

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

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ АМІДІВ 2-ОКСО-5-ФЕНІЛ-7-АРИЛ(ГЕТЕРИЛ)-3,7-ДИГІДРО-2Н-ТІОПІРАНО[2,3-D]ТІАЗОЛ-6-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

©**А. В. Лозинський, Р. Б. Лесик**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: реакцією гетеро-Дільса-Альдера 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідинонів як гетеродієнів та амідів коричної кислоти як дієнофілів одержано неописані в науковій літературі аміді 2-оксо-5-феніл-7-арил(гетерил)-3,7-дигідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонových кислот. Діастереоселективність процесу і структура синтезованих сполук підтверджена методом спектроскопії ПМР.

Ключові слова: реакція гетеро-Дільса-Альдера, аміді коричної кислоти, 5-іліденізороданіни, тіопірано[2,3-d]тіазоли.

Вступ. 4-Тіазолідинони та споріднені гетероциклічні системи уже тривалий час є предметом зацікавлення багатьох наукових груп, які працюють в галузі медичної хімії [1, 2]. Однією з нових тенденцій в зазначеному науковому напрямку є вивчення конденсованих гетероциклічних систем на основі 4-тіазолідинону, в тому числі тіопірано[2,3-d]тіазолів, для яких встановлено протипухлинну, протитрипаносомну, противірусну та протигрибкову активності [3-10]. Важливим підходом у побудові тіопіранотіазольного циклу є використання реакції гетеро-Дільса-Альдера, яка дозволяє із відносно простих реагентів одержувати складні структури з визначеною стереоконфігурацією, що важливо і актуально для сучасного процесу пошуку лікарських засобів [4, 9, 11]. Крім того, зазначена синтетична стратегія забезпечує "фіксування" біофорного 4-тіазолідинового фрагмента у "жорсткій" конденсованій системі та дає змогу зберегти біологічну активність синтетичних прекурсорів 5-ариліден-4-тіазолідинонів, які, з одного боку, є групою потенційних біологічно активних сполук, а з другого – мають певні обмеження для використання в сучасному процесі пошуку лікарських засобів. Так, останнім часом 5-ариліден-4-тіазолідинони розглядають як електрофіли та потенційно реактивні системи внаслідок імовірної здатності приєднувати нуклеофільні залишки білків (приєднання Міхаеля) до екзоциклічних подвійних зв'язків. Ця властивість характеризує 5-ариліден-4-тіазолідинони як "frequent hitters" чи "pan assay interference compounds", які є недоцільними в сучасному процесі пошуку лікарських засобів, внаслідок їх недостатньої селективності [12-15]. Тіопірано[2,3-d]тіазоли можна розглядати як циклічні ізостеричні міме-

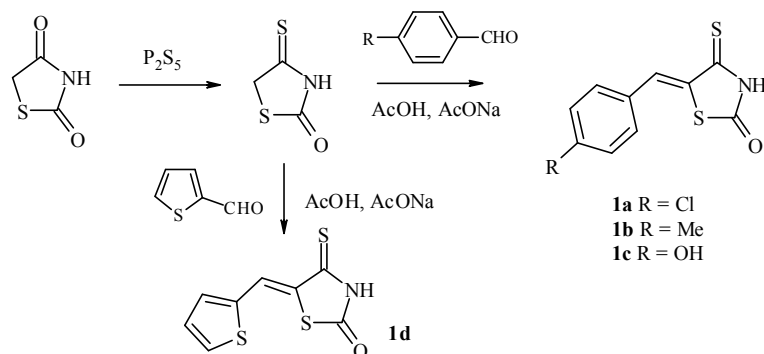
тики їх синтетичних прекурсорів 5-ариліден-4-тіазолідинонів без властивостей, характерних для акцепторів Міхаеля, що може бути одним з ефективних підходів до вирішення зазначеної вище проблеми [9,11]. Більше того, поєднання тіазолу та тіопірану у конденсованій гетеросистемі є передумовою створення "консервативних центрів" комплексу зв'язування ліганд-мішень та сприяє підвищенню потенційної селективності до біомішеней. Тому спрямований пошук нових хіміотерапевтичних агентів серед тіопірано[2,3-d]тіазолів є виправданим і перспективним напрямком медичної хімії. Разом з тим, одним із шляхів оптимізації структури "лікоподібних молекул" є введення фрагментів, що близькі до природних сполук. Такими сполуками є коричні кислоти та їх похідні, що є активними дієнофілами і проявляють антимікробну, H₃-гістаміноблокувальну, протигрибкову та інші види біологічної дії [16-18]. Враховуючи зазначене мета роботи – синтез ряду нових амідів 2-оксо-5-феніл-7-арил(гетерил)-3,7-дигідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонových кислот на основі амідів коричної кислоти як дієнофілів у реакції гетеро-Дільса-Альдера.

