

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 547.789.1
DOI 10.11603/2312-0967.2017.2.7912

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ 6-(Н/МЕ)-N-(5-R-БЕНЗИЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)-4,5,6,7-ТЕТРАГІДРО-1-БЕНЗОТІОФЕН-3-КАРБОКСАМІДІВ

© Ю. В. Остап'юк, Д. А. Фролов, В. С. Матійчук

Львівський національний університет імені Івана Франка
e-mail: matichuk@mail.lviv.ua

Мета роботи. Синтез нових 6-(Н/Ме)-N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамідів та дослідження їх протипухлинної активності.

Матеріали і методи. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні методи органічного синтезу. Вихідні реагенти синтезовані за відомими методиками із комерційно доступних реактивів. Спектри ЯМР одержаних сполук знімали на приладі Varian VXR-400, розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Вивчення протипухлинної активності синтезованих сполук виконували в рамках міжнародної наукової програми DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США).

Результати й обговорення. Отримано серію нових 6-(Н/Ме)-N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамідів (**5a-h**). Досліджено протипухлинну активність N-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксаміду (**5b**), N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл-6-метил-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксаміду (**5d**) та 6-метил-N-[5-[2-хлоро-5-(трифторометил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксаміду (**5h**). Встановлено, що сполуки **5b** і **5d** володіють значним протипухлинним ефектом.

Висновки. Вперше отримано серію нових 6-(Н/Ме)-N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамідів (**5a-h**). Досліджено їх протипухлинну активність. Ідентифіковано сполуки-хіти, перспективні для подальшої оптимізації.

Ключові слова: тіазол; хлороарилування; протипухлинна активність.

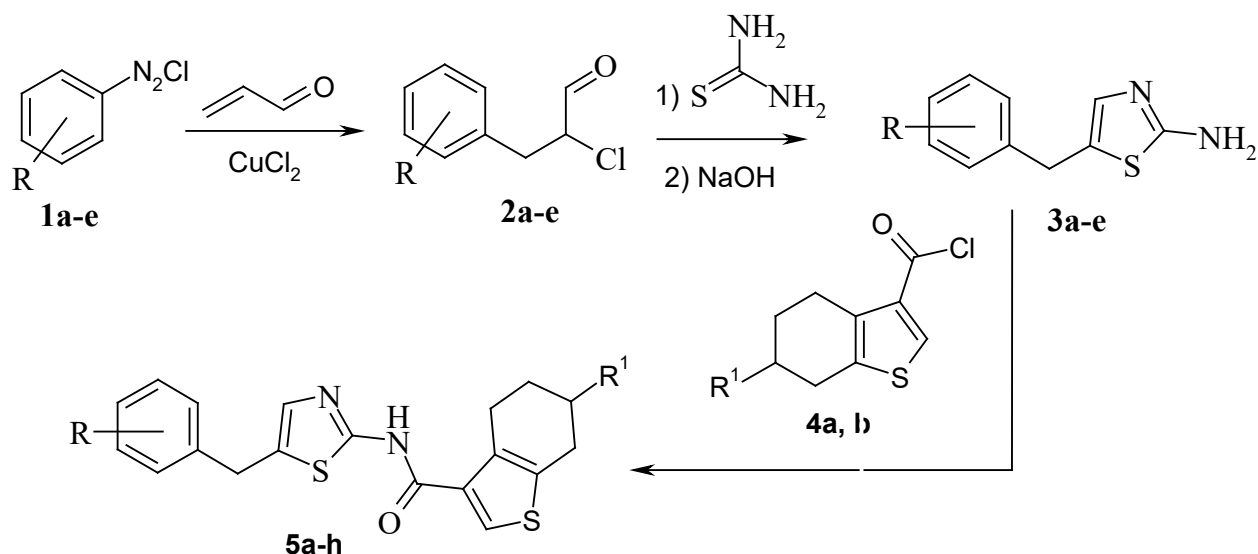
Вступ. Онкологічні захворювання є однією з найбільш болючих медико-біологічних та соціальних проблем сьогодення. Онкологічна патологія є причиною до 8 % усіх випадків смерті і поступається за цим показником лише серцево-судинним захворюванням. Незважаючи на значні успіхи в хімоотерапії злоякісних пухлин, багато видів раку залишається невиліковними, наявний арсенал протипухлинних препаратів є явно недостатній. Тому пошук нових органічних сполук, що проявляють протиракову активність, є актуальною задачею сьогодення.

