

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.12.083>

УДК 547.734: 547.789:547.833.4(5,7):615.277.3

**А.С. Коноваленко¹, О.В. Шабликін¹,
О.В. Шабликіна^{1,2}, В.С. Москвіна^{1,2},
В.С. Броварець¹, В.П. Хиля²**

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: shablykina@ukr.net

Оцінка протиракової активності похідних ізохіноліну — продуктів рециклізації 3-(2-(тієн-2-іл)тіазол-4-іл)ізокумарину

Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хиляю

З метою створення нових біоактивних похідних ізохіноліну та встановлення взаємозв'язку структура – активність використано класичне, хоча і малодосліджене для 3-гетарилзаміщених похідних, перетворення ізокумарину в похідні ізохіноліну. Цілеспрямовано синтезований 3-(2-(тієн-2-іл)тіазол-4-іл)ізокумарин по-слідовно трансформовано в ізохінолін-1(2H)-он (нагріванням при високому тиску у спиртовому розчині амоніаку), 1-хлорізохінолін (шляхом тривалого кип'ятіння ізохінолін-1(2H)-ону у великому надлишку POCl₃), і 1-(4-метилпіперазин-1-іл)- та 1-(морфолін-4-іл)ізохіноліни з 2-(тієн-2-іл)тіазол-4-ільним замісником у положенні 3 (нагріванням 1-хлорізохіноліну із відповідним аміном у розчині ДМФА в присутності поташу).

Дослідження протиракової активності 3-(2-(тієн-2-іл)тіазол-4-іл)ізокумарину та похідних від нього ізохінолінів проведені на 60 лініях ракових клітин у Національному інституті раку США. Показано, що 4-(1-(4-метилпіперазин-1-іл)ізохінолін-3-іл)-2-(тієн-2-іл)тіазол призупиняє ріст більшості досліджених ліній клітин і навіть є летальним для деяких із них; зокрема, для ліній COLO 205, HCC-2998 та HT29 колоректального раку, а також для ліній меланоми M14 та лінії лейкемії K-562. Аналогічна похідна з морфоліновим замісником у середньому має низьку активність, але все ж досить ефективна проти меланоми MALME-3M та UACC-257, раку молочної залози MDA-MB-468 і колоректального раку COLO 205. Натомість вихідний ізокумарин, а також 3-(2-(тієн-2-іл)тіазол-4-іл)ізохінолін-1(2H)-он і 3-(2-(тієн-2-іл)тіазол-4-іл)-1-хлорізохінолін виявляють дуже низьку цитотоксичність і здатні лише слабко уповільнювати ріст окремих ліній ракових клітин.

Опрацьовані підходи до синтезу 1-функціоналізованих ізохінолінів на основі 3-гетарилізокумарину базуються на використанні простих методик та зручних реагентів і забезпечують широке різноманіття цільових продуктів, що є надійним підґрунтям для подальших біологічних досліджень даного класу речовин, які демонструють чітку та сильну залежність рівня протипухлинної активності від характеру замісників у базовій структурі.

Ключові слова: 3-гетарил-1H-ізохромен-1-он, 3-гетарилізохінолін-1(2H)-он, 1-аміно(хлор)-3-гетарилізохінолін, рециклізація, протипухлинна активність.

© А.С. Коноваленко, О.В. Шабликін, О.В. Шабликіна, В.С. Москвіна, В.С. Броварець, В.П. Хиля, 2019

