

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-(4-АЛКОКСИФЕНІЛАМІНО)ТІАЗОЛ-4(5H)-ОНІВ

І.Ю.Субтельна, Б.С.Зіменковський, 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: 2-ариламінотіазол-4(5H)-они; [2+3]-циклоконденсація; реакція Кньюенагеля; протиракова активність

На основі амінолізу 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазол-4(5H)-ону, [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин з монохлороцтовою кислотою і арилмалеїнімідами, а також реакції Кньюенагеля синтезовано серію 5-заміщених 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів. Вивчена протиракова активність одержаних сполук на 60 лініях пухлинних клітин у Національному Інституті Раку США. Ідентифіковано 4-етоксикарбонілфеніламід 5-карбоксиметил-2-(4-метоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-ону як “сполуку-лідер”, що характеризується високим рівнем протиракової активності.

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY EVALUATION OF 2-(4-ALKOXYPHENYLAMINO)THIAZOL-4(5H)-ONES DERIVATIVES

I.Yu.Subtelna, B.S.Zimenkovsky, R.B.Lesyk

Following 2-carbethoxymethylthio-2-thiazol-4(5H)-one aminolysis, [2+3]-cyclocondensation of arylthioureas with chloroacetic acid and arylmaleimides, as well as Knoevenagel reaction a series of 5-substituted 2-(4-alkoxyphenylamino)thiazol-4(5H)-ones has been synthesized. The anti-cancer activity of the compounds synthesized toward 60 human tumor cell lines panel has been studied at the National Cancer Institute, USA. 4-Ethoxycarbonylphenylamide of 5-carboxymethyl-2-(4-methoxyphenylamino)thiazol-4(5H)-one as a leading compound with a high antitumor activity has been selected.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(4-АЛКОКСИФЕНИЛАМИНО)ТІАЗОЛ-4(5H)-ОНОВ

И.Ю.Субтельная, Б.С.Зименковский, Р.Б.Лесик

На основе аминоліза 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазол-4(5H)-она, [2+3]-циклоконденсації арилтіомочевин с монохлоруксусной кислотой и арилмалеинимидами, а также реакції Кньюенагеля синтезировано серію 5-замещенных 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онов. Изучена противораковая активность соединений на 60 линиях опухолевых клеток в Национальном Институте Рака США. Идентифицировано 4-этоксикарбонилфеніламід 5-карбоксиметил-2-(4-метоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-она как “соединение-лидер” с высоким уровнем противопухолевой активности.

Похідні тіазолідину є класичною групою біологічно активних сполук у сучасній медичній хімії, яка характеризується широким і різноплановим спектром біологічної активності [1, 2]. Необхідно відмітити, що останнім часом одним із пріоритетних напрямків раціонального дизайну “лікоподібних молекул” на основі тіазолідинового каркасу є пошук протиракових агентів [3-9]. Синтетичні та скринінгові дослідження в галузі 4-тіазолідонів, проведені на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького у співпраці з Національним Інститутом Раку США (NCI), дозволили ідентифікувати значний протираковий потенціал 5-ариліден-2-оксифеніламінотіазол-4(5H)-онів [10, 11], серед яких виділено 3 високоактивні сполу-

ки-лідери для поглиблених доклінічних досліджень (рис. 1).

Метою зазначеної роботи став синтез 5-заміщених 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів для фармакологічного скринінгу на протиракову активність і деталізації бази даних кореляції “структура — дія”.

Синтез нових похідних тіазолідину здійснено за запропонованими нами раніше методами, які базуються на амінолізі 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазол-4(5H)-ону (1), [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин як S,N-бінуклеофілів з еквівалентами діелектрофільного синтону [C₂]²⁺, а також реакції Кньюенагеля (схема 1). Так, взаємодією сполуки 1 з 4-метокси- та 4-етоксіанілінами в середовищі етанолу (метод А) одержано 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-они (4, 5). Паралельно прове-

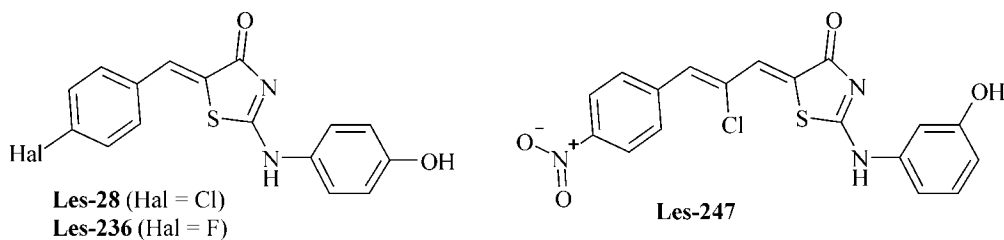


Рис. 1. Сполуки-лідери з протипухлинною активністю з групи 5-ариліден-2-оксифеніламінотіазол-4(5H)-онів [10, 11].

