

# СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ЦИАНО-*N*-ФУРАН-2-ИЛМЕТИЛ- 2-(4-ОКСО-3-АРИЛТИАЗОЛИДИН-2-ИЛИДЕН)- АЦЕТАМИДА

© 2021 г. В. Я. Горишний<sup>a</sup>, М. Аршад<sup>b</sup>, В. С. Матийчук<sup>c</sup>, \*

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

<sup>b</sup> Департамент фундаментальных наук, Медицинский колледж, Университет Шахра,  
Саудовская Аравия, 11911 Аль-Давадми

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

Поступила в редакцию: 30.11.2020 г.

После доработки 10.12.2020 г.

Принята к публикации 12.12.2020 г.

Взаимодействием 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-ариламиноакриламидов с хлоруксусной кислотой, этил 3-арил-2-бромпропанатами и эфирами ацетилендикарбоновой кислоты получены производные 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-ацетамида. 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-ацетамид реагирует с пиридинкарбальдегидами и арилфурфурами с образованием соответствующих 5-гетерилиденпроизводных. Изучена противоопухолевая активность полученных соединений. Установлено, что наиболее выраженное и избирательное цитотоксическое действие оказывают 2-(5-*R*-бензил-4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамида, в отношении клеточных линий CCRF-CEM и SR лейкемии.

**Ключевые слова:** органический синтез, гетероциклизация, 4-тиазолидон, противоопухолевая активность

**DOI:** 10.31857/S0514749221020117

## ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий скаффолды, содержащие тиазолидин-4-оновый фрагмент, были предметом интенсивных исследований химиков-органиков и биологов, поскольку они представляют собой привилегированные структуры в дизайне лекарственных средств [1–4]. Производные 4-тиазолидона обладают широким спектром биологического действия. Например, эпальрестат является ингибитором альдозоредуктазы и используется при лечении диабетической периферической нейропатии [5, 6]. Тиазолидиндионы, также известные как глитазоны, представляют собой группу пероральных противодиабетических препаратов, предназначен-

ных для лечения пациентов с диабетом 2-го типа [7]. Среди этого класса органических соединений хорошо изучены производные 2-тиоксотиазолидин-4-она (роданина), тиазолидин-2,4-диона и 2-иминотиазолидин-4-она (псевдотиогидантоина) [1–4]. В то же время производные 2-илидентиазолидин-4-она менее изучены, количество методов их синтеза ограничено, биологическая активность изучалась только в последние годы. В частности, сообщалось о противоопухолевой [8–10], антимицробной [11–13] и противовоспалительной [13, 14] активности. Таким образом, разработка методов синтеза производных 2-илидентиазолидин-4-она и изучение их биологической активности является сегодня актуальной задачей.

