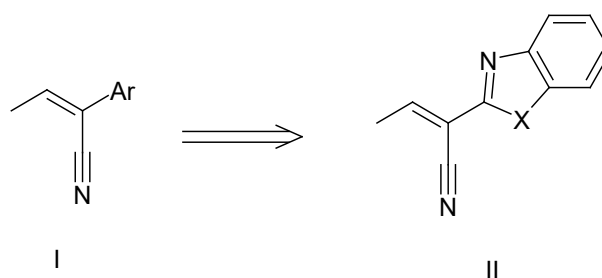


УДК 547.789.1 + 547.722

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.1.9929>**СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ 2-(1H-БЕНЗІМІДАЗОЛ-2-ІЛ)- І 2-БЕНЗТІАЗОЛ-2-ІЛ-3-(5-АРИЛФУРАН-2-ІЛ)АКРИЛОНІТРИЛІВ****Ю. Е. Матійчук¹, В. В. Огурцов¹, В. С. Матійчук²***Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹**Львівський національний університет імені Івана Франка²**matichuk@mail.lviv.ua***Мета роботи.** Синтез та дослідження протипухлинної активності 2-(1H-бензімідазол-2-іл)- і 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів.**Матеріали і методи.** Органічний синтез, ¹H ЯМР спектроскопія, елементний аналіз, фармакологічний скринінг.**Результати й обговорення.** Взаємодією 5-арилфурфуролів з (1H-бензімідазол-2-іл)- та бензтіазол-2-ілацетонітрилом отримано ряд нових 2-(1H-бензімідазол-2-іл)- та 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів. Структуру синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та спектроскопією ¹H ЯМР. Здійснено дослідження біологічної активності синтезованих сполук. Встановлено, що вони проявляють протипухлинну дію різного рівня зі значеннями mean GP = 32.11 – 102.31%.**Висновки.** Розроблено методику синтезу 2-(1H-бензімідазол-2-іл)- та 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів. Досліджено протипухлинну активність синтезованих сполук. Ідентифіковано сполуку-хіт – 2-(1H-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил, перспективну для подальшої оптимізації.**Ключові слова:** фуран; бензімідазол; бензтіазол; арилювання; реакція Кньовенагеля; протипухлинна активність.

Вступ. Онкологічні захворювання – одні з найбільш болючіших 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 хіміотерапії злоякісних пухлин, багато видів раку залишається невиліковними, наявний арсенал протипухлинних препаратів є недостатній. Тому пошук нових органічних сполук, що проявляють протиракову активність є актуальною задачею сьогодення.

Гетероциклічні сполуки з 3-фуран-2-ілакрилонітрильним фрагментом у молекулі є відомою групою біологічно активних речовин, для яких характерна різноманітна дія, в тому числі і протипухлинна [1–5]. Похідні 3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилу вивчені значно менше. Повідомлялось про противірусну [6], протитуберкульозну [7, 8], ацетилхолінерастазну [9,10] та протипухлинну [11–13] активність цього класу сполук. Зокрема, авторами роботи [11] було ідентифіковано 2-арилакрилонітрильний фармакофор протипухлинної активності (структура I). Розвиваючи дані дослідження, ми здійснили його модифікацію – заміна арильного фрагмента на бензімідазольний та бензтіазольний (структура II). Це призводить до появи одного додаткового донору і двох акцепторів водневого зв'язку, що може сприяти зв'язуванню ліганду з мішенню.