ISSN 1025-6415. Допов. Нац. акад. наук Укр. 2019. № 12: 83–90

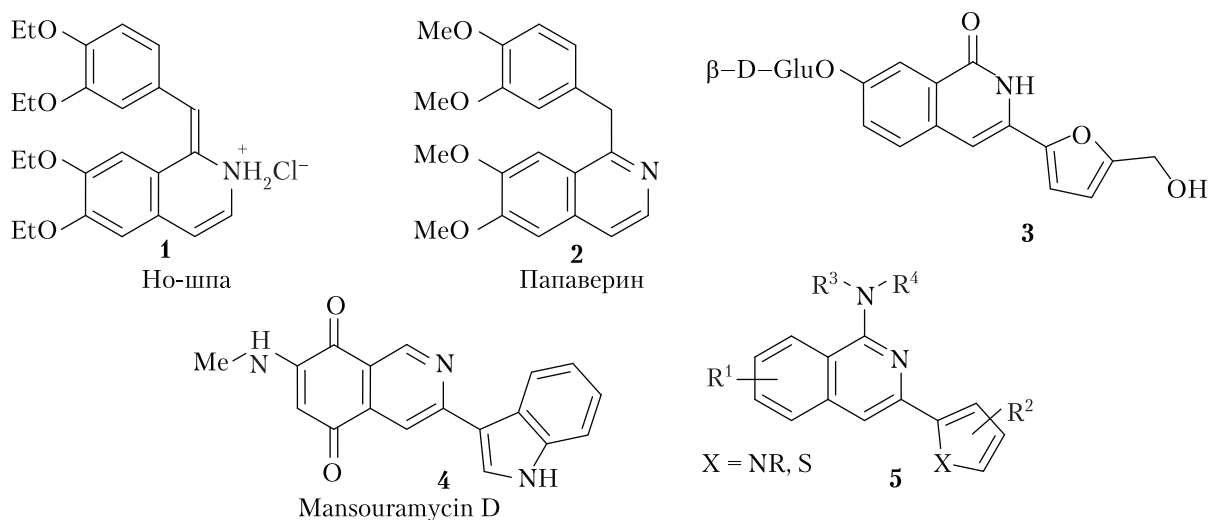
83

Сполуки з ізохіноліновим ядром — давно і добре знана група лікарських препаратів; а початок їх використанню в медичній практиці поклали, звичайно, природні алкалоїди ізохінолінового ряду. Класичним уже прикладом вдалої синтетичної модифікації природної молекули є препарат но-шпа **1** (рисунок), основою для створення якого слугував папаверин **2** [1] — спазмолітик рослинного походження.

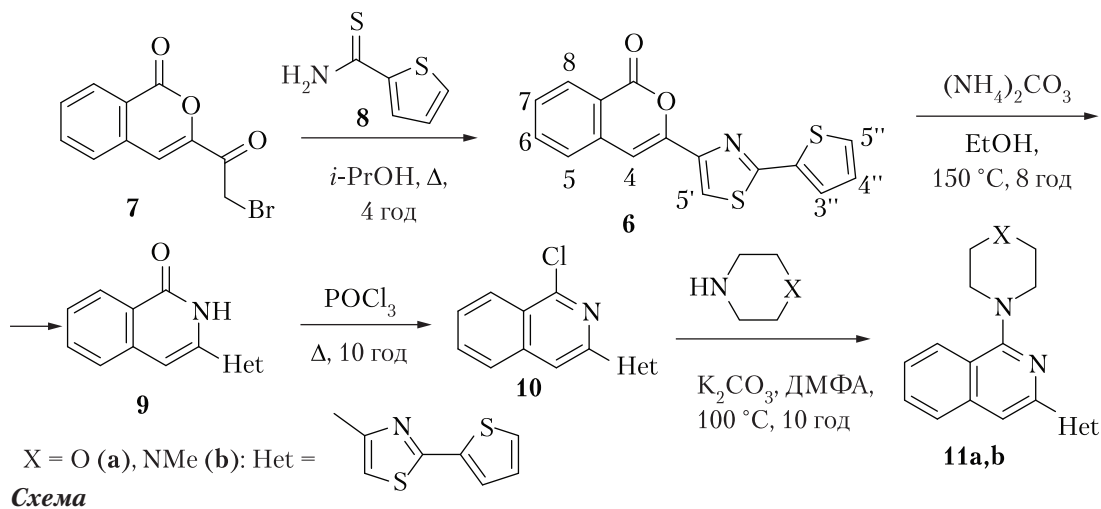
Серед природних та синтетичних ізохінолінів переважають сполуки із замісником (метильним, бензильним) у положенні 1, але останнім часом з'являється все більше відомостей про практично корисні ізохіноліни іншої будови, серед яких нас зацікавили сполуки з гетероароматичним замісником у положенні 3. Так, глікозид **3** (див. рисунок), вилучений із рослини *Isatis tinctoria* (вайда красильна), виявив високу антивірусну активність [2]; а хінон **4** (алкалоїд, що виробляється морською водоростю *Streptomyces* sp. [3]) та 1-аміноізохіноліни загальної формули **5** — протиракову [4]. Особливо цікавим є те, що цитотоксичність сполук **5** щодо ракових клітин була помітно вищою, ніж до незлоякісної лінії.

