

УДК 547.789.1:615.012.1.076

СИНТЕЗ И ПЕРВИЧНЫЙ СКРИНИНГ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ИЛИДЕН-3-МОРФОЛИН-4-ИЛ-2- ТИОКСОТИАЗОЛИДИН-4-ОНА

© 2020 г. В. Я. Горишний^a, Т. И. Чабан^a *, В. С. Матийчук^b

^a Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого
79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская 69
*e-mail: chabantaras@ukr.net

^b Львовский национальный университет им. Ивана Франко
79005, Украина, г. Львов, ул. Кирила и Мефодия 6

Поступила в редакцию 11 ноября 2019 г.
После доработки 18 января 2020 г.
Принята к публикации 20 января 2020 г.

Разработан препаративный метод синтеза 3-морфолин-4-илроданина. Исследовано его взаимодействие с альдегидами. Получен ряд неописанных в литературе производных 5-илиден-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-она. Проведено исследование противоопухолевой активности синтезированных соединений. Установлено, что они проявляют умеренную активность в отношении большинства клеток злокачественных опухолей. Наиболее чувствительными ко всем соединениям оказались клетки линий UO31 и TK10 рака почек.

Ключевые слова: органический синтез, 3-морфолин-4-илроданин, 5-илиден-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-оны, противоопухолевая активность.

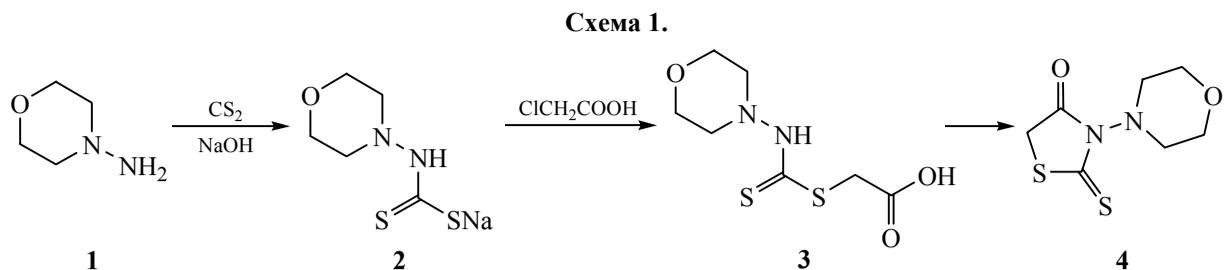
DOI: 10.31857/S0514749220030155

Одной из основных задач органической и медицинской химии является создание эффективных и низкотоксичных лекарственных средств. Их поиск осуществляется среди различных классов органических соединений и, в частности, производных роданина (2-тиоксо-4-тиазолидона). Среди производных роданина найдено целый ряд высокоактивных агентов с широким спектром биологического действия [1–2]. Были идентифицированы соединения-лидеры с антимикробной, противотуберкулезной, противовирусной, антидиабетической, противовоспалительной, противоопухолевой, противосудорожной и другими видами активности. В связи с этим роданиновый цикл принято считать привилегированной структурой в медицинской химии [1–2]. С другой стороны, соединения, содержащие морфолиновый цикл, также занимают заметное место в медицинской химии. Они являются ценными объектами для испытаний на различные виды биологической активности. Среди этого класса соединений найдено вещества,

которые уже представлены на фармацевтическом рынке, а также и те, которые находятся на разных этапах клинических испытаний [3, 4]. Кроме того, высокая реакционная способность и разнообразие химических превращений производных морфолина делает их удобными конструкционными блоками в синтезе структур с высокой биологической активностью.

Вероятно, что появление ценных фармакологических свойств следует ожидать от сочетания морфолинового и роданинового циклов в одной молекуле. Таким образом, целенаправленный синтез новых соединений в указанном ряду и дальнейшая оценка их биологической активности представляет научный и практический интерес.

Развивая наши работы в области синтеза и исследования биологической активности производных азолоидонов [5–13], мы разработали простой однореакторный метод синтеза 3-морфолин-4-илроданина. В частности, взаимодействием *N*-



