

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Хилюк Дмитро Володимирович**

УДК 615.281.8+615.277.14+615.283(:)542.91+615.359([-092.4/.9

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Синтез, перетворення та біологічна активність 2,3-диарил(гетерил) 4-  
тіазолідонів**

15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Д.В. Хилюк

Науковий керівник: Лесик Роман Богданович, доктор фармацевтичних наук,  
професор

Львів-2019

## АНОТАЦІЯ

**Хилюк Д.В.** Синтез, перетворення та біологічна активність 2,3-диарил(гетерил) 4-тіазолідонів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 «фармацевтична хімія та фармакогнозія» – Міністерство охорони здоров'я України, Львів, 2019.

Дисертаційна робота присвячена опрацюванню та вдосконаленню методів синтезу, вивченню фізико-хімічних та біологічних властивостей 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідонів.

На основі системного аналізу літературних джерел та доступних електронних баз даних наукової інформації, а також логіко-структурного аналізу обрано об'єкти дослідження, визначено напрямки молекулярного дизайну та заплановано структури гетероциклічних похідних для синтезу за реакціями [2+3]-циклоконденсації, тіонування, лужного гідролізу, Кньюенагеля, а також мультикомпонентних хімічних процесів.

Показано, що трикомпонентна "one-pot" циклоконденсація амінів, альдегідів та меркаптооцтової кислоти у співвідношенні реагентів 1:1:2, є ефективним підходом до синтезу 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів. Встановлено, що проведення зазначеної реакції в середовищі бензену з використанням насадки Діна-Старка чи дициклогексилкарбодіїміду в діоксані за параметрами виходів і чистоти продукту є альтернативними синтетичними підходами, що можуть використовуватися паралельно в залежності від поставленого завдання.

Показано, що використання циклогексанону чи ізатину в якості оксосполуки є ефективним підходом до синтезу 2-спірозаміщених 4-тіазолідинонів, а саме 1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів та спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів. Використання в трикомпонентній "one-pot" циклоконденсації в якості амінів 5-(4-амінофеноксиметил)-4-феніл-2,4-дигідро-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-аміноантипірину є ефективним методом синтезу 3-

гетерилзаміщених 4-тіазолідинонів, що продемонстровано одержанням оригінального тріазол-тіазолідинового кон'югату (2-(4-метоксифеніл)-3-[4-(4-феніл-5-тіоксо-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілметокси)феніл]-4-тіазолідинону) та 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-арил-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-2-заміщених(спірозаміщених)-4-тіазолідинонів.

Встановлено, що 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони легко вступають в реакцію тіонування при дії  $P_2S_5$  чи реактиву Лоуссона, що підтверджено синтезом 2-феніл-3-(4-метилфеніл)-4-тіазолідинтіону та 4-(4-метилфеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-тіону як потенційних біологічно активних сполук та відкриває нові можливості хімічних трансформацій похідних 4-тіазолідинону.

Особливості структури спірозаміщених 4-тіазолідинонів вивчено методом рентгеноструктурного аналізу 4-(4-хлорофеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-ону як модельної сполуки, що дозволило остаточно підтвердити структуру та встановити, що у кристалічній решітці зазначеної сполуки молекули, з'єднані водневими зв'язками у центросиметричні димери.

Вперше встановлено, що 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони можуть вступати в реакцію Кньовенагеля як 5-метиленактивні гетероцикли в середовищі ізопропанолу при використанні *трет*-бутилату калію як каталізатора, що дозволило одержати серії 5-ариліденпохідних як потенційних біологічно активних сполук. Показано, що застосування традиційної для 4-тіазолідинонів системи ацетатна кислота – ацетат натрію є не придатним для реакції Кньовенагеля 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів за рахунок слабшої СН-кислотності метиленової групи у положенні 5 базового гетероциклу.

Вперше запропоновано метод синтезу 5-ариліден-2,3-дизаміщених-4-тіазолідинонів, який базується на використанні у трикомпонентній "one-pot" циклоконденсації з амінами та альдегідами як тіольних агентів 3-арил-2-меркаптоакрилових кислот, одержаних лужним гідролізом 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів (5-ариліденроданів). Зазначений підхід дозволяє реалізувати ретросинтетичну схему 5-ариліденроданіни – 5-ариліден-2,3-дизаміщені-4-тіазолідинони, а також розширює асортимент методів одержання 5-ен-4-тіазолідинонів як біологічно активних сполук.

Вперше показано, що підвищення СН-кислотності метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового кільця за рахунок заміни 4-оксо-групи на тіоксо (синтез 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинтіонів) є недостатнім для використання класичної системи ацетатна кислота – ацетат натрію в реакції Кньовенагеля, а цільові 5-ариліден-4-тіазолідинтіони можна одержати в реакції з ароматичними альдегідами в середовищі ізопропанолу та використанні *трет*-бутилату калію як каталізатора за аналогією з структурно подібними 4-тіазолідинонами.

Встановлено, що синтезовані спірозаміщені 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-они та спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діони легко утворюють ариліденпохідні при взаємодії з ароматичними альдегідами в середовищі ізопропанолу та присутності *трет*-бутилату калію як каталізатора, що дозволяє моделювати структуру потенційних протипухлинних та противірусних агентів як потенційних лікарських засобів.

Показано, що трикомпонентна взаємодія тіоглікової кислоти, ароматичних нітрilів і альдегідів в присутності триетиламіну є ефективним підходом до синтезу 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-онів, які мають певну перспективу як потенційні нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Особливості структури спірозаміщених 5-ариліден-4-тіазолідинонів остаточно підтверджено методом рентгеноструктурного аналізу 5'-[(*Z*)-4-ізопропілбензиліденліден)]-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діону, причому у кристалічній решітці зазначеної сполуки молекули з'єднані водневими зв'язками у центросиметричні димери, що об'єднуються в ланцюги вздовж однієї осі.

Структура і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами хромато-мас-спектрометрії,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії.

Проведене фармакологічне вивчення синтезованих 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів дозволило ідентифікувати ряд перспективних агентів з протипухлинною, противірусною та протитрипаносомною ефектами та низькими токсикометричними параметрами *in vitro* та *in vivo*, а також встановити нові закономірності кореляції «хімічна структура – біологічна активність».

За результатами вивчення протипухлинної активності ідентифіковано 5'-(*Z*)-бензиліден- та 5'-[(*Z*)-(4-ізопропілбензиліден)]-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діони з високими показниками пригнічення росту ракових клітин основних онкозахворювань та помірною селективністю ефекту до лейкемії. Встановлено, що введення 5-ариліденого залишку та індольного фрагменту у положення 2 4-тіазолідинової системи є вирішальними факторами прояву протиракового ефекту, при чому характер заміщення 5-ариліденового фрагменту має суттєвий вплив на параметри активності і корелює з наявністю наступних замісників:  $H > 4-i-Pr > 4-NMe_2 > 4-Br > 3-MeO-4-HOOCCH_2O$ .

За результатами *COMPARE* аналізу та молекулярного докінгу високоактивних 5'-(*Z*)-(ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів їх протипухлинний ефект може реалізуватися за рахунок афінитету до естрогенових рецепторів, PPAR $\gamma$  рецепторів та фактору MDM2, а також інгібування редуктази рибонуклеази (інгібування біосинтезу ДНК), що є підставою для детального вивчення зазначених біосистем як потенційних біомішеней для індол-тіазолідинонових кон'югатів.

Вперше ідентифіковано 8-(*трет*-бутил)-4-(4-хлорофеніл)-2-[(*Z*)-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-он як потенційний агент щодо *Trypanosoma brucei gambiense*, що є підставою для поглибленого вивчення 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів як потенційних лікарських засобів у фармакокорекції сонної хвороби.

Показано, що потенційний протипухлинний агент 5'-(*Z*)-(4-ізопропілбензиліден)]-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діон проявляє суттєвий ефект щодо вірусу гепатиту С шляхом можливого інгібування NS5B РНК-залежної РНК-полімерази, що може бути обґрунтованим поліфармакологічних властивостей індол-тіазолідинонових кон'югатів як об'єктів селективної оптимізації певного біологічного ефекту.

Ідентифіковано 5-[(*Z*)-(4-нітрофеніл)метиліден)]-2,3-ди(4-хлорофеніл)-4-тіазолідинон, що проявляє перспективну для наступної оптимізації активність відносно вірусів коров'ячої віспи *Vaccinia* та Cowpox.

Виявлено 3-(4-діетиламінофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-4-тіазолідинон як потенційний агент проти коронавірусу SARS з можливою реалізацією ефекту через вплив на фактори PL<sub>pro</sub> та 3-CL<sup>pro</sup>, що дозволяє розглядати 2,3-дизаміщені-4-тіазолідинони як потенційну групу для пошуку нових лікарських засобів для фармакотерапії атипової пневмонії.

За результатами прескринінгу противірусної активності ідентифіковано 5'-[(Z)-(4-карбоксиметилокси-3-метоксибензиліден)]-3'-(4-гідроксифеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діон з високою активністю щодо вірусу біологічної зброї Такарібе, для якого поєднання високої активності та низької токсичності робить похідні цієї групи перспективними «скафолдами» для подальшого пошуку нових лікарських засобів проти жовтої лихоманки.

При вивченні антиексудативної активності *in vivo* на карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів на фоні ефекту вольтарену (43.2%) та кетанову (41.1%) тестовані сполуки не проявили виразної дії (0÷26.0%).

Високоактивні сполуки-хіти з протипухлинною, протитрипаносомною та противірусною активностями характерні порівняно невисокою токсичністю та згідно з класифікацією К.К. Сидорова вони відносяться до малотоксичних сустанцій (LD<sub>50</sub> = 350-860 мг/кг), що відповідає вимогам до потенційних «лікоподібних молекул» як прототипів інноваційних лікарських засобів.

Проведено спрямований синтез 68 гетероциклічних сполук, серед яких вперше ідентифіковано 2 речовини з високою протипухлинною активністю, 1 сполука з антитрипаносомною дією та 7 сполук з селективним противірусним ефектом (штами Vaccinia, Cowpox, коронавірусу SARS, вірусу біологічної зброї Такарібе, гепатиту С) і задовільними токсикометричними параметрами. На основі аналізу кореляції «структура – дія» та докінгових досліджень запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних лікарських засобів для фармакотерапії сонної хвороби, онкологічних та вірусних захворювань. Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель № 114936 «5'-(4'-Ізопропілфеніліден)спіро[3*H*-індол-3]-3'-4,2'-тіазолідинхлорфеніл-2,4'(1*H*)-діон, що проявляє селективну протипухлинну активність» (2017 р.).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-дослідну роботу двох вищих навчальних закладів України. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт.

**Ключові слова:** синтез, 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони, [2+3]-циклоконденсація, реакція Кньюенагеля, мультикомпонентні реакції, спектральні характеристики, фармакологічні дослідження, COMPARE аналіз, SAR аналіз, молекулярне моделювання.

#### *Список публікацій здобувача*

1. An efficient method for the transformation of 5-ylidenerhodanines into 2,3,5-trisubstituted-4-thiazolidinones / Danylo Kaminsky, Dmytro Khylyuk, Olexandr Vasylenko, Roman Lesyk // Tetrahedron Letters – 2012. – 53(5). – P.557-559. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
2. A facile synthesis and anticancer activity evaluation of spiro[thiazolidinone-isatin] conjugates / Danylo Kaminsky, Dmytro Khylyuk, Olexandr Vasylenko, Lucjusz Zaprutko, Roman Lesyk // Scientia Pharmaceutica. – 2011. – №4. – P.763-777. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів біологічної активності, підготовка статті до друку.*
3. Камінський Д.В. Пошук нових протипухлинних агентів в ряді 2,3-дизаміщених 5-іліден-1,3-тіазолідонів-4 / Д.В. Камінський, Д.В. Хилюк, Р.Б. Лесик // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №6. – С.36-43. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
4. Використання drug-like характеристик у пошуку нових біологічно активних сполук з ряду 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот та споріднених гетероциклічних систем / Д.В. Камінський, І.В. Драпак, Б.С. Зіменковський, Д.В. Хилюк, Р.Б. Лесик // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація – 2011. – №1-2(10-11). – С.182-189. *Особистий внесок:*

*синтез 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот та 4-тіазолідинонів на їх основі, інтерпретація спектральних даних.*

5. Вивчення протитрипаносомної активності тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем / А.П. Крищишин, Д.В. Камінський, Н.І. Зеліско, Д.В. Хилюк, Ф. Грельє, Р.Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – т.11, вип.2(42). – С.57-62. *Особистий внесок: синтез 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів, інтерпретація спектральних даних.*
6. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky, D.V. Kaminskyu, A.P. Kryshchyshyn, D.Ya. Havrylyuk, D.V. Atamanyuk, I.Yu. Subtel'na, D.V. Khylyuk // Biopolymers and Cell. – 2011. – vol.27(2). – P.107-117. *Особистий внесок: синтез 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів, систематизація даних протипухлинної активності.*
7. 4-Thiazolidinone-based Michael acceptors as tool for anticancer agents design / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Kaminskyu, A. Kryshchyshyn, D. Havrylyuk, N. Zelisko, O. Devinyak, D. Khylyuk, O. Roman, A. Lozynskyi, M. Lelukh, M.N. Woityra // "Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology". – Lviv: Lviv Polytechnic Publishing House, 2015, – P. 102-109. *Особистий внесок: синтез 5-ариліден-2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів, систематизація даних біологічної активності.*
8. Пат. 114936. Україна МПК C07C 277/08. 5'-(4'-Ізопропілфеніліден)спіро[3H-індол-3]-3'-4,2'-тіазолідинхлорфеніл-2,4'(1H)-діон, що проявляє селективну протипухлинну активність / Д.В. Хилюк, С.М. Голота, Р.Б. Лесик, Д.В. Камінський; заявник і патентовласник ЛНМУ імені Данила Галицького – № u201610392; заявл. 12.10.2016; опубл. 27.03.2017; Бюл. №6/2017. *Особистий внесок: синтез сполуки, інтерпретація даних біологічної дії, оформлення патенту.*
9. Kaminskyu Danylo. New one-pot synthetic method of biologically active 2-substituted-4-thiazolidinones / Danylo Kaminskyu, Dmytro Khylyuk, Roman Lesyk // Biopolymers and Cell. – 2010. – vol.26(2). Suppl. – P.65. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи.*



10. Yabchanka Olena. Synthesis of new 2-thioxo-4-thiazolidinones based on aryloxy-carboxylic acid hydrazides / Olena Yabchanka, Dmytro Khylyuk, Dmytro Havrylyuk, Grygorij Semenciv, Roman Lesyk // XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego. Streszczenia. – 12-15 wrzesnia 2010, Gdansk. – S.351. *Особистий внесок: синтез 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот та 4-тіазолідинонів на їх основі.*
11. Камінський Д.В. Одностадійний метод синтезу 2,3,5-тризаміщених 4-тіазолідонів / Д.В. Камінський, Б.С. Зіменковський, Д.В. Хилюк, Р.Б. Лесик // XXII Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей. –2010, Ужгород. – С.189. *Особистий внесок: синтез 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот та 5-ариліден-4-тіазолідинонів на їх основі.*
12. Rational design of potential “drug-like” molecules based on 4-azolidinone scaffold / Roman Lesyk, Borys Zimenkovsky, Danylo Kaminsky, Dmytro Havrylyuk, Anna Kryshchyshyn, Ivanna Subtel’na, Dmytro Khylyuk. // European Biophysics Journal with Biophysics Letters. – 2011 –Vol. 40, Suppl.1. – S.109. *Особистий внесок: синтез 5-ариліден-2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів, систематизація даних біологічної активності.*
13. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky, D.V. Kaminsky, A.P. Kryshchyshyn, D.Ya. Havrylyuk, D.V. Atamanyuk, I.Yu. Subtel’na, D.V. Khylyuk // Biopolymers and Cell. – 2011. – vol.27(2), Suppl. – P.40. *Особистий внесок: синтез 5-ариліден-2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів, систематизація даних протипухлинної активності.*
14. Пошук нових протитрипаносомних агентів серед 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем / А.П. Крищишин, Д.В. Камінський, І.В. Драпак, Д.В. Хилюк, Р.Б. Лесик // Матеріали XXX Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю “Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів”. – 23 травня 2013 р. Харків. – С.65. *Особистий внесок: систематизація даних протитрипаносомної активності 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів.*

15. 5-Ylidene-4-thiazolidinones anticancer agents source: problem solution / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, D. Havrylyuk, N. Zelisko, O. Devinyak, D. Khylyuk, V. Atamanyuk, O. Roman, A. Lozynskyi, M. Lelyukh, O. Voznyuk // Bridges in Life Sciences 9<sup>th</sup> Annual Scientific Conference. Split, Croatia, May 27 – June 1, 2014. – P.101-102. *Особистий внесок: систематизація даних протипухлинної активності похідних 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів.*
16. 5-Ylidene-4-Thiazolidinones Based Design of Anticancer Agents / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, D. Havrylyuk, N. Zelisko, O. Devinyak, D. Khylyuk, G. Semenciv, O. Roman, A. Lozynskyi, M. Lelyukh // 3<sup>rd</sup> Nanomedicine for Imaging and Treatment Conference. March 13-14 2015, Los-Angeles, USA. – RECOOP Lectures, March 16. *Особистий внесок: систематизація даних протипухлинної активності 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів.*
17. Thiazolidinone-based design of new antitrypanosomal agents / D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, D. Havrylyuk, N. Zelisko, D. Khylyuk, B. Zimenkovsky, P. Grellier, R. Lesyk // Bridges in Life Sciences 10<sup>th</sup> Annual Scientific Conference. April 16-19 2015, Wroclaw, Poland. – P.80-81. *Особистий внесок: систематизація даних протитрипаносомної дії 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів.*
18. 5-Ylidene-4-thiazolidinones as new anticancer agents: pro et contra / Roman Lesyk, Borys Zimenkovsky, Danylo Kaminsky, Anna Kryshchyshyn, Dmytro Havrylyuk, Nataliya Zelisko, Oleg Devinyak, Dmytro Khylyuk, Olexandra Roman, Andrii Lozynskyi, Maryan Lelukh, Magdalena N. Wojtyra // 24th Scientific Congress of the Austrian Pharmaceutical Society (OPhG). – 12-14 September 2015, Vienna, Austria. – P.37. *Особистий внесок: систематизація даних протипухлинної активності 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів.*
19. 5-Ene-4-thiazolidinones: Promiscuous or Polyfunctional Compounds in Drug Design / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, D. Havrylyuk, N. Zelisko, O. Devinyak, D. Khylyuk, O. Roman, A. Lozynskyi, M. Lelyukh, M. Wojtyra // VII International Conference. Chemistry of Nitrogen

Containing Heterocycles. – 9-13 November, 2015. Kharkiv. – O-3. *Особистий внесок: систематизація даних протипухлинної, протитрипаносомної та противірусної активності 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів.*

20. Search for new anticancer agents; 4-thiazolidinone motif / R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, D. Havrylyuk, N. Zelisko, O. Devinyak, D. Khylyuk, A. Lozynskyi, M. Lelyukh // The 6<sup>th</sup> International Pharmaceutical Conference. Science and Practice 2015. -5-6 November, 2015. Kaunas, Lithuania. – P-15-16. *Особистий внесок: систематизація даних протипухлинної активності 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів.*

### ANNOTATION

**Khylyuk D.V.** Synthesis, transformation and biological activity of 2,3-diaryl(heteryl) 4-thiazolidinones. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a candidate of pharmaceutical science degree in speciality 15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine Lviv, 2019.

The thesis is devoted to the development and improvement of synthetic methods, study of physicochemical and biological properties of 2,3-diaryl(heteryl)-4-thiazolidinones.

The objects of research were selected based on systematic analysis of literature sources and accessible electronic databases of scientific information as well as logical and structural analysis. The directions of molecular design were determined and structures of heterocyclic derivatives were designed. The reaction of [2+3]-cyclocondensation, alkaline hydrolysis, Knoevenagel condensation as well as multicomponent one-pot chemical processes were planned to be used for the syntheses.

It was shown that the three-component one-pot cyclocondensation of amines, aldehydes and mercaptoacetic acid in a 1:1:2 ratio is an effective approach for the synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones. It has been established that carrying

out the mentioned reaction in benzene using a Dean-Stark apparatus or dicyclohexylcarbodiimide (DCC) in dioxane are alternative synthetic approaches providing good yields and purity of products, that can be used in parallel depending on the task.

The use of cyclohexanone or isatin as an oxocompounds leads to the obtaining of 2-spiro-substituted 4-thiazolidinones, namely 1-thia-4-azaspiro[4.5]decane-3-ones and spiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]2,4'(1*H*)-dione. The utilization of 5-(4-aminophenoxymethyl)-4-phenyl-2,4-dihydro-1,2,4-triazole-3-thione and 4-aminoantipyrine as amines in three-component one-pot cyclocondensation is an effective approach for the synthesis of 3-heterylsubstituted 4-thiazolidinones, as was demonstrated by the obtaining of the original triazole-thiazolidinone conjugate (2-(4-methoxyphenyl)-3-[4-(4-phenyl-5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)phenyl]-4-thiazolidinone) and 3-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-aryl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-substituted(spiro-substituted)-4-thiazolidinones.

It was found that 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones readily react with P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> or Lawesson's reagent yielding corresponding 4-thioxo derivatives, that was confirmed by the synthesis of 2-phenyl-3-(4-methylphenyl)-4-thiazolidinethione and 4-(4-methylphenyl)-1-thia-4-azaspiro[4.5]decane-3-thione as potential biologically active compounds. Mentioned properties also open new possibilities for chemical transformation of 4-thiazolidinone derivatives.

The peculiarities of the structure of spiro-substituted 4-thiazolidinones were studied by X-ray diffraction analysis of 4-(4-chlorophenyl)-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-one as a model compound. It has been found that molecules in the crystal lattice are bonded with hydrogen bonds into centrosymmetric dimers.

For the first time, it has been established that 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones can react in Knoevenagel reaction as 5-methylene active heterocycles using isopropanol as medium and sodium *tert*-butylate as a catalyst. Using mentioned reaction a series of new 5-arylidene derivatives as potential biologically active compounds were obtained. It is shown that the use of the traditional for 4-thiazolidinones system acetic acid - sodium acetate is not suitable for the Knoevenagel

reaction of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones due to the lower CH-acidity of the methylene group at position 5 of the basic heterocycle.

A new method for the synthesis of 5-arylidene-2,3-disubstituted-4-thiazolidinones is proposed based on the usage of 3-aryl-2-mercaptoacrylic acids as thiol agents in the three-component one-pot cyclocondensation with amines and aldehydes. 3-Aryl-2-mercaptoacrylic acids were obtained by hydrolysis of 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones (5-arylidenerhodanines). This approach allows to implement the retro-synthetic scheme "5-arylidenerhodanines – 5-arylidene-2,3-disubstituted-4-thiazolidinones" and also extends the range of methods of 5-ene-4-thiazolidinones synthesis as biologically active compounds.

It has been shown that the increase in the CH acidity of the methylene group at position 5 of the thiazolidine ring by replacing the 4-oxo group with thioxo (synthesis of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinethiones) is insufficient to use the classical approach for Knoevenagel reaction - acetic acid medium and sodium acetate as catalyst. The target 5-arylidene-4-thiazolidinethiones can be obtained by reaction with aromatic aldehydes in isopropanol and *tert*-butylate sodium as catalyst by analogy with structurally similar 4-thiazolidinones.

Spiro-substituted 4-aryl-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-ones and spiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1*H*)-diones could be transformed into appropriate arylidene derivatives *via* interacting with aromatic aldehydes in isopropanol with sodium *tert*-butylate as a catalyst, that allows designing the structures of potential antitumor and antiviral agents.

It is shown that the three-component reaction of thioglycolic acid, aromatic nitriles and aldehydes in the presence of triethylamine is an effective approach to the synthesis of 5-arylidene-2-aryl-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-ones, which have a certain potential as non-steroidal anti-inflammatory drug.

The structure features of spiro-substituted 5-arylidene-4-thiazolidinones were finally confirmed by X-ray diffraction analysis of 5'-[(*Z*)-4-isopropylbenzylidene)]-3'-(4-chlorophenyl)-spiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1*H*)-dione as a key compound. In the crystal lattice of the mentioned derivative the molecules are

connected by hydrogen bonds into centrosymmetric dimers which unite in chains along one axis.

The structure and purity of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, LCMS,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy.

A pharmacological study of synthesized 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones allowed us to identify a number of promising agents with antitumor, antiviral and antitrypanosomal effects and low *in vitro* and *in vivo* toxicometric parameters as well as to establish new patterns of "structure - activity" relationship.

The antitumor activity study allowed to identified 5'-(*Z*)-benzylidene and 5'-[(*Z*)-(4-isopropylbenzylidene)]-3'-(4-chlorophenyl)-spiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1*H*)-diones with high rates of inhibition of cancer cell growth of the main types of cancer and moderate selectivity against leukemia panel. The introduction of the 5-arylidene and 2-indole moieties into 4-thiazolidinone system was found to be decisive factors in the manifestation of the anticancer effect. The nature of substitution of the 5-arylidene moiety had a significant effect on the activity parameters and correlated with the presence of the following 4-substituents:  $\text{H} > i\text{-Pr} > 4\text{-NMe}_2 > 4\text{-Br} > 3\text{-MeO-4-HOOCCH}_2\text{O}$ .

According to the results of *COMPARE* analysis and molecular docking of highly active 5'-(*Z*)-arylidene-3'-(4-chlorophenyl)-spiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1*H*)-dione its antitumor effect can be realized via affinity for estrogen receptors, PPAR $\gamma$  receptors and factor MDM2 as well as inhibition of ribonuclease reductase (inhibition of DNA biosynthesis), that is the basis for a detailed study of these biosystems as potential biotargets for indole-thiazolidinones.

Synthesized 8-(*tert*-butyl)-4-(4-chlorophenyl)-2-[(*Z*)-1-(4-methoxyphenyl)methylidene]-1-thia-4-azaspiro[4.5]decan-3-one was identified as a potential agent against *Trypanosoma brucei gambiense* that is the basis for an in-depth study of 5-arylidene-2,3-diaryl-4-thiazolidinones as potential drugs for the pharmacotherapy of sleeping sickness.

It was shown that a potential antitumor agent 5'-[(*Z*)-(4-isopropylbenzylidene)]-3'-(4-chlorophenyl)-spiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1*H*)-dione has a significant effect against hepatitis C virus by possible inhibition

of NS5B RNA-dependent RNA polymerase that may be a justification for the polypharmacological properties of indole-thiazolidinone conjugates as objects for selective optimization of a specific biological effect.

5-[(Z)-(4-Nitrophenyl)methylidene)]-2,3-di(4-chlorophenyl)-4-thiazolidinone with promising activity against Vaccinia and Cowpox was identified.

3-(4-Diethylaminophenyl)-2-(4-dimethylaminophenyl)-4-thiazolidinone was found to be a potential anti-coronavirus SARS agent due to the effect on PLpro and 3-CL<sup>pro</sup> factors that allows us to consider 2,3-disubstituted-4-thiazolidinones as potential groups for the search for new drugs for the atypical pneumonia treatment.

According to the data of antiviral activity screening the 5'-[(Z)-(4-carboxymethyloxy-3-methoxybenzylidene)]-3'-(4-hydroxyphenyl)-spiro[3*H*-indole-3,2'-thiazolidine]-2,4'(1*H*)-dione being highly active against virus Takaribe (biological weapon) was identified. The combination of high activity and low toxicity makes the derivatives of this group promising "scaffolds" for further design of new drugs against Yellow Fever.

According to the data of anti-exudative activity *in vivo* study in the carrageenan model of inflammatory edema of rats paws the tested compounds did not show a noticeable effect (0 ÷ 26.0%) in comparison with Voltaren (43.2%) and Ketanov (41.1%).

Highly active hit-compounds with antitumor, antitrypanosomal and antiviral activities are characterized by relatively low toxicity *in vivo*. According to K.K. Sidorov classification they refer to low-toxic substances (LD<sub>50</sub> = 350-860 mg/kg) that meets the requirements for potential drug-like molecules as prototypes of innovative drugs.

Purposeful synthesis of 68 heterocyclic compounds was performed, among which 2 substances with high antitumor activity, 1 compound with antitrypanosomal activity and 7 compounds with selective antiviral effect (Vaccinia, Cowpox, coronavirus SARS, Tacaribe, hepatitis C) and low toxicity *in vitro* and *in vivo* were identified for the first time. Based on the SAR analysis and docking studies some recommendations for the rational design of potential drugs for sleeping sickness, oncology and viral diseases have been proposed. The scientific novelty of the work is

confirmed by the patent of Ukraine #114936 “5'-(4"-Isopropylphenylidene)spiro[3*H*-indole-3]-3'-4,2'-thiazolidinylchlorophenyl-2,4'(1*H*)-dione exhibiting selective antitumor activity” (2017).

The results of the dissertation were introduced into the research work of two Ukrainian universities. Based on the dissertation materials, 20 scientific papers have been published.

*Key words:* synthesis, 2,3-disubstituted 4-thiazolidinones, [2+3]-cyclocondensation, Knoevenagel reaction, multicomponent reactions, spectral characteristics, pharmacological studies, COMPARE analysis, SAR analysis, molecular modeling.



## ЗМІСТ

|                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| АНОТАЦІЯ .....                                                                                                                                                 | 2  |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....                                                                                                                                | 21 |
| ВСТУП .....                                                                                                                                                    | 22 |
| РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЇ ТА ФАРМАКОЛОГІЇ<br>2,3-ДИЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ<br>(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....                                            | 28 |
| 1.1. Синтетичні підходи до одержання похідних 2,3-диарил(гетерил)-<br>4-тіазолідинонів .....                                                                   | 29 |
| 1.1.1. Характеристика класичних методів синтезу 2,3-дизаміщених<br>4-тіазолідинонів .....                                                                      | 29 |
| 1.1.2. Інноваційні підходи в оптимізації синтетичних процедур одержання<br>2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів .....                                              | 43 |
| 1.1.3. Хімічні перетворення 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів .....                                                                                         | 48 |
| 1.1.4. Контroversійні публікації про синтези 2,3-дизаміщених<br>4-тіазолідинонів .....                                                                         | 50 |
| 1.2. Особливості фармакологічного профілю 2,3-диарил(гетерил)-<br>4-тіазолідинонів .....                                                                       | 52 |
| 1.2.1. Протимікробна активність .....                                                                                                                          | 52 |
| 1.2.2. Противірусна активність .....                                                                                                                           | 54 |
| 1.2.3. Протиракова активність .....                                                                                                                            | 55 |
| 1.2.4. Протизапальна та анальгетична активності .....                                                                                                          | 56 |
| 1.2.5. Інші види фармакологічного ефекту .....                                                                                                                 | 58 |
| РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ<br>2,3-ДИЗАМІЩЕНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ЕФЕКТИВНИХ<br>«МАЛИХ МОЛЕКУЛ» ДЛЯ ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ<br>ЗАСОБІВ ..... | 60 |
| 2.1. Синтез 3-арил-2-арил/алкіл-4-тіазолідинонів як потенційних<br>біологічно активних сполук .....                                                            | 61 |
| 2.1.1. Опрацювання методів синтезу 2,3-диарил-4-тіазолідинонів .....                                                                                           | 61 |

|                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.2. Синтез спірогетероциклічних сполук 4-тіазолідинового ряду – 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів .....                                                                         | 64 |
| 2.1.3. Синтез 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинтіонів за реакцією тіонування відповідних 4-оксопохідних .....                                                                                  | 65 |
| 2.1.4. Спектральні характеристики 2,3-диарил-4-тіазолідинонів та 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів .....                                                                           | 66 |
| 2.1.5. Рентгеноструктурний аналіз 4-(4-хлорофеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-ону .....                                                                                                 | 68 |
| 2.2. Синтез 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів з гетероциклічними фрагментами у молекулах .....                                                                                             | 70 |
| 2.2.1. Синтез 3-(антипірил-4)-2-арил-4-тіазолідинонів .....                                                                                                                               | 70 |
| 2.2.2. Синтез 3'-заміщених спіро[3 <i>H</i> -індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1 <i>H</i> )-діонів як вихідних сполук для дизайну потенційних протиракових агентів .....                        | 72 |
| 2.2.3. Спектральні характеристики 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів з гетероциклічними фрагментами у молекулах .....                                                                       | 74 |
| 2.3. Опис експериментів .....                                                                                                                                                             | 77 |
| 2.4. Висновки .....                                                                                                                                                                       | 80 |
| РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ                                                                                                                                              |    |
| 5-ЕН-2,3-ДИЗАМІЩЕНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК .....                                                                                                     | 82 |
| 3.1. Синтез 5-ариліден-3-арил-2-арил/алкіл-4-тіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук .....                                                                               | 83 |
| 3.1.1. Опрацювання методів синтезу 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів за реакцією Кньювенагеля .....                                                                                  | 83 |
| 3.1.2. Синтез спірозаміщених 2-ариліден-4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів .....                                                                                                    | 85 |
| 3.1.3. Опрацювання альтернативного підходу до синтезу 5-ариліден-2,3-дизаміщених-4-тіазолідинонів за трикомпонентною «one pot» реакцією на основі 3-арил-2-меркаптоакрилових кислот ..... | 86 |
| 3.1.4. Синтез 5-ариліден-2,3-дизаміщених-4-тіазолідинтіонів за реакцією Кньювенагеля .....                                                                                                | 90 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1.5. Спектральні характеристики 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів(тіонів) та 2-ариліден-4-арил-1-гіа-4-азаспіро[4.5] декан-3-онів(тіонів) .....                                                                                                               | 91  |
| 3.2. Синтез 5-ариліден-2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів з гетероциклічними фрагментами у молекулах .....                                                                                                                                                             | 96  |
| 3.2.1. Синтез та спектральні характеристики нових 5-ариліден-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-арил-2,3-дигідро-1 <i>H</i> -піразол-4-іл)-2-арил-4-тіазолідинонів .....                                                                                                        | 96  |
| 3.2.2. Синтез 5'-ариліден-3'-заміщених спіро[3 <i>H</i> -індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1 <i>H</i> )-діонів як потенційних протипухлинних агентів .....                                                                                                                 | 98  |
| 3.2.3. Рентгеноструктурний аналіз 5'-(4-ізопропілбензиліденліден)-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3 <i>H</i> -індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1 <i>H</i> )-діону .....                                                                                                           | 102 |
| 3.3. Синтез 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-онів .....                                                                                                                                                                                                    | 105 |
| 3.4. Опис експериментів .....                                                                                                                                                                                                                                        | 108 |
| 3.5. Висновки .....                                                                                                                                                                                                                                                  | 110 |
| РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ 2,3-ДИЗАМІЩЕНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ «МАЛИХ МОЛЕКУЛ» ДЛЯ ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ .....                                                                                                            |     |
| 4.1. Вивчення протипухлинної активності нових 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів .....                                                                                                                                                                                 | 114 |
| 4.1.1. Протипухлинний скринінг синтезованих сполук в одній концентрації щодо панелі 60 ліній ракових клітин згідно процедури <i>DTP NCI</i> .....                                                                                                                    | 115 |
| 4.1.2. Грунтовне <i>in vitro</i> дослідження сполук-хітів 5'-бензиліден- та 5'-(4-ізопропілбензиліден)-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3 <i>H</i> -індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1 <i>H</i> )-діонів як потенційних протиракових агентів згідно процедури <i>DTP NCI</i> ..... | 123 |
| 4.1.3. Результати <i>COMPARE</i> високоактивних 5'-ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3 <i>H</i> -індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1 <i>H</i> )-діонів 3.28 та 3.30 .....                                                                                                   | 128 |

|                                                                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.1.4. Молекулярний докінг високоактивних 5'-ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3 <i>H</i> -індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1 <i>H</i> )-діонів<br>3.28 та 3.30 .....                                           | 130 |
| 4.2. Вивчення протитрипаносомної активності деяких нових 4-тіазолідинонів .....                                                                                                                           | 132 |
| 4.2.1. Скринінг протитрипаносоної активності 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів .....                                                                                                                       | 132 |
| 4.2.2. Пошук потенційної біологічної мішені для 8-( <i>трет</i> -бутил)-4-(4-хлорофеніл)-2-[( <i>Z</i> )-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-ону з протитрипаносомним ефектом ..... | 136 |
| 4.3. Вивчення протівірусної активності 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів .....                                                                                                                             | 137 |
| 4.3.1. Скринінг протівірусної активності синтезованих сполук згідно процедури програми AACF NIH .....                                                                                                     | 137 |
| 4.3.2. Поглиблене вивчення <i>in vivo</i> 3-(4-діетиламінофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-4-тіазолідинону як потенційного агенту в терапії SARS .....                                                      | 142 |
| 4.3.3. Молекулярний докінг сполук з протівірусною активністю до можливих біологічних мішеней .....                                                                                                        | 143 |
| 4.4. Антиексудативна активність деяких синтезованих сполук .....                                                                                                                                          | 146 |
| 4.5. Вивчення гострої токсичності високоактивних сполук .....                                                                                                                                             | 148 |
| 4.6. Висновки .....                                                                                                                                                                                       | 149 |
| ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....                                                                                                                                                                                   | 152 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....                                                                                                                                                                          | 155 |
| ДОДАТОК А .....                                                                                                                                                                                           | 178 |

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

NCI – Національний інститут раку США (National Cancer Institute)

DTP – Developmental Therapeutic Program

AACF – Antimicrobial Acquisition & Coordination Facility

DCC – 1,3-дициклогексилкарбодіїмід

KCCB – константа спін-спінової взаємодії

PDB – protein data bank

SAR-аналіз – емпіричний аналіз взаємозв'язку «структура - дія»

3-CL<sup>pro</sup> – 3-хімотрипсин подібна протеаза

PL<sup>pro</sup> – папаїн-подібна протеаза

PCA – рентгеноструктурний аналіз

TBB – *Trypanosoma brucei brucei*

TBG – *Trypanosoma brucei gambiense*

SI – індекс селективності

PPAR – peroxisome proliferator-activated receptor

## ВСТУП

**Актуальність теми.** У останні десятиліття похідні 4-тіазолідинону є одними з найбільш популярних об'єктів сучасного процесу створення інноваційних лікарських засобів, що зумовлено як суттєвим спектром біологічної активності, так і синтетичними можливостями для формування різнопланових рядів високоактивних похідних. Все це у комплексі дозволяє віднести 4-тіазолідинове ядро до так званих «привілейованих» гетероциклів у методології «drug design» та сучасній фармацевтичній і медичній хімії. Однією з найбільш перспективних груп зазначених гетероциклічних похідних є 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони, серед яких ідентифіковано інгібітори РНК-залежної ДНК-полімерази з протівірусною дією (M. Zappalà, 2002; E. Clercq, 2005), MurB-інгібітори як протимікробні агенти (K.S. Rangappa, 2006; L.T. Ganpat, 2006), інгібітори інкорпорування рамнози та сімейства Rml(A-C) ензимів з протитуберкульозним ефектом (R.E. Lee, 2003), антагоністи CCR4 рецепторів як потенційні протиастматичні лікарські засоби (L.E. Burgess, 2004), інгібітори COX-2 з протизапальною та анальгезуючою активністю (V.K. Srivastava, 2003; F. Ortuso, 2003), тощо. Окремої уваги заслуговують 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони як нові протипухлинні агенти (E. Mini, 2005), зокрема потенційні агенти для лікування раку простати (D.D. Miller, 2004).

Проблема біологічно активних 4-тіазолідинонів як потенційних лікарських засобів була критично обговорена та систематизована в ряді фундаментальних наукових робіт (Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик, Д.В. Камінський, А.П. Крищишин 2004, 2009, 2011, 2014, 2018; R. Ottanà, R. Maccari, 2005, 2009, 2011; S.K. Saraf, 2008, 2014; T. Tomasic, L.P. Mašić, 2009; C.S. Ramaa, 2013), що є важливим аргументом актуальності та доцільності зазначеної наукової тематики для сучасних трендів розвитку органічного синтезу біологічно активних сполук. Окрім того, 4-тіазолідинони, особливо їх 5-ен-похідні, характерні спорідненістю до різних біомішеней, що розглядається як перевага у реалізації концепції multi-target drugs (концепція багатоцільових ліків), а використання різноманітності 5-енового фрагмента дозволяє досягти бажаних комбінацій фармакологічного ефекту, наприклад, в рамках гібрид-

фармакофорного підходу. Таким чином подальші дослідження похідних 4-тіазолідинону як потенційних прототипів інноваційних лікарських засобів є одним з пріоритетних та оправданих підходів сучасної фармацевтичної науки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом проблеми «Фармація» МОЗ України і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (державна реєстрація № 0111U010499, шифр теми ІН 10.06.0001.11; державна реєстрація 0116U004500, шифр теми ІН 10.06.0001.16).

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи був синтез 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів та їх 5-ариліденпохідних для пошуку високоактивних та малотоксичних сполук як потенційних лікарських засобів.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:

- опрацювати методи синтезу за одностадійними трикомпонентними реакціями 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів як вихідних сполук для дизайну потенційних «лікоподібних молекул»;
- синтезувати спірозаміщені 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-они і спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діони та дослідити особливості їх будови на основі спектральних методів і даних рентгеноструктурного аналізу ключових сполук;
- опрацювати методи одержання неописаних раніше 5-ариліден-2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів за реакцією Кньювенагеля;
- запропонувати можливі шляхи реалізації ретросинтетичної схеми «5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинони – 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинони»;
- вивчити особливості тіонування 2,3-диарил-4-тіазолідинонів і 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів, одержати нові 5-ариліден-4-тіазолідинтіони як потенційні біологічно активні сполуки;
- синтезувати 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-они для вивчення особливостей кореляції «структура – дія» в ряду 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів

- для синтезованих 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів дослідити протипухлинну, антитрипаносомну, протизапальну та противірусну активність, а також вивчити гостру токсичність *in vivo* високоактивних похідних. Провести аналіз кореляції «структура – активність» і виділити «сполуки-хіти» для їх подальшої оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул;
- провести *in silico* дослідження (молекулярний докінг, *COMPARE* аналіз) групи потенційних протипухлинних, протитрипаносомних та противірусних агентів, на основі якого висунути гіпотези про механізм дії та сформулювати рекомендації до спрямованого синтезу нових «лікоподібних молекул».

Об'єктами дослідження були реакції [2+3]-циклоконденсації, тіонування, лужного гідролізу, Кньюенагеля, а також мультикомпонентні хімічні процеси.

Предметом дослідження стали 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинони, їх 2-спіро- та 4-тіоксоаналоги як потенційні біологічно активні сполуки.

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз, фармакологічний скринінг, *COMPARE* аналіз, молекулярний докінг.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблено методи синтезу неописаних в літературі похідних 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів як сполук з прогнозованою біологічною активністю. У результаті трикомпонентної "one-pot" взаємодії амінів, альдегідів та тіогліколевої кислоти в середовищі бензену з використанням насадки Діна-Старка чи дициклогексилкарбодіїміду (DCC) в діоксані синтезовано серії 2,3-диарил-4-тіазолідинонів, причому при використанні циклогексанону чи ізатину в якості оксосполуки одержано нові 2-спірозаміщені 1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-они та спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діони. При використанні в трикомпонентній "one-pot" циклоконденсації в якості амінів 5-(4-амінофеноксиметил)-4-феніл-2,4-дигідро-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-аміноантипірину вперше синтезовано тріазол-тіазолідиноновий кон'югат (2-(4-метоксифеніл)-3-[4-(4-феніл-5-тіоксо-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілметокси)феніл]-4-тіазолідинон) та 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-арил-2,3-дигідро-



1*H*-піразол-4-іл)-2-заміщені(спірозаміщені)-4-тіазолідинони. За реакцією тіонування дією  $P_2S_5$  або реактивом Лоуссона синтезовано 2-феніл-3-(4-метилфеніл)-4-тіазолідинтіон та 4-(4-метилфеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-тіон, що відкриває нові можливості хімічних трансформацій похідних 4-тіазолідинону. Синтезовані 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони вперше використані в модифікованій реакції Кньюенагеля (середовище – 2-пропанол, каталізатор – калій *трет*-бутилат) як 5-метиленактивні гетероцикли, що дозволило одержати серії 5-ариліденпохідних як потенційних біологічно активних сполук. Вперше запропоновано метод синтезу 5-ариліден-2,3-дизаміщених-4-тіазолідинонів, який базується на використанні у трикомпонентній "one-pot" циклоконденсації з амінами та альдегідами як тільних агентів 3-арил-2-меркаптоакрилових кислот, одержаних лужним гідролізом 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів (5-ариліденроданінів). В умовах трикомпонентної взаємодії тіоглікової кислоти, ароматичних нітрilів і альдегідів в присутності триетиламіну синтезовано 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-они, які мають певну перспективу як потенційні нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Проведено спрямований синтез 68 гетероциклічних сполук, серед яких вперше ідентифіковано 2 речовини з високою протипухлинною активністю, 1 сполука з антитрипаносомною дією та 7 сполук з селективним противірусним ефектом (штами Vaccinia, Cowpox, коронавірусу SARS, вірусу біологічної зброї Такарібе, гепатиту С) і задовільними токсикометричними параметрами. На основі аналізу кореляції «структура – дія» та докінгових досліджень запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних лікарських засобів для фармакотерапії сонної хвороби, онкологічних та вірусних захворювань. Наукова новизна роботи підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель № 114936 (2017 р.).

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено методи синтезу та перетворень 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів та їх функціональних похідних. Відібрано нові високоефективні сполуки з протипухлинною, антитрипаносомною та противірусною активністю, які рекомендовані для подальших поглиблених досліджень. Встановлено ряд закономірностей в

контексті залежності «структура – дія» і прогностичні характеристики для молекулярного дизайну потенційних «лікоподібних» молекул.

**Особистий внесок здобувача.** У процесі виконання роботи автором реалізовано виконання експериментальної частини, узагальнення результатів та формулювання положень і висновків, які виносяться на захист. Співавторами наукових праць є науковий керівник, а також науковці, з якими проводились спільні фізико-хімічні та біологічні дослідження. У ході виконання дисертаційної роботи спільно з Національним інститутом раку (міжнародна наукова програма Національного інституту здоров'я США *Developmental Therapeutic Program (DTP)*, Бетезда, Меріленд, США), Національним інститутом алергічних та інфекційних хвороб (міжнародна наукова програма *Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (AACF)*, Бетезда, Меріленд, США), лабораторією UMR7245 CNRS «Molecules de Communication et Adaptation des Microorganismes» Національного музею історії природи (керівник проф. Філіп Грельє, Париж, Франція), кафедрою органічної хімії Познанського медичного університету імені Кароля Марцінковського (зав. кафедри проф. Луціюш Запрутко, Познань, Польща), кафедрою фармакології ЛНМУ імені Данила Галицького (н. сп. І.О. Нектегаєв, зав. кафедри проф. О.Р. Піняжко) та ТОВ «Укроргсинтез» (м. Київ) виконані та узагальнені результати фізико-хімічних методів аналізу (спектроскопія  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР, хромато-мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз) та біологічної активності.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались на XXII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010), V, VI, IX та X Bridges in Life Sciences Annual Scientific Conference (Львів, Україна, 2010; Братіслава, Словацька Республіка, 2011; Спліт, Хорватія, 2014; Вроцлав, Польща), XXI Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (Гданськ, Польща, 2010), 8th EBSA European Biophysics Congress (Будапешт, Угорщина, 2011), XXX Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Ліки-людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів” (Харків, 2013), 3<sup>rd</sup> Nanomedicine for Imaging and Treatment Conference (Лос-Анджелес, США,

2015), 24th Scientific Congress of the Austrian Pharmaceutical Society (OPhG) (Відень, Австрія, 2015), VII International Conference «Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles» (Харків, 2015), The 6<sup>th</sup> International Pharmaceutical Conference. Science and Practice 2015 (Каунас, Литва, 2015), звітних конференціях аспірантів і здобувачів фармацевтичного факультету ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, 2012-2017) та засіданні кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, 2019).

**Публікації.** За результатами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях, 1 розділ у колективній монографії та 12 тез доповідей, одержано 1 патент України на корисну модель.

## РОЗДІЛ 1

### Особливості хімії та фармакології 2,3-дизаміщених похідних 4-тіазолідинону (огляд літератури)

У 1988 році Lotti V.J. та співатори увели в медичну хімію поняття «привілейованих структур» – молекулярних субгруп, здатних бути лігандами до різних біологічних мішеней в залежності від присутніх в структурі замісників [1]. 4-Тіазолідинонове ядро належить до типових представників «привілейованих» структур у зв'язку з наявністю вираженого афінітету до ряду різнопланових рецепторів та ферментів, завдяки чому для його похідних характерна виражена протівірусна [2], протипухлинна [3-5], антимікробна [6], протизапальна [7], антидіабетична [8] активності. Поряд з тим, ряд введених в медичну практику інноваційних лікарських засобів [9-11] та значна кількість кандидатів на останніх стадіях клінічних досліджень дозволяють розглядати 4-тіазолідиноний цикл як один з найбільш цікавих та інтенсивно досліджуваних хімічних структур останніх десятиліть.

Варто зазначити особливе місце 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів в загальній сім'ї похідних 4-тіазолідинону. Завдяки багатообіцяючим результатам біологічного скринінгу на предмет наявності протиракової [12-14], протизапальної [15-17], антибактеріальної [18-20], протівірусної активностей [21,22], а також успішному використанню сучасних синтетичних підходів, серед яких комбінаторний та мікрохвильовий [23,24], даний підклас гетероциклічних похідних демонструє стабільно високий інтерес з боку провідних фахівців з медичної хімії.

Однак, не зважаючи на значну кількість хімічних та медико-хімічних робіт, присвячених 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонам, слід відмітити певну односторонність розвитку даної підгрупи, що пов'язано з одного боку простотою отримання 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідонів, а з другого боку - певними обмеженнями для їх подальших хімічних перетворень. Як наслідок, більшість публікацій та досліджень зводяться до експлуатації 4-тіазолідинового каркасу

як «матриці» для фіксації замісників різноманітної природи. Тому метою нашої роботи було розширити синтетичні підходи до отримання 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів, проаналізувати особливості можливої модифікації отриманих молекул та глибше вивчити їх фармакологічний потенціал.

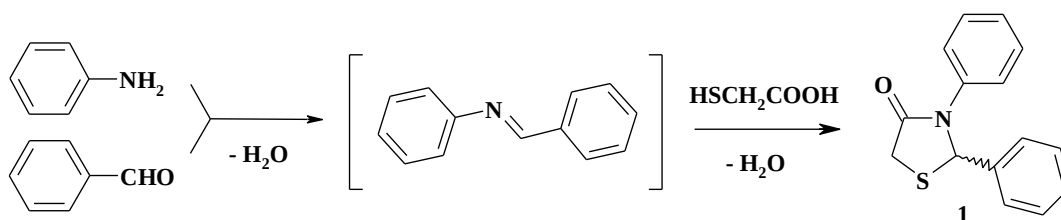
Особливостям хімії та фармакології 4-тіазолідинонів присвячено ряд фундаментальних оглядів, в яких присутня інформація про основні шляхи отримання, перетворень та виявлені біологічні властивості [24-26]. Проте в зазначених роботах 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинони описуються поверхнево з наведенням лише «класичних» методів синтезу без ґрунтовного і, головне, критичного аналізу наявного пулу інформації, присвяченого 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонам як потенційним біологічно активним сполукам.

Тому метою даного огляду є спроба систематизації інформації про синтез, перетворення та біологічну активність зазначеного класу гетероциклів, а також обговорення дискусійних моментів, присутніх в літературних джерелах.

