

УДК 616.831-005.4-08.039.71:615.27

## СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІОПІРАНО[2,3-*d*]ТІАЗОЛІВ НА ОСНОВІ ІТАКОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Н.І.Зеліско, Д.В.Атаманюк, Р.Б.Лесик

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
79010, м. Львів-10, вул. Пекарська, 69. E-mail: dr\_r\_lesyk@org.lviv.net*Ключові слова:* 4-тіоксо-2-тіазолідони; тіопірано[2,3-*d*]тіазолі; реакція гетеро-Дільса-Альдера; протиракова активність

**Синтезовані нові похідні тіопірано[2,3-*d*]тіазолів у реакції гетеро-Дільса-Альдера 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів як гетеродієнів та ітаконової кислоти як дієнофілу. Встановлено, що у випадку використання 5-(2-оксифенілметиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідону відбувається “доміно”-реакція з утворенням (2,6-діоксо-3,11b-дигідро-2H-7-окса-1,4-дитіа-3-азаціклопента[с]фенатрен-5a-іл)-оцтової кислоти. Проведена попередня оцінка протиракової активності синтезованих сполук.**

### SYNTHESIS OF NEW THIOPYRANO[2,3-*d*]THIAZOLES BASED ON ITACONIC ACID AS POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

N.I.Zelisko, D.V.Atamanyuk, R.B.Lesyk

**Novel derivatives of thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles were synthesized by hetero-Diels-Alder reaction of 5-arylidene-4-thioxo-2-thiazolidinones as heterodienes and itaconic acid as dienophile. It was established that in the case of usage of 5-(2-hydroxyphenylmethylidene)-4-thioxo-2-thiazolidinone the “Domino-reaction” occurs yielding (2,6-dioxo-3,11b-dihydro-2H-7-oxa-1,4-dithia-3-azacyclopenta[с]phenantren-5a-yl)-acetic acid. Preliminary evaluation of anticancer activity was carried out for synthesized compounds.**

### СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОПИРАНО[2,3-*d*]ТИАЗОЛА НА ОСНОВЕ ИТАКОНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Н.И.Зелиско, Д.В.Атаманюк, Р.Б.Лесик

**Синтезировано новые производные тиопирано[2,3-*d*]тиазолов в реакции гетеро-Дильса-Альдера 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідонів как гетеродієнов и итаконової кислоти как дієнофіла. Установлено, что в случае использования 5-(2-оксифенілметиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідона проходит “доміно”-реакция с образованием (2,6-діоксо-3,11b-дигідро-2H-7-окса-1,4-дитіа-3-азаціклопента[с]фенатрен-5a-ил)-уксусной кислоты. Проведена предварительная оценка противораковой активности синтезированных соединений.**

Ядро тіазолідону є потужним біофорним фрагментом для раціонального дизайну “лікоподібних молекул” як прототипів інноваційних лікарських засобів. Так, сучасні дослідження фармакологічного потенціалу 4-тіазолідонів як відомої групи біологічно активних сполук дозволили встановити факт протиракової активності її представників на фоні низької гострої токсичності та цитотоксичності [1-7]. Поряд з тим одержано незаперечні докази афінності таких похідних до біологічних мішеней, що беруть участь у біохімічних процесах пухлинного росту клітини (TNF- $\alpha$ -TNFRc-1 [8], JSP-1 [9] антиапоптичний комплекс Bcl-X<sub>L</sub>-BH3 [10] тощо). Наші попередні дослідження дозволили одержати ряд аргументів на користь гіпотези про фармакологічний потенціал тіопірано[2,3-*d*]тіазолів, синтетичними прекурсорами яких є 5-арил(гетерил)іден-4-тіазолідони [11-13]. Зазначені похідні можна розглядати як структури з “фік-

сованим” біофорним тіазолідоновим фрагментом у конденсованих гетеросистемах, що дозволяє прогнозувати збереження фармакологічного профілю сполук та розвиток кореляції “структура-активність” (схема 1).

