



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109165** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
C07D 277/32 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

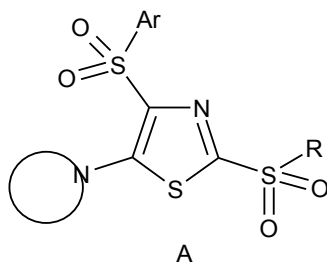
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2013 07995</p> <p>(22) Дата подання заявки: 25.06.2013</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.07.2015</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.11.2013, Бюл.№ 22</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.07.2015, Бюл.№ 14</p>	<p>(72) Винахідник(и): Зябрів Володимир Стефанович (UA), Бабій Сергій Богданович (UA), Туров Костянтин Володимирович (UA), Василенко Олександр Миколайович (UA), Виноградова Тетяна Костянтинівна (UA), Броварець Володимир Сергійович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ НАН УКРАЇНИ, вул. Мурманська, 1, м. Київ-94, 02660 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Hayakawa M. et all., "Synthesis and biological evaluation of imidazo[1,2-a]pyridinederivatives as novel PI3 kinase p110? inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2007, 15 (1), p. 403-412 Бабій С.Б. и др. Циклоконденсация 1-тозил-2,2-дихлорэтенилизотиоцианата с О-, S-, N- и C-нуклеофилами. // Журнал общей химии, 2002, 72 (11), - С. 1834-1839 Туров К.В., Драч Б.С. Взаимодействие 4-тозил-2-фенилсульфонил-5-п-хлорфенилсульфонил-1,3-тиазола с О-, N-, S- и C-нуклеофилами. // Журнал общей химии, 2008, 78 (4), - С. 648 – 652 Туров К.В., Бабій С.Б., Зябров В.С., Драч Б.С. Получение 2,4,5-тритозил-1,3-тиазола. // Журнал общей химии, 2006, 76 (10), - С. 1757 – 1758 Бабій С.Б., Зябров В.С., Драч Б.С. Журнал общей химии, 2002, 72 (11), - С. 1813 – 1817 Харченко А.В. и др. Украинский химический журнал, 1993, 59 (6), - С. 637-642</p>
---	--

(54) 2,4-ДИСУЛЬФОНІЛ-5-ЦИКЛОАМІНОЗАМІЩЕНІ ТІАЗОЛИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТИРАКОВИХ ПРЕПАРАТІВ**(57) Реферат:**

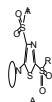
Винахід належить до області синтезу органічних речовин та фармацевтичних препаратів. Предметом його є похідні тіазолу загальної формули А і їх солі, які можуть бути використані як протиракові засоби.

UA 109165 C2

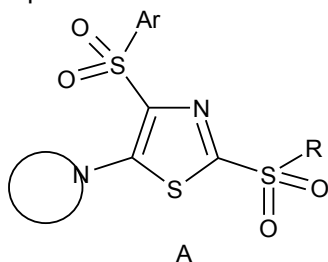


Описано новий спосіб отримання сполук А на основі 3-(арилсульфоніл)-1,1,4,4-тетрахлор-2-азабута-1,3-дієнів і 1-(арилсульфоніл)-2,2-дихлоретенілізотіоціанату.

Показано *in vitro*, що тіазоли А проявляють антиракову активність з параметром GI50 в мікромолярному діапазоні.



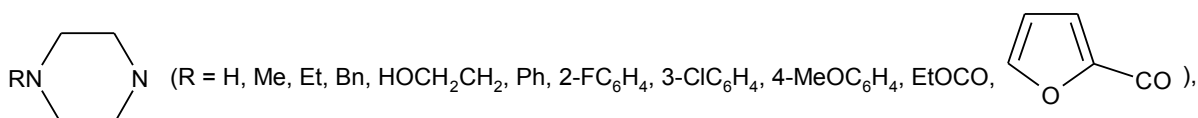
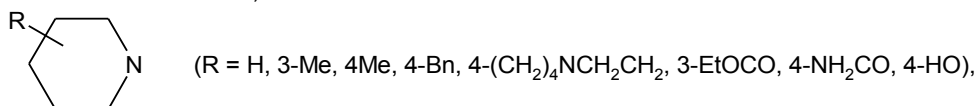
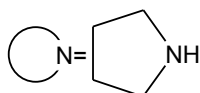
Винахід належить до області синтезу органічних речовин та фармацевтичних препаратів. Предметом його є похідні тiazолу загальної формули А і їх солі, які можуть бути використані як протиракові засоби.



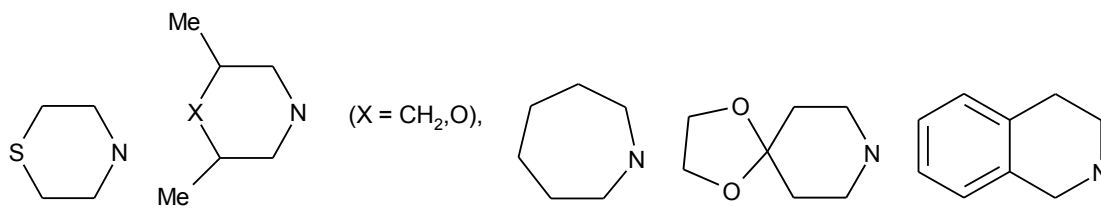
5

Ar = p-MeC₆H₄, p-ClC₆H₄;

R = Me, Et, Pr, Bn, HOCH₂CH₂, , NCH₂CH₂, cyclo-C₆H₁₁, Ph, p-MeC₆H₄, p-ClC₆H₄;

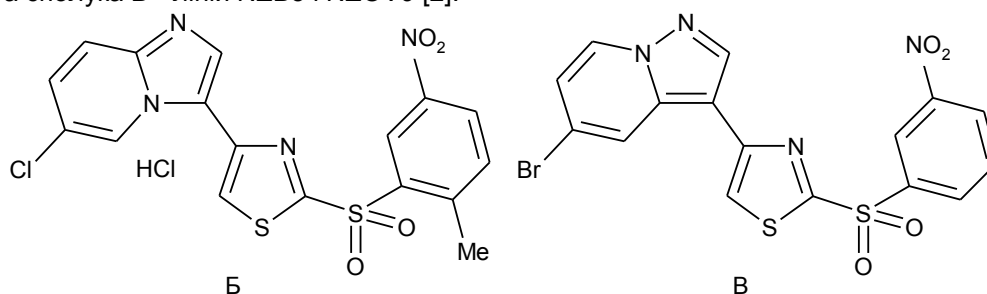


10



Серед органічних речовин, структури яких включають тiazольний цикл з сульфонільною групою в положенні 2, відомі сполуки Б і В як селективні інгібітори ізоформи p110 α кінази PI3, що мають протипухлинні властивості. Сполука Б пригнічує ріст ракових клітин ліній A375 і HeLa [1], а сполука В - ліній NZB5 і NZOV9 [2].

15



Про сполуки з 4-сульфонілзаміщеним тiazольним циклом, що виявляють антиракову активність, повідомлень немає. Відсутні також публікації, що містять відомості про будь-які фармакологічні властивості похідних тiazолу з двома сульфонільними групами.

20

Відомим є метод синтезу двох аналогів сполук А, заснований на циклізації 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату з бензилмеркаптаном або n-тіокрезолом в присутності піридину (схема 1) [3]. Недоліком цього методу є необхідність роботи з меркаптанами, що особливо незручно при введенні в положення 2 тiazольного кільця нижчих алкілсульфонільних груп.

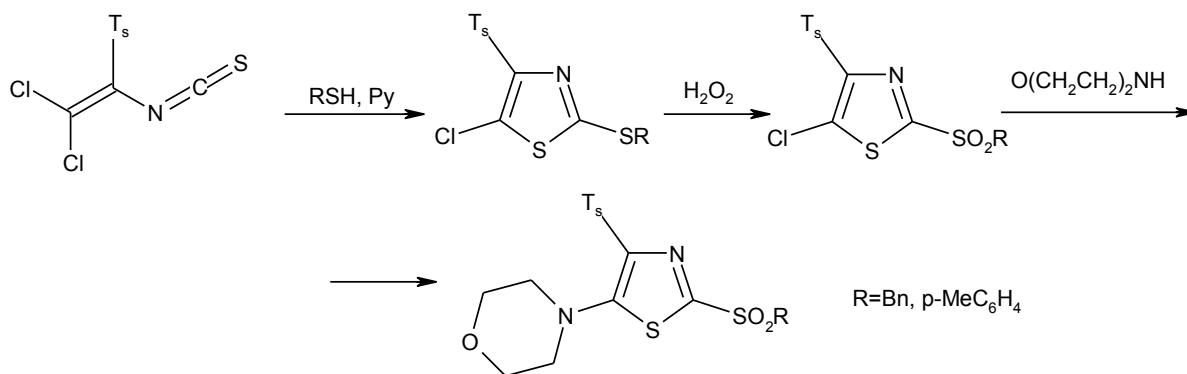


Схема 1

В основі даного винаходу лежить універсальний спосіб отримання сполук з протипухлинними властивостями загальної формули А, що включає три підходи, представлених на схемі 2. Для їх реалізації спочатку синтезуються ациклічні реагенти 1-5, ключовими з яких є хлоромісні 2-азабута-1,3-дієни 4 і вінілізотіоціанати 5. Суть нового методу синтезу гетероциклічних прекурсорів сполук А полягає в циклоконденсації реагентів 4 або 5 з сульфідом натрію в мольному співвідношенні, відповідно, 1:2 або 1:1, що приводить до натрієвих солей 2-меркаптотіазолів 6. Останні при дії алкіл- або бензилгалогенідів дають сполуки 7. Ті ж похідні тіазолу 7, які містять в положенні 2 циклогексил- або арилтіогрупи зручніше отримувати безпосередньо із ізотіоціанатів 5. Для окиснення 7→8 використовується, як правило, надлишок пероксиду водню в оцтовій кислоті, а для нуклеофільного заміщення 8→А - два еквіваленти аміну.