Матеріали і методи. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні методи органічного синтезу. Вихідні реагенти синтезовані за відомими методиками із комерційно доступних реактивів. Спектри ЯМР одержаних сполук знімали на приладі Varian VXR-400, розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Вивчення протипухлинної активності синтезованих сполук виконували в рамках міжнародної наукової програми DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США).

Результати й обговорення. В даній роботі здійснено синтез та досліджено протипухлинну активність 6-(Н/Ме)-N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-

4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамідів. 2-Амінотіазольний цикл є важливим у медичній хімії, його прийнято вважати привілейованою структурою. Похідні 2-амінотіазолу володіють протимікробними [1–4], протигрибковими [5, 6], протизапальними [7], антиконвульсантними [8], противиразовими [9, 10] та іншими властивостями. Дослідження протипухлинної активності різних похідних 2-ациламініотіазолу виявили також їх сильну інгібуючу здатність щодо широкого спектра ракових клітинних ліній людини [11–17].

Вихідними реагентами для отримання амідів **5a-h** слугували 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-аміни **3a-e**. Їх синтезували взаємодією 3-арил-2-хлоропропаналів **2a-h** з тиосечовиною [18]. 3-Арил-2-хлоропропаналі, у свою чергу, отримано хлороарилуванням акролеїну арендіазонієвими солями. Ацилювання 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-амінів здійснювали класичним методом за допомогою хлорангідридів 4,5,6,7-тетрагідро- та 6-метил тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбонових кислот. Отримані аміді **5a-h** – це високоплавкі речовини сірого кольору, погано розчинні у неполярних розчинниках, добре – у ДМСО та ДМФА. Їх будова підтвержена за допомогою ¹H та ¹³C ЯМР-спектроскопії.



1-3 a-e R = H(**a**), 4-F(**b**), 3-Cl(**c**), 3-NO₂(**d**), 2-Cl-5CF₃(**e**)

4 a, b R¹ = H(**a**), CH₃(**b**)

5 a-h R¹ = H R = 4-F(**a**), 3-Cl(**b**), 3-NO₂(**c**); R¹ = CH₃ R = H(**d**), 4-F(**e**), 3-Cl(**f**), 3-NO₂(**g**), 2-Cl-5-CF₃(**h**)

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США). Для скринінгу було відібрано сполуки **5b**, **5d** та **5h**. Протиракову активність вивчали на 60 лініях клітин (табл. 1), що охоплюють майже весь спектр ракових захворю-

вань людини (в тому числі лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку кишківника, раку ЦНС, меланоми, раку яєчників, нирок, простати та молочної залози) при дії речовини в концентрації 10⁻⁵ моль/л. Як кількісний параметр активності розраховували відсоток росту клітин ліній раку GP (%) порівняно з контролем [19–22]. Результати досліджень протиракової активності наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації 10⁻⁵ М на 60 лініях ракових клітин

№ сполуки	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%
1	2	3	4
5b	19.51	-65.70 – 80.16	NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) -41.28, COLO 205 (рак товстої кишки) -8.55, HT29 (рак товстої кишки) -26.67, SNB-75 (рак ЦНС) -12.63, MDA-MB-435 (меланома) -65.70, OVCAR-3 (рак яєчників) -20.34, A498 (рак нирки) -3.73, RXF 393 (рак нирки) -9.17.
5d	21.58	-25.49 – 53.25	NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) -28.37, HCC-2998 (рак товстої кишки) -10.22, HT29 (рак товстої кишки) -19.39, MDA-MB-435 (меланома) -23.78, OVCAR-3 (рак яєчників) -43.81, NCI/ADR-RES (рак яєчників) -25.49, RXF 393 (рак нирки) -10.40

1	2	3	4
5h	61.54	74.92 – 111.06	K-562 (лейкемія) 23.40, SR (лейкемія) 23.59, MDA-MB-435 (меланома) 10.65, UACC-62 435 (меланома) 42.72, MCF7 (рак молочної залози) 30.30, MDA-MB-468 (рак молочної залози) 19.58

