

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОПОДОБИЕ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ЭФИРОВ И АМИДОВ 2-[5-(4-БРОМБЕНЗИЛИДЕН)-4-ОКСО-2-ТИОКСО-ТИАЗОЛИДИН-3-ИЛ]-3-МЕТИЛБУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2021 г. В. Я. Горишний^a, В. С. Матийчук^{b, *}

^a Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, Украина, 79010 Львов, ул. Пекарская, 69

^b Львовский национальный университет им. Ивана Франко, Украина, 79005 Львов, ул. Кирила и Мефодия, 6
*e-mail: v_matyuchuk@ukr.net

Поступила в редакцию 09.10.2020 г.

После доработки 21.10.2020 г.

Принята к публикации 22.10.2020 г.

Взаимодействием хлорангидрида 2-[5-(4-бромбензилиден)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-3-метилбутановой кислоты с этанолом и аминами получены новые эфир и амиды соответствующей кислоты. *In silico* осуществлён прогноз физико-химических свойств и биоподобия синтезированных соединений. Проведен *in vitro* скрининг противоопухолевых свойств полученных соединений. Установлено, что они обладают умеренной активностью в отношении большинства линий раковых клеток. Наиболее чувствительной оказалась линия CCRF-CEM лейкемии в отношении 2-[(5Z)-5-(4-бромбензилиден)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-N-[2-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)этил]-N,3-диметилбутанамида.

Ключевые слова: 4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин, амид, биоподобие, противоопухолевая активность

DOI: 10.31857/S0514749221010043

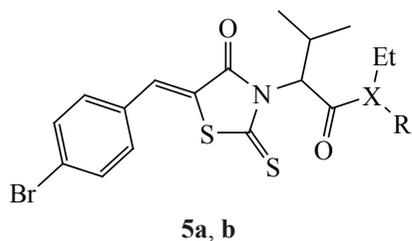
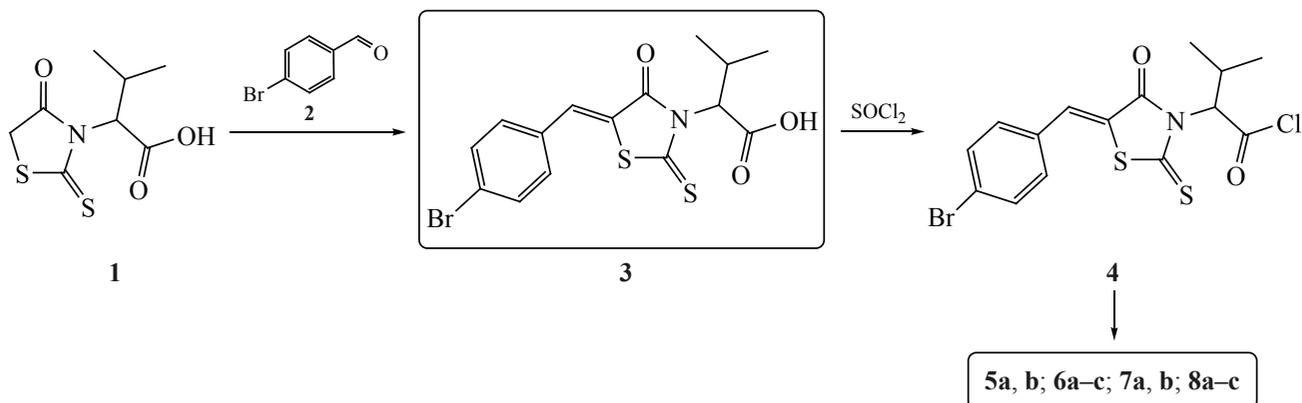
ВВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие 4-тиазолидоновый фрагмент, широко известны как биологически активные вещества. Так 4-тиазолидоновый цикл входит в состав целой группы ингибиторов PPAR рецепторов и используется для лечения сахарного диабета 2 типа [1, 2]. Производное роданина эпальрестат является ингибитором альдозоредуктазы и рекомендован для лечения невропатии, нефропатии и катаракты [1, 2]. Многие производные 4-тиазолидона проявляют биологическую активность разного профиля и являются предметом интенсивных фармакологических исследований [3–5].