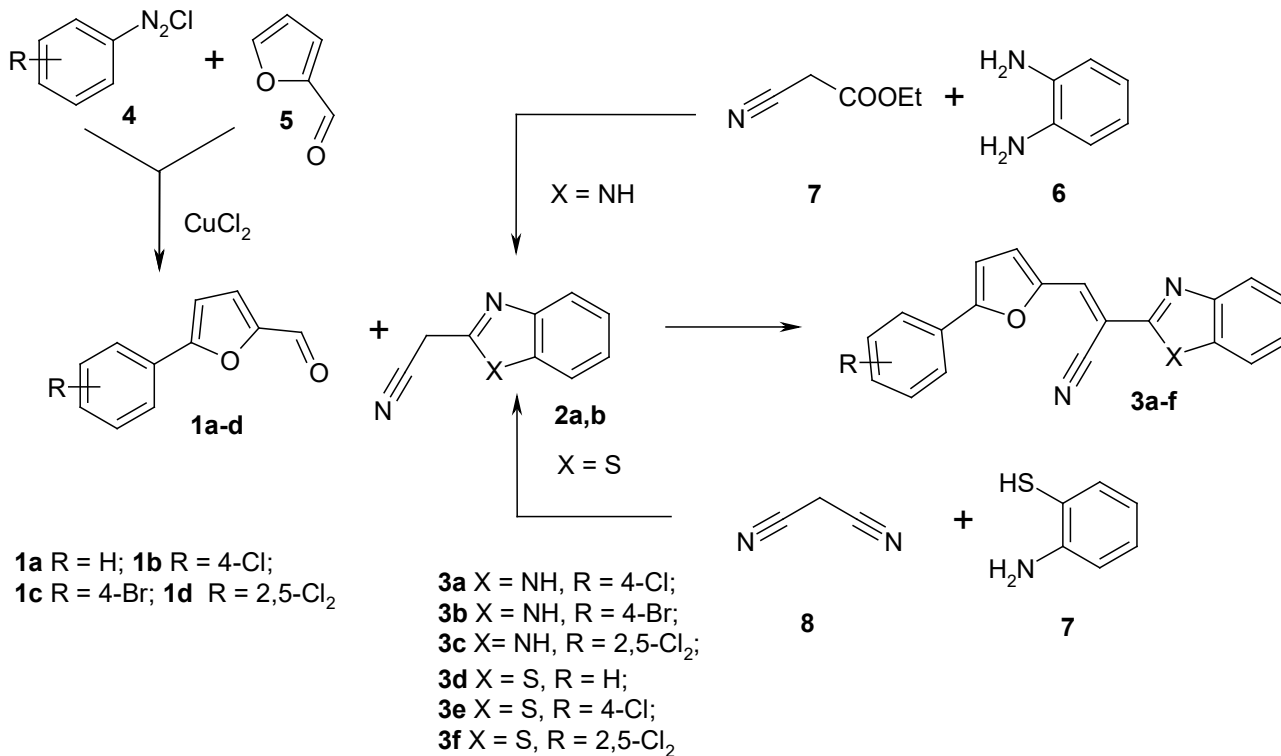
Матеріали і методи. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні методи органічного синтезу. Вихідні реагенти синтезовано за відомими методиками із комерційно доступних реактивів. Спектри ¹H ЯМР одержаних сполук знімалися на приладі Varian VXR-400, розчинник DMSO-d₆, стандарт – 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. Синтез цільових 2-(1H-бензімідазол-2-іл)- **3a-c** та 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів **3d-f** здійснювали за допомогою реакції Кньовенагеля 5-арилфурфуролів **1a-d** з 1H-бензімідазол-2-ілацетонітрилом **2a** та бензтіазол-2-ілацетонітрилом **2b** відповідно. 5-Арилфурфуроли були отримані **1a-d** взаємодією арендіа-

Синтез біологічно активних сполук

Synthesis of biologically active compounds

зонієвих солей з фурфуролом в умовах реакції Меєр-вейна [14]. (1*H*-бензімідазол-2-іл)ацетонітрил **2a** був синтезований взаємодією *орто*-фенілендіаміну з ціаноцтовим естером [15], а бензтіазол-2-ілацетонітрил **2b** – 2-меркаптоаніліну з малонодінітрилом [16]. Взаємодію альдегідів **1a-d** з ацетонітрилами **2a,b** проводили в середовищі киплячого спирту в присутності піперидину як основи. Виходи продуктів реакції становили 81 – 92 %.



Отримані арилфурфуріліденові похідні світло-оранжевого кольору, розчинні в ДМФА та ДМСО, практично не розчинні в неполярних розчинниках і воді. Їх будова доведена за допомогою ¹³C ЯМР спектроскопії. Зокрема сигнали CH= групи – у вигляді синглету при 8.14 – 8.21 м. ч а NH у сполуках **3a-c** при 13.01 – 13.02 м. ч.

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом вискоєфективного біологічного скринінгу на 60 лініях клітин (табл. 1), що охоплюють майже весь спектр ракових захворювань людини (в тому числі лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку кишечника, 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 [17–20]. Результати досліджень протипухлинної активності наведено у таблиці 1.

Встановлено, що отримані похідні 3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилу проявляють протипухлинну активність різного рівня дії (mean GP = 32.11 – 102.31%).

Серед 2-бензімідазолізаміщених похідних найактивнішим виявився нітрил з 4-хлорофенільним замісником у фурановому ядрі (сполука **3a**, mean GP (середнє значення відсотку росту) = 32.11%). Заміна хлору на бром привела до значної втрати активності (**3b**, mean GP = 85.47%), а на 2,5-дихлорний замісник до повної втрати (**3c**, mean GP = 98.02%). Малоактивними виявились і сполуки з 2-бензтіазольним замісником (mean GP = 84.86 – 102.31 %).

За результатами прескринінгу сполуку **3a** відібрано для другого етапу досліджень, що полягав у тестуванні на 60 лініях пухлинних клітин у градієнті концентрацій (100μM, 10μM, 1μM, 0.1μM та 0.01μM). За експериментальними результатами ґрунтового *in vitro* скринінгу для сполуки **3a** розраховано три дозозалежні параметри:

- GI₅₀ – концентрація, яка викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії;
- TGI – концентрація сполуки, що створює повне пригнічення росту;
- LC₅₀ – концентрація речовини, що приводить до 50 % загибелі клітин.

Результати досліджень ґрунтового *in vitro* скринінгу (табл. 2) свідчать про високу протипухлинну активність сполуки **3a** щодо всіх ліній тестованих клітин злоякісних пухлин. Середні значення GI₅₀ = 7.49μM та TGI = 7.49μM. Найчутливішою виявились лінія: CAKI-1 рак нирок (GI₅₀ = 1.70μM, TGI = 3.55μM).