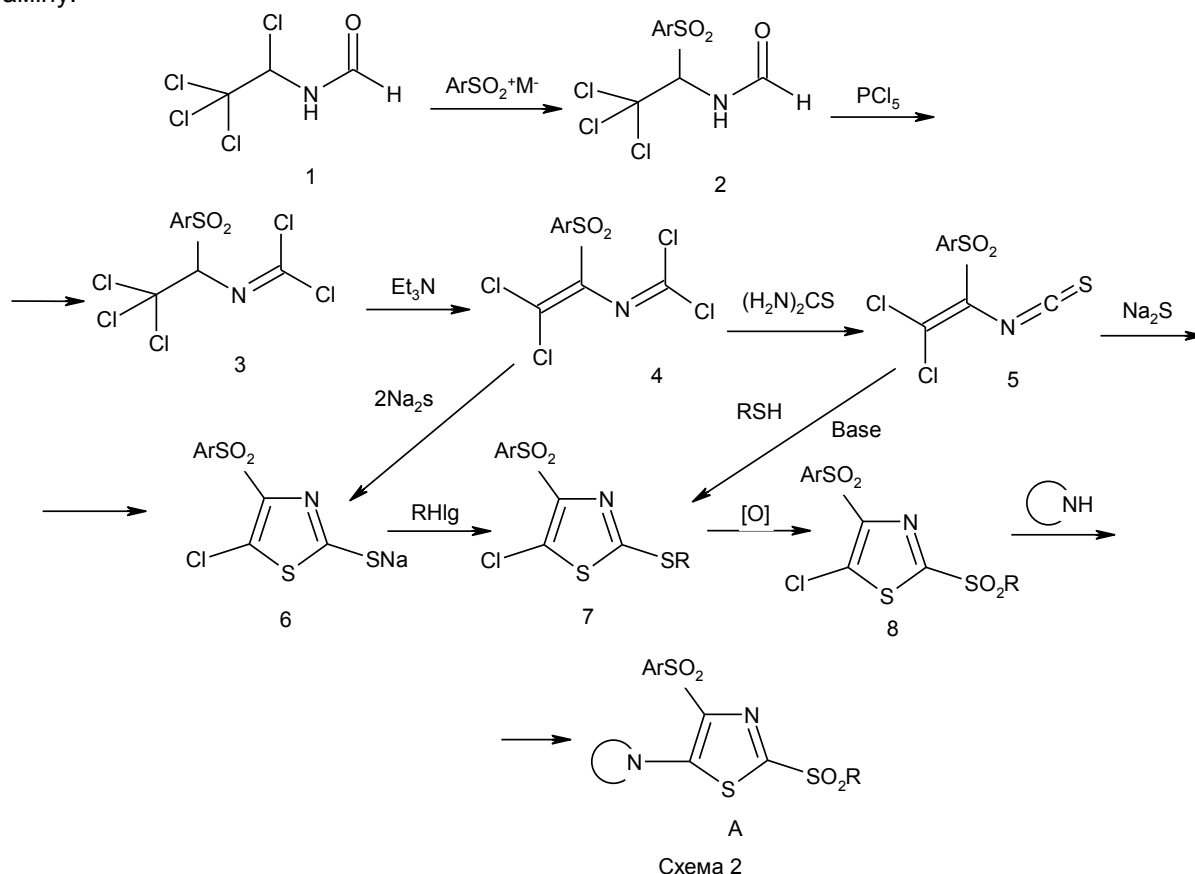


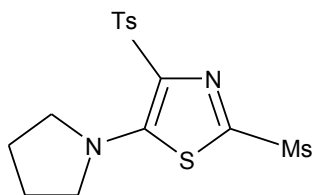
Схема 2

15 Тестування сполук А in vitro показало, що деякі з них проявляють виражену антиракову активність з концентраційним параметром GI50 в мікромольному діапазоні стосовно 60 ліній ракових клітин людини.

Винахід підтверджується наведеними нижче прикладами.

1. Синтез сполук А

20 2-(Метилсульфоніл)-5-(піролідін-1-іл)-4-тозилтіазол (А1).



1. 2-(Метилтію)-4-тозил-5-хлоротіазол (7a).

Метод А. До суспензії 151,31 г (0,63 моль) наногідрата сульфіді натрію в 300 мл етанолу додавали порціями 104,11 г (0,30 моль) 3-тозил-1,1,4,4-тетрахлор-2-азабута-1,3-дієн (4a) [4] при охолодженні до 5-10 °С і перемішуванні протягом 1 год. Суміш перемішували ще 3 год., а потім додавали до неї по краплях 20,55 мл (0,33 моль) метилйодиду при 8-10 °С протягом 2,5 год. Реакційну суміш розбавляли 300 мл води, декантували, до смолоподібного залишку додавали 60 мл ізопропанолу і після закінчення кристалізації сполуку 7a відфільтровували; вихід 70 % (66,81 г).

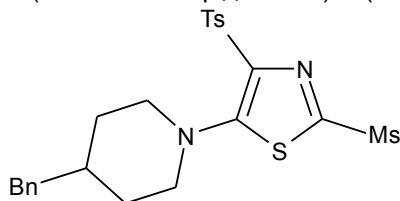
Метод Б. До суспензії 47,32 г (197 ммоль) наногідрату сульфіді натрію в 200 мл етанолу додавали порціями 56,74 г (184 ммоль) 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанат (5a) [4] при охолодженні до 5-10 °С і перемішуванні протягом 1 год. Суміш перемішували ще 2 год., а потім додавали до неї по краплях розчин 12,58 мл (202 ммоль) метилйодиду в 20 мл етанолу при 10-15 °С протягом 2,5 год. Реакційну суміш розбавляли 300 мл води і сполуку 7a відфільтровували; вихід 99 % (58,06 г).

Безбарвні кристали, Тпл. 98 °С (MeOH) [3 (Тпл. 94-95 °С)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 2,41 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 7,49 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,87 (д, $J=8,2$ Гц, 2H).

2. 2-(Метилсульфоніл)-4-тозил-5-хлоротіазол (8a). До суспензії 13,97 г (43,7 ммоль) сполуки 7a в 45 мл оцтової кислоти додавали 12 мл 35 %-ного водного розчину перексиду водню, суміш нагрівали до кипіння 1 год., потім додавали до неї ще 6 мл 35 %-ного водного розчину перексиду водню, кип'ятили 0,5 год., охолоджували до кімнатної температури і відфільтровували осад сполуки 8a; вихід 89 % (13,70 г). Безбарвні кристали, Тпл. 179 °С (AcOEt). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 2,46 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 7,38 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,96 (д, $J=8,4$ Гц, 2H).

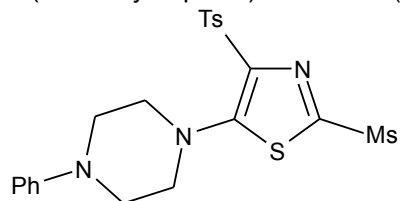
3. Суміш 1,58 г (4,5 ммоль) сполуки 8a і 0,83 мл (10 ммоль) піролідину в 30 мл ацетонітрилу кип'ятили 2 год., розчин охолоджували до кімнатної температури, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і отримували 1,28 г (74 %) сполуки А1. З фільтрату розчинник видаляли у вакуумі, залишок промивали ізопропанолом і отримували додатково 0,19 г сполуки А1; загальний вихід 85 %. Безбарвні кристали, Тпл. 212 °С розкл. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 2,01 (т, $J=6,5$ Гц, 4H), 2,41 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,54 (т, $J=6,5$ Гц, 4H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,78 (д, $J=8,3$ Гц, 2H).

5-(4-Бензилпіперидин-1-іл)-2-(метилсульфоніл)-4-тозилтіазол (A2).



