

С. А. Демченко, Н. І. Шарикіна, Т. А. Бухтіарова,
Л. С. Бобкова, А. М. Демченко

Синтез і протипухлинна активність гідробромідів 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро- 4H-[1,3]тіазин-2-їл)-ариламіно]етанонів

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології»

Ключові слова: протипухлинна активність, 5-фторурацил, похідні 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-їл)-ариламіно]етанону

Фармакотерапія пухлинної патології є найважливішою складовою в боротьбі з онкологічними захворюваннями. Останніми роками вона збагатилась численними новими препаратами, що збільшують її ефективність та безпечність [1]. За даними ВООЗ, щороку з'являється понад 10 млн нових онкохворих. Ризик розвитку онкологічних захворювань становить 27,7 % для чоловіків і 18,5 % для жінок. Злоякісні новоутворення вражають в Україні кожного четвертого чоловіка й кожну шосту жінку [2]. Тому розробка нових протипухлинних засобів є нагальною проблемою сучасної фармацевтичної хімії.

Арсенал сучасних фармацевтичних субстанцій для досягнення паліативного ефекту та зменшення пухлини та відповідно клінічної ремісії досить широкий. Відомі протипухлинні препарати мають різний механізм дії та застосовуються у відповідних схемах лікування, виражений клінічний ефект складає від 20 до 80 %. В окремих випадках ремісія складає до 2 років, а понад 10 % хворих мають ремісію понад 3 роки. Широке

застосування набули дитицен, метатрек-сат, вінкристин, адриабластин. Лікарські засоби, що перелічені, мають необхідні лікувальні властивості, але проявляють значні побічні ефекти, що супроводжуються розвитком патологічних процесів в організмі.

Як еталон для порівняння протипухлинної активності нових перспективних сполук використовують препарат з групи антагоністів – 5-фторурацил. Він пригнічує процес ділення ракових клітин, блокуючи синтез ДНК. Його використовують у лікуванні меланому, раку товстого кишківника, прямої кишки, раку молочної залози, шлунка, печінки, карциноми ендометрію, раку яєчників та сечового міхура. Побічною дією цього препарату є: пригнічення кровотворення, центральної нервової системи, порушення серцево-судинної, травної та репродуктивної систем, дерматологічні та алергічні реакції [3].

Мета дослідження – синтезувати та вивчити протипухлинну активність похідних гідробромідів 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-їл)-ариламіно]етанону порівняно з відомим протипухлинним препаратом 5-фторурацилом на етапі первинного фармакологічного скринінгу (рис. 1).

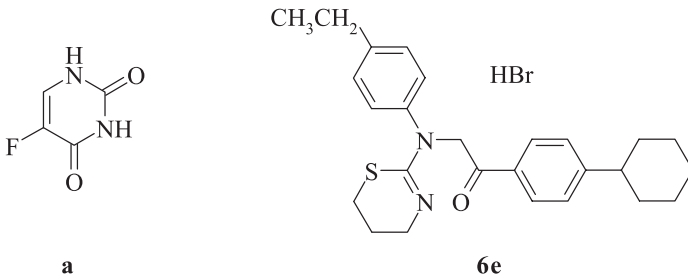
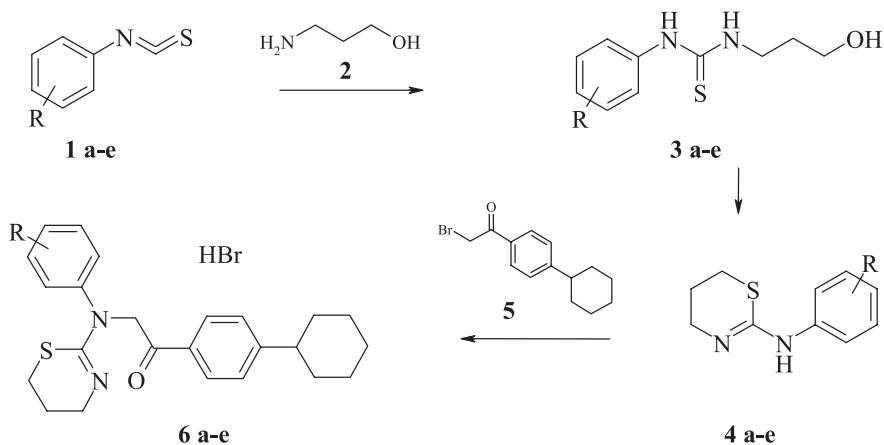


Рис. 1. Структурні формули 5-фторурацилу (а) та гідроброміду 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-їл)-(4²-етилфеніл)аміно]етанону (б е)



де **1, 3, 4, 6**: а) R = H; б) R = 2-CH₃; в) R = 2-OCH₂CH₃;
 д) R = 4-CH₃; е) R = 4-CH₂CH₃.