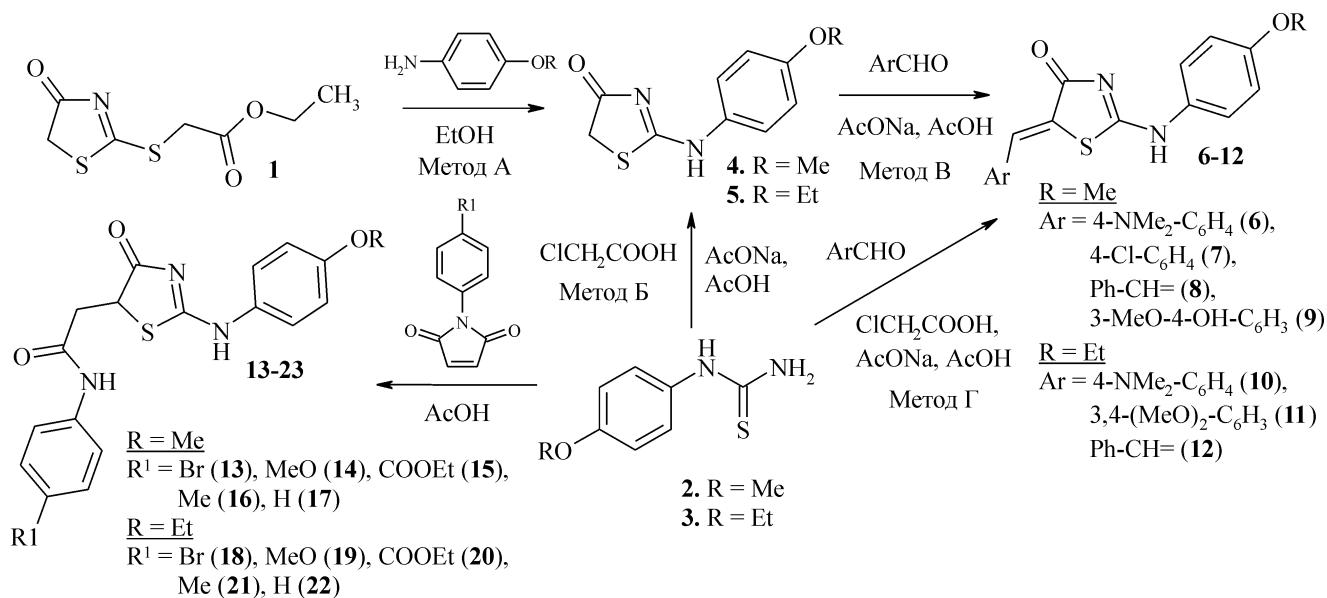


Схема 1

дено зустрічний синтез (метод Б) сполук **4** і **5** гетероциклізацією відповідних арилтіосечовин (**2**, **3**) і монохлороцтової кислоти в середовищі оцтової кислоти в присутності безводного ацетату натрію. Наявність активної метиленової групи в структурі 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів (**4**, **5**), а також встановлений нами факт критичного впливу характеру замісника в 5 положенні 4-тіазолідонового циклу на протипухлинну активність [1, 2, 8-11] стали обґрунтуванням для синтезу серії 5-ариліденпохідних (**6-12**) в умовах конденсації Кньюенагеля (метод В, середовище — оцтова кислота, каталізатор — безводний ацетат натрію). 5-Ариліден-2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-они одержані зустрічно на основі трикомпонентної реакції (метод Г), що базується на послідовному проходженні [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин з монохлороцтовою кислотою та взаємодії 2-ариламінотіазол-4(5H)-ону, утвореного *in situ*, з альдегідами при каталізі безводним ацетатом натрію. Необхідно відзначити, що мето-

ди А і Б та В і Г практично не відрізняються за виходами і чистотою продуктів, тому можуть альтернативно використовуватись для синтезу цільових сполук. Реакцією [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин **2** і **3** з арилмалеїмідами як еквівалентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ з високими виходами синтезовано серію ариламідів 5-карбоксиметил-2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів (**13-22**).