Встановлено, що амід **5h** виявив помірну протипухлинну активність. Натомість аміди **5b**, **5d** виявилися високоефективними щодо широкого спектра ліній злоякісних пухлин. Їх відібрано для другого етапу досліджень, що полягав у тестуванні на 60 лініях пухлинних клітин у градієнті концентрацій (п'ять концентрацій при 10-кратному розведенні – 100µM, 10µM, 1µM, 0.1µM та 0.01µM). За експериментальними результатами ґрунтового *in vitro* скринінгу для сполук **5b**, **5d** розраховано три дозозалежні параметри: GI₅₀ – концентрація, що викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії, TGI – концентрація

сполуки, що зумовлює повне пригнічення росту, LC₅₀ – концентрація речовини, що призводить до 50 % загибелі клітин [19–22].

При аналізі результатів ґрунтового *in vitro* скринінгу сполуки **5b** та **5d** (табл. 2) підтвердили високу протипухлинну активність на всіх лініях, про що свідчать показники середніх значень logGI₅₀ та logTGI, що становлять, відповідно, -5.89 та -4.31 (**5b**) -6.03 та -4.43 (**5d**). Для сполуки **5f** (табл. 2) також спостерігався цитотоксичний ефект щодо лінії OVCAR-3 раку яєчників.

Таблиця 2. Результати поглибленого біологічного скринінгу амідів **5b** та **5d**

№ сполуки	logTGI (найбільш чутливі лінії)	logLC ₅₀ (найбільш чутливі лінії)
5b	HL-60(TB) (лейкемія) -5.43 NCI-H522 (000) -5.49 HCC-2998 (рак товстої кишки) -5.08 SF-295 (рак ЦНС) -5.15 SF-539 (рак ЦНС) -5.34 SNB-75(рак ЦНС) -5.16 M14 (меланома) -6.04 MDA-MB-435 (меланома) -6.04 OVCAR-3 (рак яєчників) -5.78 NCI/ADR-RES (рак яєчників) -5.23 RXF 393 (рак нирки) -5.22 MDA-MB-468 (рак молочної залози) -5.15	
5d	NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) -5.92 COLO 205 (рак товстої кишки) -5.69 HCC-2998 (рак товстої кишки) -5.42 SF-295 (рак ЦНС) -5.86 SF-539 (рак ЦНС) -5.55 MDA-MB-435 (меланома) -6.39 OVCAR-3 (рак яєчників) -6.18 NCI/ADR-RES (рак яєчників) -6.00 RXF 393 (рак нирки) -6.16 MDA-MB-468 (рак молочної залози) -6.12	OVCAR-3 (рак яєчників) -5.35

Висновки. Синтезовано ряд нових похідних тіазолу, два з яких проявили високу здатність пригнічувати ріст пухлинних клітин людини *in vitro*. Показано, що похідні 5-арилметилтіазолу є перспективними для пошуку інноваційних протиракових агентів.

Експериментальна частина

Загальна методика синтезу амідів **5a-h**

До розчину 0.01 моль 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-аміну **3a-e** та 1.5мл триетиламіну в 15 мл діоксану додавали розчин 0.01 моль відповідного хлорангід-

риду в 20 мл діоксану. Залишали на 1 год. Реакційну суміш виливали в 100 мл води. Осад, що утворився, фільтрували та перекристалізували із спирту або ДМФА чи їх суміші.

N-[5-(4-фторобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамід **5a.** Вихід 73 %, Т. пл. 212 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO) δ: 1.72 – 1.81 (м, 2H), 1.80 – 1.90 (м, 2H), 2.78 (т, J = 5.9 Гц, 2H), 2.82 (т, J = 6.2 Гц, 2H), 4.10 (с, 2H, CH₂), 7.15 (т, J = 8.5 Гц, 2H, C₆H₄), 7.30 (с, 1H, тіазол), 7.35

(дд, $J_{HH} = 8.3$, $J_{HF} = 5.6$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.89 (с, 1H, тіофен), 12.22 (с, 1H, NH).