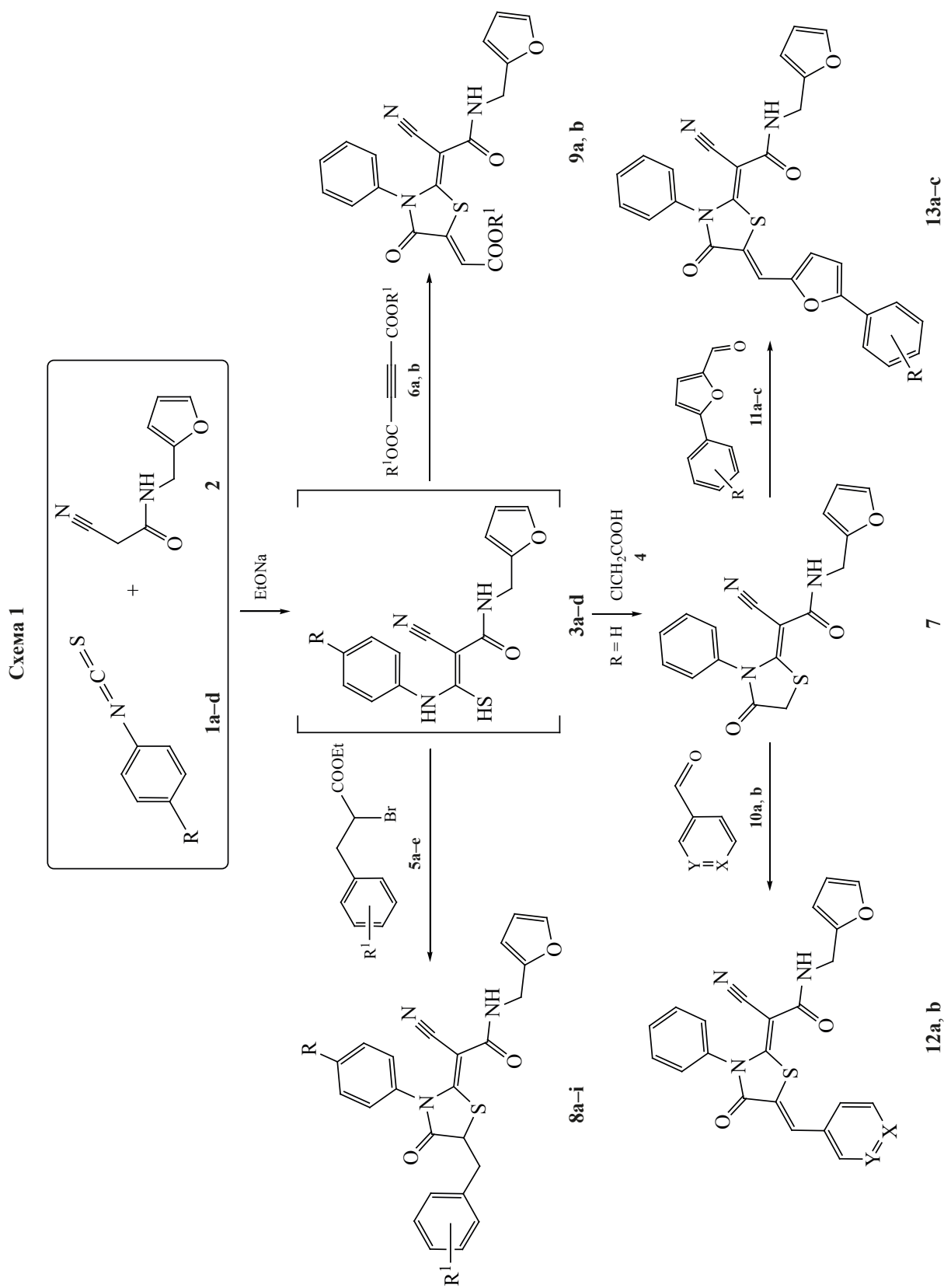
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данной работы, являющейся продолжением наших исследований по дизайну биологически важных гетероциклов [15–21] избран синтез производных 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-ацетамида и первичный скрининг их противоопухолевой активности. На первом этапе 2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид был вовлечён в реакцию с арилизиотиоцианатами (схема 1). Ее проводили в среде этилового спирта в присутствии эквимольного количества этилата натрия. В результате с хорошими выходами были получены 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-ариламиноакриламиды **3a–d**. Они представляют собой белые карамелеподобные вещества, трудно поддающиеся кристаллизации. В связи с этим их использовали без предварительной очистки. Установлено, что **3a** реагирует с хлоруксусной кислотой **4** в присутствии пиридина с образованием 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)-ацетамида **7** с выходом 81%. В аналогичных условиях в результате взаимодействия **3b–d** с этил 3-арил-2-бромпропанами **5a–e** образовывались производные 4-тиазолидона **8a–i**. Также **3a** реагирует с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты **6a, b** с образованием 5-алкоксикарбонилметиленовых производных **9a, b**. Метиленовая группа в 5 положении соединения **7** активная, что было использовано для получения 5-пиридинметилиден- **12a, b** и 5-арилфурфуриленпроизводных **13a–c**. Синтезированные соединения – высокоплавкие вещества, хорошо растворимые при нагревании в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте и нерастворимы в неполярных растворителях и воде. Строение полученных производных **7, 8a–i, 9a, b, 12a, b** и **13a–c** доказано с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений присутствуют сигналы всех протонов в областях, которые соответствуют их структуре. В частности, в спектрах **8a–i** в области сильного магнитного поля наблюдаются три дублета дублетов, что характерно для АВХ спин-спиновой системы.

