

Д.В.КАМІНСЬКИЙ, канд. фармац. наук, асистент, Д.В.ХИЛЮК, провізор,
Р.Б.ЛЕСИК, д-р фармац. наук, професор

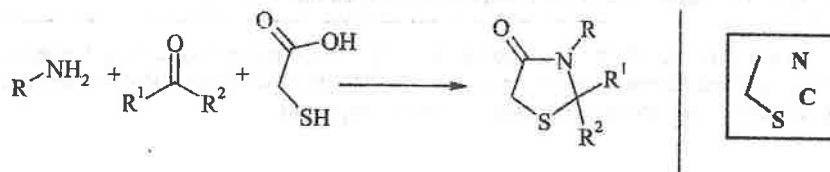
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ПОШУК НОВИХ ПРОТИПУХЛИННИХ АГЕНТІВ В РЯДУ 2,3-ДИЗАМЩЕНИХ 5-ІЛІДЕН-1,3-ТІАЗОЛІДОНІВ-4

Ключові слова: синтез, 2,3-діарил-4-тіазолідони, 1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-они, 5-іліденопохідні, конденсація Кньювенагеля, протипухлинна активність

Використання тіазолідонової «матриці» в дизайні нових біологічно активних сполук набуває дедалі більшої популярності в останні десятиліття [14, 17]. Широкий спектр векторів біологічної активності та можливість формування різнопланових рядів високоактивних похідних дали змогу віднести її до так званих «привілейованих» гетероциклів у методології «drug design». Однією з цікавих груп похідних тіазолідону є 2,3-дизаміщені 1,3-тіазолідони-4, серед яких ідентифіковано сполуки-лідери з противірусною [4, 15, 19] (інгібітори РНК-залежної ДНК-полімерази), протимікробною (вперше ідентифіковані інгібітори MurB) [12, 18, 20], протитуберкульозною (інгібітори інкорпорування рамнози та інгібітори Rml(A-C) сімейства) [3], протиастматичною (антагоністи CCR4-рецепторів) [1], протизапальною й анальгезуючою активністю (інгібітори COX-2) [13, 23] тощо. Окремо слід зазначити успіхи у пошуку нових протипухлинних агентів — похідних тіазолідону [16], зокрема потенційних агентів для лікування раку простати [8]. Синтетичні підходи до отримання 2,3-дизаміщених похідних 4-тіазолідону характеризуються значною різноманітністю, проте на сучасному етапі найчастіше використовують методологію «one-pot synthesis» (схема 1).

Схема 1



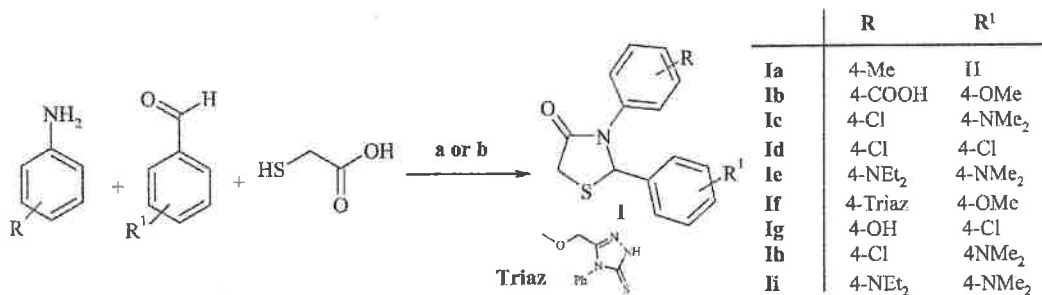
На відміну від класичних синтетичних підходів, що потребують багатоетапного синтезу, застосування дегідратуючих агентів, довготривалого кип'ятіння та супроводжуються порівняно невисокими виходами [9, 21, 22], зазначений підхід дає змогу проводити реакцію в одну стадію та не потребує виділення проміжних інтермедіатів.

Метою нашої роботи згідно з наведеною схемою був синтез 2,3-дизаміщених 1,3-тіазолідинонів-4, розробка методів їхньої оптимізації та дослідження протипухлинної активності.

Результати дослідження та їх обговорення

Для пошуку нових протипухлинних агентів ми використали зазначений «one pot synthesis» на основі трикомпонентної реакції, що дало можливість отримати 2,3-діарил-4-тіазолідони (I) (схема 2).