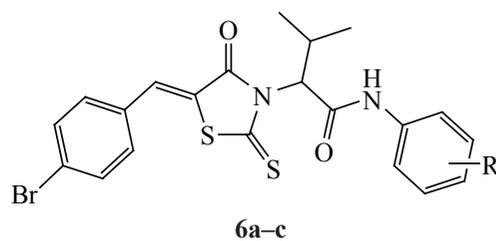
Особое место в дизайне биологически активных веществ занимают роданин-3-карбоновые

кислоты. Благодаря наличию активной метиленовой и высоко реакционноспособной карбоксильной группы они являются удобными структурными блоками в дизайне комбинаторных библиотек биологически активных соединений. Показано, что такого рода соединения обладают противоопухолевыми [6], противомикробными [7], противотуберкулёзными [8, 9] свойствами, являются ингибиторами антиапоптотического белка Bcl-2 [10, 11], ацетилхолинэстеразы [12], индуцируют апоптоз клеток лейкемии [13].

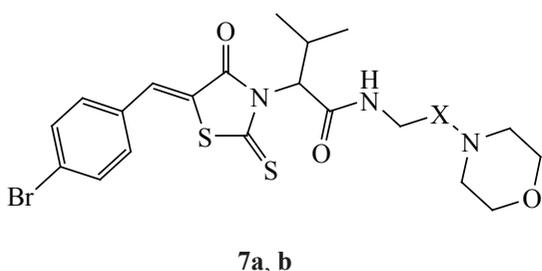
Ранее сообщалось о противоопухолевом действии 2-[5-(4-бромбензилиден)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-3-метилбутановой кислоты (3) [10]. В продолжении наших исследований в области дизайна биологически активных азолов [14–

Схема 1. Синтез амидов **5a, b**, **6a–c**, **7a, b**, **8a–c**

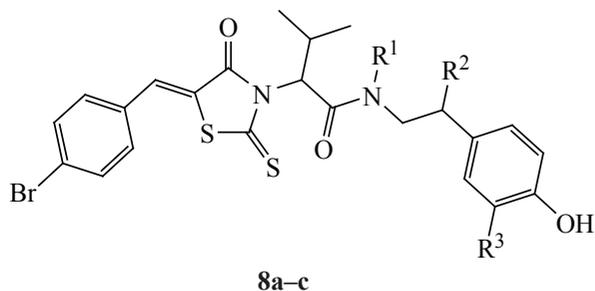
5, X = O, R = H (a), X = N, R = Et (b).



6, R = 2-OH (a), 4-OH (b), 4-OCH₂CH₂NEt₂ (c).



7, X = CH₂ (a), CH₂CH₂ (b).



8, R¹ = R² = R³ = H (a), R¹ = Me, R² = OH, R³ = H (b),
R¹ = Me, R² = R³ = OH (c).

24] мы осуществили синтез, *in silico* прогнозирование фармакологических свойств, а также изучили противоопухолевые свойства эфира и амидов этой кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходную кислоту **3** получали взаимодействием 4-бромбензальдегида (**2**) с 3-метил-2-(4-оксо-2-тиоксо-1,2,3,4-тетрагидро-1H-имидазо[5,1-b]тиазол-3-ил)бутановой кислотой (**1**) в среде кипящей уксусной кислоты. Активацию карбоксильной функции **3** достигали ее превращением в соответствующий хлорангидрид **4**. Целевой

эфир и амиды получали ацилированием этанола и соответствующих аминов с помощью хлорангидрида **4** в среде диоксана в присутствии триэтиламина (схема 1). Выходы продуктов составляли 68–96%.

