

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 3,5а,6,11b-ТЕТРАГІДРО-2H,5H-ХРОМЕНО[4',3':4,5]ТІОПІРАНО[2,3-d]ТІАЗОЛУ

А.П.Крищишин, Б.С.Зіменковський, Луціюш Запрутко*, Р.Б.Лесик

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net

* Познанський медичний університет ім. Кароля Марцінковського

Ключові слова: “доміно” реакція Кньюенагеля-гетеро-Дільса-Альдера; ізороданін; 3,5а,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазолі; реакція N-алкілювання; протиракова активність

Синтезовано 14 нових 3-заміщених похідних (5aRS,11bSR)-3,5а,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-2-ону за реакцією алкілювання етилхлорацетатом, арилхлорацетамідами та бромацетофенонами. Вивчена протиракова активність одержаних сполук на 60 ліній пухлинних клітин в Національному інституті раку США. Ідентифіковано три високоактивні сполуки, які проявили цитостатичний ефект у субмікромолярних концентраціях (діапазон середнього значення $lgGI_{50}$ знаходиться в межах -5,10÷-6,22).

SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACTIVITY EVALUATION OF 3,5а,6,11b-TETRAHYDRO-2H,5H-CHROMENO[4',3':4,5]THIOPYRANO[2,3-d]THIAZOLE DERIVATIVES

А.П.Кришчышын, В.С.Зіменковскы, Lucjusz Zaprutko, R.B.Lesyk

Following alkylation reaction with ethylchloroacetate, arylchloroacetamides and bromoacetophenones 14 new 3-substituted derivatives of (5aRS,11bSR)-3,5а,6,11b-tetrahydro-2H,5H-chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-d]thiazol-2-one were synthesized. Anticancer activity of synthesized compounds toward 60 human tumor cell lines panel in National Cancer Institute was evaluated. Three active compounds with cytostatic effect in submicromolar concentrations were selected (mean $logGI_{50}$ range is -5,10÷-6,22).

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 3,5а,6,11b-ТЕТРАГИДРО-2H,5H-ХРОМЕНО[4',3':4,5]ТІОПІРАНО[2,3-d]ТІАЗОЛА

А.П.Крищишин, Б.С.Зіменковський, Луціюш Запрутко, Р.Б.Лесык

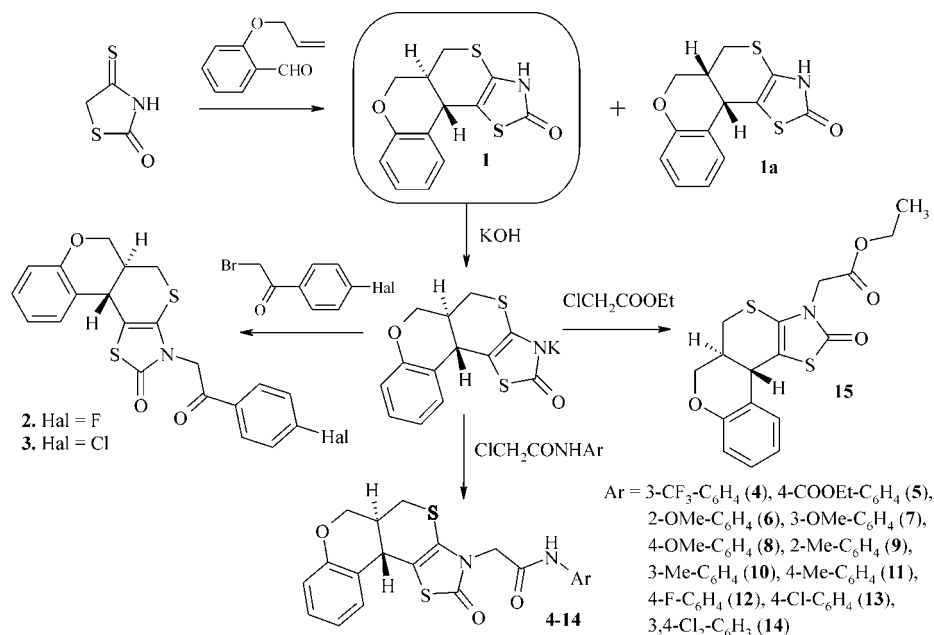
Синтезированы 14 новых 3-замещенных производных (5aRS,11bSR)-3,5а,6,11b-тетрагидро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-2-она реакцией алкилирования этилхлорацетатом, арилхлорацетамідами и бромацетофенонами. Изучена противораковая активность синтезированных соединений на 60 линиях опухолевых клеток в Национальном институте рака США. Идентифицировано три высокоактивных соединения, которые проявили цитостатический эффект в субмікромолярных концентрациях (диапазон среднего значения $lgGI_{50}$ находится в границах -5,10÷-6,22).

