
<https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.05.070>

УДК 547.789:615.277.3

**О.Л. Кобзар¹, Д.М. Година¹, В.О. Синенко¹,
В.В. Ковалішин¹, О.П. Трохименко²,
С.Р. Сливчук¹, О.В. Музичка¹**

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

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

E-mail: kobzar@bpci.kiev.ua

Прогнозування біоактивності і синтез нових 3-заміщених 5-тіазолілметилєнроданінів

Представлено членом-кореспондентом НАН України А.І. Вовком

З використанням розроблених регресійної і класифікаційної QSAR-моделей для прогнозування антибластичної активності сполук щодо клітин лінії Her-2 проаналізовано базу віртуальних структур Z- та E-ізомерних тіазоловмісних похідних N-метил-, N-бензил- і N-фенілетилзаміщених роданінів. Методом молекулярного докінгу оцінено відносну спорідненість 3-заміщених 5-тіазолілметилєнроданінів до АТФ-зв'язувального центру потенційної білкової мішені — протеїнкінази Pim-1. За результатами віртуального скринінгу із бази даних відібрано десять сполук, які було синтезовано шляхом взаємодії N-заміщених роданінів з тіазол-2-карбоксальдегідами, тіазол-4-карбоксальдегідами та тіазол-5-карбоксальдегідами. На підставі in vitro досліджень сполук з N-заміщеним роданіновим скафолдом встановлено, що їх цитотоксична дія на культуру клітин аденокарциноми гортані людини Her-2 у 2,7–10 разів поступається впливу цисплатину як референс-препарату. Найбільш вираженою дією характеризувались роданінова похідна з 5-заміщеним тіазол-2-ільним і N-(4-метоксифеніл)етильним замісниками та сполука з 2-заміщеним тіазол-4-ільним і N-4-метилбензильним замісниками. При цьому їх токсичність, визначена на моделі гідробіонта D. magna, була приблизно на два порядки меншою, ніж у цисплатину.

Ключові слова: тіазоли, роданіни, QSAR-аналіз, молекулярний докінг, синтез, антибластична активність.

Похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну) широко вивчаються, оскільки їм притаманна антибактеріальна, антивірусна, антиракова, протидіабетична і протизапальна активність [1]. Біологічну дію похідних роданінів пов'язують з їх здатністю інгібувати активність серин-треонінових протеїнкіназ родини Pim [2], протеїндисульфідізомерази [3], топоізомерази II [4], карбоангідрази і ацетилхолінєстерази [5] та деяких інших протеїнів [6]. Нєдавно було показано, що тіазоловмісні похідні N-заміщених роданінів здатні ефективно інгібувати пухлини різних ліній [7].

Цитування: Кобзар О.Л., Година Д.М., Синенко В.О., Ковалішин В.В., Трохименко О.П., Сливчук С.Р., Музичка О.В. Прогнозування біоактивності і синтез нових 3-заміщених 5-тіазолілметилєнроданінів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2020. № 5. С. 70–77. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2020.05.070>

Зважаючи на доступність і потенціал подібних сполук, ми ставили за мету синтез і визначення біоактивності нових тіазоловмісних похідних *N*-метил-, *N*-бензил- і *N*-фенілетилроданіну. Можливою біомішенню для таких похідних роданінів може бути протоонкогена протеїнкіназа Pim-1, активність якої інгібують тіазоловмісні *N*-незаміщені роданіни та 5-арильовані *N*-заміщені тіазолідин-2,4-діони [2, 8]. Ця ізоформа Pim-протеїнкіназ бере участь у процесах клітинної проліферації, метаболізму і апоптозу, а тому розглядається як одна із ключових білкових мішеней для лікування мієломи, лейкемії, раку простати і молочної залози [9]. Зростання експресії цього ензиму спостерігається і у випадку карциноми гортані людини [10].

