

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

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ІЗОТІОХРОМENO[4a,4-d]ТІАЗОЛУ

©А.П. Крищишин, Р.Б. Лесик

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: на основі «доміно» реакції Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера ізороданіну з цитронелалем синтезовано (5a*R*,8*R*,9a*R*)-5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-d][1,3]тіазол-2-он, який утилізовано в реакціях *N*-алкілювання та ціанетилювання з утворенням серії нових 3-заміщених похідних. Вивчено протиракову активність синтезованих сполук в Національному інституті раку (США) згідно з міжнародною програмою Developmental Therapeutic Program, встановлено деякі закономірності кореляції «структура – дія».

Ключові слова: «доміно» реакція Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера, ізотіохромено[4a,4-d]тіазоли, протиракова активність.

Вступ. Розробка нових синтетичних протиракових агентів залишається актуальною проблемою сучасної фармацевтичної хімії, тому що більшість відомих протиракових лікарських засобів характеризуються вираженими побічними ефектами і є токсичними в концентраціях, необхідних для досягнення терапевтичного ефекту. Однією з перспективних груп органічних сполук для досліджень в даному напрямку, на нашу думку, можуть стати конденсовані гетероциклічні системи – похідні ізотіохромено[4a,4-d][1,3]тіазолу, синтетичними прекурсорами яких є біологічно активні 5-ліден-4-тіазолідони [1-3]. Так, проведені нами дослідження дозволили трактувати дану групу гетероциклів як можливе джерело нових «лікоподібних молекул» з групи 4-азолідонів та споріднених гетероциклічних систем [4].

Метою роботи став синтез різноманітних 3-заміщених (5a*R*,8*R*,9a*R*)-5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-d][1,3]тіазол-2-ону та скринінг їх протиракової активності.

Методи дослідження. Нами встановлено, що при взаємодії 4-азолідинтіонів з альдегідами, які

вміщують дієнофільний фрагмент, проходить «доміно» реакція з утворенням оригінальних поліконденсованих гетероциклічних систем. Для синтезу (5a*R*,8*R*,9a*R*)-5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-d][1,3]тіазолу-2-ону як метиленактивну тіокарбонільну сполуку ми використали 4-тіоксо-2-тіазолідон (ізороданін). Для формування аддукту з комбінацією гетеродієнового та дієнофільного фрагментів, який зазнає спонтанного внутрішньомолекулярного [4+2]-циклопрієднання *in situ*, в «доміно» реакції Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера утилізовано (±)-цитронелаль (3,7-диметил-6-октеналь). Нами встановлено, що найбільш оптимальними умовами для проходження «доміно» реакції ізороданіну з цитронелалем є помірний температурний режим (20-25 °С), середовище ізопропанолу або безводного ацетонітрилу та каталізатор – етилендіамоній діацетат [5]. Структура 5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-d][1,3]тіазол-2-ону [5], а також стереоселективність «доміно» реакції підтверджена методом рентгеноструктурного аналізу (схема 1).

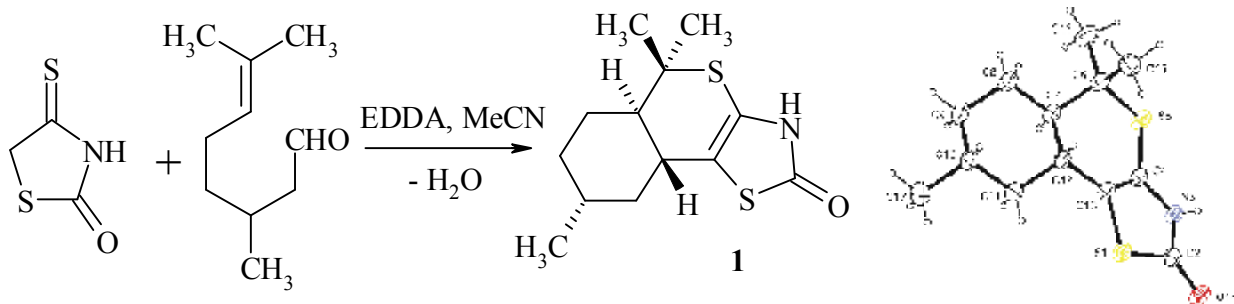


Схема 1. Схема синтезу та рентгеноструктурний аналіз сполуки 1 [9].

