

УДК 547.721

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ 2-[2-(5-АРИЛ-2-ФУРИЛ)ВІНІЛ]ХІНОЛІН-4-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

В. Скробала¹, В. Матійчук²

¹Комунальна 5-та міська клінічна лікарня,
вул. Коновальця, 26, 79013 Львів, Україна

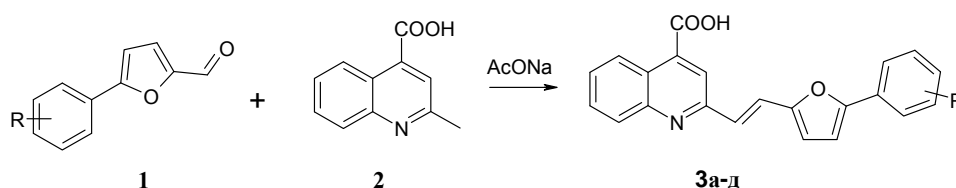
²Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна

Взаємодією 5-арилфурфуролів з 2-метилхінолін-4-карбоновими кислотами отримано ряд ариліденових похідних. Досліджено протипухлинну активність синтезованих речовин. Ідентифіковано сполуки з високим рівнем активності, які є перспективні для подальших досліджень.

Ключові слова: 5-арилфурфуроли, 2-метилхінолін-4-карбонова кислота, протипухлинна активність.

Пошук нових лікарських засобів надзвичайно трудомісткий і затратний. Тому правильний вибір стратегії такого процесу є дуже важливим. Набута сьогодні інформація свідчить про те, що найбільш перспективним є пошук лікарських засобів серед сполук гетероциклічного ряду і, зокрема, арил- чи гетарилзаміщених. Це аргументовано тим, що серед відомих лікарських засобів є багато таких, які містять у структурі згадані фрагменти [1].

Наша мета – синтез та дослідження протипухлинної активності 2-[2-(5-арил-2-фурил)вініл]хінолін-4-карбонових кислот **3**. Їх одержували взаємодією 5-арилфурфуролів **1** з 2-метилхінолін-4-карбоною кислотою **2**. Отримані кислоти є високоплавкими яскраво забарвленими сполуками. Їхні виходи становили 50–85 %.



3: R = H (а), 4-Cl (б), 4-CH₃ (в), 4-OCH₃ (г), 3,4-Cl₂ (д).

Протиракову активність одержаних похідних вивчали в рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program), Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Мериленд, США).

Перший етап фармакологічного скринінгу (прескринінг) полягав у дослідженні протипухлинної активності сполук *in vitro* на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, товстої кишки, нирок, простати і центральної

нервової системи, а також лінії лейкемії та меланоми), у разі дії речовини в концентрації 10^{-5} моль/л і визначенні відсотка росту клітин порівняно з контрольними зразками [2–6]. Результати досліджень наведено в таблиці.

Дані досліджень протипухлинної активності сполук **3а–д**

Номер сполуки	Середнє значення активності, % росту клітин	Лінії клітин, ріст яких пригнічувався найбільше
3а	94,34	SR(8,25), CCRF-CEM(46,50), LOX IMVI(56,19), MOLT-4(72,06), A498(74,29)
3б	21,05	A549\ATCC(-42,86), SNB-75(12,74), HOP-62(-29,65), A498(-10,66), SN12C(5,57).
3в	69,30	MDA-MV-435(-36,79), OVCAR-3(-31,99), HT29(-14,17), NCI\ADR-RES(-13,81), SF-539(-10,27), COLO 205(-3,20), HCC-2998(-3,20), RXF 393(-0,11), SNB-75(3,06), NCI-H522(3,38).
3г	104,46	UO-31(81,23), UACC-62(87,46), A498(87,97), OVCAR-4(89,05), SNB-75(90,06).
3д	27,07	NCI-H460(20,01), SK-MEL-5(26,11), LOX IMVI(30,27), SR(39,18), HCT-116(40,74).

Як бачимо з наведених результатів, для сполук **3** характерна протиракова активність від незначної та помірної до достатньо високої, причому рівень ефекту залежить від замісника в ароматичному ядрі. Найбільшу активність виявили хлорозаміщені сполуки **3 б, д**. Надалі для оптимізації активності доцільно синтезувати похідні, які б містили атоми галогену.

2-Метилхінолін-4-карбонова кислота. Розчиняють 14,7 г (0,1 моль) ізатину у 100 мл 10 % водного розчину гідроксиду натрію. До отриманого розчину додають 5,8 г ацетону. Нагрівають протягом 3 год, охолоджують. Підкислюють 10 % розчином соляної кислоти до рН 1–2. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують з ДМФА. Вихід 72 %, $T_{пл} = 215$ °С.