Похідні тіопірано[2,3-d]тіазолу як і їх синтетичні прекурсори 5-ліден-4-тіазолідони проявляють різнопланову фармакологічну активність і розглядаються як можливе джерело інноваційних лікарських засобів. Дослідження, проведені нашою групою, дозволили ідентифікувати значний протираковий потенціал зазначених сполук, який став основою наукового проекту з раціонального дизайну “лікоподібних молекул” з групи 4-азолідонів та споріднених гетероциклічних систем як потенційних протиракових агентів [1-7]. Одним із векторів синтетичних досліджень стали поліциклічні конденсовані похідні тіопірано[2,3-d]тіазолу, які одержують за “доміно” реакцією Кньюенагеля-гетеро-Дільса-Альдера на основі 4-тіоксо-2-тіазолідону (ізороданіну) [8]. Теоретичним об-

ґрунтуванням наведеного у статті дослідження став встановлений нами факт збереження та певного потенціювання фармакологічного профілю біологічно активних 5-ариліден-4-тіазолідонів при “фіксації” біофорного молекулярного фрагменту у тіопірано[2,3-d]тіазольний цикл [5, 6].

Метою зазначеної роботи став синтез нових похідних 3,5а,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазолу шляхом структурної модифікації положення 3 базового гетероциклу для фармакологічного скринінгу на протиракову активність.

Вихідною сполукою для реалізації синтетичної частини роботи обрано (5aRS,11bSR)-3,5а,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-2-он **1**, який одержано методом, запропонованим нами раніше, а саме взаємодією ізоро-



Схема

даніну з 2-алілоксибензальдегідом у середовищі оцтової кислоти в присутності каталітичних кількостей безводного ацетату натрію. У даному випадку перебігає “доміно” реакція Кньюенагеля-гетеро-Дільса-Альдера, причому утворюється суміш транс/цис ізомерів (**1** і **1a**) у співвідношенні 5:1. Перекристалізація із діоксану дозволяє виділити виключно транс-ізомер **1** [8]. Вихідний (5a*RS*, 11b*SR*)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-он містить NH-кислотний центр у положенні 3 базового гетероциклу, що з хімічного погляду стало обґрунтуванням проведення реакцій алкілювання для синтезу 3-замішених похідних. З фармакологічного погляду синтез наведених у роботі сполук зумовлений встановленим нами фактом посилення протиракового ефекту структурно близьких 5-ариліден-4-азолідонів при функціоналізації положення 3 [7]. Алкілювання **1** проводилося через стадію одержання калійної солі у спиртовому середовищі. Як алкілюючі агенти апробовано ряд арилхлорацетамідів і бромацетофенонів, а також етилхлорацетат (схема).

Для синтезованих сполук вивчено спектри ПМР, які підтверджують як проходження “доміно” реакції Кньюенагеля-гетеро-Дільса-Альдера з утворенням базової гетероциклічної системи, так і її *N*-алкілювання. Зокрема, для одержаних сполук протон у положенні 5a характеризується мультиплетом при ~2,10-2,40 м.ч., а магнітнонеєквівалентні протони в положенні 5 утворюють триплет при ~3,00 м.ч. і дублет дублетів у ділянці 3,15-3,25 м.ч. (КССВ = 3,8-4,1 та 11,3-12,2 Гц). Аналогічна картина спостерігається для метиленової групи в положенні 6 — триплет при ~3,90 м.ч. і дублет дублетів при ~4,40 м.ч. (КССВ = 3,6-4,0 та 10,3-11,4 Гц). Протон у положенні 11b утворює характерний дублет при ~4,00 м.ч. з КССВ в ме-

жах 10,3-11,4 Гц, що дозволяє трактувати транс-розташування атомів гідрогену у положеннях 5a та 11b. Екзоциклічна метиленова група для амідів (сполуки **4-12**) характерна двома дублетами в ділянці 4,40-4,60 м.ч. з КССВ = 17,0-18,0 Гц, а для фенілетанонів **2,3** та естеру **15** — синглетом при 5,25 та 4,48 м.ч. відповідно. Протон NH-групи амідів **4-12** утворює широкий синглет у ділянці слабкого магнітного поля при 9,40-11,80 м.ч. Спектральні 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) [9-11].

Перший етап фармакологічного скринінгу (пре-скринінг) полягав у дослідженні протипухлинної активності сполук *in vitro* на 60 лініях ракових клітин (табл. 1), що охоплюють практично весь спектр онкологічних захворювань людини (лінії раку легень, молочної залози, яєчників, товстого кишківника, нирок, простати і ЦНС, а також лінії лейкемії та меланоми), при дії речовини в концентрації 10⁻⁵ моль/л і визначенні відсотку росту клітин у порівнянні з контролем. Дослідження проведено методом флуоресцентного зафарбовування (барвник — сульфородамін Б, еталони — 5-фторурацил та адриаміцин) [9-11].

Як видно з представлених результатів, для сполук характерна протиракова активність від незначної (сполуки **3,7-9**) та помірної (сполука **2**) до достатньо високої (сполуки **14,15**), причому рівень ефекту залежить від характеру замісника в положенні 3 базового гетероциклу.