Для синтезованих 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів та їх 5-заміснених характерна прототропна аміно-імінна таутомерія за рахунок утворення таутомерів, які відрізняються розташуванням $C=N$ зв'язку. Крім того, таутомери з екзоциклічним $C=N$ зв'язком (іміноформа) існують у вигляді суміші *Z*- і *E*-стереоізомерів (схема 2). Особливості прототропної таутомерії і стереоізомерії наведеного класу сполук як у розчині, так і в кристалічному стані достатньо широко вивчені методами квантової хімії, ІЧ- та ЯМР-спектроскопії, а також рентгеноструктурного аналізу [10-14].

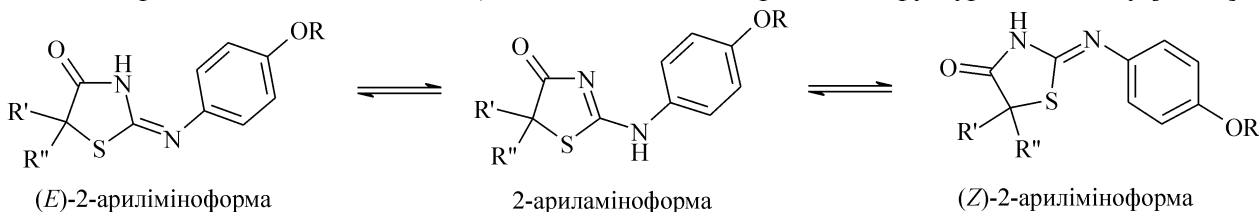


Схема 2

Таблиця 1

Цитотоксичність синтезованих сполук у концентраціях 10^{-4} М (3 лінії) і 10^{-5} М (60 ліній)

Сполука	Мітотична активність 3 ліній, %	Середня мітотична активність 60 ліній / діапазон мітотичної активності, %	Найбільш чутливі лінії клітин (мітотична активність, %)
5	-	100,90 / 17,89÷156,00	Рак яєчників: IGROV1 (17,89%) Рак молочної залози: BT-549 (56,81%)
9	-	78,85 / 10,04÷112,63	Рак легень: HOP-32 (32,95%) Рак товстого кишківника: HCT-15 (51,82%) Лейкемія: K-562 (50,21%) Рак молочної залози: MBA-MB-435 (10,04%), MBA-MB-468 (45,93%)
12	MCF7 - 120% NCI-H460 - 112% SF-268 - 87%	-	-
15	-	59,84 / -41,66÷115,04	Рак нирок: UO-31 (-41,66%) Рак товстого кишківника: KM12 (1,50%), HCC-2998 (-13,44%) Рак яєчників: OVCAR-3 (14,31%) Рак молочної залози: MDA-MB-231/ATCC (3,44%)
19	MCF7 - 103% NCI-H460 - 112% SF-268 - 78%	-	-
20	MCF7 - 96% NCI-H460 - 156% SF-268 - 112%	-	-

Структура синтезованих сполук, а також існування прототропної аміно-імінної таутомерії в розчині підтверджені методом спектроскопії ПМР. Так, у спектрах ПМР похідних 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-онів спостерігається характерне подвоєння сигналів, зумовлене існуванням у розчині динамічної рівноваги аміно- та іміноформ [10-14]. Співвідношення таутомерів на основі кривої інтегральної інтенсивності становить ~1:1. Характеристики синтезованих сполук наведені в експериментальній частині.

Протиракова активність одержаних похідних вивчалась у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США — DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного Інституту Раку (NCI, Бетезда, Мериленд, США) [15-17].

Перший етап фармакологічного скринінгу (прескринінг) полягав у дослідженні протипухлинної активності сполук *in vitro* на трьох лініях клітин (MCF7 — рак молочної залози, NCI-H460 — рак легень, SF-268 — рак ЦНС) в концентрації речовини 10^{-4} Моль/л або на 60 лініях, що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, товстого кишківника, нирок, простати і ЦНС, а також лейкемії та меланоми), при дії речовини в концентрації 10^{-5} Моль/л. В обох випадках визначався відсоток росту клітин у порівнянні з контролем. Дослідження проведено методом флуоресцентного зафарбовування (барвник — сульфородамін Б, еталони — 5-фторурацил та адриаміцин) [15-17].

За результатами прескринінгу сполуки **5**, **9**, **12**, **19** і **20** не проявили необхідного ефекту (табл. 1),

причому на деяких лініях спостерігався навіть цитостимулюючий ефект. Проте варто зауважити, що 2-(4-метоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-он (**5**) проявив високу селективність пригнічення мітотичної активності лінії раку яєчників IGROV1, а його 5-(3-метокси-4-оксibenзиліден)похідне **9** — лінії раку молочної залози MBA-MB-435. Як видно з даних табл. 1, сполука **15** проявила високий рівень цитотоксичності і була відбрана для поглиблених *in vitro* досліджень. Цікаво відзначити, що заміна етоксигрупи в положенні 4 амінофенільного залишку (сполука **20**) на метоксигрупу (сполука **15**) приводить до стрибкоподібного зростання цитотоксичного ефекту.