Наявність NH-кислотного центру в положенні 3 5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2H-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-ону стало обґрунтуванням для синтезу 3-заміщених похідних за реакцією алкілювання (схема 2). Як алкілюючі агенти використано етилхлорацетат, хлорацетаміди та бромацетофенон. Методика алкілювання полягала в утворенні *in situ* калійної солі ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазолу і використання як розчинника етанолу, а тривалість процесу, в

основному, становила 3 год (моніторинг проходження реакції проводився методом тонковерстової хроматографії). Крім реакцій алкілювання, вихідну сполуку **1** вводили у реакцію ціанетилювання з акрилонітрилом в середовищі піридину і води у співвідношенні 5:1 з утворенням похідного **10**.

Структура синтезованих речовин підтверджена методом спектроскопії ПМР. Спектральні характеристики наведені в експериментальній частині.

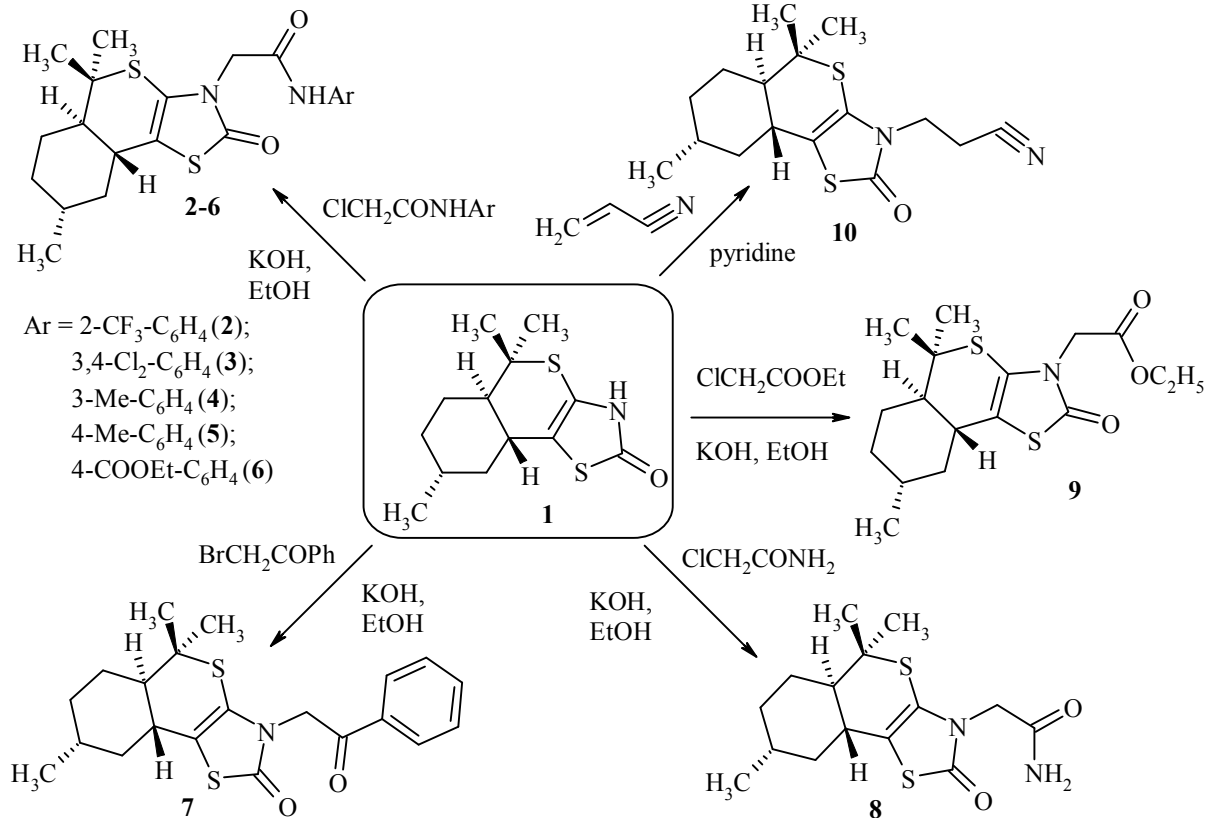


Схема 2. Синтез 3-заміщених сполуки 1.