Щодо ряду ліній клітин злоякісних пухлин спостерігався цитотоксичний ефект. Це, зокрема, лінії SK-MEL-5 та UACC-62 меланоми (LC₅₀ = 51.8μM та

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 %
3a	32.11	-29.72 – 65.27	SNB-75 (рак ЦНС) -29.72 ACHN (рак нирок) -21.98 786-0 (рак нирок) -20.70 MALME-3M (меланома) -18.11 MDA-MB-231/ATCC (рак молочної залози) -19.27 HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) -8.603 UO-31 (рак нирок) -5.83 OVCAR-4 (рак яєчників) 3.86 CAKI-1 (рак нирок) 4.32 OVCAR-3 (рак яєчників) 5.17 RXF 393 (рак нирок) 8.09 LOX IMVI (меланома) 11.81 HS 578T (рак молочної залози) 12.07 A498 (рак нирок) 15.95 HCT-116 (епітеліальний рак кишечника) 16.76 UACC-62 (меланома) 19.17 NCI-H460 (недрібноклітинний рак легень) 22.44 RPMI-8226 (лейкемія) 24.72 CCRF-CEM (лейкемія) 38.103
3b	85.47	58.41 – 118.90	SNB-75 (рак ЦНС) 58.41 ACHN (рак нирок) 62.35 HCT-15 (епітеліальний рак кишечника) 63.14 OVCAR-8 (рак яєчників) 66.98
3c	98.02	79.04 – 111.92	MDA-MB-468 (рак молочної залози) 79.04
3d	102.31	84.49 – 127.16	NCI-H322M (недрібноклітинний рак легень) 84.49
3e	98.34	67.66 – 121.49	SK-MEL-5 (меланома) 67.66 EKVX (недрібноклітинний рак легень) 72.44 HOP-62 (недрібноклітинний рак легень) 80.71
3f	84.86	11.05 – 116.29	HOP-92 (недрібноклітинний рак легень) 11.05 UACC-62 (меланома) 41.36 UO-31 (рак нирок) 59.15 SK-MEL-5 (меланома) 59.70 RPMI-8226 (лейкемія) 65.34

73.7 μ M), OVCAR-3 раку яєчників ($LC_{50} = 8.33\mu$ M), 786-0 та RXF 393 раку нирок ($LC_{50} = 6.98\mu$ M та 7.44 μ M), MDA-MB-231/ATCC та MDA-MB-468 раку молочної залози ($LC_{50} = 25.6\mu$ M та 7.53 μ M).

Для об'єктивної інтерпретації даних дослідження протипухлинної активності розраховано також індекс селективності (SI) ефекту сполуки **3a** на рівні ефективного інгібування, що являє собою відношення середнього значення показника активності MID GI_{50} для всіх ліній ракових клітин до середнього значення відповідного показника для окремого виду захворювання. Величину індексу селективності в межах 3–6 трактують як помірну селективність, значення $SI > 6$ свідчить про високу селективність протипухлинного ефекту [21]. Встановлено, що сполука **3a** не проявляє селективної дії як на рівні GI_{50} , так і на рівні TGI (табл. 3).

Таблиця 4 ілюструє активність сполуки **3a** порівняно з відомими лікарськими засобами – 5-фторура-

цилом (5-FU), цисплатином, гефітинібом, а також природною речовиною протипухлинної дії – куркуміном. Протипухлинна активність досліджуваної сполуки **3a** на рівні GI_{50} значно вища за 5-FU і співмірна з цисплатином та куркуміном і поступається гефітинібу.

Висновки. Розроблено методику синтезу 2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)- та 2-бензімідазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів. Досліджено протипухлинну активність синтезованих сполук. Ідентифіковано сполуку-хіт – 2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил, як перспективну для подальшої оптимізації.

Експериментальна частина
(1*H*-Бензімідазол-2-іл)ацетонітрил

Суміш 10.8 г (0.1 моль) орто-фенілендіаміну та 10.7 мл (0.1 моль) ціаноцетового естеру нагрівають протягом 30 хвилин при 120 °С. Додають 30 мл спирту.

Таблиця 2. Результати поглибленого *in vitro* дослідження протипухлинної активності сполук **3a** на 60 лініях ракових клітин при градієнті концентрацій (10^{-4} - 10^{-8} M)