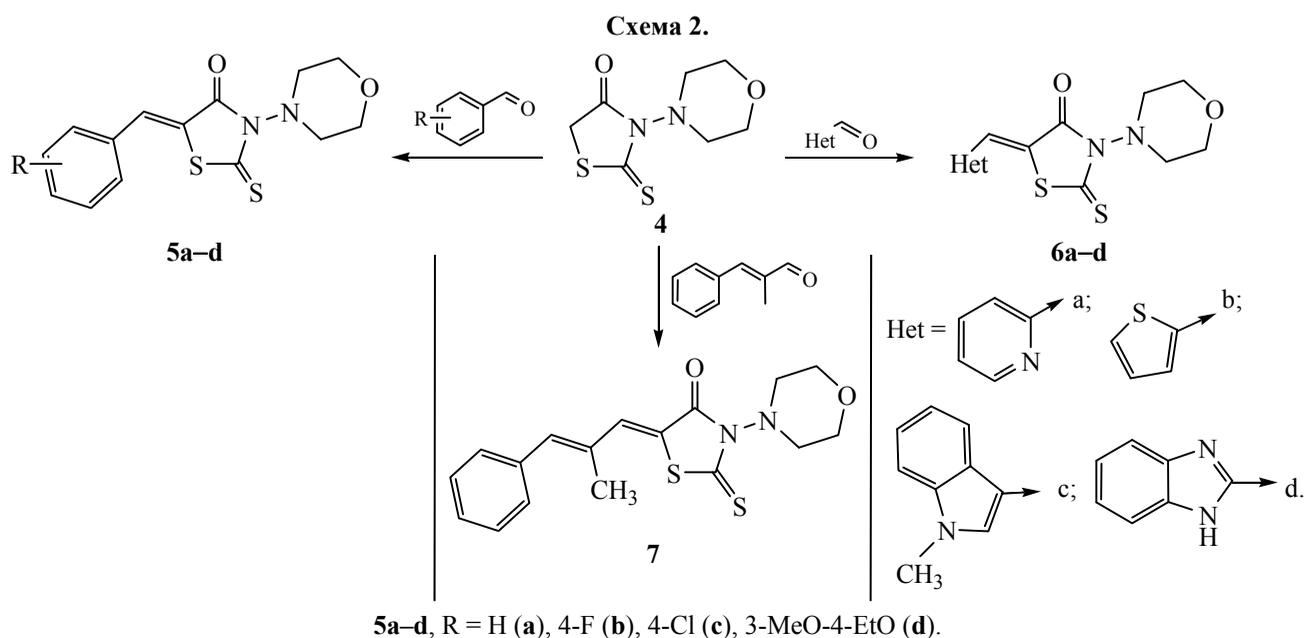
аминоморфолина **1** с сероуглеродом синтезирована дитиокарбаминовая соль **2**, которую без выделения алкилировали монохлоруксусной кислотой с последующей циклизацией в целевой 3-морфолинороданин **4** (схема 1). Преимущество разработанного метода над описанным ранее [14] заключается в отсутствии необходимости выделять соединения **2** и **3** и отдельно осуществлять циклизацию.

Нами исследовано взаимодействие 3-морфолин-4-илроданина с ароматическими, гетероароматическими, а также 2-метилкоричным альдегидами. Установлено, что при кипячении вышеупомянутых реагентов в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия с выходами 62–99% (схема 2) образуются 5-илиденовые производные **5–7**.

Полученные соединения – высокоплавкие вещества желтого цвета, хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО, при нагревании – в уксусной кислоте и спиртах, нерастворимы в неполярных растворителях и воде.

Строение полученных производных **5–7** доказано с помощью ПМР спектроскопии. В области сильного магнитного поля наблюдаются характерные сигналы алифатических протонов морфолинового цикла. Сигнал CH_2O групп морфолинового цикла находится в области 3.59–3.62 м.д. В то же время протоны CH_2N групп неэквивалентны и их сигналы находятся при 3.09–3.15 м.д. и 3.80–3.83 м.д. соответственно. Это свидетельствует о том, что вращение вокруг связи N–N в положении C^3 роданинового цикла затруднено. Сигнал метиленового протона находится в области 7.43–8.05 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации синтезированных соединений.

Противоопухолевую активность синтезированных соединений изучали методом высокоэффективного биологического скрининга согласно международной научной программы Национального института здоровья США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института