Аналізуючи дані наукових джерел стосовно 1-аміно-3-гетарилізохінолінів як потенційних протиракових засобів, ми виявили, що перелік сполук цього типу дуже обмежений, і більшість із них — це похідні **5** (див. рисунок), описані в публікації [4]. У даній роботі на основі молекулярного докінгу було показано, що механізм протиракової активності цієї групи речовин полягає у взаємодії з ДНК (інтеркаляція), а також в інгібуванні ними топомерази I та II шляхом утворення міцних водневих зв'язків. Але все ж лишається відкритим питання стосовно того, наскільки важливим є присутність саме аміногрупи і чи є біоактивними аналогічні молекули з іншою полярною групою в положенні 1. Тому за мету дослідження ставилося створення нових 1-функціоналізованих 3-гетарилізохінолінів та визначення залежності протиракової активності цих похідних від типу заміщення.

Одним із найбільш популярних методів синтезу ізохінолінів є реакція Бішлера–Напірального та інші схожі гетероциклізації за участю фенілетиламінів [5]; але цей підхід незручний для побудови 3-гетарилізохінолінів, особливо із функціональною групою в положенні 1. Тому для одержання цільових речовин ми скористалися синтетичними можли-



Природні та синтетичні біоактивні ізохіноліни



востями лабільної ізокумаринової системи. Як відомо, ці кисневмісні гетероцикли схильні до рециклізації під дією *N*-нуклеofilів, що у випадку амоніаку дає можливість отримати відповідні ізохінолін-1(2*H*)-они, які в подальшому можуть бути перетворені на хлор- та амінопохідні [6, 7]. Для одержання ізохінолін(он)ів із гетероциклічним замісником у положенні 3, на наш погляд, такий варіант є оптимальним, оскільки раніше нами були розроблені прості та надійні методики синтезу різноманітних 3-гетарилізокумаринів на основі простих та доступних реагентів [8]. Уточнимо, що саме рециклізація відповідного ізокумарину в ізохінолін-1(2*H*)-он була використана авторами публікації [2] для зустрічного синтезу природної речовини **3** (див. рисунок).

У дослідженні використано сполуки із 2-(тієн-2-іл)тіазол-4-ільним замісником; наш вибір ґрунтувався на притаманній багатьом гетарилзаміщеним тіазолам протираковій активності [9].

3-(2-(Тієн-2-іл)тіазол-4-іл)ізокумарин **6** було синтезовано в процесі гетероциклізації за участю 3-(α -бромацетил)ізокумарину **7** [8] та тіоаміду **8** (схема). Трансформація ізокумарину **6** в ізохінолін-1(2*H*)-он **9** була здійснена шляхом нагрівання при 150°C в гідротермальном автоклаві (3 атм). Замість амоніаку нами застосовано його синтетичний еквівалент — карбонат амонію, що дає змогу досягти більш точного дозування реагенту.

Синтез 1-хлорізохіноліну **10** проведено за стандартною процедурою: обробкою оксопохідної **9** хлорокисом фосфору. Дана реакція відбувається повільно і потребує тривалого кип'ятіння речовини **9** у великому надлишку POCl_3 ; незважаючи на жорсткі умови перетворення, вихід продукту **10** є достатньо високим для препаративних цілей. Зрештою, заміщення атома хлору сполуки **10** на залишок вторинного аміну (ми використали морфолін та *N*-метилпіперазин) відбувалося при нагріванні у диметилформаміді в присутності поташу. Уточнимо, що в результаті переходу від хлоропохідної **10** до 1-аміноізохінолінів **11a,b** істотно збільшується розчинність, що, звичайно, є сприятливим з точки зору подальших біологічних досліджень.

Дослідження протиракової активності сполук **6**, **9–11** проведени в рамках міжнародної програми DTP Національного інституту здоров'я США у Національному інституті раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США) [10] на 60 лініях ракових клітин [11]. У таблиці наведено вибіркові дані про вплив досліджуваних сполук у концентрації 10^{-5} М на ріст ракових клі-

тин, виражений у відсотках щодо початкових значень: середній показник по усіх 60 лініях, діапазон значень і рекордні показники інгібування росту певних ліній ракових клітин.

Результати визначення впливу ізокумарину **6** на ракові клітини підтверджують, що гетероциклічні похідні цього класу є малотоксичними речовинами; більшість показників мало відрізняються від значення 100 %, і єдиними, що заслуговують на увагу, є дані стосовно кількох ліній раку молочної залози. Ізохінолін-1(2*H*)-он **9** виявився ще менш цитотоксичним, ніж вихідний ізокумарин, помітне відхилення від середнього значення спостерігалось лише для однієї із ліній раку ЦНС (див. таблицю). Також неочікувано малоактивною, незважаючи на наявність рухливого атома хлору, є речовина **10**.