Продовжуючи систематичні дослідження тіопірано[2,3-*d*]тіазолів як потенційних біологічно активних сполук, ми здійснили синтез нових похідних на основі ітаконової кислоти як ключового дієнофілу у реакції гетеро-Дільса-Альдера з 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідонами як гетеродієнами.

Вихідні 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідони (5-ариліденізороданіни) одержано за відомим синтетичним підходом, який включає тіонування 2,4-тіазолідиніону і наступну взаємодію одержаного ізороданіну з ароматичними альдегідами в умовах реакції Кньовенагеля (середовище — оцтова кислота, каталізатор — безводний ацетат натрію) [14]. При взаємодії 5-ариліденізороданінів **3.1-3.8** з іта-

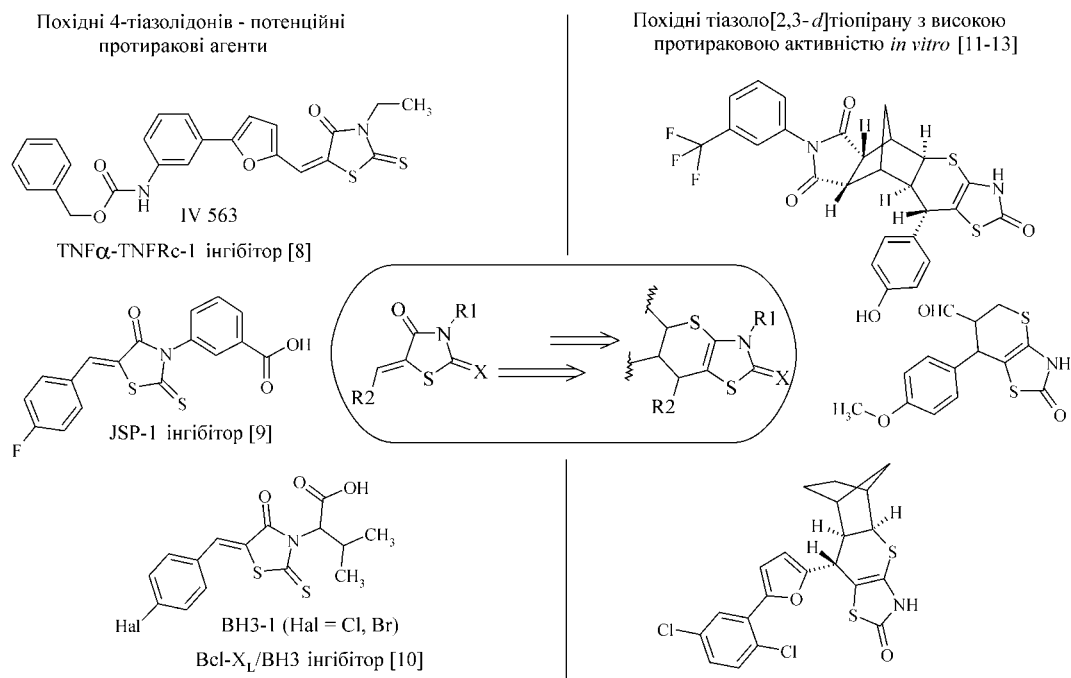


Схема 1

коновою кислотою в середовищі оцтової кислоти в присутності слідів гідрохінону як інгібітора процесів полімеризації з високими виходами одержано серію 6-карбоксиметил-2-оксо-7-арил-3,5,6,7-тетрагідро-2*H*-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонових кислот **4.1-4.8**. Необхідно відзначити, що у випадку 5-(2-оксифенілметиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідону (**3.9**) як вихідної сполуки спостерігалась тандемна двоетапна “доміно”-реакція, яка включала процес *гетеро*-Дільса-Альдера та ацилювання фенольної гідроксигрупи ариліденового фрагменту з утворенням поліциклічної (2,6-діоксо-3,11b-дигідро-2*H*-7-окса-1,4-дитіа-3-азациклопента[с]фенатрен-5a-іл)-оцтової кислоти (**5**). Аналогічна картина спостерігалась при використанні ітаконового ангідриду як дієнофіла. Сполука **5** виявилась перспективним реагентом для модифікації за карбоксильними групами. Так, при взаємодії **5** з гліцином та ароматичними амінами в оцтовій кислоті спостерігається рециклізація і утворення спірозаміщених імідів тіопірано[2,3-*d*]тіазолового ряду **6** та **7.1-7.4**. На нашу думку, у наведеній реакції спочатку відбувається аміноліз естерного угруповання, після чого утворені інтермедіати рециклізують у відповідні іміді.

