

Рекомендована д-м фармац. наук, проф. І. А. Мазуром

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ НОВИХ 7-ЗАМІЩЕНИХ 2-ОКСО-3,7-ДИГІДРО-2H-ТІОПІРАНО [2,3-*d*]ТІАЗОЛ-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

© Н. І. Зеліско, Р. Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: синтезовано ряд нових 7-заміщених 2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонних кислот на основі реакції *гетеро*-Дільса-Альдера 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів як гетеродієнів та ацетиленкарбонної кислоти дієнофілу. Проводиться вивчення протипухлинної активності одержаних сполук у Національному Інституті Раку (США) в рамках міжнародної наукової програми Development Therapeutic Program.

Ключові слова: реакція *гетеро*-Дільса-Альдера, ацетиленкарбонна кислота, 7-заміщені 2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонні кислоти.

Вступ. Значне зацікавлення наукових колективів 4-тіазолідонами та спорідненими гетероциклічними системами, представлене у численних публікаціях за останні роки, є відображенням перспективи пошуку серед зазначеного класу сполук «лікоподібних молекул» як прототипів інноваційних лікарських засобів [3,10]. Водночас синтетичні можливості модифікації 4-тіазолідонів дозволяють розглядати їх як «матриці» для побудови нових гетероциклічних систем. Одним із важливих напрямків молекулярного дизайну «лікоподібних» молекул є фіксування біофорного 4-тіазолідонного фрагмента у структурі «жорсткої» конденсованої гетеросистеми, що має певні перспективи для потенціювання фармакологічної дії, проявленої структурами-прекурсорами. У контексті сказаного, встановлені нами факти збереження та розвитку протипухлинної активності сполук при переході від фармакологічно-активних 5-іліден-4-тіазолідонів до тіопірано[2,3-*d*]тіазолів [9,7,12] на основі реакції *гетеро*-Дільса-Альдера дозволяють зробити недвоякий висновок про доцільність дизайну «провідних структур» (lead compounds) з фіксованою «тіазолідонною матрицею».

Метою нашої роботи став синтез нових похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність на основі вивчення ацетиленкарбонної як дієнофіла в реакції *гетеро*-Дільса-Альдера з 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами.

Методи дослідження. Синтетичні дослідження проведені згідно з загальними підходами до пошуку потенційних біологічно активних сполук з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина) та «Sigma-Aldrich» (Міссурі, США). Структура і склад синте-

зованих сполук підтверджено елементним аналізом та спектроскопією ПМР.

Результати й обговорення. Характерною властивістю є 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів (5-іліденізороданів) є зручна композиція високоактивної 4-тіоксогрупи та етиленового фрагмента, що зумовлює їх використання в реакціях *гетеро*-Дільса-Альдера як гетеродієнів для синтезу тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-онів.

Ключові 5-ариліденізороданіни **2.1-2.8** синтезовані за реакцією Кньовенагеля 4-тіоксо-2-тіазолідону (ізороданіну) і ароматичних альдегідів у середовищі льодяної оцтової кислоти та в присутності безводного ацетату натрію за відомою методикою [2]. [4+2]-Циклоконденсація одержаних 5-ариліденізороданінів **2.1-2.8** з ацетиленкарбонною кислотою в оцтовій кислоті при наявності слідів гідроксину (інгібітор полімеризації) дозволила одержати серію неописаних у хімічній літературі 7-арил-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонних кислот **2.1-2.8** (схема 1).

