

## SUMMARY

The interaction of 1-methyl-1*H*-quinolin-2-one with arenediazonium salts under the copper catalytic reaction mode has been investigated. It was found that arylation took place in the 3 position of quinolone ring under applied conditions to form 3-aryl-1-methylquinolin-2(1*H*)-one.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Da Silva A.D. Biological Activity and Synthetic Metodologies for the Preparation of Fluoroquinolones, A Class of Potent Antibacterial Agents / A.D. Da Silva, M.V. Almeida; M.V.N. de Souza et.al. // *Cur. Med. Chem.* – 2003 – Vol. 10, N 1. – P. 21-39.
2. Sales E. M. Recent Studies About Synthesis and Biological Activity of Quinolones and Derivatives: a Review / E. M. Sales, J. D. Figueroa-Villar // *World J. of Pharm. and Pharmac. Sci.* – 2016. – Vol. 5 (8). – P. 253-268.
3. Sule C. Novel Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity of New Quinolone-Hybrids / C. Sule, B. Hacer, O. Serap Basoglu et.al. // *Lett. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 13. – P. 636-651.
4. Blackburn T.P. Synthesis and 5-hydroxytryptamine antagonist activity of 2-[[2-(dimethylamino)ethyl]thio]-3-phenylquinoline and its analogues / T.P. Blackburn, B. Cox, A.J. Guildford, D.J. he Count et. al. // *J. Med. Chem.* - 1987. - Vol 30. - P. 2252-2259.
5. Michael J.P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids / J.P. Michael // *Nat. Prod. Rep.* - 1999. – Vol. 35(16). - P. 697-709.
6. Payack J.F. A concise synthesis of a novel antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor / J.F. Payack, E. Vazquez, L. Matty et.al. // *J. Org. Chem.* - 2005. - Vol 70. - P. 175-178.
7. Saad Khudhur Mohammed Metal complexes of mixed ligands (quinolone antibiotics and  $\alpha$ -aminonitrile derivatives) their applications: an update with Mn(II), Cu(II) and Cr (III) ions and study the biological activity / Saad Khudhur Mohammed, Mohammed H.A. Al-Amery // *Org. Chem.* – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 29-45.
8. Kumar A. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Isoxazoline Derivatives of Carbostyryl / A. Kumar, J. Fernandes, P. Kumar // *J. Pharm. and Pharmac. Sci.* – 2014. - Vol. 3(2). – P. 1267-1277.
9. Jayashree B.S. Design and synthesis of 2-quinolones as antioxidants and antimicrobials: a rational approach / B.S. Jayashree, S. Thomas, Y. Nayak // *Med. Chem. Res.* – 2010. – Vol. 19. – P. 193-209.
10. Sabbah D.A. N-Phenyl-4-hydroxy-2-quinolone-3-carboxamides as selective inhibitors of mutant H1047R phosphoinositide-3-kinase (PI3K $\alpha$ ) / D.A. Sabbah, W. Wang, Y. Dong et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012.– Vol. 20. – P. 7175-7183.
11. Meth-Cohn O. The synthesis of quinolines from N-alkylformanilides and activated acetic acids / O. Meth-Cohn // *Synthesis.* – 1986. – P. 76–78.
12. Wehrmeister H.L. Synthesis of carbostyryl derivatives by reaction of aldehydes with oxazolines / H.L. Wehrmeister // *J. Het. Chem.* – 1976. – Vol.13. – P. 61–63.
13. Методы получения химических реактивов и препаратов // Москва. – 1965. – Вып. 12. – С.51, 52.

*Поступило до редакції 10.11.2016 р.*

**Ю. В. Остап'юк, Д. А. Фролов, В. Е. Скробала\*, А. М. Бабський, В. С. Матійчук**  
**Львівський національний університет імені Івана Франка**  
**\*Комунальна 5-та міська клінічна лікарня, м. Львів**