## **1.1. Синтетичні підходи до одержання похідних 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів**

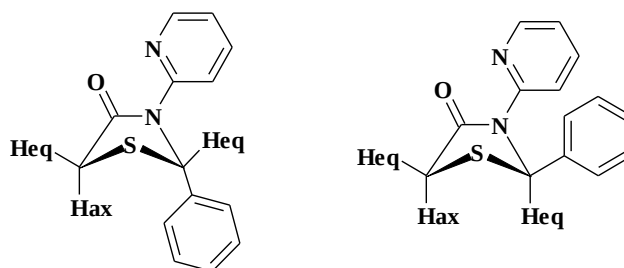
**1.1.1. Характеристика класичних методів синтезу 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів.** Класичним методом синтезу 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів є реакція циклоконденсації між відповідними основами Шиффа (альдімінами) та меркаптооцтовою (тіогліколевою) кислотою в середовищі апротонного розчинника, наприклад бензену. Зазначена реакція вперше була здійснена Surrey A.R. у 1947 році. Методика синтезу полягає у використанні насадки Діна-Старка, завдяки якій вода, що утворюється в результаті реакції, виводиться з реакційного середовища. Такий підхід забезпечує вищі виходи та чистоту кінцевого продукту реакції **1** [27].

Схема 1.1



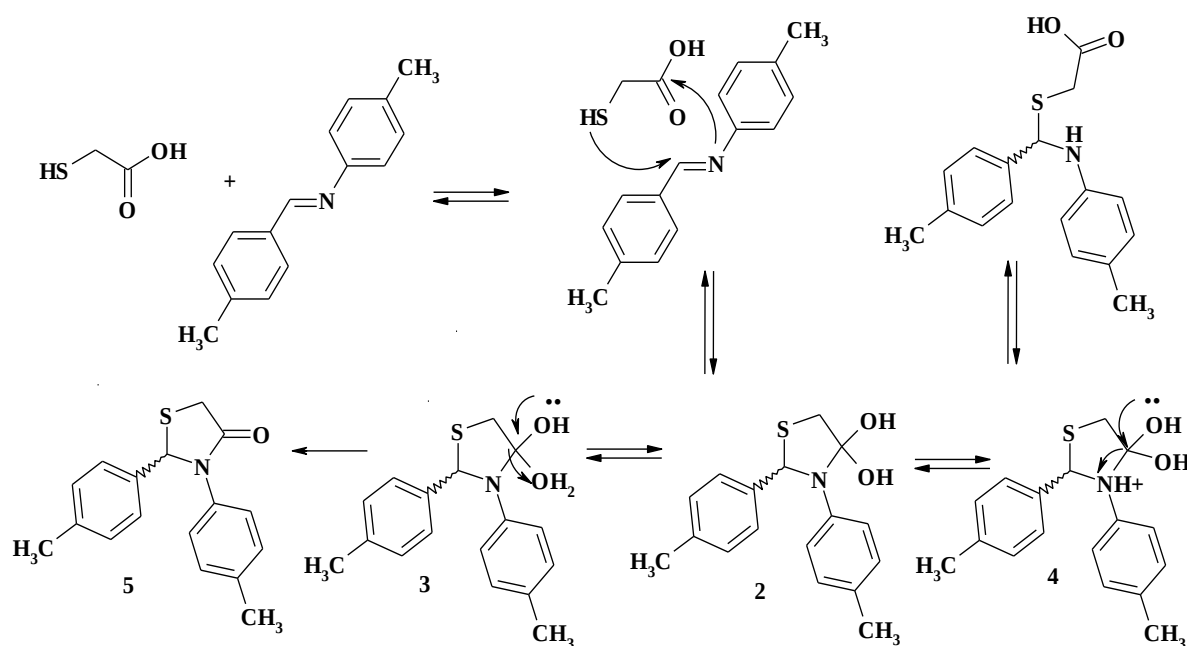
2,3-Диарил(гетерил)-4-тіазолідинони існують у вигляді двох діастереоізомерів. Конформаційний аналіз різноманітних 2-арил-3-(2'-піридиніл)-4-тіазолідинонів виявив домінуючу конфігурацію, в якій протон у другому положенні та один з протонів метиленової групи знаходяться у *цис*-дієкваторіальній взаємодії. Завдяки цьому фенільне угруповання знаходиться в аксіальній орієнтації до піридинового замісника, що дозволяє уникнути просторових утруднень [28].

Схема 1.2



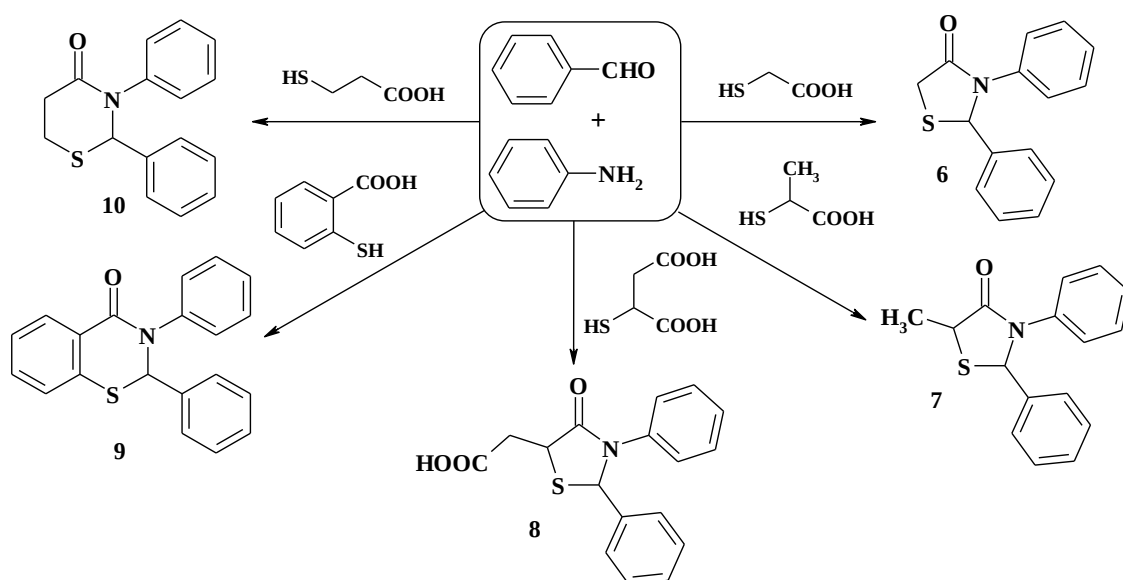
При детальному вивченні механізму реакції утворення 4-тіазолідонового ядра Вароне V. та співавтори обґрунтували доцільність здійснення синтезу в середовищі апротонного розчинника. Так, на основі спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР реакційної суміші в середовищі дейтерованого бензену запропоновано механізм утворення 4-тіазолідонового циклу як ланцюг узгоджених реакцій між меркаптооцтовою кислотою та основами Шиффа, де спочатку утворюється *гем*-діольне похідне **2**. Протонування нітрогену чи гідроксильної групи може сприяти утворенню двох проміжних структур **3** та **4**. Оскільки бензен є апротонним розчинником, то йони водню вільно протонують вказані гетероатоми. Утворення інтермедіатів **2**, **3** та **4** є зворотніми процесами, а кінцевий 2,3-дитоліл-4-тіазолідинон **5** утворюється внаслідок незворотного дегідровування *гем*-діольного похідного, і саме ця стадія є лімітуючою в ланцюзі послідовних реакцій [29].

Схема 1.3



Окрім тіогліколевої кислоти використовують її різноманітні похідні, в тому числі 2-меркаптопропіонову [30], меркаптосукцинатну [31], 3-меркаптопропіонову [32] та 2-меркаптобензойну [33] кислоти, тощо. Застосування двох останніх в умовах циклоконденсації призводить до утворення похідних 1,3-тіазин-4-ону **9,10**.

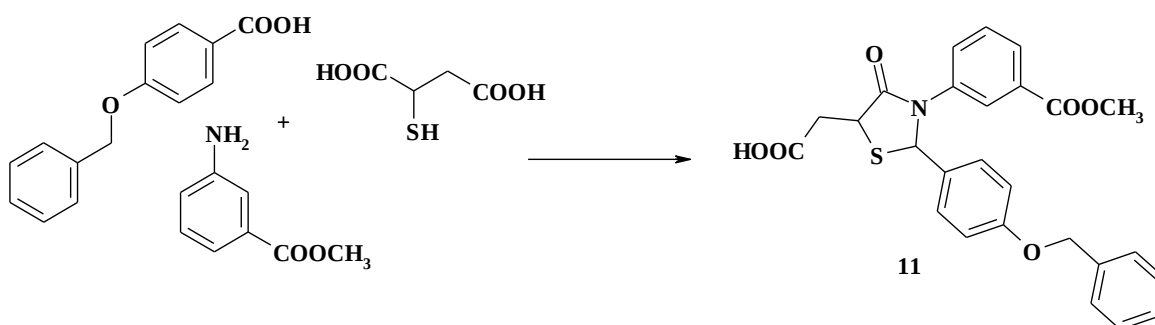
Схема 1.4



Як наведено вище, синтез 5-карбоксиметилпохідних 4-тіазолідинону здійснюється з використанням меркаптосукцинатної кислоти. Одним з технологічних підходів до виконання такої реакції є використання

ацетонітрилу як середовища з додаванням молекулярних сит в якості дегідратуючого агента [34], що дозволило одержати похідні **11**.

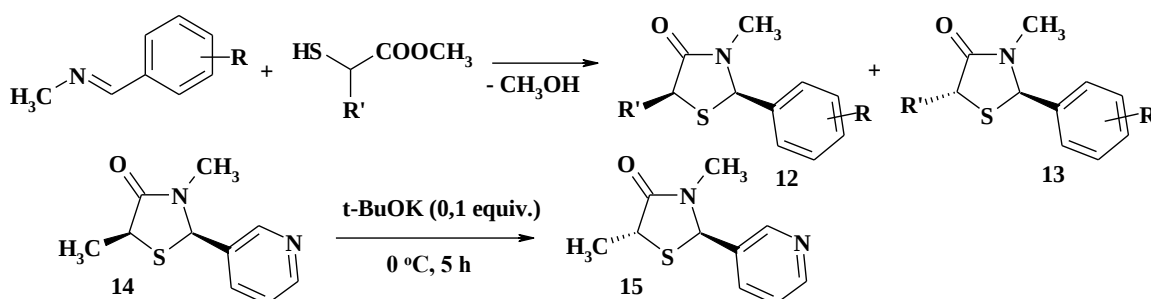
Схема 1.5



Також в літературі описані приклади використання мікрохвильового випромінювання, що суттєво зменшує час реакції і якісні параметри кінцевих продуктів у порівнянні з традиційним нагріванням [35].

Альфа-заміщені похідні меркаптооцтової кислоти при [2+3]-циклоконденсації з альдімінами утворюють суміш *цис/транс* ізомерів 2,3,5-тризаміщених 4-тіазолідинонів. Утворення *цис*-ізомерів (**12**) є домінуючим, причому їх співвідношення з *транс*-ізомерами (**13**) становить 3:1 або 4:1. Зазначене співвідношення діастереоізомерів можна змістити в сторону *транс*-ізомеру шляхом використання алкоксидів металів, таких як ізопропоксиди титану (IV) або алюмінію. Під впливом метилату натрію або *трет*-бутилату калію на *цис*-ізомер **14** відбувається регіоселективна епімеризація по 5 положенню з отриманням *транс*-ізомеру **15** [36].

Схема 1.6



Значний вплив на кінцевий вихід реакції має співвідношення вихідних реагентів. Так, Gallor M.A. та співавтори виявили, що співвідношення амін - альдегід - меркаптооцтова кислота 1:2:3 дає найкращі результати.



Використання інших пропорцій реагентів значно знижує кінцевий вихід зазначеної реакції [37].

Katti S.B. та співавтори запропонувати модифікацію методу синтезу 2,3-диарил-4-тіазолідинонів шляхом використання N,N'-дициклогексилкарбоїміду (DCC), дегідратуючого агенту, що використовується в пептидному синтезу. DCC пришвидшує циклізацію інтермедіату в тіазолідиноновий цикл і має ряд переваг переди класичними методами, а саме:

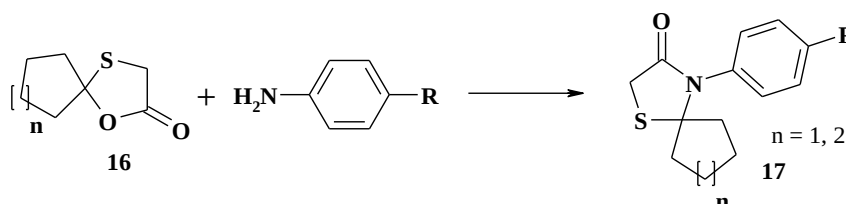
1. Значне скорочення тривалості реакції. Синтез в середовищі бензену проходять від 10 до 48 годин, а з використанням DCC – протягом 50 хв з вищими якісними характеристиками продуктів.
2. Кінцеві виходи є близькими до кількісних.

Слід також відмітити, що найкращі виходи методика дає при використанні співвідношення амін – альдегід - меркаптооцтова кислота 1:2:3, що аналогічно до спостережень Gallop M.A. [37]. Використання інших пропорцій вихідних речовин значно знижувало кінцевий вихід реакції [31].

Katti S.B. та співавтори в подальшому модифікували свій метод, використовуючи замість DCC 2-(1H-бензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроніум гексафторофосфат (HBTU) як дегідратуючий агент за аналогією до DCC [38].

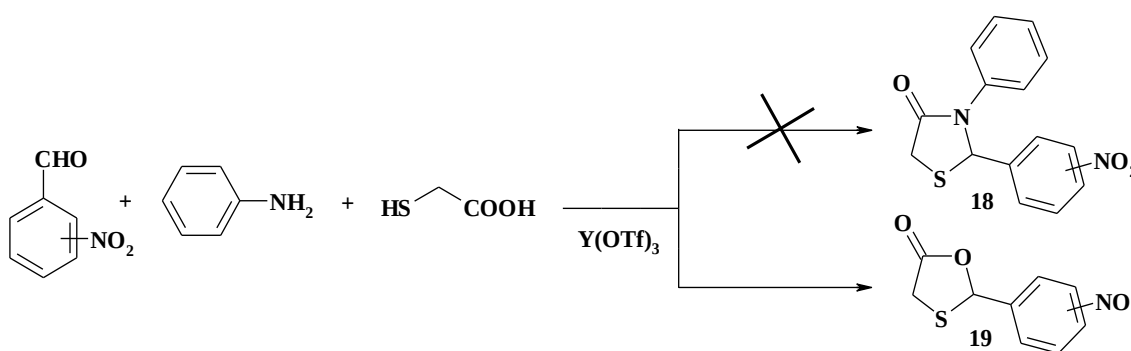
Крім трьохкомпонентної циклоконденсації в безводному бензені та присутності N,N'-дициклогексилкарбоїміду, які найбільш популярного шляху отримання 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів, в науковій літературі описано альтернативні методики. Так, El-Zohry M.F. та співавтори вперше одержали 1-тіа-арилазаспіро[4,4]нонан/декан-3-они **17** (схема 1.7) шляхом взаємодії 1-окса-4-тіаспіро[4,4]нонан/декан-2-онів **16** з відповідними ароматичними амінами [39].

Схема 1.7



Для каталізу трьохкомпонентних циклоконденсацій, які розглядаються, достатньо популярним є використання кислот Льюїса (наприклад  $\text{ZnCl}_2$ ) у якості дегітртуючих агентів [40]. Логіка такого підходу до кінця не зрозуміла, оскільки вони додаються нестехіометрично, але лише в невеликій кількості. Більш логічним є використання водостійких кислот Льюїса, таких як ітріум трифлат, що не інактивуються та може використовуватись як каталізатор за м'яких умов реакції. У той же час, 2, 3 та 4-нітробензальдегіди в реакції циклоконденсації при використанні  $\text{Y}(\text{OTf})_3$  як каталізатора (схема 1.8) замість очікуваних 2,3-диарил-4-тіазолідинонів **18** утворюють похідні 1,3-оксатіолан-5-ону **19** з високими виходами [41]. Такий перебіг реакції можна пояснити не утворенням основ Шиффа і, як наслідок, взаємодією безпосередньо альдегідів з меркаптооцтовою кислотою.

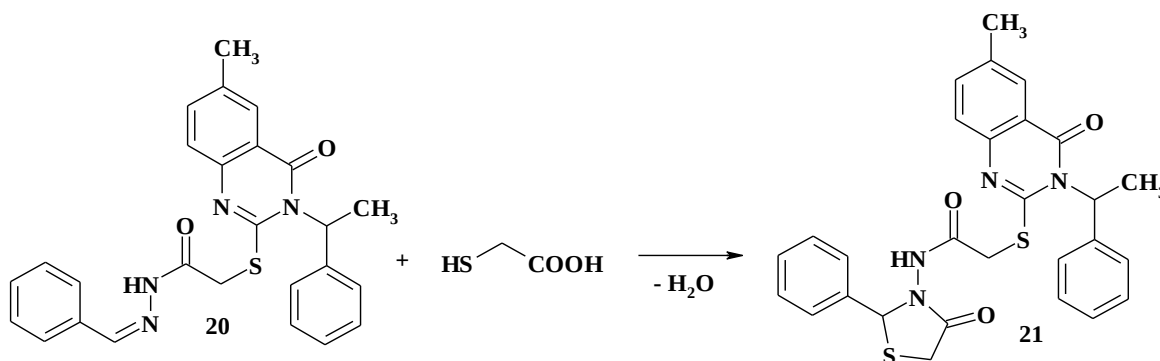
Схема 1.8



Важливо відзначити, що останнім часом появилось повідомлення про використання новітніх синтетичних підходів, а саме використання наночастинок в якості каталізаторів [42,43], ультразвуку [44] та в якості розчинника іонних рідин, наприклад N-метилпіридинію тозилату [45]. Препаративні переваги даних методів каталізу є доволі дискусійними, оскільки в багатьох випадках існує можливість отримати такі самі сполуки «класичними» методами в середовищі бензену чи з використанням DCC з приблизно аналогічними виходами реакції. Однак розвиток «green chemistry» як «філософії синтезу» безперечно призведе до зростання ролі даних підходів в подальшому вивчені не тільки похідних 4-тіазолідинонів, а й при проведенні будь-яких інших синтетичних досліджень [46].

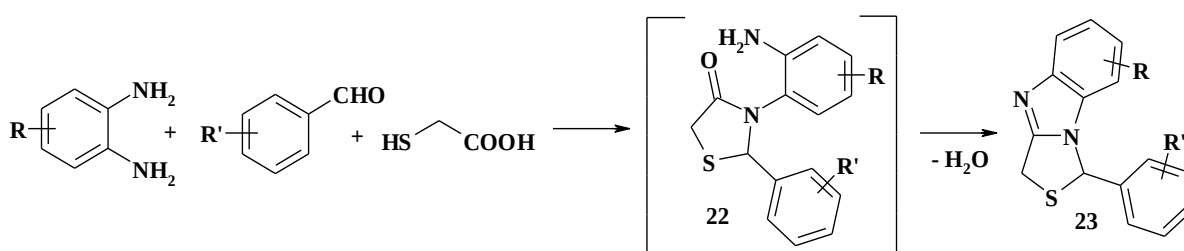
Реакція циклоконденсації між аміном, альдегідом та меркаптокислотою проходить через стадію іміну, для утворення якого можуть бути використанні амінопохідні різноманітної природи. Так, на основі гідразону **20** одержано 2,3-заміщене 4-тіазолідинонове похідне **21** (схема 1.9) складної будови [47].

Схема 1.9



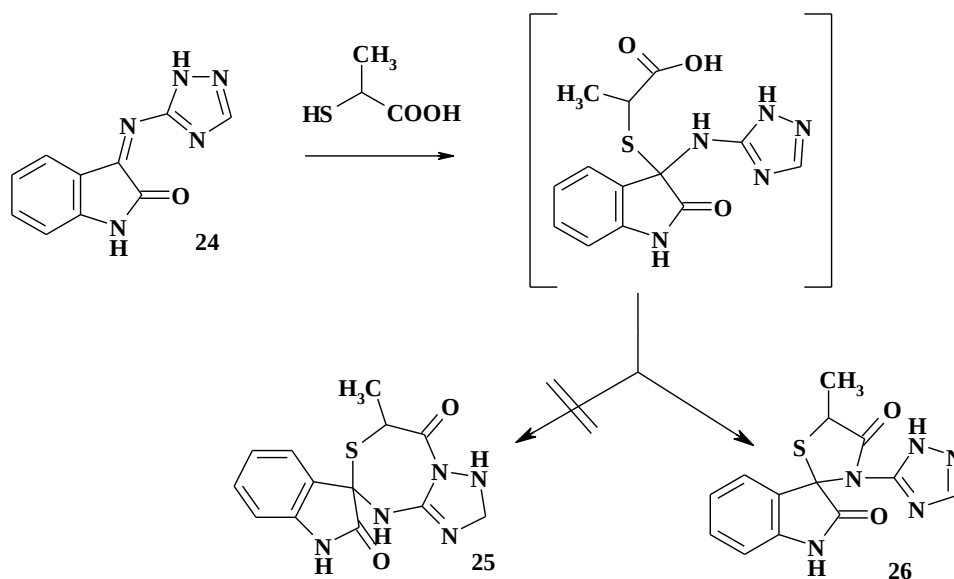
Утилізація діамінів в умовах трьохкомпонентної циклоконденсації дозволяє отримувати поліциклічні конденсовані системи. Однак структура кінцевих продуктів залежить від розташування двох аміногруп. Так, використання *o*-фенілендіаміну та його похідних приводить до утворення похідних 1*H*,3*H*-тіазоло[3,4-*a*]бензімідазолу **23** (схема 1.10). Очевидно, що проміжні 2-арил-3-(2'-амінофеніл)-4-тіазолідинони **22** піддаються наступній внутрішньомолекулярній конденсації з утворенням кінцевого продукту [48].

Схема 1.10



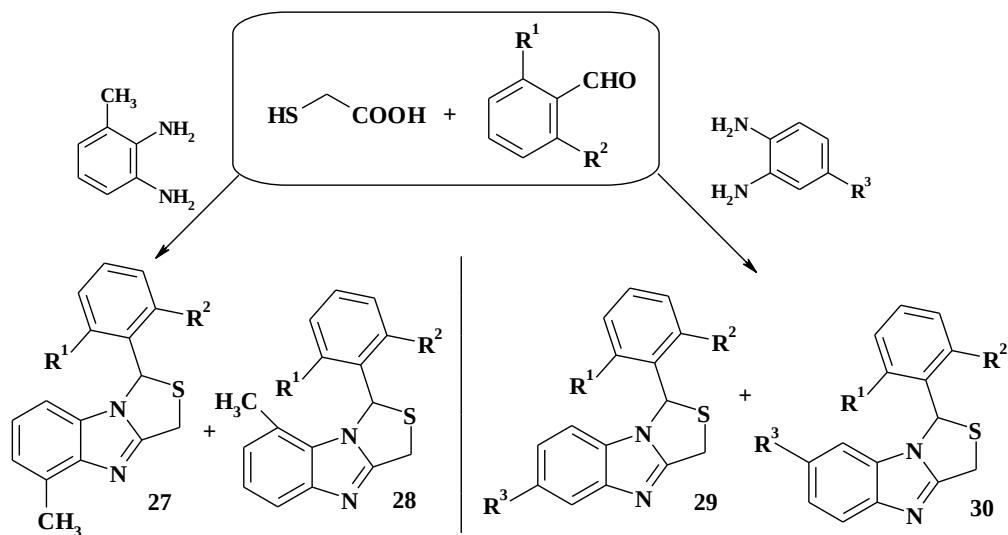
При використанні амбідентної основи Шиффа ізатину та 3-аміно-2*H*-1,2,4-тріазолу **24** можливим є утворення двох продуктів (схема 1.11), проте реакція проходить регіоселективно з утворенням похідного 4-тіазолідинону **26**. Слід відмітити, що в реакційній суміші не вдалось виявити навіть слідів можливого регіоізомера **25** [49].

Схема 1.11



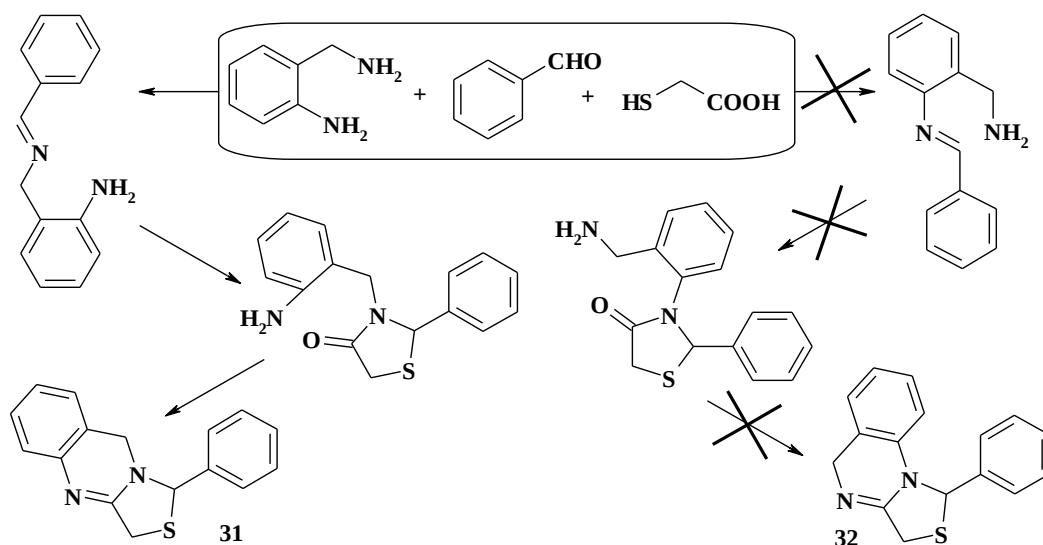
За умови використання несиметричних *орто*- та *мета*-заміщених 1,2-діамінобензенів одержують суміш пар ізомерів **27,28** та **29,30**, які можна розділити хроматографічно (колонкова хроматографія з використанням елюенту циклогексан: етилацетат у співвідношенні 6:4) [50].

Схема 1.12



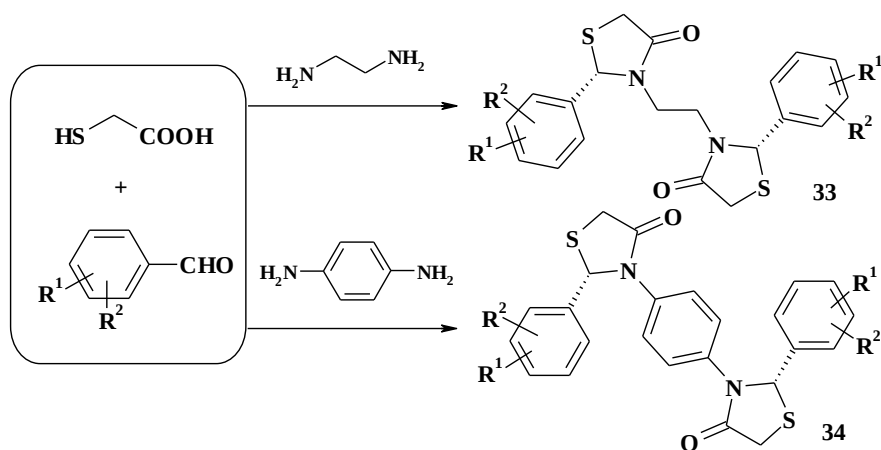
1-Арил-1*H*,3*H*-тіазоло[4,3-*b*]хіназолони утворюються в умовах трьохкомпонентної коденсації при використанні 2-амінобензиламіну. Реакція може протікати двома шляхами (утворення **31** чи **32**), проте в її результаті як кінцевий продукт отримують лише один з можливих регіоізомерів **31** [51].

Схема 1.13



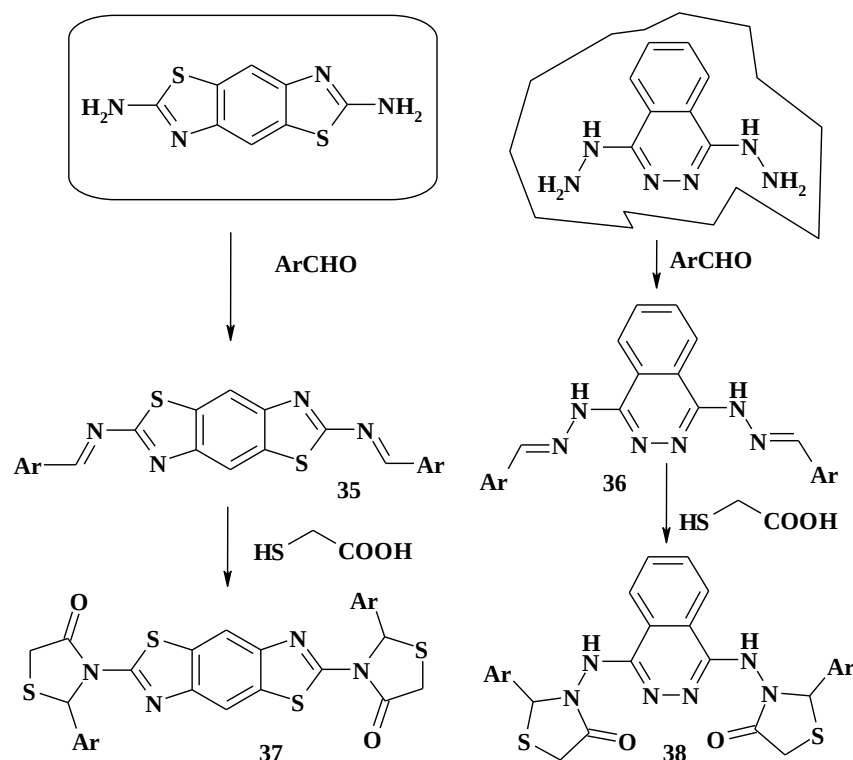
При використанні діамінів отримують біциклічні 4-тіазолідинони. Так, на основі етилендіаміну в умовах трьохкомпонентної конденсації одержують рацемічну суміш 2R,2'R/2S,2'S і 2R,2'S-мезо енантіомерів **33**, яку розділяють методом вискоєфективної рідинної хроматографії (HPLC) [52]. Аналогічно використовують *m*-фенілендіамін в синтезі біс-4-тіазолідинонів **34** [53].

Схема 1.14



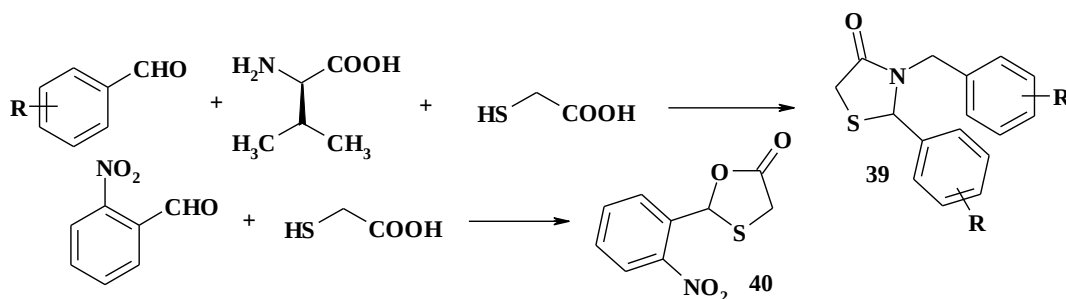
В якості вихідних сполук можуть також виступати гетероциклічні діаміни (схема 1.15). При взаємодії з альдегідами вони утворюють основи Шиффа **35,36**, які в свою чергу при циклоконденсації з меркаптооцтовою кислотою утворюють цільові біс-гетерил-4-тіазолідинони **37,38** [53,54].

Схема 1.15



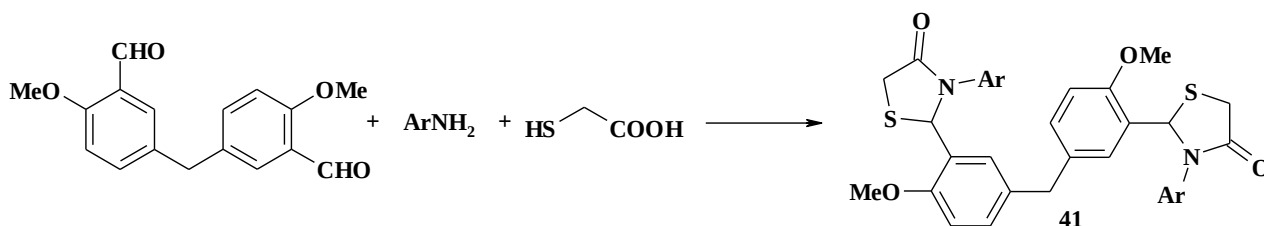
Амінокислоти та їх естри широко використовуються в дизайні 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів [37]. У випадку вільної амінокислоти, наприклад *l*-валіну, а не його естру в присутності діізопропілетиламіну відбувається неочікуване утворення 2-*R*-феніл-3-*R*-бензил-1,3-тіазолідин-4-онів **39**. Можлива також реакція між альдегідами, наприклад 2-нітробензальдегідом, і меркаптооцтовою кислотою в толуені без внесення аміну до реакційного середовища, що приводить до 2-(2'-нітрофеніл)-1,3-оксатіолан-5-ону **40** [55].

Схема 1.16



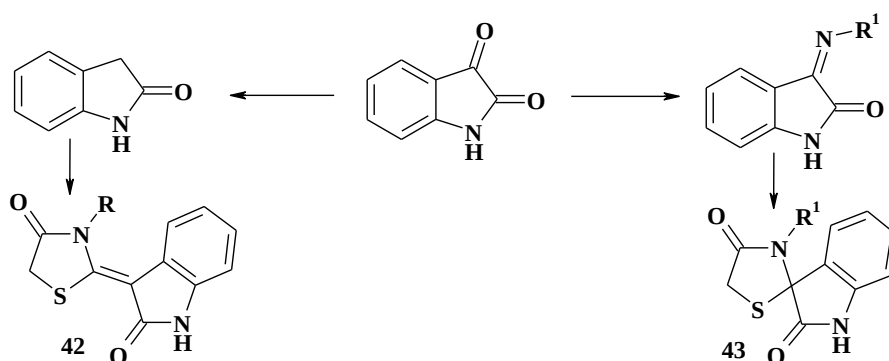
Утилізація діальдегідів як «фундаменту» для синтезу поліцилічних сполук, аналогічно до діамінів, також дозволяє отримати сполуки з двома тіазолідиноновими ядрами **41** [35].

Схема 1.17



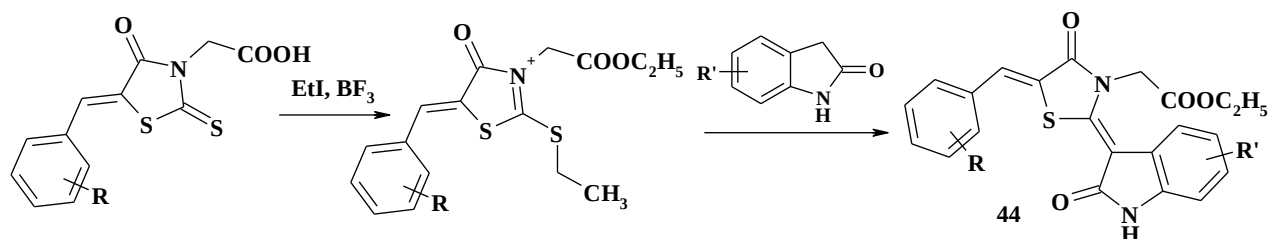
У науковій літературі присутня значна кількість публікацій, присвячених 4-тіазолідинонам з індольним ядром у молекулі. Поглиблене вивчення зазначених структур відповідає одному з сучасних методів медичної хімії - молекулярній гібридизації, в основі якої лежить ідея включення у «молекулярний каркас» двох та більше різних фармакофорних субодиниць з метою отримання нових похідних зі збереженими та посиленими біологічними властивостями вихідних субструктур. Враховуючи значний фармакогічний потенціал як індольного, так і 4-тіазолідонового ядра, дана стратегія приносить свої результати у вигляді ряду речовин з протимікробними, протираковими та протизапальними властивостями [56]. Основними досліджуваними сполуками є іліден- (42) та спірокон'югати (43) за положенням С2 тіазолідонового циклу, отримані на основі ізатину як вихідної оксосполуки (схема 1.18).

Схема 1.18



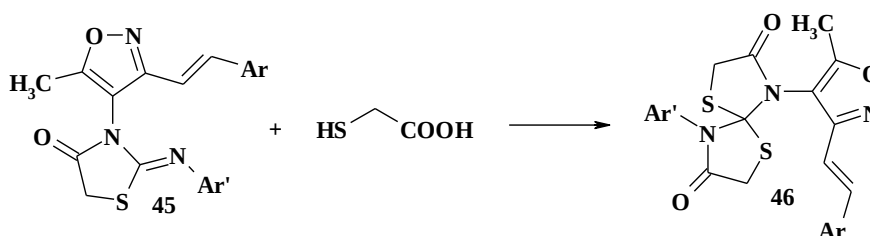
Спірокон'югати можна отримати як за допомогою класичних методів, так і мікрохвильовим синтезом [49]. При застосуванні останнього суттєво скорочується час реакції та зростають виходи кінцевого продукту. Синтез 2-оксоіндолін-3-іліден-4-тіазолідинонів 44 (схема 1.19) виконується з вихідних 5-ариліденроданінів через утворення проміжної трифлуорборатної солі [57].

Схема 1.19



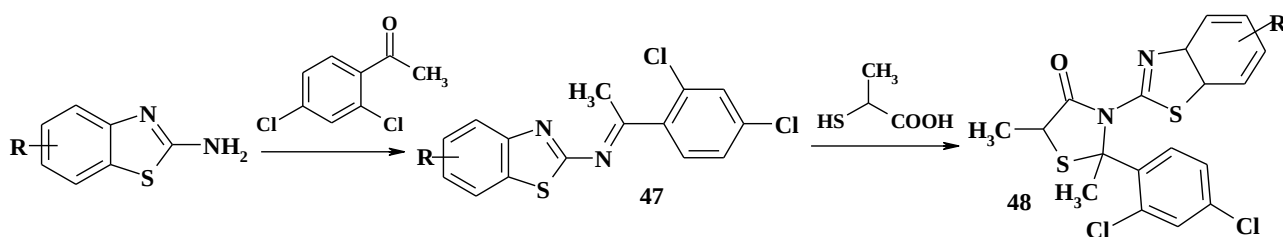
Для побудови біциклічних спіропохідних в якості вихідної основи Шиффа можуть бути використані похідні 2-іміно-4-тіазолідинону **45**, які в реакції з меркаптооцтовою кислотою перетворюються на відповідні біс-[5,5']тіазолідин-4-они **46** [58].

Схема 1.20



Основи Шиффа **47**, отримані взаємодією 2,4-дихлороацетофенону та заміщених похідних 2-амінобензотіазолу, вступають в реакцію з 2-тіопропіоною кислотою з утворенням 2-(2,4-дихлорофеніл)-2,5-диметил-3-(R-1,3-бензотіазол-2-іл)-1,3-тіазолідин-4-онів **48**. Мікрохвильове опромінення скорочує тривалість реакції з 15-16 годин до 6-7 хвилин [59,60].

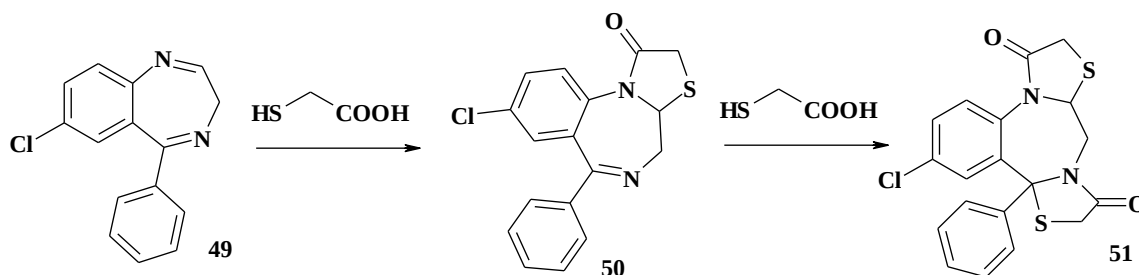
Схема 1.21



Для синтезу конденсованих гетероциклічних систем можна використовувати як реагенти сполуки, в яких імінове угруповання є частиною певного циклу. Так, при взаємодії похідних 1,4-бензодіазепіну **49** з тіогліковою кислотою утворюється суміш двох продуктів **50** та **51** [61].

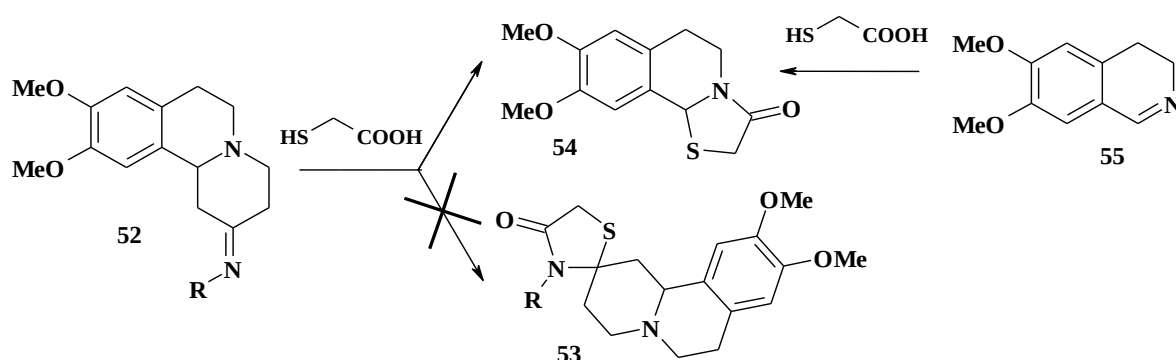


Схема 1.22



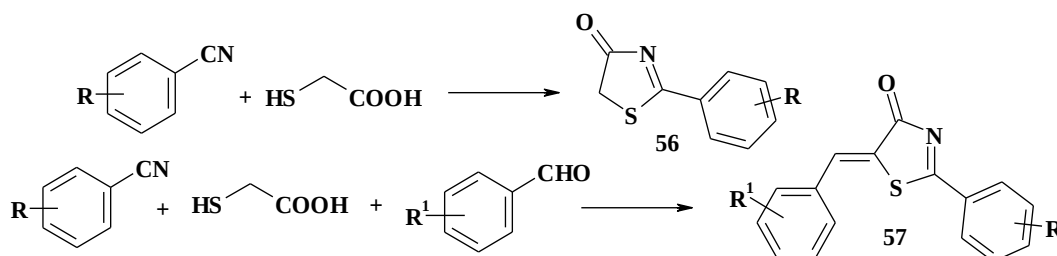
При використанні основ Шиффа різної структури можливий нестандартний перебіг реакції. Так, при взаємодії сполуки **52** з меркаптооцтовою кислотою в присутності *n*-толуенсульфонової кислоти замість очікуваної спіросистеми **53** утворюється **54**, яку отримують зустрічним синтезом на основі похідного **55** [62].

Схема 1.23



При взаємодії меркаптооцтової кислоти з нітрилами утворюються 2-арил-4,5-дигідротіазол-4-они **56**, причому в умовах трьохкомпонентної реакції з додаванням ароматичних альдегідів кінцевими продуктами є відповідні 5-ариліденпохідні **57**, для яких характерна виразна протизапальна активність [63].

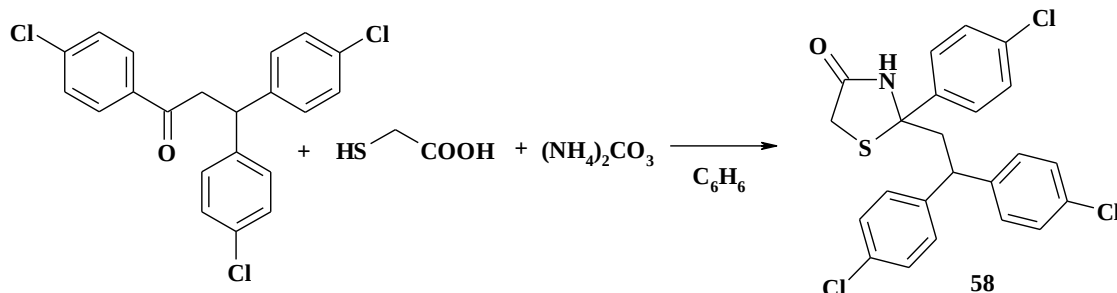
Схема 1.24



У науковій літературі також описані методи синтезу 3-незаміщених 1,3-тіазолідин-4-онів **58** (схема 1.25), проте замість аміну у трьохкомпонентній циклоконденсації використовують амоній карбонат (середовище бензен).

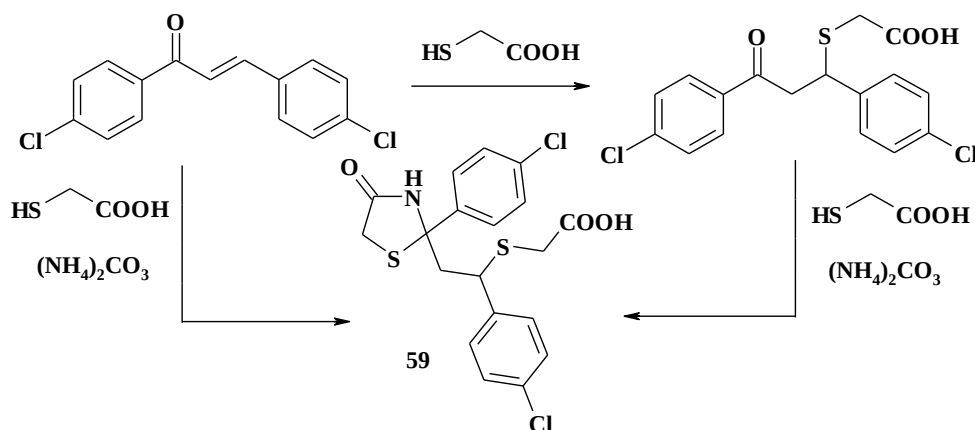
Співвідношення реагентів, серед яких 1,3,3-трис(4-хлорофеніл)пропан-1-он - меркаптооцтова кислота - амоній карбонат, становить 1 : 1,3 : 5,25 [64].

Схема 1.25



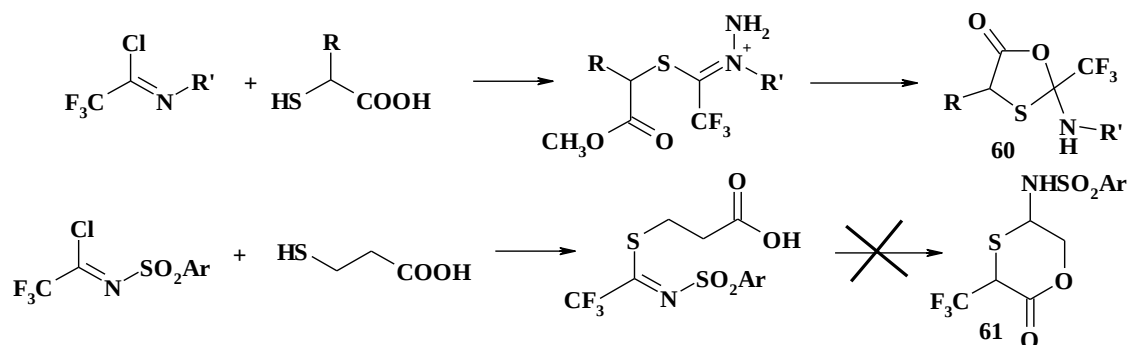
Важливо відзначити, що відомим є аналогічний синтез з застосуванням халкону, але кінцевий продукт є іншим (**59**, схема 1.26). У другому випадку використовувалось інше співвідношення реагентів, причому кількість меркаптооцтової кислоти була збільшена більш як в 2 рази, що забезпечило додаткове Михаелівське приєднання реагенту до подвійного зв'язку [65].

Схема 1.26



Імідоїлхлориди з електроноакцеторними замісниками також реагують з 2-*R*-меркаптооцтовою кислотою, утворюючи 1,3-оксатіолан-4-они. Меркаптогрупа приєднується до азометинового угруповання з відщепленням HCl. Утворений інтермедіат циклізує з утворенням похідних **60**. При використанні 3-меркаптопропіонової кислоти утворюється аддукт, який не циклізує до циклічного гомолога **61** [66].

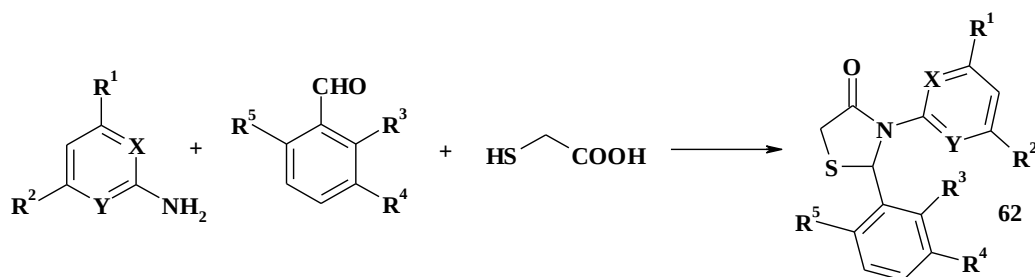
Схема 1.27



**1.1.2. Інноваційні підходи в оптимізації синтетичних процедур одержання 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів.** Метод мікрохвильового синтезу на даний час широко використовується для синтезу різноманітних речовин. Вперше зазначений метод був застосований у 1986 році, на даний час він перетворився на один із провідних і найбільш досліджуваних способів отримання нових хімічних сполук [67]. Перевагами мікрохвильового синтезу є значно менший час проведення реакцій, більші виходи кінцевих продуктів у порівнянні з традиційними методами синтезу, можливість проведення хімічних реакцій без використання розчинників або зі значно меншими їхніми кількостями, кінцеві сполуки є чистішими, зменшення забруднення навколишнього середовища, а також техніка виконання реакцій мікрохвильового синтезу проста і економна.

У літературі описані приклади синтезу похідних 4-тіазолідинонів з використанням мікрохвильового випромінювання. Так, при синтезі 2,3-дизаміщених 4-тіазолідонів (62, схема 1.28) Zappalà M. та співавтори для порівняння використали традиційний метод синтезу, а саме нагрівання протягом 48 годин у середовищі безводного толуолу (метод А), і метод мікрохвильового синтезу (метод Б). Результати, які однозначно засвідчують перевагу мікрохвильового випромінювання для проведення синтетичних процедур, наведені в таблиці 1.1.

Схема 1.28



Таблиця 1.1

Порівняльна характеристика класичного та мікрохвильового методів синтезу  
2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів

| X  | Y  | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup> | Час реакції |       | Вихід% |    |
|----|----|------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-------------|-------|--------|----|
|    |    |                  |                 |                |                 |                | А           | Б     | А      | Б  |
| CH | CH | OCH <sub>3</sub> | H               | Cl             | H               | Cl             | 48 год      | 12 хв | 65     | 72 |
| CH | CH | OCH <sub>3</sub> | H               | F              | H               | F              | 48 год      | 12 хв | 16     | 46 |
| N  | CH | Br               | H               | F              | H               | F              | 48 год      | 12 хв | 60     | 85 |
| N  | N  | CH <sub>3</sub>  | H               | Cl             | CH <sub>3</sub> | F              | 48 год      | 12 хв | 38     | 65 |
| N  | N  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub> | Cl             | H               | Cl             | 48 год      | 12 хв | 38     | 56 |

При виконанні синтезу 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів традиційним методом реакційну суміш нагрівають протягом тривалого часу - 48 год, тоді як при використанні мікрохвильового опромінення реакція проходить за 12 хвилин. Виходи сполук у другому випадку є значно вищими. Це пояснюється тим, що енергія активації для даного типу реакцій є значно нижча, ніж енергія мікрохвильового опромінення, яке діє на реакційну суміш, внаслідок чого зростають виходи кінцевих продуктів і зменшується тривалість реакцій [68].

