

УДК 547.32 + 547.556.7

## СИНТЕЗ ЗАМІЩЕНИХ 2-АМІНО-5-БЕНЗИЛІДЕНТІАЗОЛ-4-ОНІВ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ НА ПРОТИРАКОВУ АКТИВНІСТЬ

В. Карп'як\*, О. Лесюк, В. Матійчук

Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
\*e-mail: volodymyr.karpyak@lnu.edu.ua

Взаємодією ароматичних альдегідів з роданіном та вторинними гетероциклічними амінами (морфоліном, 4-метилпіперидином та монозаміщеними арилпіперазинами) отримано ряд заміщених похідних 2-аміно-5-бензиліден-тіазол-4-ону. Синтез цих сполук виконували за умов трикомпонентної реакції. Одержані сполуки було досліджено на протиракову активність.

*Ключові слова:* ароматичні альдегіди, роданін, морфолін, 4-метилпіперидин, монозаміщені арилпіперазини, трикомпонентні реакції, протиракова активність.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6501.237>

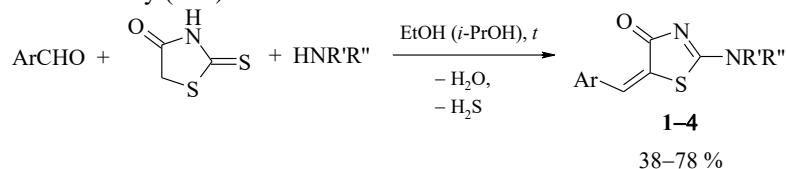
### 1. Вступ

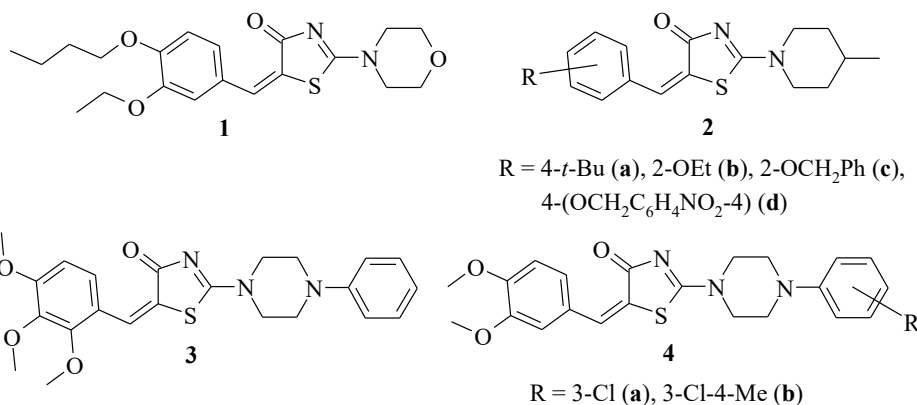
Відповідно до аналізу, проведеного Vitaku et al. у малих молекулах, схвалених FDA США, *N*-гетероцикли є найпоширенішими структурними скелетами фармацевтичних препаратів на ринку. Приблизно 84 % від загальної кількості лікарських засобів містять принаймні один атом нітрогену, тоді як 59 % містять принаймні один нітрогеновмісний гетероцикл [1]. Крім того, у аналізі, проведеному Мартінсом та його співробітниками [2] щодо онкологічних препаратів, схвалених FDA між 2010 і 2015 роками, було додатково підкреслено перспективи використання гетероциклів у дизайні ліків. За цей час 26 із 40 нещодавно схвалених препаратів містили у своєму складі гетероциклічні фрагменти. Серед цих гетероциклів 88 % містили атоми нітрогену [2].

Заміщені похідні 2-аміно-5-бензиліден-тіазол-4-ону – досить численний сьогодні клас гетероциклічних сполук. Багато з них виявляють біологічну активність широкого спектру дії. У наш час 4-тіазолідоновий цикл прийнято вважати привілейованою структурою в медичній хімії [3–7].