Методи дослідження. При виконанні експериментальної частини роботи використано традиційні методи органічного синтезу. Вихідні реагенти синтезовані за відомими методиками із комерційно доступних реактивів [19, 20]. Повноту перебігу реакції та чистоту отриманих сполук підтверджено хроматографічно. Структуру та стереохімію синтезованих сполук підтверджено методом спектроскопії ПМР.

Результати й обговорення. Для реалізації запланованих синтетичних досліджень 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідинони (5-іліденізороданіни) як

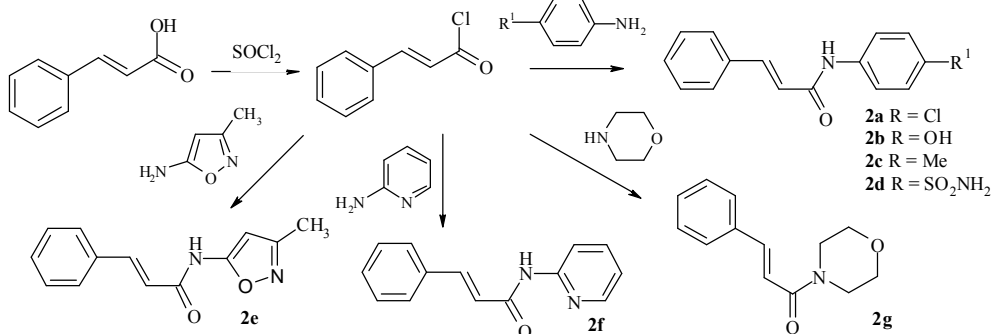
ключові гетеродієни синтезовані в умовах реакції Кьовенагеля 4-тіоксо-2-тіазолідинону та 4-заміщеними бензальдегідами і тіофен-2-кар-

бальдегідом (середовище – оцтова кислота, каталізатор – безводний ацетат натрію) за відомим методом [19, 20].