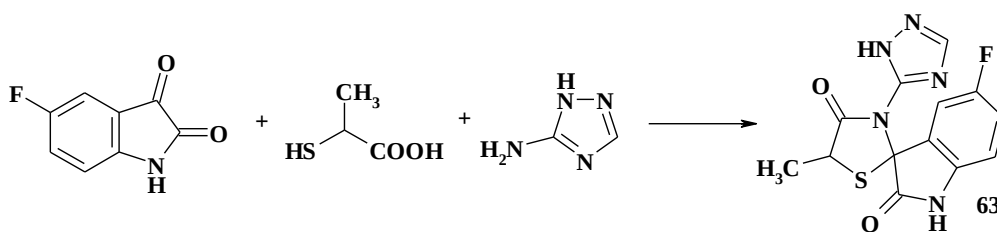
У мікрохвильовому синтезі одним з найважливіших параметрів, що визначає перебіг реакції, є полярність розчинника. Більш полярний розчинник краще адсорбує енергію мікрохвиль, швидше зростає температура в реакційній суміші, що зумовлює більші виходи реакції [69].

Miller D.D. та співавтори провели трьохкомпонентну конденсацію в середовищі полярного розчинника, а саме етанолу. Перебіг реакції контролювали хроматографічно, завершення реакції наставало приблизно через 30 хвилин, а виходи реакції були дотстньо високими - від 55 до 91%. При дослідженні впливу співвідношень реагентів на перебіг реакції, науковці

підтвердили спостереження Gallor M.A., що співвідношення амін – альдегід – меркаптооцтова кислота 1:2:3 є оптимальним щодо виходів та якісних параметрів цільового продукту. Цікаво, що при спробі синтезувати 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони в середовищі етанолу при нагріванні класичним методом кінцевий продукт не утворювався взагалі [70].

Опрацьовано методи мікрохвильового синтезу спіросистем з 1,3-тіазолідин-4-оновим каркасом з використанням як вихідних реагентів ізатину і різноманітних ароматичних і гетероароматичних амінів. Для порівняння ефективності різних умов реакції при виконанні мікрохвильового опромінення синтез спіропохідного 4-тіазолідинону та ізатину **63** (схема 1.29) виконувався з використанням різноманітних умов: без розчинника і будь-яких допоміжних речовин, з додаванням силікагелю, кислого чи нейтрального глинозему, а також з додаванням невеликої кількості етилового спирту. Для порівняння проводився паралельний синтез з використанням традиційних методів - нагрівання в середовищі толуену або ДМФА з додаванням каталітичної кількості  $\text{ZnCl}_2$  [71]. Експериментальні результати порівняльного аналізу синтетичних підходів наведені в таблиці 1.2.

Схема 1.29



Слід відмітити, що на проходження реакції в значній мірі впливають специфічні мікрохвильові ефекти, які не пов'язані з температурою реакції. Вчені спробували виконати паралельний синтез сполуки, використовуючи попередньо підігріту олійну баню замість мікрохвильового опромінення і аналогічні умови реакції (час, температура, тиск і хімічний посуд) при яких вихід кінцевого продукту був найвищим (з використанням лише самих вихідних реагентів і KSF глини). У результаті були отримані лише сліди кінцевого продукту.

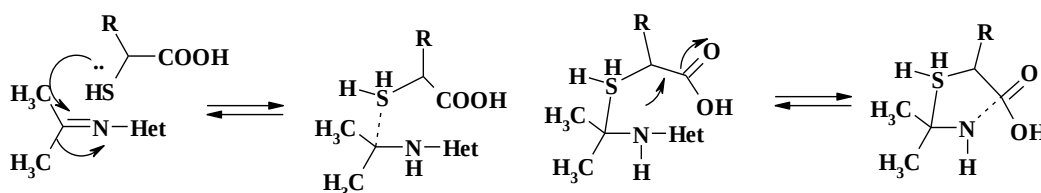
У випадку тривалості реакції 45 хвилин (при використанні лише вихідних реагентів) вчені отримали лише 40% кінцевого продукту від теоретично можливої кількості, при використанні KSF – 61%. Ці дані демонструють, що мікрохвильове опромінення специфічно впливає на даний тип реакцій, і цей вплив не є суто температурним. У даному випадку він може бути інтерпретований виходячи з механізму реакції (схема 1.30). Лімітуючою стадією процесу є нуклеофільна атака меркаптогрупи на подвійний зв'язок нітроген-карбон. Оскільки перехідний стан є більш полярним ніж основний через утворення диполів в молекулі проміжного аддукту, тому більша стабільність перехідного стану, яка виникає під впливом мікрохвильового опромінення як диполь-дипольна взаємодія кулонівського типу, призводить до зменшення енергії активації. Додатково, специфічний ефект мікрохвильового опромінення спостерігається на другому етапі синтезу, де циклізація проміжного інтермедіату також проходить через проміжний диполярний стан, який легше з'являється під впливом електромагнітного поля [49].

Таблиця 1.2

Порівняльна характеристика класичного та мікрохвильового методів синтезу спірозаміщених 4-тіазолідинон-індолів

| № | Середовище               | Нагрівання    | Час   | Температура | Вихід |
|---|--------------------------|---------------|-------|-------------|-------|
| 1 | «Чисті» умови            | Мікрохвильове | 5 хв  | 135         | 82    |
| 2 | Спирт етиловий           | Мікрохвильове | 15 хв | 78          | 85    |
| 3 | Нейтральний глинозем     | Мікрохвильове | 7 хв  | 120         | 70    |
| 4 | Кислий глинозем          | Мікрохвильове | 8 хв  | 122         | 78    |
| 5 | Силікагель               | Мікрохвильове | 10 хв | 125         | 70    |
| 6 | KSF глина                | Мікрохвильове | 6 хв  | 138         | 90    |
| 7 | Безводний толуен         | Звичайне      | 4Г+8Г | 110,6       | 50    |
| 8 | ДМФА + ZnCl <sub>2</sub> | Звичайне      | 4Г+6Г | 153         | 55    |

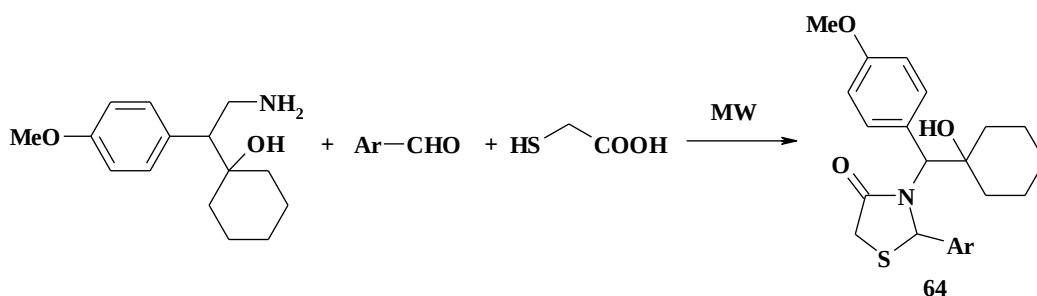
Схема 1.30



При синтезі 2,3-диарил-4-тіазолідионів проведено експериментальне уточнення перебігу взаємодії основи Шиффа і меркаптокислот під впливом мікрохвильового опромінення на основі аналогічного підходу як при звичайному нагріванні, однак утворення інтермедіатів не було зафіксовано [29].

Часто публікації, присвячені мікрохвильовому синтезу 2,3-дизаміщених 4-тіазолідионів, містять суперечливу, а часом навіть протилежну інформацію та висновки. Так, при синтезі аналогів венлафаксину а саме 3-(2-(1-гідроксициклогексил)-2-(4-метоксифеніл)етил)-2-(4-арил(гетериларил))-тіазолідин-4-онів **64** з використанням мікрохвильового опромінення завершення реакції наставало за 60 секунд при впливі на реакційну суміш опромінення потужністю 60 Ват (середовище ДМФА) [71].

Схема 1.31

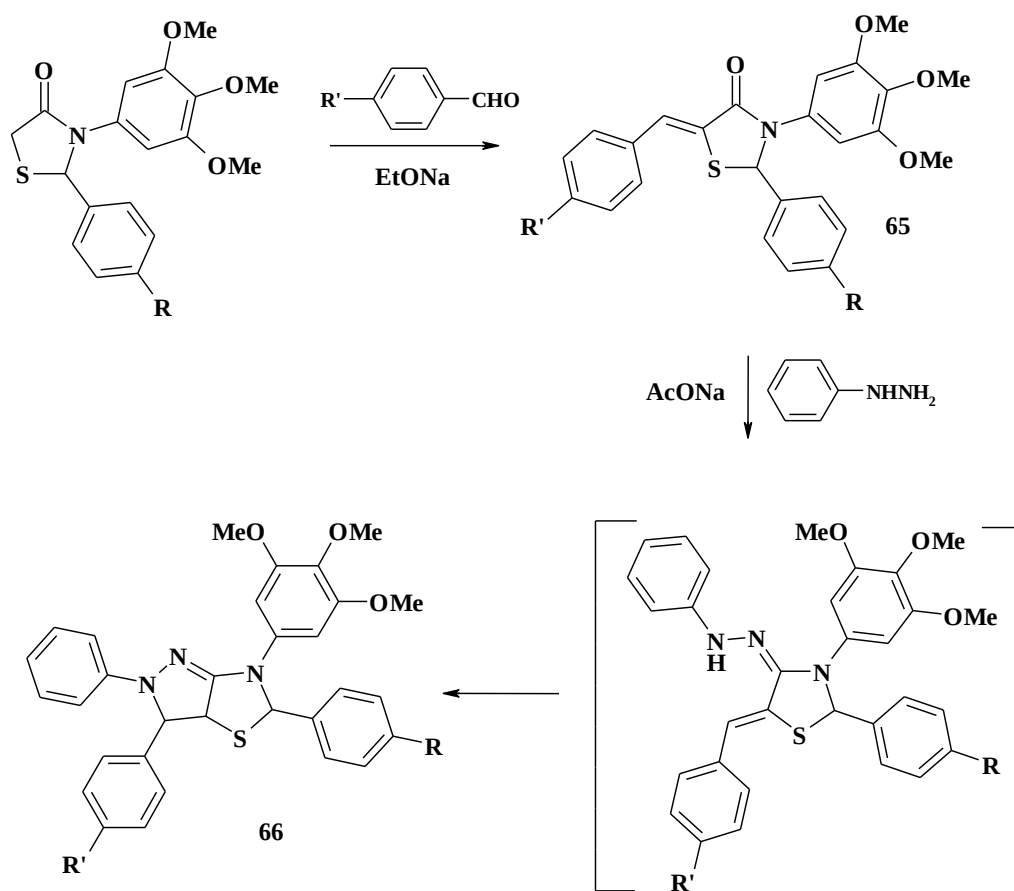


У той же час при синтезі 2,3-дизаміщених 4-тіазолідионів в середовищі етанолу реакцію виконували за 30 хвилин при потужності 100 Ватт з використанням молекулярних сит [70]. Таку різницю в часі і потужності не можна витлумачити специфічним впливом середовища, оскільки діелектрична проникність етанолу і ДМФА незначно відрізняються один від одного (24,3 ε та 34,7 ε, відповідно). Також стверджується, що при спробі аналогічного синтезу в середовищі толуену отримано низькі виходи. Автори пов'язали дане спостереження з низькою полярністю толуену, і відповідно, низьким адсорбуванням енергії мікрохвиль [70]. При синтезі 2-арил-3-арил(гетериларил)-4-тіазолідионів в середовищі бензену (який має практично таку саму діелектричну проникність) методом мікрохвильового синтезу вчені навпаки отримали високі виходи і пов'язали це якраз зі слабкою діелектричною проникністю розчинника, внаслідок якої енергію адсорбували більш полярні

субстрати, а не середовище. Варто зазначити, що в даному випадку використовували велику потужність - близько 300 Ват [72].

**1.1.3. Хімічні перетворення 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів.** 2,3-Дизаміщені 4-тіазолідинони легко вступають в реакцію Кньюенагеля з ароматичними альдегідами з утворенням відповідних 5-ариліденпохідних. На відміну від гомологічних 2-оксо та 2-тіоксопохідних для проходження реакції необхідний основний каталіз з використанням алкоголятів лужних металів, наприклад метилату натрію. 5-Ариліденпохідні **65** реагують з фенілгідразином з циклізацією до відповідних тетрагідро-2*H*-піразоло[3,4-*d*]тіазолів **66** [73].

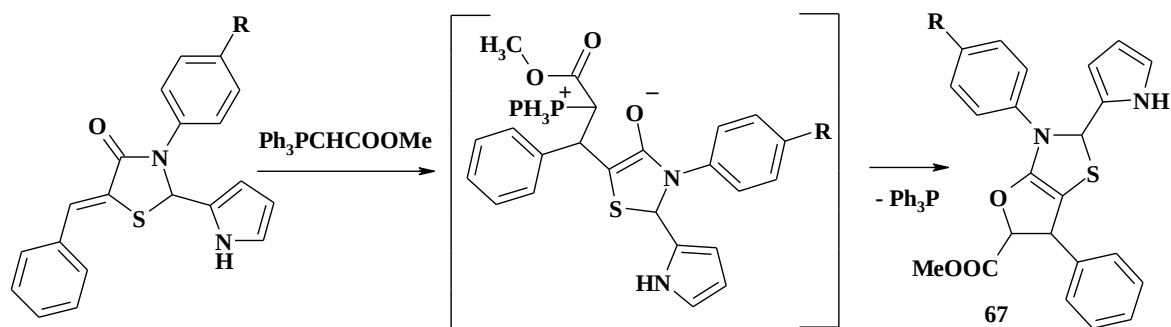
Схема 1.32



При дії метоксикарбонілметилентрифенілфосфору на 5-ариліден-2,3-дизаміщені-4-тіазолідинони відбувається утворення 6-метоксикарбоніл-3-арил-7-феніл-2-(2-піроліл)дигідрофуру[2,3-*d*]тіазолідинів **67** [74].

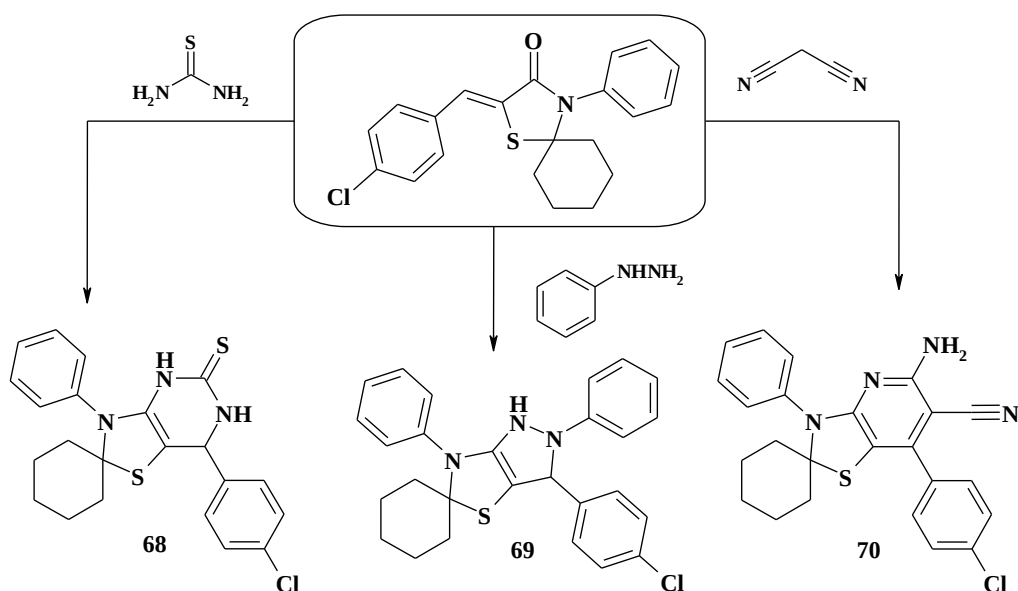


Схема 1.33



5-Ариліденпохідні, завдяки наявності енонового угруповання в положеннях 4 та 5, є ефективними реагентами в побудові біциклічних систем **68-70** за реакціями з тіосечовиною, фенлгідразином чи малондинітрилом [75].

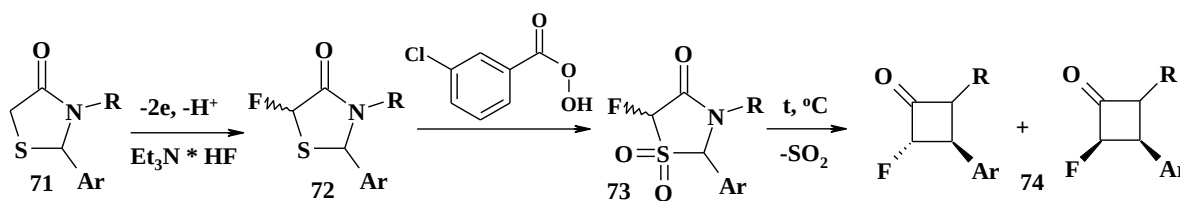
Схема 1.34



Метиленова група в положенні 5 4-тіазолідинового кільця може піддаватись фторуванню на основі специфічного методу – анодного моно фторування (схема 1.35). При електролізі розчину відповідного тіазолідинону **71** в ацетонітрилі в присутності  $(C_2H_5)_3N^+HF^-$  відбувається утворення атомарного фтору, який заміщує один атом гідрогену в положенні C5. Фторування відбувається регіоселективно і утворений продукт **72** складається в переважній більшості з *транс*-ізомеру. Одержане 5-фторопохідне **72** легко оксидується *m*-хлоропербензойною кислотою до відповідних сульфонових похідних **73**. Стереохімія отриманих продуктів залишається після оксидації

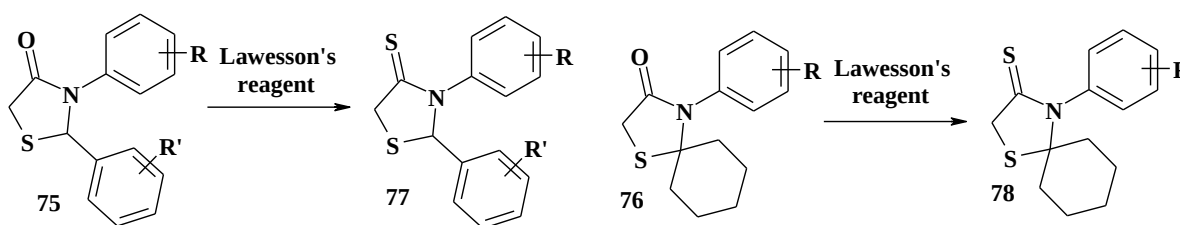
такою самою. Похідні **73** під дією короткочасного нагрівання відщеплюють SO<sub>2</sub> з утворенням суміші енантіомерів монофторованих β-лактамів **74** [76].

Схема 1.35



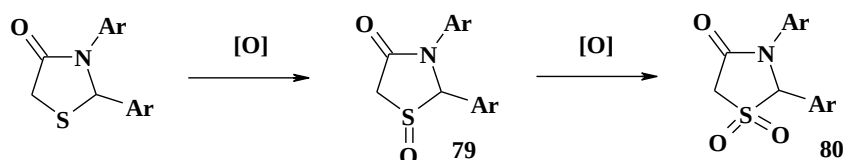
При тіонуванні похідних 2,3-диарил-4-тіазолідинонів **75** [77] чи **76** [78] реактив Лоуссона закономірно утворюються 4-тіоксопохідні **77,78**.

Схема 1.36



Екзоциклічний атом Сульфуру в тіазолідиноновому циклі може піддаватись м'якій оксидації з утворенням моносульфоксидних **79** та дисульфоксидних похідних **80**. В якості окислюючих агентів можуть виступати пероксид водню [79] та калій пероксимоносульфат (Охоне®) [80].

Схема 1.37

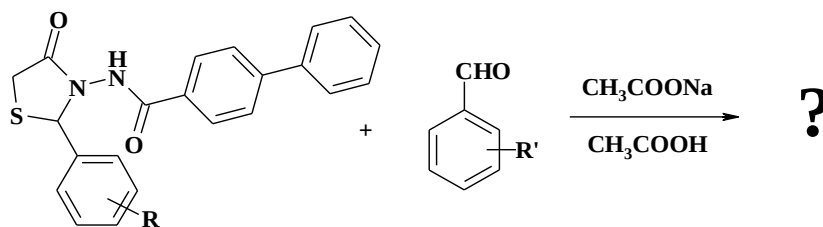


При виконанні оксидації пероцтовою кислотою можливе утворення *цис*- та *транс*-ізомерів з переважанням *транс*-форми. Співвідношення між ними залежить від природи замісника у положенні C2 тіазолідинонового циклу і відповідно просторових ускладнень для набуття *цис*-конфігурацій [81].

**1.1.4. Контroversійні публікації про синтези 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів.** На даний момент в науковій літературі присутня значна кількість публікацій про синтез та перетворення 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів та їх похідних, які мають контroversійне і часто малоімовірне з

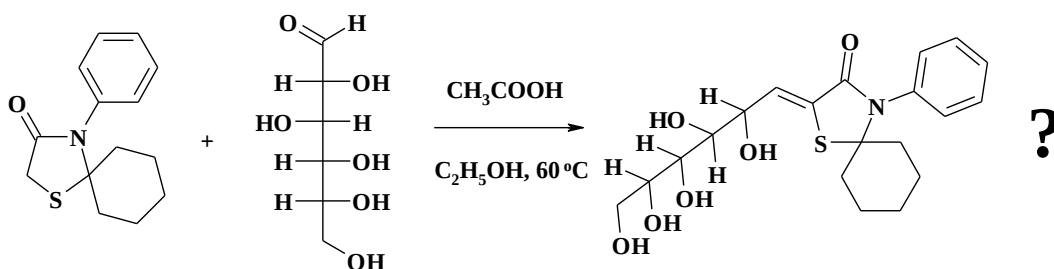
позицій хімії гетероциклів трактування. Як варіант трансформації для зазначеної групи сполук найбільш поширеною є реакція Кньовенагеля з утворенням 5-арилідензаміщених, причому досить часто наводиться середовище оцтової кислоти з додаванням натрію ацетату як основного каталізатора (схема 1.38). Однак активність метиленової групи в положенні 5 2,3-диарил (гетерил)-4-тіазолідинонів є значно нижчою у порівнянні з їхніми 2-оксо та 2-тіоксо аналогами і вимагає більш суттєвого каталізу. Це було описано ще у 1967 році Brown F.C. та іншими [82]. Однак, дотепер з'являються статті, де ніби то застосовують даний синтетичний підхід [83,84].

Схема 1.38



Деколи трапляються відверто нереальні методики синтезу. Так, при синтезі 5-ариліденпохідних Ayalew H. та співавтори використали натрій ацетат та сухий метанол. Авторів геть не знітив той факт, що натрій ацетат нерозчинний в спиртах і тому не може в даному випадку виступати лужним каталізатором, а також що аналогічна методика не трапляється в жодній науковій публікації [85]. Єгипетські автори Nayam H. Sayed, Eman M.H. Morsy та Eman R. Kotb наводять методику, при якій реакція Кньовенагеля з *D*-глюкозою проходить в середовищі етанолу з використанням каплі оцтової кислоти (очевидно як каталізатора) при дуже помірних умовах (60 °C). Такий синтетичний підхід абсолютно не корелює з описаними в літературі методами отримання 5-ариліденпохідних 4-тіазолідинону [86].

Схема 1.39



Досить часто в оглядах по похідних 4-тіазолідинону згадується робота, де наводяться дані про використання хлібопекарських дріжджів як каталізатора трьохкомпонентної циклоконденсації, а також пропонується можливий механізм каталізу. Виходи кінцевих продуктів коливаються від 51% до 71%, що здавалось б є дуже хорошим результатом. Однак, реакція виконується в середовищі тетрагідрофурану, у якому дріжджі є нежиттєздатними. Теорія з каталітичними властивостями ліпази з дріжджів є також сумнівною, оскільки використання в наступному досліді чистої ліпази В *Candida antarctica* продемонструвало значно менші виходи кінцевих продуктів. Дивним є також відсутність результатів реакції у аналогічних умовах, але без додавання *Saccharomyces cerevisiae* [87].

## 1.2. Особливості фармакологічного профілю 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів

**1.2.1. Протимікробна активність.** 4-Тіазолідиноновий цикл протягом багатьох років демонструє свою надзвичайну ресурсоємність для пошуку нових біологічно активних речовин. На даний момент в літературі описані високоактивні похідні 4-тіазолідинонів практично до всіх «флагманських» фармакологічних класів. Проте слід відмітити наявність як і загальновідомих та широко описаних біологічних властивостей 4-тіазолідинонів, так і їх вплив на нові, ще не експлуатовані біохімічні «мішені», ферменти чи рецептори. Це свідчить про те, що потенціал для пошуку нових лікарських засобів в даній групі далеко не вичерпаний.

Однією з найбільш широко описаних для 4-тіазолідинонів є антибактеріальна активність. Попередні уявлення про кореляцію антибактеріальних властивостей зі структурною подібністю до пеніцилінових антибіотиків виявилась неправильною. Навпаки, було виявлено вплив 4-тіазолідинонів (**81**, рис. 1.1) на нові біохімічні мішені, серед яких MurB (один з ключових ферментів для біосинтезу пептидогліканів клітинної стінки як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій) [18]., завдяки чому зазначена

група гетероциклічних похідних вважається перспективним резервним «пулом» для пошуку антибіотиків нових поколінь [19].

Ряд 2,3-дизаміщених похідних 4-тіазолідинону з гетероароматичними замісниками різної будови проявляють протимікробну активність. Так, сполуки **82** та **83** демонструють бактерицидний вплив на *Pseudomonas fluorescens* та *Staphylococcus aureus*. Слід відміти, що не зважаючи на значну кількість публікацій та синтезованих речовин, більшість з них проявлять помірну активність [20].

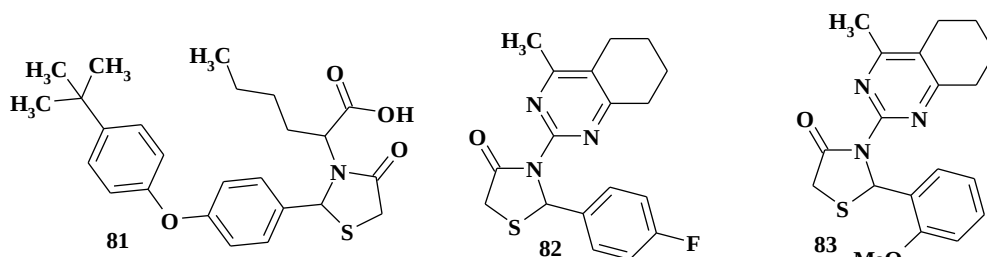


Рис. 1.1. Похідні 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів з протимікробною дією.

У контексті протимікробної активності слід відзначити протитуберкульозні властивості 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів. Дана активність є надзвичайно актуальною у зв'язку з поширенням мультирезистентного туберкульозу, який вимагає нових підходів до лікування та нових лікарських засобів, що діють на нові фармакологічні біомішені. Аналогічно до бактеріального ферменту MurB у мікобактерій також було ідентифіковано ферменти для біосинтезу клітинної стінки, серед яких *d*TDP-6-деокси-*d*-ксило-4-гексулозо-3,5-епімераза (RmlC). Зазначену фармакологічну біомішень розглядають як найбільш потенційну для дизайну лікоподібних молекул через відсутність аналогічного фермента в людському організмі та структурну унікальність. Враховуючи наведене інгібітор даного ензиму потенційно може бути потужним, швидкодіючим та малотоксичним протитуберкульозним лікарським засібом. Гетерилзаміщене похідне 4-тіазолідинону **84** володіє вираженим впливом на RmlC в мікромольних концентраціях, однак в дослідженні *in vitro* на клітинах штаму *M. tuberculosis*

*H37Ra* проявила слабкий вплив на бактеріальний ріст, що можна пояснити можливою слабкою penetрацією молекули всередину клітини [88].

Ще однією потенційною біомішенню для лікування туберкульозу на думку вчених можуть бути протеїн тирозинфосафатази MptpA і MptpB (Mycobacterial protein tyrosine phosphatases A,B), які є ключовими ферментами для інактивації імунної відповіді, що здійснюється макрофагами щодо мікобактерій. Спіропохідні 2-оксоіндолу та 4-тіазолідинону **85** володіють вираженою активністю до MptpB в мікромольній концентрації і активно досліджуються як потенційні протитуберкульозні засоби нового покоління [89].

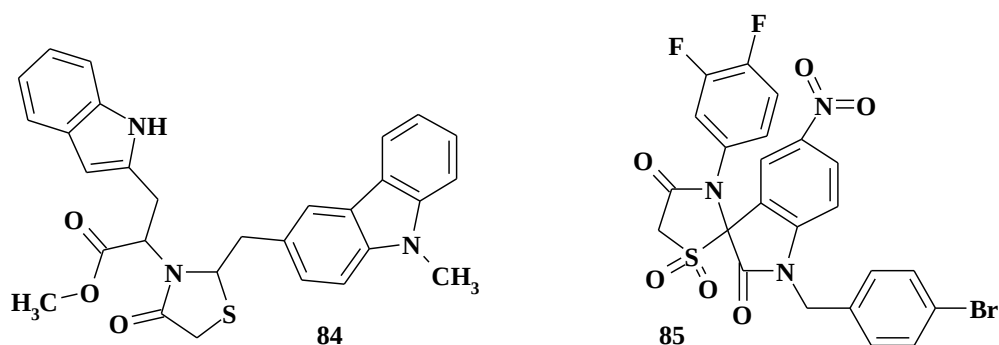


Рис. 1.2. Похідні 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів з протитуберкульозною дією.

**1.2.2. Протівірусна активність.** Ряд похідних 4-тіазолідинонів розглядаються вченими як протівірусні засоби нового покоління. Особливе зацікавлення становить антиревертазна активність 2,3-дизаміщених похідних, які завдяки своїй «метеликоподібній» конформації демонструють виражений вплив на вірус імунодефіциту людини. Замісники, які змінюють просторову форму молекули можуть посилювати чи послаблювати інгібуючі властивості до зворотної ревертази (**86,87**, рис 1.3). Так, наявність двох атомів галогенів в положеннях 2 та 6 C2-фенільного замісника призводить до посилення антиревертазної активності. Це обґрунтовується обмеженням конформаційного обертання фенільного фрагменту і набуття необхідної вище згаданої «метеликоподібної» форми. Цікавим є той факт, що 2,6-дихлорфенілпохідні є більш активними у порівнянні з 2,6-дифлуоропохідними (2-хлоро-6-флуорозаміщені володіють проміжною активністю між дихлоро- та

дифлуороаналогами). Активність 2,3-диарильних похідних 4-тіазолідинону щодо мутантних штамів ВІЛ була аналогічною до лікарського засобу Невірапіну, що відповідно зумовлює пріоритетність пошуку нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) серед функціональних заміщених 4-тіазолідинону [21].

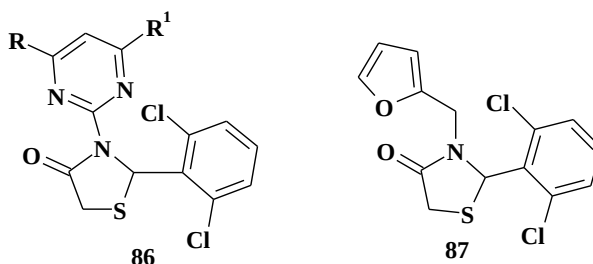


Рис. 1.3. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази.

У порівнянні до 1*H*,3*H*-тіазоло[3,4-*a*]бензімідазолів, які були одними з перших ННІЗТ, 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинони володіють приблизно однаковою, а деколи й вищою активністю, проте у них суттєво кращий профіль токсичності [22].

**1.2.3. Протиракова активність.** У науковій літературі наявна значна кількість публікацій про протиракові властивості 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклів. Зазвичай її пов'язують з аффіністю до таких біомішеней як JNK стимульована фосфатаза-1 (JSP-1), фактор некрозу пухлин TNF $\alpha$ , антиапоптичний комплекс Bcl-XL-BH3, інтегрин  $\alpha_v\beta_3$  рецепторів [24]. Ряд нових 4-тіазолідинонів з 4-[(піридин-2-іламіно)сульфоніл]бензеновим угрупованням в положенні 3 (**88**) володіють значним цитотоксичним ефектом щодо ліній клітин раку грудей MCF7 та шийки матки HELA у порівнянні з класичними протираковими препаратами 5-фторурацилом та доксорубіцином [12]. (2-Арил-4-оксотіазолідин-3-іл)аміди **89** демонструють інгібуючий вплив на 5 видів раку простати в мікромольних концентраціях. Також було виявлено, що збільшення довжини алкільного ланцюга в амідному залишку призводить до зростання протипухлинної активності, тоді як заміна алкільного ланцюга на арильне угруповання призводить до зниження ефекту [13]. Серія 4-

тіазолідинон-піридин-піперазинових кон'югатів **90** демонструє здатність до індукування апоптозу клітин лейкемії [14].

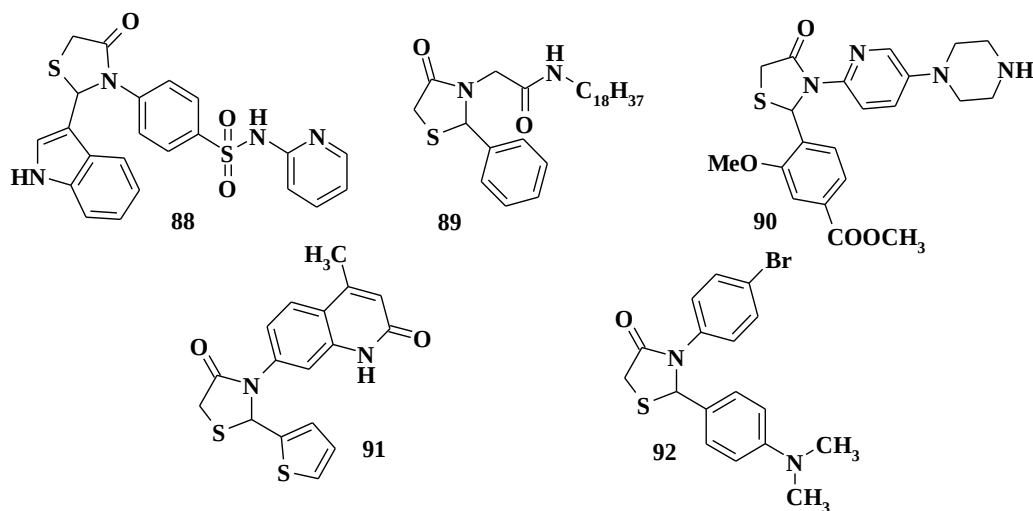


Рис. 1.4. 2,3-Дизаміщені 4-тіазолідинони як потенційні протиракові агенти.

Нуклеарний фактор карра В (NF-κB) регулює активність різних генів, які є залучені в процес запалення та розвитку онкологічних захворювань. Тому інгібітори NF-κB розглядаються як потенційні протипухлинні та протизапальні агенти. Дослідження *in vitro* виявили, що похідне **91** (рис. 1.4) володіє NF-κB-залежними протираковими властивостями щодо клітин ліній BT-549, HeLa, COLO-205 та ACHN. Дана активність також була підтверджена в дослідженні *in vivo* на асцитній карциномі Ерліха [91]. Слід відмітити, що навіть 2,3-диарил-4-тіазолідоли із замісниками простої структури **92** (рис. 1.4) демонструють виражені протипухлинні властивості як *in vitro* (Reh та Nalm6 клітини зі значенням IC<sub>50</sub> 11.9 мкмоль та 13.5 мкмоль), так і *in vivo* дослідженнях, де сполука викликала багатовогнищевий некроз тканини пухлини з появою значної кількості апоптичних клітин [92].

**1.2.4. Протизапальна та анальгетична активності.** Дотичною до протиракової активності похідних 4-тіазолідинону є також протизапальна дія, оскільки доведено, що одні і ті ж ферменти, наприклад циклооксигеназа-2 [93,94] чи фактор некрозу пухлин TNFα [95], беруть участь в патогенезі розвитку новоутворів та запальних процесів.



2-(4-Хлорофенокси)-*N*-[5-метил-4-оксо-2-(2-піридиніл)тіазолідин-3-іл]ацетамід **93** в карагінін-індукованій моделі запального процесу продемонстрував здатність інгібувати цитокіни, TNF $\alpha$  та інтерлейкін il-6 [15]. Серед представників 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів наявний ряд сполук, які володіють протизапальною активністю та задовільним профілем безпеки. Так, 3,3'-(1,2-етандііл)-біс-[2-(3,4-диметоксифеніл)-4-тіазолідинон **94** демонструє виражену протизапальну та анальгезуючу активності. У молекулі присутні два хіральні центри і різні енантіомери мають різну аффіність до ЦОГ-2. Зокрема, RR характерний найменшою афінністю, RS – проміжною, а SS-енантіомер демонструє найкращу селективність приблизно на рівні комерційного лікарського засобу Рофекоксибу.

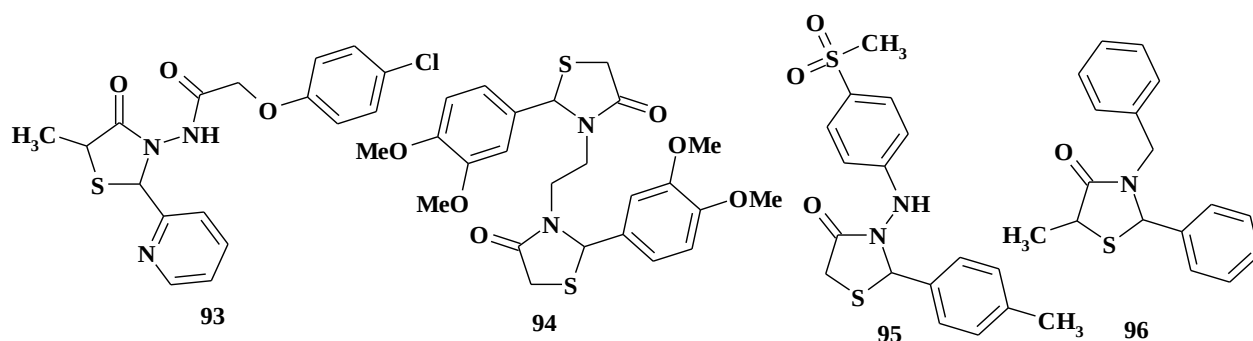


Рис. 1.5. Сполуки з протизапальною та анальгетичною активностями.

Завдяки просторовій подібності до коксибів 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони розглядаються як потенційний ресурс для пошуку нових протизапальних засобів з кращим профілем безпечності у порівнянні з існуючими, для яких характерні гастроінтестинальні або кардіоваскулярні побічні ефекти в залежності від ізоформи циклооксигенази, яку вони інгібують. Для сполук **95** та **96** (рис. 1.5) характерна висока протизапальна активність з суттєвою селективністю саме до ЦОГ-2 [16,17].

Для похідних 4-тіазолідонів характерний вплив на різні йонні канали. У залежності від типу каналу відрізняють можливий корисний фармакологічний ефект. Спорідненість до різних підвидів Ca<sup>2+</sup> дозволяє проявляти сполукам доволі різнопланові ефекти. Блокатори N-типу кальцієвих каналів **97** та **98**, які

беруть участь в передачі больових сигналів в ЦНС, активно вивчаються як новий клас анальгетиків для лікування невропатичного болю [96].

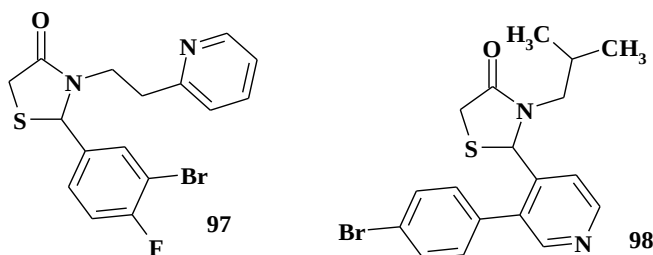


Рис. 1.6. Сполуки з анальгетичними властивостями.

**1.2.5. Інші види фармакологічного ефекту.** Поєднання інгібітора  $\text{Ca}^{2+}$  каналів та антиоксиданта в одній молекулі є перспективним шляхом еволюції препаратів для лікування ішемічної хвороби серця. Ряд похідних 4-тіазолідинонів (**99,100**) володіють обома активностями, які були підтвердженні дослідженнями як *in vitro* [97], так і *in vivo* [98].

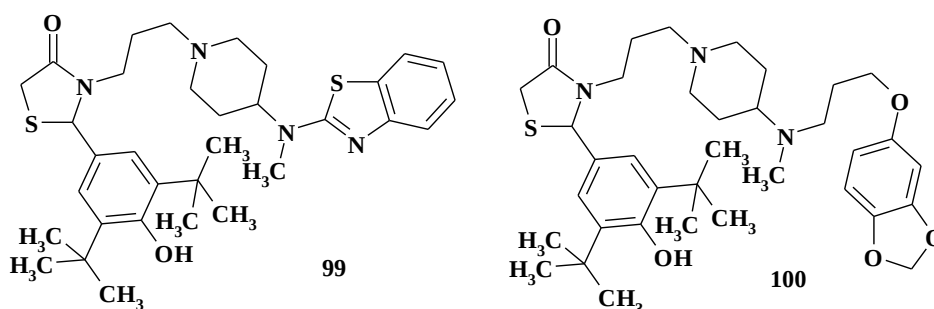


Рис. 1.7. Сполуки з антигіпертензивною та протиішемічною активностями.

Деякі похідні 4-тіазолідинону (**101**) також володіють гормональними властивостями, зокрема, як агоністи рецепторів фолікулостимулюючого гормону, що можуть використовуватись для лікування безпліддя в жінок [34].

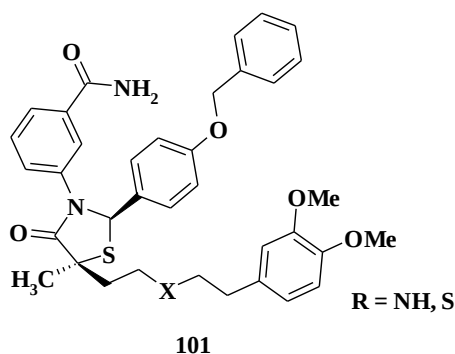


Рис. 1.8. Похідне 4-тіазолідинону з гормональними властивостями.

\*\*\*\*\*

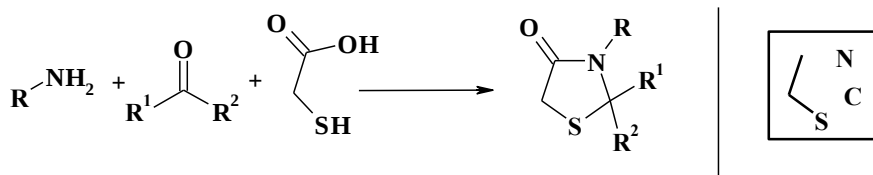
Наведена інформація про синтетичний та фармакологічний потенціал 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів не носить вичерпний характер, в науковій літературі медико-хімічного спрямування постійно з'являються статті щодо поступального розвитку зазначеного напрямку медичної хімії, що обґрунтовує перспективність тематики, що розглядається, для сучасної фармацевтичної науки.

## РОЗДІЛ 2

### СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 2,3-ДИЗАМІЩЕНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ЕФЕКТИВНИХ «МАЛИХ МОЛЕКУЛ» ДЛЯ ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Використання тіазолідинонової «матриці» в дизайні нових біологічно активних сполук набуває все більшої популярності в останні десятиліття [99-104]. Широкий спектр векторів біологічної активності та можливість формування різнопланових рядів високоактивних похідних дозволила віднести його до так званих «привілейованих» гетероциклів у методології «drug design». Однією з цікавих груп похідних тіазолідону є 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони, серед яких ідентифіковано сполуки-лідери з протівірусною [82,105,106] (інгібітори РНК-залежної ДНК-полімерази), протимікробною (вперше ідентифіковані інгібітори MurB) [71,107,108], протитуберкульозною (інгібітори інкорпорування рамнози та інгібітори сімейства Rml(A-C) протеїнів) [88], протиастматичною (антагоністи CCR4 рецепторів) [109], протизапальною і анальгезуючою активністю (інгібітори COX-2) [52,110], тощо. Окремо слід виокремити успіхи у пошуку нових протипухлинних агентів – похідних тіазолідинону [111], зокрема потенційних агентів для лікування раку простати [13]. Синтетичні підходи до отримання 2,3-дизаміщених похідних 4-тіазолідинону характеризуються значною різноманітністю, проте на сучасному етапі найбільше використовується «one-pot synthesis» методологія (схема 2.1).

Схема 2.1



На відміну від класичних синтетичних підходів, що потребують кількاءетапного синтезу, застосування дегідратуючих агентів, довготривалого кип'ятіння та супроводжуються порівняно невисокими виходами [37,112,113],

зазначений підхід дозволяє проводити реакцію в одну стадію, та не потребує виділення проміжних інтермедіатів.

Дотримуючись наведеної схеми метою нашої роботи був синтез 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів, розробка методів їхньої оптимізації та дослідження біологічної активності. У контексті даних досліджень логічним напрямком розвитку тематики є поєднання базового ядра з іншими гетероциклічними фрагментами, такими як ізатинові чи піразольне, оскільки даний підхід пошуку нових високоактивних сполук з серед таких «гібридних» молекул максимально корелює з логікою сучасної медичної хімії при розробці новітніх лікарських засобів. Додатково практичність та простота синтетичних методик, завдяки яким 4-тіазолідонове ядро можливо поєднати з додатковими фармакофорами надають змогу здійснювати спрямований дизайн нових «drug-like» молекул з прогнозованими біологічними властивостями. Тому метою даного розділу роботи є синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей 2,3-диарил(гетерил) 4-тіазолідонів, також гомологічних до них *спіро* похідних для подальшого вивчення фармакологічного профілю та встановлення кореляції «структура-активність».

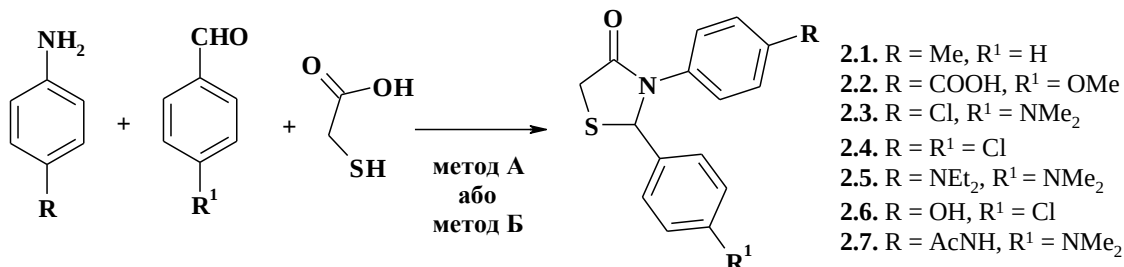
## **2.1. Синтез 3-арил-2-арил/алкіл-4-тіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук**

### **2.1.1. Опрацювання методів синтезу 2,3-диарил-4-тіазолідинонів.**

Класичною методикою синтезу 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів є трьохкомпонентна циклоконденсація в середовищі безводного бензену з використанням насадки Діна-Старка, причому співвідношення амін – альдегід – меркаптооцтова кислота становить 1:2:3 [37]. При оптимізації зазначеної методики синтезу ми встановили, що значно кращих результатів можна досягнути при співвідношенні реагентів 1:1:2. Так, дане співвідношення дозволяє одержати більш чистий продукт та уникнути певних рутинних методів очистки, таких як екстракція етилацетатом. Паралельно дані сполуки були одержані в середовищі безводного тетрагідрофурану при використанні м'якого

ацилюючого агенту (дициклогексилкарбодііміду (DCC) при кімнатній температурі. Як і в першому методі синтезу ми використовували співвідношення реагентів 1:1:2.

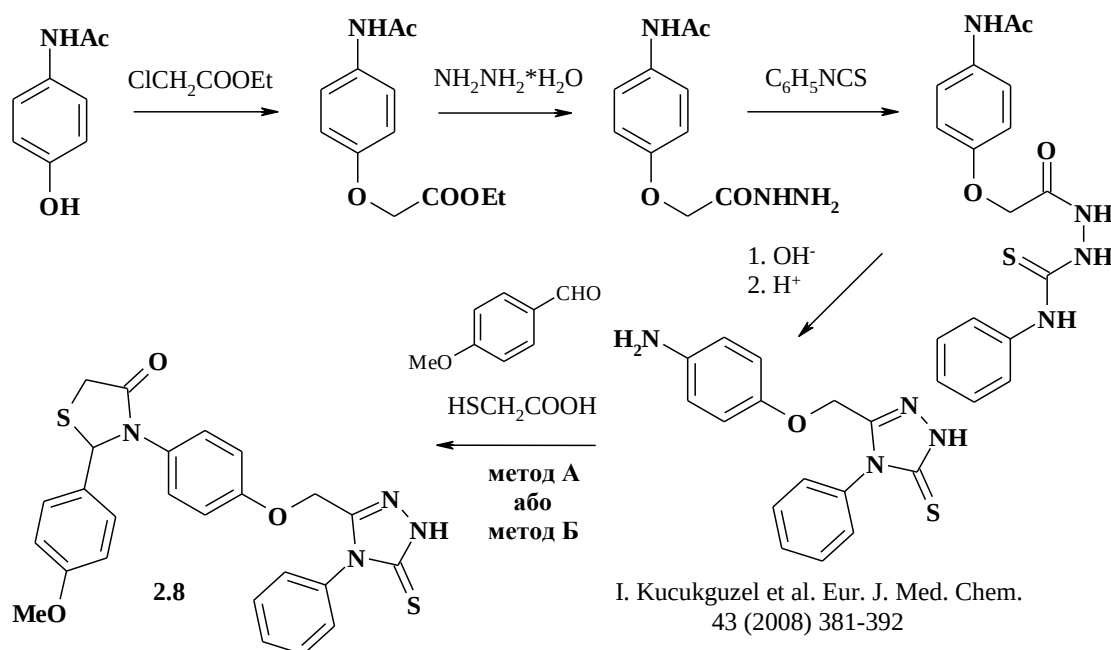
Схема 2.2



А - безводний бензен, нагрівання 24 год Б - безводний тетрагідрофуран, DCC, кімнатна темп., 1 год.

Окрім ароматичних амінів у наведених реакціях апробовано 5-(4-амінофеноксиметил)-4-феніл-2,4-дигідро-1,2,4-тріазол-3-тіон, одержаний за на основі парацетамолу [114]. Використання зазначеного реагенту дозволило синтезувати тріазол-4-тіазолідиноновий кон'югат **2.8** (схема 2.3).

Схема 2.3



Виходи продуктів реакцій **2.1-2.8**, отриманих різними методами, є співмірними і залежать від природи субституентів у структурі субстратів (таблиця 2.1).

Синтезовані сполуки **2.1-2.8** - дрібнокристалічні порошки білого кольору, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді.