Чтобы стать эффективным лекарственным средством, органические молекулы должны достигать своей мишени в организме в необходимой концентрации и оставаться там в биологически активной форме достаточно долго, чтобы произошли ожидаемые биологические события. Разработка лекарственных препаратов включает в себя оцен-

Таблица 1. Физико-химические свойства и биоподобие синтетизированных соединений

Параметр	Соединение									
	5a	5b	6a	6b	6c	7a	7b	8a	8b	8c
	Физико-химические параметры									
MW, г/моль	428.36	455.43	491.42	491.42	590.60	512.48	526.51	519.47	549.50	565.50
Процент sp^3 атомов	0.35	0.42	0.19	0.19	0.37	0.48	0.50	0.26	0.29	0.29
RB ^a	6	7	6	6	12	8	9	8	8	8
HBA ^b	3	7	3	3	4	4	4	3	4	5
HBD ^c	0	0	2	2	1	1	1	2	2	3
MR ^d	109.06	120.48	129.21	129.21	160.61	135.79	140.59	137.29	143.35	145.37
TPSA ^e Å ²	104.00	98.01	127.03	127.03	119.27	119.27	119.27	127.03	138.47	158.70
Липофильность Log P _{o/w}	4.22	4.29	4.23	4.27	4.37	3.32	3.65	4.60	4.04	3.62
Растворимость в воде Log S	-5.64	-5.71	-6.31	-6.31	-7.16	-5.18	-5.43	-6.59	-6.17	-6.04
	средняя	средняя	низкая	низкая	низкая	средняя	средняя	низкая	низкая	низкая
	Биоподобие									
по Липински	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Да
по Г'хошу	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
по Веберу	Да	Да	Да	Да	Нет	Да	Да	Да	Да	Нет
GI адсорбция ^f	Высокая	Высокая	Низкая	Низкая	Низкая	Высокая	Высокая	Низкая	Низкая	Низкая
BBV параметр ^g	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

^a Количество связей, способных свободно вращаться

^b Количество акцепторов водородной связи

^c Количество доноров водородной связи

^d Молекулярная рефракция

^e Площадь полярной поверхности молекулы

^f Способность адсорбироваться в желудочно-кишечном тракте человека

^g Способность преодолевать гематоэнцефалический барьер

ку абсорбции, распределения, метаболизма и выведения (ADME) на более раннем этапе процесса создания лекарственного препарата – на стадии, когда рассматриваемых соединений много, но доступ к физическим образцам ограничен. В этом контексте компьютерные модели представляют собой действенную альтернативу экспериментам. Для оценки физико-химических свойств и ADME параметров использовали веб ресурс SwissADME [25–27]. Результаты расчётов приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, соединения **5a**, **b** и **6a**, **b** полностью отвечают критериям биоподобия Липински. В случае же соединений **6c**, **7a**, **b**, **8a–c** имеется незначительное превышение значения молекулярной массы. Однако одно отклонение правилами Липински допускается. Критериям Гхоша отвечают только соединения **5a**, **b**. Для остальных имеется превышение молекулярной массы и молекулярной рефракции. В то же время все соединения, за исключением **6c** и **8c**, отвечают критериям Вебера. Для всех соединений прогнозируется средняя или низкая растворимость в воде. Для

соединений **5a**, **b** и **7a**, **b** прогнозируется хорошая способность к адсорбции в желудочно-кишечном тракте человека. В то же время все соединения неспособны преодолевать гематоэнцефалический барьер.

Противоопухолевую активность синтезированных соединений в концентрации 10^{-5} моль/л изучали методом высокоэффективного биологического скрининга согласно международной научной программе Национального института здоровья США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института рака (Бетезда, Мэриленд, США) [28–32] *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 служил рассчитанный процент роста клеток линий рака (GR, %) по сравнению с контролем [29–33]. Результаты исследования приведены в табл. 2.