Сполуку А2 отримували з 1,06 г (3,0 ммоль) сполуки 8a (див. приклад А1) і 1,16 мл (6,6 ммоль) 4-бензилпіперидину подібно сполуці А1; вихід 95 % (1,39 г). Безбарвні кристали, Тпл. 142 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 1,31-1,47 (м, 2H), 1,62-1,80 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,58 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,99 (т, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,64 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 7,17-7,24 (м, 3H), 7,28-7,34 (м, 2H), 7,44 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,80 (д, $J=8,3$ Гц, 2H).

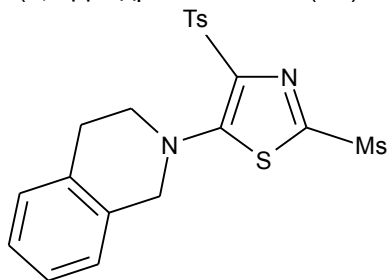
2-(Метилсульфоніл)-4-тозил-5-(4-фенілпіперазин-1-іл)тіазол (A3).



Сполуку А3 отримували з 1,23 г (3,5 ммоль) сполуки 8a (див. приклад А1) і 1,18 мл (7,7 ммоль) 1-фенілпіперазину подібно сполуці А1; вихід 85 % (1,42 г). Кремовий порошок, Тпл.

167 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 2,39 (с, 3H), 3,29-3,32 (м, 4H), 3,32 (с, 3H), 3,43-3,54 (м, 4H), 6,82 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,24 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,84 (д, $J=8,2$ Гц, 2H).

5-(3,4-Дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-2-(метилсульфоніл)-4-тозилтіазол (A4).

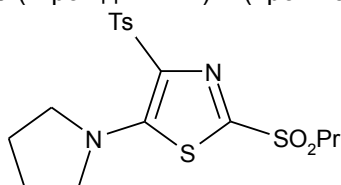


5

Суміш 1,23 г (3,5 ммоль) сполуки 8а (див. приклад А1), 0,48 мл (3,8 ммоль) 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну і 0,49 мл (3,5 ммоль) триетиламіну у 8 мл етанолу кип'ятили 1 год., розчин охолоджували до кімнатної температури, осад, що утворився сполуки А4, відфільтровували; вихід 86 % (1,35 г). Безбарвні кристали, Тпл. 143 °С (MeCN). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 2,40 (с, 3H), 3,03 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,76 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,55 (с, 2H), 7,14-7,19 (м, 1H), 7,21-7,26 (м, 3H), 7,44 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,83(д, $J=8,3$ Гц, 2H).

10

5-(Піролідін-1-іл)-2-(пропілсульфоніл)-4-тозилтіазол (A5).



1. 2-(Пропілсульфоніл)-4-тозил-5-хлоротіазол (86). До розчину 47,44 г (198 ммоль) наногідрата сульфиду натрію в 250 мл метанолу додавали порціями 57,94 г (188 ммоль) 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату (5а) [4] при охолодженні до 5-10 °С і перемішуванні протягом 1,5 год. Реакційну суміш перемішували ще 2 год., а потім додавали до неї по краплях розчин 19,08 мл (210 ммоль) пропілброміду в 20 мл метанолу при 10-15 °С протягом 2,5 год. Суміш розбавляли 400 мл води, декантували. Смолоподібний органічний залишок розчиняли в 200 мл оцтової кислоти, розчин нагрівали до 80-100 °С і додавали до нього порціями 110 мл 33 %-ного водного розчину перексиду водню, підтримуючи екзотермічну реакцію, протягом 1,5 год. Реакційну суміш кип'ятили ще 1 год., потім охолоджували до кімнатної температури і відфільтровували осад сполуки 86; вихід 59 % (42,14 г). Безбарвні кристали, Тпл. 114 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 0,92 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,66 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 3,50-3,68 (м, 2H), 7,52 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 2H).

15

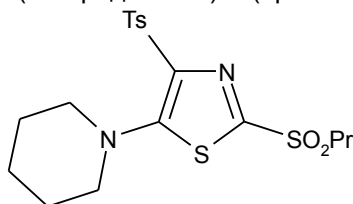
20

25

2. Сполуку А5 отримували з 1,71 г (4,5 ммоль) сполуки 8б і 0,83 мл (10 ммоль) піролідину подібно сполуки А1; вихід 81 % (1,51 г). Безбарвні кристали, Тпл. 153 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 0,82 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,33-1,52 (м, 2H), 1,93-2,09 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 3,25-3,31 (м, 2H), 3,48-3,63 (м, 4H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,78 (д, $J=8,0$ Гц, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 12,80, 16,60, 21,54, 26,55, 56,31, 56,70, 127,91, 128,73, 130,17, 139,60, 142,46, 144,47, 159,85.

30

5-(Піперидин-1-іл)-2-(пропілсульфоніл)-4-тозилтіазол (A6).

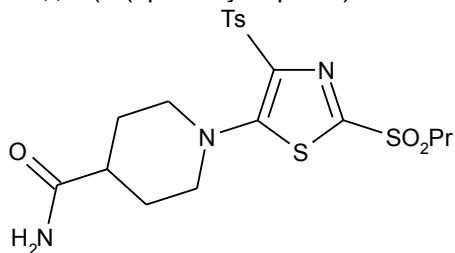


Суміш 1,33 г (3,5 ммоль) сполуки 8б (див. приклад А5) і 0,76 мл (7,7 ммоль) піперидину у 8 мл етанолу кип'ятили 2 год., розчин охолоджували до кімнатної температури, осад, що утворився сполуки А6, відфільтровували; вихід 76 % (1,14 г). Безбарвні кристали, Тпл. 111 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 0,77 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,28-1,43 (м, 2H), 1,51-1,63 (м, 2H), 1,63-1,77 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 3,25-3,32 (м, 2H), 3,35-3,42 (м, 4H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,79 (д, $J=8,0$ Гц, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 12,74, 16,52, 21,56, 22,97, 25,18, 56,08, 56,90, 128,13, 130,19, 134,26, 138,39, 144,97, 148,31, 164,45.

35

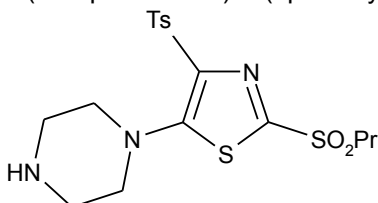
40

Амід 1-(2-(пропілсульфоніл)-4-тозилтіазол-5-іл)піперидин-4-карбонової кислоти (A7).



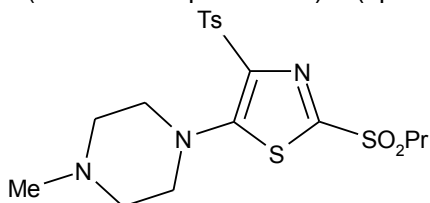
Суміш 1,33 г (3,5 ммоль) сполуки 8б (див. приклад А5), 0,47 г (3,7 ммоль) аміді піперидин-4-карбонової кислоти, 0,72 мл (5,2 ммоль) триетиламіну у 30 мл ацетонітрилу кип'ятили 2 год., розчин охолоджували до кімнатної температури, осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом і отримували 1,02 г (62 %) сполуки А7. З фільтрату розчинник видаляли у вакуумі, до маслоподібного залишку додавали для кристалізації етанол і відфільтровували додатково 0,22 г сполуки А7; загальний вихід 75 %. Безбарвний порошок, Тпл. 166 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 0,78 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н), 1,29-1,45 (м, 2Н), 1,69-1,92 (м, 4Н), 2,29-2,43 (м, 4Н), 3,14 (т, $J=11,3$ Гц, 2Н), 3,26-3,30 (м, 2Н), 3,72 (д, $J=11,8$ Гц, 2Н), 6,87 (с, 1Н), 7,36 (с, 1Н), 7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 7,80 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 12,73, 16,52, 21,56, 28,11, 55,59, 56,07, 128,14, 130,22, 134,53, 138,32, 145,03, 148,06, 148,67, 164,19, 176,06.

5-(Піперазин-1-іл)-2-(пропілсульфоніл)-4-тозилтіазол (A8).



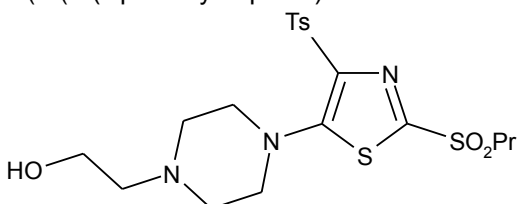
Сполуку А8 отримували з 1,33 г (3,5 ммоль) сполуки 8б (див. приклад А5) і 0,66 г (7,7 ммоль) піперазину подібно сполуки А6; вихід 68 % (1,02 г). Безбарвні кристали, Тпл. 153 °С. ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3319 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 0,78 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н), 1,30-1,46 (м, 2Н), 2,41 (с, 3Н), 2,82-2,91 (м, 4Н), 3,29-3,32 (м, 6Н), 7,46 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н), 7,80 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 12,74, 16,51, 21,57, 45,16, 56,06, 56,69, 128,19, 130,22, 134,59, 138,25, 145,04, 148,90, 164,46. Знайдено, %: N - 10,03, S - 22,76, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3$. Обчислено, %: N - 9,78, S - 22.