Фізико-хімічні характеристики синтезованих 2,3-диарил-4-тіазолідинонів **2.1-2.8** наведені в таблиці 2.1

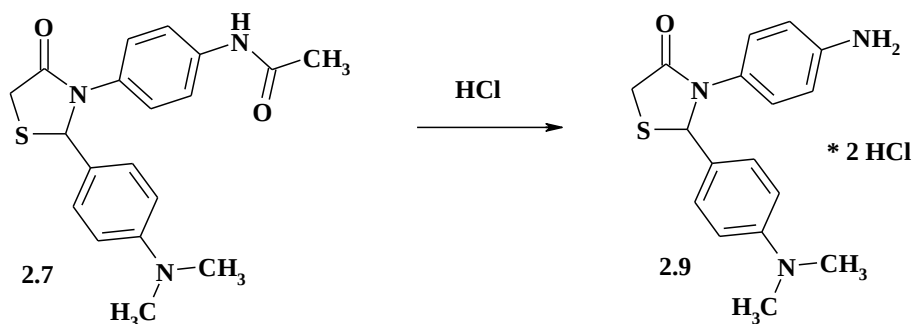
Таблиця 2.1

Фізико-хімічні властивості 2,3-диарил-4-тіазолідинонів **3.1-3.7**.

| Сполука    | R                | R <sup>1</sup>   | Вихід, %<br>(метод) | T <sub>топл</sub> , °C | Брутто-формула                                                               | Вирахувано, %                | Знайдено, %                  |
|------------|------------------|------------------|---------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>2.1</b> | Me               | H                | 72 (A)<br>75 (Б)    | 183-184                | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NOS                                          | C 71.34<br>H 5.61<br>N 5.20  | C 71.50<br>H 5.50<br>N 5.40  |
| <b>2.2</b> | COOH             | OMe              | 69 (A)<br>75 (Б)    | 190-192                | C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S                            | C 61.99<br>H 4.59<br>N 4.25  | C 62.10<br>H 4.70<br>N 4.10  |
| <b>2.3</b> | Cl               | NMe <sub>2</sub> | 75 (A)<br>61 (Б)    | 200-202                | C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> OS                          | C 61.34<br>H 5.15<br>N 8.42  | C 61.50<br>H 5.25<br>N 8.30  |
| <b>2.4</b> | Cl               | Cl               | 84 (A)<br>78 (Б)    | 187-189                | C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> NOS                          | C 55.57<br>H 3.42<br>N 4.32  | C 55.40<br>H 3.35<br>N 4.50  |
| <b>2.5</b> | NEt <sub>2</sub> | NMe <sub>2</sub> | 70 (A)<br>78 (Б)    | 172-174                | C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> OS                            | C 68.26<br>H 7.36<br>N 11.37 | C 68.40<br>H 7.50<br>N 11.20 |
| <b>2.6</b> | OH               | Cl               | 73 (A)<br>68 (Б)    | 210-213                | C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> S                          | C 58.92<br>H 3.96<br>N 4.58  | C 58.80<br>H 4.10<br>N 4.70  |
| <b>2.7</b> | AcNH             | NMe <sub>2</sub> | 73 (A)<br>68 (Б)    | 205-208                | C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S              | C 64.20<br>H 5.95<br>N 11.82 | C 64.10<br>H 5.80<br>N 11.70 |
| <b>2.8</b> | -                | -                | 65 (A)<br>60 (Б)    | 180-182                | C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> | C 61.21<br>H 4.52<br>N 11.42 | C 61.40<br>H 4.70<br>N 11.60 |

Враховуючи дані про суттєву протівірусну активність 2,3-диарил-4-тіазолідинонів [82,105,106] з метою оцінки можливості створення водорозчинних субстанцій для фармакологічного скринінгу сполуку **2.7** трансформовано у відповідну сіль **2.9** взаємодією з концентрованою хлоридною кислотою (схема 2.4).

Схема 2.4

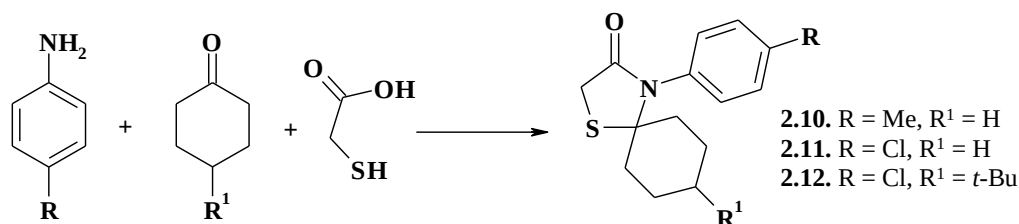


Синтезована сполука **2.9**. є темно-фіолетовим порошком з  $T_{\text{топл.}}$  153-156°C, розчинним у воді, спиртах, діоксані, діетиловому етері. Вихід продукту становить 80%. Склад, структуру та чистоту дигідрохлориду **2.9** підтверджено елементним аналізом (Perkin–Elmer 2400 CHN analyzer,  $C_{17}H_{21}N_3O_3S \cdot 2Cl$ ; вираховано (%): C 52.85, H 5.48, N 10.88; знайдено (%): C 53.00, H 5.30, N 11.70), спектрами  $^1H$  ЯМР (Varian Gemini, 400 MHz,  $DMSO-d_6$ : 3.71 с (6H,  $N(CH_3)_2$ ), 3.80 с (2H,  $CH_2$ ), 5.70 шс (3H,  $NH_3^+$ ), 5.95 с (1H, 2-CH) 6.52 д (2H,  $J = 8.8$  Гц, аром.), 7.15 д (2H,  $J = 8.8$  Гц, аром.), 7.31 д (2H,  $J = 8.8$  Гц, аром.), 7.54 д (2H,  $J = 8.8$  Гц, аром.) та хромато-мас спектрами (Agilent 1100, LCMS (ESI+)  $m/z$  348 ( $M+H$ ) $^+$ ).

**2.1.2. Синтез спірогетероциклічних сполук 4-тіазолідинонового ряду – 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів.** Встановлення кореляції «структура – біологічна активність» передбачає використання даних різнопланових сполук одного ряду, тому ми провели синтез структурно споріднених спірогетероциклічних сполук 4-тіазолідинонового ряду – 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів **2.10-2.12**. Для реалізації наведеної схеми в якості карбонільної сполуки в one-pot трикомпонентній реакції був використаний циклогексанон та його 4-*трет*-бутилпохідне, що дозволило отримати спірогетероциклічні сполуки **2.10-2.12** шляхом довготривалого нагрівання в середовищі безводного бензену з насадкою Діна-Старка (схема 2.5).



Схема 2.5



Синтезовані сполуки **2.10-2.12** – дрібнокристалічні порошки білого кольору, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді.

Фізико-хімічні характеристики 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів **2.10-2.12** наведені в таблиці 2.2.

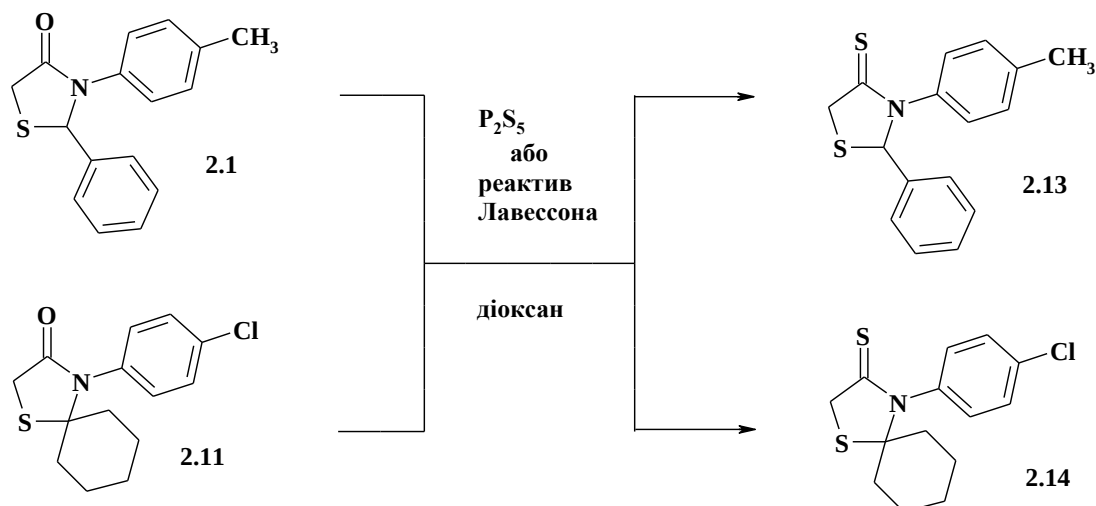
Таблиця 2.2

Фізико-хімічні властивості 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів **2.10-2.12**.

| Сполука     | R  | R¹           | Вихід, % | T <sub>топл</sub> , °C | Брутто-формула                        | Вирахувано, % |      |      | Знайдено, % |      |      |
|-------------|----|--------------|----------|------------------------|---------------------------------------|---------------|------|------|-------------|------|------|
|             |    |              |          |                        |                                       | C             | H    | N    | C           | H    | N    |
| <b>2.10</b> | Me | H            | 68       | 220-222                | C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NOS   | 68.93         | 7.33 | 5.36 | 68.80       | 7.20 | 5.30 |
| <b>2.11</b> | Cl | H            | 71       | 185-187                | C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> ClNOS | 59.67         | 5.72 | 4.97 | 59.80       | 5.90 | 5.00 |
| <b>2.12</b> | Cl | <i>t</i> -Bu | 74       | 196-199                | C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> ClNOS | 63.98         | 7.16 | 4.15 | 64.10       | 7.00 | 4.30 |

**2.1.3. Синтез 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинтіонів за реакцією тіонування відповідних 4-оксопохідних.** Логічним шляхом вивчення можливих перетворень в 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів є вивчення можливості модифікації за положенням 4 базового гетероциклу. Так, ми провели реакцію тіонування сполук **2.1** та **2.11** (схема 2.6) дією P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> за методикою, аналогічною до синтезу ізороданіну [115-118]. Окрім того, як тіонуючий агент апробовано реактив Лоуссона. Встановлено, що запропоновані методики не мають особливих переваг в чистоті кінцевого продукту та виходах, тому можуть успішно використовуватися в залежності від поставленого завдання.

Схема 2.6



Синтезовані сполуки **2.13**, **2.14** – дрібнокристалічні порошки світло коричневого кольору, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді.

Фізико-хімічні характеристики 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинтіонів **2.13**, **2.14** наведені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Фізико-хімічні властивості 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинтіонів **2.13**, **2.14**.

| Сполука     | Вихід, % | T <sub>топл</sub> , °C | Брутто-формула                                    | Вирахувано, % |      |      | Знайдено, % |      |      |
|-------------|----------|------------------------|---------------------------------------------------|---------------|------|------|-------------|------|------|
|             |          |                        |                                                   | C             | H    | N    | C           | H    | N    |
| <b>2.13</b> | 68       | 120-123                | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NS <sub>2</sub>   | 67.33         | 5.30 | 4.91 | 67.50       | 5.40 | 5.00 |
| <b>2.14</b> | 72       | 168-171                | C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> ClNS <sub>2</sub> | 57.39         | 6.42 | 4.46 | 57.50       | 6.30 | 4.30 |

**2.1.4. Спектральні характеристики 2,3-диарил-4-тіазолідинонів та 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів.** Структуру, індивідуальність та чистоту синтезованих 2,3-диарил-4-тіазолідинонів **2.1-2.8**, 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів **2.10-2.12** та тіазолідинтіонів **2.13**, **2.14** підтверджено спектрами <sup>1</sup>H ЯМР (прилад Varian Mercury – 400 MHz) і хромато-мас-спектрами (прилад Agilent 1100 Series LCMS) (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Спектральні характеристики 2,3-диарил-4-тіазолідинонів, 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів та їх тіоксопохідних

| Сполука | Спектр $^1\text{H}$ ЯМР, $\sigma$ (м.ч.), $J$ (Гц)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | LC-MS, $m/z$                               |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1       | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3                                          |
| 2.1     | 2.21с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.90 д (1H, $J = 15.6$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 4.03 д (1H, $J = 15.6$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 6.06 с (1H, CH), 7.30 т (2H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.34 д (2H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.42 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.46 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.49 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.)                                                                           | 270<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100%)      |
| 2.2     | 3.69 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.84 д (1H, $J = 15.7$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 3.94 д (1H, $J = 15.7$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 6.52 с (1H, CH), 7.36 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.28 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.40 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.82 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 12.80 шс (1H, $\text{COOH}$ )                                                                            | 330<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.0%)     |
| 2.3     | 2.90 с (6H, 2* $\text{CH}_3$ ), 3.88 д (1H, $J = 15.7$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 3.96 д (1H, $J = 15.7$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 6.50 с (1H, CH), 6.56 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.20 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.30 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.50 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.)                                                                                                         | 333/335<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100%)  |
| 2.4     | 3.92 д (1H, $J = 15.6$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 4.10 д (1H, $J = 15.6$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 6.30 с (1H, CH), 7.10 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.30-7.40 м (4H, аром.), 7.45 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.)                                                                                                                                                                                    | 324/326<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.8%) |
| 2.5     | 0.80 м (6H, 2* $\text{CH}_3$ ), 3.00 с (6H, 2* $\text{CH}_3$ ), 3.10 кв (1H, $J = 6.6$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 3.90 д (1H, $J = 15.8$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 4.00 д (1H, $J = 15.8$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 6.48 с (1H, CH), 6.60 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.16 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.20 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.30 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.)                             | 370<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100%)      |
| 2.6     | 3.94 д (1H, $J = 15.8$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 4.15 д (1H, $J = 15.8$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 6.31 с (1H, CH), 7.10 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.26 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.40 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.50 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 9.00 с (1H, OH)                                                                                                                        | 306/308<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.0%) |
| 2.7     | 2.12 с (3H, $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.98 с (6H, 2* $\text{CH}_3$ ), 3.90 д (1H, $J = 15.6$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 4.04 д (1H, $J = 15.6$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 6.54 с (1H, CH), 6.56 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.10 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.32 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.56 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 10.40 с (1H, NH)                                                 | 356<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(99.0%)     |
| 2.8     | 3.70 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 3.86 д (1H, $J = 15.7$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 3.98 д (1H, $J = 15.7$ Гц, $\text{CH}_2$ ), 5.27 с (2H, $\text{CH}_2$ ), 6.56 с (1H, CH), 6.56 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.10 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.36 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.28 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.30-7.60 м (7H, аром.), 7.82 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 11.40 с (1H, NH) | 491<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(96.0%)     |

Закінчення табл. 2.4

| 1           | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 3                                          |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>2.10</b> | 0.90-1.00 м (1Н, циклогекс.), 1.40-1.55 м (3Н, циклогекс.), 1.70 м (2Н, циклогекс.), 1.80 м (2Н, циклогекс.), 2.00 м (2Н, циклогекс.), 2.21с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 3.90 д (1Н, $J = 15.8$ Гц, CH <sub>2</sub> ), 4.10 д (1Н, $J = 15.8$ Гц, CH <sub>2</sub> ), 7.36 д (2Н, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.46 д (2Н, $J = 8.8$ Гц, аром.) | 262<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(99.0%)     |
| <b>2.11</b> | 0.93-1.00 м (1Н, циклогекс.), 1.49-1.60 м (3Н, циклогекс.), 1.68 м (2Н, циклогекс.), 1.77 м (2Н, циклогекс.), 2.00 м (2Н, циклогекс.), 3.88 д (1Н, $J = 15.8$ Гц, CH <sub>2</sub> ), 4.00 д (1Н, $J = 15.8$ Гц, CH <sub>2</sub> ), 7.34 д (2Н, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.58 д (2Н, $J = 8.2$ Гц, аром.)                               | 306/308<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.6%) |
| <b>2.12</b> | 0.86 с (9Н, <i>t</i> -Bu), 1.34-1.50 м (3Н, циклогекс.), 1.58-1.70 м (4Н, циклогекс.), 2.20 м (2Н, циклогекс.), 3.86 д (1Н, $J = 15.8$ Гц, CH <sub>2</sub> ), 3.90 д (1Н, $J = 15.8$ Гц, CH <sub>2</sub> ), 7.36 д (2Н, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.60 д (2Н, $J = 8.2$ Гц, аром.)                                                      | 338/340<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.6%) |
| <b>2.13</b> | 2.20с (3Н, CH <sub>3</sub> ), 3.96 д (1Н, $J = 15.2$ Гц, CH <sub>2</sub> ), 4.12 д (1Н, $J = 15.2$ Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.12 с (1Н, CH), 7.32 т (2Н, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.36 д (2Н, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.42 т (1Н, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.50 д (2Н, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.54 д (2Н, $J = 8.8$ Гц, аром.)                 | 286<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(95.0%)     |
| <b>2.14</b> | 0.92-1.00 м (1Н, циклогекс.), 1.50-1.64 м (3Н, циклогекс.), 1.70-1.77 м (4Н, циклогекс.), 2.00 м (2Н, циклогекс.), 3.94 д (1Н, $J = 15.8$ Гц, CH <sub>2</sub> ), 4.30 д (1Н, $J = 15.8$ Гц, CH <sub>2</sub> ), 7.40 д (2Н, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.60 д (2Н, $J = 8.2$ Гц, аром.)                                                   | 314/316<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.0%) |

У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР синтезованих 4-тіазолідинонів характеристичними є сигнали метиленової групи у положенні 5 базового гетероциклу. За рахунок магнітної нееквівалентності протонів зазначеної групи у спектрах спостерігаються два дублети у ділянці 3.90-4.30 м.ч. з константої спин-спінової взаємодії  $J = 15.7-15.8$  Гц. Окрім того, для 2,3-диарил-4-тіазолідинонів **2.1-2.8** та 4-тіоксоаналогу **2.13** характерним є сигнал 2-СН групи тіазолідинонового кільця у вигляді синглету при ~6.50 м.ч. Циклогексановий фрагмент 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів **2.10-2.12** та їх тіоксоаналогу **2.14** утворює субспектр у вигляді системи слабодиференційованих мультиплетів у ділянці 0.90-2.20 м.ч.

**2.1.5. Рентгеноструктурний аналіз 4-(4-хлорофеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-ону.** Особливості структури одержаних 4-арил-1-тіа-4-

азаспіро[4.5]декан-3-онів достовірно встановлено методом рентгеноструктурного аналізу сполуки **2.11** (рис. 2.1), яку обрано як модельну. Дослідження проведене на автоматичному чотирьохкружному дифрактометрі «Super Nova Dual Atlas». Структура розшифрована прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL [119-121].

За результатами аналізу встановлено, що кристали речовини **2.11** моноклінні, їх склад:  $C_{14}H_{16}ClNOS$ ,  $M_r = 281.79$ , просторова група  $P2_1/n$ ,  $a = 6.0163(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 9.6958(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 23.0046(7) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 94.409(3)^\circ$ ,  $\gamma = 90.00^\circ$ ,  $V = 1337.95(7) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$  ( $Z' = 1$ ),  $d_x = 1.399 \text{ Mg m}^{-3}$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.428 \text{ mm}^{-1}$ ,  $T = 130.0(1) \text{ K}$ ,  $\theta = 29.06^\circ$ , кількість незалежних відображень 3157, кількість відображень з  $I > 2\sigma(I)$  2850,  $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.043$ ,  $wR(F^2) = 0.099$ ,  $S = 1.166$ .

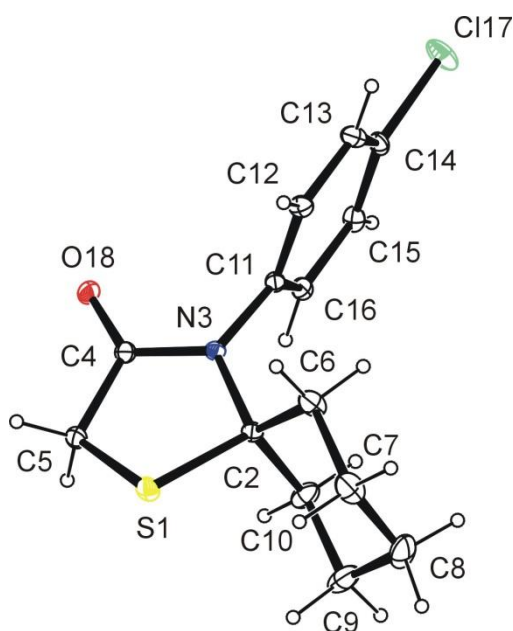


Рис. 2.1. PCA сполуки **2.11**.

Рентгеноструктурне дослідження показало, що сполука **2.11** має структуру 4-(4-хлорофеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-ону. П'ятичленне гетероциклічне тіазолідинове кільце, присутнє в молекулі, злегка гофровано ( $\text{rms} = 0.1338 \text{ \AA}$ ), приймаючи конформацію конверта з атомом S1, який відхиляється від плоского фрагменту інших атомів (C2, N3, C4, C5) на відстань  $0,528(3) \text{ \AA}$  (параметри Cremer'a і Pople'a [122]:  $Q = 0.3016(17) \text{ \AA}$ ,  $\varphi = 5.9(4)^\circ$ ).

Середня площина системи тiazолідинону (Thi) формує з середніми площинами фенільної (Ph) і циклогексанової (C-hex) груп утворює двогранні кути  $75.43(6)^\circ$  (Thi/Ph) і  $81.98(6)^\circ$  (Thi/C-hex).

У кристалічній решітці сполуки **2.11** молекули з'єднані водневими зв'язками C5–H5B $\cdots$ O17<sup>i</sup> [C5–H5B 0.99 Å, H5B $\cdots$ O17<sup>i</sup> 2.39 Å, C5 $\cdots$ O17<sup>i</sup> 3.283(2) Å, C5–H5B $\cdots$ O17<sup>i</sup> 149°; (i) –x,–y,1–z] у центросиметричні димери (рис. 2.2).

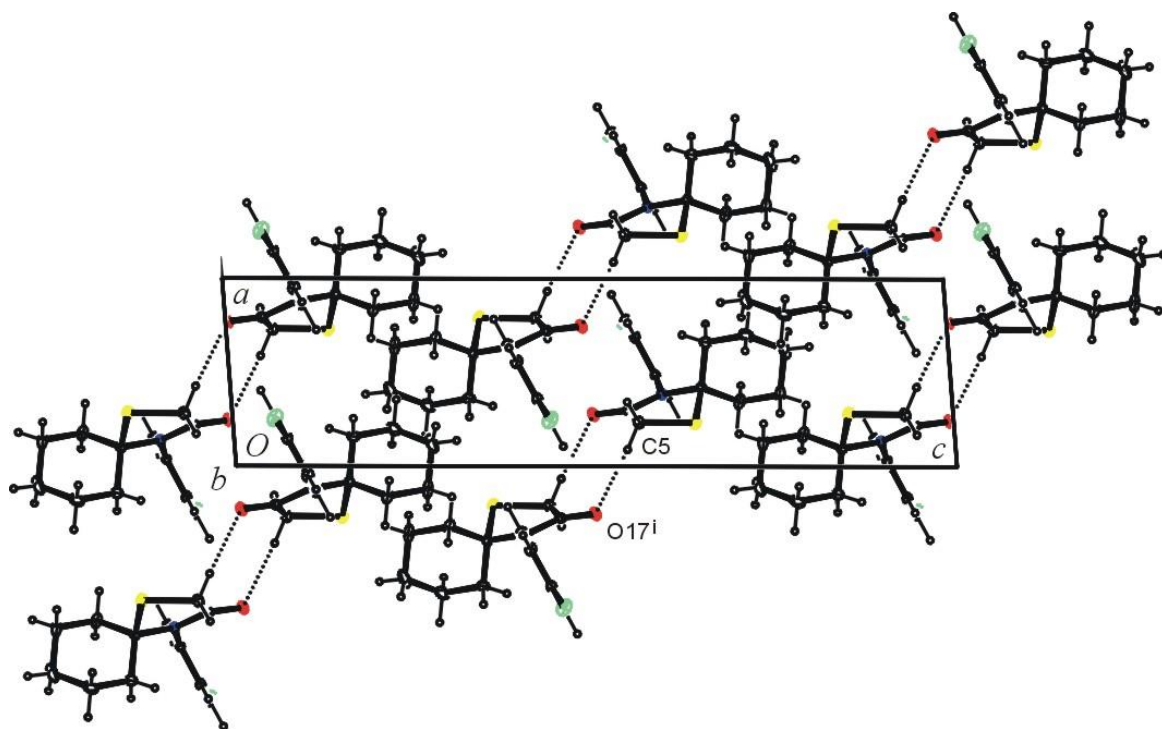


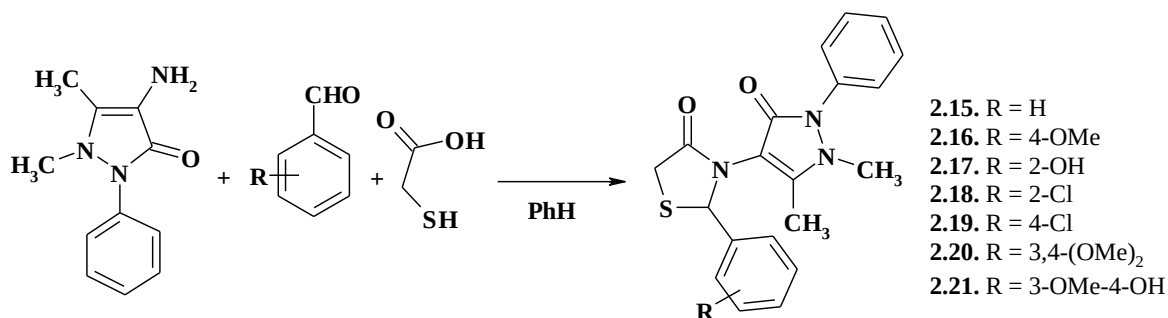
Рис. 2.2. Водневі зв'язки у кристалі сполуки **2.11**, що з'єднують молекули у центросиметричні димери.

## 2.2. Синтез 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів з гетероциклічними фрагментами у молекулах

**2.2.1. Синтез 3-(антипірил-4)-2-арил-4-тіазолідинонів.** Відомо, що поєднання 4-тіазолідинонового фрагменту з піразоліновим в одній молекулі в рамках гібрид-фармакофорного підходу є ефективним методом дизайну біологічно активних сполук з протизапальною [123,124], протипухлинною [125-128], противірусною [128,129], протитрипаносомною [129,130] активностями, тощо. З метою розвитку зазначеної тематики ми одержали серію 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-арил-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-2-феніл-4-тіазолідинонів

(3-(антипірил-4)-2-арил-4-тіазолідинонів) **2.4-2.16**. Зазначені сполуки синтезовані в one-pot трикомпонентній реакції 4-аміноантипірину, тіогліколевої кислоти та відповідного ароматичного альдегіду при довготривалому кип'ятінні реагентів у безводному бензені з насадкою Діна-Старка (схема 2.7).

Схема 2.7



Синтезовані сполуки **2.13-2.19** - дрібнокристалічні порошки білого або світложовтого кольору, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді.

Фізико-хімічні характеристики 3-(антипірил-4)-2-арил-4-тіазолідинонів **2.15-2.21** наведені в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Фізико-хімічні властивості 3-(антипірил-4)-2-арил-4-тіазолідинонів **2.13-2.19**

| Сполука     | R     | Вихід, % | T <sub>топл</sub> , °C | Брутто-формула                                                    | Вирахувано, %                | Знайдено, %                  |
|-------------|-------|----------|------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1           | 2     | 3        | 4                      | 5                                                                 | 6                            | 7                            |
| <b>2.15</b> | H     | 67       | 157-160                | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S   | C 65.73<br>H 5.24<br>N 11.50 | C 65.80<br>H 5.10<br>N 11.30 |
| <b>2.16</b> | 4-OMe | 72       | 150-152                | C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S   | C 63.78<br>H 5.35<br>N 10.62 | C 63.90<br>H 5.05<br>N 10.40 |
| <b>2.17</b> | 2-OH  | 78       | 189-191                | C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S   | C 62.98<br>H 5.02<br>N 11.02 | C 63.10<br>H 5.20<br>N 11.20 |
| <b>2.18</b> | 2-Cl  | 80       | 148-151                | C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | C 60.07<br>H 4.54<br>N 10.51 | C 60.20<br>H 4.70<br>N 10.40 |
| <b>2.19</b> | 4-Cl  | 76       | 150-153                | C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | C 60.07<br>H 4.54<br>N 10.51 | C 62.20<br>H 4.60<br>N 10.30 |

## Закінчення таблиці 2.5

| 1           | 2                      | 3  | 4       | 5                                                               | 6                            | 7                            |
|-------------|------------------------|----|---------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>2.20</b> | 3,4-(OMe) <sub>2</sub> | 75 | 160-163 | C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S | C 62.10<br>H 5.45<br>N 9.88  | C 62.20<br>H 5.30<br>N 10.00 |
| <b>2.21</b> | 3-OMe-4-OH             | 65 | 168-170 | C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S | C 61.30<br>H 5.14<br>N 10.21 | C 61.20<br>H 5.00<br>N 10.40 |

**2.2.2. Синтез 3'-заміщених спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів як вихідних сполук для дизайну потенційних протиракових агентів.** Дизайн нових біологічно активних сполук на основі «привілейованих структур» є одним з успішних напрямків у пошуку інноваційних лікарських засобів. Враховуючи наведене поєднання фармакологічно привабливих тіазолідинонів та ізатину (1*H*-індол-2,3-діону) відкриває доступ до сполук з широким спектром біологічної активності.

Похідні ізатину є добре відомим класом біологічно активних сполук [131], який часто використовується як джерело нових кандидатів у лікарські засоби, включаючи потенційні протиракові агенти [132]. Окрім того, вивчення ізатинового каркасу в поєднанні з іншими молекулярними фрагментами (в тому числі гетероциклічними) є ефективним підходом для розробки нових лікарських речовин [133]. Зокрема молекулярні механізми протиракової дії таких сполук пов'язані з спорідненістю до тирозинкінази [134], циклін-залежних кіназ [135], карбоангідрази [136], інгібування TNFα [137], тощо. Комбінація тіазолідинового та ізатинового каркасів в одній молекулі є перспективним гібрид-фамакофорним підходом до нових протиракових агентів. Деякі відомі приклади біологічно активних гібридних молекул з протираковим ефектом наведені на рисунку 2.3 [126,138,139].



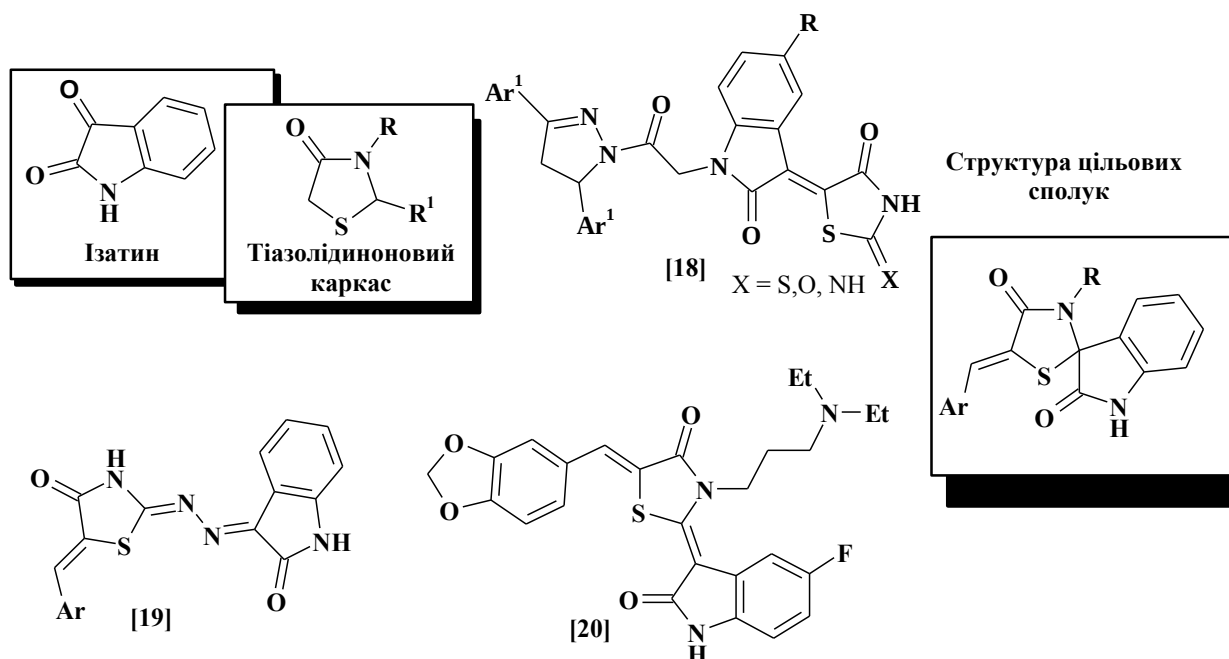
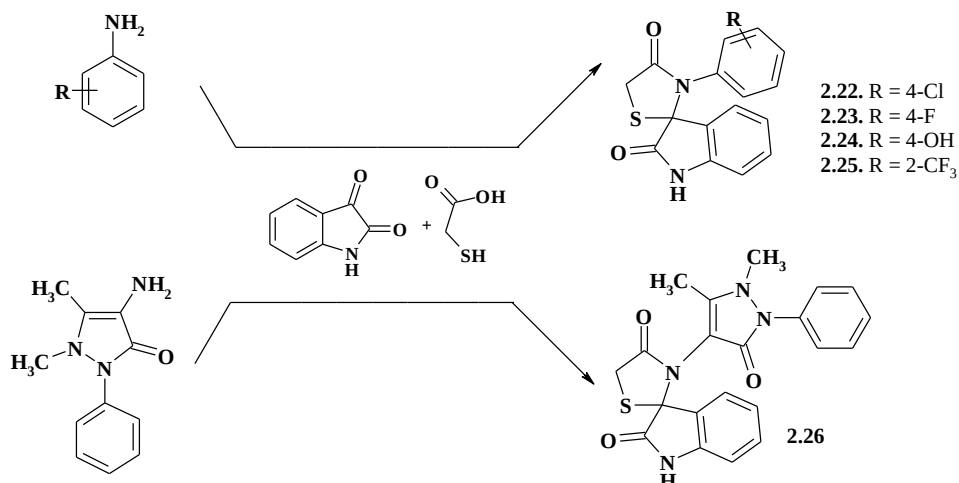


Рис. 2.3. Структура деяких ізатин-тіазолідинових гібридних молекул з протираковою активністю як обґрунтування синтезу нових похідних.

Цільові ізатин-тіазолідинові гібридні молекули одержані в одностадійній трикомпонентній реакції ізатину, тіоглікової кислоти та амінів в середовищі толуолу та використанні насадки Діна-Старка. В якості амінів використано ряд заміщених анілінів, а також 4-аміноантипін (схема 2.8). Слід відмітити необхідність зміни пропорції реагентів для кінцевого позитивного результату реакції при синтезі спіросполук на основі ізатину. Так, для досягнення оптимальних умов синтезу співвідношення амін – ізатин – меркартооцтова кислота було змінено з 1:1:2 до 1:1:10, що, окрім задовільного виходу та чистоти цільових продуктів, приводило до суттєвого скорочення тривалості перебігу хімічної реакції. При використанні пропорції діючих реагентів зі зменшеною кількістю тіоглікової кислоти виділити кінцевий продукт не вдалося.

Схема 2.8



Синтезовані сполуки **2.22-2.26** - дрібнокристалічні порошки білого кольору, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів **2.22-2.26** наведені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

Фізико-хімічні властивості спірозаміщених ізатин-тіазолідинонів **2.22-2.26**.

| Сполука     | R                 | Вихід, % | T <sub>топл</sub> , °C | Брутто-формула                                                                 | Вирахувано, %                | Знайдено, %                  |
|-------------|-------------------|----------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>2.22</b> | 4-Cl              | 75       | 170-173                | C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S              | C 58.10<br>H 3.35<br>N 8.74  | C 58.30<br>H 3.55<br>N 8.60  |
| <b>2.23</b> | 4-F               | 72       | >230                   | C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S               | C 61.14<br>H 3.53<br>N 8.91  | C 60.90<br>H 3.40<br>N 8.70  |
| <b>2.24</b> | 4-OH              | 62       | >230                   | C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S                | C 61.53<br>H 3.87<br>N 8.97  | C 61.70<br>H 4.00<br>N 9.10  |
| <b>2.25</b> | 2-CF <sub>3</sub> | 54       | >230                   | C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S | C 56.04<br>H 3.04<br>N 7.69  | C 56.20<br>H 3.00<br>N 7.80  |
| <b>2.26</b> | -                 | 52       | >230                   | C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S                | C 62.06<br>H 4.46<br>N 13.78 | C 62.10<br>H 4.20<br>N 13.70 |

**2.2.3. Спектральні характеристики 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів з гетероциклічними фрагментами у молекулах.** Структура та чистота синтезованих сполук були підтверджені методами хромато-мас-спектрометрії

(Agilent 1100) та  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії (Varian Gemini,  $^1\text{H}$  при 400 та  $^{13}\text{C}$  при 100 МГц). Спектральні характеристики наведено у таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

Спектральні характеристики етилових естерів 2-(5-амінометилєн-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти

| Сполука | Спектри $^1\text{H}$ та $^{13}\text{C}$ ЯМР, $\sigma$ (м.ч.), $J$ (Гц)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | LC-MS, $m/z$                                |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1       | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 3                                           |
| 2.15    | $^1\text{H}$ ЯМР: 1.90 с (3H, =C-CH <sub>3</sub> ), 3.00 с (3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.75 д (1H, $J$ = 15.8 Гц, CH <sub>2</sub> ), 3.85 д (1H, $J$ = 15.8 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.30 с (1H, CH), 7.25 т (1H, $J$ = 7.2 Гц, аром.), 7-27-7.32 м (5H, аром.), 7.35-7.45 м (4H, аром.)                                                                                                                       | 366<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.0%)      |
| 2.16    | $^1\text{H}$ ЯМР: 1.95 с (3H, =C-CH <sub>3</sub> ), 3.00 с (3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.80 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.65 д (1H, $J$ = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 3.75 д (1H, $J$ = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.20 с (1H, CH), 6.80 д (2H, $J$ = 8.6 Гц, аром.), 7.20-7.38 м (5H, аром.), 7.40-7.50 м (2H, аром.)                                                                                       | 396<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(97.0%)      |
| 2.17    | $^1\text{H}$ ЯМР: 1.92 с (3H, =C-CH <sub>3</sub> ), 3.03 с (3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.70 д (1H, $J$ = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 3.80 д (1H, $J$ = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.24 с (1H, CH), 7.20-7.30 м (3H, аром.), 7.35-7.45 м (5H, аром.), 7.72 д (1H, $J$ = 7.2 Гц, аром.), 8.82 с (1H, OH)                                                                                                      | 382<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100.0%)     |
| 2.18    | $^1\text{H}$ ЯМР: 2.08 с (3H, =C-CH <sub>3</sub> ), 3.05 с (3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.72 д (1H, $J$ = 15.7 Гц, CH <sub>2</sub> ), 3.90 д (1H, $J$ = 15.7 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.75 с (1H, CH), 7.20-7.30 м (3H, аром.), 7.30-7.40 м (5H, аром.), 7.60 д (1H, $J$ = 7.2 Гц, аром.)                                                                                                                       | 400/402<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.6%)  |
| 2.19    | $^1\text{H}$ ЯМР: 1.98 с (3H, =C-CH <sub>3</sub> ), 3.10 с (3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.70 д (1H, $J$ = 15.8 Гц, CH <sub>2</sub> ), 3.85 д (1H, $J$ = 15.8 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.28 с (1H, CH), 6.84 д (2H, $J$ = 8.6 Гц, аром.), 7.25-7.40 м (5H, аром.), 7.42-7.52 м (2H, аром.)                                                                                                                       | 400/402<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100.0%) |
| 2.20    | $^1\text{H}$ ЯМР: 1.98 с (3H, =C-CH <sub>3</sub> ), 3.00 с (3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.65 д (1H, $J$ = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 3.75 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.80 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.78 д (1H, $J$ = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.20 с (1H, CH), 6.68 д (1H, $J$ = 7.2 Гц, аром.), 6.90 д (1H, $J$ = 7.2 Гц, аром.), 6.95 с (1H, аром.), 7.20-7.30 м (3H, аром.), 7.38-7.50 м (2H, аром.) | 426<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100.0%)     |

## Закінчення таблиці 2.7

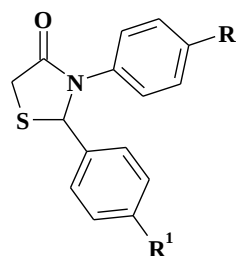
| 1    | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3                                          |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 2.21 | <sup>1</sup> H ЯМР: 1.95 с (3H, =C-CH <sub>3</sub> ), 3.00 с (3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.65 д (1H, <i>J</i> = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 3.75 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.78 д (1H, <i>J</i> = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.15 с (1H, CH), 6.65 д (1H, <i>J</i> = 7.2 Гц, аром.), 6.80 д (1H, <i>J</i> = 7.2 Гц, аром.), 6.95 с (1H, аром.), 7.20-7.32 м (3H, аром.), 7.38-7.50 м (2H, аром.), 8.55 с (1H, OH)                                                                                                               | 412<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(99.0%)     |
| 2.22 | <sup>1</sup> H ЯМР: 4.02 д (1H, <i>J</i> = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 4.17 д (1H, <i>J</i> = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.78 д (1H, <i>J</i> = 7.7 Гц, ізатин), 6.97-7.06 м (3H, аром.), 7.24 т (1H, <i>J</i> = 7.6 Гц, ізатин), 7.38 д (2H, <i>J</i> = 8.5 Hz, аром.), 7.53 д (1H, <i>J</i> = 7.4 Гц, ізатин), 10.84 с (1H, NH); <sup>13</sup> C ЯМР: 32.8, 69.9, 111.3, 123.3, 125.0, 126.9, 129.9, 130.9, 131.78, 133.3, 135.6, 142.0, 172.31, 176.5                                                                       | 331/333<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(96.0%) |
| 2.23 | <sup>1</sup> H ЯМР: 4.08 д (1H, <i>J</i> = 15.8 Гц, CH <sub>2</sub> ), 4.22 д (1H, <i>J</i> = 15.8 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.76 д (1H, <i>J</i> = 7.5 Гц, ізатин), 6.95-7.10 м (3H, аром.), 7.28 т (1H, <i>J</i> = 7.6 Гц, ізатин), 7.43 м (2H, аром.), 7.53 д (1H, <i>J</i> = 7.5 Гц, ізатин), 10.90 с (1H, NH)                                                                                                                                                                                                                 | 315<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100%)      |
| 2.24 | <sup>1</sup> H ЯМР: 3.95 д (1H, <i>J</i> = 15.5 Гц, CH <sub>2</sub> ), 4.11 д (1H, <i>J</i> = 15.5 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.62 д (2H, <i>J</i> = 8.6 Гц, аром.), 6.73 д ( <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H, ізатин), 6.81 д (2H, <i>J</i> = 8.5 Гц, аром.), 7.01 т (1H, <i>J</i> = 7.5 Гц, ізатин), 7.22 т (1H, <i>J</i> = 7.6 Гц, ізатин), 7.53 д (1H, <i>J</i> = 7.4 Гц, ізатин), 9.64 с (1H, OH), 10.71 с (1H, NH); <sup>13</sup> C ЯМР: 32.7, 70.1, 111.0, 116.2, 123.1, 125.6, 127.0, 127.6, 130.2, 131.5, 142.1, 157.7, 172.3, 176.8 | 313<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100%)      |
| 2.25 | <sup>1</sup> H ЯМР: 4.04 д (1H, <i>J</i> = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 4.18 д (1H, <i>J</i> = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.70 д (1H, <i>J</i> = 7.4 Гц, ізатин), 6.75-7.22 м (5H, аром.), 7.30 т (1H, <i>J</i> = 7.7 Гц, ізатин), 7.50 д (1H, <i>J</i> = 7.6 Гц, ізатин), 10.85 с (1H, NH)                                                                                                                                                                                                                                     | 381<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(95.5%)     |
| 2.26 | <sup>1</sup> H ЯМР: 1.95 с (3H, =C-CH <sub>3</sub> ), 3.00 с (3H, N-CH <sub>3</sub> ), 3.68 д (1H, <i>J</i> = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 3.78 д (1H, <i>J</i> = 15.6 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6.73 д ( <i>J</i> = 7.7 Гц, 1H, ізатин), 7.01 т (1H, <i>J</i> = 7.5 Гц, ізатин), 7.20-7.32 м (4H, аром., ізатин), 7.38-7.50 м (2H, аром.), 7.53 д (1H, <i>J</i> = 7.4 Гц, ізатин), 10.71 с (1H, NH)                                                                                                                                | 407<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(96.5%)     |

У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР синтезованих гетерилзаміщених 4-тіазолідинонів характерними є сигнали метиленової групи у положенні 5, які за рахунок магнітної нееквівалентності їх протонів утворюють два дублети у ділянці 3.60-4.20 м.ч. з константої спінової взаємодії *J* = 15.6-15.8 Гц. Для 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-2-арил-4-тіазолідинонів (2.15-2.21) характеристичними є сигнал 2-СН групи тіазолідинонового кільця у вигляді синглету при 6.20-6.75 м.ч., а також субспектр піразолонового

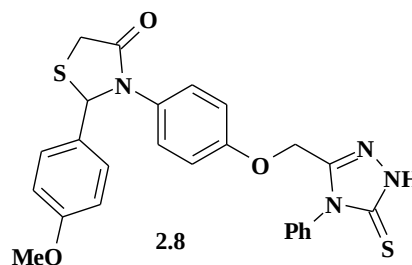
фрагменту, утворений двома синглетами метильних груп при 1.90-2.10 м.ч. та 3.00-3.10 м.ч., а також сигналами фенільного фрагменту в ділянці 7.20-7.60 м.ч. з відповідною мультиплетністю. Ізатиновий фрагмент спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів (2.22–2.26) утворює субспектр у вигляді системи дублет - два триплети - дублет в області ароматичних протонів (6.70-7.50 м.ч.), а також характерного синглету імідного протону при 10.70-10.90 м.ч.

### 2.3. Опис експериментів

#### Загальна методика синтезу 2,3-диарил-4-тіазолідинонів (2.1 – 2.8)



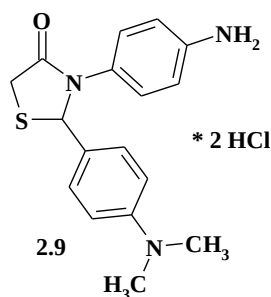
- 2.1. R = Me, R<sup>1</sup> = H
- 2.2. R = COOH, R<sup>1</sup> = OMe
- 2.3. R = Cl, R<sup>1</sup> = NMe<sub>2</sub>
- 2.4. R = R<sup>1</sup> = Cl
- 2.5. R = NEt<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> = NMe<sub>2</sub>
- 2.6. R = OH, R<sup>1</sup> = Cl
- 2.7. R = AcNH, R<sup>1</sup> = NMe<sub>2</sub>



*Метод а.* Суміш еквімолярних кількостей (5 ммоль) відповідного аміну і карбонільної сполуки та 10 ммоль тіогліколевої кислоти нагрівали протягом 24 годин в 25 мл безводного бензену, використовуючи насадку Діна-Старка для виділення води, що утворюється в процесі реакції. Після охолодження реакційну суміш виливали на водний розчин NaHCO<sub>3</sub>. Утворений осад відфільтровували і перекристалізовували з оцтової кислоти або етанолу.

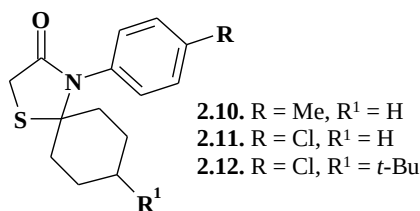
*Метод б.* Суміш 5 моль відповідного аміну та 10 ммоль карбонільної сполуки в 20 мл тетрагідрофурану поміщали в колбу і витримували протягом 5 хв при температурі 0<sup>0</sup>С до розчинення. Після цього додавали 15 ммоль меркаптооцтової кислоти, перемішували та додавали 6 ммоль DCC при температурі 0<sup>0</sup>С, вміст колби перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після закінчення реакції відфільтровували утворену N,N'-дициклогексилсечовину. Фільтрат загущували та виливали на водний розчин NaHCO<sub>3</sub>. Утворений осад відфільтровували і перекристалізовували з етанолу або оцтової кислоти.

Синтез дигідрохлориду 2-(4-амінофеніл)-3-(4-диметиламінофеніл)-4-тіазолідинону (2.9)



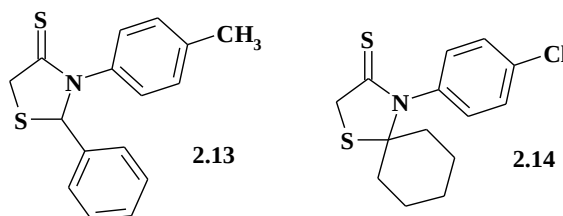
У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають 0.05 моль сполуки 2.7 і 5 мл концентрованої хлоридної кислоти. Суміш нагрівають протягом 20 хв до повного розчинення вихідної сполуки і охолоджують. Надлишок розчинника упарюють і обробляють по чергово етанолом та етером. Висушують.

Синтез 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів (2.10 – 2.12)



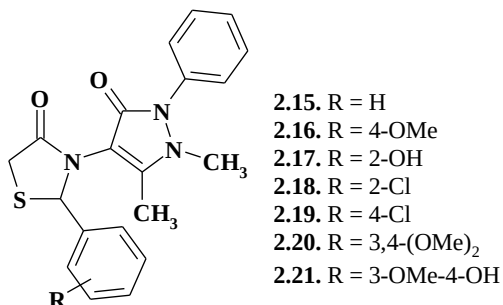
Суміш еквімолярних кількостей (5 ммоль) відповідного аніліну, циклогексанону (або його 4-*трет*-бутил похідного) та 10 ммоль тіогліколевої кислоти нагрівали протягом 24 годин в 25 мл безводного бензену, використовуючи насадку Діна-Старка для виділення води, що утворюється в процесі реакції. Після охолодження реакційну суміш виливали на водний розчин NaHCO<sub>3</sub>. Утворений осад відфільтровували і перекристалізовували з оцтової кислоти або етанолу.

Синтез 2-феніл-3-(4-метилфеніл)-4-тіазолідинтіону (2.13) та 4-(4-метилфеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-тіону (2.14)



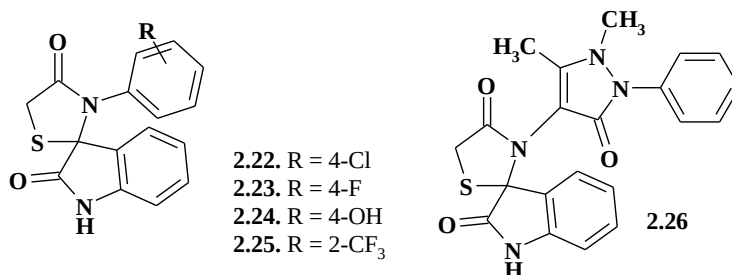
У трьохгорлу круглодонну колбу з магнітною мішалкою та зворотнім холодильником поміщають 0,1 моль сполуки **2.1** або **2.10**, 2 мл безводного піридину, 100 мл абсолютного діоксану. При постійному перемішуванні та нагріванні порціями додають 15 г  $P_2S_5$  або 0,2 моль реактиву Лоуссона. Кип'ятять протягом 2 годин. Реакційну суміш після охолодження виливають в 1 л холодної води. Одержаний продукт відфільтровують та по чергово перекристалізують з оцтової кислоти та етанолу.

*Загальна методика синтезу 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-2-арил-4-тіазолідинонів (**2.15** – **2.21**)*



Суміш еквімолярних кількостей (5 ммоль) 4-аміноантипірину, відповідного ароматичного альдегіду та 10 ммоль тіоглікової кислоти нагрівали протягом 24 годин в 25 мл безводного бензену, використовуючи насадку Діна-Старка. Після охолодження реакційну суміш виливали на водний розчин  $NaHCO_3$ . Утворений осад відфільтровували і перекристалізовували з етанолу.

*Синтез спіро[3H-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1H)-діонів (**2.22** – **2.26**)*



Суміш ізатину (10 ммоль), відповідного аніліну чи 4-аміноантипірину (10 ммоль) та оцтової кислоти (1 мл) у безводному бензені кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Додавали тіогліколеву кислоту (20 ммоль) і реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником при використанні насадки Діна-Старка протягом 8 годин. Після охолодження реакційну суміш концентрували і додавали в насичений розчин NaHCO<sub>3</sub>. Отриманий продукт фільтрували і перекристалізували з етанолу або оцтової кислоти.