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	
5a	101.95	77.93–120.34	UO-31 (Рак почек) 77.93 NCI-H522 (Немелкоклеточный рак легких) 88.41 CCRF-CEM (Лейкемия) 66.77
5b	101.73	66.77–118.74	UO-31 (Рак почек) 80.98 UACC-62 (Меланома) 85.39
5c	101.82	77.69–119.32	UO-31 (Рак почек) 77.69
5d	101.74	80.47–121.28	UO-31 (Рак почек) 80.47
6a	97.60	71.93–108.12	UO-31 (Рак почек) 71.93 CCRF-CEM (Лейкемия) 84.20
6b	96.59	77.55–110.61	NCI-H522 (Немелкоклеточный рак легких) 77.55 UO-31 (Рак почек) 82.15 HOP-92 (Немелкоклеточный рак легких) 84.01 UO-31 (Рак почек) 76.08
6c	96.31	76.08–105.64	SNB-75 (Рак центральной нервной системы) 82.59 RXF 393 (Рак почек) 82.76 NCI-H522 (Немелкоклеточный рак легких) 83.02 SAKI-1 (Рак почек) 85.57
6d	94.73	74.66–114.74	UO-31 (Рак почек) 74.66 NCI-H522 (Немелкоклеточный рак легких) 82.89 UO-31 (Рак почек) 79.41
7	98.58	79.41–122.97	HOP-92 (Немелкоклеточный рак легких) 82.34 NCI-H522 (Немелкоклеточный рак легких) 82.77

рака (Бетезда, Мэриленд, США) [15–18] *in vitro* на 60 линиях клеток, охватывающих практически весь спектр раковых заболеваний человека (в том числе лейкемии, немелкоклеточного рака легких, эпителиального рака кишечника, меланомы, рака яичников и молочной железы). Ее исследовали в концентрации веществ 10^{-5} моль/л. Количественным критерием активности соединений был рассчитан процент роста клеток линий рака (GP, %) по сравнению с контролем [15–18]. Результаты исследования приведены в таблице.

Как показал эксперимент, полученные соединения проявляют умеренную противоопухолевую активность. Наиболее чувствительными ко всем синтезированным соединениям оказались клетки линий UO31 и TK10 рака почек. Причем в случае клеток UO31 синтезированные соединения эффективно угнетали их рост, тогда как в случае TK10 – стимулировали. Также достаточно чувствительными линиями клеток к воздействию отдельных соединений оказались NCI-H522 (немелкоклеточный рак легких), CCRF-CEM (лейкемия), UACC-62 (меланома), HOP-92 (немелкоклеточный рак легких), SNB-75 (рак центральной нервной

системы), RXF 393 (рак почек), SAKI-1 (рак почек).

Таким образом, разработан удобный метод получения 3-морфолин-4-илроданина. Показаны возможности его синтетического использования. Проведен скрининг противоопухолевой активности 5-илиден-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-онов. Исследуемые соединения обладают умеренным противоопухолевым действием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в ДМСО- d_6 регистрировали на спектрометре «Varian Mercury VX-400», (400 МГц), внутренний стандарт – TMS.

3-Морфолин-4-илроданин (4). В плоскодонную колбу с обратным холодильником помещают 0.1 моль *N*-аминоморфолина, 0.11 моль CS_2 и охлажденный раствор 0.1 моль KOH в 50 мл воды. Полученную смесь перемешивают на магнитной мешалке до образования раствора (5–6 ч), добавляют раствор 0.11 моль монохлоруксусной кислоты, предварительно нейтрализованной 0.11 моль натрия гидрокарбоната в 50 мл воды, переме-

шивают 15–20 мин и оставляют при температуре 20°C на 4 сут. К образованному раствору добавляют 100 мл 6 н раствора HCl. Осадок отфильтровывают, промывают водой и кипятят в 30 мл уксусной кислоты в течение 4 ч до полного растворения. Раствор декантируют, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают уксусной кислотой, водой, высушивают и перекристаллизовывают с бутанола. Выход 67%, т.пл. 139–141°C.

Общая методика синтеза 5-илиден-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-онов. В круглодонную колбу с обратным холодильником помещают 0.003 моль 3-морфолин-4-илроданина, 0.0036 моль соответствующего альдегида, 0.003 моль ацетата натрия и 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят 1.5–2 ч и охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают уксусной кислотой, водой, высушивают и перекристаллизовывают с уксусной кислоты или смеси ДМФА–уксусная кислота.

5-Бензилиден-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-он (5a). Выход 64%, т.пл. 192–194°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.12 с (2H, CH₂N), 3.62 с (4H, CH₂O), 3.81 с (2H, CH₂N), 7.49–7.59 м (3H_{аром}), 7.62 д (2H_{аром}, J 7.4 Гц), 7.75 с (1H, CH=). Найдено, %: C 55.07; H 4.56; N 9.23. C₁₄H₁₄N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 54.88; H 4.61; N 9.14.

5-(4-Фторбензилиден)-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-он (5b). Выход 99%, т.пл. 223–224°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.10 с (2H, CH₂N), 3.61 с (4H, CH₂O), 3.82 с (2H, CH₂N), 7.41 т (2H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.69–7.73 м (2H_{аром}), 7.77 с (1H, CH=). Найдено, %: C 51.67; H 3.99; N 8.70. C₁₄H₁₃FN₂O₂S₂. Вычислено, %: C 51.84; H 4.04; N 8.64.