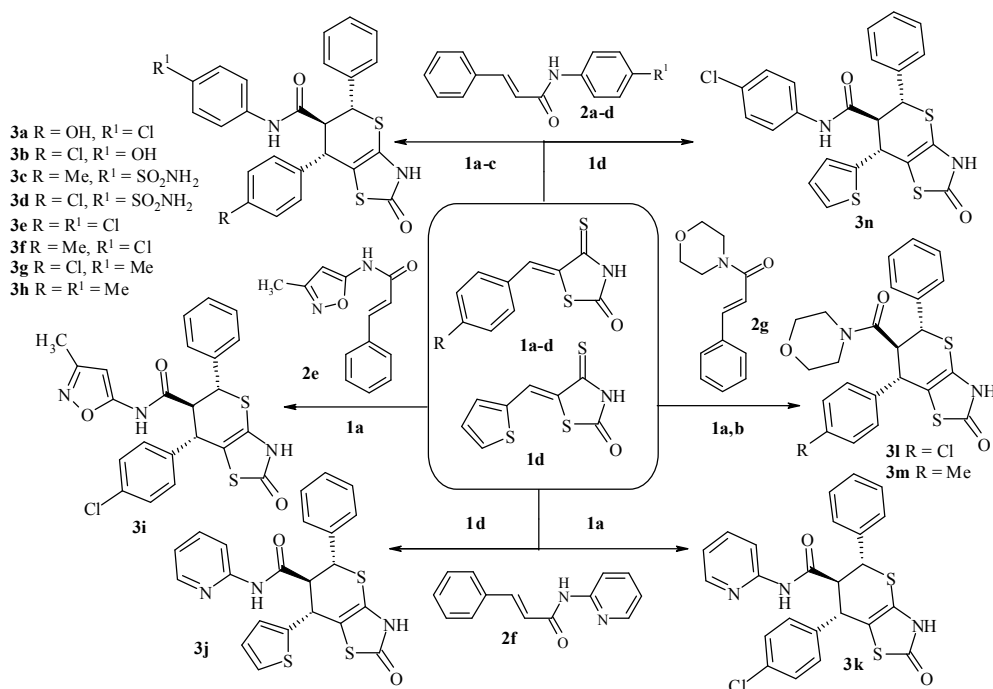
Для формування дієнофільної компоненти ми одержали ряд амідів коричної кислоти взаємодією відповідного хлорангідриду з 4-заміщеними

анілінами, морфоліном, 2-амінопіридином та 3-метил-5-аміноізоксазолем в середовищі безводного діоксану.



Реакцію гетеро-Дільса-Альдера 5-іліденізорданінів 1a-d з амідами коричної кислоти 2a-g проводили у середовищі льодяної оцтової кислоти при додаванні каталітичних кількостей

гідрокінону, що дозволило отримати серію неописаних в літературі амідів 2-оксо-5,7-діарил (гетерил)-3,7-дигідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонових кислот 3a-n.



Структуру синтезованих сполук підтверджено спектрами ПМР, на основі яких показано особливості стереохімії, наведеної вище реакції гетеро-Дільса-Альдера. Ми встановили, аміді коричневої кислоти в [4+2]-циклоконденсаціях з 5-іліденізороданінами утворюють пару (5RS,6SR,7SR)-діастереомерів 3а-п, що підтверджено значеннями КССВ в межах 10,4-11,5 Гц для сигналів тіопіранового ядра у спектрах ПМР (триплет і два дублети при 3,40-4,87 м.ч.) і свідчить про аксіально-аксіальну взаємодію 5-Н, 6-Н та 6-Н, 7-Н пар протонів. Важливо вказати, що аналогічну картину ми спостерігали раніше для похідних циннамових кислот як діенофілів в реакціях гетеро-Дільса-Альдера [4, 11].

Експериментальна частина

Спектри ПМР синтезованих сполук знімали на приладі "Varian VXR-400", розчинник DMSO-d₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст нітрогену і сульфору відповідають розрахованим (±0,3%).

Загальна методика синтезу амідів коричневої кислоти 2а-г.

Синтез хлорангідриду коричневої кислоти. У колбу поміщають 0,022 моль тіонілхлориду і при постійному перемішуванні порційно додають 0,02 моль коричневої кислоти. Реакційну суміш перемішують при 80 °С протягом двох годин, утворений осад відфільтровують. Одержаний хлорангідрид використовували без подальшої очистки.

0,01 моль хлорангідриду коричневої кислоти розчиняють у невеликій кількості діоксану і при перемішуванні додають до суміші 0,01 моль відповідного аміну та 0,01 моль тріетиламіну у діоксані, реакційну суміш витримують протягом двадцяти хвилин при температурі 100 °С і заливають водою. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують із етанолу.

Загальна методика синтезу амідів 5-феніл-7-арил(гетерил)-3,7-дигідро-2Н-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонових кислот 3а-п.