## 2.4. Висновки

1. Показано, що трьохкомпонентна циклоконденсація амінів, альдегідів та меркаптооцтової кислоти у співвідношенні реагентів 1:1:2, є ефективним підходом до синтезу 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів.
2. Встановлено, що трьохкомпонентна "one-pot" взаємодія амінів, альдегідів та меркаптооцтової кислоти в середовищі бензену з використанням насадки Діна-Старка чи дициклогексилкарбодіїміду в діоксані є альтернативними методами синтезу 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів за параметрами виходів і чистоти продукту, та можуть використовуватися паралельно в залежності від поставленого завдання.
3. Показано, що використання циклогексанону чи ізатину в якості оксосполуки є ефективним підходом до синтезу 2-спірозаміщених 4-тіазолідинонів, а саме 1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів та спіро[3H-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1H)-діонів.
4. Показано, що використання в трьохкомпонентній "one-pot" циклоконденсації в якості амінів гетероциклічних похідних 5-(4-амінофеноксиметил)-4-феніл-2,4-дигідро-1,2,4-тріазол-3-тіону та 4-аміноантипірину є ефективним підходом до синтезу 3-гетерилзаміщених



- 4-тіазолідинонів, що продемонстровано одержанням нового тріазол-тіазолідинонового кон'югату та 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-арил-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-2-заміщених(спірозаміщених)-4-тіазолідинонів.
5. Показано, що 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони легко вступають в реакцію тіонування при дії  $P_2S_5$  чи реактиву Лоуссона, що підтверджено синтезом серії 4-тіазолідинтіонів як потенційних біологічно активних сполук та відкриває нові можливості хімічних трансформацій похідних 4-тіазолідинону.
  6. Структура і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами хромато-мас-спектрометрії,  $^1H$  та  $^{13}C$  ЯМР-спектроскопії.
  7. Особливості структури спірозаміщених 4-тіазолідинонів вивчено методом рентгеноструктурного аналізу вихідної сполуки **2.11**, на основі якого однозначно підтверджено утворення 4-(4-хлорофеніл)-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-ону, а також показано, що у кристалічній решітці зазначеної сполуки молекули з'єднані водневими зв'язками у центросиметричні димери.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky, D.V. Kaminsky, A.P. Kryshchyshyn, D.Ya. Havrylyuk, D.V. Atamanyuk, I.Yu. Subtel'na, D.V. Khylyuk // Biopolymers and Cell. – 2011. – vol.27(2). – P.107-117. *Особистий внесок: синтез 2,3-диарил(гетерил)-4-тіазолідинонів, систематизація даних протипухлинної активності.*
2. Вивчення протитрипаносомної активності тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем / А.П. Крищишин, Д.В. Камінський, Н.І. Зеліско, Д.В. Хилюк, Ф. Грельє, Р.Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – т.11, вип.2(42). – С.57-62. *Особистий внесок: синтез 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів, інтерпретація спектральних даних.*

## РОЗДІЛ 3

### СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-ЕН-2,3-ДИЗАМІЩЕНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Відомо, що однією із найперспективніших груп 4-тіазолідинонів є група 5-ен-4-тіазолідинонів, як з хімічної, так і фармакологічної сторін. Кон'югація 5-енового фрагменту з карбонільною групою C4 забезпечує електрофільність сполук та їх здатність в реакції приєднання Міхаеля нуклеофільних залишків білків до екзоциклічного подвійного зв'язку. Це властивість характеризує 5-ен-4-тіазолідинони як «frequent hitters» чи «pan assay interference compounds» [103,104], які розглядаються як небажані сполуки в процесі пошуку лікарських засобів, із-за можливої недостатньої селективності. Ця точка зору спростовується в багатьох дослідженнях, а велика кількість сполук-лідерів відноситься саме до 5-ен-4-тіазолідинонів. З іншого боку, зазначені акцептори Міхаеля є одними з найефективніших активаторів Nrf2 через модифікацію Keap1, що відкриває нові перспективи в лікуванні запалення і раку. Аргументи на користь перспективності зазначених 4-тіазолідинонів також пов'язані з так званим поліфармакологічним підходом, де спорідненість до різних біомішеней розглядається як перевага. Крім того, 5-ен-4-тіазолідинони є прикладами привілейованих структур, які розглядаються як молекулярний базис, що забезпечує спорідненість до цілої родини певного білка. Кращі результати у створенні лікарських засобів можна очікувати за умови впливу сполуки на різні біомішені та залучення більш ніж одного механізму чи реакції відповіді біосистеми в межах концепції так званих multi-target drugs. Використання різноманітності 5-енового фрагмента дозволяє досягти зазначених бажаних комбінацій, наприклад, в рамках гібридного фармакофорного підходу.

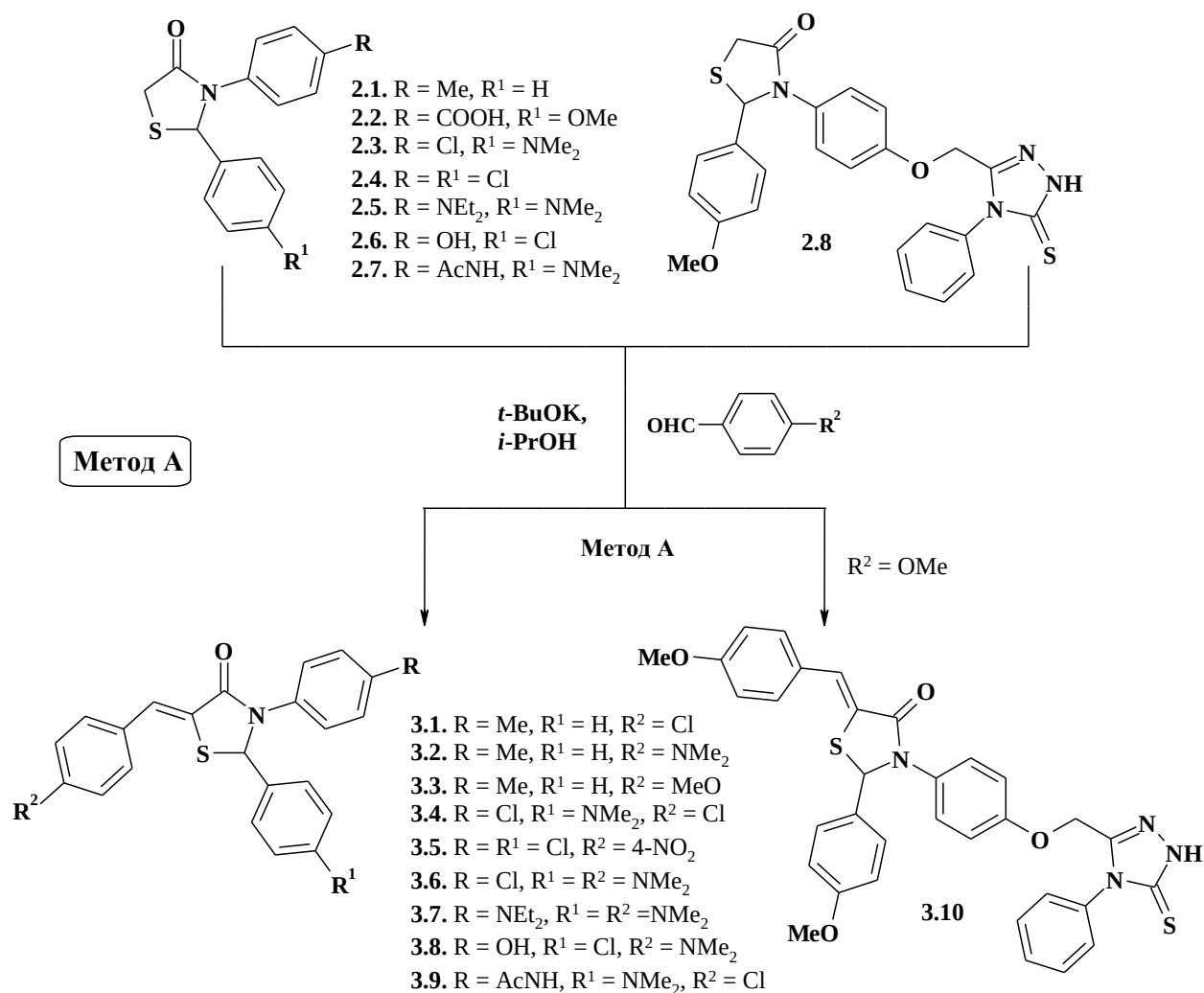
З огляду на зазначене вище, спрямований пошук нових хіміотерапевтичних засобів з групи 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних сполук є виправданим і перспективним напрямком медичної

хімії. Враховуючи спорадичний характер повідомлень про синтез 5-ариліден-2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів, які не відносяться до класів 2-тіксо-, 2-оксо чи 2-імінопохідних, метою наведеного розділу стала розробка ефективних методів синтезу зазначеного класу сполук.

### **3.1. Синтез 5-ариліден-3-арил-2-арил/алкіл-4-тіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук**

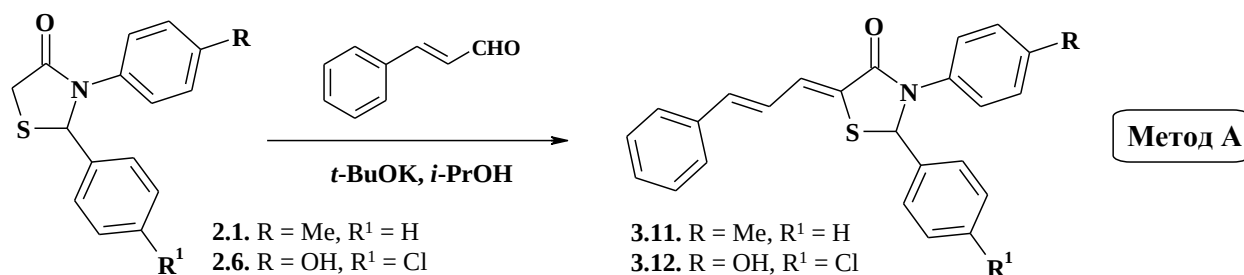
**3.1.1. Опрацювання методів синтезу 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів за реакцією Кньовенагеля.** Метиленова група положення 5 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів, які не відносяться до класів 2-тіксо-, 2-оксо чи 2-імінопохідних, характеризується меншою реакційною здатністю в порівнянні з ізостерами роданінового чи 2,4-тіазолідиндіонового ряду [140-142], а відомий підхід, що полягає у проведенні реакції в середовищі оцтової кислоти та використанні ацетату натрію як каталізатора, є неефективним. Очевидно, що важкодоступність цільових сполук 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів зумовлює незначну кількість публікацій присвячених цій тематиці. Враховуючи зазначену проблему, нами запропоновано модифіковану версію реакції Кньовенагеля, яка полягала у використанні *трет*-бутилату калію як основного каталізатора у середовищі ізопропілового спирту. При наявності в молекулі вихідних 2,3-дизаміщених-4-тіазолідинонів чи альдегідів гідроксильних або карбоксильних груп, використовували більшу на один еквівалент кількість *трет*-бутилату калію, враховуючи, що частина десиктанту йде на нейтралізацію гідроксильної чи карбоксильної групи. Використання такого підходу (**метод А**) дозволило отримати 5-(*Z*)-ариліденпохідні **3.1-3.10** із задовільними виходами (схема 3.1).

Схема 3.1



У аналогічній манері реагує циннамовий альдегід з утворенням відповідних 5-[(*Z,E*)-3-феніл-2-пропеніліден]-4-тіазолідинонів 3.11, 3.12 (схема 3.2).

Схема 3.2

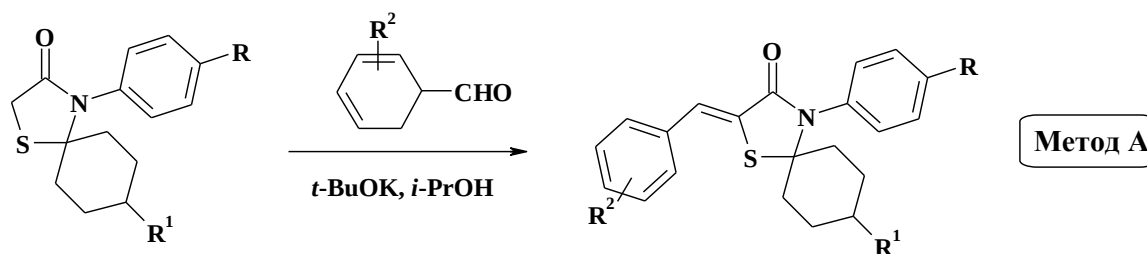


Синтезовані сполуки **3.1-3.12** - дрібнокристалічні порошки білого або жовтого кольорів, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді.

Фізико-хімічні характеристики синтезованих 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів **3.1-3.12** наведені в таблиці 3.1

**3.1.2. Синтез спірозаміщених 2-ариліден-4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів.** Продовжуючи системне вивчення 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів ми апробували в якості метиленактивних сполук спірозаміщені 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-они, які виявились ефективними реагентами для одержання низки важкодоступних 2-ариліденпохідних. Як і в попередньому випадку реакцію Кньюнгеля з деякими ароматичними альдегідами проводили в середовищі ізопропанолу та присутності *трет*-бутилату калію як основного каталізатора, що дозволило одержати цільові сполуки **3.13-3.17** з достатніми виходами та необхідною чистотою (схема 3.3).

Схема 3.3



**2.10.** R = Me, R<sup>1</sup> = H  
**2.11.** R = Cl, R<sup>1</sup> = H  
**2.12.** R = Cl, R<sup>1</sup> = *t*-Bu

**3.13.** R = Me, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 3-OMe-4-OH  
**3.14.** R = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-MeO  
**3.15.** R = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 2-OH  
**3.16.** R = Cl, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-HOOCCH<sub>2</sub>O-3-MeO  
**3.17.** R = Cl, R<sup>1</sup> = *t*-Bu, R<sup>2</sup> = 4-MeO

Синтезовані похідні **3.13-3.17** - дрібнокристалічні порошки білого або жовтого кольорів, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді.

Фізико-хімічні характеристики синтезованих 2-ариліден-4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів **3.13-3.17** наведені в таблиці 3.1

**3.1.3. Опрацювання альтернативного підходу до синтезу 5-ариліден-2,3-дизаміщених-4-тіазолідинонів за трикомпонентною «one pot» реакцією на основі 3-арил-2-меркаптоакрилових кислот.** Враховуючи спорадичність інформації про методи синтезу 2,3-дизаміщених 5-ен-4-тіазолідинонів ми опрацювали альтернативний підхід, що базується на використанні трикомпонентної «one pot» реакції за участі 3-арил-2-меркаптоакрилових кислот. У своїй основі запропонований метод містить ретросинтетичну схему перетворень 5-ен-2-тіоксо-4-тіазолідинони (роданіни) – 5-ен-2,3-диарил-4-тіазолідинони (рис. 3.1).

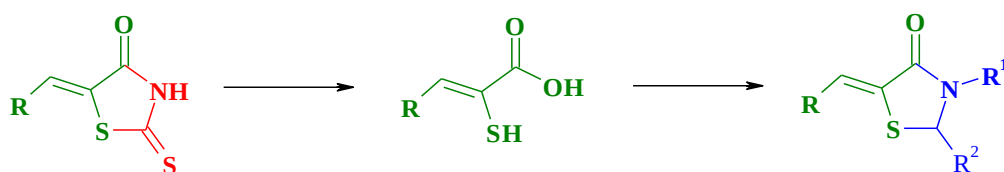


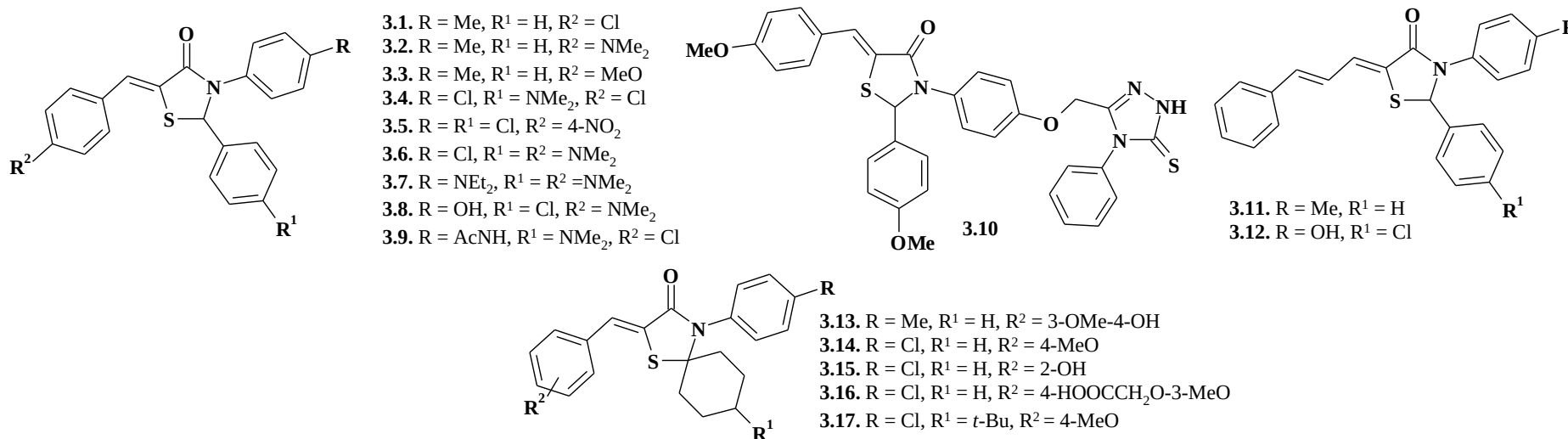
Рис. 3.1. Ретросинтетична схема 5-ен-2-тіоксо-4-тіазолідинони (роданіни) – 5-ен-2,3-диарил-4-тіазолідинони.

3-Арил-2-меркаптоакрилові кислоти **3.18-3.22** одержано шляхом лужного гідролізу 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів (5-ариліденроданів) за відомою методикою [142-144]. Ми встановили, що сполуки **3.18-3.22** можуть бути успішно використані як тиольні реагенти в трикомпонентній «one pot» реакції з ароматичними амінами, ароматичними альдегідами чи циклогексаном. Реакцію проведено в середовищі безводного бензену з використанням насадки Діна-Старка, причому співвідношення амін – альдегід – 3-арил-2-меркаптоакрилова кислота становить 1:1:2 (схема 3.4). Зазначений підхід дозволив зустрічно одержати 2,3-дизаміщені 5-ариліден-4-тіазолідинони альтернативно до реакції Кньовенагеля (підрозділи 3.1.1, 3.1.2).

Фізико-хімічні властивості сполук наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Фізико-хімічні властивості 2,3-дизаміщених 5-ариліден-4-тіазолідинонів **3.1-3.17**.



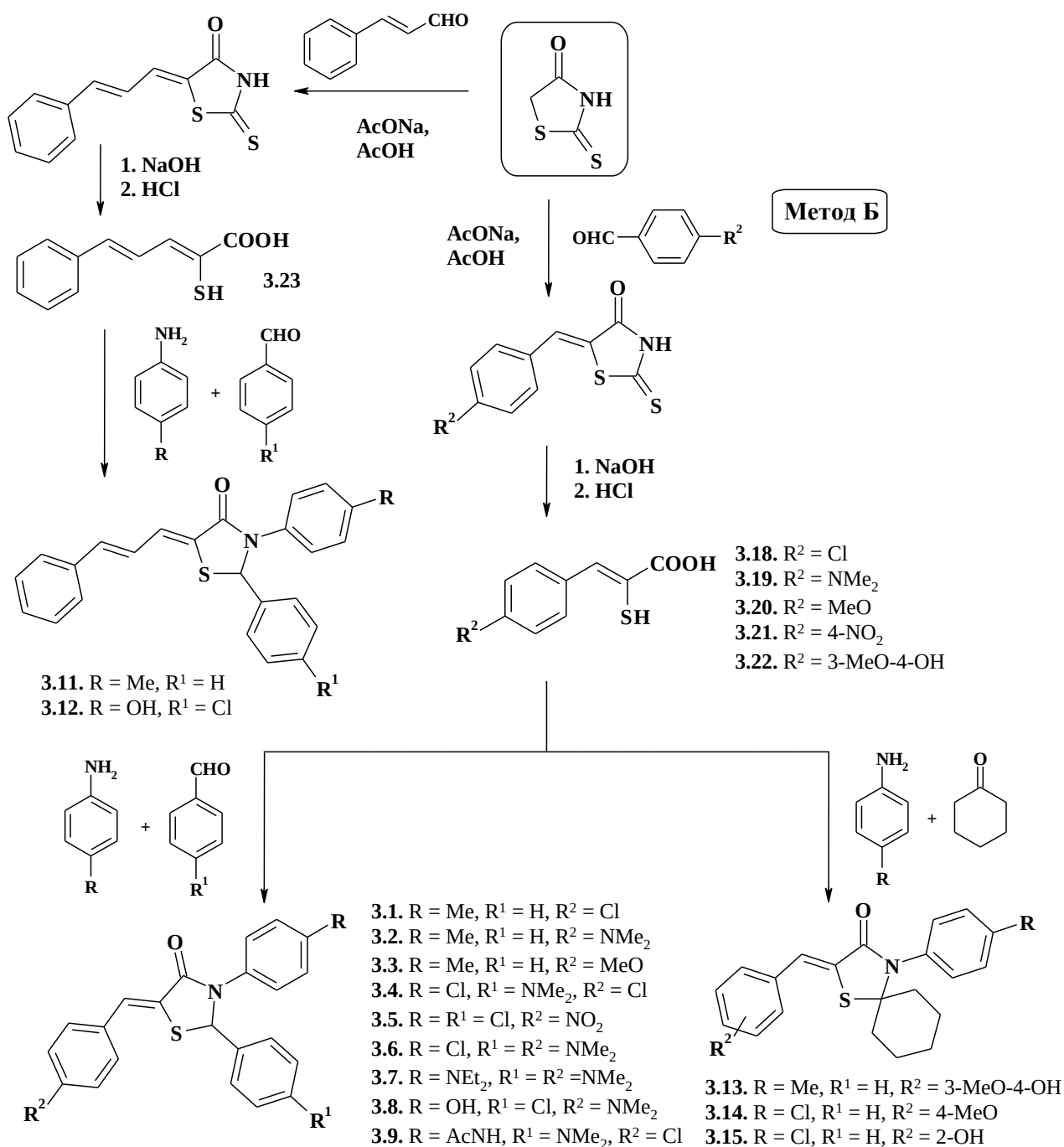
| Сполука    | R  | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>   | Вихід, %<br>(метод) | T <sub>топл</sub> ,<br>°C | Брутто-<br>формула                                                | Вирахувано, % |      |      | Знайдено, % |      |      |
|------------|----|------------------|------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------|------|------|-------------|------|------|
|            |    |                  |                  |                     |                           |                                                                   | C             | H    | N    | C           | H    | N    |
| 1          | 2  | 3                | 4                | 5                   | 6                         | 7                                                                 | 8             | 9    | 10   | 11          | 12   | 13   |
| <b>3.1</b> | Me | H                | Cl               | 53 (А)<br>78 (Б)    | >230                      | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClNOS                             | 70.49         | 4.63 | 4.57 | 70.60       | 4.75 | 3.90 |
| <b>3.2</b> | Me | H                | NMe <sub>2</sub> | 56 (А)<br>73 (Б)    | >230                      | C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> OS                 | 74.97         | 6.04 | 6.99 | 75.10       | 6.20 | 7.15 |
| <b>3.3</b> | Me | H                | MeO              | 47 (А)<br>71 (Б)    | >230                      | C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S                 | 74.39         | 5.46 | 3.61 | 74.55       | 5.65 | 3.80 |
| <b>3.4</b> | Cl | NMe <sub>2</sub> | Cl               | 35 (А)<br>56 (Б)    | >230                      | C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> OS | 63.30         | 4.43 | 6.15 | 63.50       | 4.55 | 6.40 |

Закінчення табл. 3.1

| 1           | 2                | 3                | 4                                 | 5                | 6           | 7                                                                               | 8     | 9    | 10    | 11    | 12   | 13    |
|-------------|------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------|------|-------|-------|------|-------|
| <b>3.5</b>  | Cl               | Cl               | NO <sub>2</sub>                   | 52 (A)<br>65 (Б) | >230        | C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S | 57.78 | 3.09 | 6.13  | 57.60 | 3.00 | 6.00  |
| <b>3.6</b>  | Cl               | NMe <sub>2</sub> | NMe <sub>2</sub>                  | 55 (A)<br>64 (Б) | >230        | C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> OS                             | 67.30 | 5.65 | 9.06  | 67.40 | 5.50 | 9.20  |
| <b>3.7</b>  | NEt <sub>2</sub> | NMe <sub>2</sub> | NMe <sub>2</sub>                  | 45 (A)<br>56 (Б) | >230        | C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> OS                               | 71.96 | 7.25 | 11.19 | 72.10 | 7.20 | 11.10 |
| <b>3.8</b>  | OH               | Cl               | NMe <sub>2</sub>                  | 40 (A)<br>60 (Б) | >230        | C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S               | 65.97 | 4.84 | 6.41  | 65.80 | 4.90 | 6.30  |
| <b>3.9</b>  | AcNH             | NMe <sub>2</sub> | Cl                                | 45 (A)<br>68 (Б) | >230        | C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S               | 65.33 | 5.06 | 8.79  | 65.50 | 5.20 | 8.90  |
| <b>3.10</b> | -                | -                | -                                 | 65 (A)           | >230        | C <sub>33</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>    | 65.11 | 4.64 | 9.20  | 65.00 | 4.80 | 9.10  |
| <b>3.11</b> | Me               | H                | -                                 | 42 (A)<br>75 (Б) | >230        | C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> NOS                                             | 78.30 | 5.52 | 3.65  | 78.50 | 5.65 | 3.80  |
| <b>3.12</b> | OH               | Cl               | -                                 | 55 (A)<br>70 (Б) | 180-<br>182 | C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClNO <sub>2</sub> S                             | 68.48 | 4.55 | 3.33  | 68.40 | 4.70 | 3.20  |
| <b>3.13</b> | Me               | H                | 3-MeO-4-OH                        | 48 (A)<br>60 (Б) | >230        | C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S                               | 69.85 | 6.37 | 3.54  | 69.70 | 6.50 | 3.40  |
| <b>3.14</b> | Cl               | H                | 4-MeO                             | 48 (A)<br>71 (Б) | 194-<br>197 | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>2</sub> S                             | 66.07 | 5.54 | 3.50  | 66.20 | 5.70 | 3.60  |
| <b>3.15</b> | Cl               | H                | 2-OH                              | 42 (A)<br>75 (Б) | >230        | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> ClNO <sub>2</sub> S                             | 65.36 | 5.22 | 3.63  | 65.50 | 5.30 | 3.70  |
| <b>3.16</b> | Cl               | H                | 4-HOOCCH <sub>2</sub> O-<br>3-MeO | 55 (A)           | >230        | C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>5</sub> S                             | 60.82 | 5.10 | 2.96  | 61.00 | 5.00 | 3.10  |
| <b>3.17</b> | Cl               | <i>t</i> -Bu     | 4-MeO                             | 45 (A)           | >230        | C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> ClNO <sub>2</sub> S                             | 68.48 | 6.63 | 3.07  | 68.60 | 6.50 | 3.00  |



Схема 3.4

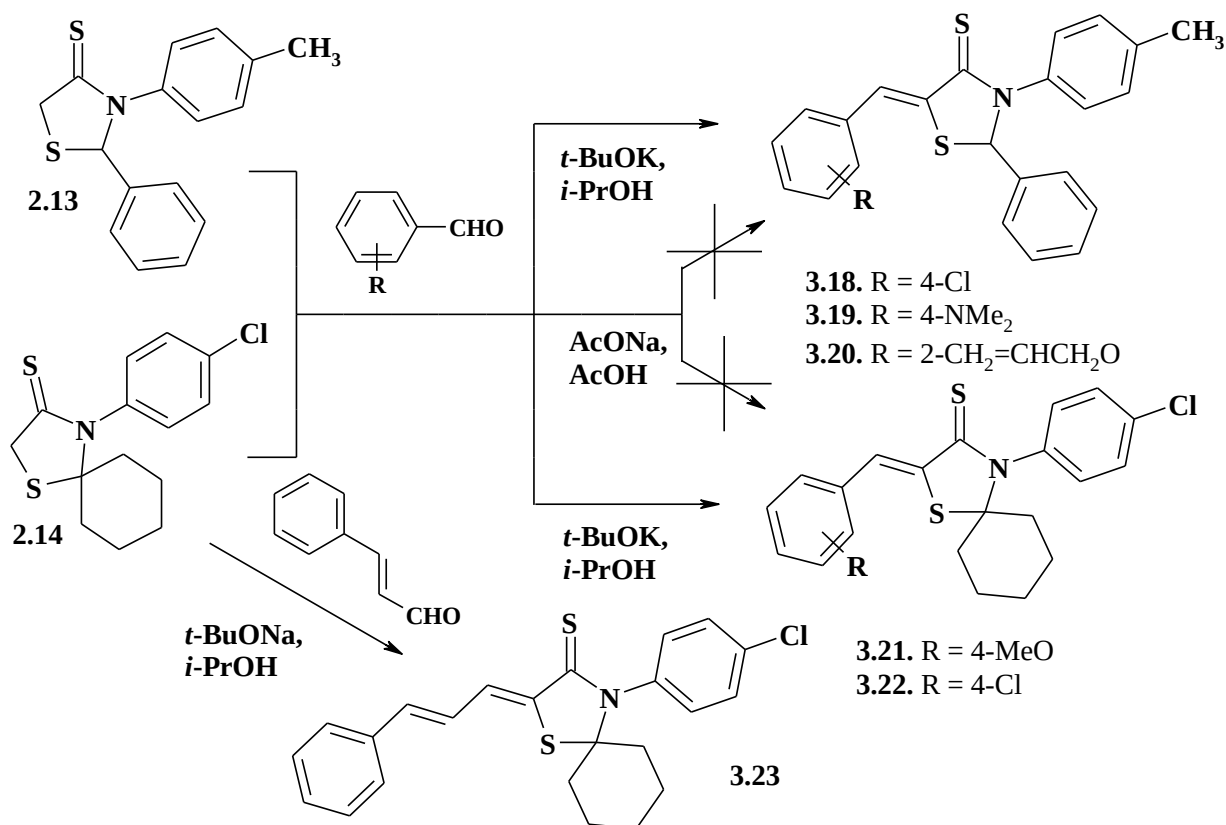


Важливо відзначити, що **метод Б** (синтез на основі 3-арил-2-меркаптоакрилових кислот) забезпечує дещо вищі виходи в порівнянні з **методом А** (синтези на основі реакції Кньювенегеля). У той же час, чистота продуктів реакції є співмірною, тому обидва методи можуть з успіхом використовуватися в органічному синтезі в залежності від поставленого завдання. Невисокі виходи в реакції Кньювенегеля 2,3-диарил-4-тіазолідинонів і 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів з ароматичними альдегідами можна

пояснити нижчою СН-кислотністю метиленактивної групи у положенні 5 базового гетероциклу у порівнянні з 2-тіоксо-, 2-оксо- чи 2-імінопохідними 4-тіазолідинонів.

**3.1.4. Синтез 5-ариліден-2,3-дизаміщених-4-тіазолідинтіонів за реакцією Кньювенагеля.** Відомо, що для похідних 4-тіазолідинону заміна оксогрупи в положенні 4 на тіоксогрупу суттєво сприяє підвищенню реакційної здатності метиленової групи у положенні 5 базового гетероциклу [145-147]. Враховуючи зазначений факт, ми вивчили у реакції Кньювенагеля 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинтіони **2.13**, **2.14**. Цікаво відзначити, що незважаючи на наявність 4-тіоксогрупи, нам не вдалося отримати цільові сполуки при використанні класичної для 4-тіазолідинонів та відповідних тіонів методики, а саме середовища оцтової кислоти і ацетату натрію як основного каталізатора [148-155]. Як і у випадку 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів ефективним виявилось використання *трет*-бутилату калію як каталізатора в ізопропанолі.

Схема 3.5



Синтезовані сполуки **3.18-3.23** - дрібнокристалічні порошки білого або жовтого кольорів, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики синтезованих арилідентіазолідинтіонів **3.18-3.23** наведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Фізико-хімічні властивості арилідентіазолідинтіонів **3.13-3.17**.

| Сполука     | R                                      | Вихід, % | T <sub>топл</sub> , °C | Брутто-формула                                                  | Вирахувано, %               | Знайдено, %                 |
|-------------|----------------------------------------|----------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>3.18</b> | 4-Cl                                   | 60       | >230                   | C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> ClNS <sub>2</sub>               | C 67.71<br>H 4.75<br>N 3.43 | C 67.90<br>H 4.80<br>N 3.50 |
| <b>3.19</b> | 4-NMe <sub>2</sub>                     | 72       | >230                   | C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>   | C 72.08<br>H 5.81<br>N 6.72 | C 72.20<br>H 5.70<br>N 6.90 |
| <b>3.20</b> | 2-CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> O | 55       | >230                   | C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> NOS <sub>2</sub>                | C 72.69<br>H 5.40<br>N 3.26 | C 72.80<br>H 5.30<br>N 3.40 |
| <b>3.21</b> | 4-MeO                                  | 65       | 213-216                | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> ClNOS <sub>2</sub>              | C 63.52<br>H 5.33<br>N 3.37 | C 63.40<br>H 5.20<br>N 3.50 |
| <b>3.22</b> | 4-Cl                                   | 60       | >230                   | C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> Cl <sub>2</sub> NS <sub>2</sub> | C 59.99<br>H 4.56<br>N 3.33 | C 60.20<br>H 4.70<br>N 3.10 |
| <b>3.23</b> | -                                      | 65       | 197-200                | C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> ClNS <sub>2</sub>               | C 67.05<br>H 5.38<br>N 3.40 | C 67.15<br>H 5.50<br>N 3.30 |

**3.1.5. Спектральні характеристики 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів(тіонів) та 2-ариліден-4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів(тіонів).** Структуру, індивідуальність та чистоту синтезованих 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів **3.1-3.12**, 2-ариліден-4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів **3.13-2.17** та відповідних тіоксопохідних **3.18-3.23** підтверджено спектрами <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР (прилад Varian Mercury - 400 MHz) і хромато-мас-спектрами (прилад Agilent 1100 Series LCMS) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Спектральні характеристики 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів, 2-ариліден-4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів та відповідних тіоксопохідних

| Сполука | Спектри $^1\text{H}$ та $^{13}\text{C}$ ЯМР, $\sigma$ (м.ч.), $J$ (Гц)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | LC-MS, $m/z$                               |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1       | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3                                          |
| 3.1     | $^1\text{H}$ ЯМР: 2.24 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 6.79 с (1H, 2-H), 7.10 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.22-7.31 м (5H, аром.), 7.35 д (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.45 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.49 с (1H, $\text{CH}=\text{}$ ), 7.55 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.); $^{13}\text{C}$ ЯМР: 21.0, 63.0, 123.6, 126.0, 127.5, 127.6, 129.4, 129.5, 129.8, 131.3, 133.3, 134.1, 135.2, 136.8, 138.9, 165.0           | 392/394 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (98.8%)  |
| 3.2     | $^1\text{H}$ ЯМР: 2.24 с (3H, $\text{CH}_3$ ), 2.97 с (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 6.67 с (1H, 2-H), 6.77 д (2H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.11 д (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.22-7.42 м (9H, аром.), 7.45 с (1H, $\text{CH}=\text{}$ ); $^{13}\text{C}$ ЯМР: 20.9, 41.2, 62.6, 114.7, 122.2, 123.6, 124.5, 127.5, 127.7, 127.9, 129.1, 129.3, 131.3, 135.3, 136.3, 139.3, 139.4, 164.6                         | 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (98.0%)      |
| 3.3     | $^1\text{H}$ ЯМР: 2.21с (3H, $\text{CH}_3$ ), 3.79 с (3H, $\text{OCH}_3$ ), 6.84 с (1H, 2-H), 7.04 д (2H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.13 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.22-7.37 м (7H, аром.), 7.51 с (1H, $\text{CH}=\text{}$ ), 7.52 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.); $^{13}\text{C}$ ЯМР: 21.0, 55.8, 62.7, 115.0, 123.6, 125.0, 126.0, 127.4, 127.8, 129.3, 129.4, 129.8, 131.4, 135.4, 136.6, 139.3, 159.86, 165.5  | 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (98.6%)      |
| 3.4     | $^1\text{H}$ ЯМР: 2.88 с (6H, $2^*\text{CH}_3$ ), 6.54 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 6.72 с (1H, 2-H), 7.15 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.31 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.41-7.45 м (4H, аром.), 7.47 с (1H, $\text{CH}=\text{}$ ), 7.54 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.); $^{13}\text{C}$ ЯМР: 45.0, 62.8, 115.0, 125.8, 128.2, 128.5, 127.4, 129.2, 129.4, 130.1, 131.3, 133.3, 133.5, 133.7, 135.4, 139.3, 164.8 | 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (98.0%)      |
| 3.5     | $^1\text{H}$ ЯМР: 6.70 с (1H, 2-H), 7.17 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.20 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.32 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.36 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.65 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.74 с (1H, $\text{CH}=\text{}$ ), 8.27 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.); $^{13}\text{C}$ ЯМР: 62.5, 124.8, 127.5, 129.1, 124.4, 129.8, 130.3, 133.3, 133.5, 136.9, 137.5, 139.6, 141.0, 147.5, 159.1   | 487/489 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (100.0%) |
| 3.6     | $^1\text{H}$ ЯМР: 2.88 с (6H, $2^*\text{CH}_3$ ), 3.00 с (6H, $2^*\text{CH}_3$ ), 6.48 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 6.70 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 6.74 с (1H, 2-H), 6.96 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.12 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.30 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.50 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.56 с (1H, $\text{CH}=\text{}$ )                                                                | 464/466 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , (98.0%)  |

Продовження табл. 3.3

| 1    | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3                                           |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 3.7  | <sup>1</sup> H ЯМР: 0.76 т (6H, J = 6.2 Гц, 2*CH <sub>3</sub> ), 2.92 с (6H, 2*CH <sub>3</sub> ), 3.04 кв (6H, J = 6.2 Гц, 2*CH <sub>2</sub> ), 3.10 с (6H, 2*CH <sub>3</sub> ), 6.52 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 6.60 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 6.70 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 6.72 с (1H, 2-H), 7.00 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.14 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.40 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.72 с (1H, CH=)                             | 501<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.0%)      |
| 3.8  | <sup>1</sup> H ЯМР: 3.00 с (6H, 2*CH <sub>3</sub> ), 6.68 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 6.70 с (1H, 2-H), 6.80 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 6.96 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.18 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.35 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.50 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.76 с (1H, CH=), 10.07 с (1H, OH)                                                                                                                                       | 437/439<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(97.6%)  |
| 3.9  | <sup>1</sup> H ЯМР: 2.11 (3H, COCH <sub>3</sub> ), 2.88 с (6H, 2*CH <sub>3</sub> ), 6.45 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 6.74 с (1H, 2-H), 7.12д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.32 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.58-7.62 м (4H, аром.), 7.70 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.74 с (1H, CH=), 10.0 с (1H, NH); <sup>13</sup> C ЯМР: 23.9, 44.7, 63.5, 113.4, 118.0, 119.9, 127.0, 127.6, 128.5, 129.3, 132.2, 134.6, 136.9, 140.4, 140.9, 141.9, 160.2, 169.5 | 510/512<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(96.5%)  |
| 3.10 | <sup>1</sup> H ЯМР: 3.74 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.90 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 5.40 с (2H, CH <sub>2</sub> ), 6.69 с (1H, CH), 6.60 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.10 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.20 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.26 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.28 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.30-7.60 м (9H, аром.), 7.74 с (1H, CH=), 7.82 д (2H, J = 8.5 Гц, аром.), 11.25 с (1H, NH)                                                 | 625<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(95.0%)      |
| 3.11 | <sup>1</sup> H ЯМР: 2.20 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 6.81 с (1H, 2-H), 6.84-6.91 м (1H, аром.), 6.97-7.00 м (1H, аром.), 7.03-7.14 м (3H, аром.), 7.16-7.22 м (1H, аром.), 7.23-7.42 м (9H, аром.), 7.55 д (2H, J = 7.9 Гц, аром.); <sup>13</sup> C ЯМР: 21.0, 62.7, 124.6, 124.9, 125.8, 127.4, 127.5, 128.9, 129.1, 129.3, 129.4, 129.8, 135.4, 136.6, 136.8, 138.3, 139.4, 164.8, 173.8                                                        | 384<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(99.0%)      |
| 3.12 | <sup>1</sup> H ЯМР: 6.78 с (1H, 2-H), 6.86 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.05 д (1H, J = 14.8 Гц, =CH), 7.06-7.14 м (2H, 2*=CH), 7.20 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.23-7.42 м (7H, аром.), 7.58 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 10.00 с (1H, OH)                                                                                                                                                                                                         | 421/423<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100.0%) |
| 3.13 | <sup>1</sup> H ЯМР: 0.95-1.00 м (1H, циклогекс.), 1.50-1.62 м (3H, циклогекс.), 1.70 м (2H, циклогекс.), 1.78 м (2H, циклогекс.), 2.00 м (2H, циклогекс.), 2.26 с (3H, CH <sub>3</sub> ), 3.80 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 6.90 д (2H, J = 7.2 Гц, аром.), 7.04-7.08 м (2H, аром.) 7.10 д (2H, J = 8.2 Гц, аром.), 7.35 д (2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.50 с (1H, CH=), 9.50 с (1H, OH)                                                             | 396<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.0%)      |

Продовження табл. 3.3

| 1    | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 3                                           |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 3.14 | <sup>1</sup> H ЯМР: 0.93-1.00 м (1H, циклогекс.), 1.49-1.60 м (3H, циклогекс.), 1.68 м (2H, циклогекс.), 1.77 м (2H, циклогекс.), 2.00 м (2H, циклогекс.), 3.80 с (3H, ОСН <sub>3</sub> ), 7.07 д (2H, <i>J</i> = 8.4 Гц, аром.), 7.34 д (2H, <i>J</i> = 8.2 Гц, аром.), 7.37 с (1H, СН=), 7.58 д (4H, <i>J</i> = 8.2 Гц, аром.); <sup>13</sup> C ЯМР: 24.0, 24.1, 39.3, 55.8, 73.7, 114.9, 122.9, 124.6, 127.9, 129.8, 131.3, 133.1, 134.0, 135.8, 159.9, 166.2 | 400/402<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100.0%) |
| 3.15 | <sup>1</sup> H ЯМР: 0.90-1.06 м (1H, циклогекс.), 1.49-1.73 м (7H, циклогекс.), 1.93-2.03 м (2H, циклогекс.), 6.89-6.96 м (2H, аром.), 7.14-7.23 м (1H, аром.), 7.32 д (2H, <i>J</i> = 8.6 Гц, аром.), 7.47-7.53 м (1H, аром.), 7.56 д (2H, <i>J</i> = 8.6 Гц, аром.), 7.70 с (1H, СН=), 10.07 с (1H, ОН); <sup>13</sup> C ЯМР: 24.0, 23.9, 39.2, 75.1, 113.3, 118.2, 123.5, 124.1, 127.3, 127.5, 129.1, 130.1, 133.2, 134.1, 135.3, 151.2, 164.3                | 386/388<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100.0%) |
| 3.16 | 0.92-1.00 м (1H, циклогекс.), 1.58-1.62 м (3H, циклогекс.), 1.70 м (2H, циклогекс.), 1.76 м (2H, циклогекс.), 2.00 м (2H, циклогекс.), 3.80 с (3H, ОСН <sub>3</sub> ), 4.60 с (2H, СН <sub>2</sub> ), 6.90 д (2H, <i>J</i> = 7.2 Гц, аром.), 7.04-7.08 м (2H, аром.) 7.12 д (2H, <i>J</i> = 8.8 Гц, аром.), 7.40 д (2H, <i>J</i> = 8.8 Гц, аром.), 7.50 с (1H, СН=), 11.50 шс (1H, СООН)                                                                         | 474/476<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(95.0%)  |
| 3.17 | <sup>1</sup> H ЯМР: 0.86 с (9H, <i>t</i> -Bu), 1.49-1.60 м (3H, циклогекс.), 1.68 м (2H, циклогекс.), 1.77 м (2H, циклогекс.), 2.00 м (2H, циклогекс.), 3.90 с (3H, ОСН <sub>3</sub> ), 7.10 д (2H, <i>J</i> = 8.4 Гц, аром.), 7.38 д (2H, <i>J</i> = 8.2 Гц, аром.), 7.40 с (1H, СН=), 7.60 д (4H, <i>J</i> = 8.2 Гц, аром.)                                                                                                                                    | 456/458<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(99.0%)  |
| 3.18 | <sup>1</sup> H ЯМР: 2.21 с (3H, СН <sub>3</sub> ), 6.82 с (1H, 2-Н), 7.12 д (2H, <i>J</i> = 8.6 Гц, аром.), 7.20-7.35 м (5H, аром.), 7.38 д (2H, <i>J</i> = 7.6 Гц, аром.), 7.50 д (2H, <i>J</i> = 8.6 Гц, аром.), 7.55 д (2H, <i>J</i> = 8.6 Гц, аром.), 8.10 с (1H, СН=)                                                                                                                                                                                       | 408/410<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.0%)  |
| 3.19 | <sup>1</sup> H ЯМР: 2.26 с (3H, СН <sub>3</sub> ), 3.02 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 6.78 с (1H, 2-Н), 6.80 д (2H, <i>J</i> = 7.6 Гц, аром.), 7.14 д (2H, <i>J</i> = 7.4 Гц, аром.), 7.20-7.50 м (9H, аром.), 8.20 с (1H, СН=)                                                                                                                                                                                                                     | 417<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(95.0%)      |
| 3.20 | <sup>1</sup> H ЯМР: 2.20 с (3H, СН <sub>3</sub> ), 4.59 м (2H, СН <sub>2</sub> ), 5.08 м (1H, =СН <sub>2</sub> ), 5.18 д (1H, <i>J</i> = 12.6 Гц, =СН <sub>2</sub> ), 5.80 м (1H, =СН-), 6.78 с (1H, 2-Н), 7.02-7.10 м (3H, аром.), 7.02-7.10 м (3H, аром.), 7.10-7.30 м (9H, аром.), 7.52 д (1H, <i>J</i> = 7.4 Гц, аром.), 8.20 с (1H, СН=)                                                                                                                    | 430<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(96.0%)      |

Закінчення табл. 3.3

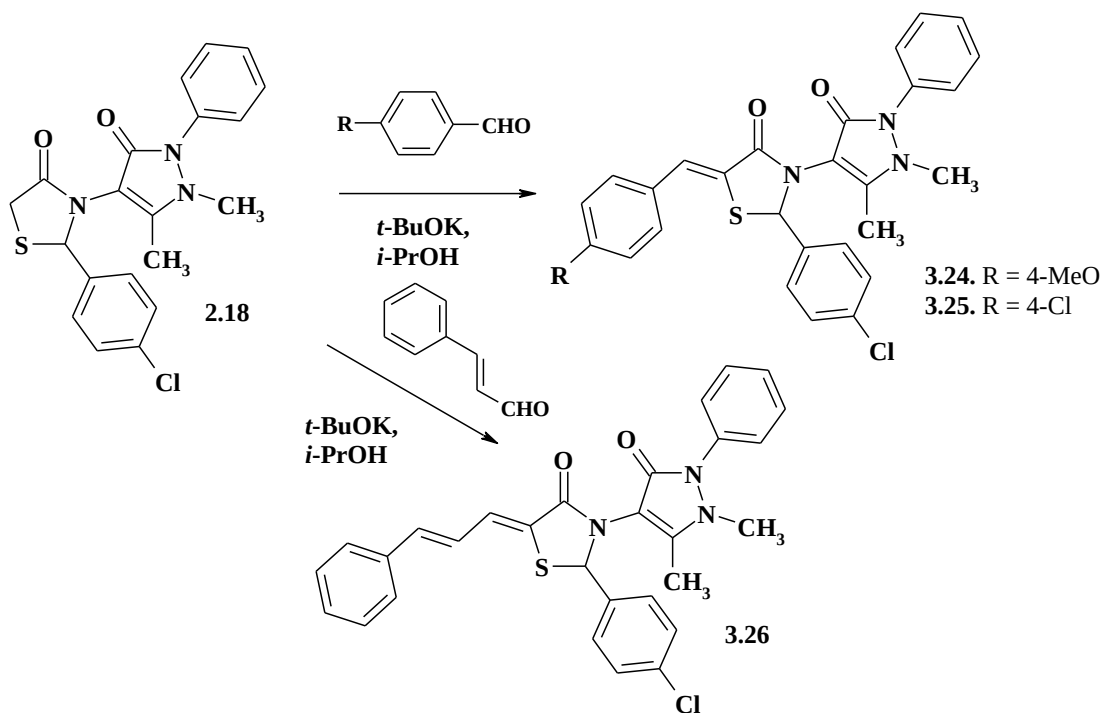
| 1           | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3                                     |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>3.21</b> | <b><sup>1</sup>H ЯМР:</b> 0.96-1.08 м (1H, циклогекс.), 1.52-1.62 м (3H, циклогекс.), 1.72 м (2H, циклогекс.), 1.80 м (2H, циклогекс.), 2.10 м (2H, циклогекс.), 3.86 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.08 д (2H, <i>J</i> = 8.4 Гц, аром.), 7.40 д (2H, <i>J</i> = 8.2 Гц, аром.), 7.60 д (4H, <i>J</i> = 8.2 Гц, аром.), 8.20 с (1H, CH=)                                       | 416/418 [M+H] <sup>+</sup> , (98.2%)  |
| <b>3.22</b> | <b><sup>1</sup>H ЯМР:</b> 0.92-1.10 м (1H, циклогекс.), 1.54-1.62 м (3H, циклогекс.), 1.75 м (2H, циклогекс.), 1.82 м (2H, циклогекс.), 2.12 м (2H, циклогекс.), 7.10 д (2H, <i>J</i> = 8.4 Гц, аром.), 7.40 д (4H, <i>J</i> = 8.2 Гц, аром.), 7.50 д (2H, <i>J</i> = 8.2 Гц, аром.), 8.24 с (1H, CH=)                                                                       | 420/422 [M+H] <sup>+</sup> , (100.0%) |
| <b>3.23</b> | <b><sup>1</sup>H ЯМР:</b> 0.96-1.08 м (1H, циклогекс.), 1.50-1.60 м (3H, циклогекс.), 1.77 м (2H, циклогекс.), 1.84 м (2H, циклогекс.), 2.14 м (2H, циклогекс.), 7.08 д (2H, <i>J</i> = 8.4 Гц, аром.), 7.14 д (1H, <i>J</i> = 14.8 Гц, =CH), 7.16-7.20 м (2H, 2*=CH), 7.23-7.42 м (3H, аром.), 7.40 д (4H, <i>J</i> = 8.2 Гц, аром.), 7.55 д (2H, <i>J</i> = 7.9 Гц, аром.) | 412/414 [M+H] <sup>+</sup> , (100.0%) |

Спектри <sup>1</sup>H ЯМР синтезованих 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів **3.1-3.12** і їх 4-тіоксоаналогів **3.18-3.20** характерні синглетом екзоциклічної групи CH при 6.67–6.84 м.ч. Причому такий сигнал закономірно є відсутнім у 2-ариліден-4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів **3.13-3.17** та відповідних 4-тіонів **3.21-3.23**. Хімічне зміщення метиліденової групи 5-ариліден-4-тіазолідинонів відзначено в діапазоні 7.37–7.76 м.ч., причому сигналів при 6.0 м.ч., які характерні для *E*-ізомерів, не спостерігалось. Це свідчить про утворення виключно *Z*-ізомерів, як у випадку похідних роданіну чи 2,4-тіазолідиндіону [140-142]. Цікаво відзначити, що сигнали метиленової групи арилідентіазолідинтіонів **3.18-3.22** у порівнянні з тіазолідинонами зміщені у слабше магнітне поле (8.10–8.24 м.ч.), що можна пояснити впливом тіоксогрупи у положенні 4 базового гетероциклу. Сигнали ароматичних протонів і циклогексильного фрагменту мали очікувані значення, що підтверджує структуру одержаних похідних.

### 3.2. Синтез 5-ариліден-2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів з гетероциклічними фрагментами у молекулах

**3.2.1. Синтез та спектральні характеристики нових 5-ариліден-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-арил-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-2-арил-4-тіазолідинонів.** Дотримуючись загальної стратегії дослідження ми синтезували 5-ариліденпохідні **3.24-3.26** на основі метиленактивних 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-арил-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-2-арил-4-тіазолідинонів в реакції Кньюенагеля з *n*-метокси- і *n*-хлоробензальдегідами, а також цинамоновим альдегідом. Які в попередньому випадку задовільний вихід цільових продуктів забезпечує використання ізопропанолу як реакційного середовища при каталітичній участі *трет*-бутилату калію.

Схема 3.6



Синтезовані сполуки **3.24-3.26** - дрібнокристалічні порошки білого або жовтого кольорів, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики синтезованих 5-ариліден-3-(антипірил-4)-2-арил-4-тіазолідинонів **3.24-3.26** наведені в таблиці 3.4.