Схема 2

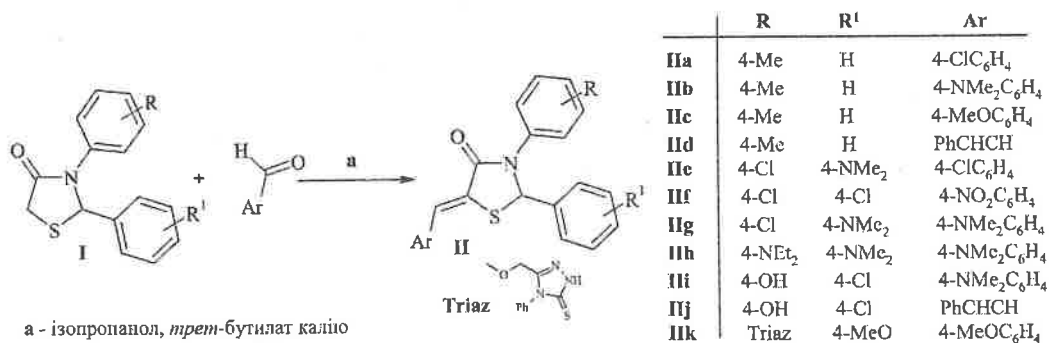


a - безводний бензен, нагрівання 24 год **b** - безводний тетрагідрофуран, DCC, кімнатна темп., 1 год.

Реакцію відповідних ароматичних амінів, альдегідів та тiogліколевої кислоти проводили при використанні різних методів: **a** — довготривалим нагріванням в середовищі безводного бензену з азеотропним відділенням води — при використанні насадки Діна—Старка; **b** — у середовищі безводного тетрагідрофурану при використанні м'якого ацилюючого агента (дициклогексилкарбодііміду (DCC) при кімнатній температурі. Виходи продуктів реакцій (**I**), отриманих різними методами, є співмірними і залежать від природи субституентів у структурі субстратів.

Попередньо нами встановлена залежність про критичний вплив наявності та природи замісника у положенні 5 4-тіазолідонового циклу на реалізацію протипухлинної активності [10, 14] стала підґрунтям наступної оптимізації синтезованих сполук (схема 3). Для введення ариліденового замісника нами була проведена модифікація 2,3-діарил-4-тіазолідонів (**I**) на основі конденсації Кньовенагеля.

Схема 3



a - ізопропанол, *трет*-бутилат калію

Метилєнова група положення 5 базового гетероциклу характеризується меншою реакційною здатністю в порівнянні з ізостерами роданінового чи 2,4-тіазолідиндіонового ряду [5], а відомий підхід, що полягає у проведенні реакції в середовищі оцтової кислоти та використанні натрію ацетату як каталізатора, є неефективним. Очевидно, що важкодоступність цільових сполук (**II**) зумовлює незначну кількість публікацій, присвячених синтезу 5-іліден-2,3-заміщених-4-тіазолідонів. Для синтезу сполук **II** реакцію проводили в середовищі ізопропілового спирту при використанні *трет*-бутилату калію як основного каталізатора. За наявності в молекулі вихідних 2,3-дизаміщених-1,3-тіазолідин-4-онів чи альдегідів гідроксильних або карбоксильних груп використовували більшу на один еквівалент кількість *трет*-бутилату калію, враховуючи, що частина десиктанту йде на нейтралізацію гідроксильної чи карбоксильної групи. Використання такого підходу дало змогу отримати 5-іліденпохідні (**II**) із задовільними виходами.

Встановлення кореляції «структура — біологічна активність» передбачає використання даних різнопланових сполук одного ряду, тому ми провели синтез

структурно споріднених спірогетероциклічних сполук 4-тіазолідонового ряду (III, IV) (схема 4).

Схема 3



a - безводний бензен, нагрівання 24 год, b - ізопропанол, трет-бутилат калію

Для реалізації схеми 4 в якості карбонільної сполуки в трикомпонентній реакції «one-pot» було використано циклогексанон, що дало змогу отримати спірогетероциклічні сполуки III шляхом довготривалого нагрівання в середовищі безводного бензену (метод a). На основі одержаних сполук синтезовано ряд 5-ариліденопохідних (IV) згідно з попередньо представленим методом.