Суміш 0,002 моль відповідного 5-іліден-4-тіоксо-2-тіазолідинону, 0,0022 моль відповідного амиду коричневої кислоти і декількох кристаликів гідрокінону в 5 мл оцтової кислоти кип'яють із зворотним холодильником протягом 4–7 годин (ТШХ контроль: бензен : АсОEt 2:1). Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, етанолом та діетиловим етером і перекристалізують з відповідного розчинника.

4-Хлорофеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-гідроксифеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2Н-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонової кислоти (3а). Вихід – 49 %, Т. пл. – 234-236 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 5,64, S – 12,91.

C₂₅H₁₉ClN₂O₃S₂. Вирахувано, % N – 5,66, S – 12,95. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,47 (т, 1Н, J = 10,4 Гц, 6-Н), 4,21 (д, 1Н, J = 10,4 Гц, 7-Н), 4,83 (д, 1Н, J = 10,4 Гц, 5-Н), 6,70 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 6,88 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 7,00 (д, 2Н, J = 8,4 Гц, аром.), 7,12 (д, 2Н, J = 8,4 Гц, аром.), 7,20 (т, 1Н, J = 7,2 Гц, аром.), 7,28 (т, 2Н, J = 7,2 Гц, аром.), 7,46 (д, 2Н, J = 7,2 Гц, аром.), 9,38 (с, 1Н, OH), 10,27 (с, 1Н, NH), 11,50 (с, 1Н, NH).

4-Гідроксифеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2Н-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонової кислоти (3б). Вихід – 37 %, Т. пл. – 220-224 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 5,64, S – 12,98. C₂₅H₁₉ClN₂O₃S₂. Вирахувано, % N – 5,66, S – 12,95. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,44 (т, 1Н, J = 10,4 Гц, 6-Н), 4,28 (д, 1Н, J = 10,4 Гц, 7-Н), 4,68 (д, 1Н, J = 10,4 Гц, 5-Н), 6,47 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 6,60 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 7,00-7,40 (м, 7Н, аром.), 7,50 (д, 2Н, J = 7,2 Гц, аром.), 9,20 (с, 1Н, OH), 9,83 (с, 1Н, NH), 11,53 (с, 1Н, NH).

4-Сульфамойлфеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-метилфеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2Н-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонової кислоти (3с). Вихід – 60 %, Т. пл. – 188-190 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 7,84, S – 17,94. C₂₆H₂₃N₃O₄S₃. Вирахувано, % N – 7,82, S – 17,89. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,27 (с, 3Н, CH₃), 3,95 (т, 1Н, J = 11,4 Гц, 6-Н), 4,47 (д, 1Н, J = 11,4 Гц, 7-Н), 4,73 (д, 1Н, J = 11,4 Гц, 5-Н), 6,98 (д, 2Н, J = 7,8 Гц, аром.), 7,09 (д, 2Н, J = 7,8 Гц, аром.), 7,28 (с, 2Н, NH₂), 7,30-7,50 (м, 5Н, аром.), 7,80 (д, 2Н, J = 9,0 Гц, аром.), 7,87 (д, 2Н, J = 9,0 Гц, аром.), 10,49 (с, 1Н, NH), 11,41 (с, 1Н, NH).

4-Сульфамойлфеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2Н-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонової кислоти (3д). Вихід – 38 %, Т. пл. – 182-184 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 7,51, S – 17,18. C₂₅H₂₀ClN₃O₄S₃. Вирахувано, % N – 7,53, S – 17,24. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,95 (т, 1Н, J = 11,6 Гц, 6-Н), 4,46 (д, 1Н, J = 11,6 Гц, 7-Н), 4,65 (д, 1Н, J = 11,6 Гц, 5-Н), 7,08 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 7,27 (д, 2Н, J = 8,8 Гц, аром.), 7,29 (с, 2Н, NH₂), 7,30-7,50 (м, 5Н, аром.), 7,76 (д, 2Н, J = 8,6 Гц, аром.), 7,83 (д, 2Н, J = 8,6 Гц, аром.), 10,56 (с, 1Н, NH), 11,55 (с, 1Н, NH).

