ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 7, с. 1021–1029

УДК 547.789.1:615.012.1.076

СИНТЕЗ И ПЕРВИЧНЫЙ СКРИНИНГ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ 4-[5-(1*H*-ИНДОЛ-3-ИЛМЕТИЛЕН)-4-ОКСО-2-ТИОКСОТИАЗОЛИДИН-3-ИЛ]БУТИРИЛАМИДОВ

© 2020 г. В. Я. Горишний[a], В. С. Матийчук[b, *]

[a] *Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская 69*

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

**e-mail: v_matiychuk@ukr.net*

Поступила в редакцию 11 марта 2020 г.
После доработки 05 апреля 2020 г.
Принята к публикации 06 апреля 2020 г.

Разработан препаративный метод синтеза 4-[5-(1-R-1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутановых кислот. Взаимодействием их хлорангидридов с ароматическими и гетероциклическими аминами получен ряд неописанных в литературе 5-(1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутириламидов. Проведено исследование противоопухолевой активности синтезированных соединений. Установлено, что они проявляют умеренную активность в отношении большинства клеток злокачественных опухолей. Наиболее чувствительными к большинству соединений оказались клетки линий UO31 рака почек.

Ключевые слова: органический синтез, 2-тиоксотиазолидин-4-он, индол, противоопухолевая активность.

DOI: 10.31857/S0514749220070046

Химия индола обязана началом своего развития изучению индиго – вещества, известного человечеству еще задолго до возникновения органической химии как науки. Уникальность индольного цикла стала понятна после того, как было установлено строение многих белков, различных алкалоидов и нейромедиаторов, внедрено в медицинскую практику большое количество фармакологических препаратов этого класса. На сегодняшний день индольный гетероцикл считается привилегированным [1, 2]. Его исследованию направлены работы ученых разных направлений.

Аналогично индолу роданиновый (2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оновый) и родственные гетероциклы также считаются привилегированными. Соединения, содержащие этот фармакофор, обладают широким спектром биологической активности разнонаправленого профиля действия. Информация о биологических свойствах производных 4-тиазолидона обобщена в обзорах [3–5], вышедших в последние десятилетия.

Несмотря на это, углубленное изучение названных гетероциклических систем, синтез гибридов на их основе, изучение биологической активности полученных соединений и установление взаимосвязи между структурой и действием представляет несомненный интерес как с теоретической точки зрения, так и в плане направленного поиска потенциальных лекарственных средств.

В данной работе, продолжающей наши исследования по изучению биологически важных гетероциклических соединений [6–20], мы сообщаем о синтезе и противоопухолевой активности амидов 4-[5-(1*H*-индол-3-

илметилен)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]бутановых кислот. Следует отметить, что производные 5-(1*H*-индол-3-илметилен)-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она обладают широким спектром биологической активности. Сообщалось о противомикробной [21, 22], противовирусной [23] и противоопухолевой [24, 25] активностях. Они являются ингибиторами разнообразных ферментов [26–29].

Исходные 4-[5-(1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]бутановые кислоты **3a**, **b** получали взаимодействием индол-3-карбальдегида **1a** и его *N*-метилпроизводного **1b** с 4-(4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил)-бутановой кислотой **2**. Оптимальными условиями для проведения этой реакции являются кипящая уксусная кислота в присутствии ацетата натрия в качестве основания.