Таблица 2. Цитотоксичность синтезированных соединений в концентрации 10^{-5} М на 60 линиях раковых клеток

Соединение	Митотическая активность на 60 линиях, GR, %		Наиболее чувствительные линии (линия клеток рака/тип), GR, %
	средняя	диапазон	
5a	96.62	80.90–118.53	UO-31 (рак почек) 80.90 САКИ-1 (рак почек) 82.27
5b	101.06	80.86–116.80	UO-31 (рак почек) 80.86
6a	93.72	68.29–124.59	UO-31 (рак почек) 68.29 UACC-62 (меланома) 77.78
6b	99.32	64.26–124.23	SNB-75 (рак ЦНС) 64.26 UO-31 (рак почек) 83.30
6c	101.06	80.86–116.80	UO-31 (рак почек) 80.86
7a	100.90	84.88–124.55	UO-31 (рак почек) 84.88
7b	100.23	80.35–131.37	НОР-92 (немелкоклеточный рак легких) 80.35
8a	96.58	73.82–120.94	UO-31 (рак почек) 73.82 SNB-75 (рак ЦНС) 81.83
8b	93.13	44.28–125.74	CCRF-CEM (лейкемия) 44.28 MOLT-4 (лейкемия) 78.54 K-562 (лейкемия) 78.75
8c	102.73	87.17–124.86	UO-31 (рак почек) 87.17

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H растворов веществ в ДМСО- d_6 регистрировали на спектрометре «Varian Mercury VX-400» (400 МГц) (USA), внутренний стандарт – ТМС. Температуру плавления синтезированных соединений определяли в открытых капиллярных трубках на электротермическом приборе ПТП-М. Используются реактивы фирмы Merck без предварительной очистки. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-3-метилбутановая кислота (3). В круглодонную колбу с обратным холодильником помещали 4.6 г (20 ммоль) тиазолидинкарбоновой кислоты (1), 4.44 г (24 ммоль) 4-бромбензальдегида (2), 1.64 г (20 ммоль) безводного натрия ацетата и 15 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили 2 ч, охлаждали, разбавляли водой, осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из уксусной кислоты. Выход 7.52 г (94%), т.пл. 213–214°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.75 д [3H, (CH₃)₂CH, J 6.9 Гц], 1.20 д [3H, (CH₃)₂CH, J 6.5 Гц], 2.65–2.79 м [1H, (CH₃)₂CH], 5.18 д (1H, CHN, J 8.8 Гц), 7.62 д (2H, C₆H₄Br, J 8.6 Гц), 7.77 д (2H, C₆H₄Br, J 8.6 Гц), 7.86 с (1H, CH=). Найдено, %: С 45.15; Н 3.51; N 3.61. C₁₅H₁₄BrNO₃S₂. Вычислено, %: С 45.01; Н 3.53; N 3.50.

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-3-метилбутаноил хлорид (4). В круглодонную колбу с обратным холодильником помещали 2 г (5 ммоль) кислоты 3, 2 мл тионилхлорида, 4 мл безводного толуола и реакционную смесь кипятили до образования раствора, выливали в коническую колбу с притертой пробкой, содержащую 20 мл петroleйного эфира, перемешивали, охлаждали до температуры 0–5°C, осадок отфильтровывали, промывали петroleйным эфиром, сушили при температуре 50–60°C. Полученный хлорангидрид использовали без дополнительной очистки. Выход 1.69 г (81%), C₁₅H₁₃BrClNO₂S₂, т.пл. 104–105°C.