Матеріали та методи. Досліджувані сполуки (**6**) гідроброміди 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-їл)-ариламіно]етанону були синтезовані у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» за схемою, наведеною вище.

(5,6-Дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-їл)-ариламіни **4 а-е** одержано за методом [4] конденсацією відповідного арилізотіоціанату **1 а-е** з пропаноламіном **2** та подальшою обробкою одержаних тіосечовин **3 а-е** водним розчином соляної кислоти. 2-Бromo-1-(4-циклогексилфеніл)-етанон **5** був одержаний за методом [5].

Спектри ПМР були зареєстровані на спектрометрі Bruker DRX-500, робоча частота 500,13 МГц, внутрішній стандарт ТМС у розчині DMSO-d₆ + CCl₄ (1:3). Контроль за чистотою синтезованих сполук здійснювався за допомогою ТХС на пластинках Silufol UV-254 у системі хлороформ – метанол 9:1. Ліпофільність (LogP) синтезованих сполук була розрахована за допомогою програми ACD LogP.

Синтез гідроброміду 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-їл)-феніламіно]етанону **6 а:** Суміш 1,92 г (0,01 моль) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-їл)-феніламіну **4 а** та 2,81 г (0,01 моль) 2-бromo-1-(4-циклогексилфеніл)-етанону в 50 мл етилацетату кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. Після чого осад, що утворився, відфільтрували та крис-

талізували з пропанолу-2. Вихід – 3,03 г (64 %). Т_{пл.} = 205–206 °С. Знайдено, %: N = 5,79 Br = 16,6 C₂₄H₂₉BrN₂OS. Виразувано, %: N = 5,91 Br = 16,9. Спектр ПМР (DMCO-d₆, TMC): 1,26–1,84 (м, 10H, (CH₂)₅), 2,10 та 2,23 (м+м, 2H, 5-CH₂), 2,56 (м, 1H, CH), 3,08 та 3,49 (м+м, 2H, 6-CH₂), 3,30 (м, 2H, 4-CH₂), 4,31 та 4,49 (д-д, 2H, NCH₂CO), 7,33 та 7,61 (д-д, 4H, C₆H₄), 7,49–7,68 (м, 5H, C₆H₅), 8,10 (с, 1H, HBr). Log P = 5,85 ± 0,40.

Синтез гідроброміду 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-їл)-(2²-метилфеніл)аміно]етанону **6 б** було одержано аналогічно гідроброміду **6 а** із 2,06 г (0,01 моль) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-їл)-(орто-толіл)аміну **4 б** та 2,81 г (0,01 моль) 2-бromo-1-(4-циклогексилфеніл)-етанону **5**. Вихід 2,88 г (59 %). Т_{пл.} = 248–250 °С (із пропанолу-2). Знайдено, %: N = 5,57 Br = 16,2 C₂₅H₃₁BrN₂OS. Виразувано, %: N = 5,74 Br = 16,4. Спектр ПМР (DMCO-d₆, TMC): 1,25–1,89 (м, 10H, (CH₂)₅), 2,20 та 2,44 (м+м, 2H, 5-CH₂), 2,36 (с, 3H, CH₃), 2,55 (м, 1H, CH), 3,11 та 3,78 (м+м, 2H, 6-CH₂), 3,28 та 3,45 (м+м, 2H, 4-CH₂), 4,20 та 4,49 (д-д, 2H, NCH₂CO), 7,27–8,25 (м, 8H, C₆H₄ + C₆H₄), 8,37 (с, 1H, HBr). Log P = 6,31 ± 0,40.