5-(4-Метилпіперазин-1-іл)-2-(пропілсульфоніл)-4-тозилтіазол (A9).



Сполуку А9 отримували з 1,33 г (3,5 ммоль) сполуки 8б (див. приклад А5) і 0,91 мл (7,7 ммоль) 1-метилпіперазину подібно сполуці А6; вихід 84 % (1,30 г). Кремові кристали, Тпл. 147 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 0,79 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н), 1,31-1,47 (м, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 3,29-3,31 (м, 6Н), 3,38-3,45 (м, 4Н), 7,46 (д, $J=7,9$ Гц, 2Н), 7,80 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 12,74, 16,52, 21,57, 45,89, 53,98, 55,36, 56,05, 128,19, 130,24, 135,12, 138,16, 145,11, 149,41, 164,02.

2-(4-(2-(Пропілсульфоніл)-4-тозилтіазол-5-іл)піперазин-1-іл)етанол (A10).

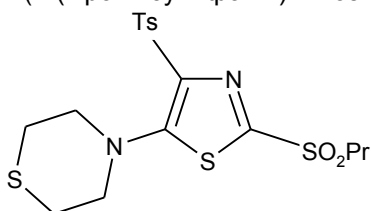


Сполуку А10 отримували з 1,33 г (3,5 ммоль) сполуки 8б (див. приклад А5) і 0,94 мл (7,7 ммоль) 2-(піперазин-1-іл)етанолу подібно сполуці А6; вихід 64 % (1,06 г). Безбарвні кристали,

Тпл. 90 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 0,78 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,31-1,46 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,45-2,50 (м, 2H), 2,59-2,67 (м, 4H), 3,29-3,33 (м, 2H), 3,38-3,43 (м, 4H), 3,54 (к, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,48 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,80 (д, $J=8,2$ Гц, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 12,74, 16,51, 21,57, 52,53, 55,49, 56,06, 59,02, 60,26, 128,19, 130,24, 135,04, 138,18, 145,1, 149,33, 164,03.

5

4-(2-(Пропілсульфоніл)-4-тозилтіазол-5-іл)тиоморфолін (A11).

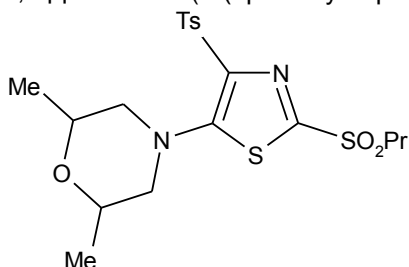


Сполуку A11 отримували з 1,33 г (3,5 ммоль) сполуки 8б (див. приклад A5) і 0,77 мл (7,7 ммоль) тиоморфоліну подібно сполуці A6; вихід 86 % (1,34 г). Безбарвні кристали, Тпл. 149 °С.

10

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 0,79 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,33-1,45 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 3,32-3,33 (м, 2H), 3,38-3,43 (м, 4H), 3,73-3,84 (м, 4H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,82 (д, $J=8,0$ Гц, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 12,73, 16,53, 21,58, 55,29, 56,02, 65,79, 128,24, 130,28, 135,61, 138,03, 145,21, 150,11, 164,09.

2,6-Диметил-4-(2-(пропілсульфоніл)-4-тозилтіазол-5-іл)морфолін (A12).

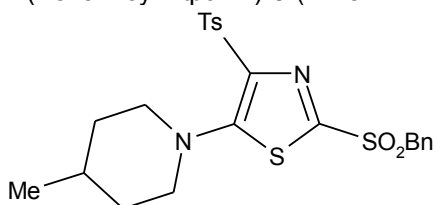


15

Сполуку A12 отримували з 1,33 г (3,5 ммоль) сполуки 8б (див. приклад A5) і 0,95 мл (7,7 ммоль) 2,6-диметилморфоліну подібно сполуці A6; вихід 88 % (1,41 г). Безбарвні кристали, Тпл. 121 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 0,80 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,13 (д, $J=6,2$ Гц, 6H), 1,35-1,46 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,78 (т, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,63 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,70-3,86 (м, 2H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,80 (д, $J=8,0$ Гц, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 12,74, 16,55, 18,72, 21,57, 56,05, 59,96, 70,96, 119,40, 128,11, 130,31, 135,02, 138,16, 145,18, 163,51.

20

2-(Бензилсульфоніл)-5-(4-метилпіперидин-1-іл)-4-тозилтіазол (A13).



25

1. 2-(Бензилтіо)-4-тозил-5-хлоротіазол (7в). Сполуку 7в отримували з 18,49 г (60 ммоль) 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату (5а), 15,13 г (63 ммоль) наногідрата сульфиду натрію і 7,49 мл (63 ммоль) бензилброміду подібно сполуці 7а (див. приклад A1); вихід 91 % (21,72 г). Безбарвні кристали, Тпл. 86 °С (MeOH) [3 (Тпл. 69-70 °С)]. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 2,42 (с, 3H), 4,43 (с, 2H), 7,19-7,35 (м, 5H), 7,51 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 2H).

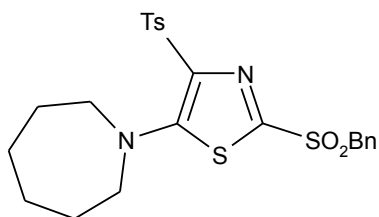
30

2. 2-(Бензилсульфоніл)-4-тозил-5-хлоротіазол (8в). Сполуку 8в отримували із сполуки 7в як описано в роботі [3].

3. Сполуку A13 отримували з 1,93 г (4,5 ммоль) сполуки 8в і 1,18 мл (10 ммоль) 4-метилпіперидину подібно сполуці A6; вихід 86 % (1,90 г). Безбарвні кристали, Тпл. 142 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 0,94 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,21-1,39 (м, 2H), 1,46-1,61 (м, 1H), 1,67 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,97 (т, $J=11,3$ Гц, 2H), 3,52 (д, $J=11,7$ Гц, 2H), 4,76 (с, 2H), 6,89 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,31 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,88 (д, $J=8,1$ Гц, 2H).

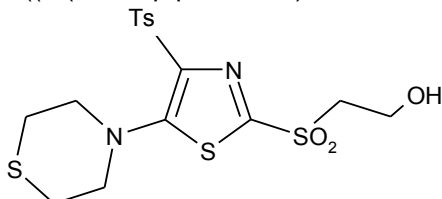
35

5-(Азепан-1-іл)-2-(бензилсульфоніл)-4-тозилтіазол (A14).



Сполуку А14 отримували з 1,93 г (4,5 ммоль) сполуки 8в (див. приклад А13) і 1,09 мл (9.7 ммоль) азепана подібно сполуці А6; вихід 86 % (1,89 г). Кремові кристали, Тпл. 130 °С (AcOEt/EtOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 1,41-1,57 (м, 4Н), 1,61-1,76 (м, 4Н), 2,42 (с, 3Н), 3,50-3,64 (м, 4Н), 4,69 (с, 2Н), 6,99 (д, $J=7,1$ Гц, 2Н), 7,27 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 7,34 (т, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,84 (д, $J=8,1$ Гц, 2Н).

2-((5-(Тіоморфолін-4-іл)-4-тозилтіазол-2-іл)сульфоніл)етанол (А15).

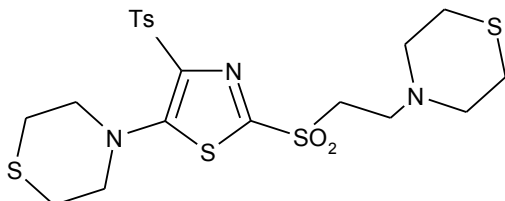


1. 2-((4-Тозил-5-хлоротіазол-2-іл)тіо)етанол (7г). До суміші 20,03 г (65 ммоль) 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату (5а) [4] і 5,03 мл (72 ммоль) 2-меркаптоетанолу в 50 мл етанолу додавали 10,04 мл (72 ммоль) триетиламін при охолодженні до 10-15 °С і перемішуванні протягом 1 год. Суміш перемішували при кімнатній температурі ще 2 год., розбавляли 100 мл води, осад сполуки 7г відфільтровували; вихід кількісний. Безбарвні кристали, Тпл. 63 °С (MeOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 2,45 с (3Н), 3,25 т ($J=6,2$ Гц, 2Н), 3,64 т ($J=6,2$ Гц, 2Н), 4,98 ш. с (1Н), 7,43 д ($J=7,8$ Гц, 2Н), 7,85 д ($J=7,8$ Гц, 2Н).