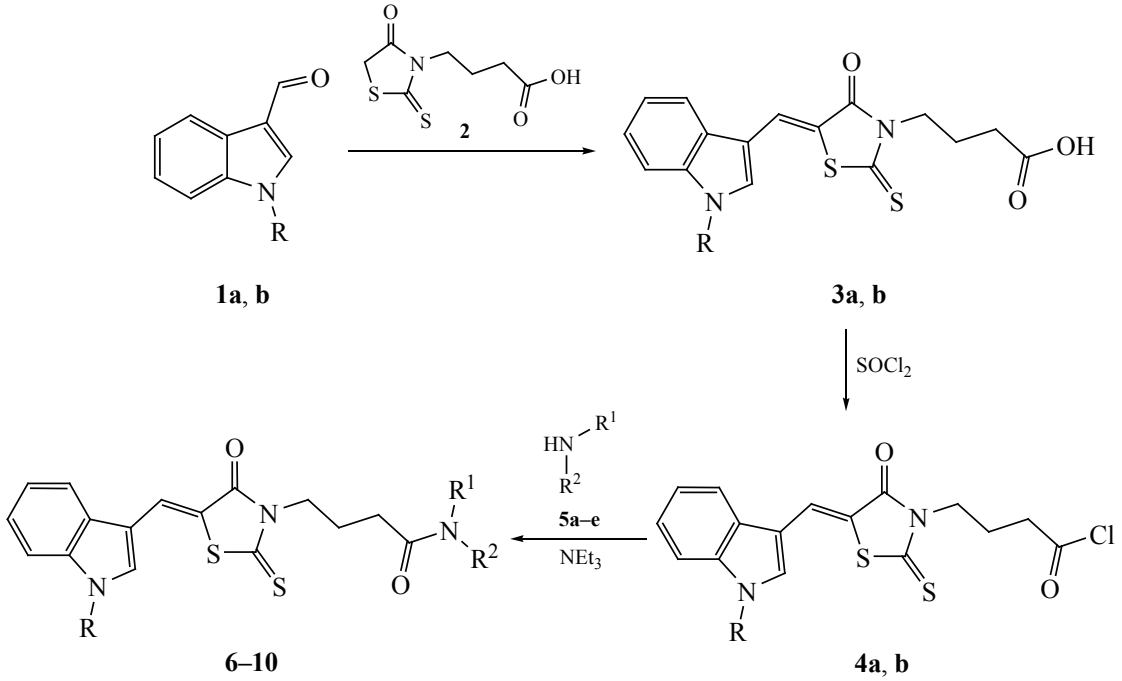
Строение полученных кислот подтверждено при помощи ^{1}H ЯМР-спектроскопии. В области сильного магнитного поля наблюдаются характерные сигналы алифатических протонов метиленовой цепочки $(CH_2)_3$, которые соединяют тиазолидиновый цикл с карбоксильной группой в виде двух триплетов и одного мультиплета при 1.85–4.14 м. д. Сигнал метилиденового протона находится при 8.00–8.10 м. д, что свидетельствует о *Z*-конфигурации синтезированных соединений.

Для активации карбоксильной функции 4-[5-(1*H*-индол-3-илметилен)-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]-бутановых кислот **3a**, **b** они были преобразованы в соответствующие хлорангидриды **4a**, **b**. Для этого их кипятили в смеси тионилхлорида и безводного бензола. Окончанием реакции считалось полное растворение исходных кислот. Выделенные из реакционной смеси и очищенные перекристаллизацией хлорангидриды **4a**, **b** – это оранжевые кристаллические вещества, растворимые в бензоле, диоксане, ацетоне и ДМФА, нерастворимые в гексане, гептане, изооктане и петролейном эфире.

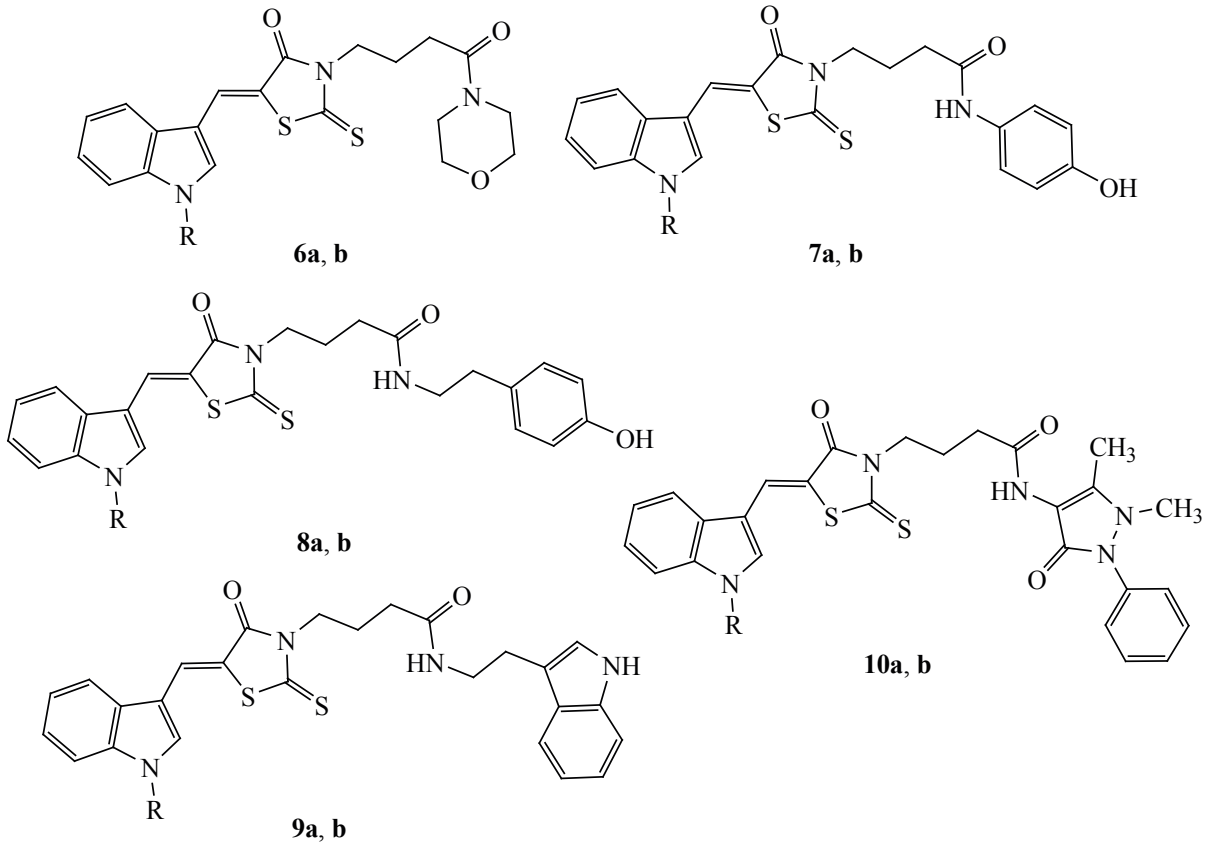
Целевые амиды **6a**, **b–10a**, **b** получены взаимодействием хлорангидридов **4a**, **b** с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами **5a–e** (схема 1). Реакцию проводили в среде диоксана в присутствии триэтиламина.