За результатами прескринінгу для другого етапу досліджень (поглиблений *in vitro* скринінг)

Таблиця 1

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

Сполука	Середня мітотична активність 60 ліній / діапазон активності, %	Найбільш чутливі лінії клітин (мітотична активність, %)
2	84,35 / 39,80+119,29	Рак молочної залози: Т-47D (39,80%)
3	97,99 / 58,48+308,17	Рак товстого кишківника: НСТ-15 (58,48%) Меланома: LOX IMVI (58,59%)
7	99,79 / 70,81+129,01	Меланома: UACC-62 (70,81%)
8	99,66 / 72,14+190,72	Рак яєчників: OVCAR-5 (72,14%) 9
14	42,21 / -28,99+81,72	Лейкемія: HL-60(TB) (-28,99%), RPMI-8226 (-15,38%), K-562 (9,26%) Рак ЦНС: SF-295 (-0,80%)
15	54,59 / -16,33+112,90	Рак яєчників: OVCAR-3 (-16,33%), OVCAR-5 (40,02%) Лейкемія: SR (-12,33%), K-562 (16,19%), MOLT-4 (26,01%), CCRF-CEM (25,91%) Рак молочної залози: MDA-MB-435 (2,23%), NCI/ADR-RES (33,06%), MCF7 (37,44%) Рак товстого кишківника: HT29 (15,51%), KM12 (34,75%), SW-620 (34,68%) Рак нирок: CAKI-1 (-0,80%)

Таблиця 2

Сумарні значення поглибленого *in vitro* скринінгу у градієнті концентрацій 10^{-4} - 10^{-8} М

Сполука	Середні значення параметрів активності			Кількість "активних" ліній (а/з, %)*
	lgGI ₅₀	lgTGI	lgLC ₅₀	
4	-6,22	-4,82	-4,21	57/57, 100%
5	-4,49	-4,09	-4,01	50/56, 89,3%
6	-4,84	-4,11	-4,01	54/57, 94,7%
11	-4,14	-4,12	-4,07	3/53, 5,7%
13	-4,26	-4,03	-4,00	39/58, 67,2%
14	-5,39	-4,45	-4,04	58/58, 100%
15	-5,10	-4,14	-4,00	57/57, 100%

* а/з - співвідношення "активних" ліній (lgGI₅₀<-4,00) до загальної кількості тестованих

відібрано сполуки **14** та **15**. Крім того, без попередньої оцінки ефекту вивчено протираковий потенціал похідних **4-6**, **11** та **13**. Наведені сполуки тестувались у п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (100 μ M, 10 μ M, 1 μ M, 0,1 μ M та 0,01 μ M) на 54-58 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 [9-11].

При аналізі результатів ґрунтовного *in vitro* скринінгу тестовані сполуки, за винятком **11** та **13**,

проявили значний рівень протиракової активності, причому діапазон середнього значення lgGI₅₀ для них становив від -4,49 до -6,22 (табл. 2). Найвищий протираковий ефект спостерігався для похідних **4**, **14** та **15**, причому зазначені сполуки проявляли значний цитостатичний ефект практично на всі лінії пухлинних клітин (табл. 3, рис.). Таким чином, для одержаних сполук не спостерігалось селективності дії на окремі лінії раку чи типи онкологічних захворювань. Виняток становить сполука **11**, яка на фоні помірної протиракової активності (середнє значення lgGI₅₀ становить -4,14) спричинила інгібування росту клітин ліній лейкемії CCRF-CEM та HL-60(TB) у субмікромольних концентраціях (lgGI₅₀ — -6,93 та <-8,00 відповідно).

При аналізі результатів фармакологічних досліджень у площині кореляції "структура — дія" необхідно відзначити, що в загальному (5aRS, 11bSR)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазольна "матриця" є перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протиракових агентів, причому характер замісника в положенні 3 є одним з визначальних критеріїв для прояву активності. Найбільш ефективними в зазначеному плані виявились карбетоксиметильний (**15**) та арилацетамідні молекулярні фрагменти (**4**, **6**, **14**, **15**). Важливо відмітити, що для амідів **4-14** спостерігається чітка залежність протиракового ефекту від характеру і розташування замісників у фенільному залишку. Зокрема, аналіз результатів I і II етапів біологічного скринінгу дозволяє ранжувати замісники арил-амідного фрагменту за впливом на прояв активності в порядку спадання наступним чином: 3-CF₃(**4**) > 3,4-Cl₂(**14**) > 2-OMe(**6**) > 4-COOEt(**5**) > 4-Cl(**13**) > 2-OMe(**6**) > [4-Me(**11**), 3-OMe(**7**), 4-OMe(**6**), 2-Me(**9**)].