Поглиблений *in vitro* скринінг сполуки **15** полягав у вивченні її протипухлинного ефекту в п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100μМ, 10μМ, 1μМ, 0,1μМ та 0,01μМ) на 57 лініях людських ракових клітин, набір яких аналогічний до етапу прескринінгу. У результаті експерименту розраховано 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 [15-17].

Результати поглибленого дослідження сполуки **15** підтвердили її високий протипухлинний потенціал. При оцінці протипухлинного профілю

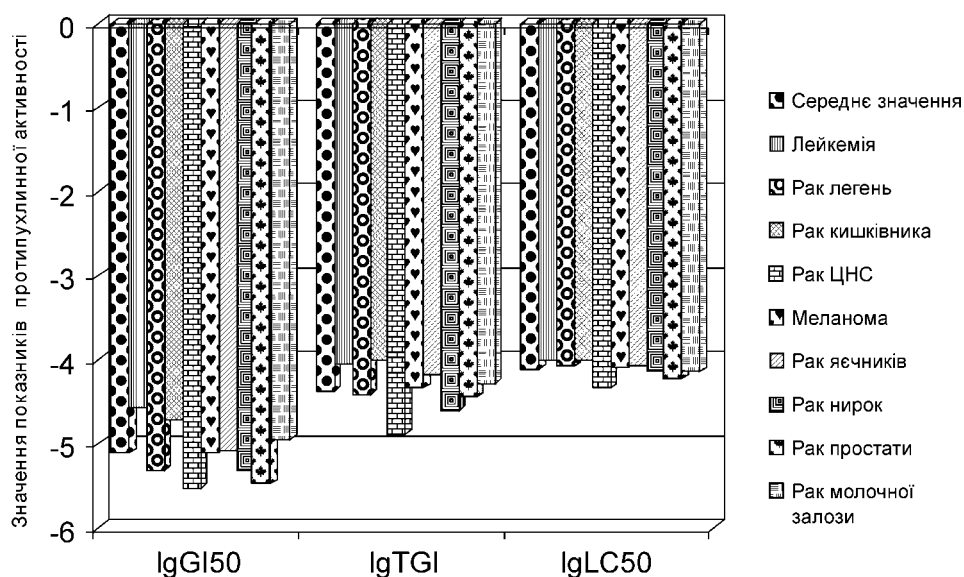


Рис. 2. Протипухлинний профіль сполуки **15** на основі розрахованих середніх значень активності по кожному з онкологічних захворювань.

сполуки-лідера по різних типах онкологічних захворювань необхідно відзначити відносну селективність дії на лінії раку ЦНС, причому спостерігався як значний рівень ефективного інгібування, так і цитостатичний та цитотоксичний ефекти (рис. 2).

У загальному варто відзначити суттєвий ефективний рівень інгібування (табл. 2) практично на всі лінії пухлинних клітин (відсоток “активних ліній” становив 84,2% при середньому значенні $\lg GI_{50} = -5.11$). Стосовно окремих ліній клітин найвище значення $\lg GI_{50}$ спостерігалось для MOLT-4 (лейкемія). Дуже цікава картина відзначена для клітинної лінії раку ЦНС U251, для якої рівень ефективного інгібування, цитотоксичний і цито-

статичний ефекти знаходились приблизно на одному рівні ($\lg GI_{50} = -5.74$, $\lg TGI = -5.74$, $\lg LC_{50} = 5.14$).

Таким чином, за рівнем протипухлинного профілю сполука **15** може розглядатись як потенційна “структура-лідер”, що характеризується високим рівнем ефективного інгібування росту всіх тестованих ліній клітин (діапазон $\lg GI_{50}$ в межах $-4,00 \div -5,91$) і значною цитостатичною (діапазон TGI в межах $-4,00 \div -5,44$) активністю.