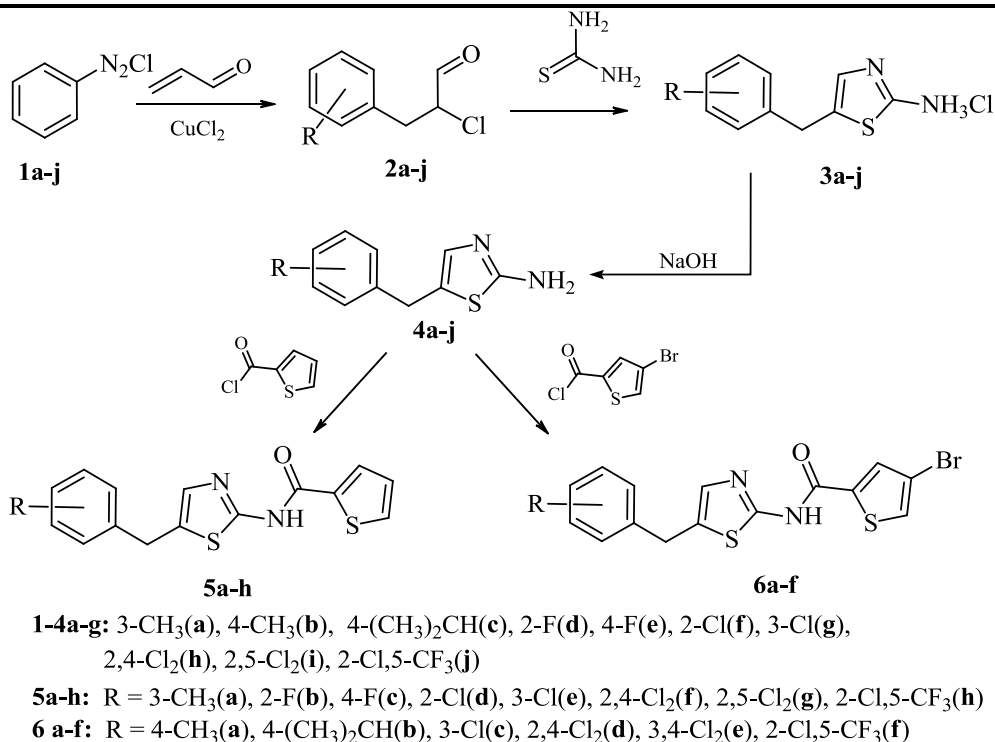
УДК 547.789.1

## СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ N-(5-R-БЕНЗИЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)ТІОФЕН-2- ТА N-(5-R-БЕНЗИЛ-1,3-ТІАЗОЛ- 2-ІЛ)-4-БРОМОТІОФЕН-2-КАРБОКСАМІДІВ

Тіазольний цикл входить до складу ряду біологічно і фармакологічно важливих продуктів природного і синтетичного походження. Так, активним хімічним центром коферменту тіаміну є тіазольний фрагмент [1]. Похідні тіазолу використовуються в медицині як антибіотики [2-5], антиконвульсанти [6], препарати для лікування виразкової хвороби [7, 8], протимікробні засоби [9, 10]. Дослідження протипухлинної активності різних похідних 2-ациламініотіазолу виявили їхню сильну інгібуючу здатність щодо широкого спектра ракових клітинних ліній людини [11-17]. У даній роботі нами здійснено синтез та досліджено протипухлинну активність похідних N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамідів **5a-h** та N-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофен-2-карбоксамідів **6a-f**.

Вихідними реагентами для отримання цільових амідів слугували 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-аміни **4a-j**. Їх отримували взаємодією 3-арил-2-хлоропропаналів **2a-j** з тіосечовиною [18]. 3-Арил-2-хлоропропаналі в свою чергу отримано арилюванням акролеїну арендіазонієвими солями. Ацилювання 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-амінів здійснювали класичним методом за допомогою хлорангідридів тіофен-2- та 4-бромотіофен-2-карбонових кислот.

Отримані аміді **5a-h** і **6a-f** – це високоплавкі речовини сірого кольору, погано розчинні у неполярних розчинниках, добре у ДМСО та ДМФА.