2. 2-((4-Тозил-5-хлоротіазол-2-іл)сульфоніл)етанол (8г). Розчиняли 1,12 г (3,2 ммоль) сполуки 7 г і 1,70 г (7,6 ммоль) μ -хлоронадбензойної кислоти 77 %-ної чистоти (Aldrich, 273031) в 12 мл хлорооформу. Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі 48 год., осад, що утворився, відфільтровували. Фільтрат промивали 10 мл насиченого водного розчину NaHCO_3 , органічний шар відокремлювали і видаляли з нього розчинник у вакуумі. До маслоподібного залишку додавали етанол і після закінчення кристалізації відфільтровували сполуку 8г; вихід 61 % (0,74 г). Безбарвні кристали, Тпл. 120 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 2,42 (с, 3Н), 3,76-3,80 (м, 4Н), 5,09 (с, 1Н), 7,51 (д, $J=8,2$ Гц, 2Н), 7,90 (д, $J=8,2$ Гц, 2Н).

3. Суміш 0,50 г (1,3 ммоль) сполуки 8 г і 0,57 мл (5,7 ммоль) тиоморфоліну в 5 мл етанолу кип'ятили 1 год., розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали до нього 2 мл води, осад, що утворився сполуки А15, відфільтровували; вихід 66 % (0,38 г). Безбарвні кристали, Тпл. 109 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц DMSO-d_6), δ , м. ч.: 2,45 (с, 3Н), 3,33 (с, 4Н), 3,46 (т, $J=6,0$ Гц, 2Н), 3,67 (т, $J=6,0$ Гц, 2Н), 3,77 (с, 4Н), 4,82 (с, 1Н), 7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,80 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н).

4-(2-((Тіоморфолін-4-іл)етил)сульфоніл)-4-тозилтіазол-5-іл)тіоморфолін (А16).

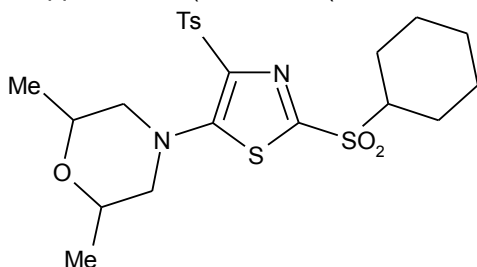


1. 2-((4-Тозил-5-хлоротіазол-2-іл)сульфоніл)етилацетат (8д). До киплячого розчину 20,38 г (58,2 ммоль) сполуки 7г (див. приклад А15) в 150 мл оцтової кислоти додавали по краплях 24 мл 35 %-ного водного розчину пероксиду водню протягом 2 год. Леткі речовини з реакційної суміші видаляли у вакуумі, до залишку додавали етанол і після закінчення кристалізації відфільтровували сполуку 8д; вихід 74 % (18,14 г). Безбарвні кристали, Тпл. 116 °С (MeCN/EtOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 1,66 с (3Н), 2,43 с (3Н), 4,04 т ($J=5,2$ Гц, 2Н), 4,32 т ($J=5,2$ Гц, 2Н), 7,51 д ($J=7,8$ Гц, 2Н), 7,90 д ($J=7,8$ Гц, 2Н).

2. Суміш 0,70 г (1,65 ммоль) сполуки 8д і 0,54 мл (5,40 ммоль) тиоморфоліну у 4 мл ТГФ перемішували 72 год., потім додавали до неї 10 мл води і відфільтровували осад сполуки А16;

вихід 81 % (0,71 г). Безбарвні кристали, Тпл. 139 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 2,16-2,30 (м, 4Н), 2,41 (с, 3Н), 2,63-2,79 (м, 2Н), 3,27-3,35 (м, 4Н), 3,35-3,42 (м, 4Н), 3,42-3,51 (м, 2Н), 3,81-3,96 (м, 4Н), 7,31 (д, $J=7,6$ Гц, 2Н), 7,88 (д, $J=7,9$ Гц, 2Н). Знайдено, %: С 44,61, Н 5,12, S 30,40, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_5$. Обчислено, %: С 45,00, Н 5,10, S 30,04.

5 2,6-Диметил-4-(4-тозил-2-(циклогексилсульфоніл)тіазол-5-іл)морфолін (А 17).

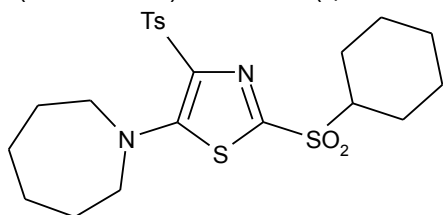


1. 4-Тозил-5-хлоро-2-(циклогексилтіо)тіазол (7е). До розчину 11,77 г (38,2 ммоль) 1-тозил-2,2-дихлороетенілізотіоціанату (5а) [4] і 4,68 мл (38,3 ммоль) циклогексилмеркаптану в 40 мл бензолу додавали розчин 5,35 мл (38,4 ммоль) триетиламіну в 5 мл бензолу при охолодженні до 10-15 °С і перемішуванні протягом 40 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще 1 год., додавали до неї 60 мл води, органічний шар відокремлювали і видаляли з нього розчинник у вакуумі. До маслоподібного залишку додавали етанол і після закінчення кристалізації відфільтровували сполуку 7е; вихід 82 % (12,22 г). Безбарвні кристали, Тпл. 75 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 1,11-1,48 (м, 5Н), 1,47-1,73 (м, 3Н), 1,79-2,00 (м, 2Н), 2,41 (с, 3Н), 3,45-3,66 (м, 1Н), 7,49 (д, $J=7,8$ Гц, 2Н), 7,87 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н).

15 2. 4-Тозил-5-хлоро-2-(циклогексилсульфоніл)тіазол (8е). Сполуку 8е отримували окисненням 12,22 г (31,5 ммоль) сполуки 7е 19 мл 31 %-ним водним розчином пероксиду водню подібно сполуці 8а (див. приклад А1); вихід 90 % (11,93 г). Безбарвні кристали, Тпл. 146 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 0,92-1,08 (м, 1Н), 1,13-1,34 (м, 4Н), 1,57 (д, $J=13,0$ Гц, 1Н), 1,71 (д, $J=12,7$ Гц, 2Н), 1,85-1,97 (м, 2Н), 2,40 (с, 3Н), 3,44-3,59 (м, 1Н), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,88 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н).

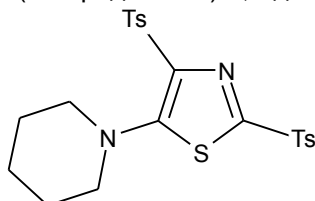
25 3. Сполуку А17 отримували з 1,01 г (2,4 ммоль) сполуки 8е і 0,65 мл (5,6 ммоль) 2,6-диметилморфоліну подібно сполуці А6; вихід 78 % (0,93 г). Безбарвні кристали, Тпл. 121 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 0,88-1,15 (м, 4Н), 1,24 (д, $J=6,3$ Гц, 6Н), 1,64 (д, $J=11,4$ Гц, 1Н), 1,75 (д, $J=10,6$ Гц, 2Н), 1,90 (д, $J=12,1$ Гц, 3Н), 2,43 (с, 3Н), 2,76 (т, $J=11,2$ Гц, 2Н), 3,06 (т, $J=12,0$ Гц, 1Н), 3,61 (д, $J=12,5$ Гц, 2Н), 3,80-4,03 (м, 2Н), 7,32 (д, $J=8,5$ Гц, 2Н), 7,87 (д, $J=8,3$ Гц, 2Н).

5-(Азепан-1-іл)-4-тозил-2-(циклогексилсульфоніл)тіазол (А18).



30 Сполуку А18 отримували з 1,05 г (2,5 ммоль) сполуки 8е (див. приклад А17) і 0,62 мл (5,5 ммоль) азепану подібно сполуці А6; вихід 90 % (1,09 г). Безбарвні кристали, Тпл. 153 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 0,80-1,19 (м, 5Н), 1,45-1,65 (м, 7Н), 1,71 (д, $J=11,3$ Гц, 2Н), 1,77-1,92 (м, 4Н), 2,41 (с, 3Н), 3,09 (т, $J=11,1$ Гц, 1Н), 3,53-3,83 (м, 4Н), 7,44 (д, $J=7,6$ Гц, 2Н), 7,77 (д, $J=7,2$ Гц, 2Н).

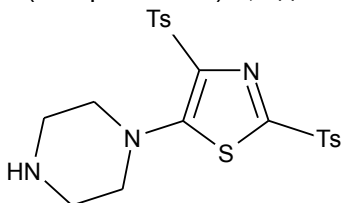
35 5-(Піперидин-1-іл)-2,4-дитозилтіазол (А19).



Сполуку А19 отримували з 1,03 г (2,4 ммоль) 2,4-дитозил-5-хлоротіазолу (8ж) [3] і 0,52 мл (5,3 ммоль) піперидину подібно сполуці А6; вихід 90 % (1,03 г). Безбарвні кристали, Тпл. 151 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м. ч.: 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,62 (д, $J=8,2$ Гц, 2Н), 7,39 (д,

J=7,9 Гц, 4Н), 3,35-3,41 (м, 4Н), 2,43 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 1,62-1,72 (м, 4Н), 1,50-1,61 (м, 2Н). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 21,59, 21,63, 22,93, 25,14, 56,87, 128,06, 128,16, 130,10, 130,68, 135,82, 138,30, 144,88, 145,96, 149,08, 164,35.