N-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамід 5b. Вихід 79 %, Т. пл. 227 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO) δ: 1.72 – 1.81 (м, 2H), 1.80 – 1.90 (м, 2H), 2.78 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 2.82 (т, $J = 6.2$ Гц, 2H), 4.25 (с, 1H, CH₂), 7.34 (с, 1H, тіазол), 7.28–7.33 (м, 1H, C₆H₄), 7.68 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, C₆H₄), 7.71 (дд, $J = 8.3$, 2.1 Гц, 1H), 7.86 (с, 1H, тіофен), 12.24 (с, 1H, NH).

N-[5-(3-нітробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамід 5c. Вихід 69 %, Т. пл. 269 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO) δ: 1.74 – 1.82 (м, 2H), 1.81 – 1.89 (м, 2H), 2.80 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.84 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 4.29 (с, 1H, CH₂), 7.34 (с, 1H, тіазол), 7.60 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, C₆H₄), 7.78 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, C₆H₄), 8.10 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, C₆H₄), 8.10 (с, 1H, C₆H₄), 7.96 (с, 1H, тіофен), 12.28 (с, 1H, NH).

6-Метил-N-(5-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамід 5d. Вихід 77 %, Т. пл. 201 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO) δ: 1.00 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.23 – 1.39 (м, 1H), 1.79 – 1.81 (м, 2H), 2.29 (дд, $J = 15.4$, 10.2 Гц, 1H), 2.63 – 2.71 (м, 1H), 2.80 (дд, $J = 16.1$, 3.9 Гц, 1H), 2.90 – 2.95 (м, 1H), 4.08 (с, 1H, CH₂), 7.20 – 7.30 (м, 6H, C₆H₄ + тіазол), 8.23 (с, 1H, тіофен), 12.18 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO) δ: 21.59, 25.61, 29.31, 30.79, 32.48, 33.14, 126.91, 128.44, 128.86, 129.04, 131.68, 133.00, 134.92, 135.62, 137.05, 140.81, 157.84, 161.77.

6-Метил-N-[5-(4-фторобензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамід 5e. Вихід 69 %, Т. пл. 214 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO) δ: 1.00 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CH₃), 1.24 – 1.33 (м, 1H), 1.78 – 1.83 (м, 2H), 2.28 (дд, $J = 15.7$, 10.0 Гц, 1H), 2.58 – 2.71 (м, 1H), 2.80 (дд, $J = 16.2$, 3.5 Гц, 1H), 2.89 – 2.95 (м, 1H), 4.07 (с, 2H, CH₂), 7.12 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.27 (с, 1H, тіазол), 7.30 (дд, $J_{HH} = 8.2$, $J_{HF} = 5.7$ Гц, 2H, C₆H₄), 8.24 (с, 1H, тіофен), 12.23 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO) δ: 21.58, 25.61, 29.31, 30.79, 31.56, 33.14, 115.73 (д, $J = 21.2$ Гц), 128.46, 130.70 (д, $J = 8.0$ Гц), 131.59, 132.98, 134.98, 135.62, 136.99 (д, $J = 2.9$ Гц), 137.05, 157.90, 161.41 (д, $J = 242.2$ Гц), 161.78.

6-Метил-N-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамід 5f. Вихід 61 %, Т. пл. 199 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO) δ: 1.00 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, CH₃), 1.20 – 1.39 (м, 1H), 1.76 – 1.84 (м, 2H), 2.29 (дд, $J = 15.7$, 10.2 Гц, 1H), 2.60 – 2.70 (м, 1H), 2.81 (дд, $J = 16.4$, 4.1 Гц, 1H), 2.85 – 2.97 (м, 1H), 4.19 (с, 2H, CH₂), 7.11 – 7.36 (м, 3H, C₆H₄ + тіазол), 7.42 – 7.46 (м, 2H, C₆H₄), 8.24 (с, 1H, тіофен), 12.20 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO) δ: 21.59, 25.62, 29.31, 30.28, 30.79, 33.14, 128.09, 128.50, 129.12, 129.71, 129.93, 131.45, 132.93, 133.20, 135.46, 135.63, 137.06, 138.15, 157.85, 161.78.