В качестве аминного компонента использованы морфолин **5a**, *пара*-аминофенол **5b**, тирамин **5c**,

Схема 1.



1, **3**, **4**, **6–10**, R = H (**a**), CH_3 (**b**).



6–10, R = H (**a**), CH_3 (**b**).

Структуры полученных амидов **6–10**.

триптамин **5d** и 4-аминоантипирин **5e**. Морфолин **5a** является классическим представителем алициклических аминов и по его взаимодействию с **4** можно судить о реакционной способности указанных хлорангидридов. Тирамин **5c** и триптамин **5d** являются простыми алкалоидами, и их введение в молекулы органических веществ очень часто сопровождается проявлением фармакологического эффекта. К аналогичному результату приводит и использование фармакофорных *пара*-аминофенола **5b** и 4-аминоантипирина **5e**.

Структуры полученных амидов **6–10** приведены на рисунке.

Строение полученных амидов **6–10** также подтверждено при помощи ^{1}H ЯМР-спектроскопии. Как и в случае **3a**, **b**, сигналы алифатических протонов метиленовых цепочек $(CH_2)_3$ и $(CH_2)_2$ наблюдаются при 1.85–4.12 м. д. Протон метилиденовой группы проявляется в виде синглета при 8.05–8.10 м. д., а амидной – в пределах 9.75–10.30 м.д.

Противоопухолевую активность синтезированных соединений изучали методом высокоэффективного биологического скрининга согласно международной научной программы 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 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 [30–33]. Результаты исследования приведены в таблице.

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	
6a	98.67	73.93–127.05	UO-31 (Рак почек) 73.93 IGROV1 (Рак яичников) 81.04
6b	99.48	75.79–124.96	UO-31 (Рак почек) 75.79 IGROV1 (Рак яичников) 77.91
7a	96.27	67.77–133.75	UO-31 (Рак почек) 67.77 IGROV1 (Рак яичников) 73.08
7b	95.44	71.31–113.28	UO-31 (Рак почек) 71.31 MOLT-4 (Лейкемия) 77.20
8a	98.18	67.00–127.84	UO-31 (Рак почек) 67.00 IGROV1 (Рак яичников) 72.55
8b	81.83	42.20–126.36	UO-31 (Рак почек) 42.20 CCRF-CEM (Лейкемия) 44.56 SK-MEL-5 (Меланома) 47.89 MOLT-4 (Лейкемия) 50.35 K-562 (Лейкемия) 54.04 HL-60(TB) (Лейкемия) 55.83 MDA-MB-468 (Рак молочной железы) 58.63 MCF7 (Рак молочной железы) 59.06
9a	87.40	36.82–115.54	M14 (Меланома) 36.82 K-562 (Лейкемия) 46.55 UO-31 (Рак почек) 49.71
9b	79.67	35.50–108.43	UO-31 (Рак почек) 35.50 HL-60(TB) (Лейкемия) 37.22 K-562 (Лейкемия) 49.60 SK-MEL-5 (Меланома) 56.16 CCRF-CEM (Лейкемия) 57.53
10a	93.80	54.11–117.36	A498 (Рак почек) 54.11
10b	94.20	69.45–120.83	UO-31 (Рак почек) 69.45 SF-268 (Рак ЦНС) 75.01 A549/ATCC (Немелкоклеточный рак легких) 83.34