Противоопухолевую активность синтезированных соединений изучали методом высокоэффективного биологического скрининга согласно меж-

дународной научной программы Национального института здоровья США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института рака (Бетезда, Мэриленд, США) [22–26] *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 ЦНС, почек, простаты, яичников и молочной железы). Ее исследовали в концентрации веществ  $10^{-5}$  моль/л. Количественным критерием активности соединений служил расчет процента роста клеток линий рака (GP, %) по сравнению с контролем [21–24]. Результаты исследования приведены в таблице.

Как показал эксперимент, полученные соединения проявляют умеренную противоопухолевую активность. Наиболее выраженное цитотоксическое воздействие на линии опухолевых клеток оказывают 2-(5-*R*-бензил-4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамида **8**. В их ряду наиболее благоприятным оказалось сочетание электронодонорного метильного заместителя в арильном радикале в 3-м положении 4-тиазолидинового цикла с незамещённым или метилзамещёнными 5-бензильными фрагментами молекулы, которое проявилось в выраженном избирательном цитотоксическом воздействии соединений **8a–c** на клеточные линии CCRF-CEM (GP в пределах 13.77–29.32%) и SR (GP = 27.90–43.24%) лейкемии. Замена *para*-метильного радикала на электроноакцепторный *para*-бромзаместитель в молекулах производных 4-тиазолидона **8f–i**, не влияет на спектр противоопухолевого действия и лишь незначительно ослабляет цитотоксический эффект относительно тех же линий лейкемии CCRF-CEM (GP = 22.44–42.3%) и SR (GP = 32.27–43.49%). Аналогичный эффект наблюдается и при сочетании Тот же цитотоксический профиль, но менее выраженный, наблюдается в случае 5-пиридинметилиденпроизводных **12**, оказывающих умеренное воздействие на линию клеток SR лейкемии (GP = 61.24–62.35%). В то же время для 5-арилфурфурилен- **13** и 5-алкоксикарбонилметиленпроизводных **9** характерно цитотоксическое влияние на клетки линии UO-31 рака почек (GP = 57.24–64.31% и 37.65–47.24%, соответственно).



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>8a</b>	96.36	13.77–111.32	CCRF-CEM (Лейкемия) 13.77 SF-268 (Рак ЦНС) 48.11 M14 (Меланома) 53.27
<b>8b</b>	92.11	27.90–110.85	SR (Лейкемия) 27.90 CCRF-CEM (Лейкемия) 29.32
<b>8c</b>	95.44	24.65–115.22	CCRF-CEM (Лейкемия) 24.65 SR (Лейкемия) 43.24 786-0 (Рак почки) 54.23
<b>8d</b>	98.59	51.24–122.23	SR (Лейкемия) 51.24 ACHN (Рак почки) 60.22
<b>8e</b>	91.74	21.55–112.27	CCRF-CEM (Лейкемия) 21.55 SR (Лейкемия) 32.54
<b>8f</b>	96.25	32.77–103.21	CCRF-CEM (Лейкемия) 32.77 SR (Лейкемия) 40.76 ACHN (Рак почки) 54.68
<b>8g</b>	96.25	31.54–111.21	CCRF-CEM (Лейкемия) 31.54 SR (Лейкемия) 42.35
<b>8h</b>	97.32	42.31–115.35	CCRF-CEM (Лейкемия) 42.31 SR (Лейкемия) 43.49 U251 (Рак ЦНС) 64.42
<b>8i</b>	94.54	22.44–109.24	CCRF-CEM (Лейкемия) 22.44 SR (Лейкемия) 32.27 SK-MEL-5 (Меланома) 50.35
<b>9a</b>	103.45	47.24–111.35	UO-31 (Рак почки) 47.24 SK-MEL-2 (Меланома) 58.63
<b>9b</b>	98.37	37.65–111.07	UO-31 (Рак почки) 37.65 SR (Лейкемия) 45.39
<b>12a</b>	98.32	61.24–108.11	SR (Лейкемия) 61.24
<b>12b</b>	99.07	62.35–126.22	SR (Лейкемия) 62.35
<b>13a</b>	98.54	49.24–110.21	T-47D (Рак молочной железы) 49.24 UO-31 (Рак почки) 57.24
<b>13b</b>	99.11	68.59–124.32	SK-MEL-28 (Меланома) 68.59
<b>13c</b>	98.26	64.31–123.25	UO-31 (Рак почки) 64.31