### 2. Результати досліджень та їх обговорення

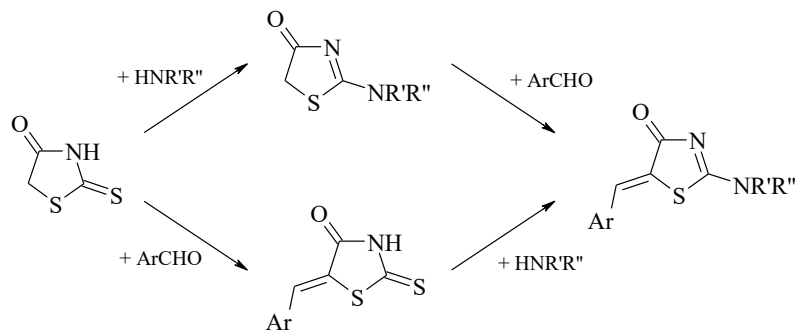
Взаємодією ароматичних альдегідів з роданіном та вторинними гетероциклічними амінами ми отримали ряд заміщених похідних 2-аміно-5-бензиліден-тіазол-4-ону (**1–4**):





Синтез сполук **1–4** виконували за умов трикомпонентної реакції, в якій брали участь ароматичний альдегід, роданін та вторинний гетероциклічний амін (морфолін, 4-метилпіперидин та монозаміщені арилпіперазини). Мольне співвідношення реагентів альдегід–роданін–амін було 1:1:1,05. У ролі катализатора взаємодії між альдегідом і роданином, який є СН-кислотою, використовували надлишок аміну. Реакцію проводили за кип'ятіння реакційної суміші в середовищі етанолу або ізопропанолу до завершення виділення сірководню.

Трикомпонентна взаємодія між реагентами може відбуватися за двома шляхами:



Наведені на схемі процеси відбуваються паралельно.

Перебіг взаємодії реагентів контролювали хроматографічно. Індивідуальність отриманих сполук **1–4** доводили методом ТШХ, використовуючи суміші елюентів бензен–ацетон та гексан–ацетон у об'ємних співвідношеннях 5:1 і 4:1, відповідно. Будову одержаних сполук підтверджували елементним аналізом.

Одержані сполуки **1–4** було досліджено на протиракову активність. Онкологічні захворювання є головною причиною смертності у світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в 2020 році на їхню частку припало близько 10 млн смертей. За даними ВООЗ, щороку реєструється 10–12 млн нових випадків. Кількість випадків ракових захворювань у світі в разі збереження нинішніх тенденцій збільшиться на 60 % у найближчі десятиліття.

Незважаючи на прогрес у розвитку лікування та профілактики раку, ця хвороба залишається другою головною причиною смерті у світі. Тим не менш, успішне лікування раку залишається проблемою в XXI столітті, а отже, існує потреба в пошуку новітніх і безпечніших протипухлинних засобів, які мають ширший спектр цитотоксичності для пухлинних клітин.

Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program), Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [8–11]. Протипухлинну активність вивчали *in vitro* на 60 лініях клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (в тім числі лейкемії (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), епітеліального раку кишківника (COLO 205, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (LOXIMVI, MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (IGROV-1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, SK-OV-3), нирок (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF-393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (PC-3, Du-145) та молочної залози (MCF7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-435, BT-549, T-47D) за дії речовини в концентрації  $10^{-5}$  моль/л. Кількісним критерієм активності сполук слугував розрахований відсоток росту клітин ліній раку (GP, %) порівняно з контролем [8–11]. Результати досліджень протипухлинної активності для синтезованих сполук наведено у таблиці.

Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації  $10^{-5}$  М на 60 лініях ракових клітин

Cytotoxicity of the synthesized compounds at a concentration of  $10^{-5}$  M on 60 cancer cell lines

Сполука	Мітогична активність 60 ліній, GP, %		Найбільш чутливі лінії (лінія раку/тип) GP, %
	середня	діапазон	
<b>1</b>	92,75	–16,08–115,66	HOP-92 (Non-Small Cell Lung Cancer) 70,67 NCI-H522 (Non-Small Cell Lung Cancer) 75,02 SK-OV-3 (Ovarian Cancer) 16,08
<b>2a</b>	89,50	46,69–105,60	EKVX (Non-Small Cell Lung Cancer) 69,33 HOP-92 (Non-Small Cell Lung Cancer) 57,49 UO-31 (Renal Cancer) 46,69
<b>2b</b>	100,21	80,98–122,41	UACC-62 (Melanoma) 82,22 UO-31 (Renal Cancer) 80,98
<b>2c</b>	76,46	31,22–105,66	HCT-116 (Colon Cancer) 47,40 T-47D (Breast Cancer) 43,08 HCT-15 (Colon Cancer) 35,72 CAKI-1 (Renal Cancer) 31,22
<b>2d</b>	98,14	85,71–120,76	PC-3 (Prostate Cancer) 85,71
<b>3</b>	91,15	44,29–113,28	RPMI-8226 (Leukemia) 59,93 HOP-92 (Non-Small Cell Lung Cancer) 45,49 CCRF-CEM (Leukemia) 44,29
<b>4a</b>	97,88	57,54–120,30	CAKI-1 (Renal Cancer) 57,54
<b>4b</b>	98,75	75,55–118,45	A498 (Renal Cancer) 77,71 CAKI-1 (Renal Cancer) 75,55

Як показав експеримент, отримані сполуки проявили помірну протипухлинну активність. Проте у випадку сполуки **1** (рис. 1) простежувався яскраво виражений цитотоксичний ефект щодо клітинної лінії SK-OV-3 раку яєчників зі значенням GP = -16,08.