Как показал эксперимент, полученные соединения обладают умеренным противоопухолевым действием. Самыми активными оказались триптамиды **9b** (Mean GP = 79.67%) и **9a** (Mean GP = 87.40%) и тираминамид **8b** (Mean GP = 81.83%). Наибольшая активность наблюдалась относительно линии UO-31 рака почек в случае соединения **9b** (GP = 35.50%). Эта же линия оказалась наиболее чувствительной к большинству других соединений.

Разработан удобный метод получения 5-(1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутириламидов. Проведен скрининг противоопухолевой активности полученных веществ. Установлено, что они обладают умеренным противоопухолевым действием.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

4-Оксо-2-тиоксотиазолидин-3-илбутановая кислота (2). В плоскодонную колбу с обратным холодильником помещают 50 ммоль γ-аминомасляной кислоты, 5.7 г (5.5 ммоль) CS_2, 5.6 г (100 ммоль) KOH и 15 мл воды, перемешивают на магнитной мешалке и прибавляют по каплям при перемешивании в 15 минут раствор 5.2 г (5.5 ммоль) хлоруксусной кислоты, предварительно нейтрализованной 5.5 ммоль натрия гидрокарбоната в 25 мл воды. Оставляют при температуре ~20°C на 2 сут. К образовавшемуся раствору добавляют 20 мл 6н раствора HCl и нагревают при кипении 1 ч. Охлаждают, осадок поочередно дважды перекристаллизовывают из разбавленной уксусной кислоты и спирта. Выход 91%, т.пл. 121–122°C.

Общая методика синтеза 4-[5-(1-R-1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутановых кислот 3a, b. В круглодонную колбу с обратным холодильником помещают 1.1 г (5 ммоль) 4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-илбутановой кислоты **2**, 6 ммоль соответствующего альдегида **1**, 0.41 г 5 ммоль безводного ацетата натрия и 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят в течение 3 ч. Охлаждают, продукт реакции отфильтровывают, промывают уксусной кислотой и водой, высушивают и перекристаллизовывают с уксусной кислоты.

4-[5-(1*H*-Индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]-бутановая кислота (3a). Выход 67%, т.пл. 227–229°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.95–1.85 м (2H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.29 т (1H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.2 Гц), 4.08 т (2H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, *J* 6.9 Гц), 7.30–7.19 м (2H, индол), 7.51 д (1H, индол, *J* 7.8 Гц), 7.96 д (1H, индол, *J* 7.5 Гц), 8.08 с (1H, =CH), 12.15 с (1H, COOH), 12.39 с (1H, NH). Найдено, %: C 55.29; H 4.01; N 8.01. $C_{16}H_{14}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: C 55.47; H 4.07; N 8.09.

4-[5-(1-Метил-1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]-бутановая кислота (3b). Выход 83%, т.пл. 223–225°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.04–1.89 м (2H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.30 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.4 Гц), 3.97 с (3H CH_3), 4.14 т (2H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, *J* 7.1 Гц), 7.33–7.22 м (2H, индол), 7.48 д (1H, индол, *J* 7.6 Гц), 7.79 с (1H, индол), 7.88 д (1H, индол, *J* 7.3 Гц), 8.00 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.13, 31.01, 33.42, 43.53, 110.10, 110.95, 114.31, 118.62, 123.40, 125.32, 127.26, 133.89, 136.95, 166.74, 173.71, 192.41. Найдено, %: C 56.75; H 4.35; N 7.69. $C_{17}H_{16}N_2O_3S_2$. Вычислено, %: C 56.65; H 4.47; N 7.77.

Общая методика синтеза 4-[5-(1-R-1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутирил хлоридов 4a, b. В круглодонную колбу объемом 50 мл помещают 2 ммоль соответствующей кислоты **3a**, **b**, 1.2 мл тионилхлорида, 3 мл безводного толуола и реакционную смесь кипятят 10 минут до образования раствора, выливают в 5 мл петролейного эфира, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром, высушивают и перекристаллизовывают из смеси толуол–петролейный эфир.

4-[5-(1*H*-Индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутирил хлорид (4a). Выход 63%, т.пл. 163–165°C.