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на спектрометрах Varian Mercury VX-400 (400 МГц) (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 2 2021

ТМС. В работе использованы реактивы фирмы Merck без дополнительной очистки.

**2-Циано-N-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-ариламиноакриламиды 3a–d (общая методика).**

В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1.6 г (0.01 моль) циано-*N*-фуран-2-илметилацетамида **2** в 20 мл этанола содержащего 0.68 г (0.01 моль) этилата натрия. К полученному раствору прибавляли по каплям раствор 0.01 моль арилизоотиоцианата **1a–d** и перемешивали на протяжении 3 ч, после чего выливали в 100 мл воды. В результате получали 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-ариламиноакриламида **3a–d**, которые использовали без дополнительной очистки.

**2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)ацетамид **7** и его 5-*R*-бензилпроизводные **8a–i** (общая методика).** Раствор 2.5 ммоль 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-ариламиноакриламида **3a–d**, 2.5 ммоль хлоруксусной кислоты **4** или этил 2-бром-3-арилпропаноата **5a–e** и 0.2 мл пиридина в 10 мл этилового спирта кипятили на протяжении 3 ч, после чего охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт–ДМФА.

**2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)ацетамид (**7**).** Выход 0.58 г (68%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.95 с (1H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 4.29 д (1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 6.17 д (1H, фуран,  $J$  2.9 Гц), 6.32–6.39 м (1H, фуран), 7.37–7.41 м (2H, PhH + фуран), 7.87 уш.с (1H, NH), 7.47–7.54 м (4H, PhH). Найдено, %: С 60.11; Н 3.77; N 12.54.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 60.17; Н 3.86; N 12.38.

**2-(5-Бензил-4-оксо-3-*n*-толилтиазолидин-2-илиден)-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (**8a**).** Выход 0.82 г (74%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.37 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.16 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.9, 9.2 Гц), 3.41 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 4.4 Гц), 4.25 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.9 Гц), 4.57 д.д (1H, CH,  $J$  9.1, 4.4 Гц), 6.14 д (1H, фуран,  $J$  3.1 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран,  $J$  3.1, 1.9 Гц), 6.93–7.03 м (1H, фуран), 7.22–7.41 м (8H, ArH), 7.49–7.54 м (1H, ArH), 7.89 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 67.87 Н 4.84; N 9.40.  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 67.70; Н 4.77; N 9.47.

**2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-[5-(3-метилбензил)-4-оксо-3-*n*-толилтиазолидин-2-илиден]ацетамид (**8b**).** Выход 0.89 г (78%), т.пл. 177–

179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.30 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 9.2 Гц), 3.37 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 4.3 Гц), 4.25 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 4.56 д.д (1H, CH,  $J$  9.1, 4.4 Гц), 6.14 д (1H, фуран,  $J$  3.0 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран,  $J$  3.1, 1.8 Гц), 6.93–7.02 м (1H, фуран), 7.05–7.14 м (3H, ArH), 7.20–7.35 м (4H, ArH), 7.51 с (1H, ArH), 7.92 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.33; Н 4.96; N 9.25.  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 68.25; Н 5.07; N 9.18.

**2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-[5-(4-метилбензил)-4-оксо-3-*n*-толилтиазолидин-2-илиден]ацетамид (**8c**).** Выход 0.96 г (84%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.31 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 9.2 Гц), 3.36 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 4.4 Гц), 4.26 д (1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.6 Гц), 4.54 д.д (1H, CH,  $J$  9.0, 4.5 Гц), 6.15 д (1H, фуран,  $J$  3.0 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран,  $J$  3.0, 1.8 Гц), 6.98 д (1H, фуран,  $J$  8.0 Гц), 7.13–7.21 м (4H, ArH), 7.22–7.32 м (3H, ArH), 7.50 д (1H, ArH,  $J$  0.9 Гц), 7.84 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 68.19; Н 4.99; N 9.11.  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 68.25; Н 5.07; N 9.18.