Слід відзначити, що за рівнем протиракової профілю сполука **4** може розглядатись як потенційна "структура-лідер" для поглиблених досліджень. Зазначена речовина характеризується не тільки високим рівнем ефективного інгібування ро-

Таблиця 3

Результати поглибленого in vitro скринінгу у градієнті концентрацій 10^{-4} - 10^{-8} М
для найбільш чутливих клітинних ліній ($IgG_{I50} \geq 5,50$)

Сполука	Найчутливіші лінії клітин		Параметри протипухлинної активності		
	Тип раку	Лінія клітин	IgG _{I50}	IgTGI	IgLC ₅₀
4	Лейкемія	CCRF-CEM	-6,39	-4,72	>-4,00
		K-562	-6,73	-5,65	-4,39
		RPMI-8226	-6,58	-4,80	>-4,00
	Рак легень	EKVX	-6,40	-5,37	-4,21
		HOP-92	-6,47	-4,93	-4,34
		NCI-H522	-6,47	-6,04	-4,42
	Рак товстого кишківника	COLO 205	-6,42	-4,95	-4,38
		HCT-116	-6,55	-4,92	-4,44
		HCT-15	-6,38	-4,84	-4,30
	Рак ЦНС	SNB-19	-6,38	-4,63	>-4,00
SNB-75		-6,61	-6,03	-4,53	
U251		-6,42	-4,93	-4,46	
Меланома	SK-MEL-5	-6,44	-4,94	-4,41	
Рак яєчників	OVCAR-4	-6,69	-6,16	-4,42	
	OVCAR-8	-6,46	-4,94	-4,42	
Рак нирок	SN12C	-6,34	-4,89	-4,27	
Рак простати	PC-3	-6,45	-4,98	-4,29	
	DU-145	-6,42	-4,94	-4,33	
Рак молочної залози	MDA-MB-231/ATTC	-6,44	-5,44	-4,52	
	BT-549	-6,51	-5,89	-4,56	
5	Лейкемія	RPMI-8226	-6,00	>-4,00	>-4,00
	Рак легень	HOP-92	-5,98	-4,78	-4,26
6	Лейкемія	SR	-5,53	-4,92	>-4,00
	Рак молочної залози	MDA-MB-435	-5,62	-5,21	-4,39
11	Лейкемія	CCRF-CEM	-6,93	-6,50	-6,08
		HL-60(TB)	<-8,00	<-8,00	-5,50
14	Лейкемія	HL-60(TB)	K-562	-5,54	-4,94
				-5,84	-4,67
	Рак легень	HOP-92	-6,77	-5,64	-4,70
		NCI-H226	-5,64	-5,27	>-4,00
	Рак ЦНС	SF-295	-5,55	-4,86	>-4,00
	Меланома	UACC-257	-5,61	-5,05	>-4,00
	Рак нирок	RXF 393	-5,73	-5,15	-4,17
Рак простати	PC-3	-5,71	-5,25	-4,13	
Рак молочної залози	MCF-7	-5,76	-4,94	>-4,00	
	MDA-MB-231/ATTC	-5,62	-5,12	-4,44	
15	Лейкемія	HL-60(TB)	-5,51	-4,83	>-4,00
		K-562	-5,89	>-4,00	>-4,00
	Рак легень	NCI-H460	-5,60	-4,96	>-4,00
	Рак товстого кишківника	HT29	KM12	-5,57	>-4,00
				-5,62	>-4,00
	Рак ЦНС	SF-268	-5,54	-4,62	>-4,00
SNB-75		-5,54	-4,67	>-4,00	
Рак яєчників	OVCAR-3	-5,54	>-4,00	>-4,00	
Рак молочної залози	MCF-7	-5,83	-4,87	>-4,00	
	MDA-MB-435	-5,76	>-4,00	>-4,00	

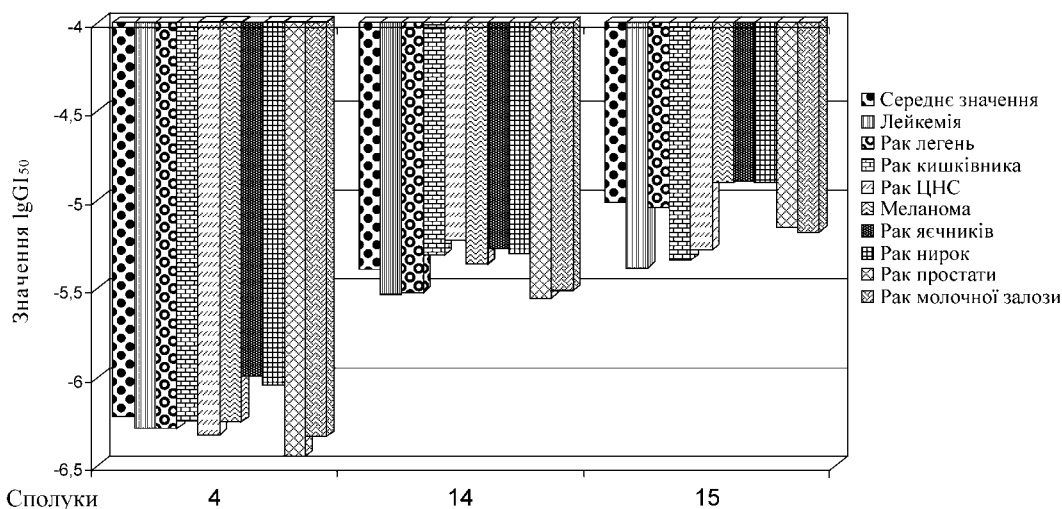


Рис. Ефективний рівень інгібування росту клітинних ліній для найактивніших сполук **4**, **14** та **15** на основі розрахованих середніх значень $IgGI_{50}$ по кожному типу онкологічного захворювання.