Базу віртуальних структур, що вміщувала 336 3-заміщених 5-тіазолілметиленроданінів (168 *E*-ізомерів та 168 *Z*-ізомерів), було проаналізовано за допомогою розроблених нами регресійної і класифікаційної QSAR-моделей з метою прогнозування їх протипухлинної активності щодо перещеплювальної клітинної лінії аденокарциноми гортані людини Нер-2. Сполуки для подальшого синтезу і тестування відібрано за регресійною QSAR-моделлю на підставі кращих прогнозованих значень $\lg(1/IC_{50})$ у діапазоні від 4,5 до 5, що відповідало концентрації інгібітора 10–50 мкМ. Крім того, для більшості 3-заміщених 5-тіазолілметиленроданінів враховано показники активності або неактивності за класифікаційною QSAR-моделлю.

Методом молекулярного докінгу було визначено відносну спорідненість 3-заміщених 5-тіазолілметиленроданінів до АТФ-зв'язувального центру протеїнкінази Pim-1. Моделювання здійснено за допомогою програми Autodock 4.2 з використанням методу генетичного алгоритму Ламарка (LGA) [11]. Кристалічну структуру ферменту (PDB код 2C3I [12]) завантажено із сервера RCSB PDB (rcsb.org) [13]. Перед використанням у розрахунках із завантаженого файлу протеїнкінази Pim-1 вилучено ліганди та молекули води. Структури потенційних інгібіторів створено в програмі MarvinSketch і оптимізовано з використанням силового поля MMFF94s у програмі Avogadro [14]. Файли для докінгу підготовлено з використанням програми MGLTools 1.5.6 [15].

У результаті проведеного QSAR-аналізу і з урахуванням оціненої енергії зв'язування в АТФ-зв'язувальному центрі протеїнкінази Pim-1 для синтезу було відібрано десять *N*-заміщених похідних роданінів **3a–d**, **4a,b** і **4e–h** (табл. 1, схема 1, 2).

Синтез нових 3-заміщених 5-тіазолілметиленроданінів проведено за реакцією Кновенагеля шляхом взаємодії відповідних *N*-заміщених роданінів у етанолі за наявності 2-аміноетанолу з тіазол-2-карбоксальдегідами і тіазол-4-карбоксальдегідами **1a–d** (див. схему 1) або тіазол-5-карбоксальдегідами **1e,f** (див. схему 2). Вихід 3-заміщених 5-тіазолілметиленроданінів після очищення становив 71–84 %. Склад і будову отриманих речовин підтверджено методами ^1H ЯМР- і ^{13}C ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

Для визначення антибластичної активності сполук **3a–d**, **4a**, **4b**, **4e–h** з *N*-заміщеним роданіновим скафолдом використано перещеплювальну культуру клітин аденокарциноми гортані людини Нер-2. Встановлено, що за умов дослідів цитотоксична дія сполук на ці клітини у 2,7–10 разів поступається впливу цисплатину як референс-препарату ($IC_{50} = 39,7$ мкМ). Аналіз активності цих сполук свідчить про те, що найбільш вираженою дією характеризувалися роданінові похідні з 5-заміщеним тіазол-2-ільним і *N*-(4-метоксифеніл)-етильним замісниками (сполука **3b**) та 2-заміщеним тіазол-4-ільним і *N*-4-метилбензиль-