Таблиця 3.4

Фізико-хімічні властивості 5-ариліден-3-(антипірил-4)-2-арил-4-тіазолідинонів  
3.24-3.26.

| Сполука | R   | Вихід, % | T <sub>топл</sub> , °C | Брутто-формула                                                                  | Вирахувано, %               | Знайдено, %                 |
|---------|-----|----------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 3.24    | MeO | 67       | 146-149                | C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S               | C 64.92<br>H 4.67<br>N 8.11 | C 65.00<br>H 4.80<br>N 8.00 |
| 3.25    | Cl  | 75       | 178-181                | C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | C 62.07<br>H 4.05<br>N 8.04 | C 62.20<br>H 4.15<br>N 8.20 |
| 3.26    | -   | 56       | 150-152                | C <sub>29</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S               | C 67.76<br>H 4.71<br>N 8.17 | C 67.90<br>H 4.90<br>N 8.00 |

Структуру, індивідуальність та чистоту синтезованих 5-ариліденпохідних 3.24-3.26 підтверджено спектрами <sup>1</sup>H ЯМР (прилад Varian Mercury - 400 MHz) і хромато-мас-спектрами (прилад Agilent 1100 Series LCMS) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Спектральні характеристики 5-ариліден-3-(антипірил-4)-2-арил-4-тіазолідинонів 3.24-3.26

| Сполука | Спектри <sup>1</sup> H ЯМР, σ (м.ч.), J (Гц)                                                                                                                                                                                 | LC-MS, m/z                           |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 3.24    | 2.01 с (3H, =CCH <sub>3</sub> ), 3.06 с (3H, NCH <sub>3</sub> ), 3.81 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 6.49 с (1H, 2-H), 7.08 д (2H, J = 8.2 Гц, аром.), 7.26 д (2H, J = 8.2 Гц, аром.), 7.30-7.60 м (9H, аром.), 7.90 с (1H, CH=) | 518/520 [M+H] <sup>+</sup> , (98.8%) |
| 3.25    | 2.09 с (3H, =CCH <sub>3</sub> ), 3.06 с (3H, NCH <sub>3</sub> ), 6.57 с (1H, 2-H), 7.28 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.36 т (2H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.40-7.75 м (9H, аром.), 7.90 с (1H, CH=)                                 | 522/524 [M+H] <sup>+</sup> , (96.8%) |
| 3.26    | 2.01 с (3H, =CCH <sub>3</sub> ), 3.04 с (3H, NCH <sub>3</sub> ), ), 6.46 с (1H, 2-H), 6.93 дд (1H, J = 6.2, 14.2 Гц), 7.04 д (1H, J = 14.2 Гц), 7.20-7.70 м (15H, аром., =CH)                                                | 514/516 [M+H] <sup>+</sup> , (96.0%) |

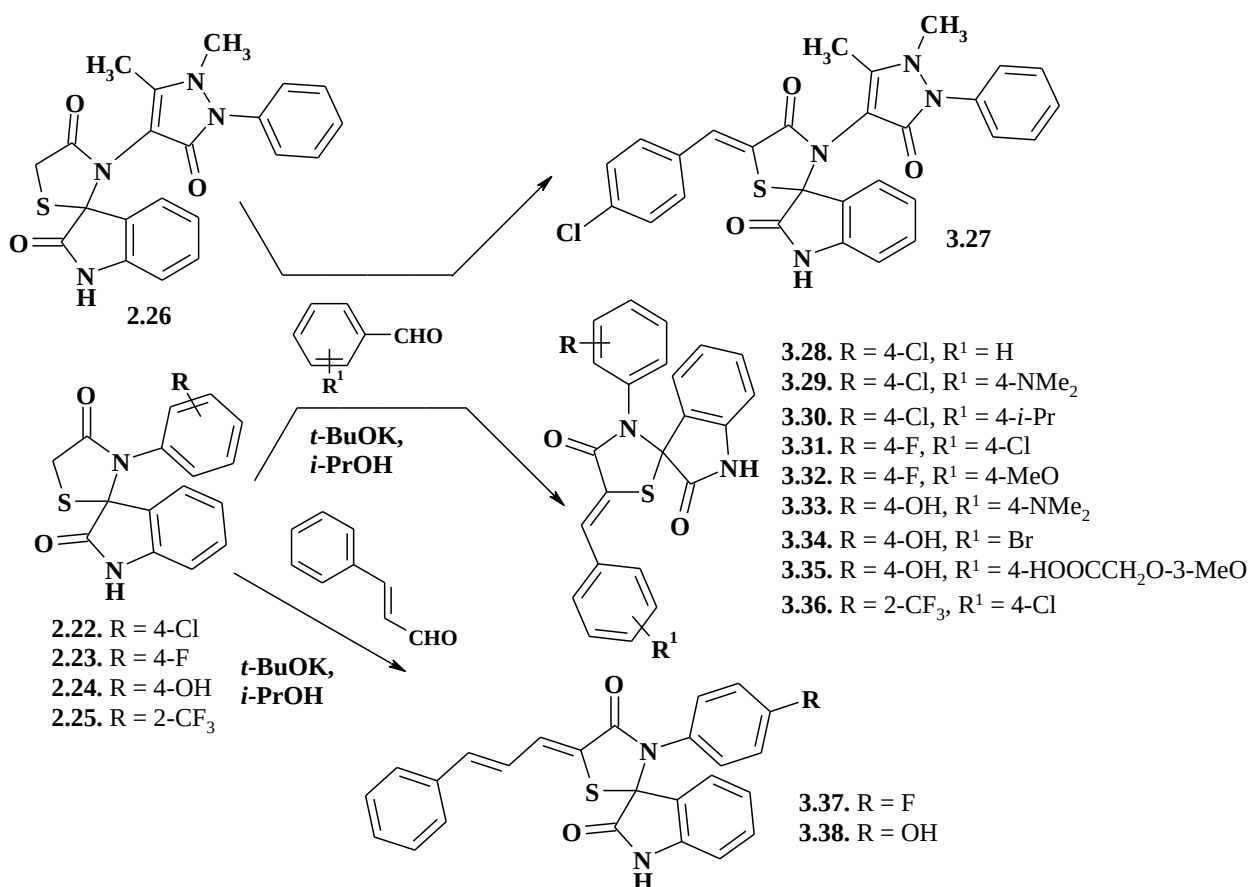
У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР синтезованих 5-ариліден-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-2-арил-4-тіазолідинонів (3.24-3.26) характеристичними є сигнал 2-CH групи тіазолідинового кільця у вигляді

синглету при  $\sim 6.50$  м.ч., а також спектральна картина піразолонового фрагменту, утворена синглетами металних груп при 2.01-2.10 м.ч. та 3.04-3.06 м.ч., а також сигналами фенільного фрагменту в ділянці 7.20-7.70 м.ч., який накладається з сигналами інших ароматичних протонів утворюючи систему малодиференційованих мультиплетів. Метиліденова група утворює очікуваний синглет при 7.90 м.ч., що підтверджує *Z*-конфігурацію утворених 5-ариліденпохідних.

**3.2.2. Синтез 5'-ариліден-3'-заміщених спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів як потенційних протипухлинних агентів.** Синтезовані спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діони **2.20-2.24** (розділ 2, підрозділ 2.2.2) містять метиленову активну групу в положенні C5 основного кільця, що відкриває широкі можливості для їх модифікації, беручи до уваги критичний вплив наявності та характеру фрагментів положення C5 на реалізацію біологічної активності [99-104]. Синтез 5-іліден-4-тіазолідинонів за реакцією Кньювенагеля здійснюють у різних умовах та використанні численних каталізаторів. У нашому випадку, як і у попередніх для 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів, загальноприйнятий синтетичний підхід (середовище оцтової кислоти та ацетат натрію як каталізатор) є не ефективним через низьку реакційну здатність метиленової групи порівняно з похідними роданіну (2-тіоксо-4-тіазолідинону), псевдотіогідантоїну (2-іміно-4-тіазолідинону) чи 2,4-тіазолідиндіону [148-155]. Тому зазначену реакцію проводили в середовищі ізопропанолу при наявності *трет*-бутилатом калію як каталізатора (схема 3.7).

Синтезовані сполуки **3.27-3.38** - дрібнокристалічні порошки білого або жовтого кольорів, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики синтезованих 5'-ариліден-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діони **3.27-3.38** наведені в таблиці 3.6.

Схема 3.7



Таблиця 3.6

Фізико-хімічні властивості 5'-ариліден-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-  
2,4'(1*H*)-діони **3.27-3.38**

| Сполука     | R    | R <sup>1</sup>     | Вихід, % | T <sub>топл</sub> , °C | Брутто-формула                                                                  | Вирахувано, %                | Знайдено, %                  |
|-------------|------|--------------------|----------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 1           | 2    | 3                  | 4        | 5                      | 6                                                                               | 7                            | 8                            |
| <b>3.27</b> | -    | -                  | 40       | 184-187                | C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>4</sub> OS                             | C 63.57<br>H 4.00<br>N 10.59 | C 63.70<br>H 4.20<br>N 10.40 |
| <b>3.28</b> | 4-Cl | H                  | 63       | >230                   | C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S               | C 65.95<br>H 3.61<br>N 6.69  | C 66.10<br>H 3.80<br>N 6.95  |
| <b>3.29</b> | 4-Cl | 4-NMe <sub>2</sub> | 75       | 182-185                | C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S | C 65.00<br>H 4.36<br>N 9.10  | C 65.20<br>H 4.15<br>N 9.20  |
| <b>3.30</b> | 4-Cl | 4- <i>i</i> -Pr    | 68       | >230                   | C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S               | C 67.74<br>H 4.59<br>N 6.08  | C 67.50<br>H 4.75<br>N 6.20  |

Закінчення табл. 3.6

| 1           | 2                 | 3                                      | 4  | 5    | 6                          | 7                           | 8                           |
|-------------|-------------------|----------------------------------------|----|------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>3.31</b> | 4-F               | 4-Cl                                   | 65 | >230 | $C_{23}H_{14}ClFN_2O_2S$   | C 63.23<br>H 3.23<br>N 6.41 | C 63.50<br>H 3.40<br>N 6.20 |
| <b>3.32</b> | 4-F               | 4-MeO                                  | 68 | >230 | $C_{24}H_{17}FN_2O_3S$     | C 66.65<br>H 3.96<br>N 6.48 | C 66.80<br>H 4.00<br>N 6.60 |
| <b>3.33</b> | 4-OH              | 4-NMe <sub>2</sub>                     | 59 | >230 | $C_{25}H_{21}N_3O_3S$      | C 67.70<br>H 4.77<br>N 9.47 | C 68.00<br>H 5.00<br>N 9.63 |
| <b>3.34</b> | 4-OH              | 4-Br                                   | 68 | >230 | $C_{23}H_{15}BrN_2O_3S$    | C 57.63<br>H 3.15<br>N 5.84 | C 57.90<br>H 3.00<br>N 5.60 |
| <b>3.35</b> | 4-OH              | 4-HOOC-<br>CH <sub>2</sub> O-3-<br>MeO | 54 | >230 | $C_{26}H_{20}N_2O_7S$      | C 61.90<br>H 4.00<br>N 5.55 | C 62.10<br>H 4.21<br>N 5.73 |
| <b>3.36</b> | 2-CF <sub>3</sub> | 4-Cl                                   | 45 | >230 | $C_{24}H_{24}F_3ClN_2O_2S$ | C 59.20<br>H 2.90<br>N 5.75 | C 59.10<br>H 2.80<br>N 5.70 |
| <b>3.37</b> | 4-F               | -                                      | 74 | >230 | $C_{25}H_{17}FN_2O_2S$     | C 70.08<br>H 4.00<br>N 6.54 | C 70.20<br>H 3.80<br>N 6.70 |
| <b>3.38</b> | 4-OH              | -                                      | 72 | >230 | $C_{25}H_{21}N_3O_3S$      | C 67.70<br>H 4.77<br>N 9.47 | C 68.00<br>H 5.00<br>N 9.63 |

Структуру, індивідуальність та чистоту синтезованих 5'-ариліден-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діони **3.27-3.38** підтверджено спектрами <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР (прилад Varian Mercury - 400 MHz) і хромато-мас-спектрами (прилад Agilent 1100 Series LCMS) (табл. 3.7).

У спектри <sup>1</sup>H ЯМР хімічне зміщення метиліденової групи 5-ариліденденпохідних **3.27-3.38** суттєво зміщене у слабе магнітне поле і становить ~ 7.40-8.00 м.ч., що чітко вказує на одержання виключно *Z*-ізомерів [140-142]. Сигнали ароматичних протонів, а також фрагменту ізатину та представлені класично.

Таблиця 3.7

Спектральні характеристики 5'-ариліден-спіро[3H-індол-3,2'-тіазолідин]-  
2,4'(1H)-діонів **3.27-3.38**

| Спо-<br>лука | Спектри $^1\text{H}$ та $^{13}\text{C}$ ЯМР, $\sigma$ (м.ч.), $J$ (Гц)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | LC-MS,<br>$m/z$                            |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1            | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3                                          |
| <b>3.27</b>  | $^1\text{H}$ ЯМР: 2.17 с (3H, =CCH <sub>3</sub> ), 3.07 с (3H, NCH <sub>3</sub> ), 6.82 д (1H, $J$ = 7.7 Гц, ізатин), 7.05 т (1H, $J$ = 7.6 Гц, ізатин), 7.14 д (2H, $J$ = 8.8 Гц, аром.), 7.30 т (1H, $J$ = 6.9 Гц, ізатин), 7.40-7.62 м (7H, аром.), 7.62 с (1H, CH=), 7.72 д (1H, $J$ = 7.5 Гц, ізатин), 11.10 с (1H, NH)                                                                                                                                                                                                                                                  | 497/499<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(95.6%) |
| <b>3.28</b>  | $^1\text{H}$ ЯМР: 6.81д (1H, $J$ = 7.7 Гц, ізатин), 7.03 т (1H, $J$ = 7.6 Гц, ізатин), 7.12 д (2H, $J$ = 8.8 Гц, аром.), 7.26 т (1H, $J$ = 6.9 Гц, ізатин), 7.38-7.57 м (7H, аром.), 7.64 с (1H, CH=), 7.71 д (1H, $J$ = 7.5 Гц, ізатин), 11.01 с (1H, NH); $^{13}\text{C}$ ЯМР: 69.7, 111.5, 123.7, 124.1, 124.6, 127.1, 127.3, 129.5, 129.6, 129.9, 130.0, 130.8, 132.3, 133.8, 134.7, 135.1, 142.3, 166.6, 174.3                                                                                                                                                           | 419/421<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.8%) |
| <b>3.29</b>  | $^1\text{H}$ ЯМР: 3.00с (6H, 2*CH <sub>3</sub> ), 6.70 д (2H, $J$ = 8.6 Гц, аром.), 6.75-6.82 м (3H, аром., ізатин), 6.84 д (2H, $J$ = 8.6 Гц, аром.), 7.10 т (1H, $J$ = 7.5 Гц, ізатин), 7.28 т (1H, $J$ = 7.7 Гц, ізатин), 7.38 д (2H, $J$ = 8.6 Гц, аром.), 7.50 с (1H, CH=), 7.68 д (1H, $J$ = 7.4 Гц, 1H, ізатин), 10.90 с (1H, NH)                                                                                                                                                                                                                                      | 497/499<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.0%) |
| <b>3.30</b>  | $^1\text{H}$ ЯМР: 1.20 д (6H, $J$ = 6.9 Гц, 2*CH <sub>3</sub> ), 2.92 м (1H, CH), 6.83 д (1H, $J$ = 7.8 Гц, ізатин), 7.07 т (1H, $J$ = 7.5 Гц, ізатин), 7.13 д (2H, $J$ = 8.5 Гц, аром.), 7.30 т (1H, $J$ = 7.6 Гц, ізатин), 7.36 д (2H, $J$ = 8.8 Гц, аром.), 7.44 д (2H, $J$ = 8.5 Гц, аром.), 7.48 д (2H, $J$ = 8.0 Гц, аром.), 7.63 с (1H, CH=), 7.71 д (1H, $J$ = 7.4 Гц, ізатин), 11.03 с (1H, NH); $^{13}\text{C}$ ЯМР: 24.1, 33.8, 69.6, 111.5, 123.5, 123.6, 124.2, 127.1, 127.2, 127.5, 129.9, 130.0, 130.8, 132.2, 132.3, 133.8, 135.2, 142.3, 150.2, 166.8, 174.4 | 461/463<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(97.0%) |
| <b>3.31</b>  | $^1\text{H}$ ЯМР: 6.85 д (1H, $J$ = 7.8 Гц, ізатин), 7.04 т (1H, $J$ = 7.5 Гц, ізатин), 7.16 д (2H, $J$ = 8.5 Гц, аром.), 7.30 т (1H, $J$ = 7.6 Гц, ізатин), 7.36 д (2H, $J$ = 8.8 Гц, аром.), 7.44 м (2H, аром.), 7.48 м (2H, аром.), 7.66 с (1H, CH=), 7.70 д (1H, $J$ = 7.4 Гц, ізатин), 11.03 с (1H, NH)                                                                                                                                                                                                                                                                  | 437/439<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(96.5%) |
| <b>3.32</b>  | $^1\text{H}$ ЯМР: 3.86 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 6.84 д (1H, $J$ = 7.8 Гц, ізатин), 7.04 т (1H, $J$ = 7.5 Гц, ізатин), 7.12 д (2H, $J$ = 8.5 Гц, аром.), 7.28 т (1H, $J$ = 7.6 Гц, ізатин), 7.36 д (2H, $J$ = 8.8 Гц, аром.), 7.44 д (2H, $J$ = 8.8 Гц, аром.), 7.48 д (2H, $J$ = 8.8 Гц, аром.), 7.68 с (1H, CH=), 7.72 д (1H, $J$ = 7.4 Гц, ізатин), 11.10 с (1H, NH)                                                                                                                                                                                                      | 433<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.5%)     |

Закінчення табл. 3.7

| 1    | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3                                          |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 3.33 | <sup>1</sup> H ЯМР: 2.97с (6H, 2*CH <sub>3</sub> ), 6.65 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 6.76-6.79 м (3H, аром., ізатин), 6.85 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.06 т (1H, J = 7.5 Гц, ізатин), 7.27 т (1H, J = 7.7 Гц, ізатин), 7.37 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.47 с (1H, CH=), 7.64 д (1H, J = 7.4 Гц, 1H, ізатин), 9.69 с (1H, OH), 10.86 с (1H, NH); <sup>13</sup> C ЯМР: 69.7, 111.2, 112.5, 116.2, 118.1, 118.2, 122.2, 123.4, 125.4, 127.0, 127.3, 130.6, 131.4, 131.7, 142.3, 150.8, 157.8, 167.3, 174.9 | 444<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100.0%)    |
| 3.34 | <sup>1</sup> H ЯМР: 6.79 д (1H, J = 7.7 Гц, ізатин), 7.02 т (1H, J = 7.6 Гц, ізатин), 7.21 д (2H, J = 8.4 Гц, аром.), 7.28 т (1H, J = 7.6 Гц, ізатин), 7.32 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.40 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.46 д (2H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.64 с (1H, CH=), 7.71 д (1H, J = 7.5 Гц, ізатин), 9.81 с (1H, OH), 10.79 с (1H, NH); <sup>13</sup> C ЯМР: 69.8, 111.4, 123.5, 123.9, 124.4, 127.8, 128.0, 129.4, 129.6, 130.3, 131.6, 132.1, 133.6, 134.2, 135.1, 135.9, 142.1, 167.2, 174.6     | 479/481<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(96.5%) |
| 3.35 | <sup>1</sup> H ЯМР: 3.86 с (1H, CH <sub>3</sub> O), 4.20 с (s, 2H, CH <sub>2</sub> O), 6.60-6.70 м, 6.78-6.95 м, 7.00-7.12 м, 7.17-7.31 м, 7.50-7.66 м (5*, 12H, аром., ізатин), 9.81 с (1H, OH), 10.68 с (1H, NH); <sup>13</sup> C ЯМР: 54.6, 61.3, 70.10, 111.1, 124.1, 124.8, 125.6, 127.0, 127.5, 128.9, 129.2, 129.9, 130.3, 131.8, 133.3, 133.8, 135.1, 135.5, 139.3, 143.2, 144.1, 167.3, 176.1, 179.2                                                                                            | 505<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.0%)     |
| 3.36 | <sup>1</sup> H ЯМР: 6.84 д (1H, J = 7.8 Гц, ізатин), 7.06 т (1H, J = 7.5 Гц, ізатин), 7.28 т (1H, J = 7.6 Гц, ізатин), 7.36 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.38-7.46 м (4H, аром.), 7.48 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.68 с (1H, CH=), 7.72 д (1H, J = 7.4 Гц, ізатин), 11.02 с (1H, NH)                                                                                                                                                                                                                      | 497/499<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(97.2%) |
| 3.37 | <sup>1</sup> H ЯМР: 6.60-6.70 м, 6.74-6.80 м, 6.82-7.15 м, 7.18-7.40 м, 7.50-7.54 м (16H, PhCHCHCH, ізатин, аром.), 11.00 с (1H, NH)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 429<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100.0%)    |
| 3.38 | <sup>1</sup> H ЯМР: 6.57-6.70 м, 6.74-6.82 м, 6.84-7.13 м, 7.17-7.41 м, 7.48-7.52 м (16H, PhCHCHCH, ізатин, аром.), 9.68 с (1H, OH), 10.87 с (1H, NH); <sup>13</sup> C ЯМР: 69.7, 111.3, 116.2, 123.4, 124.4, 125.0, 126.3, 127.1, 127.2, 127.6, 129.3, 129.4, 129.5, 129.8, 130.2, 130.4, 131.9, 136.7, 139.2, 142.3, 157.9, 166.3, 174.6                                                                                                                                                               | 444<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(98.0%)     |

**3.2.3. Рентгеноструктурний аналіз 5'-(4-ізопропілбензиліденліден)-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3H-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1H)-діону.** Особливості структури одержаних спірозаміщених індоло-тіазолідинонів достовірно

встановлено методом рентгеноструктурного аналізу сполуки **3.30**, яку обрано як модельну. Дослідження проведене на автоматичному чотирьохкružному дифрактометрі «Super Nova Dual Atlas». Структура розшифрована прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL [119-121].

За результатами аналізу встановлено, що кристали речовини **3.30** триклинні, їх склад:  $C_{26}H_{21}ClN_2O_2S$ ,  $M_r = 460.96$ , просторова група  $P-1$ ,  $a = 7.04152(12) \text{ \AA}$ ,  $b = 13.0877(3) \text{ \AA}$ ,  $c = 13.9475(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 116.086(2)^\circ$ ,  $\beta = 91.5092(16)^\circ$ ,  $\gamma = 100.5806(15)^\circ$ ,  $V = 1126.42(4) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$  ( $Z' = 1$ ),  $d_x = 1.359 \text{ Mgm}^{-3}$ ,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.289 \text{ mm}^{-1}$ ,  $T = 130.0(1) \text{ K}$ ,  $\theta = 29.12^\circ$ , кількість незалежних відображень 5558, кількість відображень з  $I > 2\sigma(I)$  4905,  $R [F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.034$ ,  $wR(F^2) = 0.087$ ,  $S = 1.029$ .

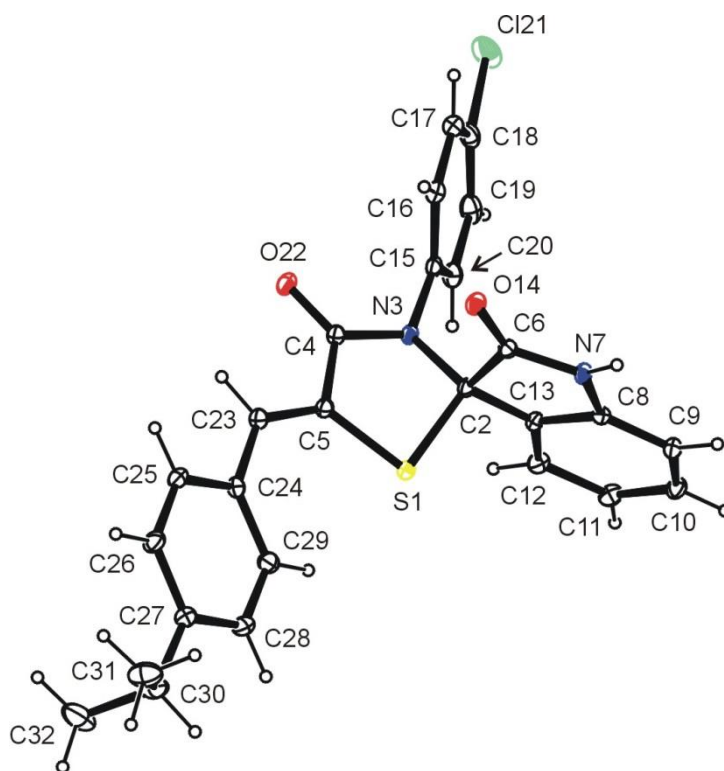


Рис. 3.1. PCA сполуки **3.30**.

Рентгеноструктурне дослідження підтвердило, що сполука **3.30** має структуру аналіз 5'-(4-ізопропілбензиліден)-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діону. Присутній у структурі молекули фрагмент

тіазолідинону (*Thi*) є злегка гофрованим і приймає конформацію напівкрісла (параметри Cremer'а і Pople'а [122]: 0.3266(11) Å,  $\varphi = 25.7(2)^\circ$ ).

Середня площина системи тіазолідинону (*Thi*) формує з середніми площинами фенільної (*Ph*) і циклогексанової (*C-hex*) груп двогранні кути  $75.43(6)^\circ$  (*Thi/Ph*) і  $81.98(6)^\circ$  (*Thi/C-hex*). Його найкраща площина (площина найменших квадратів) формується з середніми площинами фенільної (*Ph1* = *C15—C20*) і індольної (*Ind*) систем з двогранными кутами  $66.29(4)^\circ$  (*Thi/Ph1*) та  $89.00(2)^\circ$  (*Thi/Ind*). Взаємне розташування в молекулі гетероциклічних систем 4-тіазолідинону та індолін-2(1*H*)-ону додатково визначається торсійним кутом *S1—C2—C6—O14* на рівні  $-77.61(13)^\circ$ , що вказує на синклінальне (*-sc*) розташування зв'язків *S1—C2* та *C6—O14*. 4-Ізопропілбензиліденовий залишок, присутній у положенні *C5* тіазолідинонової системи, має *Z*-конфігурацію. Торсійний кут *S1—C5—C23—C24* має значення  $-1,7(2)^\circ$ .

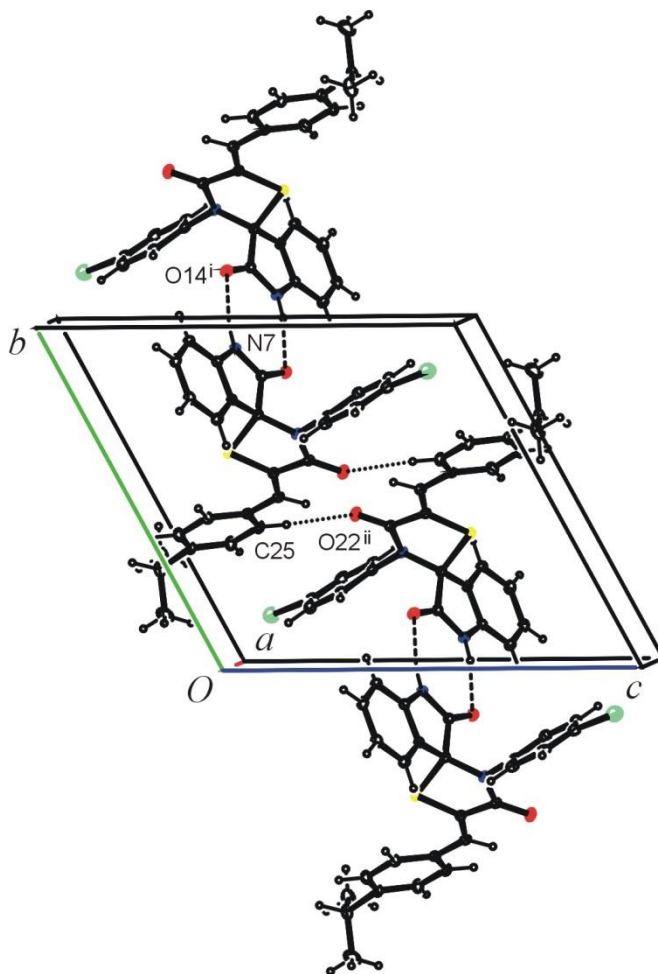


Рис. 3.2. Водневі зв'язки в кристалі сполуки 3.30.



У кристалічній решітці 5'-(4-ізопропілбензиліденліден)-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діону **3.30** молекули, пов'язані з центром симетрії, з'єднуються між собою водневими зв'язками N7–H7···O14<sup>i</sup> в димери. Зазначені димери за рахунок утворених водневих зв'язків C25–H25···O22<sup>ii</sup> об'єднуються в ланцюги, що нарощуються вздовж осі *b* (табл. 3.4, рис. 3.2).

Таблиця 3.8

Водневі зв'язки в кристалі сполуки **3.30**

|                             | D–H     | H···A   | D···A      | D–H···A   |
|-----------------------------|---------|---------|------------|-----------|
| N7–H7···O14 <sup>i</sup>    | 0.84(2) | 2.03(2) | 2.8727(15) | 175.0(16) |
| O25–H25···O22 <sup>ii</sup> | 0.95    | 2.33    | 3.2262(16) | 157       |

Коди симетрії: (i) 1–*x*,2–*y*,1–*z*; (ii) 1–*x*,1–*y*,1–*z*

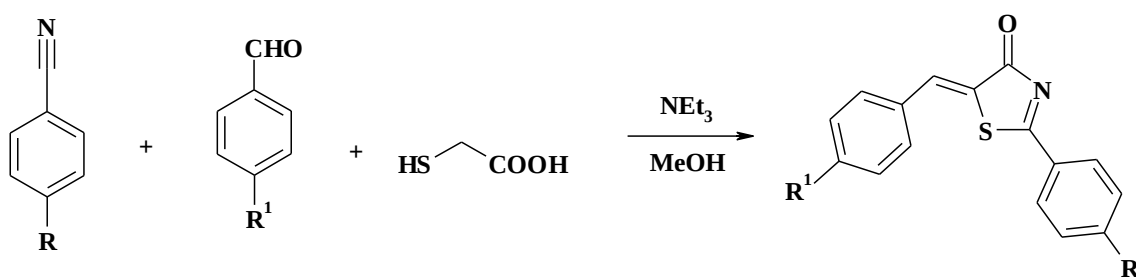
Таким чином рентгеноструктурний аналіз модельної сполуки **3.30** повністю підтверджує структуру 5'-ариліден-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів і є беззаперечним доказом *Z*-конфігурації зазначених похідних, що було встановлено на основі спектрів <sup>1</sup>H ЯМР.

### 3.3. Синтез 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-онів

З метою деталізації особливостей кореляції «структура-дія» в ряду 2,3-дизаміщених 5-ариліден-4-тіазолідинонів ми здійснили синтез похідних, що не вміщують субституентів у положенні 3 базового гетероциклу. Цільові 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-они **3.39-3.42**, які як відомо з літературних джерел є ефективними інгібіторами 5-ліпооксигенази [63] одержано в умовах одностадійної «one-pot» реакції нітрилів ароматичних кислот, ароматичних альдегідів та меркаптооцтової кислоти при довготривалому кип'ятінні в середовищі метанолу та присутності триетиламіну (схема 3.8).

Синтезовані сполуки **3.39-3.42** - дрібнокристалічні порошки жовтого або помаранчевого кольорів, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики синтезованих 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-онів **3.39-3.42** наведені в таблиці 3.9.

Схема 3.8



- 3.39.** R = R<sup>1</sup> = OMe  
**3.40.** R = OMe, R<sup>1</sup> = Cl  
**3.41.** R = OMe, R<sup>1</sup> = NMe<sub>2</sub>  
**3.42.** R = R<sup>1</sup> = Cl

Таблиця 3.9

Фізико-хімічні властивості 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-онів **3.39-3.42**

| Сполука     | R   | R <sup>1</sup>   | Вихід, % | T <sub>топл</sub> , °C | Брутто-формула                                                  | Вирахувано, %               | Знайдено, %                 |
|-------------|-----|------------------|----------|------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>3.39</b> | OMe | OMe              | 80       | >230                   | C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S               | C 66.44<br>H 4.65<br>N 4.30 | C 66.20<br>H 4.70<br>N 4.50 |
| <b>3.40</b> | OMe | Cl               | 63       | 216-219                | C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>2</sub> S             | C 61.91<br>H 3.67<br>N 4.25 | C 62.00<br>H 3.50<br>N 4.50 |
| <b>3.41</b> | OMe | NMe <sub>2</sub> | 56       | 180-183                | C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S | C 67.43<br>H 5.36<br>N 8.28 | C 67.30<br>H 5.50<br>N 8.10 |
| <b>3.42</b> | Cl  | Cl               | 76       | >230                   | C <sub>16</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NOS              | C 57.50<br>H 2.71<br>N 4.19 | C 57.60<br>H 2.80<br>N 4.30 |

Структуру, індивідуальність та чистоту синтезованих 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-онів **3.39-3.42** підтверджено спектрами <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР

(прилад Varian Mercury - 400 MHz) і хромато-мас-спектрами (прилад Agilent 1100 Series LCMS) (табл. 3.10).

У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР, як і у випадку різноманітних 5-ариліден-4-тіазолідинонів, сигнал метиліденової групи суттєво зміщений у слабе магнітне поле і ідентифікується в ділянці 7.85-8.08 м.ч., що свідчить про *Z*-конфігурацію ариліденового фрагменту відносно тіазолідинового кільця. Сигнали ароматичних протонів фіксуються у ділянці 7.06-8.20 у вигляді дублетів з константою спин-спінової взаємодії 8.5 Гц, що характерно для *n*-замішених фенільних субституентів.

Таблиця 3.10

Спектральні характеристики 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-онів

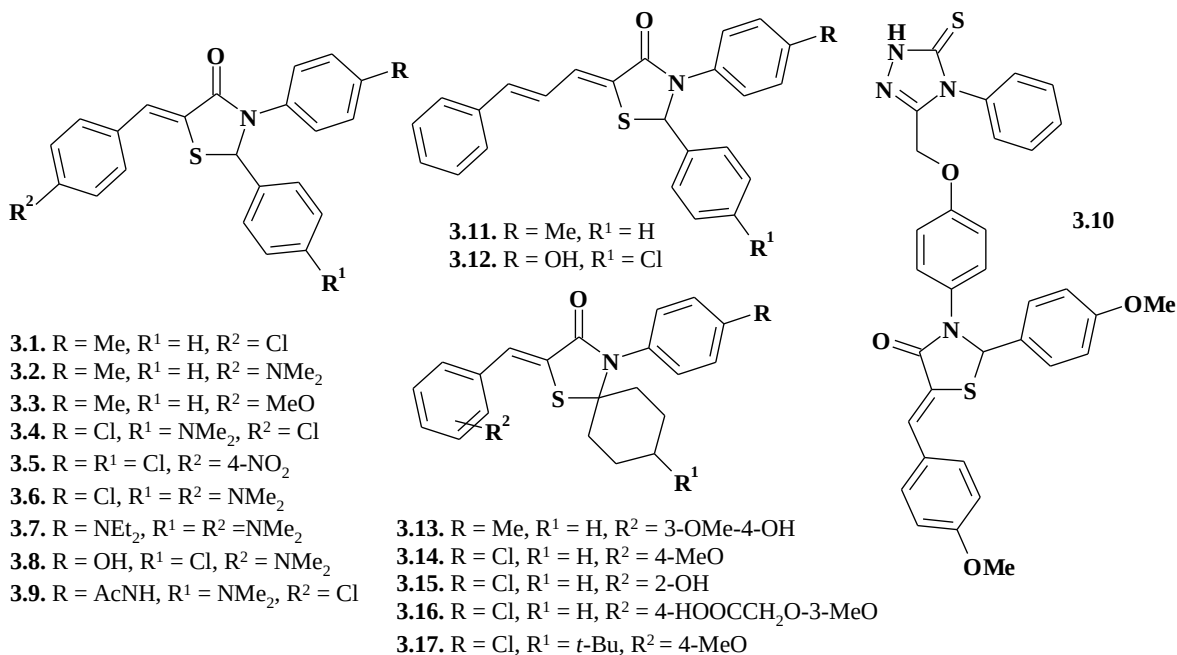
### 3.39-3.42

| Сполука     | Спектри $^1\text{H}$ ЯМР, $\sigma$ (м.ч.), $J$ (Гц)                                                                                                                                                                                      | LC-MS, $m/z$                               |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>3.39</b> | 3.77 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 3.82 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.06 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.12 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.69 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.86 с (1H, CH=), 8.09 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.)                 | 326<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100.0%)    |
| <b>3.40</b> | 3.92 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 7.23 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.65 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.83 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.98 с (1H, CH=), 8.20 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.)                                                 | 330/332<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(97.3%) |
| <b>3.41</b> | 3.06 с (6H, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 3.91 с (3H, OCH <sub>3</sub> ), 6.86 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.19 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.64 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.85 с (1H, CH=), 8.15 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.) | 339<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(100.0%)    |
| <b>3.42</b> | 7.20 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.36 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.47 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.71 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 8.08 с (1H, CH=),                                                                                | 334/336<br>[M+H] <sup>+</sup> ,<br>(95.5%) |

### 3.4. Опис експериментів

Загальна методика синтезу 2,3-дизаміщених 5-ариліден-4-тіазолідинонів 3.1-

3.17.



#### Метод А.

Суміш відповідного 2,3-диарил-4-тіазолідинону (5 ммоль), ароматичного альдегіду (5.5 ммоль), трет-бутилату калію (7.5 ммоль) та ізопропанолу (15 мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження реакційної суміші додають 1 мл оцтової кислоти. Одержаний продукт фільтрують і перекристалізують з оцтової кислоти.

#### Метод Б.

##### Синтез 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів

Суміш 0.02 моль роданіну, 0.022 моль відповідного ароматичного альдегіду та 0.02 моль ацетату натрію поміщають в круглодонну колбу, додають 50 мл оцтової кислоти і кип'ятять зі зворотнім холодильником протягом 5 год. Після повного охолодження продукт реакції відфільтровують і перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:1).

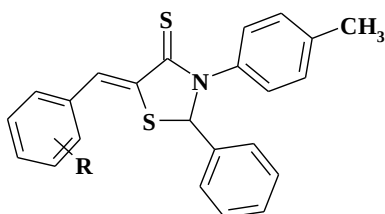
##### Синтез 3-арил-2-меркаптоакрилових кислот

До відповідного похідного 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинону (20 ммоль) додають 13 мл 30% розчину гідроксиду натрію. Суміш кип'ятять протягом 30 хв, охолоджують і виливають в суміш 40 мл концентрованої хлоридної кислоти і 100 г льоду. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують з етанолу.

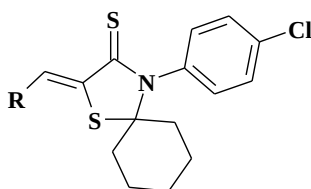
#### *Синтез 5-ариліден-2,3-диарил-4-тіазолідинонів*

Суміш відповідного ароматичного аміну (5 ммоль), альдегіду чи циклогексанону (5 ммоль) та 3-арил-2-меркаптоакрилової кислоти (10 ммоль) кип'ятять у бензолі протягом 24 год., використовуючи насадку Діна-Старка для виділення води, що утворюється в процесі реакції. Реакційну суміш після охолодження додають до водного розчину гідрокарбонату натрію. Утворений осад відфільтровують і перекристалізують з оцтової кислоти.

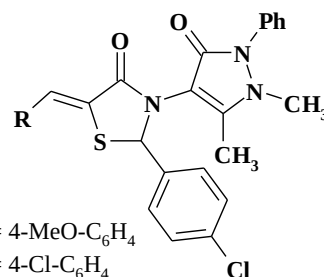
*Синтез 5-ариліден-2,3-дизаміщених-4-тіазолідинтіонів 3.18-3.20, 2-ариліден-4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-тіонів 3.18-3.23, 5-ариліден-3-(антипірил-4)-2-арил-4-тіазолідинонів 3.24-3.26 та 5'-ариліден-спіро[3H-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1H)-діони 3.27-3.38.*



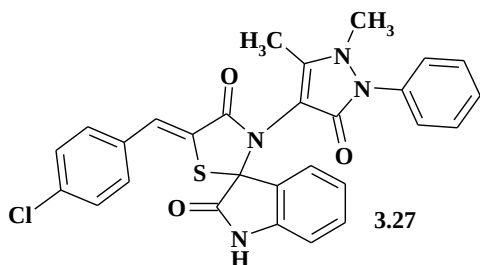
3.18. R = 4-Cl  
3.19. R = 4-NMe<sub>2</sub>  
3.20. R = 2-CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>O



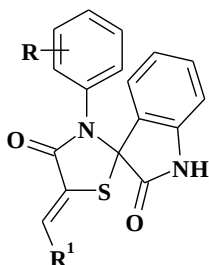
3.21. R = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.22. R = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.23. R = Ph-CH=CH-



3.24. R = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.25. R = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.26. R = Ph-CH=CH-



3.27

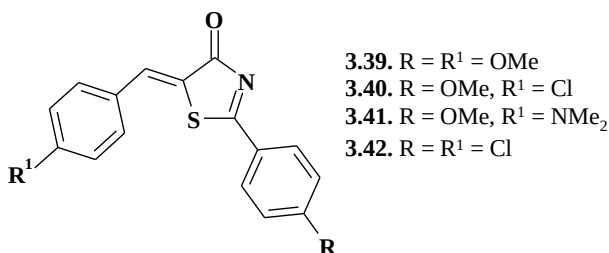


3.28. R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = Ph  
3.29. R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = 4-NMe<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.30. R = 4-Cl, R<sup>1</sup> = 4-*i*-Pr-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.31. R = 4-F, R<sup>1</sup> = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.32. R = 4-F, R<sup>1</sup> = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.33. R = 4-OH, R<sup>1</sup> = 4-NMe<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.34. R = 4-OH, R<sup>1</sup> = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.35. R = 4-OH, R<sup>1</sup> = 4-HOOCCH<sub>2</sub>O-3-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
3.36. R = 2-CF<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
3.37. R = 4-F, R<sup>1</sup> = PhCH=CH  
3.38. R = 4-OH, R<sup>1</sup> = PhCH=CH

Суміш 2,3-диарил-4-тіазолідинтіону, 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-тіону, 3-(антипірил-4)-2-арил-4-тіазолідинону чи спіро[3H-індол-3,2'-

тіазолідин]-2,4'(1H)-діону (5 ммоль), відповідного ароматичного альдегіду (5.5 ммоль), *трет*-бутилату калію (7.5 ммоль) та ізопропанолу (15 мл) кип'ять із зворотним холодильником протягом 3 год. Після охолодження реакційної суміші додають 1 мл оцтової кислоти. Одержаний продукт відфільтровують і перекристалізують з оцтової кислоти.

*Синтез 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-онів 3.39-3.42.*



Розчин відповідного ароматичного альдегіду (10 ммоль), тіогліколевої кислоти (13 ммоль), відповідного ароматичного нітрилу (13 моль) і триетиламіну (20 ммоль) в 20 мл метанолу нагрівають протягом 12 год. Після реакційної суміші відганяють розчинник, а утворений продукт перекристалізують з етанолу.

### 3.5. Висновки

1. Вперше встановлено, що 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони можуть вступати в реакцію Кньюенагеля як 5-метиленактивні гетероцикли в середовищі ізопропанолу та використання *трет*-бутилату калію як каталізатора, що дозволило одержати серії 5-ариліденпохідних як потенційних біологічно активних сполук.
2. Показано, що використання традиційної для 4-тіазолідинонів системи ацетатна кислота – ацетат натрію є не придатної для реакції Кньюенагеля 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів за рахунок слабшої СН-кислотності метиленової групи у положенні 5 базового гетероциклу.
3. Вперше запропоновано метод синтезу 5-ариліден-2,3-дизаміщених-4-тіазолідинонів, який базується на використанні у трьохкомпонентній "one-pot" циклоконденсації з амінами та альдегідами як тіольних агентів

3-арил-2-меркаптоакрилових кислот, одержаних лужним гідролізом 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів (5-ариліденроданів). Зазначений підхід дозволяє реалізувати ретросинтетичну схему 5-ариліденроданіни – 5-ариліден-2,3-дизаміщені-4-тіазолідинони, а також розширює асортимент методів одержання 5-ен-4-тіазолідинонів як біологічно активних сполук.

4. Вперше показано, що підвищення СН-кислотності метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового кільця за рахунок заміни 4-оксо-групи на тіоксо (синтез 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинтіонів) є недостатнім для використання класичної системи ацетатна кислота – ацетат натрію в реакції Кньовенагеля, а цільові 5-ариліден-4-тіазолідинтіони можна одержати в реакції з ароматичними альдегідами в середовищі ізопропанолу та *трет*-бутилату калію як каталізатора за аналогією з структурно подібними 4-тіазолідинами.
5. Показано, що спірозаміщені 4-арил-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-они та спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діони легко утворюють ариліденпохідні при взаємодії з ароматичними альдегідами в середовищі ізопропанолу та *трет*-бутилату калію як каталізатора, що дозволяє моделювати структуру потенційних протипухлинних та противірусних агентів як потенційних лікарських засобів.
6. Показано, що трикомпонентна взаємодія тіоглікової кислоти, ароматичних нітрilів і альдегідів в присутності триетиламіну є ефективним підходом до синтезу 5-ариліден-2-арил-4,5-дигідро-1,3-тіазол-4-онів, які мають певну перспективу як потенційні нестероїдні протизапальні лікарські засоби.
8. Структура і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами хромато-мас-спектрометрії,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектрометрії.

9. Особливості структури спірозаміщених 4-тіазолідинонів вивчено методом рентгеноструктурного аналізу вихідної сполуки **3.30**, на основі якого однозначно підтверджено утворення 5'-(4-ізопропілбензиліденліден)-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діону, а також показано, що у кристалічній решітці зазначеної сполуки молекули з'єднані водневими зв'язками у центросиметричні димери, що об'єднуються в ланцюги вздовж однієї осі.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. An efficient method for the transformation of 5-ylidenerhodanines into 2,3,5-trisubstituted-4-thiazolidinones / Danylo Kaminsky, Dmytro Khylyuk, Olexandr Vasylenko, Roman Lesyk // Tetrahedron Letters – 2012. – 53(5). – P.557-559. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
2. A facile synthesis and anticancer activity evaluation of spiro[thiazolidinone-isatin] conjugates / Danylo Kaminsky, Dmytro Khylyuk, Olexandr Vasylenko, Lucjusz Zaprutko, Roman Lesyk // Scientia Pharmaceutica. – 2011. – №4. – P.763-777. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів біологічної активності, підготовка статті до друку.*
3. Використання drug-like характеристик у пошуку нових біологічно активних сполук з ряду 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот та споріднених гетероциклічних систем / Д.В. Камінський, І.В. Драпак, Б.С. Зіменковський, Д.В. Хилук, Р.Б. Лесик // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація – 2011. – №1-2(10-11). – С.182-189. *Особистий внесок: синтез 2-меркаптоарил(гетерил)акрилових кислот та 4-тіазолідинонів на їх основі, інтерпретація спектральних даних.*



## РОЗДІЛ 4

### ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НОВИХ 2,3-ДИЗАМІЩЕНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ «МАЛИХ МОЛЕКУЛ» ДЛЯ ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Скринінг фармакологічних властивостей синтезованих 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів здійснено з врахуванням багатовекторності їх спектру біологічної активності на основі інформації як із наявних літературних джерел [99,100,102-105,156-160], так і з потужного пулу даних, отриманих в результаті багаторічного всебічного вивчення похідних 4-азолідинонів на кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького [101]. Враховуючи зазначене синтезовані сполуки вивчались на предмет наявності протиракової, противірусної та протитрипаносомної активностей. У останні роки зазначені види ефекту виглядають найбільш перспективними для 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем. Систематизовані результати вивченні фармакологічного потенціалу синтезованих похідних наведені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1.

Загальні результати фармакологічного скринінгу

| Вид активності               | Сполуки-кандидати | Сполуки з помірним ефектом | Сполуки-хіти |
|------------------------------|-------------------|----------------------------|--------------|
| Протиракова активність       | 22                | 6                          | 2            |
| Противірусна активність      | 25                | 3                          | 7            |
| Протитрипаносомна активність | 7                 | 4                          | 1            |
| Протизапальна активність     | 3                 | 1                          | -            |

#### 4.1. Вивчення протипухлинної активності нових 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів

Протипухлинна активність одержаних 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів вивчались методом HTS (high-throughput screening – високопродуктивний скринінг) [161-172] згідно процедури міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP NCI (*Developmental Therapeutic Program*) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США). Згідно процедури *DTP NCI in vitro* дослідження проводять у 2 етапи. Перший етап (прескринінг) полягає у тестуванні сполук в одній концентрації ( $10^{-5}$  М) на 60 лініях ракових клітин основних онкологічних захворювань, в тому числі лейкемії (Leukemia) (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226), недрібноклітинного раку легень (Non-Small Cell Lung Cancer) (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), раку товстої кишки (Colon Cancer) (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), раку ЦНС (CNS Cancer) (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (Melanoma) (LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчників (Ovarian Cancer) (IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), раку нирок (Renal Cancer) (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), раку простати (Prostate Cancer) (PC-3, DU-145) та раку молочної залози (Breast Cancer) (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D, MDA-MB-468). Згідно процедури DTP NCI досліджувані сполуки додавали до культури в концентрації ( $10^{-5}$  М) і культури інкубували протягом 48 год. Кінцеве точку дослідження одержано з використанням сульфородаміну В (SRB), барвника, який зв'язує протеїни (SRB protein assay). Кількісним критерієм активності сполук був розрахований відсоток росту клітин ліній раку (GP, %) у порівнянні з контролем. Відсоток росту оцінювали спектрофотометрично.

Другий етап біологічних досліджень полягає у ґрунтовному *in vitro* тестуванні активних сполук, відібраних на основі прескринінгу, у мінімум п'яти концентраціях при 10-кратному розведенні (від  $10^{-4}$  до  $10^{-8}$  М) на 60 лініях людських ракових клітин, які наведені вище. Дотримувався 48-годинний протокол безперервного впливу досліджуваних агентів. SRB аналіз білків використовували для оцінки життєздатності клітин або їх росту.

Використовуючи вимірювання абсорбції [час нуль (Tz), контроль зростання у відсутності препарату (C), і тест зростання в присутності препарату (Ti)], відсотковий ріст розраховували для кожної концентрації препарату. Відсоток інгібування росту розраховували як:

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

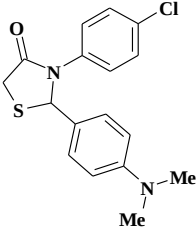
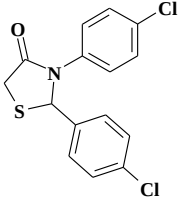
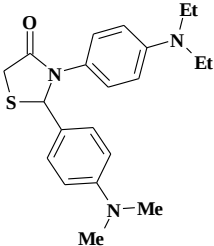
$$[(Ti - Tz) / Tz] \times 100 \text{ для концентрацій, при яких } Ti < Tz.$$

У результаті експерименту одержано 3 дозозалежні параметри: 1)  $GI_{50}$  - концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії; 2) TGI - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин; 3)  $LC_{50}$  - концентрація, яка викликає загибель 50% пухлинних клітин. Причому  $GI_{50}$  інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI - як цитостатичний ефект, а  $LC_{50}$  є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію. Якщо від'ємні логарифмічні значення досліджуваних параметрів ( $pGI_{50}$ ,  $pTGI$  та  $pLC_{50}$ ) є більшими, ніж 4.00, сполуки розглядаються як активні [163-166].