Структуру синтезованих сполук підтверджено фізико-хімічними методами, характеристику яких наведено в експериментальній частині. У спектрах ПМР синтезованих сполук метиленова група 4-тіазолідонового циклу представлена дублетом для 5Ha протону і дублетом або дублетом дублетів для 5Hb протону в ділянці 3,8–4,2 м.ч. Метинний протон тіазолідонового циклу дає характерний синглет при 5,9–6,6 м.ч. Заміщені фенільні радикали 2,3-діарил-1,3-тіазолідин-4-онів утворюють мультиплетні субкомплекси в ділянці 6,5–8,4 м.ч., які складаються з дублетів, або дублетів і триплетів, залежно від кількості, положення і природи замісників у фенільних субституентах. Для 5-ариліденопохідних (II, IV) спостерігається характерний синглет СН ариліденового залишку в ділянці 7,0–8,0 м.ч. Аналогічного сигналу в ділянці ~ 6,0 м.ч., характерного для Е-ізомерів, не спостерігається, що дає змогу припускати селективне проходження реакції Кньюенагеля з утворенням 5-Z-арилметиліден-2,3-дизаміщених тіазолідонів-4, як і у разі похідних роданіну чи 2,4-тіазолідиндіону. Для спіросистем 1-тіа-4-арилазаспіро[4,4]декан-3-ону спостерігається характерна картина сигналів циклогексильного залишку в ділянці сильних полів ~ 0,9 – 2,2 м.ч.

Прескринінг протиракової активності синтезованих сполук проведено згідно з «Developmental Therapeutic Program» Національного Інституту Раку (США). Протиухлинну активність вивчали на 60 лініях ракових клітин (таблиця), що охоплюють практично весь спектр ракових захворювань людини (лінії раку легень (nscLC), молочної залози (BC), яєчників (OC), лейкемії (L), раку товстої кишки (CC), нирок (RC), меланоми (M), раку простати (PC) та ЦНС (CNCC) при дії речовини в концентрації 10⁻⁵ моль/л. Результати скринінгу представляли у формі типового протоколу як відсоток росту клітин раку кожної лінії у порівнянні з контролем [2, 6, 7].

Як свідчать представлені результати, досліджувані сполуки практично не мають протиухлинного ефекту або характеризуються помірною активністю з невисокими значеннями середнього відсотку росту ракових клітин. Проте встановлено специфічність впливу на певні лінії ракових клітин (недрібноклітинний рак легень — HOP-92, NCI-H522, рак нирок — 786-O, UO-31, рак молочної залози — T-47D тощо), відсоток росту яких характеризувався найменшими значеннями. Окремо слід звернути увагу на високу чутливість лінії UO-31 раку нирок до дії сполук, як і порівняно більшу чутливість клітин різних ліній лейкемії. Відзначена залежність також

Сполука	Середній показник росту, %	Інтервал показників росту, %	Найчутливіші лінії ракових клітин. (% росту)
Ib	98,12	-88,21–165,95	nscLC: NCI-H522 (43,49); RC: 786-O (-88,21)
Ic	96,24	79,97–112,96	CNCC: SNB-75 (82,10); RC: UO-31 (79,97)
Id	107,25	82,62–126,51	L: SR (82,62)
Ie	97,43	77,33–110,11	RC: UO-31 (77,33)
If	103,60	77,66–139,83	BC: T-47D (77,66)
IIa	90,54	27,25–155,41	L: CCRF-CEM (65,78), K-562 (27,25), RPMI-8226 (39,76); SR (63,20)
IIb	98,75	75,46–129,80	CC: HTC-116 (75,46); RC: UO-31 (81,40)
IIc	97,11	60,47–162,81	L: HL-60(TB) (61,22), K-562 (73,17), MOLT-4 (71,56), RPMI-8226 (64,84), SR (60,47)
IIf	109,56	70,73–138,30	RC: RXF 393 (70,73)
IIh	99,51	70,15–150,41	nscLC: HOP 92 (74,47); BC: T-47D (75,05); RC: UO-31 (70,15), A-498 (71,11)
IIi	95,43	72,70–146,92	L: HL-60(TB) (72,70); RC: UO-31 (75,16)
Ik	89,57	58,64–149,06	PC: PC-3 (65,00); BC: T-47D (66,61); RC: UO-31 (58,64)
IVb	85,82	59,35–111,60	nscLC: HOP 92 (68,38); L: MOLT-4 (65,22), RPMI-8226 (67,76); PC: PC-3 (62,12); BC: MCF-7 (67,66); RC: UO-31 (59,35)
IVc	109,79	76,23–179,19	RC: UO-31 (76,23);
IVd	100,54	70,59–131,46	nscLC: NCI-H522 (74,41), OC: IGROV 1 (76,44); RC: UO-31 (70,59)