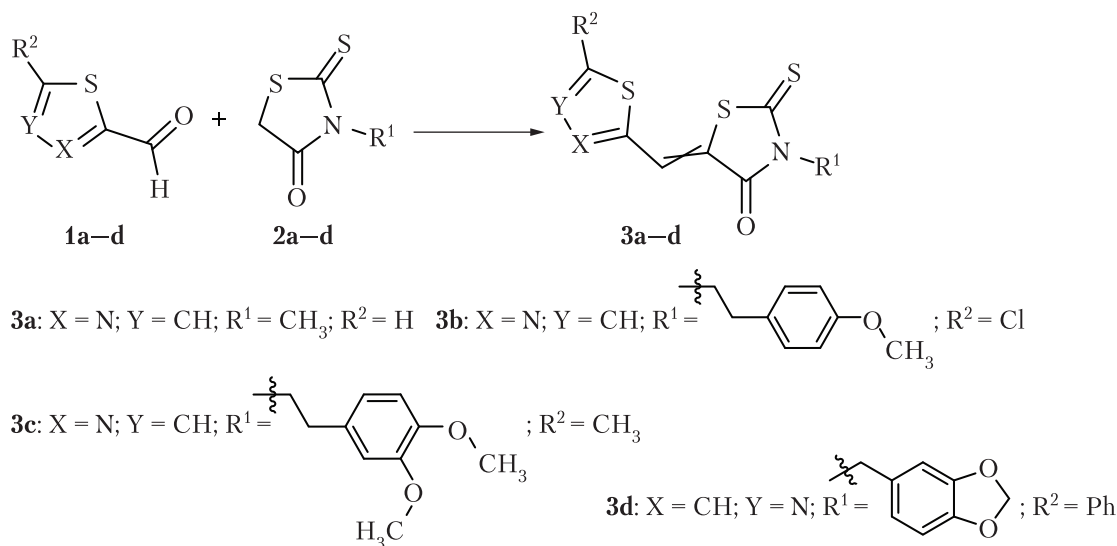


Схема 1

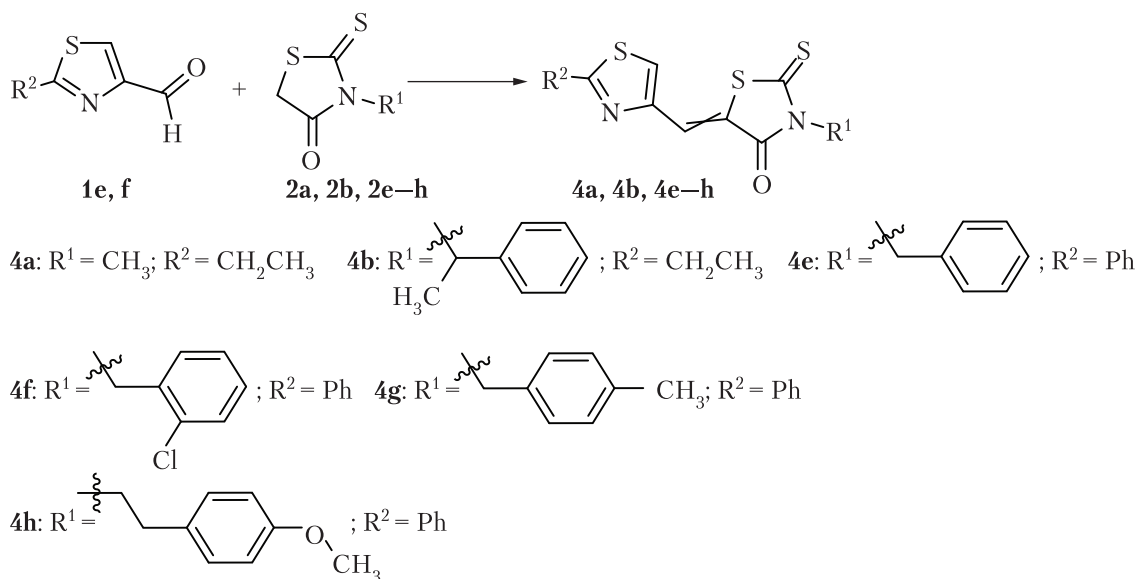


Схема 2

ним фрагментами (сполука **4g**). При цьому токсичність сполук **3b** і **4g**, визначена на моделі гідробіонта *D. magna*, була приблизно на два порядки меншою порівняно з токсичністю цисплатину.

Таким чином, у результаті комп'ютерного скринінгу віртуальних сполук з використанням розроблених QSAR-моделей щодо клітин лінії Нер-2 і молекулярного докінгу в АТФ-зв'язувальний центр протеїнкінази Рim-1 було відібрано та синтезовано нові 3-метил-, 3-бензил- і 3-фенілетил-5-тіазолілметиленроданіни та *in vitro* оцінено їх властивості.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР отримані на приладі Bruker AVANCE DRX-500: ¹H (500 МГц), ¹³C (125 МГц) в розчині CDCl₃, значення хімічних зсувів наведені відносно ТМС (внутрішній стандарт). Хромато-мас-спектри були записані з використан-

ням рідинної хромато-мас-спектрометричної системи на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL. Температуру топлення вимірювали на приладі Fisher-Johns. Дані елементного аналізу відповідали розрахованим. Контроль за ходом реакції здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254.