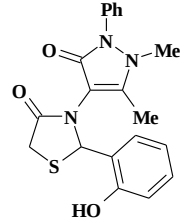
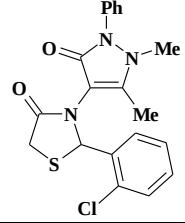
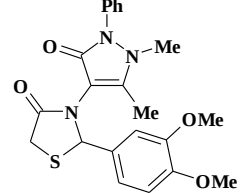
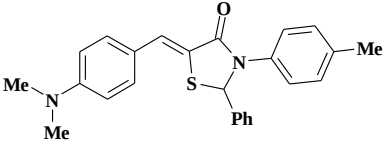
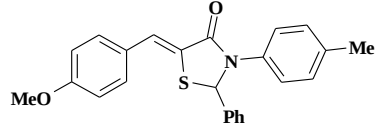
**4.1.1. Протипухлинний скринінг синтезованих сполук в одній концентрації щодо панелі 60 ліній ракових клітин згідно процедури DTP NCI.** Попередній прескринінг проведено за процедурою DTP NCI (концентрація сполуки  $10^{-5}$  М, панель 60 ліній онкоклітин) для 22 нових похідних, які представляють різні групи синтезованих нами 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів. Результати зазначеного скринінгового дослідження наведені у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

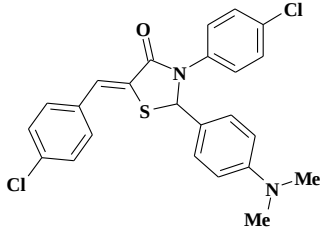
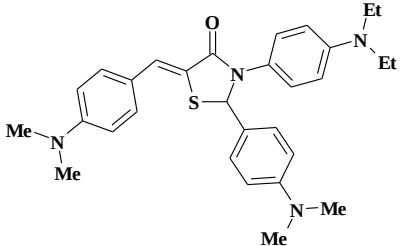
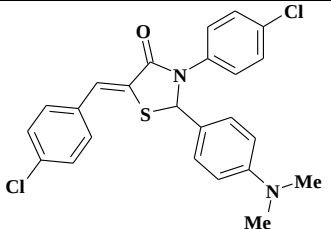
Протипухлинна цитотоксичність 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів в концентрації  $10^{-5}$  М у тестуванні *DTP NCI*

| Сполука |                                                                                     | Середня<br>мітотична<br>активність 60<br>ліній, % | Діапазон<br>мітотичної<br>активності<br>60 ліній, % | Найбільш чутливі лінії<br>клітин | Мітотична<br>активність GP<br>%* |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1       | 2                                                                                   | 3                                                 | 4                                                   | 5                                | 6                                |
| 2.3**   |    | 96.24                                             | 79.97÷112.96                                        | UO-31 (Renal Cancer)             | 79.97                            |
| 2.4**   |   | 107.25                                            | 82.62÷126.51                                        | SR (Leukemia)                    | 82.62                            |
| 2.5**   |  | 97.43                                             | 77.33÷115.87                                        | UO-31(Renal Cancer)              | 77.33                            |

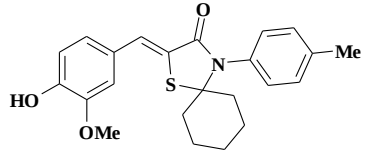
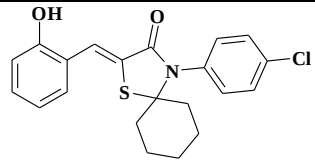
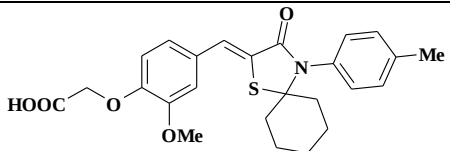
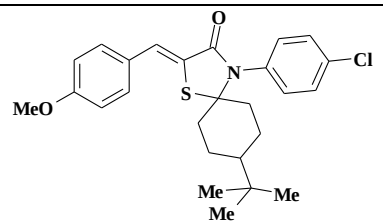
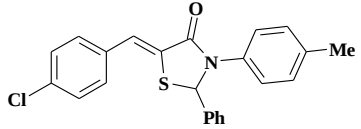
Продовження табл. 4.2

| 1             | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3      | 4            | 5                        | 6     |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------------------------|-------|
| <b>2.17**</b> |  <p>Chemical structure of compound 2.17**: A 1,3-dimethyl-4-phenyl-5,6-dihydro-1H-benzothiazolo[5,4-c]pyridine-2,4-dione derivative. It features a benzothiazine core with a phenyl group on the nitrogen, a methyl group on the adjacent nitrogen, and a hydroxyl group on the benzene ring.</p> | 108.22 | 81.17÷190.70 | OVCAR-3 (Ovarian Cancer) | 81.17 |
| <b>2.18**</b> |  <p>Chemical structure of compound 2.18**: Similar to 2.17**, but with a chlorine atom at the 7-position of the benzene ring.</p>                                                                                                                                                                 | 109.55 | 79.42÷184.88 | BT-549 (Breast Cancer)   | 79.42 |
| <b>2.20**</b> |  <p>Chemical structure of compound 2.20**: Similar to 2.18**, but with methoxy groups at the 7 and 8 positions of the benzene ring.</p>                                                                                                                                                           | 109.08 | 89.44÷180.73 | HCC-2998 (Colon Cancer)  | 89.44 |
| <b>3.2**</b>  |  <p>Chemical structure of compound 3.2**: A 2-phenyl-3-(4-(dimethylamino)phenyl)-4-(4-methylphenyl)-5,6-dihydro-1H-benzothiazolo[5,4-c]pyridine-2,4-dione derivative.</p>                                                                                                                       | 98.75  | 72.79÷129.80 | IGROV1 (Ovarian Cancer)  | 72.79 |
| <b>3.3**</b>  |  <p>Chemical structure of compound 3.3**: Similar to 3.2**, but with a methoxy group at the 4-position of the phenyl ring attached to the sulfur atom.</p>                                                                                                                                      | 97.11  | 60.47÷162.81 | SR (Leukemia)            | 60.47 |

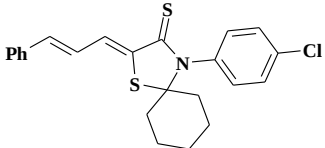
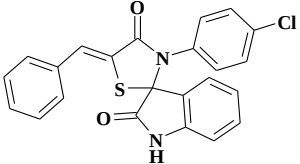
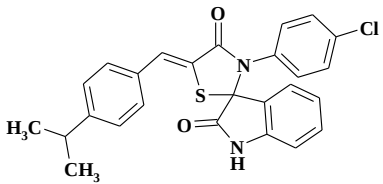
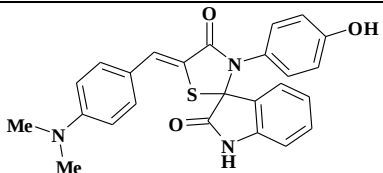
Продовження табл. 4.2

| 1            | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 3      | 4            | 5                      | 6     |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|------------------------|-------|
| <b>3.4**</b> |  <p>Chemical structure of compound 3.4**: A 1,3-dithiane derivative. The 2-position is a carbonyl group (C=O) attached to a 4-chlorophenyl ring. The 4-position is a sulfur atom (S) attached to a 4-chlorobenzyl group (CH2-C6H4-Cl). The 5-position is a nitrogen atom (N) attached to a 4-(dimethylamino)phenyl group (CH2-C6H4-NMe2).</p>                                | 109.56 | 70.73÷308.82 | RXF 393 (Renal Cancer) | 70.73 |
| <b>3.7**</b> |  <p>Chemical structure of compound 3.7**: A 1,3-dithiane derivative. The 2-position is a carbonyl group (C=O) attached to a 4-(diethylamino)phenyl ring. The 4-position is a sulfur atom (S) attached to a 4-(dimethylaminomethyl)phenyl group (CH2-C6H4-NMe2). The 5-position is a nitrogen atom (N) attached to a 4-(dimethylaminomethyl)phenyl group (CH2-C6H4-NMe2).</p> | 99.51  | 64.88÷150.41 | UO-31(Renal Cancer)    | 64.88 |
| <b>3.8**</b> |  <p>Chemical structure of compound 3.8**: A 1,3-dithiane derivative. The 2-position is a carbonyl group (C=O) attached to a 4-chlorophenyl ring. The 4-position is a sulfur atom (S) attached to a 4-chlorobenzyl group (CH2-C6H4-Cl). The 5-position is a nitrogen atom (N) attached to a 4-(dimethylamino)phenyl group (CH2-C6H4-NMe2).</p>                               | 95.43  | 48.65÷146.92 | HCT-15 (Colon Cancer)  | 48.65 |

Продовження табл. 4.2

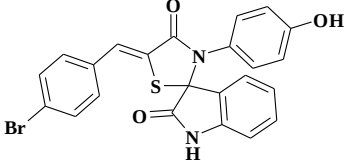
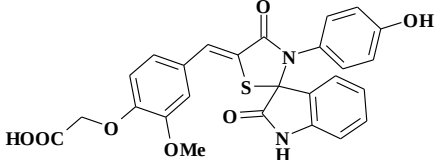
| 1      | 2                                                                                                                                                    | 3      | 4            | 5                                        | 6              |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|------------------------------------------|----------------|
| 3.13** |  <chem>COc1cc(O)ccc1C=C2C(=O)N(c3ccc(C)cc3)S2C4CCCCC4</chem>        | 100.54 | 57.73÷134.85 | RPMI-8226 (Leukemia)                     | 57.73          |
| 3.15** |  <chem>Oc1ccccc1C=C2C(=O)N(c3ccc(Cl)cc3)S2C4CCCCC4</chem>           | 85.82  | 59.35÷111.60 | UO-31 (Renal Cancer)                     | 59.35          |
| 3.16** |  <chem>COc1cc(OC(=O)CO)ccc1C=C2C(=O)N(c3ccc(C)cc3)S2C4CCCCC4</chem> | 109.79 | 76.23÷207.92 | UO-31(Renal Cancer)                      | 76.23          |
| 3.17** |  <chem>COc1ccc(cc1)C=C2C(=O)N(c3ccc(Cl)cc3)S2C4(C(C)C)CCCC4</chem> | 103.22 | 87.49÷123.31 | MCF7 (Breast Cancer)                     | 87.49          |
| 3.18   |  <chem>Clc1ccc(cc1)C=C2C(=O)N(c3ccc(C)cc3)S2C4=CC=CC=C4</chem>    | 90.54  | 27.25÷155.41 | K-562 (Leukemia)<br>RPMI-8226 (Leukemia) | 27.25<br>39.76 |

Продовження табл. 4.2

|        |                                                                                     |       |              |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                        |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.23** |    | 98.85 | 60.56÷123.31 | HOP-92 (Non-Small Sell Lung Cancer)                                                                                                                                                                                            | 60.56                                                                                  |
| 3.28   |    | 55.72 | 1.78÷97.92   | A549/ATCC<br>BT-549 (Breast Cancer)<br>T-47D (Breast Cancer)<br>HL-60(TB) (Leukemia)<br>K-562 (Leukemia)<br>MOLT-4 (Leukemia)<br>RPMI-8226 (Leukemia)<br>SR (Leukemia)<br>SNB-75 (Renal Cancer)                                | 24.52<br>39.71<br>1.78<br>31.30<br>33.28<br>10.67<br>11.84<br>10.62<br>24.77           |
| 3.30   |   | 67.91 | 22.46÷126.86 | T-47D (Breast Cancer)<br>CCRF-CEM (Leukemia)<br>HL-60(TB) (Leukemia)<br>K-562 (Leukemia)<br>MOLT-4 (Leukemia)<br>RPMI-8226 (Leukemia)<br>SR (Leukemia)<br>CAKI-1 (Renal Cancer)<br>SN12C (Renal Cancer)<br>UO-31(Renal Cancer) | 22.46<br>37.30<br>36.53<br>39.61<br>29.99<br>27.22<br>37.26<br>32.01<br>39.94<br>29.22 |
| 3.33   |  | 88.37 | 39.40÷164.67 | UO-31 (Renal Cancer)                                                                                                                                                                                                           | 39.40                                                                                  |



Закінчення табл. 4.2

| 1             | 2                                                                                 | 3      | 4            | 5                        | 6     |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------------------------|-------|
| <b>3.34**</b> |  | 104.78 | 87.84÷136.16 | OVCAR-5 (Ovarian Cancer) | 87.84 |
| <b>3.35**</b> |  | 106.94 | 86.98÷126.91 | SNB-75 (Renal Cancer)    | 86.98 |

\* Для окремих ліній наведені дані з  $GP\% \leq 40\%$ .

\*\* У зв'язку з незначною протираковою активністю сполук наведено результат мітотичної активності однієї найбільш чутливої лінії.

У результаті тестування ідентифіковано 2 найбільш активні сполуки-хіти **3.28** та **3.30**. Так, 5'-бензиліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діон **3.28** продемонстрував високу видову тропність до лейкемії (GP = 10.62÷33.28%), а також до деяких окремих клітинних ліній, серед яких клітини раку шлунку T-47D (GP = 1.78%), раку нирок UO-31 (GP = 17.91%), RXF-393 (GP = 28.23%), раку ЦНС SNB-75 (GP = 24.77%) та недрібноклітинного раку легень A549/ATCC (GP = 24.5 %).

Високу активність за результатами проведеного прескринінгу також проявив 5'-(4-ізопропілбензиліден)-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діон **3.30**. Середнє значення відсотку росту клітин відносно контролю становить для всіх 60 ліній становило 67.91%, проте, як і в попередньому випадку (сполука **3.28**) відзначено високу селективність дії щодо субпанелі лейкемії (GP<sub>CCRF-CEM</sub> = 37.30%, GP<sub>HL-60(TB)</sub> = 36.53%, GP<sub>K-562</sub> = 39.61%, GP<sub>MOLT-4</sub> = 29.99%, GP<sub>RPMI-8226</sub> = 27.22%, GP<sub>SR</sub> = 37.26%), а також клітинних ліній раку нирок (GP<sub>CAKI-1</sub> = 32.01%, GP<sub>RXF 393</sub> = 40.94%, GP<sub>SN12C</sub> = 39.94%, GP<sub>UO-31</sub> = 29.22%), раку шлунку (GP<sub>T-47D</sub> = 22.46%) та яйників (GP<sub>OVCA4-4</sub> = 28.68%).

Сполуки **3.28** та **3.30** відібрані для подальшого ґрунтового дослідження в градієнті концентрацій на 60 ліній клітин згідно стандартної процедури *DTP NCI* [163-166].

Важливо відзначити, що при аналізі результатів прескринінгу можна зробити певні висновки щодо кореляції «структура - активність». Так, у загальному 5-незаміщені 4-тіазолідинони в основному не проявляють протиракового ефекту незалежно від наявності гетероциклічного чи ароматичного фрагментів у положеннях 2 та 3. Так, середня мітотична активність на стандартній панелі знаходиться у межах 96.24÷109.55, крім того, не спостерігається будь-якого видимого специфічного ефекту на окремі лінії. У той же час, картина діаметрально змінюється при введенні 5-ариліденого залишку та індольного фрагменту у положення 2. Окрім того важливо відзначити, що характер заміщення 5-ариліденового фрагменту також має

вирішальне значення для прояву протипухлинного ефекту. Серед тестованих сполук рівень активності спадає за навністю наступних замісників:  $H > 4\text{-}i\text{-Pr} > 4\text{-NMe}_2 > 4\text{-Br} > 3\text{-MeO-4-HOOCCH}_2\text{O}$ . Деякі особливості кореляції «структура - дія» представлено на рис. 4.1.

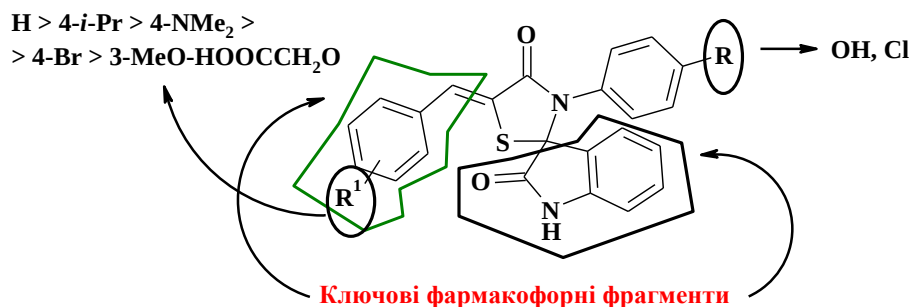


Рис. 4.1. Деякі особливості кореляції «структура – протипухлинна активність» в ряду 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів.

**4.1.2. Грунтовне *in vitro* дослідження сполук-хітів 5'-бензиліден- та 5'-(4-ізопропілбензиліден)-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів як потенційних протиракових агентів згідно процедури *DTP NCI*.** На основі перспективних результатів попереднього тестування сполуки **3.28** та **3.30** були піддані ґрунтовному протипухлинному *in vitro* скринінгу, який полягав у тестуванні досліджуваної сполуки, на 59 лініях людських ракових клітин у мінімум 5 концентраціях при 10-кратному розведенні для встановлення кількісних значень основних протипухлинних показників ( $GI_{50}$ , TGI та  $LC_{50}$ ).

Важливо відзначити, що зазначені сполуки проявили суттєвий рівень ефективного інгібування тестованих ліній ракових клітин з показником  $GI_{50}$  в діапазоні 0.794-100  $\mu\text{M}$  (табл. 4.3). Для сполуки **3.28** найвищий рівень ефекту відзначено для лінії меланоми MALME-3M ( $GI_{50} = 0.794 \mu\text{M}$ , TGI = 4.97  $\mu\text{M}$ ), а для похідного **3.30** – на лінії T-47D раку молочної залози ( $GI_{50} = 2.33 \mu\text{M}$ ). У загальному для сполуки **3.28** відзначено дещо вищий рівень активності у порівнянні із структурним аналогом **3.30**.

Таблиця 4.3

Протиракова активність 5'-ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів **3.28** та **3.30**

| Лінія ракових клітин                                                    | Сполука <b>3.28</b>   |               |                       | Сполука <b>3.30</b>   |               |                       |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|
|                                                                         | GI <sub>50</sub> , μM | TGI, μM       | LC <sub>50</sub> , μM | GI <sub>50</sub> , μM | TGI, μM       | LC <sub>50</sub> , μM |
| 1                                                                       | 2                     | 3             | 4                     | 5                     | 6             | 7                     |
| <b>Лейкемія (<i>Leukemia</i>)</b>                                       |                       |               |                       |                       |               |                       |
| CCRF-CEM                                                                | 3.48 / 2.28           | > 100 / 6.26  | > 100 / >100          | 3.34 / 6.20           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| HL-60(TB)                                                               | 1.93 / 1.25           | 11.9 / 3.23   | > 100 / 8.34          | 2.44 / 2.85           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| K-562                                                                   | 3.50 / 2.24           | > 100 / 7.42  | > 100 / >100          | 3.89 / 2.56           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| MOLT-4                                                                  | 2.48 / 1.75           | 15.9 / 4.27   | > 100 / 21.5          | 2.78 / 2.73           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| RPMI-8226                                                               | 3.48 / 1.84           | 93.6 / 5.19   | > 100 / >100          | 4.06 / 4.33           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| SR                                                                      | 1.96                  | 6.84          | > 100                 | 5.20                  | > 100         | > 100                 |
| <b>Недрібноклітинний рак легень (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)</b> |                       |               |                       |                       |               |                       |
| A549/ATCC                                                               | 4.40 / 3.79           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         | 7.92 / 5.18           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| EKVX                                                                    | 4.52 / 2.73           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         | 4.56 / 6.87           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| HOP-62                                                                  | 12.1 / 6.21           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         | > 100 / > 100         | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| HOP-92                                                                  | 4.27 / 2.58           | 55.4 / > 100  | > 100 / > 100         | 48.3 / 50.7           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| NCI-H226                                                                | 6.01 / 3.81           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         | > 100 / 4.68          | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| NCI-H23                                                                 | 4.56 / 3.53           | 27.8 / > 100  | > 100 / > 100         | > 100 / > 100         | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| NCI-H322M                                                               | 53.2 / 1.20           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         | 1.34 / > 100          | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| NCI-H460                                                                | 4.06 / 3.45           | > 100 / 15.3  | > 100 / > 100         | 6.54 / 6.21           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| NCI-H522                                                                | 13.2 / 5.55           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         | > 100 / 74.3          | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| <b>Епітеліальний рак кишківника (<i>Colon cancer</i>)</b>               |                       |               |                       |                       |               |                       |
| COLO 205                                                                | 3.02 / 1.85           | 12.5 / 4.32   | 54.2 / 10.3           | 9.76 / 4.96           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| HCC-2998                                                                | 2.77 / 5.35           | 6.56 / > 100  | 79.6 / > 100          | > 100 / 9.56          | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |
| HCT-116                                                                 | 3.84 / 3.18           | > 100 / 40.9  | > 100 / > 100         | 8.27 / 7.38           | > 100 / > 100 | > 100 / > 100         |

Продовження табл. 4.3

| 1                                   | 2            | 3             | 4             | 5             | 6             | 7             |
|-------------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| HCT-15                              | 4.51 / 3.55  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | 8.66 / 7.30   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| HT29                                | 3.64 / 3.13  | 45.2 / 11.9   | > 100 / > 100 | 5.63 / 3.88   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| KM12                                | 3.65 / 3.59  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | 7.89 / 5.10   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| SW-620                              | 7.11 / 4.34  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| <b>Рак ЦНС (CNS Cancer)</b>         |              |               |               |               |               |               |
| SF-268                              | 7.10 / 6.88  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / 6.47  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| SF-295                              | 3.13 / 3.07  | 85.0 / 39.9   | > 100 / > 100 | 8.31 / 4.11   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| SF-539                              | 13.8 / 7.92  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| SNB-19                              | 9.71 / 7.20  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / 40.9  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| SNB-75                              | 3.67 / 2.90  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | 45.9 / 1.91   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| U251                                | 6.43 / 4.53  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| <b>Меланома (Melanoma)</b>          |              |               |               |               |               |               |
| LOX IMVI                            | 5.19 / 4.06  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / 35.3  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| MALME-3M                            | 3.20 / 0.794 | 18.2 / 4.97   | > 100 / > 100 | 3.72 / 29.0   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| M14                                 | 5.85 / 4.23  | 58.8 / 36.4   | > 100 / > 100 | 18.3 / 6.84   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| MDA-MB-435                          | 6.46 / 3.60  | > 100 / 29.0  | > 100 / > 100 | 35.0 / 6.93   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| SK-MEL-2                            | 6.33 / 3.37  | 22.1 / 16.2   | 65.4 / > 100  | 48.5 / 19.2   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| SK-MEL-28                           | 25.0 / 6.57  | > 100 / 86.9  | > 100 / > 100 | > 100 / 17.2  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| SK-MEL-5                            | 3.48 / 2.82  | 14.7 / 10.3   | 52.0 / 45.7   | 5.65 / 4.52   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| UACC-257                            | 12.7 / 4.89  | > 100 / 72.8  | > 100 / > 100 | 68.6 / 10.0   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| UACC-62                             | 6.11 / 3.34  | > 100 / 63.4  | > 100 / > 100 | > 100 / 6.44  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| <b>Рак яйників (Ovarian Cancer)</b> |              |               |               |               |               |               |
| IGROV1                              | 4.68         | > 100         | > 100         | 9.99          | > 100         | > 100         |
| OVCAR-3                             | 5.77 / 4.55  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / 5.28  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |

Закінчення табл. 4.3

| 1                                          | 2           | 3             | 4             | 5             | 6             | 7             |
|--------------------------------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| OVCAR-4                                    | 6.84 / 4.80 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | 26.4 / 5.96   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| OVCAR-5                                    | 10.7 / 9.42 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| OVCAR-8                                    | 9.62 / 5.54 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| NCI/ADR-RES                                | 3.43 / 3.60 | 9.96 / > 100  | > 100 / > 100 | 81.4 / 7.40   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| SK-OV-3                                    | 8.42 / 7.93 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| <b>Рак нирок (Renal Cancer)</b>            |             |               |               |               |               |               |
| 786-0                                      | 8.03 / 4.89 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| A498                                       | 4.77 / 4.16 | 50.1 / 67.1   | > 100 / > 100 | > 100 / 7.77  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| ACHN                                       | 4.26 / 3.05 | > 100 / 42.6  | > 100 / > 100 | > 100 / 11.0  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| CAKI-1                                     | 2.58 / 6.66 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | 2.74 / 0.283  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| RXF 393                                    | 3.31 / 4.09 | 28.6 / 80.2   | > 100 / > 100 | 7.10 / 4.58   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| SN12C                                      | 4.15 / 3.51 | 92.9 / > 100  | > 100 / > 100 | 4.50 / 2.62   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| TK-10                                      | 5.03 / 1.08 | > 100 / 23.5  | > 100 / > 100 | 1.50 / 8.79   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| UO-31                                      | 3.36 / 3.54 | > 100 / 58.8  | > 100 / > 100 | 3.80 / 3.53   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| <b>Рак простати (Prostate Cancer)</b>      |             |               |               |               |               |               |
| PC-3                                       | 3.72 / 2.76 | > 100 / 85.8  | > 100 / > 100 | 6.86 / 4.49   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| DU-145                                     | 12.8 / 16.5 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| <b>Рак молочної залози (Breast Cancer)</b> |             |               |               |               |               |               |
| MCF7                                       | 4.13 / 2.61 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | 4.90 / 4.52   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| MDA-MB-231/ATCC                            | 10.9 / 5.71 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / 7.37  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| HS 578T                                    | 4.67 / 4.25 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | > 100 / 6.50  | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| BT-549                                     | 4.94 / 1.49 | > 100 / 30.1  | > 100 / > 100 | > 100         | > 100         | > 100         |
| T-47D                                      | 2.81 / 2.93 | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 | 2.48 / 2.33   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |
| MDA-MB-468                                 | 5.45 / 3.80 | 54.1 / 35.2   | > 100 / > 100 | 21.1 / 8.11   | > 100 / > 100 | > 100 / > 100 |

При загальному аналізі результатів ґрунтовних *in vitro* досліджень не спостерігається суттєвої селективності щодо окремих видів онкозахворювань. Тим не менше, для достовірного трактування та інтерпретації результатів поглиблених *in vitro* досліджень ми провели розрахунки параметрів селективності ефекту згідно рекомендацій програми *DTP NCI* [164]. Зокрема, індекс селективності (SI) для окремого виду онкопатології одержано розрахунком відношенням середнього значення (MG-MID)  $GI_{50}$  та TGI ( $\mu M$ ), отриманого на повній панелі з 60 ліній ракових клітин, до середнього значення аналогічних даних окремої субпанелі ( $\mu M$ ). Якщо розраховані коефіцієнти знаходяться між 3 і 6, це трактується як помірна селективність ефекту, індекс селективності більше 6 свідчить про високу селективність, тоді як сполуки, що не відповідають жодному з цих критеріїв, відносяться до групи неселективних протиракових агентів [165,166]. Одержані дані дозволяють трактувати помірну селективність похідних **3.28** та **3.30** до панелі лейкемії як на рівні  $GI_{50}$ , так і на рівні TGI (табл. 4.4.).

Таблиця 4.4

Особливості протиракової селективності 5'-ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів **3.28** та **3.30**

| Вид онко-патології           | $GI_{50}$ , $\mu M^*$ |             | $SI_{GI_{50}}$ |             | TGI, $\mu M^*$ |             | $SI_{TGI}$  |             |
|------------------------------|-----------------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|-------------|-------------|
|                              | <b>3.28</b>           | <b>3.30</b> | <b>3.28</b>    | <b>3.30</b> | <b>3.28</b>    | <b>3.30</b> | <b>3.28</b> | <b>3.30</b> |
| 1                            | 2                     | 3           | 4              | 5           | 6              | 7           | 8           | 9           |
| Лейкемія                     | 1.89                  | 3.73        | 2.40           | 8.00        | 5.35           | >100        | 12.38       | 0.99        |
|                              | 2.97                  | 3.61        | 2.31           | 13.6        | 15.30          | >100        | 5.14        | 1.00        |
| Недрібноклітинний рак легень | 3.65                  | 49.77       | 1.24           | 0.60        | 90.59          | >100        | 0.76        | 0.99        |
|                              | 10.49                 | 52.07       | 0.66           | 0.95        | 87.02          | >100        | 0.89        | 1.00        |
| Епітеліальний рак кишківника | 3.57                  | 19.74       | 1.27           | 1.51        | 65.19          | >100        | 1.05        | 0.99        |
|                              | 4.08                  | 34.32       | 1.69           | 1.43        | 66.32          | >100        | 1.16        | 1.00        |
| Рак ЦНС                      | 5.42                  | 42.23       | 0.84           | 0.71        | 89.98          | >100        | 0.76        | 0.99        |
|                              | 7.31                  | 75.70       | 0.94           | 0.65        | 97.50          | >100        | 0.79        | 1.00        |
| Меланома                     | 3.74                  | 15.07       | 1.21           | 2.00        | 23.33          | >100        | 2.94        | 0.99        |
|                              | 8.26                  | 53.31       | 0.83           | 0.92        | 68.20          | >100        | 1.13        | 1.00        |
| Рак яйників                  | 5.97                  | 46.95       | 0.76           | 0.64        | >100           | >100        | 0.69        | 0.99        |
|                              | 7.07                  | 84.65       | 0.97           | 0.58        | 87.14          | >100        | 0.88        | 1.00        |

Закінчення табл. 4.4.

| 1                   | 2    | 3     | 4    | 5    | 6     | 7     | 8    | 9    |
|---------------------|------|-------|------|------|-------|-------|------|------|
| Рак нирок           | 3.79 | 17.32 | 1.20 | 1.72 | 71.53 | 88.52 | 0.96 | 1.12 |
|                     | 4.43 | 40.00 | 1.55 | 1.23 | 80.38 | >100  | 0.96 | 1.00 |
| Рак простати        | 9.63 | 52.25 | 0.47 | 0.57 | 92.90 | >100  | 0.74 | 0.99 |
|                     | 8.26 | 53.43 | 0.83 | 0.92 | >100  | >100  | 0.77 | 1.00 |
| Рак молочної залози | 3.47 | 21.47 | 1.31 | 1.39 | 77.55 | >100  | 0.88 | 0.99 |
|                     | 5.48 | 45.70 | 1.25 | 1.07 | 92.35 | >100  | 0.83 | 1.00 |

\* Наведено дані двох незалежних досліджень

**4.1.3. Результати COMPARE високоактивних 5'-ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів 3.28 та 3.30.** З метою встановлення можливого механізму протипухлинної активності високоактивних 5'-ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів 3.28 та 3.30 проведено COMPARE аналіз їх результатів цитотоксичності до ефекту відомих протипухлинних агентів [170-172]. Можливість такого аналізу забезпечує web-ресурс Національного Інституту Раку США, який дозволяє порівняти закономірності співпадіння (середні значення активності згідно протоколів *DTP*) випробуваних сполук зі стандартними протипухлинними агентами та активними синтетичними і природними сполуками загальнодоступної бази *NCI*. Іншими словами COMPARE аналіз полягає у порівнянні експериментальних значень параметрів досліджуваних сполук та відомих протипухлинних агентів. Такий чином, зазначений *in silico* підхід може допомогти потенційно отримати уявлення про механізм цитотоксичної дії нової активної сполуки, яка протестована за протоколом *DTP NCI*. Якщо діаграма експериментальних даних добре корелює з даними сполук, що належать до стандартної бази даних агентів (коефіцієнт кореляції Пірсона (*RCC*) > 0.6), то зазначена молекула може мати той самий механізм дії, що і відомий препарат порівняння. З іншого боку, якщо картина активності не корелює з будь-яким стандартним агентом, можливо, що похідне має новий механізм дії.



З метою приведення показників активності до стандартного вигляду, що використовується у програмі *COMPARE*, обчислено десяткові логарифми  $GI_{50}$ . Прологарифмовані значення активності були завантажені у якості вектора користувача через офіційний сайт *COMPARE*. Значення показників  $TGI$  та  $LC_{50}$  не аналізувались через їх занадто низьку дисперсію та значну кількість не детально встановлених даних ( $>100 \mu M$ ). Таким чином, стандартний *COMPARE* аналіз [173] були виконаний на рівні  $GI_{50}$  для сполук **3.28** та **3.30**.

У результаті *COMPARE* аналізу отримані коефіцієнти кореляції (PCC) з не дозволили високою ймовірністю виділити певний механізм цитотоксичності досліджуваних сполук (табл. 4.5). Проте виявлено деякі кореляції (PCC  $> 0.5$ ) з тамоксифеном, карацетамідом, а також флюородопаном для сполуки **3.28** і флюородопану для **3.30**. Цікаво, що інші похідні 4-тіазолідинону, синтезовані на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ, також часто мали задовільні показники кореляції до флюородопану [125,174]. Таким, чином, можна трактувати можливість реалізації протиракової цитотоксичності сполук **3.28** та **3.30** селективного впливу на естрогенові рецептори, інгібування редуктази рибонуклеази (інгібування біосинтезу ДНК) та в якості алкілюючих агентів. У той же час, невисокі коефіцієнти Пірсона також можуть свідчити про новий механізм протипухлинної дії зазначених сполук.

Таблиця 4.5

Деякі результати *COMPARE* аналізу 5'-ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3H-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1H)-діонів **3.28** та **3.30**

| Сполука     | PCC   | Релевантний ліганд | Вектор бімішені (target vector NCI) | Механізм дії                                         |
|-------------|-------|--------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>3.28</b> | 0.545 | Tamoxifen          | S180973                             | Селективний модулятор естрогенових рецепторів (SERM) |
| <b>3.28</b> | 0.528 | Caracetamide       | S253272                             | Інгібітор редуктази рибонуклеази                     |
| <b>3.28</b> | 0.533 | Fluorodopan        | S73754                              | Алкілюючий агент                                     |
| <b>3.30</b> | 0.501 | Fluorodopan        | S73754                              | Алкілюючий агент                                     |

**4.1.4. Молекулярний докінг високоактивних 5'-ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів 3.28 та 3.30.** Враховуючи низькі коефіцієнти кореляції *COMPARE* аналізу, для проведення докінгових досліджень ми обрали як потенційні біомішені традиційні для 4-тіазолідинонів так і для *спіро* похідних індолу ланки впливу на канцерогенез, а саме антиапоптичні протеїни сімейства Bcl-XL, фрагмент полімеру тубуліну, PPAR $\gamma$  рецептор та MDM2 (гомолог hDM2). Докінгові дослідження проведені для двох найбільш активних сполук **3.28** та **3.30** з використанням програмного пакету *AutoDock Vina* ®. Структури ферментів для *in silico* досліджень були отримані з Protein Data Bank (PDB), а саме протеїну Bcl-XL (код 1YSI), фрагменту полімеру тубуліну (код 1SA1), PPAR $\gamma$  рецептора (код 2P4Y) та MDM2 (код 5LAV). Попередня оптимізація молекул **3.28** та **3.30** здійснювалась з використанням програми *HyperChem 7.5* методом молекулярної механіки MM+ до досягнення RMS градієнта менше 0,1 ккал/(моль·Å). Остаточна мінімізація енергій досліджуваних структур здійснювалась напівемпіричним квантово-хімічним методом PM3 до досягнення RMS градієнта менше 0,01 ккал/(моль·Å).

Проведені докінгові дослідження дозволили припустити наявність афінітету до MDM2, фактору який регулює активність основного клітинного протипухлинного протеїну tp53, супресія якого через механізм зворотного негативного зв'язку пов'язана з виникненням близько 50% всіх онкопатологій людини. Так, значення афінності сполук згідно розрахованих даних становило - 8.5 ккал/моль, причому на основі проведених розрахунків, молекула чітко займає алостеричний центр фермента, здійснюючи на останній інгібуючий вплив (рис. 4.2). Для сполуки **3.30** значення афінності було трохи менше - 8.0 ккал/моль і просторово молекула також займає аналогічне місце в зоні алостеричного центру. Варто звернути увагу, що в доступній науковій літературі наявні даня про виразний протипухлинний ефект ряду спіро[3*H*-

індол-3-3'-піролідин]-2(1*H*)-онів [175] саме через вплив на MDM2, тому запропонований механізм дії є достатньо імовірним і прогнозованим.

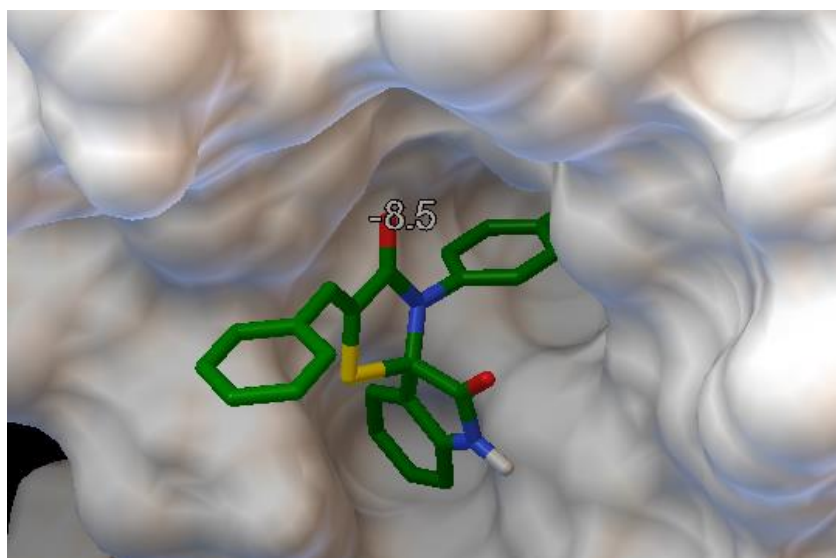


Рис. 4.2. Розміщення похідного **3.28** в алостеричному центрі ферменту MDM2.

Також докінгові дослідження виявили потенційну наявність наявності певного аффінітету до PPAR $\gamma$ -рецепторів. Так сполука **3.30** демонструє в *in silico* дослідженні аффінітність – 8.2 ккал/моль (рис. 4.3), а **3.28** – 7,6 ккал/моль.

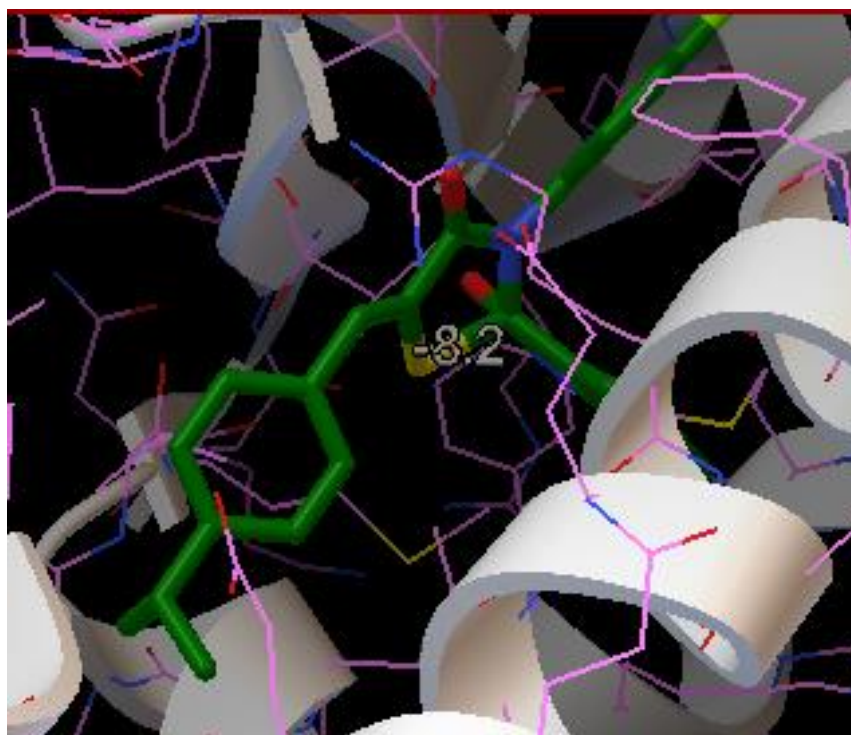


Рис. 4.3. Імовірна взаємодія сполуки **3.30** з PPAR $\gamma$ -рецептором.

Наведена імовірна присутність подвійного механізму дії в похідних 5'-ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів на різні ланки онкогенезу можливо є причиною відсутності точної кореляції за результатами *COMPARE* аналізу. Також дана особливість в прояві біологічної активності, правдоподібно, є певним «бенефітом» та буде корисною при спрямованому дизайні нових сучасних протиракових препаратів з широким терапевтичним спектром дії і потребує поглибленого вивчення в майбутньому.

## 4.2. Вивчення протитрипаносомної активності деяких нових 4-тіазолідинонів

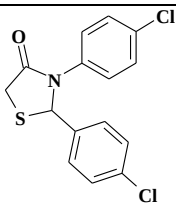
**4.2.1. Скринінг протитрипаносоної активності 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів.** Відповідно до даних ВООЗ близько 10 млн людей у світі інфіковані *Trypanosoma cruzi* (*T.c.*), збудником хвороби Чагаса (американський трипаносомоз). Крім того, одноклітинні паразити роду Трипаносом, а саме *Trypanosoma brucei gambiense* та *Trypanosoma brucei rhodesiense* спричиняють африканський трипаносомоз людини, відомий як сонна хвороба. Незважаючи на значний прогрес у розумінні біології збудника та патофізіології трипаносомозів, за останні два десятиріччя арсенал лікарських засобів для їх терапії не збільшився. Очевидно, що пошук нових «малих лікоподібних молекул» як потенційних протитрипаносомних агентів залишається відкритим питанням для сучасної фармацевтичної та медичної хімії. Враховуючи наведені аргументи, а також експериментально встановлений нами раніше протитрипаносомний потенціал 4-тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем [129,130,176,177], ми вивчили трипаноцидну активність деяких синтезованих похідних 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів.

Протипаразитарна дія синтезованих сполук вивчалася на штаммах *Trypanosoma brucei brucei* та *Trypanosoma brucei gambiense* в лабораторії UMR7245 CNRS «Molecules de Communication et Adaptation des

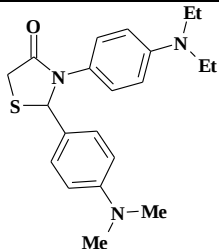
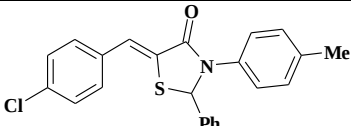
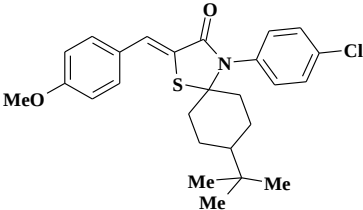
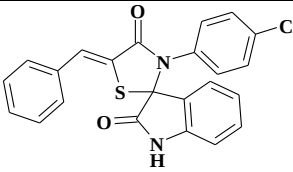
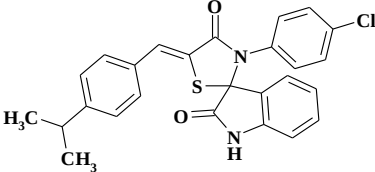
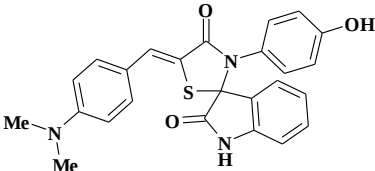
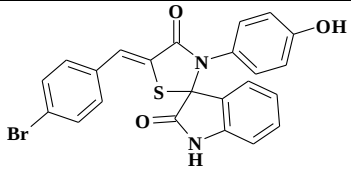
Microorganismes» Національного музею історії природи (Париж, Франція) [178,179]. Результати представлялись у формі відсотка інгібування росту паразитарних клітин. Вихідні розчини досліджуваних сполук у ДМСО (2 мг/мл) серійно розводили у середовищі НМІ9. Гемолімфатичну форму *Trypanosoma brucei brucei* (105 клітин/мл) та *Trypanosoma brucei gambiense* культивували в 96-лункових планшетах при додаванні розчинів досліджуваних речовин у різних концентраціях або за їх відсутності (кінцевий об'єм – 200 мкл). Планшети інкубували при температурі 37° С в середовищі з підвищеним рівнем вологості та 5% вмістом CO<sub>2</sub>. Через 72 год інкубації в кожному лунку додавали розчин резазурину (AlamarBlue®, кінцева концентрація – 45 мкМ) та продовжували інкубацію протягом наступних 4 год. Після інкубації вимірювали флуоресценцію при довжині хвилі  $\lambda=530$  нм (довжина хвилі збудження – 590 нм). Відсоток інгібування росту паразитів розраховували у порівнянні зі значенням флуоресценції лунок, в яких культивували паразити без додавання досліджуваних сполук. Похідні вивчали в концентраціях 1 і 10 мкг/мл тричі (три паралельні лунки), експеримент повторювали двічі [178,179]. Результати скринінгу наведено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6

Результати скринінгу щодо *Trypanosoma brucei brucei* (TBB) та *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) деяких 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів

| Сполука | Структурна формула                                                                  | Відсотки інгібування росту TBB |          | Відсотки інгібування росту TBG |          |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------|--------------------------------|----------|
|         |                                                                                     | 10 мкг/мл                      | 1 мкг/мл | 10 мкг/мл                      | 1 мкг/мл |
| 1       | 2                                                                                   | 3                              | 4        | 5                              | 6        |
| 2.4     |  | 40.67                          | 19.14    | 98.99                          | 11.62    |

Закінчення табл. 4.6

| 1    | 2                                                                                   | 3     | 4     | 5      | 6     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------|-------|
| 2.5  |    | 41.95 | 20.03 | 96.17  | 35.98 |
| 3.1  |    | 33.62 | 2.40  | 49.97  | 0.35  |
| 3.17 |    | 56.58 | 19.38 | 99.58  | 89.58 |
| 3.28 |   | 23.19 | 4.30  | 100.28 | 10.58 |
| 3.30 |  | 30.35 | 17.11 | 99.86  | 16.08 |
| 3.33 |  | 20.12 | 2.30  | 95.39  | 8.01  |
| 3.34 |  | 25.33 | 1.13  | 50.86  | 3.10  |

Для дослідження на предмет наявності антитрипаносомної активності було відібрано 8 сполук. У результаті експериментальних досліджень встановлено що 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони проявляють високу активність у концентрації 10 мкг/мл. У той же час у концентрації 1 мкг/мл ефект, в основному, суттєво зменшується (за винятком сполуки **3.17** щодо *TBG*). У загальному тестовані похідні проявляють більшу тропність та вищу

трипаноцидну дію щодо *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG) у порівнянні *Trypanosoma brucei brucei* (TBB). Крім того, не відзначено суттєвої різниці між ефектом 5-незаміщених 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів та їх 5-ариліденпохідних, як це спостерігається при інших видах біологічної активності. Найбільш виразний протитрипаносомний ефект продемонстрував 8-(*трет*-бутил)-4-(4-хлорофеніл)-2-[(*Z*)-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-он (**3.17**), для якого відсоток пригнічення росту паразитів *Trypanosoma brucei gambiense* у концентрації 1 мкг/мл становив 89.58%, що стало підставою для вивчення зазначеної сполуки у градієнтах концентрацій.

На основі результатів скринінгу на другому етапі *in vitro* досліджень для найактивнішого похідного **3.17** встановлені  $IC_{50}$  щодо *Trypanosoma brucei gambiense* (концентрації паразитів  $10^5$  клітин/мл). Дослідження проводилося на мікропластинах з 96 лунок у середовищі HMI9 у серії розведень від 10 мкг/мл до 4.88 нг/мл. За негативний контроль обрано лунки з розчином DMSO, середовищем та клітинами паразитів. Як препарати порівняння використано пентамідин та ніфуртімокс. Пластини інкубувалися при 37°C та 5% CO<sub>2</sub> в атмосфері протягом 24 год з наступним додаванням 20 мкл Alamar Blue. Після 4 годинного інкубування вимірювали флуоресценцію на приладі Microplate fluorescence reader FL600. Відсотки росту паразитів визначалися за рівнем флуоресценції Alamar Blue, а  $IC_{50}$  – за дозозалежною кривою (відсотковий ріст паразитів) = f (концентрація досліджуваних сполук). Результати дослідження наведені у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7

Результати визначення  $IC_{50}$  сполуки **3.17** щодо *Trypanosoma brucei gambiense* (TBG)

| Сполука        | μM    | SD    |
|----------------|-------|-------|
| <b>3.17</b>    | 1.700 | 0.100 |
| Пентамідин, nM | 1.464 | 0.645 |
| Ніфуртімокс    | 4.641 | 0.725 |

В умовах експерименту 8-(*трет*-бутил)-4-(4-хлорофеніл)-2-[(Z)-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-он **3.17** виявився ефективнішим у 2.7 разів ніж препарат порівняння ніфуртімокс, що є підставою для поглибленого вивчення зазначеної сполуки як перспективного антипротозойного агента.

**4.2.2. Пошук потенційної біологічної мішені для 8-(трет-бутил)-4-(4-хлорофеніл)-2-[(Z)-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-ону з протитрипаносомним ефектом.** Для 8-(*трет*-бутил)-4-(4-хлорофеніл)-2-[(Z)-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-ону **3.17**, яка появила цікаву протитрипаносомну активність щодо *Trypanosoma brucei gambiense*, було проведено докінгові дослідження *in silico* з використанням вище згадуваного програмного забезпечення *AutoDock Vina*®. Для оцінки та прогнозування можливого механізму дії як потенційні біомішені були вибрані наступні ензими: *N*-міристоїлтрансфераза (код 5AG4), сіалілтрансфераза (код 1MZ5), дигідрофолатредуктаза (код 3QFX) та стерол 14 $\alpha$ -деметилаза (код 4G3J). Усі вони належать до ключових ферментів, інгібуючий вплив на яких, зумовлює виразний антитрипаносомний ефект. Отримані результати молекулярного докінгу наведені у таблиці 4.8 і візуалізовані на рисунку 4.4.

Таблиця 4.8

Результату молекулярного докінгу сполуки **3.17**.

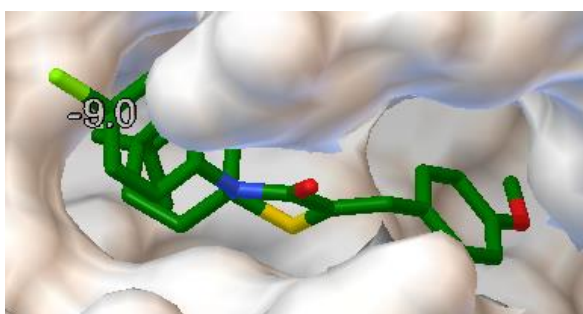
| Фермент                        | Код  | Енергія зв'язування |
|--------------------------------|------|---------------------|
| <i>N</i> -міристоїлтрансфераза | 5AG4 | -9,0 ккал/моль      |
| сіалілтрансфераза              | 1MZ5 | -4,7 ккал/моль      |
| дигідрофолатредуктаза          | 3QFX | -8,2 ккал/моль      |
| стерол 14 $\alpha$ -деметилаза | 4G3J | -8,7 ккал/моль      |

Отримані результати свідчать, що сполука **3.17** потенційно може впливати впливає на декілька ферментів, серед яких *N*-міристоїлтрансфераза, дигідрофолатредуктаза та стерол 14 $\alpha$ -деметилаза. Вплив на сіалілтрансферазу прогнозується як менш імовірний. Важливо відзначити, що у доступній

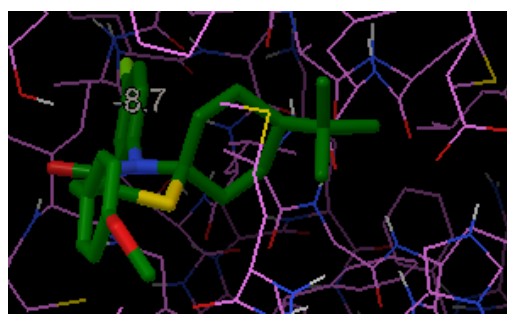


літературі наведено експериментальні дані про антитрипаносомну активність 2,3-дизаміщених 4-тіазолідонів через вплив на *N*-міристоїлтрансферазу [180].