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (NCI, Бетезда, Меріленд, США) [6-8].

Результати й обговорення. Скринінгові дослідження похідних ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазолу проводились *in vitro* на 60 ліній ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, товстого кишечника, нирок, простати і ЦНС, а також лінії лейкемії та меланоми), при дії речовини в концентрації 10⁻⁵ моль/л і визначенні відсотку росту клітин (GI) порівняно з контролем (табл. 1). Дослідження проведено методом флуоресцентного зафарбовування (бар-

вник – сульфородамін Б, еталони – 5-фторурацил та адриаміцин).

Серед досліджуваних сполук найвищий відсоток інгібування росту ракових клітин спостерігався для 2-{5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2H-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-он-3-іл} ацетофенону (**8**) на лінію клітин раку нирок *UO-31*: GI=-62,41%. Зазначена лінія була також чутливою до дії сполуки **10** (*UO-31*, GI=9,27%) на тлі значного стимулювання росту лінії лейкемії *HL-60(TB)* до 230,61%, що є аргументом на користь впливу характеру субституента в 3 положенні базового гетероциклу на селективність дії ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазолів. Цікаво, що *N*-(3-трифторметилфеніл)-2-{5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2H-ізотіохромено[4а, 4-*d*][1,3]тіазол-2-он-3-іл}ацетамід (**2**) селективно інгібує ріст лінії клітин меланоми *UACC-257* (GI=0,76%).

Таблиця 1. Цитотоксичність сполук в концентрації 10^{-5} М на 60 лініях ракових клітин

Сполука	Середнє значення GI/ діапазон GI, %	Найбільш чутливі лінії клітин (GI, %)
2	85,50 / 0,76 ч 116,02	Рак яєчників: <i>OVCAR-8</i> (28,87) Рак молочної залози: <i>MCF7</i> (56,32) Лейкемія: <i>MOLT-4</i> (36,02) Меланома: <i>UACC-257</i> (0,76)
3	85,89 / 46,28 ч 111,66	Недрібноклітинний рак легень: <i>HOP-92</i> (46,90) Рак молочної залози: <i>HS 578T</i> (46,28) Лейкемія: <i>RPMI-8226</i> (46,87), <i>MOLT-4</i> (58,86), <i>CCRF-CEM</i> (60,78)
5	85,70 / 5,23 ч 119,66	Недрібноклітинний рак легень: <i>NCI-H522</i> (58,10) Рак молочної залози: <i>MCF7</i> (52,50) Рак яєчників: <i>OVCAR-8</i> (34,80) Лейкемія: <i>K-562</i> (60,88) Меланома: <i>UACC-257</i> (5,23)
7	99,25 / -62,41 ч 140,36	Рак нирок: <i>UO-31</i> (-62,41) Недрібноклітинний рак легень: <i>NCI-H522</i> (46,17) Лейкемія: <i>HL-60(TB)</i> (58,82), <i>MOLT-4</i> (64,96), <i>SR</i> (64,53)
8	106,30 / 78,80 ч 144,06	Недрібноклітинний рак легень: <i>EKVX</i> (78,80)
9	95,69 / 65,07 ч 161,64	Лейкемія: <i>HL-60(TB)</i> (65,07) Меланома: <i>UACC-62</i> (67,92) Рак молочної залози: <i>T-47D</i> (69,90)
10	97,93 / 19,27 ч 230,61	Рак нирок: <i>UO-31</i> (19,27) Рак яєчників: <i>IGROVI</i> (55,27) Недрібноклітинний рак легень: <i>NCI-H522</i> (61,09)