6-Метил-N-[5-(3-нітробензил)-1,3-тіазол-2-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамід 5g. Вихід 77 %, Т. пл. 251 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO) δ: 0.99 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H, CH₃), 1.26 – 1.31 (м, 1H), 1.78 – 1.82 (м, 2H), 2.28 (дд, $J = 15.2$, 10.6 Гц, 1H), 2.62 – 2.72 (м, 1H), 2.74 – 2.84 (м, 1H), 2.86 – 3.01 (м, 1H), 4.27 (с, 1H, CH₂), 7.36 (с, 1H, тіазол), 7.62 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, C₆H₄), 7.76 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, C₆H₄), 8.09 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H, C₆H₄), 8.16 (с, 1H, C₆H₄), 8.24 (с, 1H, тіофен), 12.24 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO) δ: 21.60, 25.61, 29.33, 30.80, 31.71, 33.15, 122.05, 123.44, 128.58, 130.31, 130.59, 132.93, 135.63, 135.72, 135.78, 137.09, 143.22, 148.40, 158.23, 161.85.

6-Метил-N-[5-[2-хлоро-5-(трифторометил)бензил]-1,3-тіазол-2-іл]-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамід 5h. Вихід 68 %, Т. пл. 221 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO) δ: 1.00 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, CH₃), 1.20 – 1.43 (м, 1H), 1.72 – 1.88 (м, 2H), 2.20 – 2.37 (м, 1H), 2.59 – 2.73 (м, 1H), 2.80 (дд, $J = 16.3$, 4.0 Гц, 1H), 2.89 – 2.96 (м, 1H), 4.30 (с, 2H, CH₂), 7.33 (с, 1H, тіазол), 7.66 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H, C₆H₃), 7.71 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, C₆H₃), 7.88 (с, 1H, C₆H₃), 8.24 (с, 1H, тіофен), 12.24 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO) δ: 21.57, 25.62, 29.31, 30.11, 30.77, 33.13, 124.24 (к, $J = 272.2$ Гц), 125.89 (к, $J = 3.2$ Гц), 128.11 (к, $J = 6.9$), 128.34 (к, $J = 45.5$), 128.59, 128.74, 131.12, 132.86, 135.63, 135.91 (к, $J = 4.5$ Гц), 137.07, 137.71, 139.74, 158.03, 161.82.

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 6-(H/Me)-N-(5-R-БЕНЗИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-2-ИЛ)-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1 БЕНЗОТИОФЕНА-3-КАРБОКСАМИДОВ

Ю. В. Остапук, Д. А. Фролов, В. С. Матийчук

Львовский национальный университет имени Ивана Франко

E-mail: matichuk@mail.lviv.ua

Цель работы. Синтез новых 6-(H/Me)-N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4,5,6,7-тетрагідро-1-бензотіофен-3-карбоксамидов и исследование их противоопухолевой активности.

Материалы и методы. При выполнении экспериментальной части работы использованы традиционные методы органического синтеза. Исходные реагенты синтезированы по известным методикам с использованием коммерчески доступных реактивов. Спектры ЯМР полученных соединений снимали на приборе Varian VXR-400, растворитель

DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Изучение противоопухолевой активности синтезированных соединений выполняли в рамках международной научной программы DTP (Developmental Therapeutic Program) Национального института рака (NCI, Бетезда, Мэриленд, США).

Результаты и обсуждение. Получено серию новых 6-(H/Me)-N-(5-R-бензил-1,3-тиазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамидов (**5a-h**). Исследована противоопухолевая активность N-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тиазол-2-ил]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамид (**5b**), N-(5-бензил-1,3-тиазол-2-ил-6-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамид (**5d**) и 6-метил-N-[5-[2-хлоро-5-(трифторометил)бензил]-1,3-тиазол-2-ил]-4,5,6,7-тетрагидро-1- бензотиофен-3-карбоксамид (**5h**). Установлено, что соединения **5b** и **5d** обладают значительным противоопухолевым эффектом.

Выводы. Синтезировано ряд новых производных тиазола, два из которых проявили высокую способность подавлять рост опухолевых клеток человека *in vitro*. Показано, что производные 5 арилметилтиазола являются перспективными для поиска инновационных противораковых агентов.

Ключевые слова: тиазол; хлороарилрование; противоопухолевая активность.