4-[5-(1-Метил-1*H*-Индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутирил хлорид (4b). Выход 92%, т.пл. 154–155°C.

Общая методика синтеза 5-(1-R-1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]-бутириламидов 6–10. Соответствующий амин **5a–e** (2.1 ммоль) растворяют в 4 мл безводного диоксана при легком нагревании и добавляют 1 ммоль хлорангидрида **4a** или **4b** в 4 мл безводного диоксана, выдерживают при 90–95°C в течение 10 мин, охлаждают, разбавляют водой, подкисленной несколькими каплями соляной кислоты. Осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают с уксусной кислоты.

5-(1*H*-Индол-3-илметилен)-3-(4-морфолин-4-ил-4-оксобутил-2-тиоксотиазолидин-4-он (6a). Выход 98%, т.пл. 205–207°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.97–1.84 м (2H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.38 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.1 Гц), 3.42–3.36 м (4H, морфолин), 3.59–3.47 м (4H, морфолин), 4.08 т (2H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, *J* 6.9 Гц), 7.31–7.19 м (2H, индол), 7.51 д (1H, индол, *J* 7.8 Гц), 7.91 с (1H, индол), 7.96 д (1H, индол, *J* 7.6 Гц), 8.07 с (1H, CH=), 12.39 с (1H, NH). Найдено, %: C 57.72; H 5.17; N 10.01. $C_{20}H_{21}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 57.81; H 5.09; N 10.11.

5-(1-Метил-1*H*-индол-3-илметилен)-3-(4-морфолин-4-ил-4-оксобутил-2-тиоксотиазолидин-4-он (6b). Выход 82%, т.пл. 186–188°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.95–1.86 м (2H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.38 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 6.8 Гц), 3.42–3.36 м (4H, морфолин), 3.54 д (2H, морфолин, *J* 16.8 Гц), 3.94 с (3H, CH_3), 4.06 т (2H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, *J* 6.6 Гц), 7.27 т (1H, индол, *J* 7.4 Гц), 7.34 т (1H, индол, *J* 7.4 Гц), 7.57 д (1H, индол, *J* 8.1 Гц), 8.00–7.94 м (2H, индол), 8.03 с (1H, CH=). Найдено, %: C 58.86; H 5.29; N 9.91. $C_{21}H_{23}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 58.72; H 5.40; N 9.78.

***N*-(4-Гидроксифенил)-4-[5-(1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутириламид (7a).** Выход 97%, т.пл. 219–221°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.02–1.92 м (2H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.32 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.5 Гц), 4.11 т (2H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, *J* 6.9 Гц), 6.65 д (2H, 4-OH-C_6H_4, *J* 8.7 Гц), 7.31–7.24 м (2H, индол), 7.33 д (2H, 4-OH-C_6H_4, *J* 8.7 Гц), 7.51 д (1H, индол, *J* 7.8 Гц), 7.91 с (1H, индол), 7.96 д (1H, индол, *J* 7.7 Гц), 8.09 с (1H, =CH), 9.13 с (1H, OH), 9.64 с [1H, C(O)NH], 12.38 с (1H, NH). Найдено, %: C 60.21; H 4.28; N 9.75. $C_{22}H_{19}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 60.39; H 4.38; N 9.60.

***N*-(4-Гидроксифенил)-4-[5-(1-метил-1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутириламид (7b).** Выход 90%, т.пл. 223–225°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.03–1.91 м (2H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.32 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.4 Гц), 3.95 с (3H, CH_3), 4.10 т (2H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, *J* 6.9 Гц), 6.65 д (2H, 4-OH-C_6H_4, *J* 8.8 Гц), 7.38–7.23 м (4H, 4-OH-C_6H_4 + индол), 7.58 д (1H, индол, *J* 8.1 Гц), 8.01–7.95 м (2H, индол), 8.05 с (1H, =CH), 9.17 уш.с (1H, OH), 9.65 с [1H, C(O)NH]. Найдено, %: C 61.01; H 4.48; N 9.46. $C_{23}H_{21}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 61.18; H 4.69; N 9.31.