Експериментальна частина

Спектри ПМР одержаних сполук знімалися на приладі “Varian Mercury VX-300”, розчинник DMSO-D₆, стандарт — тетраметилсилан. Арилтіосечовини **2**, **3** [18] та 2-карбетоксиметилтіо-2-

Таблиця 2

Результати поглибленого in vitro скринінгу сполуки 15 у градієнті концентрацій 10^{-4} - 10^{-8} М

Показник	Кількість “активних” ліній / %	Середнє значення активності / діапазон	Найбільш чутливі лінії клітин (значення показника ефекту)
$\lg GI_{50}$	48 / 84,2%	-5,11 / -5,91÷-4,00	$\lg GI_{50} < -5,50$ Лейкемія: MOLT-4 (-5,91) Рак легень: HOP-62 (-5,54), HOP-92 (-5,66), NCI-H322M (-5,52) Рак товстого кишківника: HCT-116 (-5,58) Рак ЦНС: SF-539 (-5,63), SNB-75 (-5,73), U251 (-5,74) Меланома: MALME-3M (-5,85), SK-MEL-28 (-5,57) Рак нирок: CAKI-1 (-5,55), TK-10 (-5,68) Рак молочної залози: MBA-MB-231/ATCC (-5,64)
$\lg TGI$	26 / 45,6%	-4,36 / -5,44÷-4,00	$\lg TGI \leq -5,00$ Рак легень: HOP-62 (-5,00), HOP-92 (-5,11) Рак ЦНС: SF-539 (-5,09), SNB-75 (-5,16), U251 (-5,44) Меланома: MALME-3M (-5,42), SK-MEL-28 (-5,15) Рак нирок: TK-10 (-5,15) Рак молочної залози: MBA-MB-231/ATCC (-5,32)
$\lg LC_{50}$	14 / 24,6%	-4,11 / -5,14÷-4,00	$\lg GI_{50} < -4,50$ Рак ЦНС: SF-539 (-4,53), U251 (-5,14) Меланома: MALME-3M (-4,79) Рак нирок: TK-10 (-4,58) Рак молочної залози: MBA-MB-231/ATCC (-4,99)

тіазол-4(5*H*)-он **1** [8, 12], синтезовані за відомими методами.

Синтез 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5*H*)-онів

Метод А. Суміш 0,035 Моль сполуки **1** та 0,035 Моль 4-метокси- або 4-етоксіаніліну в 50 мл ізопропанолу кип'яють у колбі зі зворотним холодильником протягом 3 год. Осад, що утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають ізопропанолом та діетиловим ефіром. Перекристалізують з оцтової кислоти або бутанолу.

Метод Б. Суміш 0,1 Моль відповідної 4-алкоксифенілтіосечовини, 0,1 Моль монохлороцтової кислоти та 0,1 Моль безводного ацетату натрію в 50 мл оцтової кислоти кип'яють у колбі зі зворотним холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром. Перекристалізують з оцтової кислоти або бутанолу.

Сполука 4. Виходи — 80% (метод А), 75% (метод Б). Т.пл. — 233-235°C. Знайдено, %: N — 12,45, S — 14,40. C₁₀H₁₀N₂O₂S. Вирахувано, %: N — 14,43, S — 12,60.

Сполука 5. Виходи — 95% (метод А), 71% (метод Б). Т.пл. — 165-167°C. Знайдено, %: N — 12,00, S — 13,40. C₁₁H₁₂N₂O₂S. Вирахувано, %: N — 11,86, S — 13,57.

Синтез 5-ариліден-2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5*H*)-онів

Метод В. Суміш 0,0048 Моль 2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5*H*)-ону, 0,0072 Моль відповідного альдегіду та 0,0048 Моль безводного ацетату натрію в 10 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 2 год у колбі зі зворотним холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА — оцтова кислота або ДМФА — метанол.

Метод Г. Суміш 0,01 Моль 4-алкоксифенілтіосечовини, 0,015 Моль відповідного альдегіду, 0,01 Моль монохлороцтової кислоти та 0,02 Моль безводного ацетату натрію в 20 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 2 год у колбі зі зворотним холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА — оцтова кислота (2:1).

Сполука 6. Виходи — 75% (метод В), 70% (метод Г). Т.пл. >250°C. Знайдено, %: N — 11,70, S — 8,90. C₁₉H₁₉N₃O₂S. Вирахувано, % N — 11,89, S — 9,07. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.00с, 3.03с (6H, N(CH₃)₂); 3.80с (3H, OCH₃); 6.74д, 6.81д (2H, J = 8,3 Гц, аром.), 6.92-7.01м, 7.70д (2H, аром.); 7.32д, 7.43д (2H, J = 8,3 Гц, аром.); 7.47с, 7.55с (1H, =CH); 11.20с, 11.90с (1H, NH).

Сполука 7. Виходи — 85% (метод В), 90% (метод Г). Т.пл. >250°C. Знайдено, %: N — 8,00, S — 9,50. C₁₇H₁₃ClN₂O₂S. Вирахувано, %: N — 8,12, S —

9,30. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.80с (3H, OCH₃); 6.86д, 6.93д, 7.36д, 7.43д, 7.44д, 7.55д, 7.72д (8H, J = 8,6 Гц, аром.); 7.51с, 7.59с (1H, =CH); 11.20с, 12.00с (1H, NH).