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF 6-(H/Me)-N-(5-R-BENZYL-1,3-THIAZOL-2-YL)-4,5,6,7-TETRAHYDRO-1-BENZOTHIOPHENE-3-CARBOXAMIDES

Yu. V. Ostapiuk, D. A. Frolov, V. S. Matychuk

Ivan Franko National University of Lviv

e-mail: matichyk@mail.lviv.ua

The aim of the work. Synthesis of new 6-(H/Me)-N-(5-R-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-3-carboxamides and investigation of their antitumor activity.

Materials and Methods. It was used traditional methods of organic synthesis during performing of experimental part. The key starting reagents synthesized by known methods from commercially available reagents. The ¹H and ¹³C NMR spectra of the synthesized compounds were recorded on a Varian VXR-400 instrument, DMSO-d₆ solvent, tetramethylsilane standard. Study of the antitumor activity of synthesized compounds was carried out within the framework of the international scientific program DTP (Developmental Therapeutic Program) of the National Cancer Institute (NCI, Bethesda, Maryland, USA).

Results and Discussion. The new series of 6-(H/Me)-N-(5-R-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-3-carboxamides (**5a-h**) were synthesized. The antitumor activity of N-[5-(3-chlorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-3-carboxamide (**5b**), N-(5-benzyl-1,3-thiazol-2-yl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-3-carboxamide (**5d**) and 6-methyl-N-[5-[2-chloro-5-(trifluoromethyl)benzyl]-1,3-thiazol-2-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-3-carboxamide (**5h**) were studied. It was established that the compounds **5b** and **5d** have significant antitumor effect.

Conclusions. A series of new thiazole derivatives were synthesized, two of which showed a high ability to inhibit the *in vitro* growth of human tumor cells. It is shown that 5-arylmethylthiazole derivatives are promising to search for innovative anti-cancer agents.

Key words: thiazole; chloroarylation; antitumor activity.

Список літератури

1. Adnan A. Bekhita Synthesis and biological evaluation of some thiazolopyrazole derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents / Adnan A. Bekhita, Hesham T.Y. Fahmyb, Sherif A.F. Rostoma Alaa El-Din A. Bekhitd // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, Iss. 12. – P. 6027–6038.
2. Wang W.-L. Synthesis and biological evaluation of novel bisheterocycle-containing compounds as potential anti-influenza virus agents / W.-L. Wang, D.-Y. Yao, M. Gu, et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, Iss. 23. – P. 5284–5287.
3. Raveh A. Novel thiazole and oxazole containing cyclic hexapeptides from a waterbloom of the cyanobacterium *Microcystis* sp. / A. Raveh, S. Moshe, Z. Evron, et al. // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66, Iss. 14. – P. 2705–2712.
4. Fink B. E. Novel structural templates for estrogen-receptor ligands and prospects for combinatorial synthesis of estrogens / B. E. Fink, D. S. Mortensen, S. R. Stauffer, et al. // Chem. Biol. – 1999. – Vol. 6. – P. 205–219.
5. Bharti S. K. Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring / S. K. Bharti, G. Nath, R. Tilak, et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, № 2. – P. 651–660.
6. Singh U. P. Antifungal activity, SAR and physicochemical correlation of some thiazole-1,3,5-triazine derivatives / U. P. Singh, H. R. Bhat, P. Gahtorib // Journal of Medical Mycology. – 2012. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 134–141.
7. Giri R. S. Design, synthesis and characterization of novel 2-(2,4-disubstituted-thiazole-5-yl)-3-aryl-3H-quinazolin-4-one derivatives as inhibitors of NF-kappaB and AP-1 mediated transcription activation and as potential anti-inflam-

matory agents / R. S. Giri, H. M. Thaker, T. Giordano, et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, № 5. – P. 2184–2189.

8. Haviv F. 3-[1-(2-Benzoxazolyl)hydrazino]propanenitrile derivatives: inhibitors of immune complex induced inflammation / F. Haviv, J. D. Ratajczyk, R. W. DeNet, et al. // *J. Med. Chem.* – 1988. – Vol. 31. – P. 1719–1728.

9. Clemence F. 4-Hydroxy-3-quinolinecarboxamides with antiarthritic and analgesic activities / F. Clemence, O. L. Martret, F. Delevallee, et al. // *J. Med. Chem.* – 1988. – Vol. 31. – P. 1453–1462.