Структура синтезованих сполук підтверджена методами спектроскопії спектрами ПМР та хромато-мас-спектрометрії. Розміщення карбоксильної групи в положенні 6 тіопірано[2,3-*d*]тіазольного циклу підтверджується синглетом протону у положенні 5 при ~ 7,54-7,99 м.ч., у протилежному випадку спостерігалось б утворення дублету, що відповідав би 6-Н протону тіопіранового кільця. Необхідно зазначити, що для 5-(2-оксифенілметиліден)-заміщених ізороданінів **2.7, 2.8** не спостерігалась імовірна тандемна двохетапна «доміно»-реакція як у випадку похідних акрилової, малеїнової чи ітаконової кислот [1, 4, 5]. Про класичний перебіг реакції *гетеро*-Дільса-Альдера свідчить синглет

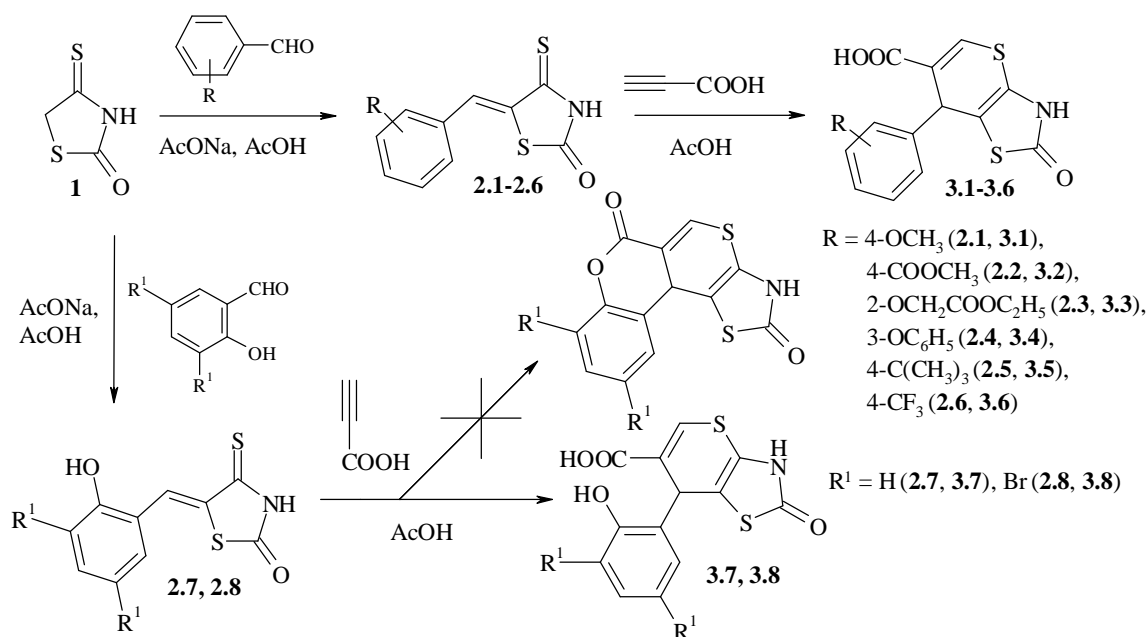


Схема 1.

протону фенольної групи в спектрах ПМР при 9,77 (сполука **3.7**) та 10,20 м.ч. (**3.8**), а також утворення у хромато-мас-спектрі молекулярних іонів m/z 466 та 468 (M+H)⁺ гетероциклічної кислоти **3.8**. На нашу думку, наведена картина зумовлена утворенням в процесі [4+2]-циклоконденсації подвійного зв'язку за ребром 5-6 базового гетероциклу, що зумовлює просторові ускладнення для реакції ацилювання фенольної групи з формуванням тетрациклічної конденсованої системи.

Сучасні підходи щодо дизайну нових «провідних структур» як потенційних лікарських за-

собів орієнтовані на низькомолекулярні сполуки. Тому, на нашу думку, спроба заміни арильних субституентів на структурно простіші алкільні відкриє нові можливості для дизайну «лікоподібних» молекул та аналізу кореляції «структура-активність» [11]. 5-Ізопропіліден-4-тіоксо-2-тіазолідон **4** одержано взаємодією ізороданіну з 10-15 кратним надлишком ацетону в присутності каталітичних кількостей аміноетанолу. На основі синтезованого гетеродієну в реакції гетеродільса-Альдера з ацетиленкарбоною одержано 7,7-диметил-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонову кислоту **5** (схема 2).