сту всіх тестованих ліній клітин без помітної селективності дії (діапазон $IgGI_{50}$ в межах $-4,69 \pm -6,73$), а й значною цитостатичною (діапазон TGI в межах $-4,00 \pm -6,16$) активністю.

Таким чином, ідентифіковано протипухлинний потенціал 3-заміщених (5aRS, 11bSR)-3,5a,6, 11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано [2,3-d]тіазол-2-онів, що є підставою для поглиблених хімічних та фармакологічних досліджень представників зазначеної гетероциклічної системи.

Експериментальна частина

Спектри ПМР одержаних сполук знімалися на приладі "Varian Mercury VX-300", розчинник DMSO-D₆, стандарт — тетраметилсилан. Вихідний (5aRS, 11bSR)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-2-он **1** синтезований методом, описаним раніше [8].

Загальна методика синтезу 3-N-заміщених (5aRS, 11bSR)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-2-онів (2-15)

У плоскодонну колбу поміщають 0,01 Моль сполуки **1** та суспендують у 30 мл етанолу. До отриманої суспензії додають розчин 0,01 Моль гідроксиду калію в 15 мл етанолу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Утворену калійну сіль відфільтровують, промивають етанолом, ефіром та використовують у подальших перетвореннях без додаткової очистки.

У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають по 0,01 Моль N-калійної солі **1** та відповідного алкілюючого агента, додають суміш 5 мл ДМФА і 15 мл етанолу у випадку арилхлор-ацетамідів і етилхлорацетату або 15 мл етанолу у випадку бромацетофенонів, каталітичну кількість йодиду та карбонату калію. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3 год. Продукт реакції відфільтровують після повного охолодження реакційної суміші. Промивають водою та ефіром. Перекристалізують з суміші ДМФА-етанол (1:1) (**4-15**), етанолу (**3**) або ацетонітрилу (**2**).

Сполука 2. Вихід — 78%. Т.пл. — 178-180°C. Знайдено, %: N 3,35, S 15,40. C₂₁H₁₆FNO₃S₂. Вираховано, %: N 3,39, S 15,51. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,10-2,35 (м, 1H, 5a-H), 3,00 (т, 1H, J = 11,6 Гц, 5-H), 3,15 (дд, 1H, J = 4,1, 12,0 Гц, 5-H), 3,90 (т, 1H, J = 10,9 Гц, 6-H), 4,10 (д, 1H, J = 10,5 Гц, 11b-H), 4,40 (дд, 1H, J = 3,8, 10,4 Гц, 6-H), 5,25 (с, 2H, CH₂CO), 6,85 (д, 1H, J = 8,1 Гц, 8-H), 7,00 (т, 1H, J = 7,8 Гц, 10-H), 7,21 (т, 1H, J = 7,6 Гц, 9-H), 7,40 (д, 1H, J = 8,1 Гц, 11-H), 7,50 (м, 2H, 3-H і 5-H, 4-F-C₆H₄), 8,15 (дд, 2H, J = 5,5, 8,2 Гц, 2-H і 6-H, 4-F-C₆H₄).

Сполука 3. Вихід — 87%. Т.пл. — 160-162°C. Знайдено, %: N 3,40, S 15,00. C₂₁H₁₆ClNO₃S₂. Вираховано, %: N 3,26, S 14,92. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,10-2,30 (м, 1H, 5a-H), 3,00 (т, 1H, J = 10,6 Гц, 5-H), 3,18 (дд, 1H, J = 4,0, 11,3 Гц, 5-H), 3,88 (т, 1H, J = 11,1 Гц, 6-H), 4,10 (д, 1H, J = 10,5 Гц, 11b-H), 4,38 (дд, 1H, J = 3,7, 10,4 Гц, 6-H), 5,25 (с, 2H, CH₂CO), 6,84 (д, 1H, J = 8,1 Гц, 8-H), 6,97 (т, 1H, J = 8,2 Гц, 10-H), 7,22 (т, 1H, J = 7,6 Гц, 9-H), 7,45 (д, 1H, J = 7,7 Гц, 11-H), 7,60 (д, 2H, J = 8,8 Гц, 3-H і 5-H, 4-Cl-C₆H₄), 8,15 (д, 2H, J = 8,8 Гц, 2-H, 6-H, 4-Cl-C₆H₄).

Сполука 4. Вихід — 47%. Т.пл. — 240-242°C. Знайдено, %: N 5,97, S 13,34. C₂₂H₁₆F₃N₂O₃S₂. Вираховано, %: N — 5,85, S — 13,40. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,22-2,40 (м, 1H, 5a-H), 3,00-3,08 (м, 1H, 5-H), 3,20 (дд, 1H, J = 3,8, 12,2 Гц, 5-H), 3,80-3,98 (м, 1H, 6-H), 4,00 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 11b-H), 4,44 (дд, 1H, J = 3,6, 10,3 Гц, 6-H), 4,53 (д, 1H, J = 17,0 Гц, CH₂CO), 4,59 (д, 1H, J = 17,0 Гц, CH₂CO), 6,86 (д, 1H, J = 7,8 Гц, 8-H), 7,00 (т, 1H, J = 7,8 Гц, 10-H), 7,21 (т, 1H, J = 7,6 Гц, 9-H), 7,42-7,48 (м, 2H, 11-H; 4-H, 3-CF₃-C₆H₄), 7,49 (т, 1H, J = 7,8 Гц, 5-H, 3-CF₃-C₆H₄), 7,73 (д, 1H, J = 7,8 Гц, 6-H, 3-CF₃-C₆H₄), 8,09 (с, 1H, 2-H, 3-CF₃-C₆H₄), 11,78 (с, 1H, NH).