5-(Піперазин-1-іл)-2,4-дитозилтіазол (A20).

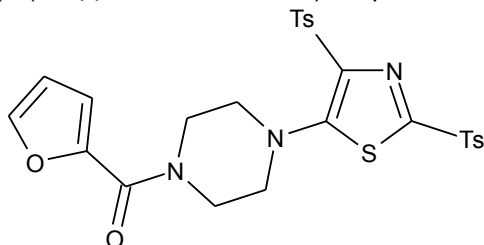


5

Сполуку A20 отримували з 1,03 г (2,4 ммоль) 2,4-дитозил-5-хлоротіазолу (8ж) [3] і 0,46 г (5,3 ммоль) піперазину подібно сполуці A6; вихід 72 % (0,83 г). Безбарвні кристали, Тпл. 133 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 2,44 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 3,03-3,14 (м, 4Н), 3,32-3,43 (м, 4Н), 7,24-7,29 (м, 4Н), 7,70 (д, J=8.1 Гц, 2Н), 7,80 (д, J=8.1 Гц, 2Н). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 21,45, 21, 57, 45,19, 56,60, 127,69, 128,87, 130,71, 131,28, 131,29, 134,25, 137,33, 141,74, 145,16, 148,97, 163,18. Знайдено, %: N 8.43, S 20,04. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3$. Обчисленого: N - 8,80, S - 20,14.

10

(4-(2,4-Дитозилтіазол-5-іл)піперазин-1-іл)(фуран-2-іл)метанон (A21).

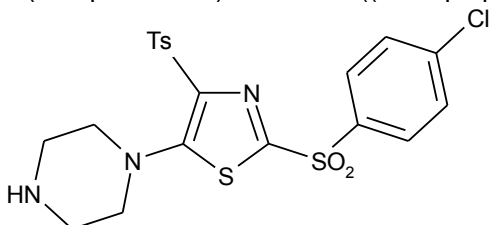


15

Сполуку A21 отримували з 0,86 г (2,0 ммоль) 2,4-дитозил-5-хлоротіазолу (8ж) [3] і 0,76 г (4,2 ммоль) 1-(2-фуоро)піперазину подібно сполуці A6; вихід 83 % (0,95 г). Безбарвні кристали, Тпл. 93 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 2,42 (с, 3Н), 2,43 (с, 2Н), 3,39-3,60 (м, 4Н), 3,76-3,99 (м, 4Н), 6,59-6,72 (м, 1Н), 7,03-7,12 (м, 1Н), 7,40 (д, J=5,7 Гц, 4Н), 7,68 (д, J= 7,9 Гц, 2Н), 7,73 (д, J=7,8 Гц, 2Н), 7,80-7,92 (м, 1Н).

20

5-(Піперазин-1-іл)-4-тозил-2-((4-хлорофеніл)сульфоніл)тіазол (A22).



25

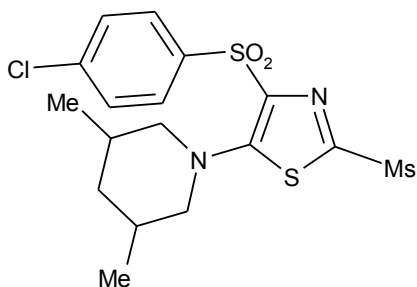
1. 4-Тозил-5-хлоро-2-((4-хлорофеніл)сульфоніл)тіазол (8з). Сполуку 8з отримували окисненням 5,62 г (13,5 ммоль) 4-тозил-5-хлоро-2-((4-хлорофеніл)тіо)тіазолу (7з) [3] 8 мл 32 %-ного водного розчину пероксиду водню подібно сполуці 8а (див. приклад A1); вихід 89 % (5,37 г). Безбарвні кристали, Тпл. 142 °С (AcOEt). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 2,40 (с, 3Н), 7,46 (д, J=8.0 Гц, 2Н), 7,79 (д, J=8.6 Гц, 2Н), 7,82 (д, J=8.2 Гц, 2Н), 8,02(д, J=8.6Гц, 2Н).

30

2. Суміш 0,49 г (1,1 ммоль) сполуки 8з і 0,19 г (2,2 ммоль) піперазину в 10 мл ацетонітрилу кип'ятили 2 год., розчин охолоджували до кімнатної температури, розчинник видаляли у вакуумі, залишок промивали водою, перекристалізовували з етанолу і отримували 0,39 г (71 %) сполуки A22. Кремові кристали, Тпл. 186 °С. 14 спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3277, 3349 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 2,44 (с, 3Н), 2,53-2,54 (м, 7Н), 2,80-2,90 (м, 4Н), 7,36 (д, J=8.1 Гц, 2Н), 7,64 (д, J= 7,9 Гц, 2Н), 7,65 (д, J=8.5 Гц, 2Н), 7,74 (д, J=8.6 Гц, 2Н). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 21,60, 45,09, 56,71, 128,10, 130,06, 130,40, 134,60, 137,43, 138,15, 140,26, 144,98, 148,33, 164,49.

35

2-(Метилсульфоніл)-5-(3,5-диметилпіперидин-1-іл)-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)тіазол (A23).



1. N-(2,2,2-трихлоро-1-((4-хлорофеніл)сульфоніл)етил)формамід (26).

Метод А. Суспензію 325 г (1,54 моль) N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)формаміду (1) [5] і 366 г (1,56 моль) дигідрату n-хлоробензолсульфіналу натрію [6] в 1300 мл ацетону кип'ятили при перемішуванні 3 год., осад відфільтровували. З фільтрату ацетон видаляли у вакуумі, до маслоподібного залишку додавали 400 мл ізопропанолу і після закінчення кристалізації сполуку 26 відфільтровували; вихід 67 % (361 г).

Метод Б. До суспензії 4,64 г (22 ммоль) N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)формаміду (1) [5] і 3,89 г (22 ммоль) n-хлоробензолсульфінової кислоти [6] в 35 мл діетилового етеру додавали розчин 3,07 мл (22 ммоль) триетиламіну в 20 мл діетилового етеру при охолодженні до 10-15 °С і перемішуванні протягом 40 хв. Суміш перемішували при кімнатній температурі ще 4 год., додавали до неї 30 мл води, сполуку 26 (1,82 г) відфільтровували. Фільтрат розділяли, з органічного шару розчинник видаляли у вакуумі, до маслоподібного залишку додавали 10 мл етанолу і після закінчення кристалізації відфільтровували основну кількість сполуки 26 (2,30 г); сумарний вихід 53 %. Безбарвні кристали, Тпл. 124 °С (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 6,01 д (J= 11,1 Гц, 1H), 7,23 ш. с (1H), 7,58 д (J= 8.7 Гц, 2H), 7,92 д (J=8.7 Гц, 2H), 8.30 с (1H).

2. (2,2,2-Трихлоро-1-((4-хлорофеніл)сульфоніл)етил)карбонімідоїлдихлорид (36). Суміш 108.61 г (0,309 моль) сполуки 26 і 128.86 г (0,619 моль) пентахлориду фосфору нагрівали до 120-130 °С 6 год., потім залишали при кімнатній температурі на 48 год. Утворений осад відфільтровували, промивали тетрахлорметаном і отримували 71,72 г (57 %) сполуки 36. Фільтрат концентрували у вакуумі, осад відфільтровували, промивали тетрахлорметаном і отримували ще 20,49 г сполуки 36; сумарний вихід 74 %. Безбарвні кристали, Тпл. 115 °С (бензол). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 5,45 с (1H), 7,59 д (J= 8.0 Гц, 2H), 7,89 д (J=8.0 Гц, 2H).

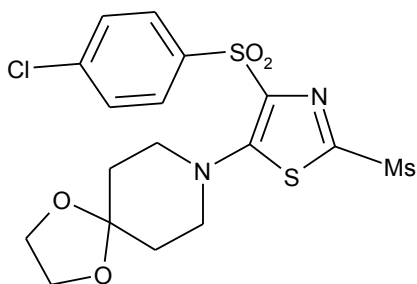
3. 1-((4-Хлорофеніл)сульфоніл)-2,2-дихлороетенілізотіоціанат (56). До суспензії 30,70 г (76 ммоль) сполуки 36 в 100 мл ацетонітрилу додавали розчин 11,64 мл (84 ммоль) триетиламіну у 10 мл ацетонітрилу при охолодженні до 10-15 °С і перемішуванні протягом 1,5 год., потім додавали 5,77 г (76 ммоль) тіосечовини і суміш кип'ятили при перемішуванні 1 год. Осад відфільтровували, фільтрат охолоджували до 0 °С, осад, що утворився, відфільтровували, промивали охолодженням до 0 °С ацетонітрилом, теплою водою і отримували 10,72 г (43 %) сполуки 56. Фільтрат концентрували у вакуумі і виділяли додатково 2,94 г сполуки 56; сумарний вихід 55 %. Блідо-жовті кристали, Тпл. 86 °С (Me_2O). ІЧ спектр (CH_2Cl_2), ν , cm^{-1} : 2011 (NCS). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. ч.: 7,63 д (J= 8.5 Гц, 2H), 7,94 д (J= 8.5 Гц, 2H).