***N*-[2-(4-Гидроксифенил)-этил]-4-[5-(1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутириламид (8a).** Выход 89%, т.пл. 198–201°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.86 д (2H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$, *J* 7.1 Гц), 2.11 т (2H, $CH_2CH_2N\cdot C\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.6 Гц), 2.59 т (2H, $ArC\underline{H}_2CH_2$, *J* 7.6 Гц), 3.15 д.д (2H, $ArCH_2C\underline{H}_2$, *J* 14.2, 6.4 Гц), 4.04 т (2H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, *J* 7.0 Гц), 6.64 д (2H, 4-OH-C_6H_4, *J* 8.4 Гц), 6.95 д (2H, 4-OH-C_6H_4, *J* 8.4 Гц), 7.29–7.23 м (2H, индол), 7.51 д (1H, индол, *J* 7.9 Гц), 7.99–7.87 м (2H, индол), 8.09 с (1H, =CH), 9.17 с (1H, OH), 12.40 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.78; H 5.03; N 8.89. $C_{24}H_{23}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 61.91; H 4.98; N 9.02.

***N*-[2-(4-Гидроксифенил)-этил]-4-[5-(1-метил-1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутириламид (8b).** Выход 84%, т.пл. 208–210°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.93–1.84 м (2H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.12 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.6 Гц), 2.56 т (2H $ArC\underline{H}_2CH_2$, *J* 7.6 Гц), 3.17 д.д (2H, $ArCH_2C\underline{H}_2$, *J* 13.9, 6.7 Гц), 3.95 с (3H, CH_3), 4.04 т (2H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, *J* 7.0 Гц), 6.65 д (2H, 4-OH-C_6H_4, *J* 8.4 Гц), 6.96 д (2H, 4-OH-C_6H_4, *J* 8.3 Гц), 7.28 т (1H, индол, *J* 7.4 Гц), 7.35 т (1H, индол), 7.58 д (1H, индол, *J* 8.1 Гц), 7.87 т (1H, индол, *J* 5.6 Гц), 7.98 д (1H, индол, *J* 8.5 Гц), 8.05 с (1H, =CH), 9.17 с (1H, OH). Найдено, %: C 62.55; H 5.17; N 8.84. $C_{25}H_{25}N_3O_3S_2$. Вычислено, %: C 62.61; H 5.25; N 8.76.

***N*-[2-(1*H*-Индол-3-ил)-этил]-4-[5-(1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутириламид (9a).** Выход 99%, т.пл. 179–181°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.94–1.89 м (2H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.14 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.5 Гц), 2.80 т (2H, $CH_2C\underline{H}_2$индол, *J* 7.4 Гц), 3.32–3.27 м (2H, $C\underline{H}_2CH_2$индол), 4.07 т (2H $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, *J* 7.0 Гц), 6.94 т (1H, индол, *J* 7.2 Гц), 7.04 т (1H, индол, *J* 7.6 Гц), 7.13 с (1H, индол), 7.34–7.19 м (3H, индол), 7.51 т (2H, индол, *J* 7.6 Гц), 7.91 д (1H, индол, *J* 2.8 Гц), 7.96 д (2H, индол, *J* 7.0 Гц), 8.10 с (1H, =CH), 10.81 с [1H, C(O)NH], 12.36 с (1H, NH). Найдено, %: C 63.78; H 5.04; N 11.55. $C_{26}H_{24}N_4O_2S_2$. Вычислено, %: C 63.91; H 4.95; N 11.47.

***N*-[2-(1*H*-индол-3-ил)-этил]-4-[5-(1-метил-1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутириламид (9b).** Выход 88%, т.пл. 134–136°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.95–1.85 м (2H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.15 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.5 Гц), 2.80 т (2H, $CH_2C\underline{H}_2$-индол, *J* 7.4 Гц), 3.32–3.27 м (2H, $C\underline{H}_2CH_2$-индол), 3.94 с (3H, CH_3), 4.06 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.2 Гц), 6.94 т (1H, индол, *J* 7.4 Гц), 7.04 т (1H, индол, *J* 7.4 Гц), 7.13 д (1H, индол, *J* 2.1 Гц), 7.37–7.24 м (3H, индол), 7.50 д (1H, индол, *J* 7.9 Гц), 7.58 д (1H, индол, *J* 8.1 Гц), 8.01–7.93 м (3H, индол), 8.06 с (1H, =CH), 10.78 с [1H, C(O)NH]. Найдено, %: C 64.34; H 5.35; N

11.01. $C_{27}H_{26}N_4O_2S_2$. Вычислено, %: C 64.52; H 5.21; N 11.15.

