875
16. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХГС.* **2009**, *45*, 140–142. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak N.D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 121–122.] doi 10.1007/s10593-009-0238-2
17. Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Лытвын Р.З. *ХГС.* **2008**, *44*, 1166–1171. [Obushak M.D., Matiychuk V.S., Lytvyn R.Z. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 936–940.] doi 10.1007/s10593-008-0135-0
18. Chaban T.I., Ogurtsov V.V., Matiychuk V.S., Chaban I.G., Demchuk I.L., Nektgayev I.A. *Acta Chim. Slov.* **2019**, *66*, 103–111. doi 10.17344/acsi.2018.4570
19. Obushak M.D., Matiychuk V.S., Turytsya V.V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6112–6115. doi 10.1016/j.tetlet.2009.08.024
20. Pokhodylo N.T., Shyyka O.Y., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 399–403. doi 10.1021/co5001376
21. Tymoshuk O.S., Fedyshyn O.S., Oleksiv L.V., Rydchuk P.V., Matiychuk V.S. *J. Chem.* **2020**, *2020*, ID 8141853. doi 10.1155/2020/8141853
22. Bazel Y., Tupys A., Ostapiuk Y., Tymoshuk O., Matiychuk V. *J. Mol. Liq.* **2017**, *242*, 471–477. doi 10.1016/j.molliq.2017.07.047
23. Tupys A., Kalemekiewicz J., Ostapiuk Y., Matiichuk V., Tymoshuk O., Woźnicka E., Byczyński Ł. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 2233–2242. doi 10.1007/s10973-016-5784-0
24. Lozynska L.V., Tymoshuk O.S., Vrublevska T.Y. *Materials Sci.* **2015**, *50*, 870–876. doi 10.1007/s11003-015-9795-y
25. Lozynska L., Tymoshuk O. *Chem. Chem. Technol.* **2013**, *7*, 391–395. doi 10.23939/chcht07.04.391
26. Tupys A., Tymoshuk O., Rydchuk P. *Chem. Chem. Technol.* **2016**, *10*, 19–26. doi 10.23939/chcht10.01.019
27. Paizs C., Toşa M.I., Majdik C., Tahtinen P., Irimie F.D., Kanerva L.T. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2003**, *14*, 619–627. doi 10.1016/S0957-4166(03)00025-9
28. 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., Mayo J., Boyd M. *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757–766. doi 10.1093/jnci/83.11.757
29. Boyd M.R., Paull K.D. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91–109. doi 10.1002/ddr.430340203
30. Boyd M.R. *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval.* Ed. B.A. Teicher. Totowa: Humana Press, **1997**, 23–42.
31. Shoemaker R.H. *Nat. Rev. Cancer.* **2006**, *6*, 813–823. doi 10.1038/nrc1951
32. Rostom S.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6475–6485. doi 10.1016/j.bmc.2006.06.020

## Design Anticancer Compounds from Benzothiazol-2-ylfuran-2-carbaldehyde

Yu. E. Matiichuk<sup>a</sup>, Y. I. Horak<sup>b</sup>, T. I. Chaban<sup>a</sup>, V. Ya. Horishny<sup>a</sup>,  
O. S. Tymoshuk<sup>b</sup>, and V. S. Matychuk<sup>b, \*</sup>

<sup>a</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 79010, Ukraine, Lviv, ul. Pekarskaya 69

<sup>b</sup> Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodia 6

\*e-mail: v\_matychuk@ukr.net

Received June 29, 2020; revised July 12, 2020; accepted July 16, 2020

Benzothiazol-2-ylfuran-2-carbaldehyde was studied in the reaction with 2-acetylfuran, 2-acetylthiophene and some methylenactive compounds. A number of new derivatives of 3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-ylpropanone, 3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)acrylonitrile, 3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-cyanoacrylamide, 5-(benzothiazol-2-ylfuran-2-ylmethylene)-2-thioxothiazolidin-4-one were prepared. 5-(5-Benzothiazol-2-ylfuran-2-ylmethylene)-2-morpholin-4-ylthiazol-4-one and diethyl 4-[5-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-furyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate were synthesized using multicomponent reactions. The antitumor properties of the obtained compounds were investigated. The hit compound 3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-(4-phenylthiazol-2-yl)-acrylonitrile, which in its activity exceeds the comparison drugs 5-fluorouracil, cisplatin and curcumin, has been identified.

**Keywords:** thiazole, furan, multicomponent reactions, antitumor activity