Синтез сполук 3a–d, 4a, 4b, 4e–h. До розчину 0,002 моля альдегіду в 5 мл етанолу додавали розчин 0,002 моля роданіну в 5 мл етанолу і 0,05 мл 2-аміноетанолу. Отриману суміш кип'ятили 3 год, після чого охолоджували. Осад, що випав, фільтрували, і сполуки **3a–d, 4a, 4b, 4e–h** очищали перекристалізацією.

3-Метил-5-((1,3-тіазол-2-іл)метилен)-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (3a). Вихід 78 %. Т. топл. 185–187 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 3,38 (3H, с); 8,04 (1H, с); 8,09 (1H, с); 8,21 (1H, с). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 31,4; 121,4; 126,2; 127,1; 146,0; 161,2; 167,2; 198,2. LCMS, m/z: 243 [M+1]⁺.

5-((5-Хлоро-1,3-тіазол-2-іл)метилен)-3-(2-(4-метоксифеніл)етил)-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (3b). Вихід 71 %. Т. топл. 190–192 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 2,88–3,00 (2H, м); 4,24–4,35 (2H, м); 6,84 (2H, д, J = 6,6); 7,17 (2H, д, J = 6,6); 7,48 (1H, с); 7,86 (1H, с). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 32,2; 45,7; 55,3; 114,2; 118,6; 129,0; 129,5; 129,9; 130,9; 143,5; 158,7; 159,7; 167,0; 196,2. LCMS, m/z: 397 [M+1]⁺.

3-(2-(3,4-Диметоксифеніл)етил)-5-((5-метил-1,3-тіазол-2-іл)метилен)-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (3c). Вихід 84 %. Т. топл. 189–191 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 2,58 (3H, с); 2,96 (2H, т, J = 7,9); 3,87 (3H, с); 3,89 (3H, с); 4,33 (2H, т, J = 7,9); 6,78–6,87 (3H, м); 7,57 (1H, с); 7,76 (1H, с). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 12,4; 32,6; 45,5;

Активність тіазоловмісних похідних N-заміщених роданінів щодо клітин лінії Her-2, прогнозована методом QSAR, і оцінка методом молекулярного докінгу спорідненості сполук до АТФ-зв'язувального центру Pim-1 кінази

Сполука	Регресійна QSAR-модель *		Класифікаційна QSAR-модель		Оціночна енергія зв'язування сполук в активному центрі Pim-1, ккал/моль	
	E-ізомер	Z-ізомер	E-ізомер	Z-ізомер	E-ізомер	Z-ізомер
3a	4,54	4,79	A**	A	-6,67	-6,04
3b	4,72	4,68	A	A	-8,27	-8,07
3c	4,66	4,75	A	H/A	-8,76	-8,08
3d	4,55	4,82	A	A	-8,80	-8,97
4a	4,72	4,69	A	—	-7,52	-7,03
4b	4,67	4,74	A	A	-8,77	-8,23
4e	4,59	4,54	H/A***	H/A	-9,20	-8,43
4f	4,76	4,83	H/A	A	-9,51	-9,29
4g	4,66	4,48	H/A	H/A	-9,49	-8,77
4h	4,76	4,68	A	H/A	-9,15	-8,17

* Прогнозоване значення lg(1/IC₅₀). ** Сполука може бути активною. *** Сполука може бути неактивною.

55,9; 111,3; 112,1; 120,2; 121,0; 126,6; 130,0; 139,2; 144,0; 147,9; 148,9; 159,3; 167,2; 197,0. LCMS, m/z : 407 [M+1]⁺.

3-(1,3-Бензодіоксол-5-ілметил)-5-((2-феніл-1,3-тіазол-5-іл)метил)-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (**3d**). Вихід 82 %. Т. топл. 210–212 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 5,19 (2H, c); 5,91 (2H, c); 6,72 (1H, д, J = 7,9); 6,92–7,02 (2H, м); 7,41–7,53 (3H, м); 7,89 (1H, c); 7,94–8,02 (2H, м); 8,08 (1H, c). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 47,6; 101,2; 108,3; 109,8; 122,4; 123,2; 124,1; 127,0; 128,4; 129,3; 131,5; 132,7; 133,3; 147,6; 147,7; 149,4; 167,1; 173,6; 191,4. LCMS, m/z : 439 [M+1]⁺.