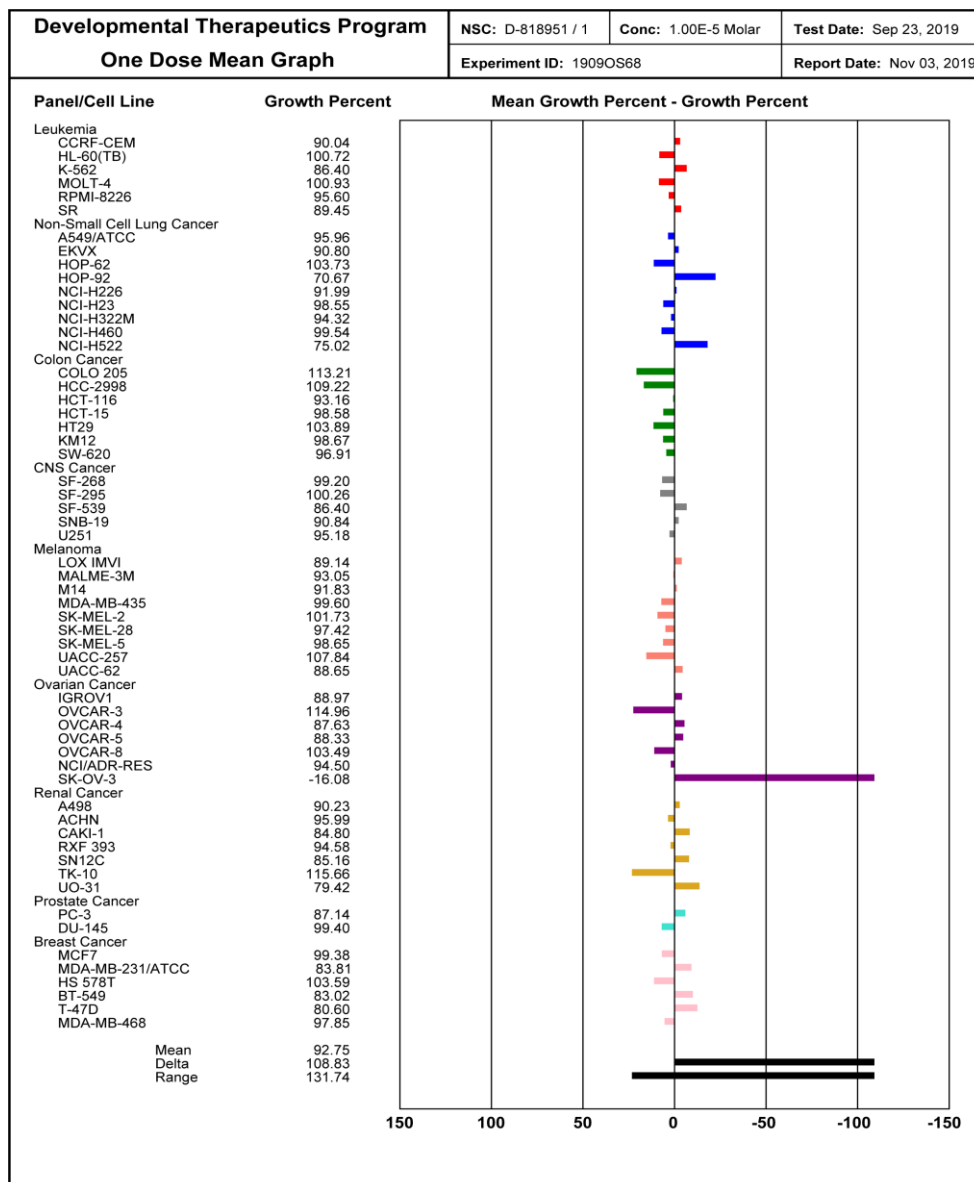


Рис. 1. Результати дослідження на протипухлинну активність 5-(4-бутоксиден)-2-(морфолін-4-іл)-тіазол-4-ону (**1**)  
 Fig. 1. Results of research on the anticancer activity of 5-(4-butoxy-3-ethoxybenzylidene)-2-(morpholin-4-yl)-thiazol-4-one (**1**)

### 3. Матеріали та методика експерименту

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР записували на приладі Bruker 500 з робочою частотою 500 МГц, розчинник – ДМСО- $d_6$ .

**Загальна методика одержання сполук (1–4).** В колбу вносили 20 мл етанолу або ізопропанолу, 10 ммоль відповідного ароматичного альдегіду, 1,33 г (10 ммоль) роданіну і 1,05 ммоль гетероциклічного аміну. Якщо реакційна суміш за нагрівання не була гомогенною, додавали невелику кількість ДМФА до повного розчинення компонентів суміші. Суміш кип'ятили упродовж 5–7 год до припинення виділення сірководню, охолоджували, утворений осад відфільтровували та перекристалізували з етанолу чи ізопропанолу.

#### **5-(4-Бутоксипіперидин-3-етоксибензиліден)-2-(морфолін-4-іл)-тіазол-4-он (1).**

Вихід 57 %. Т. пл. 158 °С (етанол). Знайдено, %: С 61,41; Н 6,63; N 7,29; S 8,09.  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Обчислено, %: С 61,52; Н 6,71; N 7,17; S 8,21.

#### **5-(4-трет-Бутилбензиліден)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)-тіазол-4-он (2а).**

Вихід 44 %. Т. пл. 152 °С (ізопропанол). Знайдено, %: С 70,23; Н 7,75; N 8,09; S 9,44.  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$ . Обчислено, %: С 70,14; Н 7,65; N 8,18; S 9,36. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.ч.): 7,58 (с, 1H, CH=), 7,55 (д, 2H, Ar), 7,51 (д, 2H, Ar), 4,56 (д, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3,78 (д, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3,43 (т, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3,22 (т, 1H, CH<sub>2</sub>N), 1,70–1,82 (м, 3H, CH, CH<sub>2</sub>), 1,10–1,25 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,28 (с, 9H, *t*-Bu), 0,92 (д, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### **5-(2-Етоксипіперидин-2-іл)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)-тіазол-4-он (2б).**

Вихід 43 %. Т. пл. 161 °С (ізопропанол). Знайдено, %: С 65,30; Н 6,62; N 8,55; S 9,58.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 65,43; Н 6,71; N 8,48; S 9,70.