5-(4-Хлорбензилиден)-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-он (5c). Выход 77%, т.пл. 205–206°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.11 с (2H, CH₂N), 3.61 с (4H, CH₂O), 3.81 с (2H, CH₂N), 7.58–7.67 м (4H_{аром}), 7.75 с (1H, CH=). Найдено, %: C 49.46; H 3.86; N 8.30. C₁₄H₁₃ClN₂O₂S₂. Вычислено, %: C 49.33; H 3.84; N 8.22.

5-(4-Этокси-3-метоксибензилиден)-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-он (5d). Выход 98%, т.пл. 181–182°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35 т (3H, CH₃, J 7.0 Гц), 3.11 с (2H, CH₂N), 3.61 с (4H, CH₂O), 3.83 с (5H, CH₃ + CH₂N), 4.11 к (2H, CH₂, J 6.9 Гц), 7.10–7.15 м (1H_{аром}), 7.20 д.д. (2H_{аром}, J 4.3,

2.4 Гц), 7.70 с (1H, CH=). Найдено, %: C 53.88; H 5.34; N 7.32. C₁₇H₂₀N₂O₄S₂. Вычислено, %: C 53.67; H 5.30; N 7.36.

3-Морфолин-4-ил-5-пиридин-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-4-он (6a). Выход 91%, т.пл. 249–251°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.13 с (2H, CH₂N), 3.62 с (4H, CH₂O), 3.80 с (2H, CH₂N), 7.41–7.47 м (1H_{аром}), 7.76 с (1H, CH=), 7.90–8.00 м (2H_{аром}), 8.79 д (1H_{аром}, J 4.5 Гц). Найдено, %: C 50.95; H 4.27; N 13.77. C₁₃H₁₃N₃O₂S₂. Вычислено, %: C 50.80; H 4.26; N 13.67.

3-Морфолин-4-ил-5-тиофен-2-илметилден-2-тиоксотиазолидин-4-он (6b). Выход 91%, т.пл. 183–184°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.11 д (2H, CH₂N, J 8.9 Гц), 3.59 д.д. (4H, CH₂O, J 21.9, 10.6 Гц), 3.81 д (2H, CH₂N, J 9.5 Гц), 7.32 д.д. (1H, тиофен, J 4.9, 3.8 Гц), 7.76 д (1H, тиофен, J 3.5 Гц), 8.05 с (1H, CH=), 8.12 д (1H, тиофен, J 4.9 Гц). Найдено, %: C 46.44; H 3.92; N 8.88. C₁₂H₁₂N₂O₂S₃. Вычислено, %: C 46.13; H 3.87; N 8.97.

5-(1-Метил-1H-индол-3-илметилден)-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-он (6c). Выход 99%, т.пл. 253–254°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.10 с (2H, CH₂N), 3.62 с (2H, CH₂O), 3.71 с (2H, CH₂O), 3.82 с (2H, CH₂N), 3.94 с (3H, CH₃), 7.28 т (1H, индол, J 7.4 Гц), 7.34 т (1H, индол, J 7.6 Гц), 7.58 д (1H, индол, J 8.0 Гц), 7.94 с (1H, CH=), 7.95–7.98 м (1H, индол), 7.99 с (1H, CH, индол). Найдено, %: C 56.39; H 4.86; N 11.74. C₁₇H₁₇N₃O₂S₂. Вычислено, %: C 56.80; H 4.77; N 11.69.

5-(1H-Бензимидазол-2-илметилден)-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-он (6d). Выход 90%, т.пл. 265°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.15 с (2H, CH₂N), 3.62 с (4H, CH₂O), 3.81 с (2H, CH₂N), 7.31 д.т (2H, бензимидазол, J 15.5, 6.7 Гц), 7.54 с (1H, CH=), 7.63 д (1H, бензимидазол, J 7.8 Гц), 7.78 д (1H, бензимидазол, J 7.8 Гц), 13.10 с (1H, NH). Найдено, %: C 52.14; H 4.11; N 16.23. C₁₅H₁₄N₄O₂S₂. Вычислено, %: C 52.01; H 4.07; N 16.17.