5-((2-Етил-1,3-тіазол-4-іл)метил)-3-метил-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (**4a**). Вихід 83 %. Т. топл. 129–131 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 1,44 (3H, т, J = 7,6); 3,06 (2H, к, J = 7,6); 3,48 (3H, c); 7,50 (1H, c); 7,54 (1H, c). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 13,5; 27,0; 30,9; 123,2; 124,2; 125,9; 149,9; 168,1; 173,7; 198,2. LCMS, m/z : 271 [M+1]⁺.

5-((2-Етил-1,3-тіазол-4-іл)метил)-3-(1-фенілетил)-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (**4b**). Вихід 78 %. Т. топл. 126–128 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 1,44 (3H, т, J = 7,5); 1,91 (3H, д, J = 7,0); 3,05 (2H, к, J = 7,5); 6,52 (1H, к, J = 7,0); 7,22–7,28 (1H, м); 7,29–7,34 (2H, м); 7,36 (1H, c); 7,40–7,47 (3H, м). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 13,5; 15,4; 27,0; 54,5; 122,8; 123,9; 125,0; 127,5; 128,3; 138,6; 150,0; 167,5; 173,6; 198,7. LCMS, m/z : 361 [M+1]⁺.

3-Бензил-5-((2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)метил)-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (**4e**). Вихід 73 %. Т. топл. 190–192 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 5,32 (2H, c); 7,25–7,34 (3H, м); 7,42–7,51 (5H, м); 7,58 (1H, c); 7,60 (1H, c); 7,97–8,03 (2H, м). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 47,3; 123,0; 124,5; 126,2; 126,9; 128,1; 128,6; 128,9; 129,3; 131,1; 132,4; 135,1; 151,0; 168,0; 169,2; 197,7. LCMS, m/z : 395 [M+1]⁺.

3-(2-Хлоробензил)-5-((2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)метил)-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (**4f**). Вихід 75 %. Т. топл. 226–228 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 5,44 (2H, c); 6,91 (1H, д, J = 7,4); 7,12–7,22 (2H, м); 7,38 (1H, д, J = 7,4); 7,44–7,55 (3H, м); 7,65 (1H, c); 7,66 (1H, c); 8,00–8,07 (2H, м). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 45,1; 123,4; 124,7; 126,0; 126,8; 126,9; 127,0; 128,7; 129,3; 129,8; 131,2; 132,1; 132,4; 132,9; 151,0; 167,8; 169,3; 197,4. LCMS, m/z : 429 [M+1]⁺.

3-(4-Метилбензил)-5-((2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)метил)-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (**4g**). Вихід 79 %. Т. топл. 200–202 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 2,30 (3H, c); 5,28 (2H, c); 7,11 (2H, д, J = 7,9); 7,36 (2H, д, J = 7,9); 7,44–7,51 (3H, м); 7,57 (1H, c); 7,59 (1H, c); 7,96–8,04 (2H, м). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 21,2; 47,1; 122,9; 124,4; 126,2; 126,9; 128,9; 129,2; 129,2; 131,0; 132,0; 132,4; 137,8; 151,0; 168,0; 169,1; 197,6. LCMS, m/z : 409 [M+1]⁺.

3-(2-(4-Метоксифеніл)етил)-5-((2-феніл-1,3-тіазол-4-іл)метил)-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-он (**4h**). Вихід 81 %. Т. топл. 186–188 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 2,94 (2H, т, J = 7,9); 3,77 (3H, c); 4,29 (2H, т, J = 7,9); 6,82 (2H, д, J = 8,4); 7,19 (2H, д, J = 8,4); 7,43–7,52 (3H, м); 7,55 (1H, c); 7,61 (1H, c); 7,97–8,06 (2H, м). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 32,2; 45,6; 55,2; 114,0; 122,7; 124,3; 126,2; 126,9; 129,2; 129,7; 129,9; 131,0; 132,4; 151,0; 158,4; 167,7; 169,1; 197,6. LCMS, m/z : 439 [M+1]⁺.