Структура синтезованих сполук підтверджена методами спектроскопії ПМР та мас-спектрометрії. У спектрах ПМР синтезованих сполук, які однозначно підтверджують перебіг реакції гетеродієнового синтезу з розташуванням карбоксильної та карбоксиметильної груп у положенні 6, характерними є сигнали метиленових груп у положенні 5 тіопіранового ядра (два дублети при ~2,70-3,20 м.ч. з КССВ 16-18 Гц) та фрагменту CH<sub>2</sub>CO (два дублети при ~3,10-3,40 м.ч. з КССВ 13-14 Гц). Синглет протону в положенні 7 дикар-

бових кислот **4.1-4.8** спостерігається при ~3,70 м.ч., а для сполуки **5** і циклічних амідів **7.1-7.4** він дещо зміщений в ділянку слабого магнітного поля (~4,40 м.ч.). Проходження “доміно”-реакції з утворенням поліциклічної конденсованої системи **5** обґрунтовано як молекулярним іоном *m/z* 349 (M<sup>+</sup>) у мас-спектрі, так і відсутністю сигналу протону фенольної групи в спектрі ПМР. Натомість процес рециклізації сполуки **5** при дії гліцину та ароматичних амінів з утворенням імідів **6**, **7.1-7.4** підтверджено синглетом при ~9,70 м.ч. 2-ОН-групи арильного залишку (схема 2).

Проведено попередню оцінку фармакологічного потенціалу деяких похідних дикарбонових кислот тіопірано[2,3-*d*]тіазолового ряду на основі ітаконової кислоти. Дослідження протиракової активності *in vitro* реалізовано в рамках програми Національного інституту раку США — DTP (*Developmental Therapeutic Program*) (Бетезда, Мериленд, США) [15-17]. Сполуки вивчались на 60 лініях ракових клітин, що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, лейкемії, раку товстої кишки, нирок, меланоми, раку простати та ЦНС) при дії речовини в концентрації 10<sup>-5</sup> моль/л, в результаті якого визначають відсоток росту клітин ліній раку у порівнянні з контролем [15-17].

Загалом тестовані сполуки не проявили виразної протиракової активності *in vitro* (табл.), проте спірозаміщені іміді тіопірано[2,3-*d*]тіазолового ряду можуть мати певну перспективу для поглиблених досліджень. Зокрема, похідне **7.2** характерне специфічністю впливу на лінії ракових клітин лейкемії K-562 та RPMI-8226, причому на фоні сполуки мітотична активність наведених клітин-

