

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 5-ФЕНИЛ-1,3-ТИАЗОЛ-4-СУЛЬФОАМИДА

© 2022 г. А. О. Северин^а, С. Г. Пильо^а, Л. М. Потиха^{а,б}, В. С. Броварец^{а,*}

^а Институт биоорганической химии и нефтехимии имени В. П. Кухаря Национальной академии наук Украины,
ул. Мурманская 1, Киев, 02094 Украина

^б Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, ул. Владимирская 60, Киев, 01601 Украина
*e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Поступило в Редакцию 9 декабря 2021 г.

После доработки 16 декабря 2021 г.

Принято к печати 20 декабря 2021 г.

Разработан метод синтеза 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонилхлорида, который базируется на циклизации этил 2-{{1-(бензилсульфанил)-2-оксо-2-фенилэтил}амино}-2-оксоацетата, полученного из доступных реагентов, под действием реагента Лоуссона и окислительном хлорировании промежуточного бензил 5-фенил-1,3-тиазол-4-илсульфида. Полученный сульфони́лхлорид преобразован в серию производных 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамида, для которых были проведены скрининговые исследования противоопухолевой активности *in vitro* на 60 линиях раковых клеток.

Ключевые слова: 1,3-тиазол, сульфони́лхлорид, сульфонамид, противоопухолевая активность

DOI: 10.31857/S0044460X22020068

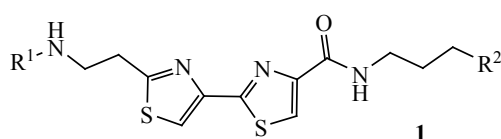
Злокачественные заболевания широко распространены и считаются основной проблемой этого века, которая беспокоит медицинское сообщество во всем мире [1]. Развитие устойчивости к противоопухолевым препаратам, приводящее к их неэффективности, обуславливает необходимость в поиске новых высокоактивных и менее токсичных химиотерапевтических средств. Среди стратегий разработки лекарств особое внимание уделяется молекулам, содержащим в своей структуре гетероциклы с атомом серы, и, в частности, тиазольное кольцо, так как его производные обладают превосходными фармакологическими характеристиками [2–4]. Тиазольный цикл присутствует в более чем 18 препаратах, одобренных FDA [4].

Модификация тиазола карбоксильными, сульфони́л- или сульфонамидными фармакофорами существенно расширяет спектр биологической активности, что делает такие гибриды идеальными кандидатами для разработки более эффективных и

безопасных лекарств. Среди них наиболее изучены производные тиазол-4- и тиазол-5-карбоновой кислоты [2, 5, 6], к которым относятся известные противоопухолевые препараты блеомицин **1** и дазатиниб **2** (схема 1). Среди амидов тиазол-2-карбоновой кислоты **3** найдены эффективные ингибиторы убиквитинспецифической пептидазы 7 (USP7) [7].

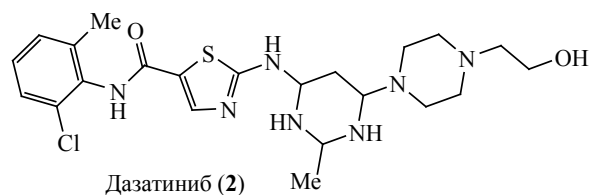
Сульфони́льные гибриды широко исследуют на предмет их противораковой активности, так как характеризуются минимальным побочным действием наряду с обнадеживающими показателями возможного развития лекарственной устойчивости, связанной с их многократным применением [8–10]. Тиазолсульфонамиды обладают широким спектром фармакологической активности, среди которых ряд тиазол-4- (**4**) и тиазол-5-сульфонамидов (**5**) предложены для профилактики или лечения онкологических заболеваний в качестве ингибиторов ATM и DNA-ПК [11], PI3K α [12], Raf [13] киназ и ATG4B протеазы [14].

Схема 1.

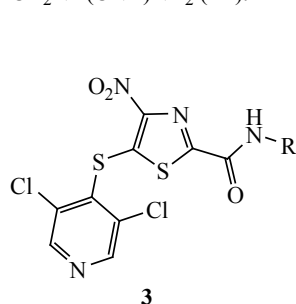
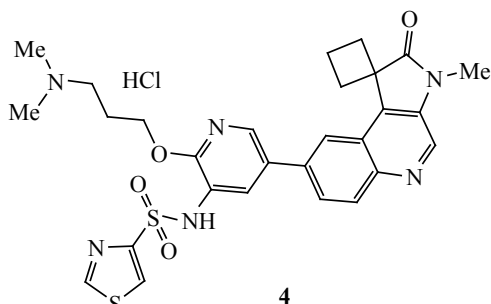
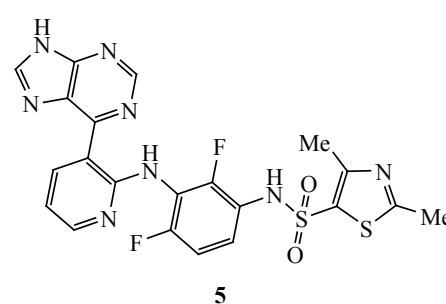


Блеомицин A2, B2 (1)

R^1 = гликопротеин; $R^2 = S^+Me_2 X^-$ (A2),
 $CH_2NH(CNH)NH_2$ (B2).



Дазатиниб (2)

USP7-ингибитор
(IC_{50} 1.35–40.49 мкМ)ATM, DNA-PK-ингибитор
($IC_{50} < 0.1$ мкМ.)ATG4B-ингибитор
(IC_{50} 0.16 мкМ.)

Данная работа является продолжением наших исследований по синтезу тиазол-4-сульфонамидов [15] с целью поиска эффективных противораковых агентов, и основана на идее создания неизвестных ранее сульфонильных гибридов тиазолкарбоновых кислот.