**2-[5-(2-Хлорбензил)-4-оксо-3-*n*-толилтиазолидин-2-илиден]-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (**8d**).** Выход 0.94 г (79%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.38 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.23–3.29 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.58 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.2, 4.9 Гц), 4.25 д (1H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 4.58 д.д (1H, CH,  $J$  10.0, 4.9 Гц), 6.14 д (1H, фуран,  $J$  3.2 Гц), 6.34 д.д (1H фуран,  $J$  3.1, 1.9 Гц), 7.25–7.45 м (7H, ArH + фуран), 7.47–7.53 м (2H, ArH), 7.95 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 62.93; Н 4.16; N 8.88.  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 62.82; Н 4.22; N 8.79.

**2-Циано-2-[5-(2,4-дихлорбензил)-3-(4-фторфенил)-4-оксо-тиазолидин-2-илиден]-*N*-фуран-2-илметилацетамид (**8e**).** Выход 0.99 г (77%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.26–3.31 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.54 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.3, 5.4 Гц), 4.26 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 4.54 д.д (1H, CH,  $J$  9.6, 5.4 Гц), 6.15 д (1H, фуран,  $J$  3.1 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран,  $J$  3.1, 1.8 Гц), 7.33–7.41 м (2H, ArH + фуран), 7.57–7.42 м (5H, ArH), 7.67 д (1H, ArH,  $J$  1.8 Гц), 8.04 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 55.94; Н 3.08; N 8.23.  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 55.82; Н 3.12; N 8.14.

**2-[5-Бензил-3-(4-бромфенил)-4-оксо-тиазолидин-2-илиден]-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8f).** Выход 1.01 г (85%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.16 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.9, 9.4 Гц), 3.42 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 4.5 Гц), 4.25 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 4.57 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  9.3, 4.4 Гц), 6.14 д (1H, фуран,  $J$  3.0 Гц), 6.34 д (1H, фуран,  $J$  1.7 Гц), 7.13–7.19 м (1H, фуран), 7.26–7.42 м (6H, ArH), 7.51 д (1H, ArH,  $J$  0.8 Гц), 7.67–7.77 м (2H, ArH), 7.98 с (1H, NH). Найдено, %: С 56.85; Н 3.49; N 8.35.  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 56.70; Н 3.57; N 8.27.

**2-[3-(4-Бромфенил)-5-(3-метилбензил)-4-оксо-тиазолидин-2-илиден]-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8g).** Выход 0.90 г (69%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.11 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.9, 9.5 Гц), 3.38 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 4.4 Гц), 4.24 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.7 Гц), 4.55 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  9.5, 4.5 Гц), 6.14 д (1H, фуран,  $J$  2.9 Гц), 6.34 с (1H, фуран), 7.12–7.20 м (4H, ArH + фуран), 7.25 т (1H, ArH,  $J$  7.8 Гц), 7.37–7.43 м (1H, ArH), 7.52 с (1H, ArH), 7.73 д (2H, ArH,  $J$  8.6 Гц), 8.01 т (1H, NH,  $J$  5.7 Гц). Найдено, %: С 57.57; Н 3.94; N 8.15.  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 57.48; Н 3.86; N 8.04.

**2-[3-(4-Бромфенил)-5-(4-метилбензил)-4-оксо-тиазолидин-2-илиден]-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8h).** Выход 0.98 г (75%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.30 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.11 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  13.9, 9.4 Гц), 3.37 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.0, 4.4 Гц), 4.25 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 4.54 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  9.4, 4.5 Гц), 6.14 д (1H, фуран,  $J$  3.1 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран,  $J$  3.1, 1.9 Гц), 7.12–7.21 м (5H ArH + фуран), 7.40 д.д (1H, ArH,  $J$  8.7, 2.5 Гц), 7.51 с (1H, ArH), 7.70–7.81 м (2H, ArH), 7.97 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 57.41; Н 3.79; N 8.12.  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 57.48; Н 3.86; N 8.04.