На відміну від своїх попередників, аміни **11a,b** виявляють значно вищу біологічну активність, особливо похідна *N*-метилпіперазину **11b**: під впливом даної речовини зафіксовано ряд від'ємних значень, що свідчить про здатність цієї сполуки ефективно знищувати деякі види ракових клітин. Цікаво, що для прояву протиракової активності важливими є як наявність залишку аміну в положенні 1 ізохіноліну, так і характер цього залишку, оскільки похідна морфоліну **11a** має меншу цитотоксичність, ніж речовина **11b**. Водночас сполука **11a** виявляє здатність селективно уповільнювати ріст однієї із ліній клітин колоректального раку, однієї із ліній раку молочної залози, а також активність проти всіх досліджених ліній меланоми.

Таким чином, порівнюючи протиракову активність 1-аміноізохінолінів **11a,b**, що містять 2-(тієн-2-іл)тіазол-4-ільний замісник у положенні 3, з активністю відповідного ізокумарину **8**, ізохінолін-1(2*H*)-ону **9** й 1-хлорізохіноліну **10**, нами встановлено, що здатність пригнічувати ріст ракових клітин притаманна саме сполукам **11a,b**, причому характер аміну

Кількісні параметри протиракової активності речовин 6, 9–11, визначені на 60 лініях ракових клітин у ході однодозових випробувань (C = 10⁻⁵ M)

Сполука / код NCI	Ріст ракових клітин, %		
	Середній показник	Діапазон значень	Найнижчі значення (лінія клітин / тип раку)
6 / NSC 814057	96,4	41,0–139,0	41,0 (T-47D / рак молочної залози) 47,7 (MDA-MB-468 / рак молочної залози) 54,4 (MCF7 / рак молочної залози)
9 / NSC 814058	101,7	51,9–130,5	51,9 (SF-268 / рак ЦНС)
10 / NSC 814059	92,4	41,3–138,3	41,3 (T-47D / рак молочної залози)
11a / NSC 814061	86,2	0,6–124,1	0,6 (MALME-3M / меланома) 5,8 (MDA-MB-468 / рак молочної залози) 17,3 (UACC-257 / меланома) 20,5 (COLO 205 / колоректальний рак)
11b / NSC 814060	39,8	-51,1–94,5	-51,1 (COLO 205 / колоректальний рак) -44,9 (M14 / меланома) -38,2 (HCC-2998 / колоректальний рак) -35,9 (K-562 / лейкемія) -27,3 (HT29 / колоректальний рак) -25,6 (NCI-H460 / рак легенів)

має вирішальне значення, оскільки речовина із 4-метилпіперазиновим фрагментом виявляє значно вищу протиракову активність, ніж похідна морфоліну **11a**.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю одержаних продуктів здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках Merck 60 F254 з використанням як елюенту системи розчинників CHCl_3 – MeOH , 19 : 1. Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР виміряні на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (робоча частота відповідно 500 та 126 МГц, внутрішній стандарт — ТМС). Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим. Температури топлення визначені на установці Fisher-Johns.

3-(2-(Тієн-2-іл)тіазол-4-іл)-1Н-ізохромен-1-он (**6**) отримано за методикою, наведеною в [8]. Вихід 72 %. $T_{\text{пл}}$ 200–201 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. ч. (J , Гц): 7,22 (1Н, дд, $J = 4,9, 3,8$, Н-4''); 7,46 (1Н, с, Н-4); 7,62 (1Н, тд, $J = 8,0, 4,3$, Н-7); 7,79 (1Н, дд, $J = 3,8, 0,8$, Н-5''); 7,81 (1Н, дд, $J = 4,9, 0,8$, Н-3''); 7,86–7,88 (2Н, м, Н-5,6); 8,12 (1Н, с, Н-5'); 8,18 (1Н, д, $J = 8,0$, Н-8). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.ч.: 103,5; 118,6; 120,6; 127,5; 128,9; 129,0; 129,2; 129,4; 130,2; 135,8; 136,2; 137,3; 147,8; 148,8; 161,3; 162,6. LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 312 $[\text{M}+1]^+$ (100).