10. Jaen J. 4-(1,2,5,6-Tetrahydro-1-alkyl-3-pyridinyl)-2-thiazolamines: a novel class of compounds with central dopamine agonist properties / J. C. Jaen, L. D. Wise, B. W. Caprathe, et al. // *J. Med. Chem.* – 1990. – Vol. 33. – P. 311–317.

11. Zhou X. Synthesis and antitumor activity evaluation of some schiff bases derived from 2-aminothiazole derivatives / X. Zhou, L. Shao, Z. Jin, et al. // *Heteroatom Chemistry.* – 2007. – Vol. 18. – P. 55–59.

12. Minghua Li. Discovery of 2-Aminothiazole Derivatives as Antitumor Agents / Li Minghua, Sim Yoo-Jin, Ham Seung-Wook // *B. Korean Chem. Soc.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1463–1464.

13. Kim Jinyeong. 2-Aminothiazole Derivative as a New Class of TrkA Kinase Inhibitor / Jinyeong Kim, Yeju Moon, Seung Wook Ham // *B. Korean Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2893–2894.

14. Kyoung Soon Kim. Discovery of Aminothiazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2: Synthesis, X-ray Crystallographic Analysis, and Biological Activities / Kyoung Soon Kim, et al. // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45, № 18. – P. 3905–3927.

15. Raj N. Misra. N-(Cycloalkylamino)acyl-2-aminothiazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2. N-[5-[[[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperi-

dinecarboxamide (BMS-387032), a Highly Efficacious and Selective Antitumor Agent / Raj N. Misra, et al. // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47. – P. 1719–1728.

16. Alexandru M.-G. Synthesis, characterization and antitumor activity of Cu(II), Co(II), Zn(II) and Mn(II) complex compounds with aminothiazole acetate derivative / M.-G. Alexandru, T. C. Velickovic, I. Jitaru, et al. // *Central European Journal of Chemistry.* – 2010. – Vol. 8, Issue 3. – P. 639–645.

17. Andreani A. Antitumor activity of new substituted 3-(5-imidazo[2,1-b]thiazolylmethylene)-2-indolinones and study of their effect on the cell cycle / A. Andreani, M. Granaiola, A. Leoni, et al. // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, № 17. – P. 5604–5607.

18. Синтез гетероциклов на основе продуктов арилирования непредельных соединений. X. 3-Арил-2-хлорпропанами – реагенты для синтеза производных 2-амино-1,3-тиазола / Н. Д. Обушак, В. С. Матийчук, Р. Я. Васылышин [и др.] // *Журн. орган. хим.* – 2004. – Т. 40, Вып. 3. – С. 412–417; *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 383–389.

19. Monks A. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines / A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, et al. // *J. Nat. Cancer Inst.* – 1991. – Vol. 83. – P. 757–766.

20. Boyd M. R. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen / M. R. Boyd, K. D. Paull // *Drug Dev. Res.* – 1995. – Vol. 34. – P. 91–109.

21. Boyd M. R. In: *Cancer Drug Discovery and Development* / M. R. Boyd, B. A. Ed. Teicher // *Humana Press.* – 1997. – Chap 2. – P. 23–43.

22. Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R. H. Shoemaker // *Nature Rev. Cancer.* – 2006. – Vol. 6. – P. 813–823.

References

1. Adnan A. Bekhita, Hesham TY Fahmyb, Sherif AF, Rostoma Alaa El-Din A. Bekhitd. Synthesis and biological evaluation of some thiazolopyrazole derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010;45(12):6027-6038.

2. Wang WL, Yao DY, Gu M, Fan MZ, Li JY, Xing YC, et al. Synthesis and biological evaluation of novel bisheterocycle-containing compounds as potential anti-influenza virus agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005;15(23):5284-5287.

3. Raveh A, Moshe S, Evron Z, Flescher E, Carmeli S. Novel thiazole and oxazole containing cyclic hexapeptides from a waterbloom of the cyanobacterium *Microcystis* sp. *Tetrahedron.* 2010;66(14):2705-2712.

4. Fink BE, Mortensen DS, Stauffer SR, Aron ZD, Katzenellenbogen JA. Novel structural templates for estrogen-receptor ligands and prospects for combinatorial synthesis of estrogens. *Chem. Biol.* 1999;6:205-219.