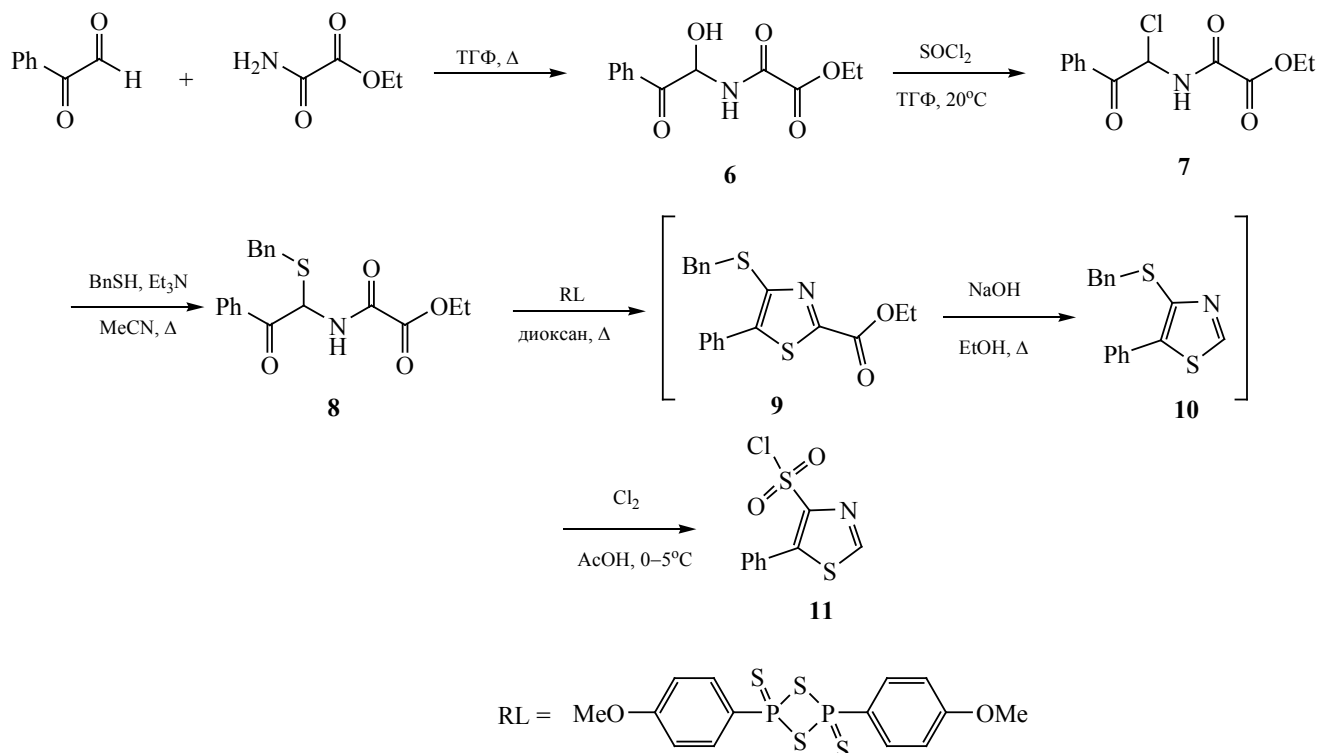
Для реализации указанной задачи мы использовали разработанную нами ранее [15–17] схему, базирующуюся на циклизации N-(2-оксо-2-арилэтил)амидов под действием 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфтан-2,4-дитиона (реагента Лоуссона) и окислительном хлорировании бензилсульфанил-1,3-тиазолов. В качестве исходного субстрата для синтеза ключевого 2,5-дизамещенного 4-бензилсульфанил-1,3-тиазола **9** были использован аддукт этил-2-амино-2-оксоацетата и фенилглиоксала – этил-2-[(1-гидрокси-2-оксо-2-фенилэтил)-амино]-2-оксоацетат **6**, полученный при нагревании смеси реагентов в тетрагидрофуране (схема 2). Далее, с помощью простой последовательности **6**→**7**→**8** карбинол **6** был превращен в этил-2-[[1-(бензилсульфанил)-2-оксо-2-фенилэтил]-амино]-2-оксоацетат **8**. 1-Замещенные производные 2-[(2-фенил-2-оксоэтил)амино]-2-оксоацетата **6**–**8** получены впервые. Их спектральные харак-

теристики полностью соответствуют ожидаемым и согласуются с данными для описанных ранее близких по структуре N-(2-арил-1-R-2-оксоэтил)-карбоксамидов [15, 17].

Тионирование оксоацетата **8** реагентом Лоуссона проводили в безводном диоксане, в результате чего происходит циклизация в производное 1,3-тиазола. Для выделения продукта **9** применяли методику, хорошо зарекомендовавшую себя в синтезах 4-замещенных 1,3-тиазолов – обработку реакционной смеси водным раствором NaOH с последующей экстракцией продукта хлороформом [15–17]. Однако, вместо ожидаемого этил 4-(бензилсульфанил)-5-фенил-1,3-тиазол-2-карбоксилата **9**, согласно данным ИК спектроскопии (отсутствие сильных валентных колебаний группы CO_2Et), оказался продукт декарбоксилирования – бензил-5-фенил-1,3-тиазол-4-илсульфид **10**. Следует отметить что синтез 4-незамещенных этил-5-арил-1,3-тиазол-2-карбоксилатов был успешно осуществлен ранее в аналогичных условиях [18].

Поскольку соединение **10** не удалось выделить в чистом виде, мы попытались получить его другим путем, исходя из аддукта формамида и фенилглиоксала. Однако, в отличие от 4-хлорфенил- и 4-метилфенилглиоксала, для которых успешно

Схема 2.



синтезированы аддукты с формамидом [17, 19], реакция фенолглиоксала с формамидом сопровождалась существенным смолообразованием независимо от условий ее проведения (при нагревании или при комнатной температуре, в бензоле или ТГФ).

Для получения 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонилхлорида **11** был использован неочищенный продукт **10**. Синтез соединения **11** осуществлен окислительным хлорированием в уксусной кислоте.

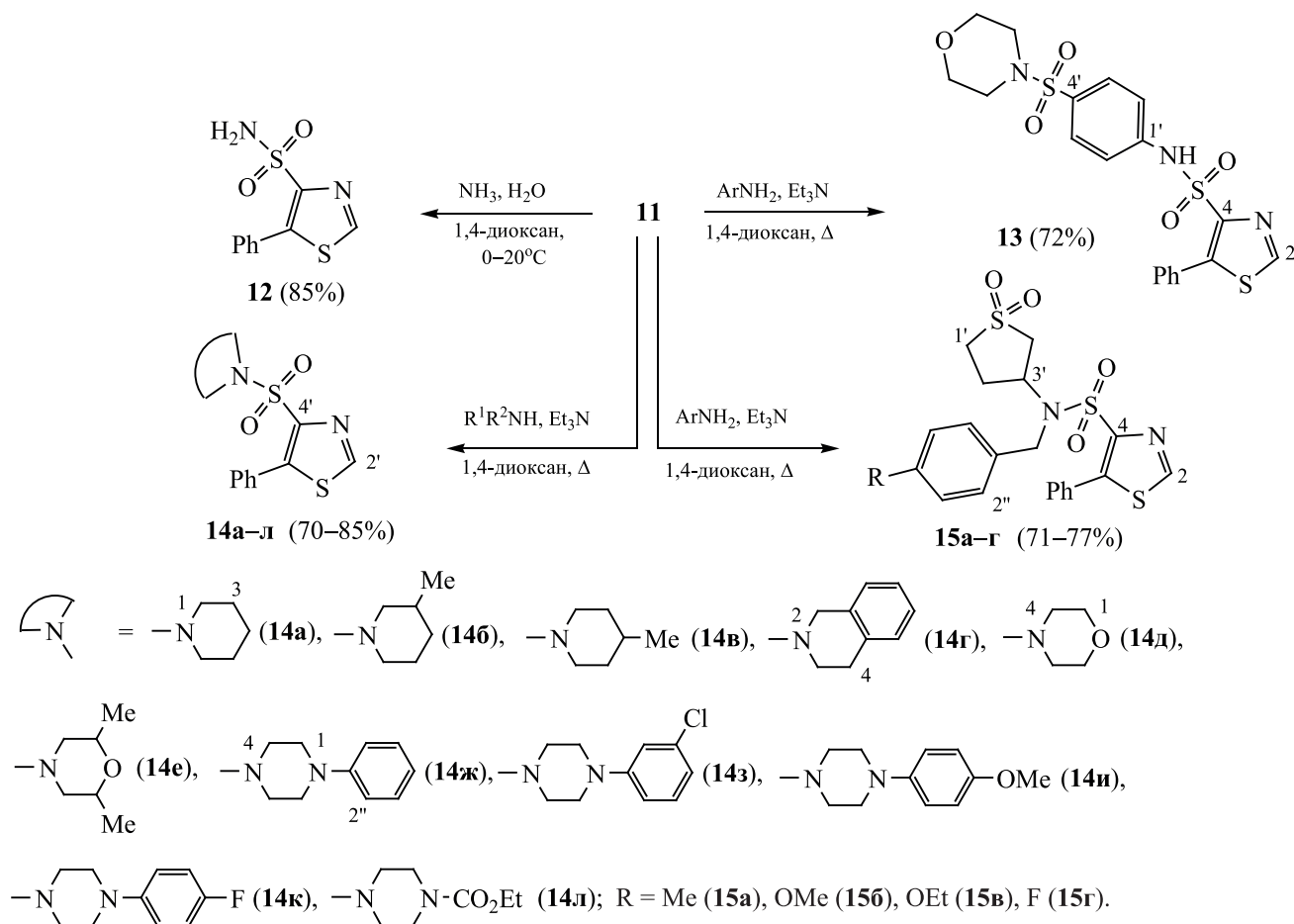
Аминирование сульфонилхлорида **11** аммиаком и аминами проводили при нагревании в диоксане (схема 3), что позволило получить серию сульфонамидов **12–15** для дальнейшего тестирования на противораковую активность. Следует отметить, что перечень 2-незамещенных 1,3-тиазол-4-сульфонилхлоридов и 4-сульфонамидов, описанных ранее, ограничен 5-незамещенными производными и соединениями с неароматическими заместителями в положении 5 [11, 20, 21]. Для проведения реакций были выбраны амины, содержащие фармакофорные фрагменты, – пиперидин, морфо-