Сполука 8. Виходи — 80% (метод В), 80% (метод Г). Т.пл. >250°C. Знайдено, %: N — 8,50, S — 9,20. C₁₉H₁₆N₂O₂S. Вирахувано, %: N — 8,33, S — 9,53. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.80с (3H, OCH₃); 6.83дд (J = 11,5 Гц, 14,6 Гц), 6.91-6.99м, 7.12д (J = 14,6 Гц), 7.16д (J = 14,6 Гц), 7.28д (J = 11,5 Гц), 7.32-7.42м, 7.57д (J = 14,6 Гц), 7.63д (J = 8,7 Гц), 7.69д (J = 8,7 Гц) (8H, CH=CH-CH, аром.); 11.00с, 11.90с (1H, NH).

Сполука 9. Виходи — 83% (метод В), 82% (метод Г). Т.пл. — 238-240°C. Знайдено, %: N — 7,10, S — 8,20. C₂₀H₁₈N₂O₄S. Вирахувано, %: N — 7,32, S — 8,38. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.79с, 3.80с, 3.82с, 3.88с (6H, 2*OCH₃); 6.77-7.02м, 7.05с, 7.72д (J = 7,8 Гц) (7H, аром.); 9.27с (1H, OH); 11.00с, 11.80с (1H, NH).

Сполука 10. Виходи — 75% (метод В), 89% (метод Г). Т.пл. >250°C. Знайдено, %: N — 11,30, S — 8,90. C₂₀H₂₁N₃O₂S. Вирахувано, %: N — 11,43, S — 8,73.

Сполука 11. Виходи — 85% (метод В), 95% (метод Г). Т.пл. — 200-202°C. Знайдено, %: N — 7,45, S — 8,10. C₂₀H₂₀N₂O₄S. Вирахувано, %: N — 7,29, S — 8,34. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.40м (3H, OCH₂CH₃); 3.80с, 3.82с, 3.87с, 3.89с (6H, 2*OCH₃); 4.00м (2H, OCH₂CH₃); 6.83д (J = 8,3 Гц), 6.88-6.94м, 6.94-7.23м, 7.08-7.20м, 7.70д (J = 8,3 Гц), 7.86с, 8.20с (7H, аром.); 7.49с, 7.57с (1H, =CH), 11.00с, 11.90с (1H, NH).

Сполука 12. Виходи — 75% (метод В), 60% (метод Г). Т.пл. — 233-235°C. Знайдено, %: N — 8,20, S — 9,30. C₂₀H₁₈N₂O₂S. Вирахувано, % N — 7,99, S — 9,15. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.40м (3H, OCH₂CH₃); 4.00м (2H, OCH₂CH₃); 6.68дд (J = 11,3 Гц, 15,2 Гц), 6.82д (J = 8,3 Гц), 6.89д (J = 8,3 Гц), 6.99д (J = 15,2 Гц), 7.04д (J = 15,2 Гц), 7.16-7.36м, 7.46д (J = 8,3 Гц), 7.52-7.65м, 7.68д (J = 8,6 Гц) (8H, CH=CH-CH, аром.); 11.00с, 11.90с (1H, NH).

Синтез ариламідів 5-карбоксиметил-2-(4-алкоксифеніламіно)тіазол-4(5*H*)-онів

Суміш 0,01 Моль відповідної 4-алкоксифенілтіосечовини і 0,01 Моль арилмалеїніміду в 20 мл оцтової кислоти кип'яють протягом 1 год в колбі із зворотним холодильником. Осад, який утворився після повного охолодження, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти або суміші ДМФА-оцтова кислота (1:2).

Сполука 13. Вихід — 80%. Т.пл. — 235-237°C. Знайдено, %: N — 9,90, S — 7,10. C₁₈H₁₆BrN₃O₃S. Вирахувано, %: N — 9,68, S — 7,38. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.60-2.80м, 3.20-3.40 (2H, CH₂); 3.80с (3H, OCH₃); 4.30м (1H, CH); 6.81д, 6.96д, 7.30д, 7.33д, 7.47д, 7.52д, 7.63д (8H, J = 9,0 Гц, аром.); 10.05с, 10.15с (1H, CONH); 10.80с, 11.42с (1H, NH).

Сполука 14. Вихід — 86%. Т.пл. — 205-207°C. Знайдено, %: N — 11,10, S — 8,10. C₁₉H₁₉N₃O₄S. Вирахувано, %: N — 10,90, S — 8,32. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.60-2.80м, 3.10-3.30м (2H, CH₂); 3.76с, 3.77с, 3.79с, 3.80с (6H, 2*ОСН₃); 4.40м (1H, CH); 6.80-7.00м (4H, аром.); 7.22д, 7.42д, 7.47д, 7.62д (4H, J = 9,0 Гц, аром.); 9.94с, 9.97с (1H, CONH); 11.00с, 11.60с (1H, NH).