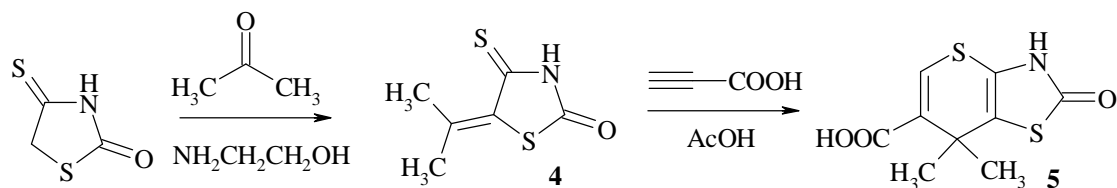


Схема 2.

Синтезовані сполуки відібрані для скринінгу протипухлинної активності у Національному Інституті Раку (США) в рамках міжнародної програми Development Therapeutic Program [6,8].

Експериментальна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі "Varian VXR-400", розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Мас-спектри ключових сполук одержані на приладі "Agilent 1100 Series LCMS" (ES електроспрей іонізація). Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфуру відповідають вирахованим (±0,3%). 4-Тіоксо-2-тіазолідон

та його 5-ариліденпохідні (**2.1-2.8**) синтезовані за відомими методами [4].

Синтез 5-ізопропіліден-4-тіоксо-2-тіазолідону (4). У плоскодонну колбу поміщають 0,03 моль ізороданіну, 0,3 моль ацетону та 2-3 краплі моноетаноламіну. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Через годину суміш виливають у воду, підкислюють кількома краплями оцтової кислоти, утворений через 10 хв осад відфільтровують. Перекристалізують з толуолу. Вихід – 90%, Т. пл. – 152–154°C. Знайдено, %: N – 8,20, S –

36,90. $C_6H_7NOS_2$. Вирахувано, % N – 8,08, S – 37,01. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,67 (с, 3H, CH_3), 2,17 (с, 3H, CH_3), 11,85 (с, 1H, NH).

Загальна методика синтезу 7-заміщених 2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонових кислот (3.1-3.8, 5). Суміш 0,005 моль відповідного 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідону (2.1-2.8 або 4), 0,0055 моль ацетиленкарбонової кислоти, декілька кристалів гідрокінону та 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 1 год у колбі із зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та діетиловим етером і перекристалізують з оцтової кислоти (3.1, 3.7), етанолу (3.3, 3.5, 3.8, 5), метанолу (3.2) або ацетонітрилу (3.4, 3.6).

7-(4-Метоксифеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.1). Вихід – 61%, Т. пл. – 221–223°C. Знайдено, %: N – 4,17, S – 19,75. $C_{14}H_{11}NO_4S_2$. Вирахувано, % N – 4,36, S – 19,95. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3,70 (с, 3H, CH_3), 4,93 (с, 1H, 7-H), 6,85 (д, 2H, $J = 8,55$ Гц, аром.), 7,13 (д, 2H, $J = 8,55$ Гц, аром.), 7,77 (с, 1H, 5-H), 11,65 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін).

7-(4-Метоксикарбонілфеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.2). Вихід – 54%, Т. пл. – 220–224°C. Знайдено, %: N – 4,35, S – 19,00. $C_{14}H_{10}NO_5S_2$. Вирахувано, % N – 4,16, S – 19,06. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3,81 (с, 3H, CH_3), 5,11 (с, 1H, 7-H), 7,38 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,88 (с, 1H, 5-H), 7,90 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 11,76 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін). ESI-MS m/z 350 (M+H)⁺.

7-(2-Етоксикарбонілметоксифеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.3). Вихід – 54%, Т. пл. – 188–190°C. Знайдено, %: N – 3,49, S – 15,55. $C_{18}H_{19}NO_6S_2$. Вирахувано, % N – 3,42, S – 15,66. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,22 (т, 3H, CH_2CH_3), 4,19 (кв, 2H, CH_2CH_3), 4,78 (д, 1H, $J = 16,2$ Гц, CH_2CO), 4,82 (д, 1H, $J = 16,2$ Гц, CH_2CO), 5,41 (с, 1H, 7-H), 6,90 (т, 1H, $J = 8,2$ Гц, аром.), 6,94 (д, 1H, $J = 7,4$ Гц, аром.), 7,06 (д, 1H, $J = 7,4$ Гц, аром.), 7,10 (т, 1H, $J = 7,6$ Гц, аром.), 7,99 (с, 1H, 5-H), 11,57 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін). ESI-MS m/z 394 (M+H)⁺.