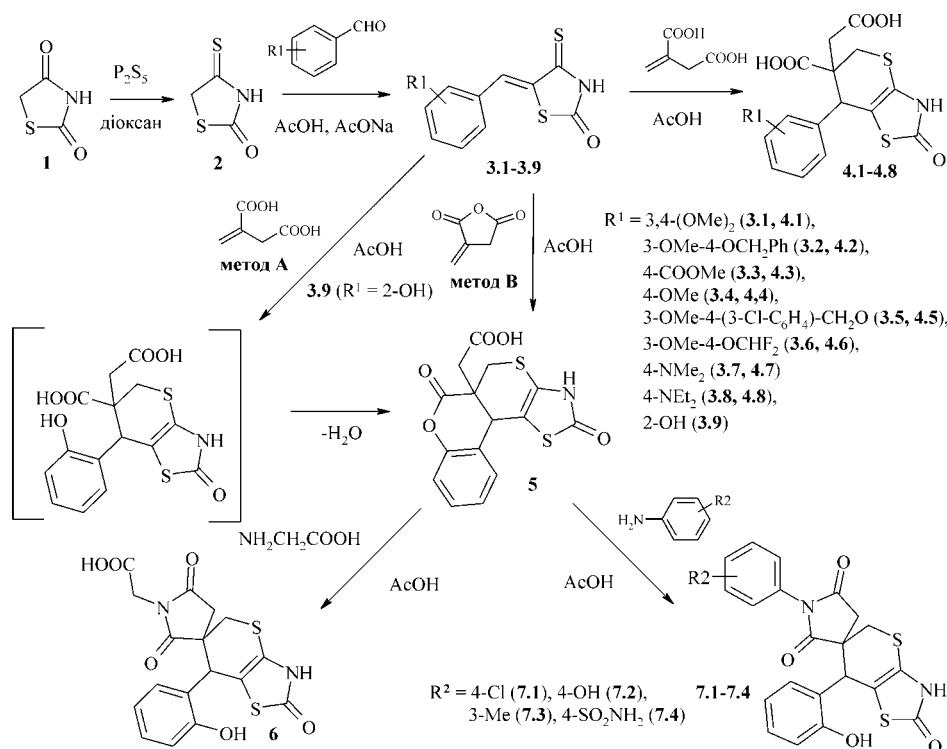


Схема 2

них ліній становила 36,72 та 59,74% відповідно. Спірозаміщений імід **7.3** характерний суттєвим впливом на лінію раку нирок RXF 393 (мітотична активність 38,42%). При аналізі попередніх результатів у площині кореляції “структура-дія” необхідно відзначити, що загалом циклічні спірозаміщені іміди є більш перспективними для подальших досліджень, ніж вихідні дикарбонові кислоти тіопірано[2,3-*d*]тіазолового ряду. Введення імідних фрагментів у базу “матрицю” може бути одним із напрямків дизайну потенційних протираккових молекул, проте конкретизація висновків стосовно наведених сполук потребує більшого експериментального матеріалу.

#### Експериментальна частина

Спектри ПМР знімалися на приладі “Varian VXR-300”, розчинник — DMSO- $D_6$ , стандарт —

тетраметилсилан. Мас-спектри ключових сполук одержані на приладі “Varian 1200L” (іонізація електронним ударом). Температури плавлення речовин не виправлені. 2,4-Тіазолідиндіон [18], 4-тіоксо-2-тіазолідон та 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідони [14] синтезовані за відомими методами.

**6-Карбоксиметил-2-оксо-7-арил-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонових кислот (4.1-4.8).** У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають по 0,005 моль ітаконової кислоти і відповідного 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідону, декілька кристалів гідрокінону та 10 мл крижаної оцтової кислоти. Реакційну суміш кип’ячать протягом 1 год, потім охолоджують. Утворений осад відфільтровують і перекристалізовують з метанолу (**4.3**, **4.5**, **4.7**), етанолу (**4.2**, **4.4**, **4.6**), сумішею етанол — діетиловий етер 1:2 (**4.1**) та ДМФА — етанолу 1:2 (**4.8**).