Этил-2-[(5Z)-5-(4-бромбензилиден)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-3-метилбутаноат (5a). В круглодонную колбу с обратным холодиль-

ником помещали 0.42 г (1 ммоль) хлорангидрида 4, 3 мл безводного толуола, 0.5 мл безводного этанола и реакционную массу кипятили 10 мин, растворители отгоняли под вакуумом, а остаток в колбе перекристаллизовывали из петroleйного эфира. Выход 0.33 г (76%), т.пл. 88–90°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.76 д [3H, (CH₃)₂CH, J 6.8 Гц] 1.11 т (3H, CH₃CH₂O, J 7.1 Гц), 1.19 д [3H, (CH₃)₂CH, J 6.5 Гц], 2.65–2.82 м [1H, (CH₃)₂CH], 4.05–4.17 м (2H, CH₃CH₂O), 5.25 д (1H, CHN, J 9.1 Гц), 7.62 д (2H, C₆H₄Br, J 8.5 Гц), 7.77 д (2H, C₆H₄Br, J 8.4 Гц), 7.88 с (1H, CH=). Найдено, %: С 47.59; Н 4.28; N 3.36. C₁₇H₁₈BrNO₃S₂. Вычислено, %: С 47.67; Н 4.24; N 3.27.

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-3-метилбутанамиды 5–7 (общая методика). Растворяли 0.42 г (1 ммоль) хлорангидрида 4 в 3 мл безводного диоксана при лёгком нагревании и прибавляли к тёплому раствору 2.2 ммоль соответствующего амина в 3–5 мл безводного диоксана (в случае получения соединений 5b, 6a, b) или 1.1 ммоль амина и 1 ммоль триэтиламина в 3–5 мл безводного диоксана (в случае соединений 6c, 7a, b, 8a–c) и перемешивали. Реакционную смесь выдерживали при температуре 60–80°C в течение 10 мин при периодическом перемешивании и разбавляли водой, подкисленной несколькими каплями соляной кислоты (за исключением соединений 6c, 7a, b), осадки отфильтровывали, промывали водой и перекристаллизовывали из спирта (6c, 7a, b) или разбавленной уксусной кислоты (5b, 6a, b, 8a–c).

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-N,N-диэтил-3-метилбутанамид (5b). Выход 0.38 г (83%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.77 д [3H, (CH₃)₂CH, J 6.9 Гц], 0.87 с (3H, CH₃), 1.00 с (3H, CH₃), 1.04 д [3H, (CH₃)₂CH, J 6.5 Гц], 2.88–2.99 м (1H, CH), 3.05–3.13 м (4H, 2CH₂), 5.27 д (1H, CHN, J 9.6 Гц), 7.60 д (2H, C₆H₄Br, J 8.4 Гц), 7.76 д (2H, C₆H₄Br, J 8.4 Гц), 7.83 с (1H, CH=). Найдено, %: С 50.25; Н 4.99; N 6.24. C₁₉H₂₃BrN₂O₂S₂. Вычислено, %: С 50.11; Н 5.09; N 6.15.

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-N-(2-гидроксифенил)-3-метилбутанамид (6a). Выход 0.41 г (83%), т.пл. 107–109°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.75 д

[3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.5 Гц], 1.16 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.4 Гц], 2.95–3.02 м [1H, (CH₃)₂CH], 5.04 д (1H, CHN, *J* 8.5 Гц), 7.10–7.26 м (4H, C₆H₄OH), 7.62 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.4 Гц), 7.77 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.4 Гц), 7.81 с (1H, CH=), 9.21 с (1H, OH), 9.44 с (1H, NH). Найдено, %: С 51.49; Н 3.79; N 5.84. C₂₁H₁₉BrN₂O₃S₂. Вычислено, %: С 51.33; Н 3.90; N 5.70.

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-ти-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-N-(4-гидрокси-фенил)-3-метилбутанамид (6b). Выход 0.47 г (96%), т.пл. 124–126°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.73 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.6 Гц], 1.16 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.3 Гц], 2.92–3.00 м [1H, (CH₃)₂CH], 5.06 д (1H, CHN, *J* 8.4 Гц), 6.67 д (2H, C₆H₄OH, *J* 8.5 Гц), 7.21 д (2H, C₆H₄OH, *J* 8.6 Гц), 7.62 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.4 Гц), 7.77 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.2 Гц), 7.84 с (1H, CH=), 9.23 с (1H, OH), 9.49 с (1H, NH). Найдено, %: С 51.28; Н 3.84; N 5.61. C₂₁H₁₉BrN₂O₃S₂. Вычислено, %: С 51.33; Н 3.90; N 5.70.