Сполуку **4** вивчали у п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100µМ, 10µМ, 1µМ, 0,1µМ та 0,01µМ) на 57 лініях ракових клітин, набір який аналогічний до попередніх похідних. В даному досліді одержано 3 дозозалежні параметри: 1) **GI₅₀** - концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50 % клітин лінії; 2) **TGI** - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин; 3) **LC₅₀** - концентрація, яка викликає загибель 50 % пухлинних клітин. **GI₅₀** інтерпретують як ефективний рівень інгібування, **TGI** – як цитостатичний ефект, а **LC₅₀** є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо логарифмічні значення досліджуваних параметрів (lgGI₅₀, lgTGI та lgLC₅₀) є меншими, ніж -4,00, сполуки розглядаються як активні [6-8]. Результати скринінгу сполуки **4** показують, що найбільш чутливими до дії даної речовини лініями ракових клітин є лінії лейкемії (**CCRF-CEM**: lgGI₅₀ = -5,79; lgTGI = -5,46; lgLC₅₀ = -5,14; **MOLT-4**: lgGI₅₀ = -5,23; **RPMI-8226**: lgGI₅₀ = -5,24; **SR**: lgGI₅₀ = -4,92), лінія недрібноклітинного раку легень **HOP-92** (lgGI₅₀ = -5,67) і лінія раку простати (**PC-3**: lgGI₅₀ = -5,13).

Таким чином, ідентифіковано протипухлинний потенціал 3-заміщених ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазолів, що є підставою для поглиблених хімічних та фармакологічних досліджень представників зазначеної гетероциклічної системи.

Експериментальна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі "Varian VXR-400", розчинник DMSO-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Вихідний (5аR,8R,9аR)-5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2H-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-он (**1**) синтезований за методом, описаним нами раніше [5].

Загальна методика синтезу 3-N-заміщених (5аR,8R,9аR)-5,5,8-триметил-3, 5,5а, 6,7,8,9,9а-октагідро-2H-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-онів (2-9)

До суспензії 0,01 моль сполуки **1** в етанолі додають розчин 0,011 моль калію гідроксиду в мінімальній кількості спирту, інтенсивно перемішують і додають 0,011 моль відповідного галогенпохідного. Реакційну суміш нагрівають в колбі із зворотним холодильником протягом 3-5 годин, осаджують водою. Осад, що утворився, відфільтровують і перекристалізують з ацетонітрилу (сполуки **3**, **4**, **8**), сумішей етанол-вода (**2**, **5**), толуол-гексан (**6**) або з етанолу (**7**). Для очищення сполуки **9** технічний продукт обробляють 10 % розчином лугу.

Сполука 2. Вихід 91,5 %, Т. пл. 163-165°C. Знайдено, %: N – 6,00, S – 13,80. C₂₂H₂₅F₃N₂O₂S₂. Вирахувано, % N – 5,95, S – 13,63. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0,90 (д, 3H, J = 6,6 Гц, CH₃CH), 0,95-1,08 (м, 3H), 1,27 (с, 3H, CH₃), 1,34 (с, 3H, CH₃), 1,45-1,60 (м, 1H), 1,67 (т, 1H, J = 11,3 Гц), 1,75 (д, 1H, J = 11,3

Гц), 1,90 (м, 2Н), 2,32 (т, 1Н, $J = 9,0$ Гц), 4,36 (д, 1Н, $J = 17,4$ Гц, CH_2CO), 4,47 (д, 1Н, $J = 17,4$ Гц, CH_2CO), 7,47 (т, 1Н, $J = 7,8$ Гц, 5-Н, 2- $\text{CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), 7,49 (д, 1Н, $J = 7,8$ Гц, 3-Н, 2- $\text{CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), 7,70 (т, 1Н, $J = 7,5$ Гц, 4-Н, 2- $\text{CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), 7,75 (д, 1Н, $J = 7,5$ Гц, 6-Н, 2- $\text{CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), 9,93 (с, 1Н, NH).