прослідковується й у разі інших похідних 4-тіазолідону [18, 23], що, очевидно, може свідчити про специфічність/спорідненість молекулярних механізмів реалізації протипухлинного ефекту, пов'язаних з біохімічними особливостями вказаних клітинних ліній. Аналіз активностей спірогетероциклічних систем та споріднених сполук, отриманих на основі ароматичних альдегідів, на даному етапі не дає змоги встановити певні залежності. Порівняння рівнів активності 5-іліденових (II, IV) та їх синтетичних прекурсорів (I, III) не заперечує висунутого положення про критичну роль замісника в положенні 5 базового гетероциклу на реалізацію та величину біологічної активності. Вищий рівень протипухлинної активності 5-іліденових похідних свідчить про необхідність модифікації CH_2 -групи в положенні 5, можливо, з використанням гетероциклічних фрагментів чи ускладнення будови ариліденових замісників.

Експериментальна хімічна частина

Спектри ^1H ЯМР знімали на приладі «Varian Mercury VX-300», розчинник — DMSO- D_6 , стандарт — тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст азоту і сірки відповідають вирахуваням ($\pm 0,3\%$).

Загальна методика синтезу 2,3-дизаміщених-4-тіазолідонів і 4-заміщених-1-окса-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів (I, III). Метод а. Суміш еквімолярних кількостей (5 ммоль) відповідного аміну і карбонільної сполуки та 10 ммоль тіогліколевої кислоти нагрівали протягом 24 год в 25 мл безводного бензену, використовуючи насадку Діна—Старка для виділення води, що утворюється в процесі реакції. Після охолодження реакційну суміш виливали на водний розчин NaHCO_3 . Утворений осад відфільтровували і перекристалізували з оцтової кислоти або етанолу.

Метод б. Суміш 5 моль відповідного аміну та 10 ммоль карбонільної сполуки в 20 мл тетрагідрофурану поміщали в колбу і витримували протягом 5 хв при температурі 0°C до розчинення. Після цього додавали 15 ммоль тіогліколевої кислоти, перемішували та додавали 6 ммоль DCC при температурі 0°C , вміст колби перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Після закінчення реакції відфільтровували утворену $\text{N,N}'$ -дициклогексилсечовину. Фільтрат загущували та виливали на водний розчин NaHCO_3 . Утворений осад відфільтровували і перекристалізували з етанолу або оцтової кислоти.

2-Феніл-3-(4-метилфеніл)-4-тіазолідон (Ia). Вихід — 72%. Т.топл. — $183\text{—}184^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 2,21с (3H, CH_3), 3,90д, 4,03дд (2H, CH_2 , тіазол.), 6,06с (1H, CH , тіазол.), 7,30т, 7,34д, 7,42т, 7,46д, 7,49д (9H, Ar). Вираховано/знайдено, %: N — 5,20/5,00; S — 11,90/12,00; $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NOS}$.

2-(4-Метоксифеніл)-3-(4-карбоксифеніл)-4-тіазолідон (Ib). Вихід — 69%. Т.топл. — $190\text{—}192^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 3,69с (3H, OCH_3), 3,84д, 3,94д (2H, $\text{J} = 15,7$ Гц, CH_2 , тіазол.), 6,52с (1H, CH , тіазол.), 7,36д (2H, $\text{J} = 8,6$ Гц), 7,28д (2H, $\text{J} = 8,6$ Гц), 7,40д (2H, $\text{J} = 8,5$ Гц), 7,82д (2H, $\text{J} = 8,5$ Гц) (Ar), 12,8шс (1H, COOH). Вираховано/знайдено, %: N — 4,25/4,00, S — 9,73/9,50; $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$.

2-(4-Диметиламінофеніл)-3-(4-хлорфеніл)-4-тіазолідон (Ic). Вихід — 75%. Т.топл. — $200\text{—}202^\circ\text{C}$. Вираховано/знайдено, %: N — 8,42/8,60, S — 9,63/9,70; $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$.

2-(4-Хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-4-тіазолідон (Id). Вихід — 84%. Т.топл. — $187\text{—}189^\circ\text{C}$. Вираховано/знайдено, %: N — 4,32/4,50, S — 9,89/10,00; $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NOS}$.