3-(2-(Тієн-2-іл)тіазол-4-іл)ізохінолін-1(2Н)-он (**9**). Суміш 1,0 г (3,21 ммоль) ізокумарину **6** та 1,23 г (12,85 ммоль, 4 екв) $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ у 15 мл абсолютного етанолу нагрівають в гідротермальному автоклаві при 150 °С та перемішуванні протягом 8 год. При охолодженні суміші утворюється осад, який відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із суміші EtOH – ДМФА 1 : 1. Вихід 79 %. $T_{\text{пл}}$ 225–226 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. ч. (J , Гц): 7,21 (1Н, т, $J = 4,2$, Н-4''); 7,34 (1Н, с, Н-4); 7,52 (1Н, т, $J = 7,6$, Н-7); 7,73 (1Н, т, $J = 7,6$, Н-6); 7,77 (1Н, д, $J = 3,4$, Н-5''); 7,79–7,84 (2Н, м, Н-5,3''); 8,22 (1Н, д, $J = 8,2$, Н-8); 8,44 (1Н, с, Н-5'); 11,42 (1Н, уш. с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CF_3COOD), δ , м.ч.: 113,6; 118,3; 122,1; 124,3; 126,8; 128,0; 130,2; 130,8; 134,8; 136,1; 137,1; 137,3; 138,8; 164,9; 168,1. LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 311 $[\text{M}+1]^+$ (100).

2-(Тієн-2-іл)-4-(1-хлорізохінолін-3-іл)тіазол (**10**). Кип'ятять при перемішуванні 0,78 г (2,54 ммоль) сполуки **9** у 2,4 мл (25,37 ммоль, 10 екв) POCl_3 протягом 10 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають на 15 г льоду і додають NaHCO_3 до нейтральної реакції середовища. Водний розчин екстрагують етилацетатом; органічну фазу висушують Na_2SO_4 , розчин випарюють і отримують спектрально чистий продукт. Вихід 75 %. $T_{\text{пл}}$ 181–182 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. ч. (J , Гц): 7,22 (1Н, дд, $J = 4,7, 3,9$ Н-4''); 7,74–7,76 (3Н, м, Н-7,3'',5''); 7,91 (1Н, т, $J = 7,4$, Н-6); 8,26 (1Н, д, $J = 8,2$, Н-5); 8,28 (1Н, с, Н-5'); 8,30 (1Н, д, $J = 8,2$, Н-8); 8,51 (1Н, с, Н-4). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.ч.: 117,4; 118,7; 126,0; 126,2; 128,4; 128,7; 129,0; 129,8; 129,8; 132,6; 136,7; 138,7; 145,0; 150,8; 153,9; 162,3. LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 329 $[\text{M}+1]^+$ (100).

Загальна методика синтезу амінів 11a,b. Розчиняють 0,62 г (1,90 ммоль) сполуки **10** у 5 мл ДМФА, додають 2,85 ммоль (1,5 екв) відповідного аміну та 0,79 г (5,7 ммоль, 3 екв) поташу і нагрівають отриману суміш при 100 °С та перемішуванні протягом 10 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та профільтровують від неорганічного залишку. Розчинник випарюють, до залишку додають 15 мл етилацетату, нагрівають і про-

фільтрують від осаду. Прозорий розчин витримують при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до утворення жовтих кристалів, які відфільтровують, промивають холодним етилацетатом, у результаті отримують спектрально чистий продукт. Маточний розчин після кристалізації містить ще значну частину цільового продукту, тому розчинник випарюють і повторно перекристалізують залишок із 10 мл етилацетату.

4-(3-(2-(Тієн-2-іл)тіазол-4-іл)ізохінолін-1-іл)морфолін (**11a**). Вихід 76 %. $T_{\text{пл}}$ 180–181 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 3,43 (4Н, уш. т, $J=4,6$, CH_2NCH_2); 3,90 (4Н, уш. т, $J=4,6$, CH_2OCH_2); 7,22 (1Н, дд, $J=5,0, 3,5$, Н-4''); 7,60 (1Н, т, $J=7,6$, Н-7); 7,72 (1Н, т, $J=7,6$, Н-6); 7,76 (1Н, д, $J=3,5$, Н-5''); 7,78 (1Н, д, $J=5,0$, Н-3''); 8,02–8,10 (2Н, м, Н-5,4); 8,12 (1Н, д, $J=8,6$, Н-8); 8,22 (1Н, с, Н-5'). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 51,9; 66,7; 112,3; 117,4; 120,9; 125,9; 127,1; 128,1; 128,6; 129,0; 129,5; 130,8; 137,0; 138,9; 143,5; 155,9; 160,8; 161,7. LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 380 $[\text{M}+1]^+$ (100).