Сполука 3. Вихід 67 %, Т. пл. 210-212°C. Знайдено, %: N – 6,10, S – 13,80. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вираховано, % N – 5,94, S – 13,60.

Сполука 4. Вихід 69 %, Т. пл. 184-186°C. Знайдено, %: N – 6,50, S – 15,20. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вираховано, % N – 6,72, S – 15,39. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,93 (д, 3Н, $J = 6,3$ Гц, CH_3CH), 0,99-1,08 (м, 3Н), 1,29 (с, 3Н, CH_3), 1,33 (с, 3Н, CH_3), 1,52-1,63 (м, 1Н), 1,67 (т, 1Н, $J = 10,8$ Гц), 1,78 (д, 1Н, $J = 10,8$ Гц), 1,88 (м, 2Н), 2,29 (с, 3Н, 3- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), 2,35 (т, 1Н, $J = 8,1$ Гц), 4,30 (д, 1Н, $J = 17,1$ Гц, CH_2CO), 4,43 (д, 1Н, $J = 17,1$ Гц, CH_2CO), 6,90 (д, 1Н, $J = 7,5$ Гц, 4-Н, 3- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), 7,21 (т, 1Н, $J = 7,8$ Гц, 5-Н, 3- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), 7,33 (д, 1Н, $J = 8,1$ Гц, 6-Н, 3- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$), 7,43 (с, 1Н, 2-Н, 3- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$), 10,23 (с, 1Н, NH).

Сполука 5. Вихід 50 %, Т. пл. 180-182°C. Знайдено, %: N – 6,60, S – 15,50. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вираховано, % N – 6,72, S – 15,39. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,91 (д, 3Н, $J = 6,3$ Гц, CH_3CH), 0,98-1,05 (м, 3Н), 1,27 (с, 3Н, CH_3), 1,32 (с, 3Н, CH_3), 1,46-1,58 (м, 1Н), 1,66 (т, 1Н, $J = 11,4$ Гц), 1,76 (д, 1Н, $J = 11,4$ Гц), 1,89 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н, 4- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), 2,33 (т, 1Н, $J = 11,1$ Гц), 4,28 (д, 1Н, $J = 17,1$ Гц, CH_2CO), 4,41 (д, 1Н, $J = 17,1$ Гц, CH_2CO), 7,12 (д, 2Н, $J = 8,1$ Гц, 3-Н, 5-Н, 4- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$), 7,58 (д, 2Н, $J = 8,1$ Гц, 2-Н, 6-Н, 4- $\text{Me-C}_6\text{H}_4$), 10,20 (с, 1Н, NH).

Сполука 6. Вихід 75 %, Т. пл. 196-198°C. Знайдено, %: N – 6,00, S – 13,30. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$. Вираховано, % N – 5,90, S – 13,51. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,93 (д, 3Н, $J = 6,4$ Гц, CH_3CH), 1,00-1,10 (м, 3Н), 1,28 (с, 3Н, CH_3), 1,32 (с, 3Н, CH_3), 1,34 (т, 3Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,48-1,60 (м, 1Н), 1,67 (т, 1Н, $J = 11,2$ Гц), 1,80 (д, 1Н, $J = 11,2$ Гц), 1,90 (м, 2Н), 2,33 (т, 1Н, $J = 9,0$ Гц), 4,48 (кв, 2Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,30 (д, 1Н, $J = 17,1$ Гц, CH_2CO), 4,42 (д, 1Н, $J = 17,1$ Гц, CH_2CO), 7,67 (д, 2Н, $J = 8,0$ Гц, 3-Н, 5-Н, 4- $\text{COOEt-C}_6\text{H}_4$), 7,90 (д, 2Н, $J = 8,0$ Гц, 2-Н, 6-Н, 4- $\text{COOEt-C}_6\text{H}_4$), 10,53 (с, 1Н, NH).