4-Хлорофеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2Н-тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбонової кислоти (3е). Вихід – 35 %, Т. пл. – 216-218 °С (EtOH). Знайдено, %: N – 5,47, S – 12,43. C₂₅H₁₈Cl₂N₂O₃S₂. Вирахувано, % N – 5,46, S – 12,49. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,44 (т, 1Н, J = 10,4 Гц, 6-Н), 4,31 (д, 1Н, J = 10,4 Гц, 7-Н), 4,72 (д, J = 10,4 Гц, 5-Н), 6,96 (д, 2Н, J = 8,4 Гц, аром.), 7,03 (д, 2Н, J = 8,4 Гц, аром.), 7,16-7,31 (м, 7Н, аром.), 7,44 (д, 2Н,

J = 7,0 Гц, аром.), 9,46 (с, 1H, NH), 11,31 (с, 1H, NH).

4-Хлорофеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-метилфеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3f). Вихід – 75 %, Т. пл. – 200-202 °C (EtOH). Знайдено, %: N – 5,64, S – 26,43. $C_{26}H_{21}ClN_2O_2S_2$. Вирахувано, % N – 5,68, S – 13,01. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,28 (с, 3H, CH₃), 3,44 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 4,26 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,70 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 6,96 (д, 2H, J = 8,8 Гц, аром.), 7,02 (д, 2H, J = 8,8 Гц, аром.), 7,05 (д, 2H, J = 7,6 Гц, аром.), 7,13 (д, 2H, J = 7,6 Гц, аром.), 7,18 (т, 1H, J = 7,2 Гц, аром.), 7,24 (т, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 7,44 (д, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 9,41 (с, 1H, NH), 11,23 (с, 1H, NH).

4-Метилфеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3g). Вихід – 70 %, Т. пл. – 234-236 °C (EtOH). Знайдено, %: N – 5,69, S – 13,04. $C_{26}H_{21}ClN_2O_2S_2$. Вирахувано, % N – 5,68, S – 13,01. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,16 (с, 3H, CH₃), 3,44 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 4,30 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,70 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 6,75 (д, 2H, J = 8,4 Гц, аром.), 6,83 (д, 2H, J = 8,4 Гц, аром.), 7,20-7,30 (м, 7H, аром.), 7,46 (д, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 9,23 (с, 1H, NH), 11,29 (с, 1H, NH).

4-Метилфеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-метилфеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3h). Вихід – 36 %, Т. пл. – 230-232 °C (EtOH). Знайдено, %: N – 5,94, S – 13,54. $C_{27}H_{24}N_2O_2S_2$. Вирахувано, % N – 5,93, S – 13,57. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,16 (с, 3H, CH₃), 2,28 (с, 3H, CH₃), 3,45 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 4,26 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,70 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 6,77 (д, 2H, J = 8,0 Гц, аром.), 6,82 (д, 2H, J = 8,0 Гц, аром.), 7,06 (д, 2H, J = 7,6 Гц, аром.), 7,14 (д, 2H, J = 7,6 Гц, аром.), 7,21 (т, 1H, J = 7,2 Гц, аром.), 7,25 (т, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 7,46 (д, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 9,18 (с, 1H, NH), 11,22 (с, 1H, NH).

3-Метил-(ізооксазол-4-іл)амід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3i). Вихід – 87 %, Т. пл. – 122-124 °C (толуен). Знайдено, %: N – 8,71, S – 13,28. $C_{23}H_{18}ClN_3O_3S_2$. Вирахувано, % N – 8,68, S – 13,25. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,30 (с, 3H, CH₃), 3,40 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 4,31 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,71 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 7,18 (д, 2H, J = 8,0 Гц, аром.), 7,25-7,42 (м, 8H, аром.), 9,60 (с, 1H, NH), 11,55 (с, 1H, NH).