лин, пиперазин или тетрагидротиофен-1,1-дион, поскольку такие структурные фрагменты присутствуют в ряде сульфонамидов азолов, проявляющих высокий уровень противораковой активности [22, 23].

Продукт аминирования **12** образуется при взаимодействии сульфонилхлорида **11** с водным аммиаком при комнатной температуре. N-Замещенные сульфонамиды **13–15** получали нагреванием смеси реагентов с триэтиламинем в диоксане. Выходы продуктов аминирования практически не зависят от строения амина, все сульфонамиды получены с высокими выходами (70–85%).

Состав и структура новых производных тиазола **11–15** подтверждены элементарным анализом, данными ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии. На образование азольного цикла указывают отсутствие в ИК и ЯМР спектрах сигналов NH и карбонильных групп, характерных для исходного нециклического соединения **9**. Валентные колебания группы SO_2 в ИК спектрах соединений **11–15** наблюдаются в виде

Схема 3.



двух сильных полос в области 1143–1193 и 1332–1382 см⁻¹. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H тиазолов **11–15** является наличие в слабом поле (9.11–9.29 м. д.) синглета ароматического протона тиазольного цикла С²H. В спектрах ЯМР ¹³C резонанс третичного углерода С² тиазольного цикла наблюдается в более слабом поле (153.5–155.1 м. д.) в сравнении с сигналом четвертичного углерода С⁴ (143.6–150.1 м. д.).

В рамках международной научной программы Национального института здоровья США было проведено тестирование противоопухолевой активности тиазол-4-сульфонамидов **12–15**. Скрининговые исследования проводились *in vitro* на 60 линиях раковых клеток, которые охватывают актуальные типы онкологических заболеваний

человека (линии рака легких, почек, ЦНС, яичников, простаты, молочной железы, эпителиального рака, а также лейкемии и меланомы) при действии вещества в концентрации 1×10⁻⁵ М., в результате которых определяли процент роста (GP) клеток линий рака в сравнении с контролем (контроль – 100%) [24–27].

Установлено, что уровень противоопухолевой активности 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамидов **12–15** определяет строение фрагмента амина. Соединения **13**, **14г** и **15а–г**, в структуре которых присутствуют объемные сульфонамидные группы, показали наименьшую активность – меньше 20% ингибирования роста раковых клеток (GP > 80%). Несколько выше активность производных пиперазина **14ж–л**, за исключением 1-(4-метоксифенил)-

Таблица 1. Данные тестирования противоопухолевой активности тиазол-4-сульфонамидов **12** и **14** ($c 1 \times 10^{-5}$ М.)

Соединение (код NSC)	Средняя величина GP, %	Диапазон величин GP, %	Значения GP для наиболее чувствительных линий клеток, %
12 (829993)	100.55	от 77.85 до 109.32	77.85 (SNB-75/ЦНС)
14в (829989)	81.99	от 9.28 до 116.16	66.75 (MOLT-4/лейкемия) 25.52 (RPMI-8226/лейкемия) 55.69 (SR/лейкемия) 30.71 (SF-295/ЦНС) 44.27 (SF-539/ЦНС) 55.64 (SNB-75/ЦНС) 57.90 (U251/ЦНС) 30.81 (786-0/рак почек) 9.28 (RXF 393/рак почек) 40.25 (HS 578T/рак молочной железы)
14е (829988)	101.08	от 73.26 до 119.77	73.26 (SNB-75/ЦНС) 79.28 (UO-31/рак почек)
14ж (829991)	99.73	от 77.67 до 123.06	77.67 (SNB-75/ЦНС)
14з (829997)	91.97	от 68.13 до 116.71	73.24 (K-562/лейкемия) 77.05 (MOLT-4/лейкемия) 78.04 (RPMI-8226/лейкемия) 77.63 (EKVX/рак легких) 73.77 (HCT-116/рак толстой кишки) 75.94 (HCT-15/рак толстой кишки) 68.13 (HT29/рак толстой кишки) 73.90 (T-47D/рак молочной железы)
14к (829992)	96.09	от 70.00 до 116.18	70.00 (SNB-75/ЦНС) 73.43 (A498/рак почек)
14л (829990)	99.83	от 77.48 до 118.12	77.48 (SNB-75/ЦНС)

пиперазина **14и** (табл. 1). При этом к действию соединений **14ж**, **з** и **14к**, **л** оказались умеренно чувствительными ($GP < 80\%$) лишь некоторые клеточные линии. Наилучший показатель в этой группе тиазол-4-сульфонамидов обнаружен для производного 1-(3-хлорфенил)пиперазина **14з**, который снизил рост клеток линии HT29 рака толстой кишки до 68.13%.

Незамещенный по аминогруппе тиазол-4-сульфонамид **12** и 2,6-диметилморфолин-производное **14е** оказали умеренный ингибирующий эффект ($GP < 80\%$) на рост клеток линии SNB-75 (ЦНС) и UO-31 (рак почек, **14е**).

Наибольшую активность среди тестированных тиазол-4-сульфонамидов показал 4-метил-1-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперидин **14в** (табл. 1). Так, обнаружено заметное уменьше-

ние роста большинства раковых клеток лейкемии ($GP 25.52-66.75\%$) и ЦНС ($GP 30.71-57.90\%$). По отношению к субпанелям рака почек и рака молочной железы соединение **14в** оказалось более селективным. При этом показатель ингибирования почечной линии RFX 393 превысил 90% ($GP 9.28\%$). Также высокую чувствительность к тиазолу **14в** имеют почечная линия 786-0 ($GP 30.81\%$) и HS 578T ($GP 40.25\%$) рака молочной железы.