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-ти-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-N-{4-[2-(диэтиламино)этоксифенил]}-3-метилбутанамид (6c). Выход 0.43 г (72%), т.пл. 98–100°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.73 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.6 Гц], 1.07 т (6H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.16 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.3 Гц], 2.67–2.75 м (4H, 2CH₂), 2.78–2.99 м (2H, CH₂), 2.92–3.00 м [1H, (CH₃)₂CH], 4.02 м (2H, CH₂), 5.06 д (1H, CHN, *J* 8.4 Гц), 6.72 д (2H, C₆H₄OH, *J* 8.5 Гц), 7.23 д (2H, C₆H₄OH, *J* 8.1 Гц), 7.59 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.1 Гц), 7.74 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.1 Гц), 7.81 с (1H, CH=), 9.40 с (1H, NH). Найдено, %: С 55.05; Н 5.39; N 7.18. C₂₇H₃₂BrN₃O₃S₂. Вычислено, %: С 54.91; Н 5.46; N 7.11.

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-ти-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-3-метил-N-(2-мор-фолин-4-илэтил)бутанамид (7a). Выход 0.36 г (70%), т.пл. 147–149°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.69 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.8 Гц], 1.14 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.4 Гц], 2.22–2.42 м (6H, 3CH₂), 2.83 д.д [1H, (CH₃)₂CH, *J* 16.1, 6.7 Гц], 3.07–3.21 м (2H, CH₂), 3.52 т (4H, 2CH₂, *J* 4.4 Гц), 4.96 д (1H, CHN, *J* 9.2 Гц), 7.61 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.5 Гц), 7.77 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.5 Гц), 7.84 т (1H, NH, *J* 5.6 Гц), 7.81 с (1H, CH=). Найдено, %: С 49.35; Н 5.19; N 8.34. C₂₁H₂₆BrN₃O₃S₂. Вычислено, %: С 49.22; Н 5.11; N 8.20.

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-ти-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-3-метил-N-(3-морфо-лин-4-илпропил)бутанамид (7b). Выход 0.36 г (68%), т.пл. 82–84°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.69 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.7 Гц], 1.14 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.4 Гц], 2.32–2.45 м (6H, 3CH₂), 2.80–2.87 м [1H, (CH₃)₂CH], 3.29–3.35 м (2H, CH₂), 3.57 с (6H, 3CH₂), 4.95 д (1H, CHN, *J* 9.5 Гц), 7.61 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.5 Гц), 7.77 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.4 Гц), 7.90 с (1H, NH), 7.80 с (1H, CH=). Найдено, %: С 50.27; Н 5.45; N 8.08. C₂₂H₂₈BrN₃O₃S₂. Вычислено, %: С 50.19; Н 5.36; N 7.98.

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-ти-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-N-[2-(4-гидрокси-фенил)этил]-3-метилбутанамид (8a). Выход 0.48 г (93%), т.пл. 112–114°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.68 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.6 Гц], 1.12 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.3 Гц], 2.77–2.88 м [1H, (CH₃)₂CH], 3.16 д (2H, CH₂, *J* 6.4 Гц), 3.34 д (2H, CH₂, *J* 6.4 Гц), 4.94 д (1H, CHN, *J* 8.1 Гц), 6.64 д (2H, C₆H₄OH, *J* 8.0 Гц), 6.94 д (2H, C₆H₄OH, *J* 8.0 Гц), 7.62 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.1 Гц), 7.78 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.1 Гц), 7.81 с (1H, CH=), 7.98 т (1H, NH, *J* 5.5 Гц), 9.14 с (1H, OH). Найдено, %: С 53.31; Н 4.53; N 5.48. C₂₃H₂₃BrN₂O₃S₂. Вычислено, %: С 53.18; Н 4.46; N 5.39.