Сполука 15. Вихід — 90%. Т.пл. — 213-214°C. Знайдено, %: N — 9,90, S — 7,30. C₂₁H₂₁N₃O₅S. Вирахувано, %: N — 9,83, S — 7,50. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.35м (3H, CH₃CH₂OSO); 2.65-2.80м, 3.30-3.45м (2H, CH₂); 3.74с, 3.76с (3H, ОСН₃); 4.20-4.40м (3H, CH, CH₃CH₂OSO); 6.84д, 6.98д (3H, J = 9,0 Гц, аром.); 7.62-7.72м, 7.82-7.90м (5H, аром.); 10.28с, 10.32с (1H, CONH); 10.85с, 11.50с (1H, NH).

Сполука 16. Вихід — 75%. Т.пл. — 208-210°C. Знайдено, %: N — 11,10, S — 8,80. C₁₉H₁₉N₃O₃S. Вирахувано, %: N — 11,37, S — 8,68. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.26с, 2.28с (3H, C₆H₄CH₃); 2.60-2.80м, 3.15-3.30м (2H, CH₂); 3.79с, 3.81с (3H, ОСН₃); 4.38м (1H, CH); 6.85-6.92м, 6.99д (J = 8,0 Гц), 7.03-7.09м (5H, аром.); 7.39д, 7.44д, 7.63д (3H, J = 8,0 Гц, аром.); 9.96с, 9.99с (1H, CONH); 10.97с, 11.60с (1H, NH).

Сполука 17. Вихід — 68%. Т.пл. — 199-201°C. Знайдено, %: N — 11,90, S — 9,20. C₁₈H₁₇N₃O₃S. Вирахувано, %: N — 11,82, S — 9,02. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.60-2.80м, 3.20-3.40м (2H, CH₂); 3.79с, 3.81с (3H, ОСН₃); 4.29м (1H, CH); 6.70д (J = 8,2 Гц), 6.90-7.00м, 7.15-7.25м, 7.45-7.58м, 7.65д (J = 8,0 Гц) (9H, аром.); 9.88с, 9.92с (1H, CONH); 10.80с, 11.60с (2*с, 1H, NH).

Сполука 18. Вихід — 82%. Т.пл. — 239-240°C. Знайдено, %: N — 9,50, S — 7,10. C₁₉H₁₈BrN₃O₃S. Вирахувано, %: N — 9,37, S — 7,15. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.35м (3H, CH₃CH₂O); 2.55-2.75м, 3.20-3.40 (2H, CH₂); 4.00м (2H, CH₃CH₂O); 4.40м (1H, CH); 6.79д, 6.96д, 7.30д, 7.33д, 7.48д, 7.53д, 7.63д (8H, J = 9,0 Гц, аром.); 10.00с, 10.10с (1H, CONH); 10.80с, 11.45с (1H, NH).

Сполука 19. Вихід — 85%. Т.пл. — 184-186°C. Знайдено, %: N — 10,40, S — 8,10. C₂₀H₂₁N₃O₄S. Вирахувано, %: N — 10,52, S — 8,03. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.35м (3H, CH₃CH₂O); 2.60-2.80м, 3.10-3.30м (2H, CH₂); 3.72с, 3.74с (3H, ОСН₃); 4.00м (2H, CH₃CH₂O); 4.40м (1H, CH); 6.80-6.90м, 6.98д (J = 9,0 Гц), (4H, аром.); 7.44д, 7.47д, 7.61д (4H, J =

9,0 Гц, аром.); 9.95с, 9.99с (1H, CONH); 10.97с, 11.60с (1H, NH).

Сполука 20. Вихід — 80%. Т.пл. — 230-232°C. Знайдено, %: N — 9,70, S — 7,30. C₂₂H₂₃N₃O₅S. Вирахувано, %: N — 9,52, S — 7,26. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.40м (6H, CH₃CH₂OSO, CH₃CH₂O); 2.65-2.80м, 3.30-3.45м (2H, CH₂); 4.00м (2H, CH₃CH₂O); 4.20-4.38м (3H, CH, CH₃CH₂OSO); 6.81д, 6.89д (3H, J = 9,0 Гц, аром.); 7.62д (J = 9,0 Гц), 7.64д (J = 9,0 Гц), 7.81-7.84м (5H, аром.); 10.28с, 10.32с (1H, CONH); 10.85с, 11.50с (1H, NH).