5. Bharti SK, Nath G, Tilak R, Singh SK. Synthesis, antibacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. *Eur. J. Med. Chem.* 2010;45(2):651-60.

6. Singh UP, Bhat HR, Gahtorib P. Antifungal activity,

SAR and physicochemical correlation of some thiazole-1,3,5-triazine derivatives. *Journal of Medical Mycology.* 2012;22(2):134-141.

7. Giri RS, Thaker HM, Giordano T, Williams J, Rogers D, Sudersanam V, et al. Design, synthesis and characterization of novel 2-(2,4-disubstituted-thiazole-5-yl)-3-aryl-3H-quinazolin-4-one derivatives as inhibitors of NF-kappaB and AP-1 mediated transcription activation and as potential anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2009;44(5):2184-9.

8. Haviv F, Ratajczyk JD, DeNet RW, et al. 3-[1-(2-Benzoxazolyl)hydrazino]propanenitrile derivatives: inhibitors of immune complex induced inflammation. *J. Med. Chem.* 1988;31:1719-1728.

9. Clemence F, Martret O.L, Delevallee F, Benzoni J, Jouanen A, Jouquey S, et al. 4-Hydroxy-3-quinolinecarboxamides with antiarthritic and analgesic activities. *J. Med. Chem.* 1988;31:1453-1462.

10. Jaen J, Wise LD, Caprathe BW, et al. 4-(1,2,5,6-Tetrahydro-1-alkyl-3-pyridinyl)-2-thiazolamines: a novel class of compounds with central dopamine agonist properties. *J. Med. Chem.* 1990;33:311-317.

11. Zhou X, Shao L, Jin Z, Liu, et al. Synthesis and antitumor activity evaluation of some schiff bases derived from 2-aminothiazole derivatives. *Heteroatom Chemistry*. 2007;18:55-59.
12. Li Minghua, Sim Yoo-Jin, Ham Seung-Wook. Discovery of 2-Aminothiazole Derivatives as Antitumor Agents. *B. Korean Chem. Soc.* 2010;31:1463-1464.
13. Jinyeong Kim, Yeou Moon, Seung Wook Ham. 2-Aminothiazole Derivative as a New Class of TrkA Kinase Inhibitor. *B. Korean Chem. Soc.* 2011; 32:2893-2894.
14. Kyoung Soon Kim, et al. Discovery of Aminothiazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2: Synthesis, X-ray Crystallographic Analysis, and Biological Activities *J Med Chem*. 2002;45(18):3905-3927.
15. Raj N. Misra, et al. N-(Cycloalkylamino)acyl-2-aminothiazole Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinase 2. N-[5-[[[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperidinecarboxamide (BMS-387032), a Highly Efficacious and Selective Antitumor Agent. *J Med Chem*. 2004;47:1719-1728.
16. Alexandru MG, Velickovic TC, Jitaru I, et al. Synthesis, characterization and antitumor activity of Cu(II), Co(II), Zn(II) and Mn(II) complex compounds with aminothiazole acetate derivative. *Central European Journal of Chemistry*. 2010;8(3):639-645.
17. Andreani A, Granaiola M, Leoni A, et al. Antitumor activity of new substituted 3-(5-imidazo[2,1-b]thiazolylmethylene)-2-indolinones and study of their effect on the cell cycle. *J Med Chem*. 2005;48(17):5604-5607.
18. Obushak ND, Matiichuk VS, Vasylyshin RYa, Ostapyuk YuV. Heterocyclic syntheses on the basis of arylation products of unsaturated compounds: X. 3-Aryl-2-chloropropanals as reagents for the synthesis of 2-amino-1,3-thiazole derivatives. *Russ J Org Chem*. 2004;40(3):383-389.
19. Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D, et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J Nat Cancer Inst*. 1991;83:757-766.
20. Boyd MR, Paull KD. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Dev Res*. 1995;34:91-109.
21. Boyd MR, Teicher BA Ed. In: *Cancer Drug Discovery and Development*. Humana Press, 1997;2:23-43.
22. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Rev Cancer*. 2006;6:813-823.

Отримано 12.05.2017