**2-[3-(4-Бромфенил)-5-(2-хлорбензил)-4-оксо-тиазолидин-2-илиден]-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (8i).** Выход 0.96 г (71%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.22–3.30 м (1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.58 д.д (1H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  14.2, 5.0 Гц), 4.25 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 4.57 д.д (1H,  $\text{CH}$ ,  $J$  10.1, 5.0 Гц), 6.14 д (1H, фуран,  $J$  3.2 Гц), 6.35 д.д (1H, фуран,  $J$  3.1, 1.9 Гц), 7.33–7.46 м (5H, ArH + фуран), 7.48–7.54 м (2H, ArH), 7.72–7.78 м (2H, ArH),

8.04 т (1H, NH,  $J$  5.1 Гц). Найдено, %: С 53.21; Н 3.08; N 7.85.  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrClN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 53.10; Н 3.16; N 7.74.

**Алкил[2-(1-циано-2-оксопропилиден)-4-оксо-тиазолидин-5-илиден]ацетаты 9a, b (общая методика).** Раствор 0.90 г (0.003 моль) 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-3-меркапто-3-фениламиноакриламида (**3a**), 0.003 моль эфира ацетилендикарбоновой кислоты **6a, b** в 10 мл спирта кипятили на протяжении 1 ч. Реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси спирт–ДМФА.

**Метил 2-{1-циано-2-[(2-фурилметил)амино]-2-оксоэтилиден}-4-оксо-3-фенилтиазолидин-5-илиденацетат (9a).** Выход 1.02 г (83%), т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 3.83 с (3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.32 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 6.21 д.д (1H, фуран,  $J$  3.2, 0.6 Гц), 6.37 д.д (1H, фуран,  $J$  3.2, 1.8 Гц), 6.81 с (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 7.49–7.62 м (6H, PhH + фуран), 8.39 т (1H, NH,  $J$  5.8 Гц). Найдено, %: С 58.44; Н 3.71; N 10.11.  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 58.67; Н 3.69; N 10.26.

**Этил 2-{1-циано-2-[(2-фурилметил)амино]-2-оксоэтилиден}-4-оксо-3-фенилтиазолидин-5-илиденацетат (9b).** Выход 0.90 г (71%), т.пл. 199–200°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.28 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 4.23–4.35 м (4H,  $2\text{CH}_2$ ), 6.21 д (1H, фуран,  $J$  3.2 Гц), 6.37 д.д (1H, фуран,  $J$  3.1, 1.9 Гц), 6.78 с (1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 7.42–7.66 м (6H, PhH + фуран), 8.38 т (1H, NH,  $J$  5.8 Гц). Найдено, %: С 59.68; Н 4.02; N 10.02.  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.57; Н 4.05; N 9.92.

**2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-[5-(4-гетарилиден)-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден]ацетамиды 12a, b, 13a–c (общая методика).** Раствор 2.5 ммоль альдегида **10a, b** или **11a–c**, 0.85 г (2.5 ммоль) 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден)ацетамид (**7**) и 0.2 г безводного ацетата натрия в 10 мл уксусной кислоты кипятили на протяжении 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали с ДМФА.

**2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-[4-оксо-3-фенил-5-(пиридин-3-илметил)тиазолидин-2-илиден]ацетамид (12a).** Выход 0.79 г (74%),

т.пл. > 250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.33 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.7 Гц), 6.21 д (1H, фуран,  $J$  3.2 Гц), 6.37 д.д (1H, фуран), 7.51–7.61 м (6H, PhH + фуран), 7.64 д.д (1H, пиридин,  $J$  8.0, 4.8 Гц), 8.08–8.13 м (1H, пиридин), 8.29 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.66 д.д (1H, пиридин,  $J$  4.8, 1.5 Гц), 8.94 д (1H, пиридин,  $J$  2.2 Гц). Найдено, %: С 64.51; Н 3.81; N 13.13.  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 64.47; Н 3.76; N 13.08.