Дослідження виконано за фінансової підтримки цільової програми “Науково-дослідні роботи молодих учених НАН України 2019–2020 рр.”.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Kaminsky D., Kryshchyshyn A., Lesyk R. Recent developments with rhodanine as a scaffold of drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.* 2017. **12**, № 12. P. 1233–1252. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>
2. Sawaguchi Y., Yamazaki R., Nishiyama Y., Sasai T., Mae M., Abe A., Yaegashi T., Nishiyama H., Matsuzaki T. Rational design of a potent pan-Pim kinases inhibitor with a rhodanine-benzimidazole structure. *Anticancer Res.* 2017. **37**, № 8. P. 4051–4057. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11790>
3. Vatolin S., Phillips J.G., Jha B.K., Govindgari S., Hu J., Grabowski D., Parker Y., Lindner D.J., Zhong F., Distelhorst C.W., Smith M.R., Cotta C., Xu Y., Chilakala S., Kuang R.R., Tall S., Reu F.J. Novel protein disulfide isomerase inhibitor with anticancer activity in multiple myeloma. *Cancer Res.* 2016. **76**, № 11. P. 3340–3350. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3099>
4. Li P., Zhang W., Jiang H., Li Y., Dong C., Chen H., Zhang K., Du Z. Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole–rhodanine conjugates as potent topoisomerase II inhibitors. *MedChemComm.* 2018. **9**. P. 1194–1205. <https://doi.org/10.1039/C8MD00278A>
5. Bayindir S., Caglayan C., Karaman M., Gülcin İ. The green synthesis and molecular docking of novel N-substituted rhodanines as effective inhibitors for carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzyme. *Bioorg. Chem.* 2019. **90**. 103096. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103096>
6. Bernardo P.H., Sivaraman T., Wan K.-F., Xu J., Krishnamoorthy J., Song C.M., Tian L., Chin J.S.F., Lim D.S.W., Mok H.Y.K., Yu V.C., Tong J.C., Chai C.L.L. Synthesis of a rhodanine-based compound library targeting Bcl-XL and Mcl-1. *Pure Appl. Chem.* 2011. **83**, № 3. P. 723–731. <https://doi.org/10.1351/PAC-CON-10-10-29>
7. Ozen C., Unlusoy M.C., Aliary N., Ozturk M., Dundar O.B. Thiazolidinedione or rhodamine: a study on synthesis and anticancer activity comparison of novel thiazole derivatives. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2017. **20**, № 1. P. 415–427. <https://doi.org/10.18433/J38P9R>
8. Xia Z., Knaak C., Ma J., Beharry Z.M., McInnes C., Wang W., Kraft A.S., Smith C.D. Synthesis and evaluation of novel inhibitors of Pim-1 and Pim-2 protein kinases. *J. Med. Chem.* 2009. **52**, № 1. P. 74–86. <https://doi.org/10.1021/jm800937p>
9. Zhang X., Song M., Kundu J.K., Lee M.-H., Liu Z.-Z. PIM kinase as an executional target in cancer. *J. Cancer Prev.* 2018. **23**, № 3. P. 109–116. <https://doi.org/10.15430/JCP.2018.23.3.109>
10. Choi J.L., Cho S.I., Do N.Y., Kang C.Y., Lim S.C. Clinical significance of the expression of galectin-3 and Pim-1 in laryngeal squamous cell carcinoma. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010. **39**, № 1. P. 28–34.
11. Morris G.M., Goodsell D.S., Halliday R.S., Huey R., Hart W.E., Belew R.K., Olson A.J. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J. Comput. Chem.* 1998. **19**, № 14. P. 1639–1662. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B)
12. Pogacic V., Bullock A.N., Fedorov O., Filippakopoulos P., Gasser C., Biondi A., Meyer-Monard S., Knapp S., Schwaller J. Structural analysis identifies imidazo[1,2-b]pyridazines as PIM kinase inhibitors with in vitro antileukemic activity. *Cancer Res.* 2007. **67**, № 14. P. 6916–6924. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0320>
13. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* 2000. **28**, № 1. P. 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
14. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G.R. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminform.* 2012. **4**, № 1. 17. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
15. Sanner M.F. Python: a programming language for software integration and development. *J. Mol. Graph. Model.* 1999. **17**. P. 57–61.