Таким образом, предложен метод синтеза 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонилхлорида и 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамидов – новых перспективных противоопухолевых агентов, высокий уровень активности которых подтвержден экспериментально на 60 линиях опухолевых клеток. Метод базируется на синтетической последовательности, включающей циклизацию полученного

из доступных реагентов этил 2-{{1-(бензилсульфанил)-2-оксо-2-фенилэтил}амино}-2-оксоацетата под действием реагента Лоуссона.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты и растворители, используемые в синтетических процедурах, были приобретены у Aldrich и использовались без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian Mercury 400 (400 и 126 МГц). Внутренний стандарт – ТМС. Сигналы атомов ^{13}C (метильные, метиленовые, метиновые и четвертичные атомы углерода) были отнесены с использованием метода АРТ с учетом известного диапазона химических сдвигов атомов углерода, входящих в функциональные группы. ИК спектры (таблетки в KBr) зарегистрированы на приборе Bruker VERTEX 70. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent 1200 LCMCD SL [химическая ионизация (APCI), ионизация электрораспылением (ESI)]. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns. Элементные анализы выполнены в аналитической лаборатории Института биорганической химии и нефтехимии им. В.П. Кухаря НАН Украины. Содержание углерода и водорода определено гравиметрическим методом Прегля, азота – гравиметрическим микрометодом Дюма, серы – титриметрическим методом Шенигера, хлора – меркурометрическим методом.

Этил-2-{{1-(1-гидрокси-2-оксо-2-фенилэтил)-амино}-2-оксоацетат (6). К раствору 67.0 г (0.5 моль) свежеперегнанного фенилглиоксаля в 250 мл ТГФ прибавляли 58.5 г (0.5 моль) этил-2-амино-2-оксоацетата. Полученный раствор кипятили 6 ч и далее выдерживали 12 ч при 20–25°C. Растворитель удаляли в вакууме и к остатку прибавляли 500 мл воды. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в эксикаторе над P_2O_5 . Соединение **6** очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 94.26 г (75%), бежевые кристаллы, т. пл. 99–101°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 703, 751, 1283 cm^{-1} (C–O), 1400 cm^{-1} (C–O), 1579 cm^{-1} (C=O), 1687 cm^{-1} (C=O), 3364 cm^{-1} (NH), 3422 cm^{-1} (OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.26 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 4.24 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 6.30 д (1H, C^1H , $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 6.83 уш. с (1H, OH), 7.54 т (2H, C^3H , C^5H ,

$^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.66 т (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.97 д (2H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 9.45 д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.8 (CH_3), 62.3 (OCH_2), 73.0 (C(H)OH), 128.7 (2C), 128.8 (2C), 133.7, 133.8, 157.1 (COCO_2Et), 160.4 (COCO_2Et), 194.0 (COPh). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 252.1 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 57.43; H 5.20; N 5.54. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 57.37; H 5.22; N 5.58.

Этил-2-{{1-(1-хлор-2-оксо-2-фенилэтил)амино}-2-оксоацетат (7). К раствору 100.4 г (0.4 моль) соединения **6** в 250 мл безводного ТГФ прибавляли 32.6 мл (0.45 моль) хлористого тионила. Раствор перемешивали 24 ч при 20–25°C. Растворитель удаляли в вакууме и к остатку прибавляли 200 мл безводного гексана. Твердое вещество отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 86.3 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 48–50°C (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 611, 688, 805, 1181 cm^{-1} (C–O), 1289 уш. с (C–O), 1506, 1687 cm^{-1} (C=O), 1710 cm^{-1} (C=O), 1743 cm^{-1} (C=O), 2995, 3343 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.43 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 4.43 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.07 д (6.47 д (1H, CHCl , $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц), 7.56 т (2H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.70 т (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 8.10 д (2H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 8.68 уш.д (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.5 (CH_3), 59.1 (OCH_2), 63.4 (CHCl), 128.7 (2C), 129.1 (2C), 131.1, 134.6, 155.4 (COCO_2Et), 158.5 (COCO_2Et), 186.7 (COPh). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 270.5 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 53.50; H 4.45; Cl 13.26; N 5.16. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: C 53.44; H 4.49; Cl 13.15; N 5.19.

Этил-2-{{1-(бензилсульфанил)-2-оксо-2-фенилэтил}амино}-2-оксоацетат (8). К раствору 80.7 г (0.3 моль) соединения **7** в 200 мл безводного ацетонитрила прибавляли 37.2 г (0.3 моль) бензилмеркаптана и 42 мл (0.3 моль) триэтиламина. Раствор нагревали до кипения и оставляли на 12 ч при 20–25°C, затем прибавляли 500 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Соединение **8** очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 83.6 г (78%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 109–111°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 704, 766, 977, 1194 cm^{-1} (C–O), 1285 cm^{-1} (C–O), 1679 cm^{-1} (C=O), 1704 cm^{-1} (C=O), 1735 cm^{-1} (C=O), 3348 cm^{-1} (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.29 т

(3H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.5 Гц), 3.81 д (1H, SCH_AH_B, ²J_{HH} 14.0 Гц), 3.94 д (1H, SCH_AH_B, ²J_{HH} 14.0 Гц), 4.26 к (2H, OCH₂CH₃, ³J_{HH} 7.5 Гц), 6.47 д (1H, C¹H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.28–7.31 м (5H, SCH₂Ph), 7.47 т (2H, C³H, C⁵H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.65 т (1H, C⁴H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.86 д (2H, C²H, C⁶H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 9.32 д (1H, NH, ³J_{HH} 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 13.8 (CH₃), 33.9 (SCH₂Ph), 56.1 (SC(H)NH), 62.3 (OCH₂), 127.2, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 128.7 (2C), 129.1 (2C), 133.4, 133.9, 137.1, 157.1 (COCO₂Et), 160.1 (COCO₂Et), 190.9 (COPh). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 358.1 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 63.92; Н 5.34; N 3.89; S 9.01. C₁₉H₁₉NO₄S. Вычислено, %: С 63.85; Н 5.36; N 3.92; S 8.97.

5-Фенил-1,3-тиазол-4-сульфонилхлорид (11). Смесь 89.2 г (0.25 моль) оксоацетата **8** и 101 г (0.25 моль) реагента Лоуссона в 200 мл безводного диоксана кипятили 8 ч. Далее смесь выдерживали 12 ч при 20–25°C. Растворитель удаляли в вакууме и к остатку прибавляли 100 мл 5%-го водного раствора NaOH. Продукт реакции экстрагировали из образовавшегося масла хлороформом (2×100 мл), экстракт сушили CaCl₂. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в 100 мл этанола. К раствору, содержащему этил-4-(бензилсульфанил)-5-фенил-1,3-тиазол-2-карбоксилат **9** прибавляли 100 мл 10%-го водного раствора NaOH, кипятили 1 ч и оставляли на 2 ч при 20–25°C. Далее к раствору добавили соляную кислоту (конц.) до значения рН 2 и кипятили 1 ч. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме и к остатку прибавляли 200 мл воды. Продукт экстрагировали хлороформом (2×100 мл), экстракт сушили CaCl₂. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 80 мл уксусной кислоты (95%) и через раствор, содержащий бензил-5-фенил-1,3-тиазол-4-илсульфид **10**, барботировали газообразный Cl₂ в течение 30 мин, поддерживая температуру реакционной смеси в пределах 0–5°C. Далее выдерживали раствор 2 ч при 0–5°C и выпливали на лед (500 г). Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Соединение **11** очищали перекристаллизацией из толуола. Выход 42.2 г (65%), бесцветные кристаллы, т. пл. 114–116°C (толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 555, 571, 756, 1193 с (SO₂), 1382 с (SO₂), 1424, 3096. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 7.51–7.55 м (3H, H-Ar), 7.58 д (2H, C²H, C⁶H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 8.89 с

(1H, C²H). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 7.37–7.39 м (3H, 5-Ph), 7.73–7.76 м (2H, 5-Ph), 9.11 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 126.3, 128.2 (2C), 29.8 (2C), 130.2, 146.0 (C⁴), 152.0 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 260.6 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 41.68; Н 2.32; N 5.35; S 24.72. C₉H₆ClNO₂S₂. Вычислено, %: С 41.62; Н 2.33; N 5.39; S 24.69.