(Піридин-2-іл)амід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(тіофен-2-іл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової

кислоти (3j). Вихід – 76 %, Т. пл. – 150-152 °C (AcOH). Знайдено, %: N – 9,32, S – 21,36. $C_{22}H_{17}N_3O_2S_3$. Вирахувано, % N – 9,30, S – 21,30. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,43 (т, 1H, J = 10,5 Гц, 6-H), 4,62 (д, 1H, J = 10,5 Гц, 7-H), 4,84 (д, J = 10,5 Гц, 5-H), 7,20-7,61 (м, 9H, аром., тіофен., пірид.), 7,86 (д, 1H, J = 4,0 Гц, тіофен.), 8,10-8,20 (м, 2H, пірид.), 10,29 (с, 1H, NH), 11,47 (с, 1H, NH).

(Піридин-2-іл)амід (5RS,6SR,7SR)-7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-5-феніл-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3k). Вихід – 26 %, Т. пл. – 178-180 °C (AcOH). Знайдено, %: N – 8,77, S – 13,69. $C_{24}H_{18}ClN_3O_2S_2$. Вирахувано, % N – 8,75, S – 13,66. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,48 (т, 1H, J = 10,5 Гц, 6-H), 4,24 (д, 1H, J = 10,5 Гц, 7-H), 4,84 (д, J = 10,5 Гц, 5-H), 7,16-7,45 (м, 9H, аром., пірид.), 10,21 (с, 1H, NH), 11,50 (с, 1H, NH).

(5RS,6SR,7SR)-6-(Морфолін-4-карбоніл)-2-оксо-5-феніл-7-(4-хлорофеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол (3l). Вихід – 90 %, Т. пл. – 206-208 °C (EtOH). Знайдено, %: N – 5,93, S – 13,59. $C_{23}H_{21}ClN_2O_3S_2$. Вирахувано, % N – 5,92, S – 13,56. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,44 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 3,45-3,55 (м, 4H, морфолін), 3,73-3,81 (м, 2H, морфолін), 4,24 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,64 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 7,10 (д, 2H, J = 8,0 Гц, аром.), 7,18-7,34 (м, 7H, аром.), 11,33 (с, 1H, NH).

(5RS,6SR,7SR)-6-(Морфолін-4-карбоніл)-2-оксо-5-феніл-7-(4-метилфеніл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол (3m). Вихід – 37 %, Т.пл. – 176-178 °C (бензен). Знайдено, %: N – 6,20, S – 14,13. $C_{24}H_{24}N_2O_3S_2$. Вирахувано, % N – 6,19, S – 14,17. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 2,33 (с, 3H, CH₃), 2,77-2,86 (м, 4H, морфолін), 2,92-2,95 (м, 2H, морфолін), 3,76 (т, 1H, J = 10,4 Гц, 6-H), 4,14 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 7-H), 4,69 (д, 1H, J = 10,4 Гц, 5-H), 7,10 (шс, 4H, аром.), 7,25-7,34 (м, 3H, аром.), 7,40 (д, 2H, J = 7,0 Гц, аром.), 11,25 (с, 1H, NH).