Надійшло до редакції 12.02.2020

REFERENCES

1. Kaminsky D., Kryshchyshyn A. & Lesyk, R. (2017). Recent developments with rhodanine as a scaffold of drug discovery. *Expert Opin. Drug Discov.*, 12, No. 12, pp. 1233-1252. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>

2. Sawaguchi, Y., Yamazaki, R., Nishiyama, Y., Sasai, T., Mae, M., Abe, A., Yaegashi, T., Nishiyama, H. & Matsuzaki, T. (2017). Rational design of a potent pan-Pim kinases inhibitor with a rhodanine-benzimidazole structure. *Anticancer Res.*, 37, No. 8, pp. 4051-4057. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11790>
3. Vatolin, S., Phillips, J. G., Jha, B. K., Govindgari, S., Hu J., Grabowski, D., Parker, Y., Lindner, D. J., Zhong, F., Distelhorst, C. W., Smith, M. R., Cotta, C., Xu, Y., Chilakala, S., Kuang, R. R., Tall, S. & Reu, F. J. (2016). Novel protein disulfide isomerase inhibitor with anticancer activity in multiple myeloma. *Cancer Res.*, 76, No. 11, pp. 3340-3350. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-3099>
4. Li, P., Zhang, W., Jiang, H., Li, Y., Dong, C., Chen, H., Zhang, K. & Du, Z. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole-rhodanine conjugates as potent topoisomerase II inhibitors. *MedChemComm.*, 9, pp. 1194-1205. <https://doi.org/10.1039/C8MD00278A>
5. Bayindir, S., Caglayan, C., Karaman, M. & Gülcin, İ. (2019). The green synthesis and molecular docking of novel N-substituted rhodanines as effective inhibitors for carbonic anhydrase and acetylcholinesterase enzyme. *Bioorg. Chem.*, 90, 103096. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103096>
6. Bernardo, P.H., Sivaraman, T., Wan, K.-F., Xu, J., Krishnamoorthy, J., Song, C.M., Tian, L., Chin, J.S.F., Lim, D.S.W., Mok, H.Y.K., Yu, V.C., Tong, J.C. & Chai, C.L.L. (2011). Synthesis of a rhodanine-based compound library targeting Bcl-XL and Mcl-1. *Pure Appl. Chem.*, 83, No. 3, pp. 723-731. <https://doi.org/10.1351/PAC-CON-10-10-29>
7. Ozen, C., Unlusoy, M. C., Aliary, N., Ozturk, M. & Dundar, O. B. (2017). Thiazolidinedione or rhodamine: a study on synthesis and anticancer activity comparison of novel thiazole derivatives. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 20, No. 1, pp. 415-427. <https://doi.org/10.18433/J38P9R>
8. Xia, Z., Knaak, C., Ma, J., Beharry, Z. M., McInnes, C., Wang, W., Kraft, A. S. & Smith, C. D. (2009). Synthesis and evaluation of novel inhibitors of Pim-1 and Pim-2 protein kinases. *J. Med. Chem.*, 52, No. 1, pp. 74-86. <https://doi.org/10.1021/jm800937p>
9. Zhang, X., Song, M., Kundu, J. K., Lee, M.-H. & Liu, Z.-Z. (2018). PIM kinase as an executional target in cancer. *J. Cancer Prev.*, 23, No. 3, pp. 109-116. <https://doi.org/10.15430/JCP.2018.23.3.109>
10. Choi, J. L., Cho, S. I., Do, N. Y., Kang, C. Y. & Lim, S. C. (2010). Clinical significance of the expression of galectin-3 and Pim-1 in laryngeal squamous cell carcinoma. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 39, No. 1, pp. 28-34.
11. Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K. & Olson, A. J. (1998). Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J. Comput. Chem.*, 19, No. 14, pp. 1639-1662. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B)
12. Pogacic, V., Bullock, A. N., Fedorov, O., Filippakopoulos, P., Gasser, C., Biondi, A., Meyer-Monard, S., Knapp, S. & Schwaller, J. (2007). Structural analysis identifies imidazo[1,2-b]pyridazines as PIM kinase inhibitors with in vitro antileukemic activity. *Cancer Res.*, 67, No. 14, pp. 6916-6924. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0320>
13. Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N. & Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.*, 28, No. 1, pp. 235-242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
14. Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E. & Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminform.*, 4, No. 1, 17. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
15. Sanner, M. F. (1999). Python: a programming language for software integration and development. *J. Mol. Graph. Model.*, 17, pp. 57-61.