5-(2-Метил-3-фенилаллиден)-3-морфолин-4-ил-2-тиоксотиазолидин-4-он (7). Выход 92%, т.пл. 199–200°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.19 с (3H, CH₃), 3.09 с (2H, CH₂N), 3.61 с (4H, CH₂O), 3.80 с (2H, CH₂N), 7.30 с (1H, CH=), 7.36–7.40 м (1H_{аром}), 7.43–7.48 м (5H, H_{аром} + CH=, J 7.0, 4.4 Гц). Найдено, %: C 59.11; H 5.09; N 8.06. C₁₇H₁₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 58.93; H 5.24; N 8.09.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tomasić T., Masic L.P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1596–1629. doi 10.2174/092986709788186200
2. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Expert Opin. Drug Discov.* **2017**, *12*, 1233–1252. doi 10.1080/17460441.2017.1388370
3. Пальчиков В.А. *ЖОХ.* **2013**, *49*, 807–831. [Pal'chikov V.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 787–814.] doi 10.1134/S1070428013060018
4. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* М.: Новая волна, **2010**.
5. Zimenkovskii B.S., Kutsyk R.V., Lesyk R.B., Matyichuk V.S., Obushak N.D., Klyufinska T.I. *Pharm. Chem. J.* **2006**, *40*, 303–306. doi 10.1007/s11094-006-0115-6
6. Chaban T.I., Klenina O.V., Drapak I., Ogurtsov V.V., Chaban I.G., Novikov, V.P. *Chem. Chem. Techn.* **2014**, *89*, 287–292.
7. Tsyalkovsky V.M., Kutsyk R.V., Matyichuk V.S., Obushak N.D., Klyufinskaya T.I. *Pharm. Chem. J.* **2005**, *39*, 245–247. doi 10.1007/s11094-005-0126-8
8. Zelisko N., Atamanyuk D., Ostapiuk Y., Bryhas A., Matyichuk V., Gzella A., Lesyk R. *Tetrahedron.* **2015**, *71*, 9501–9508. doi 10.1016/j.tet.2015.10.019
9. Chaban T., Matyichuk V., Ogurtsov V., Chaban I., Harkov S., Nektegaev I. *Pharmacia.* **2018**, *65*, 51–62.
10. Походьло Н.Т., Савка Р.Д., Матиичук В.С., Обушак М.Д. *ЖОХ.* **2009**, *79*, 320–325. [Pokhodylo N.T., Savka R.D., Matiichuk V.S., Obushak N.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, *79*, 309–314.] doi 10.1134/S1070363209020248
11. Klenina O., Chaban T., Zimenkovsky B., Harkov S., Ogurtsov V., Chaban I., Myrko I. *Pharmacia.* **2017**, *64*, 49–71.
12. Ostapiuk Y.V., Obushak M.D., Matyichuk V.S., Naskrent M., Gzella A.K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 543–545. doi 10.1016/j.tetlet.2011.11.093
13. Chaban T.I., Ogurtsov V.V., Matyichuk V.S., Chaban I.G., Demchuk I.L., Nektegayev I.A. *Acta Chim. Slov.* **2019**, *66*, 103–111. doi 10.17344/acsi.2018.4570
14. Hanefeld W., Jalili M.A. *Arch. Pharm.* **1987**, *320*, 329–339. doi 10.1002/ardp.19873200410
15. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A. *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757–766. doi 10.1093/jnci/83.11.757
16. Boyd M.R., Paull K.D. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91–109. doi 10.1002/ddr.430340203
17. Boyd M.R., Teicher B.A. *Humana Press.* **1997**, *2*, 23–43.
18. Shoemaker R.H. *Nature Rev. Cancer.* **2006**, *6*, 813–823. doi 10.1038/nrc1951

Synthesis and Primary Screening of Anti-Tumor Activity of 5-Yliden-3-morpholin-4-yl-2-thioxothiazolidin-4-one Derivatives

V. Ya. Horishny^a, T. I. Chaban^a*, and V. S. Matyichuk^b

^a Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 79010, Ukraine, Lviv, ul. Pekarskaya 69

*e-mail: chabantaras@ukr.net

^b Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodia 6

Received November 11, 2019; revised January 18, 2020; accepted January 20, 2020

A preparative method for the synthesis of 3-morpholin-4-ylrodanine has been developed. Its interaction with aldehydes was investigated. A number of 5-yliden-3-morpholin-4-yl-2-thioxothiazolidin-4-one derivatives which are not described in the literature have been obtained. The antitumor activity of the synthesized compounds was carried out. It was found that they exhibit moderate activity against most malignant tumor cells. The most sensitive to all compounds were cells of the UO31 and TK10 lines of kidney cancer.

Keywords: organic synthesis, 3-morpholin-4-ylrhodanine, 5-ylidene-3-morpholin-4-yl-2-thioxothiazolidin-4-one, antitumor activity