Хвороба	Лінія клітин раку	GI ₅₀ , μM	TGI, μM	Хвороба	Лінія клітин раку	GI ₅₀ , μM	TGI, μM	
Лейкемія	CCRF-CEM	>100	>100	Меланома	LOX IMVI	4.58	32.8	
	HL-60(TB)	3.97	>100		MALME-3M	1.88	-	
	K-562	21.3	>100		M14	3.28	9.25	
	MOLT-4	8.48	>100		MDA-MB-435	3.27	>100	
	RPMI-8226	3.99	>100		SK-MEL-2	3.73	43.7	
	SR	6.59	>100		SK-MEL-28	2.80	6.89	
Недрібно-клітинний рак легень	A549/ATCC	19.6	>100		SK-MEL-5	2.43	7.48	
	EKVX	-	>100		UACC-257	3.35	31.0	
	HOP-62	4.41	32.7		UACC-62	3.94	19.9	
	HOP-92	2.60	6.64		Рак яєчників	IGROV1	4.55	>100
	NCI-H226	9.27	>100	OVCAR-3		2.21	4.29	
	NCI-H23	3.83	35.6	OVCAR-4		3.25	10.0	
	NCI-H322M	29.6	>100	OVCAR-8		3.96	98.2	
	NCI-H460	3.69	14.3	NCI/ADR-RES		2.61	8.21	
NCI-H522	3.23	>100	SK-OV-3	4.57		42.5		
Епітеліальний рак кишечника	COLO 205	2.33	-	Рак нирок		786-0	2.07	3.80
	HCC-2998	8.39	>100			A498	6.35	53.5
	HCT-116	4.20	57.3		ACHN	4.57	>100	
	HCT-15	3.49	>100		CAKI-1	1.70	3.55	
	HT29	2.34	-		RXF 393	5.82	>100	
	KM12	3.08	71.9		SN12C	2.78	5.89	
	SW-620	2.26	-		UO-31	2.07	4.12	
Рак ЦНС	SF-268	4.21	41.5	Рак молочної залози	MCF7	2.64	>100	
	SF-295	5.94	>100		MDA-MB-231/ATCC	2.12	25.6	
	SF-539	3.48	23.9		HS 578T	3.54	>100	
	SNB-19	24.6	>100		BT-549	4.52	>100	
	SNB-75	2.18	5.48		T-47D	1.56	-	
	U251	3.75	20.1		MDA-MB-468	1.55	7.53	
Рак простати	PC-3	15.8	>100					
	DU-145	3.61	76.0					

Таблиця 3. Селективність дії сполуки **3a** на окремі види ракових захворювань на рівні GI₅₀

Сполука	Параметр	Вид раку								
		Л	НКРЛ	ЕРК	РЦНС	М	РЯ	РН	РП	РМЗ
3a	GI ₅₀	24.06	9.529	3.727	7.360	3.251	3.525	3.623	9.705	2.655
	SI*	0.311	0.786	2.010	1.018	2.305	2.126	2.068	0.772	2.822
	TGI	100.0	65.47	82.30	48.50	31.38	43.87	38.69	88.00	66.63
	SI**	0.628	0.959	0.763	1.294	2.000	1.431	1.622	0.713	0.942

Примітка. * індекс селективності на рівні GI₅₀, ** індекс селективності на рівні TGI.

Л – лейкемія, НКРЛ – недрібноклітинний рак легень, ЕРК – епітеліальний рак кишечника, РЦНС – рак ЦНС, М – меланома, РЯ – рак яєчників, РН – рак нирки, РП – рак простати, РМЗ – рак молочної залози.

Таблиця 4. Порівняння протипухлинної дії сполуки **3a** з 5-фторурацилом (5-FU), цисплатином та куркуміном

Сполука	Вид раку									
	Л	НКРЛ	ЕРК	РЦНС	М	РЯ	РН	РП	РМЗ	MG-MID
3a	24.06	9.529	3.727	7.360	3.251	3.525	3.623	9.705	2.655	7.493
5-FU	15.1	>100	8.4	72.1	70.6	61.4	45.6	22.7	76.4	52.5
Цисплатин	6.3	9.4	21.0	4.7	8.5	6.3	10.2	5.6	13.3	9.48
Куркумін	3.7	9.2	4.7	5.8	7.1	8.9	10.2	11.2	5.9	7.41
Гефітініб	3.54	7.81	7.02	8.14	5.28	6.63	2.67	1.65	7.81	3.24

Охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують з води. Вихід 82 %. Тпл = 210–211 °С.

Бензтіазол-2-іацетонітрил

Змішують при перемішуванні 12.5 г (0.1 моль) 2-меркаптоаніліну 6.7 г (0.1 моль) малонітрилу (5.7 мл 0.1 моль) оцтової кислоти та 30 мл спирту. Реакційна суміш розігривається, реагенти переходять у розчин, і через 5 хвилин випадає осад, який відфільтровують та перекристалізують із етанолу. Вихід 82 %. Тпл = 98–101 °С.

Загальна методика синтезу 2-(1H-бензімідазол-2-іл)- та 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл) акрилонітрилів **3a-f**

У круглодонній колбі із зворотним холодильником кип'яють протягом 1 год 0.01 моль 5-арилфурфуролу **1a-d**, 0.01 моль 1H-бензімідазол-2-іл)- **2a** чи бензтіазол-2-іацетонітрилу **2b** в 20 мл етанолу в присутності 2 мл піперидину. Утворений осад відфільтровували, промивали спиртом, продукт очищали перекристалізацією з суміші етанол–ДФА.