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-ти-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-N-[2-гидрокси-2-(4-гидроксифенил)этил]-N,3-диметилбутан-амид (8b). Выход 0.47 г (86%), т.пл. 120–122°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.70 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.6 Гц], 1.15 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.3 Гц], 2.32 с (1H, OH), 2.94–3.02 м [2H, CH₂, (CH₃)₂CH], 3.03 с (3H, CH₃), 3.40 д.д (1H, CH₂, *J* 14.1, 4.1 Гц), 4.63 м (1H, CH), 5.04 д (1H, CHN, *J* 8.4 Гц), 6.65 д (2H, C₆H₄OH, *J* 8.5 Гц), 7.20 д (2H, C₆H₄OH, *J* 8.6 Гц), 7.60 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.4 Гц), 7.74 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.2 Гц), 7.81 с (1H, CH=), 9.25 с (1H, OH). Найдено, %: С 52.57; Н 4.50; N 5.19. C₂₄H₂₅BrN₂O₄S₂. Вычислено, %: С 52.46; Н 4.59; N 5.10.

2-[(5Z)-5-(4-Бромбензилиден)-4-оксо-2-ти-оксо-1,3-тиазолидин-3-ил]-N-[2-(3,4-дигидрок-сифенил)-2-гидроксиэтил]-N,3-диметилбутан-амид (8c). Выход 0.40 г (71%), т.пл. 206–208°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.71 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.9 Гц], 1.21 д [3H, (CH₃)₂CH, *J* 6.5 Гц], 2.65–2.79 м [2H, CH₂, (CH₃)₂CH], 2.30 с (1H, OH), 3.43 д.д

(1H, CH₂, *J* 14.3, 4.0 Гц), 4.63 м (1H, CH), 5.18 д (1H, CHN, *J* 8.8 Гц), 7.1–7.19 м [3H, C₆H₃(OH)₂], 7.62 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.5 Гц), 7.73 д (2H, C₆H₄Br, *J* 8.5 Гц), 7.83 с (1H, CH=), 9.27 с (1H, OH), 9.18 с (1H, OH). Найдено, %: С 50.87; Н 4.55; N 4.81. C₂₄H₂₅BrN₂O₅S₂. Вычислено, %: С 50.97; Н 4.46; N 4.95.