Таблиця

Цитотоксичність синтезованих сполук у концентрації  $10^{-5}$  М на 60 лініях ракових клітин

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин та мітотична активність, %
<b>4.1</b>	101,31	56,00÷123,78	К-562 (лейкемія): 56,00% НОР-92 (недрібноклітинний рак легень): 71,29%
<b>4.5</b>	102,69	77,24÷133,30	УО-31 (рак нирок): 77,24%
<b>7.2</b>	96,66	36,72÷118,40	НОР-92 (недрібноклітинний рак легень): 53,69% CCRF-CEM (лейкемія): 66,54% К-562 (лейкемія): 36,72% RPMI-8226 (лейкемія): 59,74% УО-31 (рак нирок): 69,10% РС-3 (рак простати): 61,58%
<b>7.3</b>	111,59	38,42÷258,53	RXF 393 (рак нирок): 38,42%

**Сполука 4.1.** Вихід — 55%. Т.пл. — 220-222°C. Знайдено, %: N 3,35, S 15,40.  $C_{17}H_{17}NO_7S_2$ . Вирахувано, %: N 3,40, S 15,59. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2,80д (1H, 5-H,  $J = 17,6$  Гц), 2,95д (1H, 5-H,  $J = 17,6$  Гц), 3,18д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,7$  Гц), 3,35д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,7$  Гц), 3,69с (3H,  $OCH_3$ ), 3,70с (3H,  $OCH_3$ ), 3,78с (1H, 7-H), 6,60д (1H, аром.,  $J = 8,3$  Гц), 6,68с (1H, аром.), 6,88д (1H, аром.,  $J = 8,3$  Гц), 11,43с (1H, NH), 12,53шс (2H,  $COOH$ ).

**Сполука 4.2.** Вихід — 69%. Т.пл. — 186-189°C. Знайдено, %: N 2,70, S 13,00.  $C_{23}H_{21}NO_7S_2$ . Вирахувано, %: N 2,87, S 13,15.

**Сполука 4.3.** Вихід — 61%. Т.пл. — 210-213°C. Знайдено, %: N 3,35, S 15,80.  $C_{17}H_{15}NO_7S_2$ . Вирахувано, %: N 3,42, S 15,66.

**Сполука 4.4.** Вихід — 56%. Т.пл. — 221-223°C. Знайдено, %: N 3,90, S 16,90.  $C_{16}H_{15}NO_6S_2$ . Вирахувано, %: N 3,67, S 16,81. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2,78д (1H, 5-H,  $J = 17,3$  Гц), 2,93д (1H, 5-H,  $J = 17,3$  Гц), 3,14д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,8$  Гц), 3,31д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,8$  Гц), 3,70с (3H,  $OCH_3$ ), 3,78с (1H, 7-H), 6,64д (2H, аром.,  $J = 8,6$  Гц), 7,01д (1H, аром.,  $J = 8,6$  Гц), 11,45с (1H, NH), 12,51шс (2H,  $COOH$ ). Спектр EI-MS (m/z): 381 ( $M^+$ ).

**Сполука 4.5.** Вихід — 56%. Т.пл. — 198-200°C. Знайдено, %: N 2,69, S 12,10.  $C_{23}H_{20}ClNO_7S_2$ . Вирахувано, %: N 2,68, S 12,29. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2,80д (1H, 5-H,  $J = 17,5$  Гц), 2,95д (1H, 5-H,  $J = 17,5$  Гц), 3,17д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,8$  Гц), 3,34д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,8$  Гц), 3,72с (3H,  $OCH_3$ ), 3,79с (1H, 7-H), 5,03с (2H,  $CH_2O$ ), 6,59д (1H, аром.,  $J = 8,4$  Гц), 6,72с (1H, аром.), 6,96д (1H, аром.,  $J = 8,4$  Гц), 7,40м (3H, аром.), 11,42с (1H, NH), 12,56шс (2H,  $COOH$ ).

**Сполука 4.6.** Вихід — 50%. Т.пл. — 210-212°C. Знайдено, %: N 3,00, S 14,20.  $C_{17}H_{15}F_2NO_7S_2$ . Вирахувано, %: N 3,13, S 14,33.