2-(1H-Бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил 3a. Вихід 84 %. Тпл >250 °С. Спектр ЯМР ¹H δ: 13.01 (с, 1H, NH), 8.14 (с, 1H, CH=), 7.94 (д, J = 7.0 Hz, 2H, C₆H₄), 7.67 (д, J = 7.0 Hz, 1H, бензімідазол), 7.61 (д, J = 7.0 Hz, 2H, C₆H₄), 7.53 (д, J = 7.0 Hz, 1H, бензімідазол), 7.41 (с, 1H, фуран), 7.39 (с, 1H, фуран), 7.24 (м, 2H, бензімідазол). Знайдено, %: С 69.54; Н 3.55; N 12.26. C₂₀H₁₂ClN₃O. Вирахувано, %: С 69.47; Н 3.50; N 12.15.

2-(1H-Бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-бромофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил 3b. Вихід 81 %. Тпл >250 °С. Спектр ЯМР ¹H δ: 13.01 (с, 1H, NH), 8.14 (с, 1H, CH=), 7.86 (д, J = 7.9 Гц, 2H, C₆H₄), 7.74 (д, J = 8.0 Гц, 2H, C₆H₄), 7.60 (ш.с, 2H, бензімідазол), 7.42 (с, 1H, фуран), 7.39 (д, J = 2.5 Гц, 1H, фуран), 7.24 (м, 2H, бензімідазол). Знайдено, %: С 61.51; Н 3.14; N 10.83. C₂₀H₁₂BrN₃O. Вирахувано, %: С 61.56; Н 3.10; N 10.77.

2-(1H-Бензімідазол-2-іл)-3-[5-(2,5-дихлорофеніл)-фуран-2-іл]акрилонітрил 3c. Вихід 87 %. Тпл >250 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, ДМСО) δ: 13.02 (с, 1H, NH), 8.17 (с, 1H, CH=), 7.83 (д, 1H, J = 2.0 Гц, C₆H₃), 7.67 (д, 1H, J = 7.0 Гц, бензімідазол), 7.62 (д, 1H, J = 7.0 Гц, бензімідазол), 7.59 (д, 1H, J = 8.0 Гц, C₆H₃), 7.49 (1H, д.д, J = 8.0 і 2.0 Гц, C₆H₃), 7.45 (с, 1H, фуран), 7.42 (с, 1H, фуран), 7.26 (м, 2H, бензімідазол). Знайдено, %: С 63.24; Н 3.01; N 11.12. C₂₀H₁₁Cl₂N₃O. Вирахувано, %: С 63.18; Н 2.92; N 11.05.

2-Бензотіазол-2-іл-3-(5-фенілфуран-2-іл)-акрилонітрил 3d. Вихід 86 %. Тпл 167–168 °С. Знайдено, %: С 73.03; Н 3.74; N 8.65. C₂₀H₁₂N₂OS. Вирахувано, %: С 73.15; Н 3.68; N 8.53.

2-Бензотіазол-2-іл-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил 3e. Вихід 92 %. Тпл >250 °С. Спектр ЯМР ¹H δ: 8.21 (с, 1H, CH), 8.14 (д, 1H, J = 7.8 Гц, бензотіазол) 8.03 (д, 1H, J = 7.8 Гц, бензотіазол); 7.92 (д, 2H, J = 8.8 Гц, C₆H₄); 7.59 (д, 2H, J = 8.8 Гц, C₆H₄); 7.56 (т, J = 7.8 Гц, 1H, бензотіазол); 7.50 (д, 1H, J = 3.9 Гц, фуран); 7.47 (т, 1H, J = 7.8 Гц, бензотіазол); 7.41 (д, 1H, J = 3.9 Гц, фуран). Знайдено, %: С 66.30; Н 3.11; N 7.81. C₂₀H₁₁ClN₂OS. Вирахувано, %: С 66.21; Н 3.06; N 7.72.

2-Бензотіазол-2-іл-3-[5-(2,5-дихлорофеніл)-фуран-2-іл]-акрилонітрил 3f. Вихід 90 %. Тпл >250 °С. Спектр ЯМР ¹H δ: 8.24 (с, 1H, CH=), 8.15 (д, 1H, J = 7.8 Гц, бензотіазол) 8.06 (д, 1H, J = 7.8 Гц, бензотіазол); 7.85 (с, 1H, C₆H₃); 7.59 (д, 1H, J = 8.0 Гц, C₆H₃); 7.56 (т, 1H, J = 7.8 Гц, бензотіазол); 7.51 (д, 1H, J = 8.0 Гц, C₆H₃), 7.47 (т, 1H, J = 7.8 Гц, бензотіазол); 7.45 (с, 1H, фуран), 7.42 (с, 1H, фуран). Знайдено, %: С 60.54; Н 2.6; N 7.11. C₂₀H₁₀Cl₂N₂OS. Вирахувано, %: С 60.47; Н 2.54; N 7.05

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 2-(1H-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)- И 2-БЕНЗТИАЗОЛ-2-ИЛ-3-(5-АРИЛФУРАН-2-ИЛ)АКРИЛОНИТРИЛОВ

Ю. Е. Матийчук¹, В. В. Огурцов¹, В. С. Матийчук²

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого¹

Львовский национальный университет имени Ивана Франка²

matichyk@mail.lviv.ua

Цель работы. Синтез и исследование противоопухолевой активности 2- (1H-бензимидазол-2-ил)- и 2-бензтиазол-2-ил-3-(5-арилфуран-2-ил) акрилонитрилов.