***N*-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-4-[5-(1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]бутириламид (10a).** Выход 96%, т.пл. 253–255°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.95–2.00 м (2H, $NCH_2C\underline{H}_2\cdot CH_2$), 2.13 с (3H, CH_3), 2.36 т (2H, $NC\underline{H}_2CH_2CH_2$, *J* 7.4 Гц), 3.03 с (3H, CH_3), 4.12 т (2H $NCH_2CH_2\cdot C\underline{H}_2$, *J* 7.2 Гц), 7.37–7.20 м (6H, Ph + индол), 7.53–7.47 м (3H, индол), 7.90 д (1H, индол, *J* 2.6 Гц), 7.96 д (1H, индол, *J* 7.7 Гц), 8.10 с (1H, =CH), 9.08 с [1H, C(O)NH], 12.35 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.17; H 4.86; N 13.01. $C_{27}H_{25}N_5O_3S_2$. Вычислено, %: C 61.00; H 4.74; N 13.17.

***N*-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1*H*-пиразол-4-ил)-4-[5-(1-метил-1*H*-индол-3-илметилен)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]-бутириламид (10b).** Выход 90%, т.пл. 239–241°C. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.01–1.89 м (1H, $NCH_2C\underline{H}_2CH_2$), 2.12 с (3H, CH_3), 2.35 т (1H, $NC\underline{H}_2\cdot CH_2CH_2$, *J* 7.4 Гц), 3.35 с (3H, CH_3), 3.95 с (3H, CH_3), 4.10 т (1H, $NCH_2CH_2C\underline{H}_2$, *J* 7.0 Гц), 7.38–7.24 м (5H, Ph), 7.38–7.24 м (5H, Ph), 7.49 т (2H, индол, *J* 7.7 Гц), 7.58 д (1H, индол, *J* 8.0 Гц), 8.02–7.98 д (2H, индол, *J* 6.9 Гц), 8.06 с (1H, CH=), 9.12 с (1H, NH). Найдено, %: C 61.77; H 5.08; N 12.97. $C_{28}H_{27}N_5O_3S_2$. Вычислено, %: C 61.63; H 4.99; N 12.83.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brase S. *Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry. Design, Synthesis, Evaluation*. Cambridge, **2015**.
2. Welsch M.E., Snyder S.A., Stockwell B.R. *Curr. Opin. Chem. Biol*. **2010**, *14*, 347–361. doi 10.1016/j.cbpa.2010.02.018
3. Tomasić T., Masic L.P. *Curr. Med. Chem*. **2009**, *16*, 1596–1629. doi 10.2174/092986709788186200
4. Kaminskyy D., Kryshchyshyn A., Lesyk R. *Expert Opin. Drug Discov*. **2017**, *12*, 1233–1252. doi 10.1080/17460441.2017.1388370
5. Kaminskyy D., Kryshchyshyn A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem*. **2017**, *140*, 542–594. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.031
6. Походыло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХГС*. **2010**, *2*, 173–179. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2010**, *46*, 140–145.] doi 10.1007/s10593-010-0484-3
7. Походыло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХГС*. **2008**, *1,* 140–142. [Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Chem. Heterocycl. Compd*. **2009**, *45*, 121–122.] doi 10.1007/s10593-009-0238-2
8. Chaban T.I., Ogurtsov V.V., Matiychuk V.S., Chaban I.G., Demchuk I.L., Nektegayev I.A. *Acta Chim. Slov*. **2019**, *66*, 103–111. doi 10.17344/acsi.2018.4570
9. Obushak M.D., Matiychuk V.S., Turytsya V.V. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 6112–6115. doi 10.1016/j.tetlet.2009.08.024
10. Zubkov F.I., Ershova J.D., Zaytsev V.P., Obushak M.D., Matiychuk V.S., Sokolova E.A., Khrustalev V.N., Varlamov A.V. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 6822–6824. doi 10.1016/j.tetlet.2010.10.046
11. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 2678–2683. doi 10.1016/j.tet.2009.01.086
12. Chaban T., Matiychuk V., Ogurtsov V., Chaban I., Harkov S., Nektegaev I. *Pharmacia*. **2018**, *65*, 51–62
13. Походыло Н.Т., Савка Р.Д., Матийчук В.С., Обушак Н.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
14. Зименковский Б.С., Куцык Р.В., Лесык Р.Б., Матийчук В.С., Обушак Н.Д, Клюфинска Т.И. *Хим.-фарм. ж.* **2006**, *40*, 13–16. [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
15. Chaban T., Ogurtsov V., Mahlovanyy A., Sukhodolska N., Chaban I., Harkov S., Matiychuk, V. *Pharmacia*. **2019**, *66*, 171–180. doi.org/10.3897/pharmacia.66.e36764
16. Матийчук В.С., Потопнык М.А., Обушак Н.Д. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1368–1376. [Matiichuk V.S., Potopnyk M.A., Obushak N.D. *Russ. J. Org. Chem*. **2008**, *44*, 1352–1361.] doi 10.1134/S1070428008090182
17. Zelisko N., Atamanyuk D., Vasylenko O., Bryhas A., Matiychuk V., Gzella A., Lesyk R. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 720–729. doi 10.1016/j.tet.2013.11.083

18. Klenina O., Chaban T., Zimenkovsky B., Harkov S., Ogurtsov V., Chaban I., Myrko I. *Pharmacia*. **2017**, *64*, 49–71.