Синтез гідроброміду 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-їл)-(2²-етоксифеніл)аміно]етанону **6 в** було одержано аналогічно гідроброміду **6 а** з 2,36 г (0,01 моль)

(5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-(2²-етоксифеніл)аміну **4 с** та 2,81 г (0,01 моль) 2-бromo-1-(4-циклогексилфеніл)-етанону **5**. Вихід 2,85 г (55 %). $T_{пл.} = 247-248\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з пропанолу-2). Знайдено, %: N = 5,28 Br = 15,3 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: N = 5,41 Br = 15,4. Спектр ПМР (ДМСO-d₆, ТМС): 1,26–1,85 (м, 10H, (CH₂)₅), 1,41 (т, 3H, CH₂CH₃), 2,11 та 2,19 (м+м, 2H, 5-CH₂), 2,56 (м, 1H, CH), 3,05 та 3,53 (м+м, 2H, 6-CH₂), 3,27 (м, 2H, 4-CH₂), 4,15 та 4,18 (д-д, 2H, NCH₂CO), 4,24 (кв, 2H, CH₂CH₃), 7,10–7,55 (м, 4H, C₆H₄), 7,34 та 7,59 (д-д, 4H, C₆H₄), 8,09 (с, 1H, HBr). Log P = 5,69 ± 0,40.

Синтез гідроброміду 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-(4²-метилфеніл)аміно]етанону **6 d** було одержано аналогічно гідроброміду **6 а** з 2,06 г (0,01 моль) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-(паратоліл)аміну **4 d** та 2,81 г (0,01 моль) 2-бromo-1-(4-циклогексилфеніл)-етанону **5**. Вихід 2,85 г (55 %). $T_{пл.} = 172-173\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з пропанолу-2). Знайдено, %: N = 5,61 Br = 16,6 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{OS}$. Вирахувано, %: N = 5,74 Br = 16 4. Спектр ПМР (ДМСO-d₆, ТМС): 1,26–1,84 (м, 10H, (CH₂)₅), 2,07 та 2,23 (м+м, 2H, 5-CH₂), 2,37 (с, 3H, CH₃), 2,51 (м, 1H, CH), 3,08 та 3,47 (м+м, 2H, 6-CH₂), 3,26 (м, 2H, 4-CH₂), 4,26 та 4,43 (д-д, 2H, NCH₂CO), 7,31 та 7,60 (д-д, 4H, C₆H₄), 7,35 та 7,49 (д-д, 4H, C₆H₄), 8,06 (с, 1H, HBr). Log P = 6,31 ± 0,40.

Синтез гідроброміду 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-(4²-етилфеніл)аміно]етанону **6 е** було одержано аналогічно гідроброміду **6 а** з 2,20 г (0,01 моль) (5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-(параetilфеніл)аміну **4 е** та 2,81 г (0,01 моль) 2-бromo-1-(4-циклогексилфеніл)-етанону **5**. Вихід 3,36 г (67 %). $T_{пл.} = 176-178\text{ }^{\circ}\text{C}$ (з пропанолу-2). Знайдено, %: N = 5,39 Br = 15,6 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{OS}$. Вирахувано, %: N = 5,58 Br = 15,9. Спектр ПМР (ДМСO-d₆, ТМС): 1,26 (т, 3H, CH₂CH₃), 1,44–1,83 (м, 10H, (CH₂)₅), 2,23 та 2,30 (м+м, 2H, 5-CH₂), 2,57 (м, 1H, CH), 2,72 (кв, 2H, CH₂CH₃), 3,10 та 3,64 (м+м, 2H, 6-CH₂), 3,30 та 3,39 (м+м, 2H, 4-CH₂), 4,39 (с, 2H,

NCH₂CO), 7,26 та 7,60 (д-д, 4H, C₆H₄), 7,35 та 7,64 (д-д, 4H, C₆H₄), 8,15 (с, 1H, HBr). Log P = 6,85 ± 0,40.

Протипухлинну активність відносно 60 ліній ракових клітин (лейкемії, легень, товстого кишківника, ЦНС, меланоми, яєчників, нирок, простати та молочної залози) було проведено в Національному інституті раку США (National Cancer Institute of Health, USA) у рамках Development Therapeutic Program за стандартною процедурою [6]. Для проведення фармакологічного скринінгу нами було обрано сполуку, яка має найвище значення LogP = 6,85 – гідробромід 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-(4²-етилфеніл)аміно]етанону **6 е**.

Визначення протипухлинної активності проводили високочутливим флуорометричним методом, кількісно оцінюючи інтенсивність кольору флуоресцентного випромінювання (барвник – сульфородамін B) через 48 год опромінення клітини зі сполукою, що тестується. Результат проведених досліджень виражали у відсотках росту клітин раку до контролю – 5-фторурацилу. Використана система відбору та вивчення сполук з потенційною протипухлинною активністю *in vitro* базується на визначенні відсотка росту клітин пухлини (PG) під впливом сполуки, що тестується.