Материалы и методы. Органический синтез, ¹H ЯМР спектроскопия, элементный анализ, фармакологический скрининг.

Результаты и обсуждение. Взаимодействием 5-арилфурфуролов с (1H-бензимидазол-2-ил)- и бензтиазол-2-илацетонитрилом получен ряд новых 2- (1H-бензимидазол-2-ил)- и 2-бензтиазол-2-ил-3-(5-арилфуран-2-ил) акрилонитрилов. Структуру синтезированных соединений подтверждено элементным анализом и спектроскопией ¹H ЯМР. Исследована противоопухолевая активность полученных соединений. Установлено, что они проявляют активность разного уровня со значениями mean GP = 32.11 – 102.31 %.

Выводы. Разработана методика синтеза 2-(1H-бензимидазол-2-ил)- и 2-бензтиазол-2-ил-3-(5-арилфуран-2-ил)акрилонитрилов. Исследована противоопухолевая активность полученных соединений. Идентифицировано соединение-хит – 2-(1H-бензимидазол-2-ил)-3-[5-(4-хлорофенил)фуран-2-ил]-акрилонитрил, перспективное для дальнейшей оптимизации.

Ключевые слова: фуран; бензимидазол; бензтиазол; арилирование; реакции Кнёвенагеля; противоопухолевая активность.

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY 2-BENZOTHIAZOL-2-YL- AND 2-(1H-BENZOIMIDAZOL-2-YL)-3-(5-PHENYLFURAN-2-YL)-ACRYLONITRILES

Yu. E. Matiichuk¹, V. V. Ogurtsov¹, V. S. Matiychuk²

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University

²Ivan Franko Lviv National University

matichyk@mail.lviv.ua

The aim of the work. Synthesis and study of antitumor activity of 2-benzothiazol-2-yl- and 2-(1H-benzoimidazol-2-yl)-3-(5-phenylfuran-2-yl)-acrylonitriles.

Materials and Methods. Organic synthesis, ¹H NMR spectroscopy, elemental analysis, pharmacological screening.

Results and Discussion. A series of novel 2-benzothiazol-2-yl-3-(5-phenyl-furan-2-yl)- and 2-(1H-benzoimidazol-2-yl)-3-(5-phenyl-furan-2-yl)-acrylonitriles were obtained via reaction of 5-arylfurfurals with (1H-benzoimidazol-2-yl)- and benzothiazol-2-yl-acetonitrile. The structure of synthesized compounds was confirmed by elemental analysis and ¹H NMR spectroscopy. Antitumor activity of synthesized compounds was investigated. It is found that they exhibit activity of different levels with values mean GP = 32.11 – 102.31 %.

Conclusions. The method 2-benzothiazol-2-yl-3-(5-phenyl-furan-2-yl)- and 2-(1H-benzoimidazol-2-yl)-3-(5-phenyl-furan-2-yl)-acrylonitriles synthesis was developed. Antitumor activity of synthesized compounds was investigated. The hit-compound – 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[5-(4-chlorophenyl)fuран-2-yl]acrylonitrile that is promising for further optimization was identified.

Key words: furan; benzoimidazole; benzothiazole; arylation; Knoevenagel reaction; antitumor activity.

Список літератури

1. Benzimidazole derivatives related to 2,3-acrylonitriles, benzimidazo[1,2-a]quinolones and fluorenes: Synthesis, antitumor evaluation in vitro and crystal structure determination / M. Hranjec, G. Pavlović, M. Marjanović [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, No. 6. – P. 2405–2417. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.02.022.
2. Ma J. Synthesis and bioactivity evaluation of 2,3-diaryl acrylonitrile derivatives as potential anticancer agents / J. Ma, J. Li, Y.-S. Tian // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2017. – Vol. 27, No. 1. – P. 81–85. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.11.025.
3. Carbonic anhydrase inhibitors: Benzenesulfonamides in-

corporating cyanoacrylamide moieties are low nanomolar/subnanomolar inhibitors of the tumor-associated isoforms IX and XII / A. M. Alafeefy, S. Isik, H. A. Abdel-Aziz [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21, No. 6. – P. 1396–1403. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.12.004.

4. Bondock S. Synthesis, antibacterial and anticancer evaluation of some new 2-chloro-3-hetarylquinolines / S. Bondock, H. Gieman // *Research on Chemical Intermediates*. – 2015. – Vol. 41, No. 11. – P. 8381–8403. DOI: 10.1007/s11164-014-1899-8.

5. Pomarnacka E. Synthesis and anticancer activity of novel 2-amino-4-(4-phenylpiperazino)-1,3,5-triazine derivatives / E. Pomarnacka, P. Bednarski, R. Grunert, P. Reszka // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2004. – Vol. 61, No. 6. – P. 461–466.