2-(4-Діетиламінофеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-4-тіазолідон (Ie). Вихід — 70%. Т.топл. — $172\text{—}174^\circ\text{C}$. Вираховано/знайдено, %: N — 11,37/11,60, S — 8,68/8,90; $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}$.

2-(4-Метоксифеніл)-3-[4-(4-феніл-5-тіоксо-4,5-дигідро-1H-[1,2,4]-тріазол-3-ілметокси)]-4-тіазолідон (If). Вихід — 65%. Т.топл. — $180\text{—}182^\circ\text{C}$. Вираховано/знайдено, %: N — 11,42/11,60, S — 13,07/13,30; $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$.

2-(4-Хлорфеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-4-тіазолідон (Ig). Вихід — 73%. Т.топл. — $210\text{—}213^\circ\text{C}$. Вираховано/знайдено, %: N — 4,58/4,80, S — 10,49/10,70; $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$.

2-(4-Диметиламінофеніл)-3-(4-хлорфеніл)-4-тіазолідон (Ih). Вихід — 61%. Т.топл. — $205\text{—}208^\circ\text{C}$. Вираховано/знайдено, %: N — 8,42/8,50, S — 9,63/9,80; $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2\text{S}$.

2-(4-Діетиламінофеніл)-3-(4-діетиламіно)-4-тіазолідон (Ii). Вихід — 64%. Т.топл. $>230^\circ\text{C}$. Вираховано/знайдено, %: N — 11,40/11,60, S — 6,40/6,60; $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{OS}$.

4-(4-Хлорфеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-он (IIIa) Вихід — 71%. Т.топл. — $185\text{—}187^\circ\text{C}$. Вираховано/знайдено, %: N — 4,97/5,10, S — 11,38/11,50; $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$.

4-(4-Метоксифеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-он (IIIb). Вихід — 68%. Т.топл. — $220\text{—}222^\circ\text{C}$. Вираховано/знайдено, %: N — 5,36/5,50, S — 12,27/12,40; $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NOS}$.

Загальна методика отримання 5-ариліденохідних 2,3-дизаміщених-4-тіазолідонів, 4-заміщених-1-окса-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів.

У колбу поміщають 2 ммоль відповідного 2-заміщеного 4-тіазолідону (I або III) та 2,2 ммоль альдегіду і 3 ммоль трет-бутилату калію в 15 мл ізопропілового спирту. Суміш кип'ятять протягом 3 год. Після охолодження реакційної суміші додають 1 мл оцтової кислоти. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують з відповідного розчинника.

5-(4-Хлорбензиліден)-2-феніл-3-(4-метилфеніл)-4-тіазолідон (IIa). Вихід — 78 %. Т.топл. > 230 °С. ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 2,24с (3H, CH₃), 6,79с (1H, CH тіазол.), 7,10д, 7,26д, 7,33д, 7,46т, 7,45д (13H, Ar), 7,24с (1H, Ar-CH=). Вираховано/знайдено, %: N — 3,57/3,70, S — 8,18/8,30; C₂₃H₁₈ClNOS.

5-(4-Диметиламінобензиліден)-2-феніл-3-(4-метилфеніл)-4-тіазолідон (IIb). Вихід — 65 %. Т.топл. > 230 °С. Вираховано/знайдено, %: N — 6,99/7,10, S — 8,01/8,30; C₂₅H₂₄N₂OS.

5-(4-Метоксибензиліден)-2-феніл-3-(4-метилфеніл)-4-тіазолідинон (IIc). Вихід — 71 %. Т.топл. > 230 °С. ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 2,29с (3H, CH₃), 3,83с (3H, OCH₃), 6,79с (1H, CH, тіазол.), 7,12д, 7,25д, 7,29д, 7,32д, 7,46т, 7,53д (13H, Ar), 7,31с (1H, Ar-CH=). Вираховано/знайдено, %: N — 3,61/3,80, S — 8,27/8,40; C₂₄H₂₁NO₂S.

5-(3-Феніلالіліден)-2-феніл-3-(4-метилфеніл)-4-тіазолідон (IId). Вихід — 75 %. Т.топл. > 230 °С ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 2,20с (3H, CH₃), 6,81с (1H, CH, тіазол.), 6,84—6,91м, 6,99м, 7,12т, 7,24—7,35м, 7,55м (17H, Ph, PhCH=CHCH=, C₆H₄), Вираховано/знайдено, %: N — 3,61/3,80, S — 8,27/8,40; C₂₄H₂₁NO₂S.