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів протипухлинної активності гідроброміду 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-(4²-етилфеніл)аміно]етанону **6 е** показав, що в концентрації 10⁻⁵ моль/л сполука **6 е** виявила здатність пригнічувати ріст клітин раку, які охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (таблиця).

Відповідно до результатів, наведених у таблиці, найефективнішою досліджувана сполука виявилася відносно всіх клітин лейкемії CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4 та RPMI-8226 зі значенням мітотичної активності -3,76 %, -55,48 %, -13,40 %, -24,41 % та -37,55 % відповідно. Від'ємні значення свідчать про те, що сполука **6 е** не тільки затримує ріст пухлини, але й знищує зазначені лінії ракових клітин. Також

Протипухлинна активність гідроброміду 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4Н-[1,3]тіазин-2-іл)-(4²-етилфеніл)аміно]етанону (6 е) in vitro на лініях клітин раку в концентрації 10⁻⁵ моль/л та в градієнті концентрацій 10⁻⁴-10⁻⁸ моль/л

Тип раку	Лінії ракових клітин	Параметри протипухлинної активності 6 е			
		мітотична активність, %	IgGI ₅₀	Ig TGI	Ig LC ₅₀
Лейкемія	CCRF-CEM	-3,76	-5,76	-5,32	-4,57
	HL-60(TB)	-55,48	-5,71	-5,38	-5,06
	K-562	-13,40	-5,84	-5,44	-5,05
	MOLT-4	-24,41	-5,81	-5,40	-4,92
	RPMI-8226	-37,55	-5,84	-5,45	-5,06
	SR		-5,84	-5,43	
Дрібноклітинний рак легенів	A549/ATCC	27,62	-5,79	-5,51	-5,23
	HOP-62	0,54	-5,74	-5,49	-5,24
	HOP-92	-17,44			
	NCI-H226	16,87	-5,80	-5,50	-5,20
	NCI-H23	17,02	-5,72	-5,38	-5,05
	NCI-H322M	61,73	-5,62	-5,23	-4,59
	NCI-H460	-73,50	-5,75	-5,45	
	NCI-H522	-23,31	-5,74	-5,45	-5,16
Рак товстого кишківника	COLO 205	2,00	-5,78	-5,50	-5,22
	HCC2998	4,65	-5,78	-5,48	-5,18
	HCT-116	-31,69	-5,85	-5,55	-5,26
	HCT-15	11,33	-5,82	-5,52	-5,22
	HT-29	-26,75	-5,83	-5,51	-5,20
	KM12	1,98	-5,75	-5,49	-5,22
	SW-620	28,24	-5,79	-5,50	-5,21
Рак головного мозку	SF-268	11,66	-5,75	-5,46	-5,17
	SF-295	13,41	-5,78	-5,51	-5,24
	SF-539	-26,88	-5,80	-5,53	-5,27
	SNB-19	35,20	-5,86	-5,56	-5,26
	SNB-75	28,35	-5,85	-5,39	-4,81
	U251	-45,57	-5,83	-5,55	-5,26
Меланома	LOX IMVI	-90,06	-5,74	-5,46	-5,18
	MALME-3M		-5,83	-5,53	-5,24
	M14	-37,64	-5,77	-5,49	-5,22
	MDA-MB-435	19,52	-5,81	-5,53	-5,24
	SK-MEL-2	48,64	-5,70	-5,45	-5,20
	SK-MEL-28	31,81	-5,81	-5,54	-5,27
	SK-MEL-5	-86,39	-5,83	-5,55	-5,28
	UACC-257	-12,90	-5,78	-5,50	-5,22
	UACC-62	27,92	-5,80	-5,53	-5,25