6. Toward novel HIV-1 integrase binding inhibitors: Molecular modeling, synthesis, and biological studies / C. Mugnaini, S. Rajamaki, C. Tintori [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – Vol. 17, No. 19. – P. 5370–5373. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.08.005.

7. Mycobacterium tuberculosis lysine- ϵ -aminotransferase a potential target in dormancy: Benzothiazole based inhibitors / R. S. Reshma, V. U. Jeankumar, N. Kapoor [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2017. – Vol. 25, No. 10. – P. 2761–2771. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.03.053.

8. Jeankumar V. U. Structure-guided discovery of antitubercular agents that target the gyrase ATPase domain / V. U. Jeankumar, S. Saxena, R. Vats [et al.] // *Chem. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 11, No. 5. – P. 539–548. DOI: 10.1002/cmdc.201500556.

9. A novel class of selective acetylcholinesterase inhibitors: synthesis and evaluation of (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-yl)-3-heteroarylacrylonitriles / P. De la Torre, L. A. Saavedra, J. Caballero [et al.] // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17. – P. 12072–12085. DOI: 10.3390/molecules171012072.

10. Synthesis and in silico analysis of the quantitative structure-activity relationship of heteroaryl-acrylonitriles as AChE inhibitors / P. De-la-Torre, A. V. Treuer, M. Gutierrez [et al.] // *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. – 2016. – Vol. 59. – P. 45–60. DOI: 10.1016/j.jtice.2015.07.022.

11. Cytotoxic 2-phenylacrylonitriles, the importance of the cyanide moiety and discovery of potent broad spectrum cytotoxic agents / M. Tarleton, J. Gilbert, J. A. Sakoff, A. McCluskey // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 57. – P. 65–73. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.09.019.

References

1. Hranjec M, Pavlović G, Marjanović M, Kralj M, Karminski-Zamola G. Benzimidazole derivatives related to 2,3-acrylonitriles, benzimidazo[1,2-a]quinolones and fluorenes: Synthesis, antitumor evaluation in vitro and crystal structure determination. *Eur J Med Chem*. 2010;45(6): 2405-17. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.02.022.

2. Ma J, Li J, Tian YS. Synthesis and bioactivity evaluation of 2,3-diaryl acrylonitrile derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2017;27(1): 81-5. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.11.025.

3. Alafeefy AM, Isik S, Abdel-Aziz HA, Ashour AE, Vullo D,

12. Focused library development of 2-phenylacrylamides as broad spectrum cytotoxic agents / M. Tarleton, L. Dyson, J. Gilbert [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21, No. 1. – P. 333–347. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.10.003.

13. Tyrphostin-like compounds with ubiquitin modulatory activity as possible therapeutic agents for multiple myeloma / Z. Peng, A. Pal, D. Han [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 19, No. 23. – P. 7194–7204. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.09.057.

14. Mechanism of Meerwein arylation of furan derivatives / N. D. Obushak, A. I. Lesyuk, Yu. I. Gorak, V. S. Matiichuk // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – Vol. 45, No. 9. – P. 1375–1381.

15. Пожарский А. Ф. Практические работы по химии гетероциклов / А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак. – Ростов-на-Дону : Изд-во Ростовского Университета, 1988. – С. 81.

16. Koji Saito. Synthetic studies using α,β -unsaturated nitriles: A convenient preparation of 1,3-benzothiazole derivatives / Koji Saito, Satoshi Kambe, Yukihiko Nakano [et al.] // *Synthesis*. – 1983. – Vol. 3. – P. 210–212. DOI: 10.1055/s-1983-30284.

17. 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, No. 11. – P. 757–766. DOI: 10.1093/jnci/83.11.757.

18. 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, No. 2. – P. 91–109. DOI: org/10.1002/ddr.430340203.

19. Boyd M. R. In: *Cancer drug discovery and development* / M. R. Boyd, B. A. Ed. Teicher // Humana Press. – 1997. – Chap 2. – P. 23–43.

20. Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen / R. H. Shoemaker // *Nature Rev. Cancer*. – 2006. – Vol. 6, No. 10. – P. 813–823. DOI: 10.1038/nrc1951.

21. Rostom S. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems / S. Rostom // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14, No. 19. – P. 6475–6485. DOI: 10.1016/j.bmc.2006.06.020.

Al-Jaber NA, et al. Carbonic anhydrase inhibitors: Benzenesulfonamides incorporating cyanoacrylamide moieties are low nanomolar/subnanomolar inhibitors of the tumor-associated isoforms IX and XII. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013;21(6): 1396-403. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.12.004.

4. Bondock S, Gieman H. Synthesis, antibacterial and anticancer evaluation of some new 2-chloro-3-hetarylquinolines. *Research on Chemical Intermediates*. 2015;41(11): 8381-403. DOI: 10.1007/s11164-014-1899-8.