5-Фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамид (12). Раствор 2.59 г (0.01 моль) сульфонила хлорида **11** в 30 мл безводного диоксана прибавили по каплям при перемешивании и охлаждении (0°C) к 25%-ному водному раствору аммиака (70 мл). Образовавшуюся суспензию перемешивали 30 мин при 20–25°C. Твердое вещество отфильтровывали и промывали водой. Соединение **12** очищали перекристаллизацией из этанола. Выход 2.04 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 166–168°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 515, 603, 655, 696, 759, 1147 с (SO₂), 1183, 1275, 1344 с (SO₂), 1425, 1556, 3150 ср (NH₂), 3342 ср (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 7.45–7.46 м (3H, 5-Ph), 7.58–7.60 м (2H, 5-Ph), 7.65 с (2H, NH₂), 9.20 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 128.2 (2C), 129.0, 129.2, 130.2 (2C), 139.5, 150.1 (C⁴), 153.5 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 240.0 (100) [*M* + *H*]⁺. Найдено, %: С 45.03; Н 3.34; N 11.65; S 26.72. C₉H₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: С 44.98; Н 3.36; N 11.66; S 26.69.

Общая методика синтеза производных 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамида 13–15. К раствору 2.59 г (0.01 моль) сульфонила хлорида **11** в 30 мл безводного диоксана прибавляли 0.01 моль соответствующего анилина или диалкиламина и 1.4 мл (0.01 моль) триэтиламина. Смесь кипятили 2 ч и оставляли при 20–25°C на 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме и к остатку прибавляли 50 мл воды. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и очищали кристаллизацией из этанола.

N-[4-(4-Морфолинилсульфонил)фенил]-5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамид (13). Выход 3.35 г (72%), бесцветные кристаллы, т. пл. 181–183°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 533, 585, 603, 741, 831, 935, 1109 ср (C–O–C), 1142 с (SO₂), 1165 с (SO₂), 1345 с (SO₂), 1596, 3236 с (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 2.80 т (4H, NCH₂, ³J_{HH} 4.0 Гц), 3.61 т (4H, OCH₂, ³J_{HH} 4.0 Гц), 7.24 д (2H, C²H, C⁶H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 7.50 уш. с (5H, 5-Ph), 7.60

д (2H, C³H, C⁵H, ³J_{HH} 8.0 Гц), 9.19 с (1H, C²H), 11.29 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 45.9 (2C, NCH₂), 65.2 (2C, OCH₂), 118.5 (2C), 128.4 (3C), 128.5, 129.1 (2C), 129.7, 130.1 (3C), 142.5, 143.6, 154.8 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 466.3 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: C 49.07; H 4.09; N 9.05; S 20.71. C₁₉H₁₉N₃O₅S₃. Вычислено, %: C 49.02; H 4.11; N 9.03; S 20.66.

1-[(5-Фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперидин (14а). Выход 2.41 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 117–119°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 586, 719, 826, 938, 1051, 1143 с (SO₂), 1158, 1189, 1348, 1361 с (SO₂), 2930, 3049. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.45–1.52 м (6H, C³H₂–C⁵H₂), 3.17–3.19 м (4H, C²H₂, C⁶H₂), 7.46–7.48 м (3H, 5'-Ph), 7.53–7.54 м (2H, 5'-Ph), 9.25 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 23.1 (C⁴H₂), 25.0 (2C, C³H₂, C⁵H₂), 46.8 (2C, NCH₂), 128.2, 128.6 (2C), 129.4, 130.2 (2C), 142.7, 146.3 (C⁴), 154.5 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 309.2 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: C 54.58; H 5.20; N 9.11; S 20.75. C₁₄H₁₆N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 54.52; H 5.23; N 9.08; S 20.79.

3-Метил-1-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперидин (14б). Выход 2.74 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 105–107°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 594, 745, 1145 с (SO₂), 1350 с (SO₂), 1425, 2934. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 0.84 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 8.0 Гц), 0.93–0.99 м (1H, C⁴H_AH_B), 1.38–1.47 м (1H, C⁴H_AH_B), 1.54–1.58 м (1H, C³H), 1.65–1.69 м (2H, C⁵H₂), 2.41–2.50 м (1H, C⁶H_AH_B), 2.67–2.76 м (1H, C⁶H_AH_B), 3.50–3.56 м (2H, C²H₂), 7.47–7.48 м (3H, 5'-Ph), 7.53–7.55 м (2H, 5'-Ph), 9.25 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.0 (CH₃), 24.4 (C⁵H₂), 30.4 (C⁴H₂), 31.6 (C³H), 46.4 (NC⁶H₂), 53.0 (NC²H₂), 128.2 (2C), 128.6, 129.4, 130.2 (2C), 141.4, 142.7 (C⁴), 154.5 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323.1 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: C 55.93; H 5.59; N 8.67; S 19.92. C₁₅H₁₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 55.87; H 5.63; N 8.69; S 19.89.

4-Метил-1-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперидин (14в). Выход 2.58 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 92–94°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 583, 726, 919, 1144 с (SO₂), 1185, 1347 с (SO₂), 1359, 1420, 2925. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 0.88 д (3H, CH₃, ³J_{HH} 8.0 Гц), 1.02–1.13 м (2H, C³H_AH_B, C⁵H_AH_B), 1.38–1.47 м

(1H, C⁴H), 1.62–1.67 м (2H, C³H_AH_B, C⁵H_AH_B), 2.73–2.80 м (2H, C²H_AH_B, C⁶H_AH_B), 3.59–3.64 м (2H, C²H_AH_B, C⁶H_AH_B), 7.46–7.48 м (3H, 5'-Ph), 7.53–7.55 м (2H, 5'-Ph), 9.25 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 21.4 (CH₃), 29.6 (C⁴H), 33.1 (2C, C³H₂, C⁵H₂), 46.2 (2C, NCH₂), 128.2 (2C), 128.6, 129.4, 130.2 (2C), 142.7, 146.2 (C⁴), 154.5 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 323.0 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: C 55.92; H 5.60; N 8.66; S 19.93. C₁₅H₁₈N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 55.87; H 5.63; N 8.69; S 19.89.