Сполука 21. Вихід — 79%. Т.пл. >240°C. Знайдено, %: N — 11,10, S — 8,60. C₂₀H₂₁N₃O₃S. Вирахувано, %: N — 10,96, S — 8,36. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.35м (3H, CH₃CH₂O); 2.29с, 2.31с (3H, C₆H₄CH₃); 2.60-2.80м, 3.10-3.30м (2H, CH₂); 4.00м (2H, CH₃CH₂O); 4.40м (1H, CH); 6.87д (J = 8,7 Гц), 6.98д (J = 8,7 Гц), 7.02-7.08м (5H, аром.); 7.40д, 7.50д, 7.62д (3H, J = 8,2 Гц, аром.); 9.93с, 9.97с (1H, CONH); 10.97с, 11.40с (1H, NH).

Сполука 22. Вихід — 75%. Т.пл. — 204-206°C. Знайдено, %: N — 11,20, S — 8,60. C₁₉H₁₉N₃O₃S. Вирахувано, %: N — 11,37, S — 8,68. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.40м (3H, CH₃CH₂O); 2.60-2.80м, 3.20-3.40м (2H, CH₂); 4.00м (2H, CH₃CH₂O); 4.35м (1H, CH); 6.82д (J = 8,2 Гц), 6.92-7.02м, 7.18-7.26м, 7.50-7.60м, 7.65д (J = 8,0 Гц) (9H, аром.); 9.83с, 9.87с (1H, CONH); 10.70с, 11.40с (2*с, 1H, NH).

Висновки

1. Показано, що реакції амінолізу 2-карбетокси-метилтіо-2-тіазол-4(5H)-ону, [2+3]-циклоконденсації арилтіосечовин як S,N-бінуклеофілів з еквівалентами діелектрофільного синтону [C₂]²⁺, а також конденсація Кньовенагеля є ефективними підходами до синтезу різноманітних 5-заміщених-2-ариламінотіазол-4(5H)-онів як потенційних біологічно активних сполук.

2. Ідентифіковано 4-етоксикарбонілфеніламід 5-карбоксиметил-2-(4-метоксифеніламіно)тіазол-4(5H)-он як потенційну "сполуку-лідер" для поглиблених доклінічних досліджень, що характеризується високим рівнем ефективного інгібування росту і значною цитостатичною активністю щодо клітинних ліній раку легень, молочної залози, яєчників, товстого кишківника, нирок, простати і ЦНС, а також лейкемії та меланоми.

Література

1. Lesyk R., Zimenkovsky B. // *Current 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. Missbach M., Jagher B., Sigg I. et al. // *JBC Online.* — 1996. — Vol. 271, №23. — P. 13515-13522.
4. Huang J.W., Schiau C.W., Yang J. et al. // *J. of Med. Chem.* — 2006. — Vol. 49. — P. 4684-4689.
5. Zheng W., Degterev A., Hsu A. et al. // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2008. — Vol. 18. — P. 4932-4935.
6. Ottana R., Carotti S., Maccari R. et al. // *Bioorg. and Med. Chem. Lett.* — 2005. — Vol. 15. — P. 3930-3933.
7. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* — 2009. — Vol. 184. — P. 638-650.
8. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O. et al. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, №4. — P. 1396-1404.
9. Kaminsky D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *Eur. J. of Med. Chem.* — 2009. — Vol. 44, №9. — P. 3627-3636.

10. Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Ярмолюк С.М., Субтельна І.Ю. // Фарм. журн. — 2003. — №1. — С. 51-66.
11. 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.
12. Lesyk R., Zimenkovsky B., Nektogayev I. et al. // *Acta Poloniae Pharmaceutica — Drug Res.* — 2003. — №6. — P. 457-466.
13. Энгоян А.П., Переслени Е.М., Власова Т.Ф. и др. // ХГС. — 1978. — №2. — С. 190-195.
14. Обушак Н.Д., Матийчук В.С., Ганущак Н.И., Бурлак Ю.Э. // ХГС. — 1998. — №4. — С. 555-559.
15. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // *Cancer Res.* — 1988. — Vol. 48. — P. 589-601.
16. Carter P.H., Scherle P.A., Muckelbauer J.A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2001. — Vol. 98. — P. 11879-11886.
17. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // *Seminars in Oncol.* — 1992. — Vol. 19, №6. — P. 622-638.
18. Rout M.K., Mahapatra G.N. // *JACS.* — 1955. — Vol. 5. — P. 2427-2428.

Надійшла до редакції 14.04.2010 р.

Автори статті висловлюють щирю 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 сполук.