5-(4-Хлорбензиліден)-2-(4-диметиламінофеніл)-3-(4-хлорфеніл)-4-тіазолідон (IIe). Вихід — 56 %. Т.топл. > 230 °С. ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 2,88с (6H, CH₃), 6,67с (1H, CH, тіазол.) 6,53д (2H, J = 8,8 Гц), 7,15д (2H, J = 8,8 Гц), 7,31д (2H, J = 8,8 Гц), 7,41д (2H, J = 8,8 Гц), 7,43с (1H, Ar-CH=), 7,46д (2H, J = 8,8 Гц), 7,54д (2H, J = 8,8 Гц) (Ar). Вираховано/знайдено, %: N — 6,15/6,40, S — 7,04/7,20; C₂₄H₂₀Cl₂N₂OS.

5-(4-Нітробензиліден)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-4-тіазолідон (IIf). Вихід — 73 %. Т.топл. > 230 °С. Вираховано/знайдено, %: N — 6,13/6,40, S — 7,01/6,80; C₂₂H₁₄Cl₂N₂O₃S.

5-(4-Диметиламінобензиліден)-2-(4-диметиламінофеніл)-3-(4-хлорфеніл)-4-тіазолідон (IIg). Вихід — 69 %. Т.топл. > 230 °С. ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 2,32с, 2,34с (12H, 4*CH₃), 6,73с (1H, CH, тіазол.), 6,59д (2H, J = 8,7 Гц), 6,79д (2H, J = 8,7 Гц), 7,19д (2H, J = 9,2 Гц), 7,39д (2H, J = 9,2 Гц), 7,40—7,43м (4H) (Ar), 7,45с (1H, Ar-CH=). Вираховано/знайдено, %: N — 9,06/8,80, S — 6,91/6,80; C₂₆H₂₆ClN₃OS.

5-(4-Диметиламінобензиліден)-2-(4-диметиламінофеніл)-3-(4-діетиламінофеніл)-4-тіазолідин (IIh). Вихід — 75 %. Т.топл. > 230 °С. ¹H ЯМР, δ, м.ч.: 1,11т (6H, 2*CH₂-CH₃), 2,92с, 2,98с (12H, 4*CH₃), 3,27кв (4H, 2*CH₂-CH₃), 6,04с (1H, CH, тіазол.), 6,52д (2H, J = 8,6 Гц), 6,61д (2H, J = 8,6 Гц), 6,73д (2H, J = 8,6 Гц), 6,92д (2H, J = 8,6 Гц), 7,19д (2H, J = 8,8 Гц), 7,46д (2H, J = 8,8 Гц) (Ar), 7,59 (1H, Ar-CH=). Вираховано/знайдено, %: N — 11,19/11,00; S — 6,40/6,30; C₃₀H₃₆N₄OS.

5-(4-Диметиламінобензиліден)-2-(4-гідроксифеніл)-3-(4-діетиламінофеніл)-4-тіазолідон (IIi). Вихід — 79 %. Т.топл. > 230 °С. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,94с (6H, 2*CH₃), 6,67с (1H, CH, тіазол.), 6,65д, 6,75д, 7,15д, 7,32—7,40м (13H, Ar, Ar-CH=), 9,55с (1H, OH). Вираховано/знайдено, %: N — 6,41/6,60, S — 7,34/7,50; C₂₄H₂₁ClN₂O₂S.

5-(4-Феніلالіліден)-2-(4-хлорфеніл)-3-(4-гідроксифеніл)-4-тіазолідон (IIj). Вихід — 67 %. Т.топл. — 150—153 °С. Вираховано/знайдено, %: N — 3,34/3,50, S — 7,64/7,50; C₂₄H₁₈ClNO₂S.

5-(4-Метоксибензиліден)-2-(4-метоксифеніл)-3-[4-(4-феніл-5-тіоксо-4,5-дигідро-1H-[1,2,4]-тріазол-3-ілметокси]-4-тіазолідон (IIk). Вихід — 72 %. Т.топл. — 190—192 °С. Вираховано/знайдено, %: N — 9,20/9,00, S — 10,53/10,30; C₃₃H₂₈N₄O₄S₂.