4-(1-(4-Метилпіперазин-1-іл)ізохінолін-3-іл)-2-(тієн-2-іл)тіазол (**11b**). Вихід 70 %. $T_{\text{пл}}$ 118–119 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч. (J , Гц): 2,29 (3Н, с, NCH_3), 2,56–2,68 (4Н, м, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$); 3,90 (4Н, м, CH_2NCH_2); 7,22 (1Н, уш. т, $J=4,4$, Н-4''); 7,58 (1Н, т, $J=7,6$, Н-7); 7,70 (1Н, т, $J=7,6$, Н-6); 7,75 (1Н, уш. с, Н-5''); 7,77 (1Н, уш. д, $J=4,4$, Н-3''); 8,01–8,09 (3Н, м, Н-4,5,8); 8,19 (1Н, с, Н-5'). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 46,4; 51,2; 55,2; 112,0; 117,4; 121,0; 125,9; 127,0; 128,1; 128,5; 129,0; 129,5; 130,8; 137,1; 139,0; 143,5; 156,0; 161,0; 161,7. LC-MS, m/z ($I_{\text{відн}}$, %): 393 $[\text{M}+1]^+$ (100).

Автори висловлюють вдячність компанії “Єнамін” за фінансову підтримку даного дослідження, а також Національному інституту раку США (NCI, Бетезда, Меріленд, США) за проведені в рамках міжнародної програми DTP Національного інституту здоров'я США *in vitro* дослідження протиракової активності.

Даний матеріал не є вираженням точки зору Департаменту охорони здоров'я та соціальних служб США, Національного інституту здоров'я або Національного інституту раку.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

- Shepard E. R., Noth J. F. Preparation of some homologs of papaverine. *J. Am. Chem. Soc.* 1950. **72**, Iss. 10. P. 4364–4366. <https://doi.org/10.1021/ja01166a009>
- He L.-W., Chen Y.-Q., Yang J.-Y., Wang T.-L., Li W., Liu H.-Q. Total synthesis and anti-viral activities of an extract of *Radix isatidis*. *Molecules*. 2014. **19**, Iss. 12. P. 20906–20912. <https://doi.org/10.3390/molecules191220906>
- Prakash K.S., Nagarajan R. Total synthesis of the marine alkaloid mansouramycin D. *Org. Lett.* 2014, **16**, Iss. 1. P. 244–246. <https://doi.org/10.1021/ol4032396>
- My Van H.T., Woo H., Jeong H.M., Khadka D.B., Yang S.H., Zhao C., Jin Y., Lee E.-S., Lee K.Y., Kwon Y., Cho W.-J. Design, synthesis and systematic evaluation of cytotoxic 3-heteroarylisoquinolinamines as topoisomerases inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. **82**. P. 181–194. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.047>
- Isoquinolines. Pt. 1: Grethe G. (Ed.). John Wiley & Sons, 2009. 561 p.
- Шабликіна О., Москвіна В., Савченко В., Хиля В. Використання 3-арилізокумаринів у синтезі 3-арилізохінолонів. *Вісн. КНУ ім. Тараса Шевченка. Хімія*. 2017. Вип. 2. С. 18–30.
- Moskvina V.S., Shablykina O.V., Khilya V.P. Reactions of 3-arylisocoumarins with N-nucleophiles – a route to novel azaheterocycles. *Curr. Top. Med. Chem.* 2017. **17**, № 29. P. 3199–3212. <https://doi.org/10.2174/1568026618666171227124212>
- Шаблыккіна О.В., Шаблыккін О.В., Ищенко В.В., Вороная А.В., Хиля В.П. Синтез 3-гетарил-1H-ізохромен-1-онов на основі 3-(2-бромацетил)-1H-ізохромен-1-она. *Хімія гетероцикл. соєдин.* 2012. № 11. С. 1736–1741.

9. Sarangi P.K.N., Sahoo J., Swain B.D., Paidasetty S.K., Mohanta G.P. Thiazoles as potent anticancer agents: a review. *Indian Drugs*. 2016. **53**, Iss. 11. P. 5–11.
10. National Cancer Institute. Division of Cancer Treatment and Diagnosis. URL: <https://dtp.cancer.gov> (дата звернення 08.09.2019).
11. NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen. URL: https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/default.htm (дата звернення 08.09.2019).