Протиракову активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США). Для скринінгу було відібрано сполуки **5b**, **5f** та **6d**. Протипухлинну активність вивчали на 60 лініях клітин (табл. 1), що охоплюють майже весь спектр ракових захворювань 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<sup>-5</sup> моль/л. Як кількісний параметр активності розраховували відсоток росту клітин ліній раку GP (%) порівняно з контролем [19]. Результати досліджень протипухлинної активності наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації 10<sup>-5</sup> М на 60 лініях ракових клітин

| № сполуки | Середня мітотична активність 60 ліній, % | Діапазон мітотичної активності 60 ліній, % | Найчутливіші лінії клітин і мітотична активність, GP%   |
|-----------|--|--|---|
| <b>5b</b> | 76.18                                    | 6.66 – 106.14                              | К-562 (лейкемія): 31.91%<br>SR (лейкемія): 6.66%<br>KM12 (рак товстої кишки): 36.16%<br>MDA-MB-435 (меланома): 27.56%<br>САКІ-1 (рак нирок): 47.37%   |
| <b>5f</b> | 51.42                                    | -29.41 – 85.57                             | HL-60(ТВ) (лейкемія): 29.35%<br>К-562 (лейкемія): 10.18%<br>SR (лейкемія): -5.59<br>A549/ATCC (недрібноклітинний рак легенів): 30.03%<br>NCI-H460 (недрібноклітинний рак легенів): 23.81%<br>HCT-116 (рак товстої кишки): 31.80%<br>HCT-15 (рак товстої кишки): 32.85%<br>HT29 (рак товстої кишки): 12.26%<br>KM12 (рак товстої кишки): 30.34%<br>SW-620 (рак товстої кишки): 24.94%<br>MDA-MB-435 (меланома): -29.41%<br>MCF7 (рак молочної залози): 36.37%<br>MDA-MB-468 (рак молочної залози): 4.08% |
| <b>6d</b> | 61.54                                    | -1.59 – 103.22                             | К-562 (лейкемія): 32.17%<br>SR (лейкемія): -1.59<br>NCI-H460 (недрібноклітинний рак легенів): 33.41%<br>HCT-116 (рак товстої кишки): 31.80%<br>HT29 (рак товстої кишки): 29.33%<br>SW-620 (рак товстої кишки): 27.77%<br>MDA-MB-435 (меланома): -1.54%<br>MDA-MB-468 (рак молочної залози): 10.59%  |

Слід зазначити, що амід **5b** виявив помірну протипухлинну активність. Натомість введення у бензильний радикал атомів хлору в положення 2 і 4 призвело до значного підвищення активності. Так, сполука **5f** виявилася високоефективною щодо лінії меланоми MDA-MB-435: GP = -29.41% та лінії лейкемії SR: GP = -5.59. Варті уваги й інші результати прескринінгу **5f**: MDA-MB-468 (рак молочної залози) GP = 4.08%; K-562 (лейкемія): GP = 10.18%; HT29 (рак товстої кишки): GP = 12.26%. Введення ж бром у 4-положення тіофенового циклу (сполука **6d**) привело до деякого пониження протипухлинної активності.

За результатами прескринінгу ідентифіковано «сполуку-лідер» **5f**, яку 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 сполуки **5f** розраховано три дозозалежні параметри: GI<sub>50</sub> – концентрація, що викликає пригнічення росту 50% клітин лінії, TGI – концентрація сполуки, що зумовлює повне пригнічення росту, LC<sub>50</sub> – концентрація речовини, що призводить до 50% загибелі клітин. Варто зауважити, що GI<sub>50</sub> інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI – як цитостатичний ефект, а LC<sub>50</sub> є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо логарифмічні значення досліджуваних параметрів (logGI<sub>50</sub>, logTGI та logLC<sub>50</sub>) менше ніж -4.00, сполуки розглядають як активні.

При аналізі результатів ґрунтового *in vitro* скринінгу сполука **5f** підтвердила високу протипухлинну активність на всіх лініях, про що свідчать показники середніх значень logGI<sub>50</sub> та logTGI, що становлять відповідно -4.87 та -4.12. Для ряду ліній (табл. 2) для сполуки **5f** спостерігався також яскраво виражений цитотоксичний ефект.