Тип раку	Лінії ракових клітин	Параметри протипухлинної активності 6 e			
		мітотична активність, %	lgGI ₅₀	lg TGI	lg LC ₅₀
Рак яєчників	IGROV1	33,02	-5,74	-5,41	-5,07
	OVCAR-3	37,47	-5,77	-5,51	-5,25
	OVCAR-4	27,55	-5,82	-5,44	-5,05
	OVCAR-5	23,52	-5,71	-5,33	-4,89
	OVCAR-8	6,89	-5,80	-5,52	-5,23
	NCI/ADR-RES	32,38	-5,72	-5,36	-4,95
	SK-OV-3	36,42	-5,70	-5,39	-5,09
Рак нирок	786-0	8,76	-5,78	-5,51	-5,23
	A498	13,87	-6,26	-5,68	
	ACHN	13,62	-5,77	-5,48	-5,18
	CAKI-1	33,15	-5,79	-5,48	-5,17
	RXF 393	9,39	-5,88	-5,56	-5,24
	SN12C	24,18	-5,90	-5,57	-5,23
	TK-10	29,40	-5,76	-5,48	-5,20
	UO-31	29,02	-5,86	-5,39	-4,78
Рак простати	PC-3	12,89	-5,86	-5,56	-5,27
	DU-145	34,57	-5,76	-5,51	-5,25
Рак молочної залози	MCF7	4,83	-5,86	-5,57	-5,27
	MDA-MB-231/ATCC	10,34	-5,82	-5,53	-5,23
	HS 578T	33,54	-5,69	-5,32	> -4,00
	BT-549	25,56	-5,72	-5,47	-5,22
	T47D	-3,52	-5,68	-5,27	-4,44
	MDA-MB-468	-22,84	-5,91	-5,58	-5,26

сполука **6 e** знищує клітини дрібноклітинного раку легенів HOP-92, NCI-H460 та NCI-H522, її мітотична активність складає -17,44 %, -73,50 % та -23,31 % відповідно. Найактивнішою сполука **6 e** виявилася проти клітин меланоми LOX IMVI та SK-MEL-5 зі значеннями мітотичної активності -90,06 % та -86,39 % відповідно. Таким чином, у концентрації 10^{-5} моль/л сполука **6 e** на всіх досліджених лініях ракових клітин перевищує препарат порівняння – 5-фторурацил за гальмуванням росту відповідних пухлин. А для 18 видів ракових клітин встановлено їхнє достовірне знищення (таблиця).

На другому етапі дослідження, поглибленому *in vitro* скринінгу, сполуку **6 e** тестували в 5 концентраціях за 10-разового розведення (100 μ M, 10 μ M, 1 μ M, 0,1 μ M та 0,01 μ M) на переліче-

них лініях ракових клітин людини. У результаті експерименту розраховано 3 дозозалежні параметри, а саме: GI₅₀ – концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії; TGI – концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин; LC₅₀ – концентрація, яка викликає загибель 50 % пухлинних клітин. GI₅₀ інтерпретовано як ефективний рівень інгібування, TGI – як цитостатичний ефект, а LC₅₀ – летальна концентрація, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо логарифмічні значення досліджуваних параметрів (lgGI₅₀, lgTGI та lgLC₅₀) є меншими, ніж -4,00, то сполука вважається активною [7–9].

Встановлено, що гідробромід 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-іл)-(4²-етилфеніл)аміно]етанолу за поглибленого скринінгу *in vitro* на

лініях клітин раку в концентраціях 10^{-4} – 10^{-8} моль/л має ефективний рівень інгібування щодо всіх ліній ракових клітин. Так, для ліній раку лейкемії показник $\text{Log}_{10} \text{GI}_{50}$ знаходиться в межах від -5,84 до -5,71, для клітин дрібноклітинного раку легенів – у межах від -5,80 до -5,62, для клітин раку товстого кишківника – у межах -5,83 – -5,75, для клітин раку головного мозку – в інтервалі від -5,86 до -5,74, для клітин меланоми – в інтервалі від -5,83 до -5,74, для клітин раку нирок – від -6,26 до -5,76. Відносно клітин раку молочної залози показник знаходиться в межах від -5,91 до -5,72.

Повне пригнічення росту всіх досліджених ракових клітин $\text{Log}_{10} \text{TGI}$ під дією сполуки **6 e** знаходиться в інтервалі -5,68 – -5,23.

Таким чином, гідробромід 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-(4²-етилфеніл)аміно]етано-

ну проявляє доведену протипухлинну активність відносно широкого спектра ракових клітин і може стати основою для створення нових ефективних протипухлинних засобів.