19. Bryhas A.O., Horak Y.I., Ostapiuk Y.V., Obushak M.D., Matiychuk V.S. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 2324–2326. doi 10.1016/j.tetlet.2011.02.081

20. Zelisko N., Atamanyuk D., Ostapiuk Y., Bryhas A., Matiychuk V., Gzella A., Lesyk R. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 9501–9508. doi 10.1016/j.tet.2015.10.019

21. Song M.X., Li S.H., Peng J.Y., Guo T.T., Xu W.H., Xiong S.F., Deng X.Q. *Molecules*. **2017**, *22*, 970. doi 10.3390/molecules22060970

22. Villain-Guillot P., Gualtieri M., Bastide L., Roquet F., Martinez J., Amblard M., Pugniere M., Leonetti J.P. *J. Med. Chem*. **2007**, *50*, 4195–4204. doi 10.1021/jm0703183

23. Kamila S., Ankati H., Biehl E.R. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 4375–4377. doi 10.1016/j.tetlet.2011.05.114

24. Lafayette E.A., de Almeida S.M.V., Cavalcanti Santos R.V., de Oliveira J.F., Amorim C.A.D.C., da Silva R.M.F., Pitta M.G.D.R., Pitta I.D.R., de Moura R.O., de Carvalho Júnior L.B., de Melo Rêgo M.J.B., de Lima M.D.C.A. *Eur. J. Med. Chem*. **2017**, *136*, 511–522. doi 10.1016/j.ejmech.2017.05.012

25. Li W., Zhai X., Zhong Z., Li G., Pu Y., Gong P. *Arch. Pharm*. **2011**, *344*, 349–357. doi 10.1002/ardp.201000326

26. 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**, *25*, 2657–2665. doi 10.1016/j.bmc.2017.02.056

27. Pinson J.A., Schmidt-Kittler O., Zhu J., Jennings I.G., Kinzler K.W., Vogelstein B., Chalmers D.K., Thompson P.E. *ChemMedChem*. **2011**, *6*, 514–522. doi 10.1002/cmdc.201000467

28. Song H., Lee Y.S., Roh E.J., Seo J.H., Oh K.S., Lee B.H., Han H., Shin K.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2012**, *22*, 5668–5674. doi 10.1016/j.bmcl.2012.06.088

29. Ambeu N'ta C., Dago C.-D., Coulibaly W.-K., Mamyrbekova-Bekro J.A., Bekro Y.-A., Anoubilé B., Defontaine A., Baratte B., Bach S., Rucheau S., Ravache M., Le Guével R., Corlu A., Bazureau J.-P. *Med. Chem. Res*. **2016**, *25*, 2940–2958. doi 10.1007/s00044-016-1719-3

30. 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. doi 10.1093/jnci/83.11.757

31. Boyd M.R., Paull K.D. *Drug Dev. Res*. **1995**, *34*, 91–109. doi 10.1002/ddr.430340203

32. Boyd M.R., Teicher B.A. *Humana Press*. **1997**, *2*, 23–43.

33. Shoemaker R.H. *Nature Rev. Cancer*. **2006**, *6*, 813–823. doi 10.1038/nrc1951

Synthesis and Primary Screening of Antitumor Activity 4-[5-(1*H*-Indol-3-ylmethylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]butyramides

V. Ya. Horishny[a] and V. S. Matiychuk[b, *]

[a] *Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 79010, Ukraine, Lviv, ul. Pekarskaya 69*
[b] *Ivan Franko National University of Lviv, 79005, Ukraine, Lviv, ul. Kyryla i Mefodiya 6*
**e-mail: v_matiychuk@ukr.net*

Received March 11, 2020; revised April 5, 2020; accepted April 6, 2020

A preparative method for the synthesis of 4-[5-(1-R-1*H*-indol-3-ylmethylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-butanoic acids has been developed. By reaction of their acid chlorides with aromatic and heterocyclic amines, a number of new 5-(1*H*-indol-3-ylmethylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]butyramides were 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 most compounds was UO31 cell line of kidney cancer.

Keywords: organic synthesis, 2-thioxo-thiazolidin-4-one, indol, antitumor activity