Надійшло до редакції 09.09.2019

REFERENCES

1. Shepard, E. R. & Noth, J. F. (1950). Preparation of some homologs of papaverine. *J. Am. Chem. Soc.*, 72, Iss. 10, pp. 4364-4366. <https://doi.org/10.1021/ja01166a009>
2. He, L.-W., Chen, Y.-Q., Yang, J.-Y., Wang, T.-L., Li, W. & Liu, H.-Q. (2014). Total synthesis and anti-viral activities of an extract of *Radix isatidis*. *Molecules*, 19, Iss. 12, pp. 20906-20912. <https://org/10.3390/molecules191220906>
3. Prakash, K. S. & Nagarajan, R. (2014). Total synthesis of the marine alkaloid mansouramycin D. *Org. Lett.*, 16, Iss. 1, pp. 244-246. <https://doi.org/10.1021/ol4032396>
4. My Van, H. T., Woo, H., Jeong, H. M., Khadka, D. B., Yang, S. H., Zhao, C., Jin, Y., Lee, E.-S., Lee, K. Y., Kwon, Y. & Cho, W.-J. (2014). Design, synthesis and systematic evaluation of cytotoxic 3-heteroarylisoquinolinamines as topoisoimerases inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 82, pp. 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.047>
5. Grethe, G. (Ed.). (2009). *Isoquinolines*. Pt. 1. John Wiley & Sons.
6. Shablykina, O., Moskvina, V., Savchenko, V. & Khilya, V. (2017). Using of 3-arylisocoumarins in 3-arylisocoumarins synthesis. *Visnyk Kyiviv'koho natsional'noho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Khimiya*, Iss. 2, pp. 18-30 (in Ukrainian).
7. Moskvina, V. S., Shablykina, O. V. & Khilya, V. P. (2017). Reactions of 3-arylisocoumarins with N-nucleophiles — a route to novel azaheterocycles. *Curr. Top. Med. Chem.*, 17, No. 29, pp. 3199–3212. <https://doi.org/10.2174/1568026618666171227124212>
8. Shablykina, O. V., Shablykin, O. V., Ishchenko, V. V. Voronaya, A. V. & Khilya, V. P. (2013). Synthesis of 3-hetaryl-1*H*-isochromen-1-ones based on 3-(2-bromoacetyl)-1*H*-isochromen-1-one. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 48, Iss. 11, pp. 1621-1627. <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1183-7>
9. Sarangi, P. K. N., Sahoo, J., Swain, B. D., Paidasetty, S. K. & Mohanta, G. P. (2016). Thiazoles as potent anticancer agents: a review. *Indian Drugs*, 53, Iss. 11, pp. 5-11.
10. National Cancer Institute. Division of Cancer Treatment and Diagnosis. Retrieved from <https://dtp.cancer.gov>
11. NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen. Retrieved from https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/default.htm

Received 09.09.2019

A.C. Коноваленко¹, O.B. Шаблыкін¹, O.B. Шаблыкiна^{1,2},
V.C. Москвина^{1,2}, B.C. Броварец¹, B.П. Хiля²

¹ Інститут біоорганічної хімії і нафтехімії ім. В.П. Кухаря НАН України, Київ

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: shablykina@ukr.net

ОЦЕНКА ПРОТИВОРАКОВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА — ПРОДУКТОВ РЕЦИКЛИЗАЦИИ 3-(2-(ТИЕН-2-ИЛ)ТИАЗОЛ-4-ИЛ)ИЗОКУМАРИНА

С целью создания новых биоактивных производных изохинолина и установления взаимосвязи структура — активность использована классическая, хотя и малоисследованная для 3-гетарилзамещенных производных, рециклізація ізокумарина в производные ізохинолина. Целенаправленно синтезированный 3-(2-(тиен-2-ил)тиазол-4-ил)ізокумарин последовательно трансформирован в ізохинолин-1-(2*H*)-он (нагреванием при высоком давлении в спиртовом растворе аммиака), 1-хлорізохинолин (путем длительного кипячения ізохинолин-1-(2*H*)-она в большом избытке POCl_3), а также 1-(4-метилпиперазин-1-ил)- и 1-(морфолин-4-ил)ізохинолины с 2-(тиен-2-ил)тиазол-4-ильным заместителем в положении 3 (нагреванием 1-хлорізохинолина с соответствующим амином в растворе ДМФА в присутствии поташа).