Сполука 5. Вихід — 57%. Т.пл. — 246-248°C. Знайдено, %: N 5,70, S 13,30. C₂₄H₂₂N₂O₅S₂. Вираховано, %: N 5,80, S 13,29. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,34

(т, 3H, CH₃), 2,20-2,40 (м, 1H, 5a-H), 3,02 (т, 1H, $J = 10,6$ Гц, 5-H), 3,25 (дд, 1H, $J = 3,9, 12,0$ Гц, 5-H), 3,97 (т, 1H, $J = 11,0$ Гц, 6-H), 4,00 (д, 1H, $J = 10,4$ Гц, 11b-H), 4,28 (кв, 2H, OCH₂), 4,42 (дд, 1H, $J = 3,8, 10,4$ Гц, 6-H), 4,47 (д, 1H, $J = 16,0$ Гц, CH₂CO), 4,53 (д, 1H, $J = 16,0$ Гц, CH₂CO), 6,84 (д, 1H, $J = 8,1$ Гц, 8-H), 6,95 (т, 1H, $J = 8,2$ Гц, 10-H), 7,18 (т, 1H, $J = 7,6$ Гц, 9-H), 7,45 (д, 1H, $J = 7,7$ Гц, 11-H), 7,68 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц, 3-H і 5-H, 4-COOEt-C₆H₄), 7,90 (д, 2H, $J = 8,8$ Гц, 2-H і 6-H, 4-COOEt-C₆H₄), 10,61 (с, 1H, NH).

Сполука 6. Вихід — 62%. Т.пл. — 210-212°C. Знайдено, %: N 6,25, S 14,60. C₂₂H₂₀N₂O₄S₂. Вираховано, %: N 6,36, S 14,56. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,20-2,40 (м, 1H, 5a-H), 3,03 (т, 1H, $J = 10,8$ Гц, 5-H), 3,25 (дд, 1H, $J = 3,8, 12,2$ Гц, 5-H), 3,90 (с, 3H, OCH₃), 3,96 (т, 1H, $J = 11,0$ Гц, 6-H), 4,06 (д, 1H, $J = 10,3$ Гц, 11b-H), 4,42 (дд, 1H, $J = 3,8, 10,8$ Гц, 6-H), 4,52 (д, 1H, $J = 18,0$ Гц, CH₂CO), 4,58 (д, 1H, $J = 18,0$ Гц, CH₂CO), 6,75-7,04 (м, 4H, аром.), 7,16 (т, 1H, $J = 7,6$ Гц, 9-H), 7,22д (1H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 7,43 (д, 1H, $J = 7,8$ Гц, 11-H), 8,06 (1H, $J = 8,0$ Гц, аром.), 9,40 (с, 1H, NH).

Сполука 7. Вихід — 72%. Т.пл. — >230°C. Знайдено, %: N 6,40, S 14,40. C₂₂H₂₀N₂O₄S₂. Вираховано, %: N 6,36, S 14,56. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,22-2,38 (м, 1H, 5a-H), 3,00 (т, 1H, $J = 11,0$ Гц, 5-H), 3,15 (дд, 1H, $J = 3,9, 12,0$ Гц, 5-H), 3,72 (с, 3H, OCH₃), 3,90 (т, 1H, $J = 11,0$ Гц, 6-H), 3,98 (д, 1H, $J = 10,4$ Гц, 11b-H), 4,40 (дд, 1H, $J = 3,8, 11,0$ Гц, 6-H), 4,44 (д, 1H, $J = 17,7$ Гц, CH₂CO), 4,50 (д, 1H, $J = 17,7$ Гц, CH₂CO), 6,51 (д, 1H, $J = 8,7$ Гц, 4-H, 3-OMe-C₆H₄), 6,82 (д, 1H, $J = 7,5$ Гц, 8-H), 6,94 (т, 1H, $J = 7,5$ Гц, 10-H), 7,03 (д, 1H, $J = 8,7$ Гц, 6-H, 3-OMe-C₆H₄), 7,18 (т, 1H, $J = 7,5$ Гц, 9-H), 7,20 (т, 1H, $J = 8,7$ Гц, 5-H, 3-OMe-C₆H₄), 7,30 (с, 1H, 2-H, 3-OMe-C₆H₄), 7,46 (д, 1H, $J = 7,5$ Гц, 11-H), 10,20 (с, 1H, NH).