Таблиця 2

Результати поглибленого біологічного скринінгу амідів **5f**

| № сполуки | logTGI<br>(Найбільш чутливі лінії) | logLC <sub>50</sub><br>(Найбільш чутливі лінії) |
|-----------|------------------------------------|---|
| <b>5f</b> | NCI-H460 (рак легенів) -4.88       | NCI-H522 (рак легенів) -4.07                    |
|           | NCI-H522 (рак легенів) -4.88       | HT29 (рак товстої кишки) -4.03                  |
|           | HT29 (рак товстої кишки) -4.89     | SF-539 (рак ЦНС) -4.23                          |
|           | KM12 (рак товстої кишки) -4.80     | U251 (рак ЦНС) -4.01                            |
|           | SF-539 (рак ЦНС) -4.73             | MALME-3M (меланома) -4.06                       |
|           | MDA-MB-435 (меланома) -5.31        | MDA-MB-435 (меланома) -4.27                     |
|           | SK-MEL-2 (меланома) -4.88          | SK-MEL-2 (меланома) -4.11                       |
|           | SK-MEL-5 (меланома) -4.76          | SK-MEL-5 (меланома) -4.05                       |
|           | OVCAR-3 (рак яєчників) -4.86       | OVCAR-3 (рак яєчників) -4.28                    |
|           | A498 (рак нирки) -4.76             | TK-10 (рак нирки) -4.13                         |

## Експериментальна частина

Спектри ЯМР записували на приладі Varian 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Хімічні зміщення (δ, м.ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2.50 м.ч.).

Загальна методика синтезу амідів **5a-h** та **6a-f**

До розчину 0.01 моль 5-(*R*-бензил)-1,3-тіазол-2-аміну **4a-j** та 1.5мл триетиламіну в 15 мл діоксану додавали розчин 0.01 моль відповідного хлорангідриду в 20 мл діоксану. Залишали на 1 год. Реакційну суміш виливали в 100 мл води. Осад, що утворився, фільтрували та перекристалізували зі спирту або ДМФА чи їх суміші.

*N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5a**. Вихід 67%, т.пл. 113-114°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.58 (ш.с, 1H, NH), 8.18 (с, 1H), 7.92 (д, *J* = 4.6 Гц, 1H), 7.31 (с, 1H), 7.25 – 7.16 (м, 2H), 7.10 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.08 – 7.02 (м, 2H), 4.06 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Знайдено %: С 60.72; Н 4.43; N 8.70. С<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 61.12; Н 4.49; N 8.91.

*N*-[5-(2-флуоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5b**. Вихід 84%, т.пл. 141-143°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.61 (с, 1H, NH), 8.19 (с, 1H), 7.93 (д, *J* = 4.4 Гц, 1H), 7.40-7.37 (м, 1H), 7.35 – 7.27 (м, 2H), 7.27 – 7.21 (м, 1H), 7.20-7.16 (м, 2H), 4.14 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 56.21; Н 3.36; N 8.61. С<sub>15</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 56.59; Н 3.48; N 8.80.

*N*-[5-(4-флуоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5c**. Вихід 75%, т.пл. 175-177°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.60 (с, 1H, NH), 8.19 (с, 1H), 7.93 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H), 7.35-7.31 (м, 3H), 7.23 (с, 1H), 7.17-7.14 (м, 2H), 4.11 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 56.06; Н 3.41; N 8.43. С<sub>15</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 56.59; Н 3.48; N 8.80.

*N*-[5-(2-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5d**. Вихід 74%, т.пл. 158-160°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.64 (ш.с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.94 (д, *J* = 4.3 Гц, 1H), 7.48-

7.45 (м, 2H), 7.39 – 7.25 (м, 3H), 7.26 – 7.16 (м, 1H), 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 53.51; Н 3.15; N 8.14. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 53.81; Н 3.31; N 8.37.

*N*-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5e**. Вихід 70%, т.пл. 107-109°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.64 (ш.с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.94 (д, *J* = 4.2 Гц, 1H), 7.39-7.35 (м, 3H), 7.31 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.27 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H), 7.24 – 7.20 (м, 1H), 4.14 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 53.60; Н 3.16; N 8.23. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 53.81; Н 3.31; N 8.37.