**2-Циано-*N*-фуран-2-илметил-2-[4-оксо-3-фенил-5-(пиридин-4-илметилен)тиазолидин-2-илиден]ацетамид (12b)**. Выход 0.89 г (83%), т.пл. >250°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.34 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 6.21 д (1H, фуран,  $J$  3.2 Гц), 6.37 д.д (1H, фуран,  $J$  3.1, 1.9 Гц), 7.53–7.61 м (6H, PhH + фуран), 7.65 д.д (2H, пиридин,  $J$  4.6, 1.6 Гц), 7.74 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.31 уш.с (1H, NH), 8.79 д.д (2H, пиридин,  $J$  4.5, 1.6 Гц). Найдено, %: С 64.44; Н 3.79; N 13.18.  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 64.47; Н 3.76; N 13.08.

**2-{5-[5-(2-Хлорфенил)-фуран-2-илметилен]-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден}-2-циано-*N*-фуран-2-илметилацетамид (13a)**. Выход 0.98 г (74%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.37 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 6.24 д (1H, фуран,  $J$  3.2 Гц), 6.38 д.д (1H, фуран,  $J$  3.1, 1.9 Гц), 7.33 д (1H, фуран,  $J$  3.8 Гц), 7.46 д (1H, фуран,  $J$  3.8 Гц), 7.49 д.д (1H, ArH,  $J$  7.8, 1.7 Гц), 7.51–7.59 м (7H, ArH), 7.64–7.70 м (2H, фуран +  $\text{CH}=\text{N}$ ), 8.14 уш.с (1H, NH), 8.10 д.д (2H, фуран,  $J$  7.9, 1.7 Гц). Найдено, %: С 63.84; Н 3.51; N 8.05.  $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 63.70; Н 3.44; N 7.96.

**2-Циано-2-{5-[5-(2,3-дихлорфенил)-фуран-2-илметилен]-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден}-*N*-фуран-2-илметилацетамид (13b)**. Выход 1.08 г (77%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.36 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.3 Гц), 6.24 д (1H, фуран,  $J$  3.0 Гц), 6.38 д.д (1H, фуран,  $J$  3.1, 1.9 Гц), 7.32 д (1H, фуран,  $J$  3.8 Гц), 7.48–7.61 м (8H, ArH), 7.66 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.74 д.д (1H, фуран,  $J$  8.0, 1.3 Гц), 8.04 д.д (1H, фуран,  $J$  8.0, 1.3 Гц), 8.16 т (1H, NH,  $J$  5.5 Гц). Найдено, %: С 59.91; Н 3.13; N 7.55.  $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.80; Н 3.05; N 7.47.

**2-Циано-2-{5-[5-(2,4-дихлорфенил)-фуран-2-илметилен]-4-оксо-3-фенилтиазолидин-2-илиден}-*N*-фуран-2-илметилацетамид (13c)**.

Выход 1.03 г (73%), т.пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 4.37 д (2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $J$  5.8 Гц), 6.24 д (1H, фуран,  $J$  3.2 Гц), 6.38 д.д (1H, фуран,  $J$  3.1, 1.9 Гц), 7.32 д (1H, фуран,  $J$  3.8 Гц), 7.47 д (1H, ArH,  $J$  3.8 Гц), 7.51–7.62 м (7H, ArH), 7.68 с (1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.85 д (1H, фуран,  $J$  1.8 Гц), 8.06 д (1H, фуран,  $J$  8.6 Гц), 8.17 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.72; Н 3.11; N 7.39.  $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 59.80; Н 3.05; N 7.47.

## ВЫВОДЫ

Получена серия новых производных 2-циано-*N*-фуран-2-илметил-2-(4-оксо-3-арилтиазолидин-2-илиден)-ацетамида. Изучены их противоопухолевые свойства.