2-(4-Метоксибензиліден)-4-(4-хлорфеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-он (IVa) Вихід — 71 %. Т.топл. — 194–197 °С. ¹Н ЯМР, δ, м.ч.: 0,90–1,05м, 1,62м, 1,71т, 2,00д (10Н, циклогекс.), 3,83с (3Н, ОСН₃), 6,99д (2Н, J = 8,8 Гц, Аг), 7,25д (2Н, J = 8,8 Гц, Аг), 7,33с (1Н, Аг-СН=), 7,50д (2Н, J = 8,2 Гц, Аг), 7,52д (2Н, J = 8,2 Гц, Аг). Вирахувано/знайдено, %: N — 3,50/3,30, S — 8,02/7,80; C₂₂H₂₂ClNO₂S.

2-(2-Гідроксибензиліден)-4-(4-хлорфеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-он (IVb). Вихід — 57 %. Т.топл. >230 °С. ¹Н ЯМР, δ, м.ч.: 0,89–1,02м, 1,48–1,72м, 1,95–1,98м (10Н, циклогекс.), 6,92м (2Н, Аг), 7,20т (1Н, J = 7,8 Гц, Аг), 7,53т (1Н, J = 7,8 Гц, Аг), 7,32д (2Н, J = 8,6 Гц, Аг), 7,56д (2Н, J = 8,6 Гц, Аг), 7,70с (1Н, Аг-СН=), 10,07с (1Н, ОН). Вирахувано/знайдено, %: N — 3,63/3,80, S — 8,31/8,50; C₂₁H₂₀ClNO₂S.

{4-[4-(4-Хлорфеніл)-3-оксо-1-тіа-4-азаспіро[4.5]дек-2-іліденметил]-2-метоксифенокси}-ацетатна кислота (IVc). Вихід — 59 %. Т.топл. >230 °С. ¹Н ЯМР, δ, м.ч.: 0,86–1,04м, 1,51–1,78м, 1,99м (10Н, циклогекс.), 3,81с (3Н, ОСН₃), 4,50с (2Н, СН₂СООН), 6,90д (2Н, J = 8,5 Гц, Аг), 7,12д (1Н, J = 8,5 Гц, Аг), 7,19с (1Н, Аг), 7,32д (2Н, J = 8,6 Гц), 7,34с (1Н, Аг-СН=), 7,56д (2Н, J = 8,6 Гц, Аг). Вирахувано/знайдено, %: N — 2,96/3,20, S — 6,76/6,80; C₂₄H₂₄ClNO₅S.

2-(4-Гідрокси-3-метоксибензиліден)-4-(4-метилфеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-он (IVd). Вихід — 64 %. Т.топл. — 217–220 °С. Вирахувано/знайдено, %: N — 3,50/3,30, S — 8,02/7,80; C₂₂H₂₂ClNO₂S.

Висновки

1. Запропоновано метод синтезу важкодоступних 5-іліден-2,3-діарил-4-тіазолідонів, який ґрунтується на конденсації Кньовенагеля 2,3-діарил-4-тіазолідонів, одержаних в одностадійній трикомпонентній реакції, з ароматичними альдегідами при використанні як основного каталізатора трет-бутилату калію.

2. Показано ефективність запропонованого підходу для синтезу 4-заміщених-1-тіа-4-азаспіро[4,5]декан-3-онів та їх іліденпохідних.

3. Досліджено протипухлинну активність синтезованих сполук та встановлено, що іліденпохідні (II, IV) виявляють вищий рівень активності в порівнянні з своїми синтетичними прекурсорами (I, III).

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 протиракової активності синтезованих сполук за програмою DTP.

1. Allen S., Newhouse B., Anderson A.S. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14. — P. 1619–1624.
2. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // Cancer Research. — 1988. — Vol. 48. — P. 589–601.
3. Babaoglu K., Page M., Jones V. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2003. — Vol. 11. — P. 3227–3230.
4. Barreca M., Balzarini J., Chimirri A. et al. // J. Med. Chem. — 2002. — Vol. 45. — P. 5410–5413.
5. Brown F.C., Jones R.S., Kent M. // Can. J. Chem. — 1963. — Vol. 41. — P. 817–820.
6. Boyd M.R., Paull K.D. // Drug Development. Research. — 1995. — Vol. 34. — P. 91–109.
7. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // Semin. in Oncol. — 1992. — Vol. 19. — P. 622–638.
8. Gududuru V., Hurh E., Dalton J. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2004. — Vol. 14. — P. 5289–5293.
9. Holmes C.P., Chinn J.P., Look G.C. et al. // J. Org. Chem. — 1995. — Vol. 60. — P. 7328–7333.
10. Kaminsky D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // Eur. J. Med. Chem. — 2009. — Vol. 44. — P. 3627–3636.
11. Kaminsky D.V., Lesyk R.B. // Biopolymers and Cell. — 2010. — Vol. 26. — P. 136–145.
12. Kavitha C.V., Basappa S., Swamy N. et al. // Bioor. Med. Chem. — 2006. — Vol. 14. — P. 2290–2299.
13. Kumar A., Sharma S., Arhana R. et al. // Bioor. Med. Chem. — 2003. — Vol. 11. — P. 5293–5299.