*N*-[5-(2,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5f**. Вихід 73%, т.пл. 168-170°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.63 (с, 1H, NH), 8.19 (с, 1H), 7.93 (д, *J* = 4.5 Гц, 1H), 7.63 (д, *J* = 1.3 Гц, 1H), 7.48 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H, C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.43 (дд, *J* = 8.1, 1.5 Гц, 1H, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.31 (с, 1H), 7.26 – 7.18 (м, 1H), 4.21 (с, 3H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 48.43; Н 2.65; N 7.40. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 48.79; Н 2.73; N 7.59.

*N*-[5-(2,5-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5g**. Вихід 81%, т.пл. 170-172°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.66 (с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.94 (д, *J* = 4.2 Гц, 1H), 7.58 (д, *J* = 2.3 Гц, 1H), 7.51 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.39 (дд, *J* = 8.5, 2.4 Гц, 1H, C<sub>6</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.35 (с, 1H), 7.26 – 7.19 (м, 1H), 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 48.37; Н 2.64; N 7.40. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 48.79; Н 2.73; N 7.59.

*N*-[5-(2-хлоро-5-трифлуорометилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **5h**. Вихід 80%, т.пл. 158-160°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.65 (с, 1H, NH), 8.20 (с, 1H), 7.93 (д, *J* = 4.2 Гц, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.73 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.68 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.35 (с, 1H), 7.26 – 7.20 (м, 1H), 4.33 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 47.33; Н 2.44; N 6.73. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 47.71; Н 2.50; N 6.95.

4-Бromo-*N*-[5-(4-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **6a**. Вихід 70%, т.пл. 188-190°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.73 (ш.с, 1H, NH), 8.15 (ш.с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.31 (с, 1H), 7.17 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.15 – 7.09 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 4.05 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.28 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). Знайдено %: С 48.55; Н 3.27; N 7.01. C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 48.86; Н 3.33; N 7.12.

4-Бromo-*N*-[5-(4-ізопропілбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **6b**. Вихід 70%, т.пл. 190-192°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.72 (ш.с, 1H, NH), 8.15 (ш.с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.32 (с, 1H), 7.19 (с, 4H), 4.06 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.86 (м, *J* = 6.7 Гц, 1H, CH), 1.19 (д, *J* = 6.8 Гц, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Знайдено %: С 50.93; Н 4.03; N 6.56. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 51.31; Н 4.07; N 6.65.

4-Бromo-*N*-[5-(3-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **6c**. Вихід 77%, т.пл. 163-165°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.75 (с, 1H, NH), 8.16 (ш.с, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.38-7.35 (м, 3H), 7.31 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H), 7.27 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H), 4.13 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 43.17; Н 2.32; N 6.66. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrClN<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 43.55; Н 2.44; N 6.77.

4-Бromo-*N*-[5-(2,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **6d**. Вихід 87%, т.пл. 175-177°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.81 (ш.с, 1H, NH), 8.18 (ш.с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.47 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.43 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H), 7.33 (с, 1H), 4.21 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 39.89; Н 1.99; N 6.16. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 40.20; Н 2.02; N 6.25.

4-Бromo-*N*-[5-(3,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **6e**. Вихід 84%, т.пл. 220-222°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.80 (ш.с, 1H, NH), 8.20 (ш.с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.73 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.69 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 4.33 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 39.85; Н 1.98; N 6.17. C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 40.20; Н 2.02; N 6.25.

4-Бromo-*N*-[5-(2-хлоро-5-трифлуорометилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксамід **6f**. Вихід 89%, т.пл. 195-197°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>), δ, м.ч.: 12.79 (ш.с, 1H, NH), 8.20 (ш.с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.59 (с, 2H), 7.38 (с, 1H), 7.30 (д, *J* = 8.2 Гц, 1H), 4.14 (с, 2H, CH<sub>2</sub>). Знайдено %: С 39.70; Н 1.82; N 5.76. C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>. Обчислено, %: С 39.89; Н 1.88; N 5.82.

## РЕЗЮМЕ

Отримано серію нових *N*-(5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен- (5a-h) та *N*-(5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофенкарбоксамідів (6a-f). Досліджено протипухлинну активність *N*-[5-(2-флуоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксаміду (5b), *N*-[5-(2,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксаміду (5f) та 4-бromo-*N*-[5-(2,4-дихлор)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксаміду (6d). Встановлено, що сполука 5f проявляє значну цитостатичну та цитотоксичну дію.