## 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. Kaminsky D., Kryshchshyn A., Lesyk R. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 542–594. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.031
4. Jain A.K., Vaidya A., Ravichandran V., Kashawa S.K., Agrawal R.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3378–3395. doi 10.1016/j.bmc.2012.03.069
5. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R., Matsuoka K., Oka Y., Shichiri M., Toyota T., Nakashima M., Yoshimura I., Sakamoto N., Shigeta Y. *Diabetes Care.* **2006**, *29*, 1538–1544. doi 10.2337/dc05-2370
6. El-Kabbani O., Ruiz F., Darmanim C., Chung R. *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 750–752. doi 10.1007/s00018-003-3403-2
7. Hulin B., McCarthy P., Gibbs E. *Curr. Pharm. Des.* **1996**, *2*, 85–102.
8. George R.F. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 377–386. doi 10.1016/j.ejmech.2011.11.006
9. Ghorab M.M., Al-Said M.S., Nissan Y.M. *Arzneimittelforschung.* **2012**, *62*, 497–507. doi 10.1055/s-0032-1323660
10. Hanna M.M., George R.F. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 1195–1206. doi 10.1248/cpb.c12-00498

11. Salem M.A. *Croat. Chem. Acta.* **2017**, *90*, 7–15. doi 10.5562/CCA2955
12. Nasr T., Bondock S., Eid S. *J. Enzyme Inhib. Med.* **2016**, *31*, 236–246. doi 10.3109/14756366.2015.1016514
13. Rostom S.A., El-Ashmawy I.M., Abd El Razikm H.A., Badr M.H., Hayam M.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 882–895. doi 10.1016/j.bmc.2008.11.035
14. Helal M.H.M., Salem M.A., El-Gabyd M.S.A., Aljahdali M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 517–526. doi 10.1016/j.ejmech.2013.04.005
15. Походьло Н.Т., Матийчук В.С., Обушак Н.Д. *XTC.* **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
16. Tupys A., Kalemkiewicz 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
17. 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
18. 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
19. Pokhodylo N.T., Teslenko Y.O., Matiychuk V.S., Obushak M.D. *Synthesis.* **2009**, *16*, 2741–2748. doi 10.1002/CHIN.201002143
20. Pokhodylo N.T., Matiychuk V.S. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 415–420. doi 10.1002/jhet.321
21. 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
22. 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
23. Boyd M.R., Paull K.D. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 91–109. doi 10.1002/ddr.430340203
24. Boyd M.R. *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval.* Ed. B.A. Teicher. Totowa: Humana Press, **1997**, 23–42. doi 10.1007/978-1-4615-8152-9\_2
25. Shoemaker R.H. *Nat. Rev. Cancer.* **2006**, *6*, 813–823. doi 10.1038/nrc1951
26. Rostom S.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6475–6485. doi 10.1016/j.bmc.2006.06.020



# Synthesis and Antitumor Activity of 2-Cyano-*N*-furan-2-ylmethyl-2-(4-oxo-3-arylthiazolidin-2-ylidene)acetamide Derivatives

V. Ya. Horishny<sup>a</sup>, M. Arshad<sup>b</sup>, and V. S. Matiychuk<sup>c</sup>, \*

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

<sup>b</sup> *Department of Basic Sciences, College of Medicine, Shaqra University, Al-Dawadmi, 11911 Saudi Arabia*

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

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

Received November 30, 2020; revised December 10, 2020; accepted December 12, 2020

By the reaction of 2-cyano-*N*-furan-2-ylmethyl-3-mercapto-3-arylaminoacrylamides with chloroacetic acid, ethyl 3-aryl-2-bromopropanates and acetylenedicarboxylic acid esters 2-(4-oxo-3-arylthiazolidin-2-ylidene)-acetamide derivatives were prepared. 2-Cyano-*N*-furan-2-ylmethyl-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-acetamide reacts with pyridinecarbaldehydes and 5-arylfurfural to form the corresponding 5-hetarylidene derivatives. The antitumor activity of the obtained compounds was studied. It was found that the most potent and selective cytotoxic effect was observed for 2-(5-*R*-benzyl-4-oxo-3-arylthiazolidin-2-ylidene)-2-cyano-*N*-furan-2-ylmethylacetamides against CCRF-CEM and SR leukemia cell lines.

**Keywords:** organic synthesis, heterocyclization, 4-thiazolidone, antitumor activity