2-Оксо-7-(3-феноксифеніл)-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.4). Вихід – 15%, Т. пл. – 216–218°C. Знайдено, %: N – 3,36, S – 16,95. $C_{20}H_{17}NO_4S_2$. Вирахувано, % N – 3,51, S – 16,05. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5,01 (с, 1H, 7-H), 6,81 (д, 1H, $J = 7,9$ Гц, аром.), 6,90 (с, 1H, аром.), 6,96–7,00 м (3H, аром.), 7,14 (т, 1H, $J = 7,5$ Гц, аром.), 7,31 (т, 1H, $J = 7,9$ Гц, аром.), 7,38 м (т, 2H, $J = 7,9$ Гц, аром.), 7,82 (с, 1H, 5-H), 11,72 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін).

7-(4-Третбутилфеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.5). Вихід – 22%, Т. пл. – 310–312°C. Знайдено, %: N – 3,68, S – 17,71. $C_{18}H_{21}NO_3S_2$. Вирахувано, % N – 3,85, S – 17,64. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,23 (с, 9H, $C(CH_3)_3$), 4,95 (с, 1H, 7-H), 7,13 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,32 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,81 (с, 1H, 5-H), 11,69 с (1H, NH), COOH (дейтерообмін).

2-Оксо-7-(4-трифлюорометилфеніл)-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.6). Вихід – 25%, Т. пл. – 236–238°C. Знайдено, %: N – 3,63, S – 17,23. $C_{15}H_{12}F_3NO_3S_2$. Вирахувано, % N – 3,73, S – 17,08. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5,16 (с, 1H, 7-H), 7,47 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,70 (д, 2H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,91 (с, 1H, 5-H), 11,77 с (1H, NH), COOH (дейтерообмін).

7-(2-Гідроксифеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.7). Вихід – 38%, Т. пл. – 250–252°C. Знайдено, %: N – 4,48, S – 21,03. $C_{13}H_9NO_4S_2$. Вирахувано, % N – 4,56, S – 20,86. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5,31 (с, 1H, 7-H), 6,73 (т, 1H, $J = 7,44$ Гц, аром.), 6,78 (д, 1H, $J = 7,92$ Гц, аром.), 6,96 (д, 1H, $J = 7,48$ Гц аром), 7,02 (т, 1H, $J = 7,60$ Гц, аром.), 7,93 (с, 1H, 5-H), 9,77 (с, 1H, OH), 11,51 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін).

7-(3,5-Дибромо-2-гідроксифеніл)-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (3.8). Вихід – 30%, Т. пл. – 306–308°C. Знайдено, %: N – 3,18, S – 13,70. $C_{13}H_7Br_2NO_4S_2$. Вирахувано, % N – 3,01, S – 13,79. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5,40 (с, 1H, 7-H), 7,04 (с, 1H, аром.), 7,60 (с, 1H, аром.), 7,99 (с, 1H, 5-H), 10,20 (с, 1H, OH), 11,70 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін). ESI-MS m/z 466 та 468 (M+H)⁺.

7,7-Диметил-2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонова кислота (5). Вихід – 23%, Т. пл. – 316–320°C. Знайдено, %: N – 5,64, S – 26,43. $C_9H_9NO_3S_2$. Вирахувано, % N – 5,76, S – 26,36. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1,53 (с, 6H, 2^*CH_3), 7,54 (с, 1H, 5-H), 11,50 шс (1H, NH), COOH (дейтерообмін). ESI-MS m/z 350 (M+H)⁺.