ВЫВОДЫ

Как показал эксперимент, полученные соединения проявляют умеренную противоопухолевую активность. Наибольшую активность проявило соединение **8b** в отношении линии клеток лейкемии CCRF-CEM (GP = 44.28%). Также к данному соединению чувствительными оказались и линии MOLT-4 и K-562 этого же вида рака. Хорошую активность показало соединение **6b** в отношении клеточной линии SNB-75 рака ЦНС (GP = 64.26%). Для большинства соединений характерно умеренное влияние на линию клеток UO-31 рака почек. Также следует отметить, что все исследованные соединения стимулировали рост клеток линии COLO 205 эпителиального рака кишечника.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Компендиум 2005 – лекарственные препараты*. Ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. К.: Морион, **2005**, 1920.
2. Машковский М. Д. *Лекарственные средства*. Ч. I. М.: Медицина, **1998**.
3. Tomasić T., Masic L.P. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1596–1629. doi 10.2174/092986709788186200
4. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Expert Opin Drug Discov.* **2017**, *12*, 1233–1252. doi 10.1080/17460441.2017.1388370
5. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 542–594. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.031
6. Wang S., Zhao Y., Zhu W., Liu Y., Guo K., Gong P. *Arch. Pharm.* **2012**, *345*, 73–80. doi 10.1002/ardp.201100082
7. Johnson S.L., Jung D., Forino M., Chen Y., Satterthwait A., Rozanov D.V., Strongin A.Y., Pellicchia M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 27–30. doi 10.1021/jm050892j
8. Mitchison D.A. *Cell Host Microbe.* **2008**, *3*, 122–124. doi 10.1016/j.chom.2008.02.013
9. Bryk R., Gold B., Venugopal A., Singh J., Samy R., Pupek K., Cao H., Popescu C., Gurney M., Hotha S., Cherian J., Rhee K., Ly L., Converse P.J., Ehrt S., Vandal O., Jiang X., Schneider J., Lin G., Nathan C. *Cell Host Microbe.* **2008**, *3*, 137–145. doi 10.1016/j.chom.2008.02.003
10. Degterev A., Lugovskoy A., Cardone M., Mulley B., Wagner G., Mitchison T., Yuan J. *Nat. Cell Biol.* **2001**, *3*, 173–182. doi 10.1038/35055085
11. Xing C.G., Wang L.Y., Tang X.H., Sham Y.Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2167–2176. doi 10.1016/j.bmc.2006.12.020
12. Shafii N., Khoobi M., Amini M., Sakhteman A., Nadri H., Moradi A., Emami S., Saeedian Moghadam E., Foroumadi A., Shafiee A. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30*, 389–395. doi 10.3109/14756366.2014.940935
13. Chandrappa S., Kavitha C.V., Shahabuddin M.S., Vinaya K., Kumar C.S.A., Ranganatha S.R., Raghavan S.C., Rangappa K.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2576–2584. doi 10.1016/j.bmc.2009.01.016
14. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХТС.* **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
15. Tupys A., Kalemekiewicz J., Ostapiuk Y., Matiychuk V., Tymoshuk O., Woźnicka E., Byczyński Ł. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *127*, 2233–2242. doi 10.1007/s10973-016-5784-0
16. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *ХТС.* **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
17. 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
18. Pokhodylo N.T., Teslenko Y.O., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Synthesis.* **2009**, *16*, 2741–2748. doi 10.1055/s-0029-1216875
19. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Synthesis.* **2009**, *8*, 1297–1300. doi 10.1055/s-0028-1087992
20. Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Лытвын Р.З. *ХТС.* **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
21. 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

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. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 415–420. doi 10.1002/jhet.321
24. 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
25. <http://www.swissadme.ch/index.php>
26. Daina A., Michielin O., Zoete V. *Sci Rep.* **2017**, *7*, 42717. doi 10.1038/srep42717
27. Halawa A.H., Eliwa E.M., Hassan A.A., Nassar H.S., El-Eisawy R.A., Ismail M., Frese M., Shaaban M., El-Agrody A.M., Bedair A.H., Sewald N. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1200*, 127047. doi 10.1016/j.molstruc.2019.127047
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*. Ed. B.A. Teicher. Totowa: Humana Press. **1997**, 23–42. doi 10.1007/978-1-4615-8152-9_2
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

Synthesis Physicochemical Properties, Druglikeness and Antitumor Activity of Esters and Amides of 2-[5-(4-Bromobenzylidene)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin- 3-yl]-3-methylbutanoic Acid

V. Ya. Horishny^a and V. S. Matiychuk^{b, *}

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

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

*e-mail: v_matiychuk@ukr.net

Received October 9, 2020; revised October 21, 2020; accepted October 22, 2020

By the reaction of chloroanhydride of 2-[5-(4-bromobenzylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-3-methylbutanoic acid with ethanol and amines the new esters and amides of the corresponding acid were obtained. *In silico* the prediction of the physicochemical properties and druglikeness of the synthesized compounds were performed. An *in vitro* screening of the antitumor properties of the obtained compounds was carried out. They have been found to have moderate activity against of most cancer cell lines. The most sensitive line was CCRF-CEM of leukemia to 2-[(5Z)-5-(4-bromobenzylidene)-4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-N-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-N,3-dimethylbutanamide.

Keywords: 4-oxo-2-thioxo-1,3-thiazolidine, amide, druglikeness, antitumor activity