#### **5-(2-Бензилоксипіперидин-2-іл)-2-(4-метилпіперидин-1-іл)-тіазол-4-он (2с).**

Вихід 60 %. Т. пл. 154 °С (ізопропанол). Знайдено, %: С 70,46; Н 6,07; N 7,23; S 8,28.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ . Обчислено, %: С 70,38; Н 6,16; N 7,14; S 8,17.

**2-(4-Метилпіперидин-1-іл)-5-[4-(4-нітробензилокси)-бензиліден]-тіазол-4-он (2д).** Вихід 38 %. Т. пл. 222 °С (ізопропанол). Знайдено, %: С 63,02; Н 5,41; N 9,69; S 7,20.  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Обчислено, %: С 63,14; Н 5,30; N 9,60; S 7,33.

#### **2-(4-Фенілпіперазин-1-іл)-5-(2,3,4-триметоксибензиліден)-тіазол-4-он (3).**

Вихід 51 %. Т. пл. 163 °С (етанол). Знайдено, %: С 62,97; Н 5,80; N 9,46; S 7,41.  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Обчислено, %: С 62,85; Н 5,73; N 9,56; S 7,29.

#### **2-[4-(3-Хлорофеніл)піперазин-1-іл]-5-(3,4-диметоксибензиліден)-тіазол-4-он (4а).**

Вихід 78 %. Т. пл. 206 °С (етанол). Знайдено, %: С 59,68; Н 4,88; N 9,55; S 7,16.  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 59,52; Н 4,99; N 9,46; S 7,22. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м.ч.): 7,61 (с, 1H, CH=), 7,20–7,27 (м, 3H, Ar), 7,09 (д, 1H, Ar), 7,01 (с, 1H, Ar), 6,95 (д, 1H, Ar), 6,83 (д, 1H, Ar), 4,02 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,81 (с, 6H, CH<sub>3</sub>O), 3,78 (ш.с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,36–3,41 (м, 4H, CH<sub>2</sub>).

**2-[4-(3-Хлоро-4-метилфеніл)піперазин-1-іл]-5-(3,4-диметоксибензиліден)-тіазол-4-он (4б).** Вихід 64 %. Т. пл. 212 °С (етанол). Знайдено, %: С 60,45; Н 5,17; N 9,09; S 7,12.  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$ . Обчислено, %: С 60,32; Н 5,28; N 9,18; S 7,00.

### 4. Висновки

1. Проведено взаємодію ароматичних альдегідів з роданіном та вторинними гетероциклічними амінами (морфоліном, 4-метилпіперидином та монозаміщеними арилпіперазинами) в умовах трикомпонентної реакції.

2. Одержано ряд заміщених похідних 2-аміно-5-бензиліден-тіазол-4-ону.

3. Синтезовані похідні 2-аміно-5-бензиліден-тіазол-4-ону дослідили на протипухлинну активність. З'ясовано, що 5-(4-бутокси-3-етоксибензиліден)-2-(морфолін-4-іл)-тіазол-4-он проявляє яскраво виражений цитотоксичний ефект щодо клітинної лінії SK-OV-3 раку яєчників зі значенням GP = -16,08.

### 5. Подяка

Роботу підтримано фінансово Міністерством освіти і науки України.