Received 12.02.2020

А.Л. Кобзар¹, Д.Н. Годына¹, В.О. Сinenko¹,
В.В. Ковалишин¹, Е.П. Трохименко²,
С.Р. Сливчук¹, О.В. Муzychка¹

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

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

E-mail: kobzar@bpci.kiev.ua

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОАКТИВНОСТИ И СИНТЕЗ НОВЫХ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ТИАЗОЛИЛМЕТИЛЕНРОДАНИНОВ

С использованием разработанных регрессионной и классификационной QSAR-моделей для прогнозирования антибластической активности соединений по отношению к клеткам линии Hep-2 проанализирована база виртуальных структур *Z*- и *E*-изомерных тиазолсодержащих производных *N*-метил-, *N*-бензил- и *N*-фенилэтилзамещенных роданинов. Методом молекулярного докинга оценено относительное сродство 3-замещенных 5-тиазолілметиленроданинов к АТФ-связывающему центру потенциальной белковой мишени — протеинкиназы Pim-1. На основании виртуального скрининга из базы данных было отобрано десять соединений, которые затем были синтезированы путем взаимодействия *N*-замещенных роданинов с тиазол-2-карбоксальдегидами, тиазол-4-карбоксальдегидами и тиазол-5-карбоксальдегидами. Результаты исследования *in vitro* соединений с *N*-замещенным роданиновым скаффолдом свидетельствуют о том, что их цитотоксическое действие на культуру клеток аденокарциномы гортани человека Hep-2 в 2,7–10 раз уступает влиянию цисплатина как референс-препарата. Наиболее выраженным действием характеризуются роданиновое производные с 5-замещенным тиазол-2-ильным и *N*-(4-метоксифенил)этильным заместителями, а также соединение с 2-замещенным тиазол-4-ильным и *N*-4-метилбензильным заместителями. При этом токсичность этих соединений, которую оценивали на модели гидробонта *D. magna*, была приблизительно на два порядка меньшей, чем у цисплатина.

Ключевые слова: тиазолы, роданины, QSAR-анализ, молекулярный докинг, синтез, антибластическая активность.

О.Л. Кобзар¹, Д.М. Годына¹, В.О. Сinenko¹,
В.В. Ковалишин¹, О.П. Трохименко²,
С.Р. Сливчук¹, О.В. Муzychка¹

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

² P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

E-mail: kobzar@bpci.kiev.ua

BIOACTIVITY PREDICTION AND SYNTHESIS OF NEW 3-SUBSTITUTED 5-THIAZOLYLMETHYLENE RHODANINES

The virtual screening of a database of *Z*- and *E*-isomeric thiazole-containing derivatives of *N*-methyl-, *N*-benzyl- and *N*-phenylethyl-substituted rhodanines is performed by regression and classification QSAR models for predicting the antiblastic activity of compounds against Hep-2 cells. The molecular docking method is used to evaluate the affinity of 3-substituted 5-thiazolylmethylene rhodanines to the ATP-binding site of potential target protein, the protein kinase Pim-1. According to the virtual screening results, ten compounds from the database were selected and synthesized by the reaction of *N*-substituted rhodanines with thiazol-2-carboxaldehydes, thiazol-4-carboxaldehydes and thiazol-5-carboxaldehydes. *In vitro* study of the compounds with *N*-substituted rhodanine scaffold showed the cytotoxic activity on the cell culture of human laryngeal adenocarcinoma Hep-2 which was 2.7-10 times lower in comparison with the effect of cisplatin as a reference. The results indicated that the rhodanine derivative with thiazol-2-yl and *N*-(4-methoxyphenyl)ethyl substituents, as well as rhodanine compound bearing thiazol-4-yl and *N*-4-methylbenzyl groups, exhibited the most pronounced effects. The toxicity of these compounds evaluated on hydrobiont *D. magna* was two orders of magnitude lower than that of cisplatin.

Keyword: thiazoles, rhodanines, QSAR-analysis, molecular docking, synthesis, antiblastic activity.