4. 2-(Метилтіо)-5-хлоро-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)тіазол (7и). Сполуку 7и отримували з 24,48 г (74,5 ммоль) ізотіоціанату 56, 19.14 г (79.7 ммоль) наногідрата сульфиду натрію і 4,97 мл (79.8 ммоль) метилйодиду подібно сполуці 7а (див. приклад А1, метод Б); вихід 93 % (23,58 г). Світло-коричневий порошок, Тпл. 126 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 2,51 с (3H), 7,77 д (J=8.5 Гц, 2H), 8,00 д (J=8.5 Гц, 2H).

5. 2-(Метилсульфоніл)-5-хлоро-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)тіазол (8и). Сполуку 8и отримували окисненням 11,57 г (34 ммоль) сполуки 7и 20 мл 31 %-ного водного розчину пероксиду водню подібно сполуці 8а (див. приклад А1); вихід 88 % (11,14 г). Безбарвні кристали, Тпл. 146 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 3,30 с (3H), 7,75 д (J=8,3 Гц, 2H), 8,00 д (J=8,3 Гц, 2H).

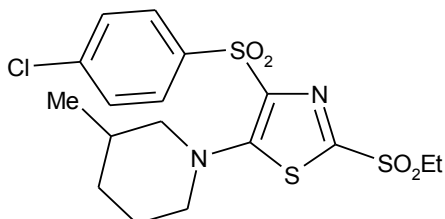
6. Сполуку А23 отримували з 1,19 г (3,2 ммоль) сполуки 8и і 0,93 мл (7,0 ммоль) 3,5-диметилпіперидину подібно сполуці А6; вихід 79 % (1,14 г). Безбарвні кристали, Тпл. 116 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6), δ , м. ч.: 0,68-0,83 (м, 1H), 0,86 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,68-1,90 (м, 3H), 2,65 (т, J=11,7 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,58 (д, J=11,7 Гц, 2H), 7,74 (д, J=8.7 Гц, 2H), 7,92 (д, J=8,7 Гц, 2H).

8-(2-(Метилсульфоніл)-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)тіазол-5-іл)-1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декан (А24).



Сполуку A24 отримували з 1,19 г (3,2 ммоль) сполуки 8и (див. приклад A23) і 0,90 мл (7,0 ммоль) 1,4-діокса-8-азаспіро[4,5]декану подібно сполуці A6; вихід 78 % (1,20 г). Безбарвні кристали, Тпл. 141 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 1,71-1,90 (м, 2H), 2,00-2,23 (м, 2H), 3,34-3,54 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,65-3,82 (м, 2H), 3,82-4,07 (м, 4H), 7,63 (д, $J=8.5$ Гц, 2H), 7,90 (д, $J=8.5$ Гц, 2H).

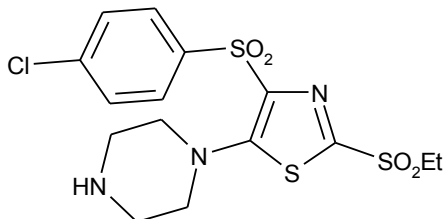
5-(3-Метилпіперидин-1-іл)-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)-2-(етилсульфоніл)тіазол (A25).



1. 5-Хлоро-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)-2-(етилсульфоніл)тіазол (8к). Сполуку 8к отримували з 61,86 г (188 ммоль) ізотіоціанату 56 (див. приклад A23), 47,44 г (198 ммоль) наногідрата сульфиду натрію, 15,67 мл (210 ммоль) етилброміду і 110 мл 33 %-ного водного розчину пероксиду водню подібно сполуці 8б (див. приклад A5); вихід 49 % (35,36 г). Безбарвні кристали, Тпл. 135 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 1,00 (т, $J=7.1$ Гц, 3H), 3,37 (д, $J=7.3$ Гц, 2H), 7,76 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 8,01 (д, $J=8.3$ Гц, 2H).

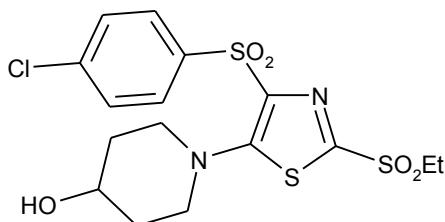
2. Сполуку A25 отримували з 1,24 г (3,2 ммоль) сполуки 8к і 0,82 мл (7,0 ммоль) 3-метилпіперидину подібно сполуці A6; вихід 89 % (1,28 г). Безбарвні кристали, Тпл. 130 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 0,96 (д, $J=6.6$ Гц, 3H), 1,06-1,16 (м, 1H), 1,18 (т, $J=7.4$ Гц, 3H), 1,74-2,08 (м, 4H), 2,71 (т, $J=11.3$ Гц, 1H), 2,95-3,12 (м, 1H), 3,21 (к, $J=7.4$ Гц, 2H), 3,63 (д, $J=11.5$ Гц, 1H), 3,71 (д, $J=11.8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8.7$ Гц, 2H), 7,93 (д, $J=8.6$ Гц, 2H).

5-(Піперазин-1-іл)-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)-2-(етилсульфоніл)тіазол (A26).



Сполуку A26 отримували з 0,50 г (1,3 ммоль) сполуки 8к і 0,22 г (2,6 ммоль) піперазину подібно сполуці A22; вихід 56 % (0,32 г). Безбарвні кристали, Тпл. 136 °С. ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3207 (NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 1,00 (т, $J=7.1$ Гц, 3H), 2,53-2,54 (м, 4H), 2,82-2,91 (м, 4H), 3,37 (д, $J=7.6$ Гц, 2H), 7,73 (д, $J=8.5$ Гц, 2H), 7,93 (д, $J=8.4$ Гц, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, DMCO-d_6), δ , м. ч.: 7,35, 45,16, 49,34, 56,75, 130,01, 130,08, 133,65, 139,48, 139,87, 148,65, 165,02.

1-(2-(Фенілсульфоніл)-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)тіазол-5-іл)піперидин-4-ол (A27).

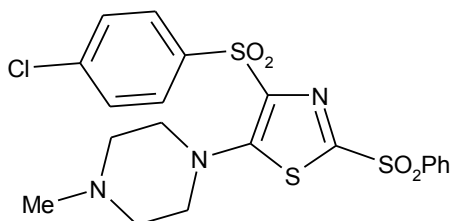


1. 2-(Фенілтіо)-5-хлоро-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)тіазол (7л). До розчину 18.07 г (55 ммоль) ізотіоціанату 5б (див. приклад А23) і 5,65 мл (55 ммоль) тіофену в 50 мл бензолу додавали розчин 4,45 мл (55 ммоль) піридину в 5 мл бензолу при охолодженні до 10-15 °С і перемішуванні протягом 30 хв. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще 2 год., додавали до неї 70 мл води, осад відфільтровували, промивали ізопропанолом і отримували 8.78 г сполуки 7л. Фільтрат розділяли, з органічного шару розчинник видаляли у вакуумі, залишок промивали ізопропанолом і отримували 11,89 г сполуки 7л; сумарний вихід 93 %. Безбарвні кристали, Тпл. 117 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. ч.: 7,55 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 7,61 (т, J=6,8 Гц, Ш), 7,71 (д, J=7,7 Гц, 2Н), 7,76 (д, J=7,4 Гц, 2Н), 7,97 (д, J=7,4 Гц, 2Н).

2. 2-(Фенілсульфоніл)-5-хлоро-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)тіазол (8л). Сполуку 8л отримували окисненням 19.00 г (47,2 ммоль) сполуки 7л 28 мл 31 %-ного водного розчину пероксиду водню подібно сполуці 8а (див. приклад А1); вихід 96 % (19.62 г). Безбарвні кристали, Тпл. 108 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. ч.: 7,67-7,77 (м, 4Н), 7,86 (т, J=1А Гц, 1Н), 7,94 (д, J=8.2 Гц, 2Н), 8.01 (д, J=8.1 Гц, 2Н).

3. Сполуку А27 отримували з 1,04 г (2,4 ммоль) сполуки 8л і 0,53 г (5,2 ммоль) 4-піперидинолу подібно сполуці А6; вихід 88 % (1,05 г). Безбарвні кристали, Тпл. 174 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м. ч.: 1,46-1,72 (м, 2Н), 1,76-1,98 (м, 2Н), 3,24-3,31 (м, 2Н), 3,51-3,66 (м, 2Н), 3,65-3,79 (м, 1Н), 4,87 (с, 1Н), 7,55-7,63 (м, 4Н), 7,70-7,77 (м, 5Н).

5-(4-Метилпіперазин-1-іл)-2-(фенілсульфоніл)-4-((4-хлорофеніл)сульфоніл)тіазол (А28).