2-[(5-Фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (14г). Выход 2.50 г (70%), бесцветные кристаллы, т. пл. 129–131°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 591, 701, 728, 758, 827, 960, 1024, 1073, 1147 с (SO₂), 1332 с (SO₂), 1413, 1449, 2836, 3076. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 2.85 т (2H, C⁴H₂, ³J_{HH} 6.0 Гц), 3.54 т (2H, C³H₂, ³J_{HH} 6.0 Гц), 4.45 с (2H, C¹H₂), 7.14–7.17 м (4H, C⁵H–C⁸H), 7.48–7.50 м (3H, 5'-Ph), 7.56–7.59 м (2H, 5'-Ph), 9.21 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 28.4 (C⁴H₂), 44.0 (NC³H₂), 47.3 (NC¹H₂), 126.2, 128.3, 128.5 (2C), 128.7, 129.6, 130.2 (2C), 131.8, 133.3, 143.0, 146.2 (C⁴), 154.7 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 357.0 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: C 60.71; H 4.50; N 7.81; S 18.04. C₁₈H₁₆N₂O₂S₂. Вычислено, %: C 60.65; H 4.52; N 7.86; S 17.99.

4-[(5-Фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]-морфолин (14д). Выход 2.36 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 125–127°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 585, 726, 951, 1110 с (C–O–C), 1151 с (SO₂), 1258, 1353 с (SO₂), 1421, 1445, 2972, 3063. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 3.18–3.21 м (4H, C³H₂, C⁵H₂), 3.60–3.63 м (4H, C²H₂, C⁶H₂), 7.45–7.56 м (5H, 5'-Ph), 9.28 с (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C, м. д.: 46.2 (2C, NCH₂), 65.7 (2C, OCH₂), 128.3 (2C), 128.4, 129.5, 130.2 (2C), 143.5, 145.5 (C⁴), 154.8 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 311.0 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: C 50.37; H 4.51; N 9.00; S 20.71. C₁₃H₁₄N₂O₃S₂. Вычислено, %: C 50.30; H 4.55; N 9.03; S 20.66.

2,6-Диметил-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]морфолин (14е). Выход 2.84 г (84%), бесцветные кристаллы, т. пл. 125–127°C (EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 594, 1013, 1082 с (C–O–C), 1154 с (SO₂), 1351 с (SO₂), 1421, 2870, 2971, 3081. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1.07 д (6H, CH₃,

$^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 2.49–2.54 м (2H, $\text{C}^3\text{H}_A\text{H}_B$, $\text{C}^5\text{H}_A\text{H}_B$), 3.48–3.51 м (2H, $\text{C}^3\text{H}_A\text{H}_B$, $\text{C}^5\text{H}_A\text{H}_B$), 3.55–3.57 м (2H, C^2H , C^6H), 7.47–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.55–7.57 м (2H, 5'-Ph), 9.28 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 18.4 (CH_3), 50.8 (2C, NCH_2), 70.9 (2C, OCH), 128.3 (2C), 128.4, 129.6, 130.2 (2C), 143.3, 145.8 (C^4), 154.8 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 157.0 (40), 339.0 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 53.29; Н 5.33; N 8.25; S 18.99. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 53.23; Н 5.36; N 8.28; S 18.95.

1-Фенил-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперазин (14ж). Выход 3.12 г (81%), бесцветные кристаллы, т. пл. 145–147°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 549, 585, 755, 947, 1150 с (SO_2), 1241, 1349 с (SO_2), 1504, 1598, 2823, 3082. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.17–3.20 м (2H, C^3H , C^5H), 3.34–3.36 м (4H, C^2H_2 , C^6H_2), 6.82 т (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Гц), 6.94 д (2H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.22 т (2H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.48–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.56–7.59 м (2H, 5'-Ph), 9.28 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 46.0 (2C, SO_2NCH_2), 48.3 (2C, PhNCH_2), 116.2 (2C), 119.6, 128.3 (2C), 128.4, 129.0 (2C), 129.5, 130.2 (2C), 143.4, 145.7 (C^4), 150.5, 154.8 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386.2 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 59.28; Н 4.93; N 10.85; S 16.69. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 59.20; Н 4.97; N 10.90; S 16.64.

1-(3-Хлорфенил)-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперазин (14з). Выход 3.28 г (78%), бесцветные кристаллы, т. пл. 154–156°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 586, 731, 952, 1150 с (SO_2), 1240, 1355 с (SO_2), 1490, 1593, 2839, 3087. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.23–3.26 м (4H, C^3H_2 , C^5H_2), 3.32–3.34 м (4H, C^2H_2 , C^6H_2), 6.82 д (1H, C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 6.90 д (1H, C^4H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 6.96 с (1H, C^2H), 7.22 т (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.48–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.56–7.58 м (2H, 5'-Ph), 9.27 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 45.9 (2C, SO_2NCH_2), 47.7 (2C, ArNCH_2), 114.3, 115.3, 118.8, 128.3 (2C), 128.4, 129.6, 130.2 (2C), 130.5, 133.8, 143.4, 145.6 (C^4), 151.7, 154.8 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 421.0 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 54.41; Н 4.35; N 9.94; S 15.32. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 54.34; Н 4.32; N 10.01; S 15.27.

1-(4-Метоксифенил)-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперазин (14и). Выход 3.16 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 151–

153°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 585, 733, 823, 948, 1150 с (SO_2), 1248 с (C-O), 1355 с (SO_2), 1514, 2833, 3082. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.05–3.06 м (4H, C^3H_2 , C^5H_2), 3.33–3.34 м (4H, C^2H_2 , C^6H_2), 3.68 с (3H, OCH_3), 6.82 д (2H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 6.90 д (2H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.47–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.56–7.58 м (2H, 5'-Ph), 9.28 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 46.2 (2C, SO_2NCH_2), 49.7 (2C, ArNCH_2), 55.2 (OCH_3), 114.3 (2C), 118.3 (2C), 128.3 (2C), 128.4, 129.5, 130.2 (2C), 143.0, 1144.9, 145.6 (C^4), 153.6, 154.8 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 416.2 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 57.90; Н 5.04; N 10.08; S 15.48. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 57.81; Н 5.09; N 10.11; S 15.43.

1-(4-Фторфенил)-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]пиперазин (14к). Выход 3.35 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 121–123°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 585, 699, 730, 830, 945, 1150 с (SO_2), 1189, 1233, 1352 с (SO_2), 1508, 2820, 3082. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.12–3.14 м (4H, C^3H_2 , C^5H_2), 3.32–3.34 м (4H, C^2H_2 , C^6H_2), 6.94–6.98 м (2H, C^2H , C^6H), 7.04–7.08 м (2H, C^3H , C^5H), 7.48–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.56–7.59 м (2H, 5'-Ph), 9.28 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 46.1 (2C, SO_2NCH_2), 49.1 (2C, ArNCH_2), 115.4 д (2C, C^3 , C^5 , $^2J_{\text{CF}}$ 23.0 Гц), 118.1 д (2C, C^2 , C^6 , $^3J_{\text{CF}}$ 7.5 Гц), 128.3 (2C), 128.4, 129.5, 130.2 (2C), 143.4 д (C^1 , $^4J_{\text{CF}}$ 3.5 Гц), 145.6, 147.5 (C^4), 154.8 (C^2), 156.5 д (C^4 , $^1J_{\text{CF}}$ 237.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 404.3 (100) [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 56.62; Н 4.47; N 10.39; S 15.93. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 56.56; Н 4.50; N 10.41; S 15.89.