Загальна методика синтезу 2-[2-(5-арил-2-фурил)вініл]хінолін-4-карбонових кислот. Розчиняють 0,01 моль арилфурфуролу в 50 мл крижаної оцтової кислоти. До отриманого розчину додають 0,01 моль 2 метилхінолін-4-карбонової кислоти. Кип'ять протягом 4 год. Охолоджують. Осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізують із ДМФА.

2-[2-(5-Фенілфуран-2-іл)-вініл]-хінолін-4-карбонова кислота (3а). Вихід 73 %; $T_{пл} = 224$ °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м.ч.: 6,97 (1H, д, 4- $\text{H}_{\text{фуран}}$); 7,19–7,35м (6H, C_6H_5 , $\text{CH}=\text{}$); 7,39 (1H, д, 3- $\text{H}_{\text{фуран}}$); 7,58 (1H, т, 6- $\text{H}_{\text{хінолін}}$); 7,73 (1H, т, 7- $\text{H}_{\text{хінолін}}$); 7,89 (1H, д, $\text{CH}=\text{}$); 8,06 (1H, д, 8- $\text{H}_{\text{хінолін}}$); 8,38 (1H, с, 3- $\text{H}_{\text{хінолін}}$); 8,77 (1H, д, 5- $\text{H}_{\text{хінолін}}$); 13,50 (1H, ш.с, COOH). Знайдено, %: С 77,02; Н 4,25; N 4,15. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Обчислено, %: С 77,41; Н 4,43; N 4,10.

2-[2-(5-(4-Хлорофеніл)-2-фурил)вініл]хінолін-4-карбонова кислота (3б). Вихід 57 %; $T_{пл} = 273$ °С. Знайдено, %: С 70,22; Н 3,46; N 3,63. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$. Обчислено, %: С 70,31; Н 3,75; N 3,73.

2-[2-(5-(4-Толіл)-2-фурил)-вініл]хінолін-4-карбонова кислота (3в). Вихід 50 %; $T_{пл} = 243$ °С. Знайдено, %: С 77,89; Н 4,91; N 3,85. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Обчислено, %: С 77,73; Н 4,82; N 3,94.

2-[2-(5-(4-Метоксифеніл)-2-фурил)-вініл]хінолін-4-карбонова кислота (Зг).
Вихід 58 %; $T_{пл} = 239$ °С. Знайдено, %: С 74,19; Н 4,82; N 3,45. $C_{23}H_{17}NO_4$.
Обчислено, %: С 74,38; Н 4,61; N 3,77.

2-[2-(5-(3,4-Дихлорофеніл)-2-фурил)-вініл]хінолін-4-карбонова кислота (Зд).
Вихід 85 %; $T_{пл} = 263$ °С. Знайдено, %: С 64,39; Н 3,18; N 3,22. $C_{22}H_{13}Cl_2NO_3$.
Обчислено, %: С 64,41; Н 3,19; N 3,41.

1. The Merck index an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. Merck & Co., Inc, 2001.
2. *Boyd M.R., Paull K.D.* Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen // *Drug Development Research*. 1995. Vol. 34. P. 91–109.
3. *Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A.* et al. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay // *Cancer Research*. 1988. Vol. 48. P. 589–601.
4. *Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A.* The national cancer institute: cancer drug discovery and development program // *Seminars in Oncology*. 1992. Vol. 19. N 6. P. 622–638.
5. *Shoemaker R.H.* The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen // *Nature Reviews Cancer*. 2006. Vol. 6. P. 813–823.

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY OF 2-[2-(5-ARYLFURAN-2-YL)-VINYL]QUINOLINE-4-CARBOXYLIC ACIDS

V. Skrobala¹, V. Matiychuk²

¹*Communal 5th City Hospital,
Konovaltsya Str., 26, 79013 Lviv, Ukraine*

²*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine*

By the reaction of 5-arylfurfurals with 2-methylquinoline-4-carboxylic acid a number of arylidene derivatives were obtained. The antitumor activity of the substances was studied. Two compounds with high activity have been identified.

Key words: 5-arylfurfurals, 2-methyl-quinoline-4-carboxylic acid, antitumor activity.

**СИНТЕЗ В ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ 2-[2-(5-АРИЛ-2-
ФУРИЛ)ВИНИЛ]ХИНОЛИН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

В. Скробала¹, В. Матійчук²

*¹Коммунальная 5-я городская клиническая больница,
ул. Коновальца, 26, 79013 Львов, Украина*

*²Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина*

Взаимодействием 5-арилфурфуролов с 2-метилхинолин-4-карбоновыми кислотами получено ряд арилиденовых производных. Исследовано противоопухолевую активность синтезированных веществ. Идентифицировано соединения с высоким уровнем активности, перспективные для дальнейших исследований.

Ключевые слова: 5-арилфурфуролы, 2-метилхинолин-4-карбоновая кислота, противоопухолевая активность.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2012

Прийнята до друку 26.12.2012