4-Хлорофеніламід (5RS,6SR,7SR)-2-оксо-5-феніл-7-(тіофен-2-іл)-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонової кислоти (3n). Вихід – 84 %, Т. пл. – 208-210 °C (EtOH). Знайдено, %: N – 5,76, S – 19,87. $C_{23}H_{17}ClN_2O_2S_3$. Вирахувано, % N – 5,78, S – 19,83. Спектр ЯМР¹H, δ, м.ч.: 3,55 (т, 1H, J = 10,5 Гц, 6-H), 4,72 (д, 1H, J = 10,5 Гц, 7-H), 4,87 (д, J = 10,5 Гц, 5-H), 6,92 (дд, 1H, J = 5,1, 3,6 Гц, тіофен.), 6,98 (д, 1H, J = 2,4 Гц, тіофен.), 7,05 (д, 2H, J = 9,0 Гц, аром.), 7,17 (д, 2H, J = 8,4 Гц, аром.), 7,13 (д, 2H, J = 7,6 Гц, аром.), 7,26 (т, 1H, J = 7,0 Гц, аром.), 7,30 (т, 2H, J = 7,5 Гц, аром.), 7,45 (д, 1H, J = 5,1 Гц, тіофен.), 7,51 (д, 2H, J = 7,2 Гц, аром.), 9,46 (с, 1H, NH), 11,31 (с, 1H, NH).

Висновки. 1. Показано, що 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідинони регіо- та діастереоселективно

вступають в реакцію гетеро-Дільса-Альдера з амідами коричневої кислоти, це дозволило одержати серію неописаних в хімічній літературі амідів 5-феніл-7-арил(гетерил)-3,7-дигідро-2Н-тіопірано[2,3-d]тіазол-6-карбонових кислот.

2. Встановлено, що реакція між 5-ариліден-4-

тіоксо-2-тіазолідонами та амідами коричневих кислот проходить з утворенням (5RS,6SR,7SR)-діастереомерів, що важливо для спрямованого пошуку потенційних біологічно активних сполук серед функціональних похідних тіопірано[2,3-d]тіазолового ряду.

Література

1. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця : Нова книга, 2004. – 106с.
2. Lesyk R. B. 4-Thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // *Curr. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 8. – P. 1547-1577.
3. Anticancer thiopyrano[2,3-d]thiazol-2-ones with norbornane moiety. Synthesis, cytotoxicity, physico-chemical properties, and computational studies / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Atamanyuk [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2006. – Vol. 14. – P. 5230–5240.
4. Зеліско Н. І. Синтез, перетворення та біологічна активність тіопірано[2,3-d]тіазол-карбонових кислот: автореф. на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук / Н. І. Зеліско. – Львів, 2012. – 20 с.
5. Atamanyuk D. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety / D. Atamanyuk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk // *Journal of Sulfur Chemistry.* – Vol.29. – № 2. – 2008. – P.151–162.
6. Kryshchyshyn A. Fused Thiopyrano[2,3-d]thiazole Derivatives as Potential Anticancer Agents / A. Kryshchyshyn, D. Atamanyuk, R. Lesyk // *Scientia Pharmaceutica.* – 2012. – Vol.80. – № 3. – P. 509-529.
7. Synthesis and Biological Activity of New Thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles Containing a Naphthoquinone Moiety / D. Atamanyuk, B. Zimenkovsky, V. Atamanyuk [et al.] // *Scientia Pharmaceutica.* – 2013. – Vol.81. – № 2. – P. 423–436.
8. Isorodanine and Thiorodanine Motifs in the Synthesis of Fused Thiopyrano[2,3-d]thiazoles / D. Kaminsky, O. Vasylenko, D. Atamanyuk [et al.] // *Synlett.* – 2011. – Vol. 3. – P. 1385–1388.
9. Synthesis and antitrypanosomal activity of new 6,7,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles / N. Zelisko, D. Atamanyuk, O. Vasylenko [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2012. – Vol. 22. – P. 7071–7074.
10. Комарица И. Д. Синтез, превращения и биологическая активность некоторых азолідонів и их конденсированных производных: автореф. дисс. ... д-ра фармацевт. наук / И. Д. Комарица. – Москва, 1989. – 32 с.
11. Crotonic, cinnamic and propiolic acids motifs in the synthesis of thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles via hetero-Diels-Alder reaction and related tandem processes / N. Zelisko, D. Atamanyuk, O. Vasylenko [et al.] // *Tetrahedron.* – 2013. doi: 10.1016/j.tet.2013.11.083 (in press).
12. Tomasic T. Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation / T. Tomasic, L. P. Masic // *Expert Opin. Drug. Discov.* – 2012. – Vol. 7. – № 7. – P. 549–560.
13. Baell J.B. Observations on screening-based research and some concerning trends in the literature / J. B. Baell // *Future Med. Chem.* – 2010. – Vol.2. – № 10. – P.1529–1546.
14. Baell J. B. New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays / J. B. Baell, G. A. Holloway // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol.53. – № 7. – P. 2719–2740.
15. Mendgen T. Privileged Scaffolds or Promiscuous Binders: A Comparative Study on Rhodanines and Related Heterocycles in Medicinal Chemistry / T. Mendgen, C. Steuer, C. D. Klein // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol.55. – № 2. – P. 743–753.
16. Ureas with histamine H3-antagonist receptor activity: A new scaffold discovered by lead-hopping from cinnamic acid amides / J. Lau, C. Jeppsen, K. Rimvall [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2006. – 16. – P. 5303–5308.
17. Phytotoxic and antimicrobial constituents of *Argyrea speciosa* and *Oenothera biennis* / Y. Shukla, A. Srivastava, S. Kumar [et al.] // *Journal of Ethnopharmacology.* – 1999. – Vol. 67. – P. 241–245.
18. Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations / B. Narasimhan, D. Belsare, D. Pharande [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2004. – Vol. 39. – P. 827–834.
19. Превращение некоторых гетероциклических оксосоединений в их тиоаналоги / А. П. Гришук, С. Н. Баранов, Т. Е. Гориздра, И. Д. Комарица [та ін.] // *Журн. прикл. химии.* – 1967. – Т. 40, № 6. – С. 1389–1392.
20. Комарица И. Д. Арилиденпроизводные изороданина / И. Д. Комарица, С. Н. Баранов, А. П. Гришук // *Химия гетероциклических соединений.* – 1967. – № 4. – С. 664–665.