Этил-4-[(5-фенил-1,3-тиазол-4-ил)сульфонил]-1-пиперазинкарбоксилат (14л). Выход 2.90 г (76%), бесцветные кристаллы, т. пл. 109–111°C (EtOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 588, 723, 950, 1150 с (SO_2), 1253 с (C-O), 1353 с (SO_2), 1422, 1440, 1696 с (C=O), 2869, 3093. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.17 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 3.19–3.22 м (4H, C^3H_2 , C^5H_2), 3.42–3.45 м (4H, C^2H_2 , C^6H_2), 4.02 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 7.47–7.49 м (3H, 5'-Ph), 7.55–7.56 м (2H, 5'-Ph), 9.26 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.6 (CH_3), 46.0 (2C, SO_2NCH_2), 49.1 (OCH_2), 61.1 (2C, CO-NCH_2), 128.3 (2C), 129.6, 129.7, 130.2 (3C), 154.4, 154.9 (C^2), 165.2 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382.3 (100) [$M +$

$\text{H}]^+$. Найдено, %: С 50.44; Н 4.98; N 11.03; S 16.83. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 50.38; Н 5.02; N 11.02; S 16.81.

N-(1,1-Диоксотетрагидроотиофен-3-ил)-N-(4-метилбензил)-5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамид (15а). Выход 3.56 г (77%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–162°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 598, 753, 1113 с (SO_2), 1139 с (SO_2), 1315 с (SO_2), 1346 с (SO_2), 1426, 3011. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.99–2.04 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 2.13–2.16 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 2.27 с (3H, CH_3), 3.02–3.16 м (4H, $\text{O}_2\text{SC}^5\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2$), 4.42 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.56 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.74–4.76 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}$), 7.13 д (2H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.21 д (2H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.46–7.49 м (3H, 5-Ph), 7.53–7.55 м (2H, 5-Ph), 9.26 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 20.7 (CH_3), 27.5 (C^4H_2), 47.7 (C^5H_2), 50.4 (C^2H_2), 51.4 (C^3H), 54.1 (NCH_2), 127.0 (2C), 128.3 (3C), 129.0 (3C), 129.6, 130.2 (3C), 135.2, 136.5, 155.1 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 463.5 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 54.58; Н 4.74; N 6.04; S 20.83. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$. Вычислено, %: С 54.52; Н 4.79; N 6.06; S 20.79.

N-(1,1-Диоксотетрагидроотиофен-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамид (15б). Выход 3.54 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 147–149°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 598, 753, 944, 1035, 1112 с (SO_2), 1138 с (SO_2), 1314 с (SO_2), 1345 с (SO_2), 1515, 2959, 3008. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.00–2.05 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 2.12–2.16 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 3.03–3.17 м (4H, $\text{O}_2\text{SC}^5\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2$), 3.73 с (3H, OCH_3), 4.39 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 16.0 Гц), 4.53 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 16.0 Гц), 4.73–4.77 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}$), 6.89 д (2H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.25 д (2H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.46–7.48 м (3H, 5-Ph), 7.53–7.56 м (2H, 5-Ph), 9.29 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.5 (C^4H_2), 47.5 (C^5H_2), 50.5 (C^2H_2), 51.4 (C^3H), 54.1 (NCH_2), 55.1 (OCH_3), 113.9 (2C), 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.6, 129.9, 130.2 (2C), 143.0, 144.9, 146.5, 155.1 (C^2), 158.5 ($\text{C}^4\text{H}-\text{OCH}_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 479.4 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 52.79; Н 4.60; N 5.89; S 20.11. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$. Вычислено, %: С 52.70; Н 4.63; N 5.85; S 20.10.

N-(1,1-Диоксотетрагидроотиофен-3-ил)-N-(4-этоксибензил)-5-фенил-1,3-тиазол-4-суль-

фонамид (15в). Выход 3.60 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 171–173°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 598, 753, 845, 1043, 1113 с (SO_2), 1140 с (SO_2), 1177, 1253 с (C-O), 1290, 1318 с (SO_2), 1349 с (SO_2), 1515, 1613, 2975, 3081. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.31 т (3H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 1.99–2.05 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 2.12–2.16 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 3.02–3.17 м (4H, $\text{O}_2\text{SC}^5\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2$), 3.99 к (2H, OCH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 4.39 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.52 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.72–4.77 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}$), 6.87 д (2H, C^2H , C^6H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.23 д (2H, C^3H , C^5H , $^3J_{\text{HH}}$ 8.0 Гц), 7.46–7.48 м (3H, 5-Ph), 7.53–7.54 м (2H, 5-Ph), 9.29 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 14.7 (CH_3), 27.5 (C^4H_2), 47.5 (C^5H_2), 50.5 (C^2H_2), 51.5 (C^3H), 54.1 (NCH_2), 63.0 (OCH_2), 114.3 (2C), 128.3 (2C), 128.4 (2C), 129.6, 129.7, 130.2 (2C), 143.0, 146.5, 149.3, 155.0 (C^2), 157.8 ($\text{C}^4\text{H}-\text{OEt}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 493.5 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 53.66; Н 4.87; N 5.65; S 19.58. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$. Вычислено, %: С 53.64; Н 4.91; N 5.69; S 19.53.

N-(1,1-Диоксотетрагидроотиофен-3-ил)-N-(4-фторбензил)-5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамид (15г). Выход 3.31 г (71%), бесцветные кристаллы, т. пл. 115–117°C (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 598, 751, 844, 1034, 1114 с (SO_2), 1138 с (SO_2), 1230, 1313 с (SO_2), 1347 с (SO_2), 1430, 1510, 1605, 2957, 3010. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.93–2.04 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 2.13–2.20 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_A\text{H}_B$), 3.04–3.21 м (4H, $\text{O}_2\text{SC}^5\text{H}_2\text{C}^4\text{H}_2$), 4.47 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.60 д (1H, NCH_AH_B , $^2J_{\text{HH}}$ 18.0 Гц), 4.73–4.82 м (1H, $\text{O}_2\text{SC}^2\text{H}_2\text{C}^3\text{H}$), 7.14–7.18 м (2H, C^2H , C^6H), 7.35–7.38 м (2H, C^3H , C^5H), 7.47–7.48 м (3H, 5-Ph), 7.53–7.54 м (2H, 5-Ph), 9.29 с (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 27.5 (C^4H_2), 47.2 (C^5H_2), 50.4 (C^2H_2), 51.3 (C^3H), 54.1 (NCH_2), 115.2 д (2C, C^3 , C^5 , $^2J_{\text{CF}}$ 21.4 Гц), 128.2, 128.3 (2C), 129.0 д (2C, C^2 , C^6 , $^3J_{\text{CF}}$ 8.8 Гц), 129.7, 130.2 (2C), 134.4, 143.2, 146.3, 155.1 (C^2), 160.3 д (C^4 , $^1J_{\text{CF}}$ 238.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 467.2 (100) $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 51.54; Н 4.07; N 5.97; S 20.68. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}_3$. Вычислено, %: С 51.48; Н 4.10; N 6.00; S 20.62.