Сполуку А28 отримували з 1,04 г (2,4 ммоль) сполуки 8л (див. приклад А27) і 0,59 мл (5,3 ммоль) 1-метилпіперазину подібно сполуці А6; вихід 88 % (1,05 г). Кремовий порошок, Тпл. 163 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м. ч.: 2,36 (с, 3Н), 2,51-2,73 (м, 4Н), 3,34-3,58 (м, 4Н), 7,36-7,50 (м, 4Н), 7,62 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=7,4 Гц, 2Н), 7,80 (д, J=8.4 Гц, 2Н).

2. Тестування сполук А in vitro

Протипухлинні властивості сполук загальної формули А досліджували в Національному інституті раку США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA) на 60 лініях ракових клітин - представників лейкемії (лінії CCRF-CEM, HL-60 (TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), меланоми (лінії LOX IMVI, MALME-3М, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62); раку легень (лінії A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), товстої кишки (лінії COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), мозку (лінії SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), яєчників (лінії IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), нирок (лінії 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (лінії PC-3, DU-145) і грудей (лінії MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T- 47D, MDA-MB-468).

Раківі клітини вирощували в середовищі RPMI 1640, що містить 5 % ембріональної сироватки великої рогатої худоби і 2 ммоль/л L-глутаміну, в платах для мікротитрування з 96 лунками. Об'єм середовища в кожній лунці становив 100 мкл, а кількість клітин – від 5000 до 40000 в залежності від часу подвоєння конкретної лінії. Після інокуляції плати інкубували при 37 °С 24 год. і частину лунок кожної лінії обробляли трихлорооцтовою кислотою для визначення популяції клітин до моменту додавання досліджуваної сполуки (Tz) як описано нижче.

Заздалегідь готували 4 mM (для однодозового випробування) або 40 mM (для п'ятидозового випробування) розчин однієї із сполук А в ДМСО, перед випробуванням його розбавляли середовищем, що містить 50 мкг/мл гентаміцину, до концентрації, вдвічі більше необхідної. Додавали 100 мкл такого розчину в лунки з клітинами (поряд з контрольним розчином без сполуки) та плати інкубували 48 год. при 37 °С. Випробування закінчували додаванням 50 мкл концентрованого (0,5 г/мл для скоагульованих клітин і 0,8 г/мл для суспендованих) розчину трихлорооцтової кислоти і інкубуванням плат при 4 °С протягом 1 год. Надосадову рідину з лунок видаляли, залишок промивали водою.

У кожну лунку додавали 100 мкл розчину сульфородаміна Б концентрацією 4 мг/мл в 1 %-ній оцтовій кислоті, плати витримували 10 хвилин при кімнатній температурі. Лунки промивали п'ять разів 1 %-ним розчином оцтової кислоти для видалення незв'язаного барвника і висушували.

Для вилучення пов'язаного речовиною клітин барвника в лунки додавали 10 мМ розчину Trizma® Base (2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол) і визначали величину поглинання екстрактом світла довжиною хвилі 515 нм (Ti).

Ступінь пригнічення росту клітин розраховували за формулами:

$$[(Ti-Tz) / (C-Tz)] \times 100 \% \text{ при } Ti \geq Tz,$$

$$[(Ti-Tz) / Tz] \times 100 \% \text{ при } Ti < Tz,$$

де

Ti - поглинання після дії хімічної сполуки заданої концентрації;

Tz - поглинання до додавання сполуки;

10 C - поглинання лунки з контрольним розчином.

[7-9].

В табл. 1 представлені результати однодозового випробування (10^{-5} М розчин) ряду сполук А у вигляді середніх значень величин приросту клітин. При цьому величина 100 % означає відсутність інгібування, 0 % - повне інгібування (відсутність приросту клітин після додавання сполуки), 100 % - повну загибель клітин. Найбільш активно виявилася сполука А20, яка була випробувана додатково на тих же 60 лініях ракових клітин в п'яти різних концентраціях: 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} і 10^{-8} моль/л. На основі даних такого експерименту для сполуки А20 були розраховані три концентраційні параметри, середні значення яких наведено в табл. 2: GI50 - концентрація, при якій приріст клітин зменшується на 50 % порівняно з контролем; TGI - концентрація повного інгібування росту і LC50 - концентрація, яка призводить до загибелі половини клітин.

Таблиця 1

Середні значення величин зростання/загибелі клітин (%)

	Сполука												
	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A19	A20	A22	A24	A26
Лейкемія	82	86	91	83	88	94	97	88	83	-4	-6	92	86
Рак легенів	93	99	100	94	96	97	101	99	93	-1	21	100	87
Рак товстої кишки	97	104	108	105	105	107	113	107	98	-15	2	111	96
Рак мозку	102	103	107	103	108	108	110	107	100	-1	34	108	102
Меланома	98	95	96	82	89	91	94	94	90	-9	-1	94	72
Рак яєчників	100	103	113	116	107	109	114	114	99	-2	21	119	103
Рак нирок	94	96	114	99	108	109	113	109	91	-6	6	111	93
Рак простати	92	101	101	100	107	102	100	105	96	-13	24	113	95
Рак грудей	87	88	95	84	96	93	100	97	82	-5	5	93	82

Таблиця 2

Концентраційні параметри сполуки А20 (моль/л)

	Log ₁₀ GI50	Log ₁₀ TGI	Log ₁₀ LC50
Лейкемія	-5,68	-5,18	-4,47
Рак легенів	-5,63	-5,18	-4,61
Рак товстої кишки	-5,68	-5,24	-4,74
Рак мозку	-5,56	-5,09	-4,55
Меланома	-5,82	-5,45	-5,06
Рак яєчників	-5,55	-5,03	-4,46
Рак нирок	-5,59	-5,18	-4,75
Рак простати	-5,58	-5,08	-4,58
Рак грудей	-5,86	-5,26	-4,54

Перелік посилань

25 1 Hayakawa M., Kaizawa H., Kawaguchi K, Ishikawa N., Koizumi T., Ohishi T., Yamano M., Okada M., Ohta M., Tsukamoto S., Raynaud F. I., Waterfield M. D., Parkerd P., Workman P. Bioorg. Med. Chem., 2007, 75 (1), 403-412.

2 Auckland Uniservices Limited, WO 2009/008748 A1, 15.01.2009.

3 Бабий С. Б., Зябров В.С., Драч Б. С. Журн. общ. хим., 2002, 72(11), 1834-1839.

4 Харченко А. В., Сеферов С. О., Зябров В. С., Червоный В. А., Вдовенко С. И., Драч Б. С. Укр. хим. журн., 1993, 59 (6), 637-642.

5 Vrabel V., Pavelcik F., Kelloe E., Miertus S., Konecny V., Lokaj J. Collect. Czech. Chem. Commun., 1985, 50 (8), 1619-1628.

6 Muth F., in Houben-Weyl-Muller, Methoden der Organischen Chemie, 4 Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1955, Bd 9, 306.

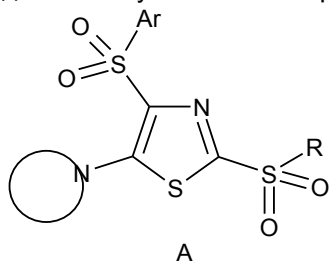
7 Alley M. C., Scudiero D. A., Monks P. A., Hursey M. L., Czerwinski M. J., Fine D. L., Abbott B. J., Mayo J. G., Shoemaker R. H., Boyd M. R. Cancer Res., 1988, 48, 589-601.

8 Grever M. R., Schepartz S. A., Chabner B. A. Seminars in Oncology, 1992, 19 (6), 622-638.

9 Boyd M. R., Paull K. D. Drug Develop. Res., 1995, 34, 91-109.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

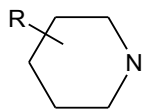
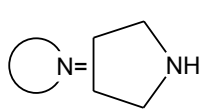
2,4-Дисульфоніл-5-циклоамінозаміщені тіазоли загальної формули А або їх солі, що придатні для застосування як антиракових препаратів:



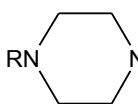
де

Ar = p-MeC₆H₄, p-ClC₆H₄;

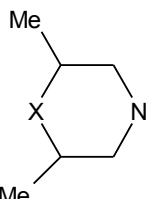
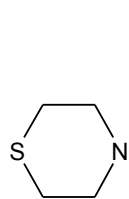
R = Me, Et, Pr, Bn, HOCH₂CH₂, , NCH₂CH₂, cyclo-C₆H₁₁, Ph, p-MeC₆H₄, p-ClC₆H₄;



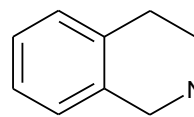
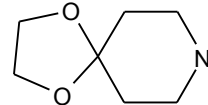
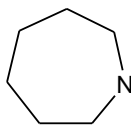
(R = H, 3-Me, 4Me, 4-Bn, 4-(CH₂)₄NCH₂CH₂, 3-EtOCO, 4-NH₂CO, 4-HO),



(R = H, Me, Et, Bn, HOCH₂CH₂, Ph, 2-FC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, EtOCO, ,



(X = CH₂, O),



Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601