Сполука 8. Вихід — 57%. Т.пл. — >260°C. Знайдено, %: N 6,30, S 14,70. C₂₂H₂₀N₂O₄S₂. Вираховано, %: N 6,36, S 14,56. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,25-2,38 (м, 1H, 5a-H), 3,00-3,08 (м, 1H, 5-H), 3,15 (дд, 1H, $J = 4,0, 12,0$ Гц, 5-H), 3,73 (с, 3H, OCH₃), 3,86-3,98 (м, 2H, 6-H, 11b-H), 4,40 (дд, 1H, $J = 3,8, 11,4$ Гц, 6-H), 4,44 (д, 1H, $J = 17,3$ Гц, CH₂CO), 4,48 (д, 1H, $J = 17,3$ Гц, CH₂CO), 6,76-6,82 (м, 3H, аром.), 6,92 (т, 1H, $J = 7,7$ Гц, 10-H), 7,39 (т, 1H, $J = 7,7$ Гц, 9-H), 7,42-7,48 (м, 3H, аром.), 10,30 (с, 1H, NH).

Сполука 9. Вихід — 59%. Т.пл. — 210-212°C. Знайдено, %: N 6,45, S 15,00. C₂₂H₂₀N₂O₃S₂. Вираховано, %: N 6,60, S 15,11. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,25с (3H, CH₃), 2,26-2,40 (м, 1H, 5a-H), 3,00 (т, 1H, $J = 10,9$ Гц, 5-H), 3,23 (дд, 1H, $J = 3,9, 12,0$ Гц, 5-H), 3,94 (т, 1H, $J = 10,6$ Гц, 6-H), 4,06 (д, 1H, $J = 10,4$ Гц, 11b-H), 4,44 (дд, 1H, $J = 3,8, 11,0$ Гц, 6-H), 4,48 (д, 1H, $J = 18,0$ Гц, CH₂CO), 4,52 (д, 1H, $J = 18,0$ Гц, CH₂CO), 6,73-6,94 (м, 2H, аром.), 7,00-7,22 (м, 4H, аром.), 7,41-7,48 (м, 2H, аром.), 9,98 (с, 1H, NH).

Сполука 10. Вихід — 67%. Т.пл. — >230°C. Знайдено, %: N 6,50, S 15,20. C₂₂H₂₀N₂O₃S₂. Ви-

раховано, %: N 6,60, S 15,11. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,30с (3H, CH₃), 2,25-2,38 (м, 1H, 5a-H), 3,02 (т, 1H, $J = 11,0$ Гц, 5-H), 3,25 (дд, 1H, $J = 4,0, 12,0$ Гц, 5-H), 3,94 (т, 1H, $J = 10,6$ Гц, 6-H), 4,02 (д, 1H, $J = 10,6$ Гц, 11b-H), 4,42 (дд, 1H, $J = 4,0, 11,0$ Гц, 6-H), 4,44 (д, 1H, $J = 16,9$ Гц, CH₂CO), 4,48 (д, 1H, $J = 16,9$ Гц, CH₂CO), 6,78-6,85 (м, 2H, аром.), 6,93 (т, 1H, $J = 7,8$ Гц, 10-H), 7,08-7,16 (м, 2H, аром.), 7,33 (д, 1H, $J = 8,8$ Гц, 6-H, 3-C₆H₄), 7,42 (с, 1H, 2-H, 3-Me-C₆H₄), 7,44 (д, 1H, $J = 7,8$ Гц, 11-H), 10,05 (с, 1H, NH).

Сполука 11. Вихід — 67%. Т.пл. — >230°C. Знайдено, %: N 6,70, S 15,00. C₂₂H₂₀N₂O₃S₂. Вираховано, %: N 6,60, S 15,11. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,27с (3H, CH₃), 2,65-2,85 (м, 1H, 5a-H), 3,00 (т, 1H, $J = 11,4$ Гц, 5-H), 3,24 (дд, 1H, $J = 3,8, 11,9$ Гц, 5-H), 3,89 (т, 1H, $J = 11,4$ Гц, 6-H), 3,98 (д, 1H, $J = 11,4$ Гц, 11b-H), 4,42 (дд, 1H, $J = 3,9, 11,4$ Гц, 6-H), 4,44 (д, 1H, $J = 18,2$ Гц, CH₂CO), 4,48 (д, 1H, $J = 18,2$ Гц, CH₂CO), 6,83 (д, 1H, $J = 8,6$ Гц, 8-H), 6,95 (т, 1H, $J = 8,6$ Гц, 10-H), 7,08 (д, 2H, $J = 8,4$ Гц, 3-H і 5-H, 4-Me-C₆H₄), 7,18 (т, 1H, $J = 8,6$ Гц, 9-H), 7,40-7,50 (м, 3H, аром.), 10,15 (с, 1H, NH).