Изучение противоопухолевой активности. Методология противоопухолевого скрининга *in vitro*, а также правила интерпретации данных

подробно описаны на сайте NCI Development Therapeutics Program [28].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Северин Александр Олегович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3943-5063>

Пильо Степан Григорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1072-2990>

Броварец Владимир Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6668-3412>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Национальному институту рака (США) за исследование противоопухолевой активности и компании «Enamine Ltd.» за материальную и техническую поддержку.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда исследований Украины (конкурс «Наука для безопасности человека и общества» №2020.01/0075).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cao B., Soerjomataram I., Bray F. The global cancer burden. In: World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. / Ed. C.P. Wild, E. Weiderpass, B.W. Stewart. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.
2. Ramos-Inza S., Aydilto C., Sanmartín C., Plano D. Thiazole Moiety: An Interesting Scaffold for Developing New Antitumoral Compounds. In: Heterocycles – Synthesis and Biological Activities / Ed. B.P. Nandeshwarappa. IntechOpen, 2020. doi 10.5772/intechopen.82741
3. Alizadeh S.R., Hashemi S.M. // Med. Chem. Res. 2021. Vol. 30. N 4. P. 771. doi 10.1007/s00044-020-02686-2
4. Petrou A., Fesatidou M., Geronikaki A. // Molecules. 2021. Vol. 26. N 11. P. 3166. doi 10.3390/molecules26113166
5. Wang Y.-J., Patel B.A., Anreddy N., Zhang Y.-K., Zhang G.-N., Alqahtani S., Singh S., Shukla S., Kaddoumi A., Ambudkar S.V., Talele T.T., Chen Z.-S. // Sci. Rep. 2017. Vol.7. Art. 42106. doi 10.1038/srep42106
6. Lu H., Rogowskyj J., Yu W., Venkatesh A., Khan N., Nakagawa S., Goossens N., Koh A.P., Higashi T., Gunasekaran G., Schwarz M.E., Hiotis S.P., Xu X., Kinney W., Hoshida Y., Block T., Cuconati A., Du Y. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. Vol. 26. N 23. P. 5819. doi 10.1016/j.bmcl.2016.10.015
7. Chen C., Song J., Wang J., Xu C., Chen C., Gu W., Sun H., Wen X. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. N 4. P. 845. doi 10.1016/j.bmcl.2017.01.018
8. Rakesh K.P., Wang S.M., Leng J., Ravindar L., Asiri A.M., Marwani H.M., Qin H.L. // Anticancer Agents Med. Chem. 2018. Vol. 18. N 4. P. 488. doi 10.2174/1871520617666171103140749
9. Zhao C., Rakesh K.P., Ravindar L., Fang W.-Y., Qin H.-L. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 162. P. 679. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.017
10. Yurttaş L., Çiftçi G.A., Temel H.E. // Turk. J. Biochem. 2021. Vol. 46. N 5. P. 533. doi 10.1515/tjb-2020-0238
11. Wang Y., Fu J., Sun Y., Wu G., Lu A., Zhang S., Goodnow R., Gilmer T., Kastan M., Kirsch D. Pat. 2019201283 (2019). WO
12. Dong J., Huang J., Zhou J., Tan Y., Jin J., Tan X., Wang B., Yu T., Wu C., Chen S., Wang T.-L. // ACS Med. Chem. Lett. 2020. Vol. 11. N 7. P. 1463. doi 10.1021/acsmchemlett.0c00239
13. Shim E.K., Kim N.D., Shim T.B., Kim S.Y. Pat. EP 2647637 (2013).
14. Young R., Bosc D. Pat. WO 2017027984 (2017).
15. Корниенко А.Н., Пильо С.Г., Прокопенко В.М., Броварец В.С. // ЖОХ. 2014. Т. 84. Вып. 4. С. 607; Kornienko A.N., Pil'o S.G., Prokopenko V.M., Brovarets V.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2014. Vol. 84. N 4. P. 686. doi 10.1134/S1070363214040148
16. Demydchuk B.A., Kondratyuk K.M., Korniyenko A.N., Brovarets V.S., Vasylyshyn R.Y., Tolmachev A., Lukin O. // Synth. Commun. 2012. Vol. 42. N 19. P. 2866. doi 10.1080/00397911.2011.571356
17. Бельюга А.Г., Броварец В.С., Драч Б.С. // ЖОХ. 2004. Т. 74. Вып. 9. С. 1529; Belyuga A.G., Brovarets V.S., Drach B.S. // Russ. J. Gen. Chem. 2004. Vol. 74. N 9. P. 1418. doi 10.1007/s11176-005-0024-5
18. Mori M., Stelitano G., Chiarelli L.R., Cazzaniga G., Gelain A., Barlocco D., Pini E., Meneghetti F., Villa S. // Pharmaceuticals. 2021. Vol. 14. N 2. P. 155. doi 10.3390/ph14020155
19. Matthies D., Bartsch B., Richter H. // Arch. Pharm. 1981. Vol. 314. N 3. P. 209. doi 10.1002/ardp.19813140305
20. Skulnick H.I., Johnson P.D., Aristoff P.A., Morris J.K., Lovasz K.D., Howe W.J., Watenpaugh K.D., Janakiraman M.N., Anderson D.J., Reischer R. // J.

- Med. Chem. 1997. Vol. 40. N 7. P. 1149. doi 10.1021/jm960441m
21. Hay J.V., Wolf A.D. Pat. 4943312 (1990). US
22. Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Demydchuk B.A., Prokopenko V.M., Zhirnov V.V., Brovarets V.S. // Int. J. Curr. Res. 2018. Vol. 10. N 5. P. 69410.
23. Pilyo S.G., Kozachenko O.P., Zhirnov V.V., Kachaeva M.V., Kobzar O.L., Vovk A.I., Brovarets V.S. // Ukr. Bioorg. Acta. 2020. Vol. 15. N 2. P. 13. doi 10.15407/bioorganica2020.02.013
24. Alley M.C., Scudiero D.S., 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. Vol. 48. N 3. P. 589.
25. Grever M.R., Scudiero R.H., Chabner B.A. // Semin. Oncol. 1992. Vol. 19. N 6. P. 622.
26. Boyd M.R., Paull K.D. // Drug Develop. Res. 1995. Vol. 34. N 2. P. 91. doi 10.1002/ddr.430340203
27. Shoemaker R.H. // Nature Rev. 2006, Vol. 6. N 10. P. 813. doi 10.1038/nrc1951
28. NCI-60 Human Tumor Cell Lines Screen. DTP Developmental Therapeutics Program, NIH website, March 20, 2020. https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/default.htm.

Synthesis and Antitumor Activity of 5-Phenyl-1,3-thiazol-4-sulfonamide Derivatives

A. O. Severin^a, S. G. Pilyo^a, L. M. Potikha^{a, b}, and V. S. Brovarets^{a,*}

^a Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 02094 Ukraine

^b Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, 01601 Ukraine

*e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Received December 9, 2021; revised December 16, 2021; accepted December 20, 2021

A method for the synthesis of 5-phenyl-1,3-thiazol-4-sulfonyl chloride was developed based on the cyclization of ethyl 2-[[1-(benzylsulfanyl)-2-oxo-2-phenylethyl]amino]-2-oxoacetate obtained from available reagents under the action of the Lawesson reagent and oxidative chlorination of the intermediate benzyl 5-phenyl-1,3-thiazol-4-ylsulfide. The resulting sulfonyl chloride was converted into a series of 5-phenyl-1,3-thiazol-4-sulfonamide derivatives for which *in vitro* antitumor activity screening studies were performed on 60 cancer cell lines.

Keywords: 1,3-thiazole, sulfonyl chloride, sulfonamide, antitumor activity