**Сполука 4.7.** Вихід — 61%. Т.пл. — 240-245°C. Знайдено, %: S 16,35, N 7,20.  $C_{17}H_{18}N_2O_5S_2$ . Вирахувано, %: S 16,26, N 7,10. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2,84д (1H, 5-H,  $J = 17,7$  Гц), 2,87с (6H,  $2^*CH_3$ ), 2,95д (1H, 5-H,  $J = 17,5$  Гц), 3,20д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,7$  Гц), 3,35д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,7$  Гц), 3,70с (1H, 7-H), 6,64д (2H, аром.,  $J = 8,5$  Гц), 6,92д (2H, аром.,  $J = 8,5$  Гц), 11,44с (1H, NH); 12,50 шс (2H,  $COOH$ ).

**Сполука 4.8.** Вихід — 73%. Т.пл. — 224-227°C. Знайдено, %: N 6,70, S 15,00.  $C_{19}H_{22}N_2O_5S_2$ . Вирахувано, %: N 6,63, S 15,18. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 1,06т (6H,  $2^*CH_3CH_2$ ), 2,83д (1H, 5-H,  $J = 17,4$  Гц), 2,94д (1H, 5-H,  $J = 17,5$  Гц), 3,16д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,7$  Гц), 3,29кв (4H,  $2^*CH_3CH_2$ ), 3,35д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,7$  Гц), 3,67с (1H, 7-H), 6,56д (2H, аром.,  $J = 8,5$  Гц), 6,89д (2H, аром.,  $J = 8,5$  Гц), 11,42с (1H, NH), 12,52 шс (2H,  $COOH$ ).

**(2,6-Діоксо-3,11в-дигідро-2H-7-окса-1,4-дигіа-3-азаціклопента[с]фенатрен-5а-іл)-оцтової кислоти (5).** У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають по 0,005 Моль ітаконової кислоти або її ангідриду і 5-(2-оксифенілметил-

іден)-4-тіоксо-2-тіазолідону (**3.9**), декілька кристалів гідрохінону та 10 мл крижаної оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'яють протягом 1 год, потім охолоджують. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують із оцтової кислоти.

**Сполука 5.** Вихід — 45% (метод А), 64% (метод В). Т.пл. — 240-242°C. Знайдено, %: N 3,80, S 18,30.  $C_{15}H_{11}NO_5S_2$ . Вирахувано, %: N 4,01, S 18,35. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2,60 д (1H, 5-H,  $J = 15,5$  Гц), 2,72 д (1H, 5-H,  $J = 15,5$  Гц), 3,40 д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,2$  Гц), 3,46 д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,2$  Гц), 4,41с (1H, 11b-H), 7,16д (1H, аром.,  $J = 8,0$  Гц), 7,26т (1H, аром.,  $J = 7,4$  Гц), 7,36-7,44м (2H, аром.), 11,53с (1H, NH), 12,62шс (1H,  $COOH$ ). Спектр EI-MS (m/z): 349 ( $M^+$ ), 350 ( $M^++1$ ).

**1-Заміщені 7'-(2-гідроксифеніл)-3',7'-дигідро-2H, 2'H,5H-спіро[піролідин-3,6'-тіопірано[2,3-d]тіазол]-2,2',5-тріони (6, 7.1-7.4).** У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають 0,003 Моль сполуки **5**, 0,003 Моль гліцину або відповідного ароматичного аміну та 10 мл оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'яють протягом 10 год. Продукт реакції відфільтровують після повного охолодження. Перекристалізують із ацетонітрилу (**7.1**) та суміші ДМФА —  $AcOH$  1:2 (**6, 7.2-7.4**).

**Сполука 6.** Вихід — 65%. Т.пл. — 203-205°C. Знайдено, %: N 6,90, S 15,70.  $C_{17}H_{14}N_2O_6S_2$ . Вирахувано, %: N 6,89, S 15,78. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2,75д (1H, 5'-H,  $J = 18,0$  Гц); 2,97д (1H, 4-H,  $J = 13,1$  Гц), 3,11д (1H, 5'-H,  $J = 18,0$  Гц), 3,27д (1H, 4-H,  $J = 13,1$  Гц), 3,86д (1H,  $CH_2COOH$ ,  $J = 17,2$  Гц), 4,14д (1H,  $CH_2COOH$ ,  $J = 17,2$  Гц), 4,21с (1H, 7'-H), 6,74м (2H, аром.), 6,88д (1H, аром.,  $J = 7,5$  Гц), 7,05т (1H, аром.,  $J = 7,7$  Гц), 9,57с (1H, OH), 10,47с (1H, NH), 13,05шс (1H,  $COOH$ ).