Исследования противораковой активности 3-(2-(тиен-2-ил)тиазол-4-ил)изокумарина и производных от него изохинолинов, проведенные на 60 линиях раковых клеток в Национальном институте рака США. Показано, что 4-(1-(4-метилпиперазин-1-ил)изохинолин-3-ил)-2-(тиен-2-ил)тиазол приостанавливает рост большинства исследованных линий клеток и даже является летальным для некоторых из них; в частности, для линий COLO 205, HCC-2998 и HT29 колоректального рака, а также для линии меланомы M14 и линии лейкемии K-562. Аналогичное производное с морфолиновым заместителем в среднем показывает низкую активность, но все же достаточно эффективно против меланомы MALME-3M и UACC-257, рака молочной железы MDA-MB-468 и колоректального рака COLO 205. В то же время исходный изокумарин, а также 3-(2-(тиен-2-ил)тиазол-4-ил)изохинолин-1(2H)-он и 3-(2-(тиен-2-ил)тиазол-4-ил)-1-хлоризохинолин обладают очень низкой цитотоксичностью и способны лишь слабо замедлять рост отдельных линий раковых клеток.

Разработанные подходы к синтезу 1-функционализированных изохинолинов, исходя из 3-гетарилизокумарина, базируются на использовании простых методик и доступных реагентов и обеспечивают широкое разнообразие целевых продуктов, что является надежной основой для дальнейших биологических исследований данного класса веществ, которые демонстрируют четкую и сильную зависимость уровня противоопухолевой активности от характера заместителей в базовой структуре.

Ключевые слова: 3-гетарил-1H-изохромен-1-он, 3-гетарилизохинолин-1(2H)-он, 1-амино(хлор)-3-гетарилизохинолин, рециклизация, противораковая активность.

*A.S. Konovalenko*¹, *O.V. Shablykin*¹, *O.V. Shablykina*^{1, 2},
V.S. Moskvina^{1, 2}, *V.S. Brovarets*¹, *V.P. Khilya*²

¹ V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the NAS of Ukraine, Kyiv

² Taras Shevchenko National University of Kyiv

E-mail: shablykina@ukr.net

ANTICANCER ACTIVITY OF ISOQUINOLINE DERIVATIVES – PRODUCTS OF 3-(2-(THIEN-2-YL)THIAZOL-4-YL)ISOCOUMARIN RECYCLIZATION

In order to produce new bioactive derivatives of isoquinoline and to establish correlations between their structure and activity, we used the classic recyclization of isocoumarin into isoquinoline derivatives; this reaction is convenient enough to access certain types of isoquinolines, but was poorly studied for 3-hetaryl substituted derivatives. The purposefully synthesized 3-(2-(thien-2-yl)thiazol-4-yl)isocoumarin was subsequently transformed into isoquinolin-1-(2H)-one (by heating under high pressure in an alcoholic solution of ammonia), 1-chloroisoquinoline (by the prolonged boiling of isoquinolin-1(2H)-one in a large excess of POCl₃), and 1-(4-methylpiperazin-1-yl)- and 1-(morpholin-4-yl)isoquinoline with 2-(thien-2-yl)thiazol-4-yl substituent in position 3 (by heating 1-chloroisoquinoline with the corresponding amine in DMF and K₂CO₃).

Studies of 3-(2-(thien-2-yl)thiazol-4-yl)isocoumarin and its isoquinolines derivatives for the anticancer activity, conducted on 60 cancer cell lines at the US National Cancer Institute, showed that 4-(1-(4-methylpiperazin-1-yl)isoquinolin-3-yl)-2-(thien-2-yl)thiazole inhibits the growth of most of the studied cell lines; in fact, this compound was lethal in some cases, in particular, for the COLO 205, HCC-2998, and HT29 colon cancer lines, as well as for the M14 melanoma line and the K-562 leukemia line. A similar derivative with a morpholine substituent shows, on average, a low activity, but is still quite effective against several cancer lines: melanoma MALME-3M and UACC-257, breast cancer MDA-MB-468 and colon cancer COLO 205. At the same time, the initial isocoumarin, as well as 3-(2-(thien-2-yl)thiazol-4-yl)isoquinolin-1(2H)-one and 1-chloro-3-(2-(thien-2-yl)thiazol-4-yl)isoquinoline have a very low cytotoxicity and can only slightly slow down the growth of some cancer cell lines.

The developed approaches to the transformation of 3-hetarylisocoumarin to 1-functionalized isoquinolines use simple techniques and available reagents and provide a wide variety of target products. In fact, they serve as a reliable basis for further biological studies of 1-R-3-hetarylisoquinolines, which demonstrate a clear strong dependence of the antitumor activity on the nature of substituents in the base structure.

Keywords: 3-hetaryl-1H-isochromen-1-ones, 3-hetarylisoquinoline-1(2H)-one, 1-amino(chloro)-3-hetarylisoquinoline, recyclization, antitumor activity.