Висновки

1. Гідробромід 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-(4²-етилфеніл)аміно]етанону (**6 e**) проявляє доведену протипухлинну активність відносно широкого спектра ракових клітин.
2. Найактивнішою сполука **6 e** виявилась проти клітин меланоми LOX IMVI і SK-MEL-5, знищуючи ці клітини на 90,06 і 86,39 % відповідно.
3. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого вивчення похідних 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-(4²-етилфеніл)аміно]етанону як потенційних протипухлинних засобів.

1. Протипухлинні (протибластомні) лікарські засоби. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://pidruchniki.com/68392/meditsina/protipuhlinni_protiblastomni_likarski_zasobi – Назва з екрану.
2. Статистика онкологічних захворювань в Україні. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://diapharma.ua/articles/statistika-onkologichnih-zahvoryuvan-v-ukrayini> – Назва з екрану.
3. 5-Фторурацил. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/5%D0%A4%D1%82%D0%BE%D1%80%D1%83%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%BB> – Назва з екрану.
4. Aminothiazine and aminthiazole open analogs of levamisole: synthesis and antihelminthic activity / R. Caujolle, H. Amarouch, M. Payard [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 1989. – V. 24. – P. 287–292.
5. Structure-activity relationship study of 4EGI-1, small molecule eIF4E/eIF4G protein–protein interaction inhibitors / K. Takroui, T. Chen, E. Papadopoulos [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – V. 77. – P. 361–377.
6. Beverly A. Teicher. Anticancer drug development guide: preclinical screening, clinical / Beverly A. Teicher, Paul A. Andrews // Medical. – 2004. – V. 1. – 450 p.
7. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture Tetrazolium assay / M. C. Alley, D. A. Scudiero, P. A. Monks [et al.] // Cancer Res. – 1988. – V. 48. – P. 589–601.
8. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding of TNF- α / P. H. Carter, P. A. Scherle, J. A. Muckelbauer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – V. 98. – P. 11879–11886.
9. Grever M. R. The National Cancer Institute: cancer drug discovery and development program / M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner // Seminars in Oncol. – 1992. – V. 19, № 6. – P. 622–638.

С. А. Демченко, Н. І. Шарикіна, Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко Синтез і протипухлинна активність гідробромідів 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-ариламіно]етанону

Фармакотерапія пухлинної патології є найважливішою складовою боротьби з онкологічними захворюваннями, оскільки злоякісні новоутворення вражають в Україні кожного четвертого чоловіка та кожну шосту жінку.

Мета дослідження – синтезувати та вивчити протипухлинну активність гідробромідів 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-ариламіно]етанону порівняно з 5-фторурацилом на етапі первинного фармакологічного скринінгу.

Взаємодією еквімолярних кількостей відповідних (5,6-дигідро-4*H*-[1,3] тіазин-2-іл)-ариламінів з 2-бromo-1-(4-циклогексилфеніл)-етанолом в етилацетаті синтезовані гідроброміди 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4*H*-[1,3]тіазин-2-іл)-ариламіно]етанону. Будову та чистоту всіх отриманих речовин підтверджено даними ЯМР ¹H спектроскопії.

Оцінено протипухлинну активність гідроброміду 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-іл)-(4²-етилфеніл)аміно]етанону в дослідях *in vitro* на лініях ракових клітин як в концентрації 10⁻⁵ моль/л, так і в градієнті концентрацій 10⁻⁴ – 10⁻⁸ моль/л. Показано, що досліджувана речовина на всіх тестованих лініях ракових клітин перевищує препарат порівняння – 5-фторурацил за гальмуванням росту відповідних пухлин. А для 18 видів ракових клітин встановлено їхнє достовірне знищення. Отримані дані обґрунтовують доцільність подальшого вивчення похідних 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-іл)-ариламіно]етанону як нових потенційних протипухлинних засобів.

Ключові слова: протипухлинна активність, 5-фторурацил, гідроброміди 1-(4¹-циклогексилфеніл)-2-[5,6-дигідро-4H-[1,3]тіазин-2-іл)-ариламіно]етанону

С. А. Демченко, Н. І. Шарькіна, Т. А. Бухтиарова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко
Синтез и противоопухолевая активность гидробромидов 1-(4¹-циклогексилфенил)-2-[5,6-дигидро-4H-[1,3]тиазин-2-ил)-ариламино]этанона

Фармакотерапия опухолевой патологии является важнейшей составляющей в борьбе с онкологическими заболеваниями, поскольку злокачественные новообразования поражают в Украине каждого четвертого мужчину и каждую шестую женщину.