Сполука 7. Вихід 76,5 %, Т. пл. 183-185°C. Знайдено, %: N – 3,80, S – 16,40. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}_2$. Вираховано, % N – 3,61, S – 15,55. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,95 (д, 3Н, $J = 6,5$ Гц, CH_3CH), 0,98-1,04 (м, 3Н), 1,28 (с, 3Н, CH_3), 1,30 (с, 3Н, CH_3), 1,48-1,58 (м, 1Н), 1,72 (т, 1Н, $J = 8,3$ Гц), 1,81 (д, 1Н, $J = 8,4$ Гц), 1,92 (м, 2Н), 2,34 (т, 1Н, $J = 8,8$ Гц), 5,00 (д, 1Н, $J = 18,4$ Гц, CH_2CO), 5,10 (д, 1Н, $J = 18,4$ Гц, CH_2CO), 7,54 (т, 2Н, $J = 7,6$ Гц, 3-Н, 5-Н, C_6H_5), 7,57 (т, 1Н, $J = 7,6$ Гц, 4-Н, C_6H_5), 8,03 (д, 2Н, $J = 7,6$ Гц, 2-Н, 6-Н, C_6H_5).

Сполука 8. Вихід 82,6 %, Т. пл. 128-130°C. Знайдено, %: N – 8,40, S – 19,40. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$. Вираховано, % N – 8,58, S – 19,64. ЯМР ^1H , δ , м.ч.:

0,89 (д, 3Н, $J = 6,4$ Гц, CH_3CH), 0,98-1,03 (м, 3Н), 1,29 (с, 3Н, CH_3), 1,32 (с, 3Н, CH_3), 1,48-1,60 (м, 1Н), 1,68 (т, 1Н, $J = 11,0$ Гц), 1,78 (д, 1Н, $J = 11,0$ Гц), 1,90 (м, 2Н), 2,20 (т, 1Н, $J = 9,4$ Гц), 4,00 (д, 1Н, $J = 17,4$ Гц, CH_2CO), 4,15 (д, 1Н, $J = 17,4$ Гц, CH_2CO), 7,15 (с, 1Н, NH), 7,50 (с, 1Н, NH).

Сполука 9. Вихід 15 %, Т. пл. 98-100°C. Знайдено, %: N – 4,00, S – 18,20. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}_2$. Вираховано, % N – 3,94, S – 18,04. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,95 (д, 3Н, $J = 6,2$ Гц, CH_3CH), 0,98-1,08 (м, 3Н), 1,28 (с, 3Н, CH_3), 1,31 (т, 3Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,36 (с, 3Н, CH_3), 1,48-1,60 (м, 1Н), 1,70 (т, 1Н, $J = 10,8$ Гц), 1,80 (д, 1Н, $J = 10,8$ Гц), 1,90 (м, 2Н), 2,31 (т, 1Н, $J = 10,8$ Гц), 4,32 (кв, 2Н, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 4,25 (с, 2Н, CH_2CO).

Методика синтезу 3-{5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2Н-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-он-3-іл}пропіонітрилу (10)

До 0,01 моль сполуки 1 додають суміш 50 мл піридину і 10 мл води, що містить 3 мл акрилонітрилу. Реакційну суміш нагрівають 5 год в колбі із зворотним холодильником. Кристалічний осад, одержаний осадженням за допомогою суміші петролейний ефір - вода (3:1), перекристалізують з етанолу.

Сполука 10. Вихід 76 %, Т. пл. 90-95°C. Знайдено, %: N – 8,90, S – 19,60. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}_2$. Вираховано, % N – 8,69, S – 19,88. ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,93 (д, 3Н, $J = 6,4$ Гц, CH_3CH), 0,98-1,03 (м, 3Н), 1,31 (с, 3Н, CH_3), 1,38 (с, 3Н, CH_3), 1,48-1,60 (м, 1Н), 1,67 (т, 1Н, $J = 10,9$ Гц), 1,79 (д, 1Н, $J = 10,9$ Гц), 1,90 (м, 2Н), 2,31 (т, 1Н, $J = 10,9$ Гц), 2,81 (т, 2Н, $J = 6,5$ Гц, CH_2CN), 3,78 (т, 2Н, $J = 6,5$ Гц, NCH_2).