Сполука 12. Вихід — 74%. Т.пл. — 290-291°C. Знайдено, %: N 6,40, S 15,10. C₂₁H₁₇FN₂O₃S₂. Вираховано, %: N 6,54, S 14,97. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2,20-2,38 (м, 1H, 5a-H), 3,02 (т, 1H, $J = 11,5$ Гц, 5-H), 3,25 (дд, 1H, $J = 3,8, 11,8$ Гц, 5-H), 3,89 (т, 1H, $J = 11,2$ Гц, 6-H), 3,98 (д, 1H, $J = 10,8$ Гц, 11b-H), 4,40 (дд, 1H, $J = 3,9, 11,4$ Гц, 6-H), 4,44 (д, 1H, $J = 18,0$ Гц, CH₂CO), 4,50 (д, 1H, $J = 18,2$ Гц, CH₂CO), 6,84 (д, 1H, $J = 8,1$ Гц, 8-H), 6,95 (т, 1H, $J = 8,0$ Гц, 10-H), 7,07 (т, 2H, $J = 8,4$ Гц, 3-H і 5-H, 4-F-C₆H₄), 7,17 (т, 1H, $J = 8,1$ Гц, 9-H), 7,49 (д, 1H, $J = 7,8$ Гц, 11-H), 7,57 (дд, 2H, $J = 5,1, 9,0$ Гц, 3-H і 5-H, 4-F-C₆H₄), 10,31 (с, 1H, NH).

Сполука 13. Вихід — 49%. Т.пл. — 260-263°C. Знайдено, %: N 6,40, S 14,30. C₂₁H₁₇ClN₂O₃S₂. Вираховано, %: N 6,30, S 14,41.

Сполука 14. Вихід — 47%. Т.пл. — >230°C. Знайдено, %: N 5,90, S 13,30. C₂₁H₁₆Cl₂N₂O₃S₂. Вираховано, %: N 5,84, S 13,38.

Сполука 15. Вихід — 68%. Т.пл. — 132-134°C. Знайдено, %: N 3,90, S 17,50. C₁₇H₁₇NO₄S₂. Вираховано, %: N 3,85, S 17,64. ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,20 (т, 3H, CH₃), 2,05-2,30 (м, 1H, 5a-H), 3,03 (т, 1H, $J = 11,6$ Гц, 5-H), 3,22 (дд, 1H, $J = 4,0, 11,8$ Гц, 5-H), 3,88 (т, 1H, $J = 10,7$ Гц, 6-H), 4,01 (д, 1H, $J = 10,5$ Гц, 11b-H), 4,16кв (2H, OCH₂), 4,41 (дд, 1H, $J = 3,9, 10,6$ Гц, 6-H), 4,48 (с, 2H, CH₂CO), 6,88 (д, 1H, $J = 8,1$ Гц, 8-H), 6,96 (т, 1H, $J = 7,5$ Гц, 10-H), 7,19 (т, 1H, $J = 8,1$ Гц, 9-H), 7,42 (д, 1H, $J = 7,6$ Гц, 11-H).

Висновки

1. Встановлено, що одержаний нами раніше (5aRS, 11bSR)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-2-он за рахунок NH-кислотного фрагменту в положенні 3 вступає в реакції алкілювання, що дозволило одержати

серію неописаних в хімічній літературі 3-заміщених похідних зазначеної гетероциклічної системи для фармакологічного скринінгу.

2. Вперше ідентифіковано значний протипухлинний потенціал похідних (5a*RS*,11b*SR*)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]-тіопірано

[2,3-*d*]тіазол-2-онів, що дає підставу вважати зазначену “матрицю” перспективним молекулярним каркасом для дизайну потенційних протиракових агентів, причому характер замісника в положенні 3 базового гетероциклу є одним з визначальних критеріїв для прояву активності.

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. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *Phosphorus, Sulfur and Silicon.* — 2009. — Vol. 184. — P. 638-650.
4. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O. et al. // *Eur. J. of Medicinal Chem.* — 2009. — Vol. 44, №4. — P. 1396-1404.
5. Atamanyuk D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *J. of Sulfur Chem.* — 2008. — Vol. 29, №2. — P. 151-162.
6. Lesyk R., Zimenkovsky B., Atamanyuk D. et al. // *Bioorg. and Medicinal Chem.* — 2006. — Vol. 14, №15. — P. 5230-5240.
7. Kaminsky D., Zimenkovsky B., Lesyk R. // *Eur. J. of Medicinal Chem.* — 2009. — Vol. 44, №9. — P. 3627-3636.
8. Matiychuk V.S., Lesyk R.B., Obushak M.D. et al. // *Tetrahedron Lett.* — 2008. — Vol. 49, №31. — P. 4648-4651.
9. Alley M.C., Scudiero D.A., Monks P.A. et al. // *Cancer Res.* — 1988. — Vol. 48. — P. 589-601.
10. Carter P.H., Scherle P.A., Muckelbauer J.A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2001. — Vol. 98. — P. 11879-11886.
11. Grever M.R., Schepartz S.A., Chabner B.A. // *Seminars in Oncol.* — 1992. — Vol. 19, №6. — P. 622-638.

Надійшла до редакції 29.06.2009 р.

Автори статті висловлюють щире подяку д-ру В.Л.Нарайанану (Dr. V.L.Narayanan, Drug Synt hesis and Chemistry, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA) за проведене *in vitro* тестування протирак ової активності синтезованих сполук. Робота частково профінансована Польською Національною комісією ЮНЕСКО (Polish National Commission for UNESCO, Warsaw, Poland, грант А.П.Крищшин).