5. Pomarnacka E, Bednarski P, Grunert R, Reszka P.

- Synthesis and anticancer activity of novel 2-amino-4-(4-phenylpiperazino)-1,3,5-triazine derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica*. 2004;61(6): 461-6.
6. Mugnaini C, Rajamaki S, Tintori C, Corelli F, Massa S, Witvrouw M, et al. Toward novel HIV-1 integrase binding inhibitors: Molecular modeling, synthesis, and biological studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2007;17(19): 5370-3. DOI: 10.1016/j.bmcl.2007.08.005.
7. Reshma RS, Jeankumar VU, Kapoor N, Saxena S, Bobesh KA, Vachaspathy AR, et al. Mycobacterium tuberculosis lysine- ϵ -aminotransferase a potential target in dormancy: Benzothiazole based inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017;25(10): 2761-71. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.03.053.
8. Jeankumar VU, Saxena S, Vats R, Reshma RS, Janupally R, Kulkarni P, et al. Structure-guided discovery of antitubercular agents that target the gyrase ATPase domain. *Chem Med Chem*. 2016;11(5): 539-48. DOI: 10.1002/cmdc.201500556.
9. De la Torre P, Saavedra LA, Caballero J, Quiroga J, Alzate-Morales JH, Cabrera MG, et al. A novel class of selective acetylcholinesterase inhibitors: synthesis and evaluation of (E)-2-(benzo[d]thiazol-2-yl)-3-heteroarylacrylonitriles. *Molecules*. 2012;17: 12072-85. DOI: 10.3390/molecules171012072.
10. De-la-Torre P, Treuer AV, Gutierrez M, Poblete H, Alzate-Morales JH, Trilleras J, et al. Synthesis and in silico analysis of the quantitative structure-activity relationship of heteroaryl-acrylonitriles as AChE inhibitors. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2016;59: 45-60. DOI: 10.1016/j.jtice.2015.07.022.
11. Tarleton M, Gilbert J, Sakoff JA, McCluskey A. Cytotoxic 2-phenylacrylonitriles, the importance of the cyanide moiety and discovery of potent broad spectrum cytotoxic agents. *Eur J Med Chem*. 2012;57: 65-73. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.09.019.
12. Tarleton M, Dyson L, Gilbert J, Sakoff JA, McCluskey A. Focused library development of 2-phenylacrylamides as broad spectrum cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2013;21(1): 333-47. DOI: 10.1016/j.bmc.2012.10.003.
13. Peng Z, Pal A, Han D, Wang S, Maxwell D, Levitzki A, et al. Tyrphostin-like compounds with ubiquitin modulatory activity as possible therapeutic agents for multiple myeloma. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2011;19(23): 7194-204. DOI: 10.1016/j.bmc.2011.09.057.
14. Obushak ND, Lesyuk AI, Gorak YI, Matiichuk VS. Mechanism of Meerwein arylation of furan derivatives. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2009;45 (9): 1375-81.
15. Pozharskiy AF, Anisimova VA, Tsupak YeB. *Prakticheskiye raboty po khimii geterotsiklov* [Practical work on the chemistry of heterocycles]. Rostov: Publishing house of Rostov University; 1988. Russian.
16. Saito K, Kambe S, Nakano Y, Sakurai A, Midorikawa H. Synthetic studies using α,β -unsaturated nitriles: A convenient preparation of 1,3-benzothiazole derivatives. *Synthesis*. 1983;3: 210-2. DOI: 10.1055/s-1983-30284.
17. 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 Natl Cancer Inst*. 1991;83(11): 757-66. DOI: 10.1093/jnci/83.11.757.
18. 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(2): 91-109. DOI: org/10.1002/ddr.430340203.
19. Boyd MR. In: *Cancer drug discovery and development*. Teicher Humana Press; 1997. Chap 2: 23-43.
20. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Rev Cancer*. 2006;6(10): 813-23. DOI: 10.1038/nrc1951.
21. Rostom S. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonyleurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorg Med Chem*. 2006;14(19): 6475-85. DOI: 10.1016/j.bmc.2006.06.020.

Надійшла до редакції / Received: 04.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 14.03.2019

Прийнято до друку / Accepted: 15.03.2019

Відомості про авторів:

Матійчук Ю.Е. – ст. лаборант каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: yu_matiichuk@ukr.net, ORCID 0000-0002-4658-1360

Огурцов В.В. – канд. фармац. н., доц., зав. каф. загальної, біонеорганічної, фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: Kaf_genchemistry@meduniv.lviv.ua, ORCID 0000-0001-9254-8337

Матійчук В.С. – д-р хім. н., проф. кафедри органічної хімії, Львівський національний університет імені Івана Франка, Львів, Україна. E-mail: matichuk@mail.lviv.ua, ORCID 0000-0001-8077-2139

Information about authors:

Matiichuk Yu.E. – senior laboratory assistant, the General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: yu_matiichuk@ukr.net, ORCID 0000-0002-4658-1360

Ogurtsov V.V. – PhD (Pharmaceutical Sciences), Associate Professor, Head of the General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: Kaf_genchemistry@meduniv.lviv.ua, ORCID 0000-0001-9254-8337

Matiychuk V.S. – DS (Chemistry), Professor of the Organic Chemistry Department, Ivan Franko Lviv National University, Lviv, Ukraine. E-mail: matichuk@mail.lviv.ua, ORCID 0000-0001-8077-2139