14. Lesyk R., Zimenkovsky B. // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol. 8. – P. 1547–1578.
15. Monitor: molecules and profiles /ed. D. Tranter // Drug Discover. Tod. – 2001. – Vol. 21. – P. 1127–1130.
16. Ottana R., Carotti S., Maccari R. et al. // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2005. – Vol. 15. – P. 3930–3933.
17. Prabhaka Y.S., Solomon V.R., Gupta M.K., Katti S.B. // Topics in Heterocyclic Chemistry (QSAR and Molecular Modeling Studies in Heterocyclic Drugs II). – 2006. – Vol. 4. – P. 161–249.
18. Ranjana S., Devendra P.N., Ganpat L.T. // ARKIVOC. – 2006. – Part. I. – P. 1–12.
19. Rawal R., Prabhakar Y., Katti S., Clercq E. // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13. – P. 6771–6776.
20. Sayyed M., Mokle S., Bokhare M. et al. // ARKIVOC. – 2006. – Part. II. – P. 187–192.
21. Shaker R.M. // Phosphor. Sulf. and Sill. – 1999. – Vol. 149. – P. 7–14.
22. Smith L., Lee T., Gould N.P., Cragoe E.J. // J. Med. Chem. – 1977. – Vol. 20. – P. 1292–1299.
23. Vigorita M.G., Ottana R., Monforte F. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – Vol. 11. – P. 999–1006.

Надійшла до редакції 18.11.2010.

Д.В.Каминский, Д.В.Хилук, Р.Б.Лесык

ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ В РЯДУ 2,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 5-ИЛИДЕН-1,3-ТИАЗОЛИДОНОВ-4

Ключевые слова: синтез, 2,3-диарил-4-тиазолидоны, 1-тиа-4-азаспиро[4,5]декан-3-оны, 5-илиденпроизводные, конденсация Кневенагеля, противоопухолевая активность

Предложен метод синтеза труднодоступных 5-илиден-2,3-диарил-4-тиазолидонов, который базируется на конденсации Кневенагеля 2,3-диарил-4-тиазолидонов, полученных в одностадийной трикомпонентной реакции, и ароматических альдегидов при использовании в качестве основного катализатора трет-бутилата калия. Показана эффективность такого подхода для синтеза 4-замещенных 1-тиа-4-азаспиро[4,5]декан-3-онов и их илиденпроизводных. Изучена противоопухолевая активность синтезированных соединений. Установлено, что илиденпроизводные (II, IV) проявляют более высокий уровень активности в сравнении с их синтетическими прекурсорами (I, III).

D.V.Kaminskiy, D.V.Khyluk, R.B.Lesyk

SEARCH OF NEW ANTICANCER AGENT AMONG 2,3-DISUBSTITUTED 5-YLIDENE-1,3-THIAZOLIDINONES-4

Key words: synthesis, 2,3-diaryl-4-thiazolidones, 1-thio-4-azaspiro[4,5]dekan-3-ones, 5-ilydene derivatives, Knoevenagel condensation, anticancer activity

SUMMARY

The synthetic method of difficulty accessible 5-ylidene-2,3-diaryl-4-thiazolidones was worked out base on the utilization of 2,3-diaryl-4-thiazolidones in Knoevenagel condensation using potassium tert-butylat as base-catalyst. The mentioned compounds were synthesized in one-pot tricomponent reaction. The efficiency of proposed approach for synthesis of 4-substituted 1-thio-4-azaspiro[4,5]dekan-3-ones and their ylidene derivatives was shown. Investigation of anticancer activity newly synthesized compounds showed that ylidene derivatives (II, IV) possessed higher activity level in comparison with their synthetic precursors (I, III).