Висновки. 1. Встановлено, що ацетиленкарбонова кислота є ефективним дієнофілом в реакції гетеро-Дільса-Альдера з 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами як гетеродієнами, що дозволило одержати серію неописаних у хімічній літературі 7-заміщених 2-оксо-3,7-дигідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонових кислот для фармакологічного скринінгу на протипухлинну активність.

2. Показано, що при взаємодії 5-(2-оксифенілметиліден)-ізороданінів з ацетиленкарбоною кислотою відбувається класична гетеродієнова конденсація на відміну від похідних акрилової, малеїнової чи ітаконової кислот, які у подібних умовах реагують за типом тандемної «доміно»-реакції ацилювання гетеро-Дільса-Альдера.

Література

1. Атаманюк Д. В. Синтез, перетворення та біологічна активність поліциклічних конденсованих систем на основі 4-тіазолідонів: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. – Львів, 2008. – 20 с.
2. Гришук А. П., Комарица И. Д., Баранов С. Н. Синтез и превращения 4-тионтиазолидона-2 // ХГС – 1966. – № 5. – С.706 – 709.
3. Зіменковський Б. С., Лесик Р. Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
4. Комарица И. Д. Синтез, превращения и биологическая активность некоторых азолідонів и их конденсированных производных: автореф. дисс. д-ра фармацевт. наук. – Москва, 1989. – 32с.
5. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Львів, 2004. – 40 с.
6. 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 Research. – 1988. – №48. – P. 589–601.
7. Atamanyuk D. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety / D. Atamanyuk, B.Zimenkovsky, R. Lesyk // Journal of Sulfur Chemistry. – Vol.29, №2. – 2008. – P.151-162.
8. Grever M. R The National Cancer Institute: Cancer Drug Discovery and Development Program / M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner // Seminars in Oncology. – 1992. – Vol.19, №6. – P. 622–638.
9. Anticancer thiopyrano[2,3-d]thiazol-2-ones with norbornane moiety. Synthesis, cytotoxicity, physicochemical properties, and computational studies R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Atamanyuk [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2006. Vol. 14. – P.5230-5240.
10. Lesyk R. B 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol.8. – P.1547 – 1577.
11. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2001. – Vol.46, №1-3. – P. 3 – 26.
12. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction / V. Matyichuk, R. Lesyk, M. Obushak [et al.] // Tetrahedron Letters. – Vol.49, № 31. – 2008. – P.4648 – 4651.

СИНТЕЗ НОВЫХ 7- ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ОКСО-3,7-ДИГИДРО-2H-ТИОПИРАНО [2,3-d]ТИАЗОЛ-6-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н. И. Зелиско, Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: на основе реакции гетеро-Дильса-Альдера синтезировано ряд новых 7-замещенных 2-оксо-3,7-дигидро-2H-тиопирано[2,3-d]тиазол-6-карбоновых кислот с использованием ацетиленкарбоновой кислоты как диенофила. Проводится изучение противоопухолевой активности полученных соединений в Национальном Институте Рака (США) в рамках международной научной программы Development Therapeutic Program.

Ключевые слова: реакция гетеро-Дильса-Альдера, ацетиленкарбоновая кислота, 7-замещенные 2-оксо-3,7-дигидро-2H-тиопирано[2,3-d]тиазол-6-карбоновые кислоты.

SYNTHESIS OF NEW 7-SUBSTITUTED 2-OXO-3,7-DIHYDRO-2H-THIOPYRANO [2,3-d]THIAZOLE-6-CARBOXYLIC ACIDS AS POTENTIAL DRUGS

N. I. Zelisko, R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: based on hetero-Diels-Alder reaction with acetylenecarboxylic acid as dienophilic reagent new 7-substituted 2-oxo-3,7-dihydro-2H-thiopyrano[2,3-d]thiazole-6-carboxylic acids were synthesized. Anticancer activity of synthesized compounds is studying in the National Cancer Institute (USA) according to the international Development Therapeutic Program.

Key words: hetero-Diels-Alder reaction, acetylenecarboxylic acid, 7-substituted 2-oxo-3,7-dihydro-2H-thiopyrano[2,3-d]thiazole-6-carboxylic acids.

Pharmaceutical review 2'2011