Цель исследования – синтезировать и изучить противоопухолевую активность гидробромидов 1-(4¹-циклогексилфенил)-2-[5,6-дигидро-4H-[1,3]тиазин-2-ил)-ариламино]этанона в сравнении с 5-фторурацилом на этапе первичного фармакологического скрининга.

Взаимодействием эквимоларных количеств соответствующих (5,6-дигидро-4H-[1,3]тиазин-2-ил)-ариламинов с 2-бромом-1-(4-циклогексилфенил)-этанолом в этилацетате синтезованы гидробромиды 1-(4¹-циклогексилфенил)-2-[5,6-дигидро-4H-[1,3]тиазин-2-ил)-ариламино]этанона. Строение и чистота всех полученных соединений подтверждены данными ЯМР ¹H спектроскопии.

Изучена противоопухолевая активность гидробромидов 1-(4¹-циклогексилфенил)-2-[5,6-дигидро-4H-[1,3]тиазин-2-ил)-(4²-этилфенил)аміно]етанона в опытах *in vitro* на линиях раковых клеток как в концентрации 10⁻⁵ моль/л, так и в градиенте концентраций 10⁻⁴ – 10⁻⁸ моль/л. Показано, что исследованное соединение на всех протестированных линиях раковых клеток превышает препарат сравнения – 5-фторурацил по торможению роста соответствующих опухолей. А для 18 видов раковых клеток установлено их достоверное уничтожение. Полученные данные обосновывают целесообразность дальнейшего изучения производных (4¹-циклогексилфенил)-2-[5,6-дигидро-4H-[1,3]тиазин-2-ил)-ариламино]этанона в качестве новых потенциальных противоопухолевых средств.

Ключевые слова: противоопухолевая активность, 5-фторурацил, гидробромиды 1-(4¹-циклогексилфенил)-2-[5,6-дигидро-4H-[1,3]тиазин-2-ил)-ариламино]этанона

S. A. Demchenko, N. I. Sharikina, T. A. Bukhtiarova, L. S. Bobkova, A. M. Demchenko
Synthesis and antitumor activity of hydrobromides 1-(4¹-cyclohexylphenyl)-2-[5,6-dihydro-4H-[1,3]thiazin-2-yl)-arylamino] ethanone

Pharmacotherapy of tumor pathology is the most important component in the fight against cancer since the malignant neoplasms affect every fourth man and every sixth woman in Ukraine.

The aim of the study was to synthesize hydrobromides of 1-(4¹-cyclohexylphenyl)-2-[5,6-dihydro-4H-[1,3]thiazin-2-yl)-arylamino]-ethanone and investigate its antitumor activity in comparison with 5-fluorouracil at the stage of the primary pharmacological screening.

Under interaction of equimolar amounts of the corresponding 5,6-dihydro-4H-[1,3] thiazin-2-yl) arylamines with 2-bromo-1-(4-cyclohexylphenyl) -ethanone in ethyl acetate have been synthesized 1-(4¹-cyclohexylphenyl)-2-[5,6-dihydro-4H-[1,3] thiazin-2-yl)-arylamino] ethanone hydrobromides.

The structure and purity of all obtained compounds were confirmed by NMR ¹H spectroscopy.

Antitumor activity of 1-(4¹-cyclohexylphenyl)-2-[5,6-dihydro-4H-[1,3]-thiazin-2-yl)-(4²-ethylphenyl) amino] ethanone hydrobromide in experiments *in vitro* on cancer cell lines has been studied both at a concentration of 10⁻⁵ mol/l and in a concentration gradient of 10⁻⁴–10⁻⁸ mol/l.

It was shown that the investigated compound exceeds the reference drug – 5-fluorouracil by the degree of inhibition of growth of the corresponding tumors on all tested cancer cell lines. Studies also established with high reliability that 18 species of cancer cells were destroyed.

The data obtained justified the expediency of further investigations of the 4¹-cyclohexylphenyl)-2-[5,6-dihydro-4H-[1,3]thiazin-2-yl)-arylamino]-ethanones derivatives as new potential antineoplastic agents.

Key words: anticancer activity, 5-fluorouracil, hydrobromide of 1-(4¹-cyclohexylphenyl)-2-[5,6-dihydro-4H-[1,3]thiazin-2-yl)-arylamino]-ethanone

Надійшла: 25 лютого 2018 р.

Контактна особа: Демченко С. А., ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 42 56.