**Сполука 7.1.** Вихід — 32%. Т.пл. — 245-247°C. Знайдено, %: N 6,00, S 14,00.  $C_{21}H_{15}ClN_2O_4S_2$ . Вирахувано, %: N 6,10, S 13,97. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2,72д (1H, 5'-H,  $J = 17,9$  Гц), 3,14д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,1$  Гц), 3,24д (1H, 5'-H,  $J = 17,9$  Гц); 3,36д (1H,  $CH_2CO$ ,  $J = 13,1$  Гц), 4,33с (1H, 7'-H), 6,77м (2H, аром.), 6,94д (1H, аром.,  $J = 7,3$  Гц), 7,05т (1H, аром.,  $J = 7,7$  Гц), 7,32д (2H, аром.,  $J = 8,7$  Гц), 7,49д (2H, аром.,  $J = 8,7$  Гц), 9,66с (1H, OH), 11,44с (1H, NH).

**Сполука 7.2.** Вихід — 40%. Т.пл. — 247-250°C. Знайдено, %: N 6,20, S 14,70.  $C_{21}H_{16}N_2O_5S_2$ . Вирахувано, %: N 6,36, S 14,56. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2,68д (1H, 5'-H,  $J = 17,9$  Гц), 3,10д (1H, 4-H,  $J = 13,1$  Гц), 3,20д (1H, 5'-H,  $J = 17,9$  Гц), 3,37д (1H, 4-H,  $J = 13,1$  Гц), 4,30с (1H, 7'-H); 6,76-6,81м (4H, аром.), 6,94д (1H, аром.,  $J = 7,3$  Гц), 7,02-7,07м (4H, аром.), 9,54с (1H, OH), 9,59с (1H, OH), 11,40шс (1H, NH).

**Сполука 7.3.** Вихід — 65%. Т.пл. — 247-249°C. Знайдено, %: N 6,50, S 14,50.  $C_{22}H_{18}N_2O_4S_2$ . Вирахувано, %: N 6,39, S 14,62. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2,33с (3H,  $CH_3$ ), 2,78д (1H, 5'-H,  $J = 18,0$  Гц), 3,21д (1H, 5'-H,  $J = 18,0$  Гц), 3,23д (1H, 4-H,  $J = 13,0$  Гц), 3,38д (1H, 4-H,  $J = 13,0$  Гц); 4,37с (1H, 7'-H), 6,73-6,81м (2H, аром.), 6,92д (1H, аром.,  $J =$

7,5 Гц), 7,05-7,12м (3H, аром.), 7,20д (1H, аром.,  $J = 7,2$  Гц), 7,34г (1H, аром.,  $J = 7,8$  Гц), 9,75с (1H, OH); 11,59шс (1H, NH). Спектр EI-MS ( $m/z$ ): 438 ( $M^+$ ), 439 ( $M^+ + 1$ ).

**Сполука 7.4.** Вихід — 17%. Т.пл. >250°C. Знайдено, %: N 8,50, S 19,00.  $C_{21}H_{17}N_3O_6S_3$ . Вираховано, %: N 8,34, S 19,10. Спектр ЯМР<sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.ч.: 2,76д (1H, 5'-H,  $J = 17,7$  Гц), 3,15д (1H, 4-H,  $J = 13,4$  Гц), 3,29 (1H, 5'-H,  $J = 17,7$  Гц), 3,37д (1H, 4-H,  $J = 13,4$  Гц), 4,35с (1H, 7'-H); 6,75д (1H, аром.,  $J = 8,1$  Гц), 6,78т (1H, аром.,  $J = 7,5$  Гц), 6,95д (1H, аром.,  $J = 7,2$  Гц), 7,05т (1H, аром.,  $J = 7,5$  Гц), 7,39с (2H,  $SO_2NH_2$ ), 7,49д (2H, аром.,  $J = 8,4$  Гц), 7,91д (2H, аром.,  $J = 8,4$  Гц), 9,70с (1H, OH), 11,46с (1H, NH).