Висновки. 1. Встановлено, що (5аR,8R,9аR)-5,5,8-триметил-3,5,5а,6,7,8,9,9а-октагідро-2Н-ізотіохромено[4а,4-*d*][1,3]тіазол-2-он за рахунок NH-кислотного фрагмента в положенні 3 вступає в реакції алкілування та ціанетилювання, що дозволило одержати серію неописаних в хімічній літературі 3-заміщених похідних зазначеної гетероциклічної системи для фармакологічного скринінгу.

2. Вперше ідентифіковано протипухлинний потенціал 3-заміщених похідних ізотіохромено [4а,4-*d*][1,3]тіазолу з селективністю впливу на клітинні лінії раку яєчників, нирок, легень і простати, а також лейкемії і меланоми, що дає підставу вважати зазначену «матрицю» перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протипухлинних агентів.

Автори статті висловлюють щире подяку д-ру В.Л. Нарайанану (Dr. V.L. Narayanan, Drug Synthesis and Chemistry, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) за проведення *in vitro* тестування протипухлинної активності синтезованих сполук.

Література

1. Lesyk R., Zimenkovsky B. // Current Organic Chemistry. – 2004. – Vol. 8, № 16. – P. 1547-1578.
2. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
3. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. – Львів, 2004. – 40 с.
4. Kryshchyshyn A., Zimenkovsky B., Lesyk R. // Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Sectio DDD -2008. – Vol. XXI, № 1(44). – P. 247-251.
5. Matiychuk V.S., Lesyk R.B., Obushak M.D. et al. // Tetrahedron Letters. – 2008. – Vol. 49, № 31. – P. 4648-4651.
6. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // Cancer Research. – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.
7. Carter, P.H.; Scherle, P. A.; Muckelbauer, J.A. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2001. – Vol. 98. – P. 11879-11886.
8. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // Seminars in Oncology. – 1992. – Vol. 19, № 6. – P. 622-638.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОТИОХРОМЕНО[4А,4-*D*]ТИАЗОЛА

А.П. Крищишин, Р.Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: на основе «домино» реакции Кневенагеля-гетеро-Дильса-Альдера изороданина и цитронелала синтезировано (5*aR*,8*R*,9*aR*)-5,5,8-триметил-3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-октагидро-2*H*-изотиохромено[4*a*,4-*d*][1,3]тиазол-2-он, который утилизирован в реакциях *N*-алкилирования и цианэтилирования с образованием серии новых 3-замещенных производных. Изучена противоопухолевая активность синтезированных соединений в Национальном институте рака (США) согласно международной программы Developmental Therapeutic Program, установлено ряд закономерностей корреляции «структура - действие».

Ключові слова: «домино» реакция Кневенагеля-гетеро-Дильса-Альдера, изотиохромено[4*a*,4-*d*]тиазолы, противоопухолевая активность.

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY STUDY OF NEW ISOTHIACHROMENO[4A,4-*D*]THIAZOLE DERIVATIVES

A.P. Kryshchyshyn, R.B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

Summary: based on the domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction of isorhodanine with citronellal (5*aR*,8*R*,9*aR*)-5,5,8-trimethyl-3,5,5*a*,6,7,8,9,9*a*-octahydro-2*H*-isothiochromeno[4*a*,4-*d*][1,3]- thiazol-2-one was synthesized. Mentioned compound was utilized in the reactions of *N*-alkylation and cyanoethylation with forming of new 3-substituted derivatives. Anticancer activity of synthesized compounds was studied in National Cancer Institute (USA) according to Developmental Therapeutic Program; certain "structure-activity" relationship is established.

Key words: «domino» Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction, isothiochromeno[4*a*,4-*d*]thiazoles, antitumor activity.