СИНТЕЗ АМИДОВ 2-ОКСО-5-ФЕНИЛ-7-АРИЛ(ГЕТЕРИЛ)-3,7-ДИГИДРО-2Н-ТИОПИРАНО[2,3-D]ТИАЗОЛ-6-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А. В. Лозинский, Р. Б. Лесык

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: реакцией гетеро-Дильса-Альдера 5-илиден-4-тиоксо-2-тиазолидинонов как гетеродиенов и амидов коричной кислоты в качестве диенофилов получены неописанные в научной литературе амиды 2-оксо-5-фенил-7-арил(гетерил)-3,7-дигидро-2Н-тиопирано[2,3-d]тиазол-6-карбоновых кислот. Диастереоселективность процесса и структура синтезированных соединений подтверждена методом спектроскопии ПМР.

Ключевые слова: реакция гетеро-Дильса-Альдера, амиды коричной кислоты, 5-илиденизороданины, тиопирано[2,3-d]тиазолы.

SYNTHESIS OF 2-OXO-5-PHENYL-7-ARYL(HETERYL)-3,7-DIHYDRO-2H-THIOPYRANO[2,3-D]THIAZOLE-6-CARBOXYLIC ACIDS AMIDES AS POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

A. V. Lozinsky, R. B. Lesyk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Summary: based on hetero-Diels-Alder reaction with 5-ylideneisorhodanines as heterodienes and cinnamic acid amides as dienophilic reagents new 2-oxo-5-phenyl-7-aryl(heteryl)-3,7-dihydro-2H-thiopyrano[2,3-d]thiazole-6-carboxylic acids amides were synthesized. Diastereoselectivity of the reaction and structures of synthesized compounds were confirmed by ¹H NMR spectroscopy.

Key words: hetero-Diels-Alder reaction, cinnamic acid amides, 5-ylideneisorhodanines, thiopyrano[2,3-d]thiazoles.