#### Висновки

1. Показано, що 5-ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідони вступають в реакцію *гетеро*-Дільса-Альдера з ітаконовою кислотою як діенофілом, що дозволило одержати серію неописаних в хімічній літературі 6-карбоксиметил-2-оксо-7-арил-3,5,6,7-

тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонових кислот.

2. Встановлено, що при взаємодії 5-(2-окси-фенілметиліден)-4-тіоксо-2-тіазолідону з ітаконовою кислотою та її ангідридом проходить каскадна взаємодія, яка поєднує гетеродієновий синтез та ацилювання фенольної групи, що дозволило запропонувати новий варіант “доміно”-реакції.

3. Виявлено, що взаємодія (2,6-діоксо-3,11b-дигідро-2H-7-окса-1,4-дитіа-3-азациклопента[с]фенатрен-5a-іл)-оцтової кислоти з ароматичними амінами та гліцином в оцтовій кислоті проходить з рециклізацією у спірозаміщений піролідиндієновий цикл, що дозволило одержати оригінальні спіро-гетероциклічні системи — похідні 7'-(2-гідроксифеніл)-3',7'-дигідро-2H,2'H,5H-спіро[піролідин-3,6'-тіопірано[2,3-*d*]тіазол]-2,2',5-тріонів.

4. На основі попередніх скринінгових досліджень встановлено, що введення мідних фрагментів у базову тіопірано[2,3-*d*]тіазольну “матрицю” може бути одним із напрямків дизайну потенційних протиракових молекул.

#### Література

1. Lesyk R., Zimenkovsky B. // *Curr. Org. Chem.* — 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. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* — 2009. — Vol. 184. — P. 638-650.
4. Roman O., Lesyk R. // *Farmacia.* — 2007. — Vol. LV, №6. — P. 640-648.
5. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, №4. — P. 1396-1404.
6. Kaminsky D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, №9. — P. 3627-3636.
7. Mosula L., Zimenkovsky B., Havrylyuk D. et al. // *Farmacia.* — 2007. — Vol. 57, №3. — P.321-330.
8. Capter P.H., Scherle P.A., Muchelbauer J.A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 11879-11884.
9. Neil S. Cutshall, Christine O'Day, Marina Prerzhdo // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — №15. — P. 3374-3379.
10. Degterev A., Lugovskoy A., Cardone M. et al. // *Nature Cell Biol.* — 2001. — №3. — P. 173-182.
11. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *J. Sulf. Chem.* — 2008. — Vol. 29, №2. — P. 151-162.
12. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів: Автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. — Львів, 2005. — 39 с.
13. Lesyk R., Zimenkovsky B., Atamanyuk D. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — Vol. 14, №15. — P. 5230-5240.
14. Гришук А.П., Комарица И.Д., Баранов С.Н. // *XГС.* — 1966. — №5. — С. 706-709.
15. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // *Cancer Res.* — 1988. — №48. — С. 589-601.
16. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // *Seminars in Oncol.* — 1992. — Vol. 19, №6. — P. 622-638.
17. Boyd M.R., Paull K.D. // *Drug Development Res.* — 1995. — №34. — P. 91-109.
18. Туркевич Н.М., Введенский В.М., Петличная Л.П. // *Укр. хим. журн.* — 1961. — Т. 27, №5. — С. 680-681.

Надійшла до редакції 05.03.2010 р.

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 проведене *in vitro* тестування протиракової активності синтезованих нами сполук.