1. Vitaku E., Smith D. T., Njardarson J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals // *J. Med. Chem.* 2014. Vol. 57, No. 24. P. 10257–10274. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm501100b>
2. Martins P., Jesus J., Santos S., Raposo L. R., Roma-Rodrigues C. et al. Heterocyclic anticancer compounds: recent advances and the paradigm shift towards the use of nanomedicine's tool box // *Molecules.* 2015. Vol. 20, No. 9. P. 16852–16891. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules200916852>
3. Metwally M. A., Farahat A. A., Abdel-Wahab B. F. 2-Amino-4-thiazolidinones: synthesis and reactions // *J. Sulfur Chem.* 2010. Vol. 31. No. 4. P. 315–349. DOI: <https://doi.org/10.1080/17415993.2010.482155>
4. Jain A. K., Vaidya A., Ravichandran V., Kashaw S. K., Agrawal R. K. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review // *Bioorg. & Med. Chem.* 2012. Vol. 20, No. 11. P. 3378–3395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.03.069>
5. Kaminsky D., Kryshchyshyn A., Lesyk R. 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 140. P. 542–594. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
6. Pulici M., Quartieri F. Traceless solid-phase synthesis of 2-amino-5-alkylidene-thiazol-4-ones // *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46, Iss. 14. P. 2387–2391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.059>
7. Anderluh M., Jukic M., Petric R. Three-component one-pot synthetic route to 2-amino-5-alkylidene-thiazol-4-ones // *Tetrahedron.* 2009. Vol. 65, No. 1. P. 344–350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.10.045>
8. Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., 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. Vol. 83, No. 11. P. 757–766. DOI: [10.1093/jnci/83.11.757](https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757)
9. Boyd M. R., Paull K. D. Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen // *Drug Dev. Res.* 1995. Vol. 34, Iss. 2. P. 91–109. DOI: <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>
10. Boyd M. R. The NCI in vitro anticancer drug discovery screen. In: Teicher B. A. (eds.) *Anticancer drug development guide. Cancer drug discovery and development* // Humana Press. 1997. Chap. 2. P. 23–43. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8152-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8152-9_2)
11. Shoemaker R. H. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen // *Nature Rev. Cancer.* 2006. Vol. 6, Iss. 10. P. 813–823. DOI: [10.1038/nrc1951](https://doi.org/10.1038/nrc1951)

## SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2-AMINO-5-BENZYLIDENETHIAZOL-4-ONES AND STUDY OF THEIR ANTI-CANCER ACTIVITY

V. Karpyak\*, O. Lesyuk, V. Matiichuk

*Ivan Franko National University of Lviv,  
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine  
\*e-mail: volodymyr.karpyak@lnu.edu.ua*

A number of substituted derivatives of 2-amino-5-benzylidene-thiazol-4-one were obtained by the interaction of aromatic aldehydes with rhodanine and secondary heterocyclic amines.

The synthesis of these compounds was carried out under the conditions of a three-component reaction involving aromatic aldehyde, rhodanine, and secondary heterocyclic amine (morpholine, 4-methylpiperidine, and monosubstituted arylpiperazines). The molar ratio of aldehyde – rhodanine – amine reagents was 1:1:1.05. An excess of amine was used as a catalyst for the interaction between aldehyde and rhodanine, which is a CH acid. The reaction was carried out by boiling the reaction mixture in ethanol or isopropanol until the release of hydrogen sulfide was complete.

The reaction of the reagents was monitored chromatographically. The individuality of the obtained compounds was proved by the TLC method, using mixtures of eluents benzene – acetone and hexane – acetone in volume ratios of 5:1 and 4:1, respectively. The structure of the obtained compounds was confirmed by elemental analysis.

The obtained compounds were tested for anticancer activity. The results of studies of some compounds are shown in the diagrams.

General method of obtaining substituted derivatives of 2-amino-5-benzylidene-thiazol-4-one. 20 ml of ethanol or isopropanol, 10 mmol of the corresponding aromatic aldehyde, 1.33 g (10 mmol) of rhodanine and 1.05 mmol of heterocyclic amine were added to the flask. If the reaction mixture was not homogeneous when heated, a small amount of DMF was added until the components of the mixture were completely dissolved. The mixture was boiled for 5–7 h until the release of hydrogen sulfide stopped, cooled, the precipitate formed was filtered and recrystallized from ethanol or isopropanol.

It was established that 5-(4-butoxy-3-ethoxybenzylidene)-2-(morpholin-4-yl)-thiazol-4-one exhibits cytotoxic effect against the ovarian cancer cell line SK-OV-3 with a value of GP = –16.08.

*Keywords:* aromatic aldehydes, rhodanine, morpholine, 4-methylpiperidine, monosubstituted arylpiperazines, three-component reactions, anticancer activity.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2023

Прийнята до друку 09.09.2024