## РЕЗЮМЕ

Получено ряд новых *N*-(5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл)тіофен- (5a-h) и *N*-(5-*R*-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-4-бромотіофенкарбоксамидов (6a-f). Исследовано противоопухолевую активность *N*-[5-(2-фторобензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксаміда (5b), *N*-[5-(2,4-дихлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксаміда (5f) и 4-бromo-*N*-[5-(2,4-дихлор)-1,3-тіазол-2-іл]тіофен-2-карбоксаміда (6d). Установлено, что соединение 5f проявляет значительное цитостатическое и цитотоксическое действие.

## SUMMARY

A new series of *N*-(5-*R*-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)thiophene- (5a-h) and *N*-(5-*R*-benzyl-1,3-thiazol-2-yl)-4-bromothiophene-2-carboxamide (6a-f) was prepared. The anticancer activities of *N*-[5-(2-fluorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]thiophene-2-carboxamide (5b), *N*-[5-(2,4-dichlorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]thiophene-2-carboxamide (5f) and 4-bromo-*N*-[5-(2,4-dichlorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]thiophene-2-carboxamide (6d) was investigated. It was established that the compound 5f shows significant cytotoxic and cytostatic effects.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Марри Р. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес, В. М. Родуэлл // М., Мир. – 1993. – Т. 1. – 186 с.
2. Adnan A. Bekhita Synthesis and biological evaluation of some thiazolylpyrazole derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents / Adnan A. Bekhita, Hesham T.Y. Fahmyb, Sherif A.F. Rostoma Alaa El-Din A. Bekhitd // European Journal of Medicinal Chemistry – Dec. 2010. – Vol. 45. Issue 12. – P. 6027–6038.
3. 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, M.-Z. Fan, J.-Y. Li, Y.-C. Xing, F.-J. Nan // Bioorg. Med. Chem. Lett. – Dec. 2005. – Vol. 15, Issue 23. – P. 5284–5287.
4. Raveh A. Novel thiazole and oxazole containing cyclic hexapeptides from a waterbloom of the cyanobacterium *Microcystis* sp. / A. Raveh, S. Moshe, Z. Evron, E. Flescher, S. Carmeli // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66, Issue 14. – P. 2705–2712.
5. 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, Z. D. Aron, J. A. Katzenellenbogen // Chem. Biol. – 1999. – Vol. 6. – P. 205–219.
6. 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.
7. Clemence F. 4-Hydroxy-3-quinolinecarboxamides with antiarthritic and analgesic activities / F. Clemence, O. L. Martret, F. Delevallee, J. Benzoni, A. Jouanen, S. Jouquey, M. Mouren, R. Deraedt // J. Med. Chem. – 1988. – Vol. 31. – P. 1453–1462.
8. 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.
9. Tsuji K. Synthesis and anti-pseudomonal activity of new 2-isocephems with a dihydroxypyridone moiety at C-7 / K. Tsuji, H. Ishikawa // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1994. – Vol. 4. – P. 1601–1606.
10. Vijesh A. M. Synthesis, characterization and anti-microbial studies of some novel 2,4-disubstituted thiazoles / A. M. Vijesh, A. M. Isloor, V. Prabhu, S. Ahmad, S. Malladi. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 5460–5464.
11. Zhou, X. Synthesis and antitumor activity evaluation of some schiff bases derived from 2-aminothiazole derivatives / X. Zhou, L. Shao, Z. Jin, Liu, 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-piperidinecarboxamide (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 / Alexandru, M.-G., Velickovic, T.C., Jitaru I 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. Обушак Н.Д. 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. Васильшин, Ю.В. Остапюк // Журн. орган. хим. – 2004. – Т. 40, Вып. 3. – С. 412–417; Russ. J. Org. Chem. – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 383–389.
19. Boyd M. R. The NCI Human Tumor Cell Line (60-Cell) Screen: Concept, Implementation, and Applications / M.R. Boyd, B.A. Teicher, P.A. Andrews // Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval. – Totowa, New Jersey: Humana Press. – 2004. – P. 41–62.

Поступило до редакції 18.12.2016 р.