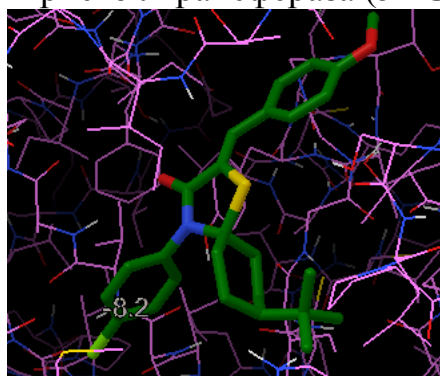
Встановлена нами потенційна афінність до декількох різних біомішеней може розглядатися як елемент поліфармакологічних властивостей 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів та однією з переваг зазначеного класу гетероциклів для створення нового класу агентів для фармакотерапії сонної хвороби, в тому числі її хронічних та резистентних форм.



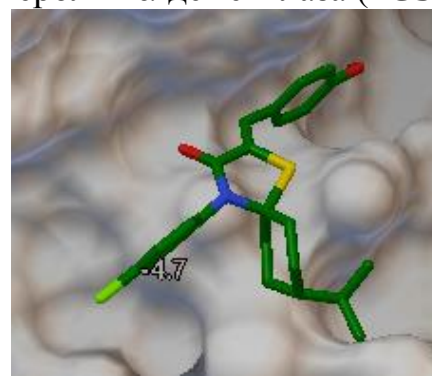
*N*-міристоїлтрансфераза (5AG4)



стерол 14 $\alpha$ -деметилаза (4G3J).



дигідрофолатредуктаза (3QFX)



сіалілтрансфераза (1MZ5)

Рис. 4.5. Імовірна взаємодія сполуки **3.17** з потенційними протитрипаносомними біомішенями.

### 4.3. Вивчення протівірусної активності 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів

**4.3.1. Скринінг протівірусної активності синтезованих сполук згідно процедури програми AACF NIH.** У науковій літературі присутня значна кількість публікацій, в яких описуються біологічні властивості 2,3-диарил(гетерил) 4-тіазолідинонів, присвячена саме протівірусній активності. Володіючи так званою «метеликоподібною» будовою вони представляють

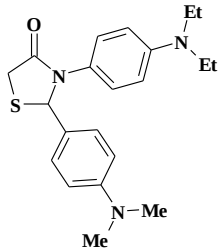
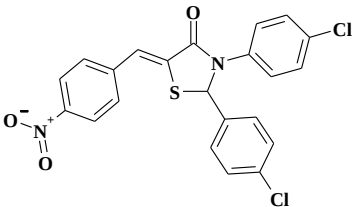
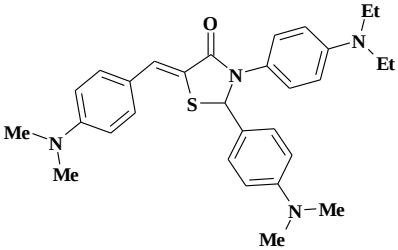
значний інтерес як нові потенційні нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази для терапії СНІД людини. Протівірусна активність отриманих сполук вивчалась методом високоефективного біологічного скринінгу [181-185] в рамках міжнародної наукової програми AACF (Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility) Національного інституту алергічних та інфекційних хвороб (Бетезда, Меріленд, США). Дослідження здійснювалось з використанням стандартних методик на коронавірус SARS, віруси грипу (FluA та FluB), віруси групи біологічної зброї – вірус лихоманки Денге (Dengue), жовтої лихоманки, Такарібе (Tasaribe), Пічінде, Західного Нілу (флавірус WNV), вірус Венесуельського кінського енцефаліту (VEE), віруси коров'ячої віспи (Vaccinia, Cowpox), а також вірусу гепатиту С (генотип 1a (CON1)).

У загальному, підтверджено суттєвий протівірусний потенціал 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів (таблиця 4.8). Зокрема, ідентифіковано 5-[(Z)-(4-нітрофеніл)метиліден)-2,3-ди(4-хлорофеніл)-4-тіазолідинон **3.5**, що проявляє перспективну для наступної оптимізації дію щодо вірусів коров'ячої віспи Vaccinia та Cowpox. Окрім того, зазначене похідне виявилось ефективним ( $EC_{50} = 3.9$  мкг/мл,  $SI = 21$ ) щодо вірусу грипу FluA H5N1 (Vietnam/1203/2004H).

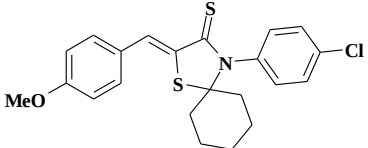
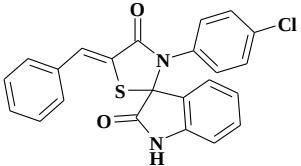
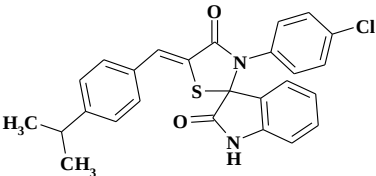
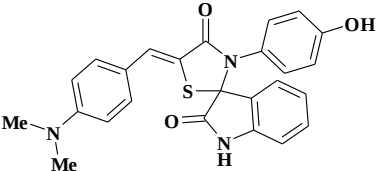
Суттєву активність щодо вірусу гепатиту С встановлено для спіроіндолзаміщеного **3.30** (табл. 4.8), причому сполука характерна низькою цитотоксичністю і перспективними індексами селективності. Активність **3.30** знаходиться на рівні людського інтерферону  $\alpha$  та 2'-С-метил цитидину (**3.30** – 1,5  $\mu\text{g/ml}$ , людський інтерферон  $\alpha$  та 2'-С-метил цитидин відповідно 1.9  $\mu\text{g/ml}$  та 1.2  $\mu\text{g/ml}$ ). Гомологічне похідне **3.33** продемонструвало у експерименті у 8 разів меншу активність та більш ніж в 4 рази більшу цитотоксичність, що свідчить негативний вплив заміни атому хлору і ізопропільного замісника на фенольну та диметиламінову групи у *n*-заміщених фенільних субституентів у положеннях 3 та 5 4-тіазолідинонового кільця. Важливо відзначити, що похідне **3.30** також одночасно проявила протівірусний ефект щодо SARS.

Таблиця 4.8

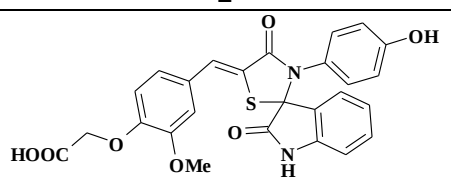
## Противірусна активність 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів

| Сполука |                                                                                     | Метод       | Тип вірусу   | Штам               | Лінія клітин | EC <sub>50</sub> , мкг/мл | CC <sub>50</sub> , мкг/мл | SI    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|--------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| 1       |                                                                                     | 2           | 3            | 4                  | 5            | 6                         | 7                         | 8     |
| 2.5     |    | Neutral Red | SARS         | Urbani             | Vero 76      | 3.2                       | >100                      | >31   |
|         |                                                                                     | Neutral Red | SARS         | Urbani             | Vero 76      | 3.2                       | >100                      | >31   |
|         |                                                                                     | Neutral Red | SARS         | Urbani             | Vero 76      | 2.9                       | >100                      | >34   |
|         |                                                                                     | Neutral Red | SARS         | Urbani             | Vero 76      | 8.5                       | >100                      | >11   |
| 3.5     |   | CPE         | Cowpox       | HFF Cells          |              | 24.1                      | >300                      | >12.5 |
|         |                                                                                     | PR          | Cowpox       | HFF Cells          |              | 160                       | >300                      | >1.9  |
|         |                                                                                     | CPE         | Vaccinia     | HFF Cells          |              | 33                        | >300                      | >9.1  |
|         |                                                                                     | PR          | Vaccinia     | HFF Cells          |              | >300                      | >300                      | 0     |
| 3.7     |  | Neutral Red | Flu A (H5N1) | Vietnam/1203/2004H | MDCK         | 3.9                       | 82                        | 21    |
|         |                                                                                     | Neutral Red | SARS         | Urbani             | Vero 76      | 25                        | 100                       | 4     |

Продовження табл. 4.8

| 1    | 2                                                                                   | 3                                                   | 4                 | 5                  | 6       | 7    | 8    | 9   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------|--------------------|---------|------|------|-----|
| 3.21 |    | Visual                                              | Tacaribe          | TRVL 11573         | Vero 76 | 3.7  | 42   | 11  |
|      |                                                                                     | Visual                                              | Tacaribe          | TRVL 11573         | Vero 76 | 0.57 | 32   | 56  |
|      |                                                                                     | Neutral Red                                         | Tacaribe          | TRVL 11573         | Vero 76 | 2.4  | 42   | 19  |
|      |                                                                                     | Neutral Red                                         | Tacaribe          | TRVL 11573         | Vero 76 | 0.5  | 54   | 110 |
|      |                                                                                     | Neutral Red                                         | Flu A (H5N1)      | Vietnam/1203/2004H | MDCK    | 23   | >100 | 4.3 |
|      |                                                                                     | Visual                                              | Flu A (H5N1)      | Vietnam/1203/2004H | MDCK    | 32   | 32   | 1   |
| 3.28 |    | Visual                                              | Tacaribe          | TRVL 11573         | Vero 76 | 2.7  | 32   | 12  |
| 3.30 |  | Neutral Red                                         | SARS              | Urbani             | Vero 76 | 3.2  | 24   | 7.5 |
|      |                                                                                     | RNA Hybridization (Replicon)/Neutral Red (Toxicity) | Hepatitis C Virus | genotype 1a (CON1) | Ava5    | 1.5  | >100 | >16 |
| 3.33 |  | RNA Hybridization (Replicon)/Neutral Red (Toxicity) | Hepatitis C Virus | genotype 1a (CON1) | Ava5    | 12   | 23   | 1.9 |

Закінчення табл. 4.8

| 1    | 2                                                                                 | 3           | 4        | 5          | 6       | 7    | 8    | 1   |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|------------|---------|------|------|-----|
| 3.35 |  | Visual      | Tacaribe | TRVL 11573 | Vero 76 | 0.68 | 56   | 82  |
|      |                                                                                   | Visual      | Tacaribe | TRVL 11573 | Vero 76 | 0.24 | 52   | 220 |
|      |                                                                                   | Neutral Red | Tacaribe | TRVL 11573 | Vero 76 | 0.87 | >100 | 120 |
|      |                                                                                   | Neutral Red | Tacaribe | TRVL 11573 | Vero 76 | 0.50 | 280  | 560 |

Одним із найбільш чутливих до дії 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів виявився вірус біологічної зброї Tataribe. Так, для 4-тіазолідинтіону **3.21** одержані різними методами значення  $EC_{50}$  знаходяться в межах 0.5-3.7 мкг/мл при суттєвих індексах селективності ( $SI = 11-110$ ). Ще більш яскраво виражену активність ідентифіковано для спірозаміщеного **3.35** -  $EC_{50} = 0.24-0.87$  мкг/мл при  $SI = 82-560$ , що є однозначним аргументом на предмет вивчення зазначеної сполуки, як і класу гетероциклічних похідних, які вона представляє, на предмет ефективності щодо вірусів біологічної зброї.

Однією з найбільш перспективних сполук противірусної програми вивчення 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів виявився 3-(4-діетиламінофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-4-тіазолідинон **2.5**. Зазначена сполука у трьох незалежних експериментах проявила високу тропність до вірусу SARS ( $EC_{50} = 2.9-8.5$  мкг/мл) при низькій цитотоксичності ( $CC_{50} > 100$  мкг/мл) та задовільних значення індекса селективності ( $SI > 11-34$ ). Наведені дані стали обґрунтуванням вивчення зазначеної сполуки *in vitro* та *in vivo* як потенційного агенту в противірусній терапії щодо SARS.

**4.3.2. Поглиблене вивчення *in vivo* 3-(4-діетиламінофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-4-тіазолідинону як потенційного агенту в терапії SARS.** Як зазначалося вище 3-(4-діетиламінофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-4-тіазолідинон **2.5** демонструє добру селективну активність щодо коронавірусів, які спричиняють гострий респіраторний синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome - SARS), більш відомий як атипова пневмонія. Перед дослідженнями *in vivo* буда проведена детальна експериментальна оцінка зазначеної сполуки *in vitro*. Так, при дослідженні редукції цитопатичного ефекту (*cytopathic effect reduction assay* - CPE), сполука інгібувала реплікацію SARS-коронавірусу штам Urbani зі значенням  $EC_{50} = 3.1$  мкг/мл з індексом селективності більше  $32.5 \pm 2.1$ . За методикою з використанням нейтрального червоного (*Neutral Red Dye Uptake Assay* - NR)  $EC_{50}$  становила  $5.9 \pm 3.7$  мкг/мл та індекс селективності більше  $21 \pm 14$ . Цитотоксичність не спостерігалась навіть при концентрації 100

мкг/мл. Протівірусна активність також була підтверджена при визначенні показника  $EC_{90}$  який становив 4.2 мкг/мл. Дана сполука у подібній манері впливає на інші штами SARS-коронавірусів, в тому числі Top-2, Frankfurt-1 та CuHK-1 зі значенням  $EC_{50}$  від 7.5 до 16 мкг/мл в тесті на редукцію цитопатичного ефекту та 16-24 мкг/мл за методом поглинання нейтрального червоного. Окрім того, зазначене похідне інгібує вірус Junin (*Argentinian hantavirus*) в аналогічних методиках зі значенням  $EC_{50}$  12 мкг/мл та 5,7 мкг/мл, відповідно. Однак слід відзначити, що протівірусна активність сполуки **2.5** обмежується сімейством коронавірусів, оскільки вона не впливає на реплікацію параміксовірусів, ортоміксовірусів, пікорнавірусів, аденовірусів, буньявірусів чи вірусів родини *Flaviviridae*, включаючи вірус Денге II типу та вірус японського енцефаліту. Речовина була також вивчена в дослідженнях *in vivo* на білих мишах, які були попередньо інфіковані SARS-коронавірусом та потім їм вводили інтроперитоніально сполуку **2.5** у дозі 32, 10, 1 та 0,1 мг/кг/день в 1% розчині диметилсульфоксиду в натрій-фосфатному буфері. І хоч сполука не чинила токсичного впливу навіть у найвищій концентрації, вона не врятувала тестованих мишей від смерті. Відсутність суттєвого ефекту можна пояснити слабкою розчинністю похідного у вибраній системі розчинників, що, правдоподібно, суттєво знижувало її біодоступність. Тому доцільним є спробувати іншу систему для оцінки ефективності речовини проти SARS-коронавірусів на даній моделі в мишей.

**4.3.3. Молекулярний докінг сполук з протівірусною активністю до можливих біологічних мішеней.** Докінгові дослідження *in silico* проведено використанням пакету програмного забезпечення AutoDock Vina ®. Як цільовий протеїн обрано NS5B РНК-залежна РНК-полімераза, що бере участь у реплікації РНК вірусу гепатиту С. Даний фермент не має функціональних еквівалентів у людському організмі [186]. Крім того, саме для даного ферменту було ідентифіковано ряд похідних 4-тіазолідинону з високою інгібуючою





просторову будову ключового ферменту коронавірусів 3-CL<sup>pro</sup> людського коронавіруса 299E та свинячого коронавіруса (TGEV). У результаті порівняльного секвентного аналізу пептидів ферменту 3-CL<sup>pro</sup> з 299E, TGEV та коронавірусу SARS вдалося встановити, що активний сайт ензиму та його будова є спільними для різних типів корона вірусів [189]. Також в літературі описані сполуки, які впливають одночасно на 3-CL<sup>pro</sup> та на протеїнази вірусу імунодефіциту людини (HIV-1). Так, нелфінавір, інгібує реплікацію SARS-коронавірусу в Vero E6 клітинах з показником EC<sub>50</sub> - 0.048 мкрмоль/мл та індексом селективності 302 [190].

Враховуючи, що сполука **2.5** продемонструвала вплив на ряд інших коронавірусів та той факт, що вплив на ВІЛ є характерним для ряду 2,3-дизаміщених 4-тіазолідонів, логічним є припустити, що анти-SARS активність похідного **2.5** пов'язана саме з інгібуванням ензиму 3-CL<sup>pro</sup>.

Були проведені докінгові дослідження з використанням вище згаданого програмного забезпечення *AutoDock Vina*®. Структура ферменту була отримана з Protein Data Bank (код 4TWY). Проведений докінг продемонстрував значний афінітет **2.5** до 3-CL<sup>pro</sup> (-7,0 ккал/моль) та чітке заповнення алостеричного центру в зоні амінокислот гістидину 41, цистеїну 44, аспарігінової кислоти 187 та аспарагіну 142 (рис. 4.5).

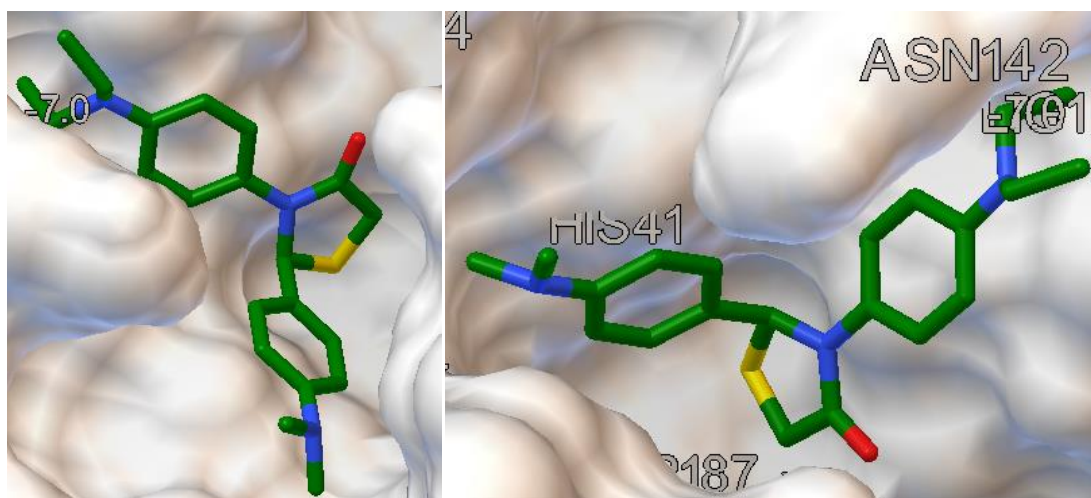


Рис 4.5. Розміщення **2.5** в алостеричному центрі ензиму 3-CL<sup>pro</sup>.

Одночасно проведено докінг 3-(4-діетиламінофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-4-тіазолідинону **2.5** до PLpro (код 4OVZ) для обґрунтування противірусного ефекту сполуки саме через вплив на 3-CL<sup>pro</sup>. Однак за результатами досліджень сполука **2.5** продемонструвала аффіність до PLpro ще вищу, ніж до 3-CL<sup>pro</sup> - (-8,5 ккал/моль). Даний факт може свідчити про наявність подвійного механізму дії на 2 ключові ферменти реплікації коронавірусів та є значним потенційним «бенефітом» для подальшого розвитку 2,3-диарил-4-тіазолідинонів як потенційних антикоронавірусних агентів для фармакотерапії атипової пневмонії.

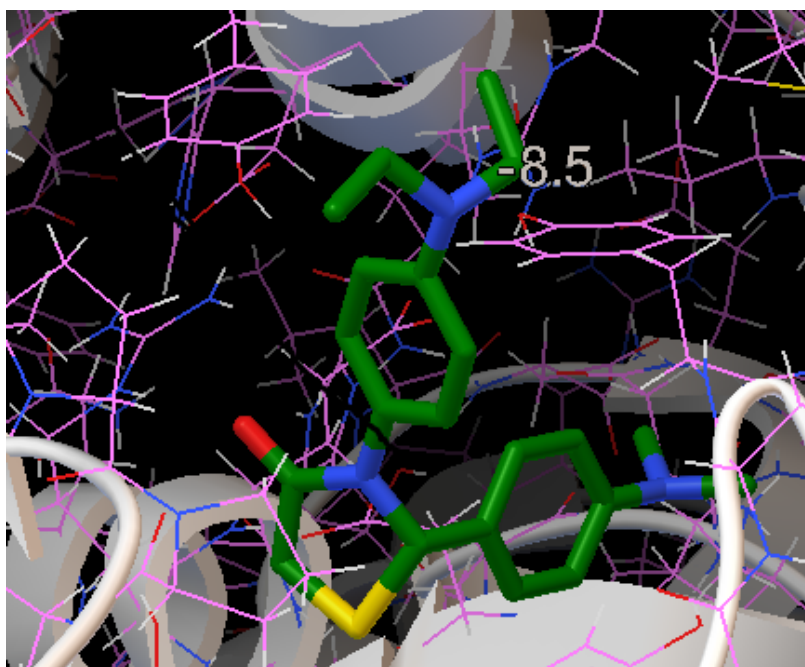


Рис 4.6. Розміщення **2.5** в алостеричному центрі ензиму PLpro.

#### 4.4. Антиексудативна активність деяких синтезованих сполук

Одним із класичних прикладів гострого запального процесу є ексудативне запалення, тому для оцінки потенціалу синтезованих сполук як потенційних нестероїдних протизапальних заобів проведено вивчення їх впливу на протікання зазначної фази запалення [191]. Для дослідження обрано карагенінову модель запального набряку лап білих щурів [192].

Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей вагою 180-220 г. Загальний набряк викликали ін'єкцією в асептичних умовах 0.1 мл 2% розчину карагеніну під апоневроз підошви задньої кінцівки щура. Наявність запальної реакції встановлювали за зміною об'єму кінцівки онкометричним методом на початку досліду і через 4 години після введення флогогенного агенту. За 0,5 год. до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньочеревно вводили досліджувану речовину в дозі 100 мг/кг (~1/10 LD<sub>50</sub>). Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект еталонних протизапальних лікарських засобів – диклофенаку натрію та кетанову в середньотерапевтичних дозах. Значення показника пригнічення запальної реакції визначали за формулою:

$$ПА = (1 - \frac{\Delta V_{\Delta}}{\Delta V_K}) \times 100\%$$

, де

ПА – протизапальна активність, %.

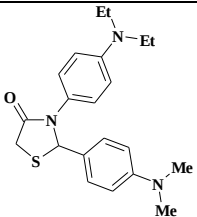
$\Delta V_{\Delta}$  – середній приріст об'єму лапи у тварин, яким вводили досліджувані речовини, %.

$\Delta V_K$  – середній приріст об'єму лапи у тварин з контрольної групи, %.

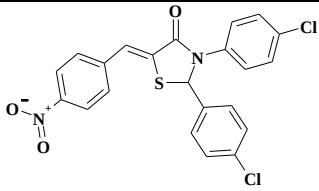
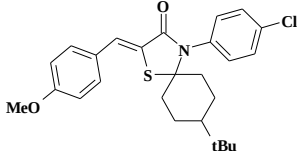
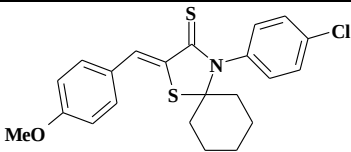
Результати вивчення антиексудативної активності синтезованих похідних 4-тіазолідинону наведені в табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Антиексудативна активність синтезованих похідних 4-тіазолідинону

| Сполука чи еталонний лікарський засіб |                                                                                     | Доза, мг/кг | Приріст об'єму лапи, 4 год | Показник пригнічення запальної реакції, % |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------|-------------------------------------------|
| 1                                     |                                                                                     | 2           | 3                          | 4                                         |
| 2.5                                   |  | 100         | 91.0                       | 26.0                                      |

Закінчення табл. 4.9

| 1                        |                                                                                   | 2   | 3     | 4    |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|------|
| 3.5                      |  | 100 | 105.0 | -    |
| 3.17                     |  | 100 | 80.4  | 16.4 |
| 3.21                     |  | 100 | 90.8  | 17.1 |
| <b>Диклофенак натрію</b> |                                                                                   | 10  | 54.6  | 43.2 |
| <b>Кетанов</b>           |                                                                                   | 10  | 56.6  | 41.1 |

У результаті експерименту на фоні ефекту вольтарену (43.2%) та кетанову (41.1%) тестовані похідні не проявили виразної антиексудативної активності (0÷27.6%). Важливо відзначити, що введення 5-ариліденового фрагменту не сприяло прояву протизапальної активності як у випадку більшості похідних 4-тіазолідинону [7,26]. Проте однозначне трактування такого факту потребує більшого експериментального матеріалу.

#### 4.5. Вивчення гострої токсичності високоактивних сполук

Визначення параметрів гострої токсичності високоактивних сполук проводили внутрішньочеревним введенням безпородним білим мишам-самцям (вага 18-22 г), які знаходились на звичайному раціоні харчування (речовини суспендували у дистильованій воді з додаванням твіну-80). Дослідження проводили на базі віварію ЛНМУ імені Данила Галицького (наук. співр. І.О. Нектегаєв). Розрахунки LD<sub>50</sub> здійснювали за методом Літчфільда та Уїлкоксона [193]. Сполуки **2.5**, **3.5**, **3.17**, **3.21**, **3.28** та **3.30** характерні порівняно невисокою токсичністю (таблиця 4.10) та згідно з класифікацією К.К. Сидорова [194] вони відносяться до малотоксичних субстанцій (LD<sub>50</sub> = 350-860 мг/кг), що відповідає вимогам до потенційних «лікоподібних молекул» як прототипів інноваційних лікарських засобів.

Таблиця 4.10

Гостра токсичність найбільш перспективних синтезованих сполук

| Сполука     | LD <sub>50</sub> (мг/кг) | Сполука     | LD <sub>50</sub> (мг/кг) |
|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| <b>2.5</b>  | 750                      | <b>3.21</b> | 600                      |
| <b>3.5</b>  | 860                      | <b>3.28</b> | 820                      |
| <b>3.17</b> | 350                      | <b>3.30</b> | 760                      |

#### 4.5. Висновки

1. Проведене фармакологічне вивчення синтезованих 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів дозволило ідентифікувати ряд перспективних агентів з протипухлинною, противірусною та протитрипаносомною ефектами та низькими токсикометричними параметрами *in vitro* та *in vivo*, а також встановити нові закономірності кореляції «хімічна структура – біологічна активність».
2. За результатами вивчення протипухлинної активності ідентифіковано 5'-бензиліден- та 5'-(4-ізопропілбензиліден)-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діони з високими показниками пригнічення росту ракових клітин основних онкозахворювань та помірною селективністю ефекту до лейкемії. Зазначені сполуки можна розглядати як базові для спрямованого дизайну потенційних протиракових агентів.
3. Встановлено, що введення 5-ариліденого залишку та індольного фрагменту у положення 2 4-тіазолідинової системи є вирішальними факторами прояву протиракового ефекту, при чому характер заміщення 5-ариліденового фрагменту має суттєвий вплив на параметри активності і корелює з наявністю наступних замісників: H > 4-*i*-Pr > 4-NMe<sub>2</sub> > 4-Br > 3-MeO-4-HOOCCH<sub>2</sub>O.
4. За результатами *COMPARE* аналізу та молекулярного докінгу високоактивних 5'-ариліден-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів їх протипухлинний ефект може реалізуватися

- за рахунок афінитету до естрогенових рецепторів, PPAR $\gamma$  рецепторів та фактору MDM2, а також інгібування редуктази рибонуклеази (інгібування біосинтезу ДНК), що є підставою для детального вивчення зазначених біосистем як потенційних біомішеней для індол-тіазолідинонових кон'югатів.
5. Вперше ідентифіковано 8-(*трет*-бутил)-4-(4-хлорофеніл)-2-[(*Z*)-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-он як потенційний агент щодо *Trypanosoma brucei gambiense* з імовірним афінитетом до *N*-міристоїлтрансферази, дигідрофолатредуктази та стерол 14 $\alpha$ -деметилаза, що є підставою для поглибленого вивчення 5-ариліден-2,3-диіарил-4-тіазолідинонів як потенційних лікарських засобів у фармакокорекції сонної хвороби.
  6. Показано, що потенційний протипухлинний агент 5'-(4-ізопропілбензиліден)-3'-(4-хлорофеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діон проявляє суттєвий ефект щодо вірусу гепатиту С шляхом можливого інгібування NS5B РНК-залежної РНК-полімерази, що може бути обґрунтовуванням поліфармакологічних властивостей індол-тіазолідинонових кон'югатів як об'єктів селективної оптимізації певного біологічного ефекту.
  7. Ідентифіковано 5-[(*Z*)-(4-нітрофеніл)метиліден)-2,3-ди(4-хлорофеніл)-4-тіазолідинон, що проявляє перспективну для наступної оптимізації активність відносно вірусів коров'ячої віспи Vaccinia та Cowpox.
  8. Виявлено 3-(4-діетиламінофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-4-тіазолідинон як потенційний агент проти коронавірусу SARS з можливою реалізацією ефекту через вплив на фактори PL<sub>pro</sub> та 3-CL<sup>pro</sup>, що дозволяє розглядати 2,3-дизаміщені-4-тіазолідинони як потенційну групу для пошуку нових лікарських засобів для фармакотерапії атипової пневмонії.
  9. За результатами прескринінгу противірусної активності ідентифіковано 5'-(4-карбоксиметилокси-3-метоксибензиліден)-3'-(4-гідроксифеніл)-

спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діон з високою активністю щодо вірусу біологічної зброї Такарібе, для якого поєднання високої активності та низької токсичності робить похідні цієї групи перспективними «скафолдами» для подальшого пошуку нових лікарських засобів проти жовтої лихоманки.

10. За даними вивчення антиексудативної активності *in vivo* на карагініновій моделі запального набряку лап білих щурів на фоні ефекту вольтарену та кетанову тестовані сполуки не проявили виразної дії.

11. Високоактивні сполуки-хіти з протипухлинною, протитрипаносомною та противірусною активностями характерні порівняно невисокою токсичністю та згідно з класифікацією К.К. Сидорова вони відносяться до малотоксичних сустанцій ( $LD_{50} = 350-860$  мг/кг), що відповідає вимогам до потенційних «лікоподібних молекул» як прототипів інноваційних лікарських засобів.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Камінський Д.В. Пошук нових протипухлинних агентів в ряді 2,3-дизаміщених 5-іліден-1,3-тіазолідонів-4 / Д.В. Камінський, Д.В. Хилюк, Р.Б. Лесик // Фармацевтичний журнал. – 2010. – №6. – С.36-43.  
*Особистий внесок: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
2. Пат. 114936. Україна МПК C07C 277/08. 5'-(4'-Ізопропілфеніліден)спіро[3*H*-індол-3]-3'-4,2'-тіазолідинхлорфеніл-2,4'(1*H*)-діон, що проявляє селективну протипухлинну активність / Д.В. Хилюк, С.М. Голота, Р.Б. Лесик, Д.В. Камінський; заявник і патентовласник ЛНМУ імені Данила Галицького – № u201610392; заявл. 12.10.2016; опубл. 27.03.2017; Бюл. №6/2017. *Особистий внесок: синтез сполуки, інтерпретація даних біологічної дії, оформлення патенту.*

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розроблено ефективні методи синтезу і одержано 68 нових похідних 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинону, встановлена їх будова, вивчені фізико-хімічні параметри та біологічна активність. На основі комплексу досліджень, який включав синтез, фармакологічний скринінг, SAR- і *COMPARE* аналіз, а також молекулярний докінг, ідентифіковано високоактивні сполуки з протипухлинною (2 речовини), антитрипаносомною (1), противірусною (7) дією і задовільними токсиметричними параметрами. Пріоритет дослідження підтверджено патентом України на корисну модель.
2. Показано, що трикомпонентна циклоконденсація амінів, альдегідів та меркаптооцтової кислоти в середовищі бензену з використанням насадки Діна-Старка чи дициклогексилкарбодііміду в діоксані, є ефективним підходом до синтезу 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів, що дозволило одержати серії 2,3-диарил-4-тіазолідинонів, 1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-онів, спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів та 3-(1,5-диметил-3-оксо-2-арил-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-2-заміщених(спірозаміщених)-4-тіазолідинонів.
3. Встановлено, що 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони легко вступають в реакцію тіонування при дії  $P_2S_5$  чи реактиву Лоуссона, що підтверджено синтезом серії 4-тіазолідинтіонів як потенційних біологічно активних сполук та відкриває нові можливості хімічних трансформацій похідних 4-тіазолідинону.
4. Вперше виявлено, що 2,3-дизаміщені 4-тіазолідинони можуть вступати в реакцію Кньовенагеля як 5-метиленактивні гетероцикли в середовищі 2-пропанолу та використання калій *трет*-бутилату як каталізатора, що дозволило одержати серії важкодоступних 5-ариліденпохідних як потенційних біологічно активних сполук.
5. Опрацьовано метод синтезу 5-ариліден-2,3-дизаміщених-4-тіазолідинонів, який базується на використанні у трикомпонентній "one-pot"



циклоконденсації з амінами та альдегідами 3-арил-2-меркаптоакрилових кислот, одержаних лужним гідролізом 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів. Зазначений підхід дозволяє реалізувати ретросинтетичну схему «5-ариліденроданіни – 5-ариліден-2,3-дизаміщені-4-тіазолідинони», а також розширює асортимент методів одержання 5-ен-4-тіазолідинонів як біологічно активних сполук.

6. Показано, що підвищення СН-кислотності метиленової групи в положенні 5 тіазолідинового кільця за рахунок заміни 4-оксо-групи на тіоксо (синтез 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинтіонів) є недостатнім для використання класичної системи ацетатна кислота – натрій ацетат в реакції Кньовенагеля, а цільові 5-ариліден-4-тіазолідинтіони можна одержати в реакції з ароматичними альдегідами в середовищі 2-пропанолу та калій *трет*-бутилату як каталізатора за аналогією з структурно подібними 4-тіазолідинонами.
7. Вперше встановлено значний протипухлинний потенціал спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діонів, серед яких виділено високоактивні сполуки, що володіють селективним інгібуючим впливом та вираженим цитостатичним ефектом щодо окремих пухлинних ліній меланоми, раку нирок, раку яєчників, раку ЦНС, раку простати, лейкемії та раку кишківника в мікромольних концентраціях. На основі *COMPARE* аналізу та молекулярного докінгу показано, що ймовірним механізмом реалізації антинеопластичного ефекту високоактивних сполук є афінітет до естрогенових рецепторів, PPAR $\gamma$  рецепторів та фактору MDM2, а також інгібування редуктази рибонуклеази.
8. Виявлено значний противірусний потенціал 2,3-диарил-4-тіазолідинонів та їх 5-ариліденпохідних, що дозволило запропонувати для подальших досліджень 3-(4-діетиламінофеніл)-2-(4-диметиламінофеніл)-4-тіазолідинон як потенційний агент щодо SARS, 5-[(*Z*)-(4-нітрофеніл)метиліден)]-2,3-ди(4-хлорофеніл)-4-тіазолідинон, що проявляє ефект проти вірусу грипу FluA H5N1, 2-[(*Z*)-(4-метоксифеніл)метиліден)]-4-(4-метилфеніл)-1-тіа-4-азаспіро

[4.5]декан-3-тіон і 5'-[(Z)-(4-карбоксиметилокси-3-метоксибензиліден)]-3'-(4-гідроксифеніл)-спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діон як агенти проти вірусу біологічної зброї Tascaribe та спіро[3*H*-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1*H*)-діони з протівірусним ефектом щодо гепатиту С.

9. Ідентифіковано високоактивний 8-(*трет*-бутил)-4-(4-хлорофеніл)-2-[(Z)-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-1-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-3-он, який у 2.7 разів перевищує ефект лікарського засобу ніфуртімоксу щодо *Trypanosoma brucei gambiense* і може реалізувати свою дію впливом на *N*-міристоїлтрансферазу, дигідрофолатредуктазу та стерол 14 $\alpha$ -деметилазу. Зазначена сполука є перспективним об'єктом для молекулярного дизайну потенційних агентів для фармакокорекції сонної хвороби.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists / B.E. Evans, K.E. Rittle, M.G. Bock [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1988. – 31(12). – P. 2235-2246.
2. 4-Thiazolidinones: a novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors / N. Kaushik-Basu, A. Bopda-Waffo, T.T. Talele [et al.] // *Frontiers in bioscience: A journal and virtual library*. – 2007. – 13. –P. 3857-3868.
3. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – 45(11). –P. 5012-5021.
4. Synthesis and Anticancer Activity of Indolin-2-one Derivatives Bearing the 4-Thiazolidinone Moiety / S. Wang, Y. Zhao, W. Zhu [et al.] // *Archiv der Pharmazie*. – 2012. – 345(1). – P. 73-80.
5. Synthesis of new 4-thiazolidinone-, pyrazoline-, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – 55(20). – P. 8630-8641.
6. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs / K. Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2010. – 18(1). – P. 426-432.
7. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: design and synthesis of novel anti-inflammatory agents / R. Ottana, R. Maccari, M.L. Barreca [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2005. - 13(13). – P. 4243-4252.
8. Identification of 5-arylidene-4-thiazolidinone derivatives endowed with dual activity as aldose reductase inhibitors and antioxidant agents for the treatment of diabetic complications / R. Ottanà, R. Maccari, M. Giglio [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – 46(7). – P. 2797-2806.

9. Fischer W. Anticonvulsant and sodium channel blocking effects of ralitoline in different screening models / W. Fischer, R. Bodewei, G. Satzinger // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 1992. – 346(4). – P. 442-452.
10. Gillies P.S. Pioglitazone / P.S. Gillies, C.J. Dunn // *Drugs*. – 2000. – 60(2). – P. 333-343.
11. Balfour, J.A. Rosiglitazone / J.A. Balfour, G.L. Plosker // *Drugs*. – 1999. – 57(6). – P. 921-30.
12. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of novel Sulfonamide-Schiff's bases, thiazolidinones, benzothiazinones and their C-nucleoside derivatives / M.M. Kamel, H.I. Ali, M.M. Anwar [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – 45(2). –P. 572-580.
13. Synthesis and antiproliferative activity of 2-aryl-4-oxo-thiazolidin-3-yl-amides for prostate cancer / V. Gududuru, E. Hurh, J.T. Dalton [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2004. – 14(21). – P. 5289-5293.
14. Synthesis and antiproliferative effect of novel 4-thiazolidinone-, pyridine-and piperazine-based conjugates on human leukemic cells / K.S.S. Kumar, A. Hanumappa, M. Hegde [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – 81. –P. 341-349.
15. Remedial effects of novel 2,3-disubstituted thiazolidin-4-ones in chemical mediated inflammation / J. Mudgal, V.S. Gowdra, G. Mathew [et al.] // *Chemico-Biological Interactions*. – 2014. – 210. – P. 34-42.
16. Molecular modeling, synthesis and screening of some new 4-thiazolidinone derivatives with promising selective COX-2 inhibitory activity / O. Unsal-Tan, K. Ozadali, K. Piskin [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – 57. – P. 59-64.
17. Design and synthesis of new 2-aryl, 3-benzyl-(1,3-oxazolidine or 1,3-thiazolidine)-4-ones as selective cyclooxygenase (COX-2) inhibitors / A. Zarghi, H. Arefi, O.G. Dadrass [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2010. – 19(8). – P. 782-793.

18. Discovery of the first antibacterial small molecule inhibitors of MurB / J.J. Bronson, K.L. DenBleyker, P.J. Falk [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2003. – 13(5). – P. 873-875.
19. 4-Thiazolidinones: novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB / C.J. Andres, J.J. Bronson, S.V. D'Andrea [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2000. – 10(8). – P. 715-717.
20. Novel 4-Thiazolidinone Derivatives as Anti-Infective Agents: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Evaluation / A. Gupta, R. Singh, P.K. Sonar [et al.] // *Biochemistry Research International*. – 2016. – ID 8086762. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8086762>.
21. 2-(2,6-Dihalophenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1,3-thiazolidin-4-ones as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors / A. Rao, J. Balzarini, A. Carbone [et al.] // *Antiviral research*. – 2004. – 63(2). – P. 79-84
22. Recent advances in the research of 2,3-diaryl-1, 3-thiazolidin-4-one derivatives as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / Y. Tian, P. Zhan, D. Rai [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2012. – 19(13). – P. 2026-2037.
23. Microwave-assisted fluorous synthesis of 2-aryl-substituted 4-thiazolidinone and 4-thiazinanone libraries / H. Zhou, A. Liu, X. Li [et al.] // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2007. – 10(2). – P. 303-312.
24. 4-Thiazolidinones: the advances continue.... / A.C. Tripathi, S.J. Gupta, G.N. Fatima [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – 72. – P. 52-77.
25. Progress in the chemistry of 4-thiazolidinones / W.S. Hamama, M.A. Ismail, S. Shaaban [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2008. – 45(4). – P. 939-956.
26. Lesyk, R.B. 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky // *Current Organic Chemistry*. – 2004. – 8(16). – P. 1547-1577.

27. Surrey A.R. The preparation of 4-thiazolidones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases / A.R. Surrey // *Journal of the American Chemical Society*. – 1947. – 69(11). – P. 2911-2912.
28. IR and PMR spectra of 2-aryl-4-thiazolidinones. III. Stereochemical analysis of 2-aryl-3-(2-pyridyl)-4-thiazolidinones / M.G. Vigorita, A. Chimirri, S. Grasso [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1979. – 16(6). – P. 1257-1261.
29. Thiazolidin-4-one formation. Mechanistic and synthetic aspects of the reaction of imines and mercaptoacetic acid under microwave and conventional heating / A. Bolognese, G. Correale, M. Manfra [et al.] *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2004. – 2(19). – P. 2809-2813.
30. Synthesis, stereochemistry and biological activity of some novel long alkyl chain substituted thiazolidin-4-ones and thiazan-4-one from 10-undecenoic acid hydrazide / V.M. Rahman, S. Mukhtar, W.H. Ansari [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – 40(2). – P. 173-184.
31. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents / T. Srivastava, A.K. Gaikwad, W. Haq [et al.] // *Arkivoc*. – 2005. – 2. – P. 120-130.
32. Srivastava T. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation / T. Srivastava, W. Haq, S.B. Katti // *Tetrahedron*. – 2002. – 58(38). – P. 7619-7624.
33. Synthesis and biological activity of bi/tricyclic azasugars fused thiazolidin-4-one and thiazinan-4-one by microwave-assisted tandem Staudinger/aza-Wittig/cyclization / X. Li, Z. Qin, T. Yang [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – 22(8). – P. 2712-2716.
34. 5-Alkylated thiazolidinones as follicle-stimulating hormone (FSH) receptor agonists / J. Wrobel, J. Jetter, W. Kao [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – 14(16). – P. 5729-5741.
35. Srinivas A. Synthesis and biological evaluation of novel methylene-bisthiazolidinone derivatives as potential nematicidal agents / A. Srinivas, A.

- Nagaraj, C.H. Reddy // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2008. – 45(4). – P. 999-1003.
36. Synthetic study of the highly potent and selective anti-platelet activating factor thiazolidin-4-one agents and related compounds / Y. Tanabe, H. Yamamoto, M. Murakami [et al.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1995. – 7. – P. 935-947.
  37. Strategies for combinatorial organic synthesis: Solution and polymer-supported synthesis of 4-thiazolidinones and 4-metathiazanones derived from amino acids / C.P. Holmes, J.P. Chinn, G.C. Look [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1995. – 60(22). – P. 7328-7333.
  38. An expeditious synthesis of thiazolidinones and tetathiazanones / R. Rawal, T. Srivastava, W. Haq [et al.] // *Journal of Chemical Research*. – 2004. – 5. – P. 368-369.
  39. El-Zohry M.F. Spiroheterocyclic Systems: Part I: Synthesis of Some New Spiroheterocycles Related to 1-Oxa-4-thiaspiro[4,4]nonan-2-one and/or [4,5]decan-2-one / M.F. El-Zohry, I. Awad., A.A. Abdel-Hafez // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 1993. – 58(4). – P. 954-958.
  40. Sharma R. Synthesis of various isoniazidothiazolidinones and their imidoxy derivatives of potential biological interest / R. Sharma, D.P. Nagda, G.L. Talesara // *Arkivoc*. – 2006. – 1. – P. 1-12.
  41. A facile and effective procedure for the synthesis of 4-thiazolidinone derivatives using Y (OTf) 3 as catalyst / J. Luo, Z. Zhong, H. Ji [et al.] // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2016. - 37(4). –P. 438-449.
  42. Safaei-Ghomi J. CoFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@ SiO<sub>2</sub>/PrNH<sub>2</sub> nanoparticles as highly efficient and magnetically recoverable catalyst for the synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones / J. Safaei-Ghomi, M. Navvab, H. Shahbazi-Alavi // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2016. – 37(6). – P. 601-612.
  43. Sadeghzadeh S.M. Synthesis of 1,3-thiazolidin-4-one using ionic liquid immobilized onto Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>/Salen/Mn // S.M. Sadeghzadeh, M. Malekzadeh // *Journal of Molecular Liquids*. – 2015. – 202. – P. 46-51.

44. Ultrasonics promoted synthesis of thiazolidinones from 2-aminopyridine and 2-picolilamine / D.P. Gouvêa, V.D. Bareño, J. Bosenbecker [et al.] // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2012. – 19(6). – P. 1127-1131.
45. Ionic liquid-mediated, one-pot synthesis for 4-thiazolidinones / D. Lingampalle, D. Jawale, R. Waghmare [et al.] // *Synthetic Communications*. – 2010. – 40(16). – P. 2397-2401.
46. Clark J.H. Green chemistry: challenges and opportunities / J.H. Clark // *Green Chemistry*. – 1999. – 1(1). – P. 1-8.
47. Synthesis, antitumor activity and molecular docking study of some novel 3-benzyl-4(3H)quinazolinone analogues / I.A. Al-Suwaidan, A.A.M. Abdel-Aziz, T.Z. Shawer [et al.] // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. – 2016. – 31(1). – P. 78-89.
48. Anti-HIV agents. I: Synthesis and in vitro anti-HIV evaluation of novel 1H,3H-thiazolo[3,4-a]benzimidazoles / A. Chimirri, S. Grasso, A.M. Monforte [et al.] // *Farmaco*. – 1991. – 46(6). – P. 817-823.
49. Efficient microwave enhanced regioselective synthesis of a series of benzimidazolyl/triazolyl spiro [indole-thiazolidinones] as potent antifungal agents and crystal structure of spiro[3H-indole-3,2'-thiazolidine]-3'(1,2,4-triazol-3-yl)-2,4'(1H)-dione / A. Dandia, R. Singh, S. Khaturia [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – 14(7). – P. 2409-2417.
50. Synthesis and biological activity of novel 1H,3H-thiazolo[3,4-a]benzimidazoles: non-nucleoside human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitors / A. Chimirri, S. Grasso, P. Monforte [et al.] // *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. – 1999. – 10(4). – P. 211-217.
51. Synthesis and in vitro antitumour activity evaluation of 1-aryl-1H, 3H-thiazolo [4,3-b]quinazolines / S. Grasso, N. Micale, A.M. Monforte [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2000. – 35(12). – P. 1115-1119.
52. Chiral 3,3'-(1,2-ethanediyl)-bis[2-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-thiazolidinones] with anti-inflammatory activity. Part 11: Evaluation of COX-2 selectivity and



- modelling / M.G. Vigorita, R. Ottana, F. Monforte [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2003. – 11. – P. 999-1006.
53. Joshi H.D. Studies on 4-thiazolidinones – Synthesis and pharmacological activity of 1,4-bis[2'methy/ethy/phenyl-2'-substituted styryl-5'-H/methyl/carboxymethyl-4-thiazolidinon-3'-ylamino]phthalazines / H.D. Joshi, P.S. Upadhyay, A.J. Baxi // *Indian Journal of Chemistry. Section B*. – 2000. – 39B. – P. 967-970.
  54. Desai S.B. Synthesis of some Schiff bases, thiazolidinones and azetidinones derived from 2,6-diaminobenzo[1,2-d:4,5-d']bisthiazole and their anticancer activities / S.B. Desai, P.B. Desai, K.R. Desai // *Heterocyclic Communications*. – 2001. – 7(1) – P. 83-90.
  55. Unexpected formation of 2-aryl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones / W. Cunico, L.R. Capri, C.R. Gomes [et al.] // *Synthesis*. – 2006. – №20. – P.3405–3408.
  56. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids / K. Nepali, S. Sharma, M. Sharma [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – 77. – P. 422-487.
  57. Design, synthesis and biological evaluation of novel 4-thiazolidinones containing indolin-2-one moiety as potential antitumor agent / S. Wang, Y. Zhao, G. Zhang [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – 46(8). – P. 3509-3518.
  58. Design, synthesis, antibacterial and antifungal activity of novel spiro-isoxazolyl bis-[5,5'] thiazolidin-4-ones and spiro-isoxazolyl thiazolidin-4-one-[5,5']-1,2,4-oxdiazolines // E. Rajanarendar, E.K. Rao, F.P. Shaik [et al.] // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2010. – 31(4). – P. 263-274.
  59. Mistry K. Microwave assisted rapid and efficient synthesis of nitrogen and sulphur containing heterocyclic compounds and their pharmacological evaluation / K. Mistry, K.R. Desai // *Indian Journal of Chemistry. Section B*. – 2006. – 45(7). – P. 1762-1766.

60. Srinivas A. Synthesis and biological evaluation of novel methylene-bisthiazolidinone derivatives as potential nematicidal agents / A. Srinivas, A. Nagaraj, C.H. Reddy // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2008. – 45(4). – P. 999-1003.
61. Quinazolines and 1,4-benzodiazepines. LXIII Preparation and nucleophilic reactions of 7-chloro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine / D.L. Coffen, J.P. DeNoble, E.L. Evans [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1974. – 39(2). – P.167-172.
62. Menendez J. The reactivity of 2-iminobenzo[ $\alpha$ ]quinolizidines towards 2-mercaptoacetic acids / J. Menendez, M. Sollhuber // *Heterocycles*. – 1990. – 31(11). – P.2065-2071.
63. Synthesis and biological evaluation of a class of 5-benzylidene-2-phenyl-thiazolinones as potent 5-lipoxygenase inhibitors / S. Barzen, C.B. Rodl, A Lill [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – 20(11). – P. 3575-3583.
64. Bifunctional Derivative of p,p'-Dichlorochalcone. Part 3. Synthesis and Study for Cytotoxic Activity of a New Compound, 2-[2,2-Bis(4-chlorophenyl)ethyl]-2-(4-chlorophenyl)-thiazolidin-4-one from p,p'-Dichlorochalcone / S.P. Singh, W.H. Ansari, G. Lemiere [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – 37(1). – P. 63-67.
65. Bifunctional Derivative of p, p'-Dichlorochalcone. Part II. Synthesis of a Novel Compound 2-[2-Carboxymethylthio-2-(4-chlorophenyl)ethyl]-2-(4-chlorophenyl)-4-thiazolidinone / S. Mukhtar, M.V. Rahman, W. Ansari [et al.] // *Molecules*. – 1999. – 4(7). – P. 232-237.
66. Novel heterocyclization of imidoylchlorides with mercaptocarboxylic acids / Y.V. Rassukana, E.A. Khomenko, P.P. Onys'ko [et al.] // *Synthesis*. – 2006. – 19. – P. 3195–3198.
67. Microwave assisted organic synthesis - a review / P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey [et al.] // *Tetrahedron*. – 2001. – 57(45). – P. 9225-9283.

68. Microwave-assisted synthesis of benzimidazole and thiazolidinone derivatives as HIV-1 RT inhibitors / A. Rao, A. Chimirri, S. Ferro [et al.] // *Arkivoc.* – 2004. – 5. – P. 147-155.
69. Kappe C.O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis / C.O. Kappe // *Angewandte Chemie International Edition.* – 2004. – 43(46). – P. 6250-6284.
70. Efficient microwave enhanced synthesis of 4-thiazolidinones / V. Gududuru, V. Nguyen, J.T. Dalton [et al.] // *Synlett.* – 2004. – 13. – P. 2357-2358.
71. Synthesis of new bioactive venlafaxine analogs: Novel thiazolidin-4-ones as antimicrobials / C.V. Kavitha, S.N. Swamy, K. Mantelingu [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2006. – 14(7). – P. 2290-2299.
72. Microwave-assisted synthesis of benzimidazole and thiazolidinone derivatives as HIV-1 RT inhibitors / A. Rao, A. Chimirri, S. Ferro [et al.] // *Arkivoc.* – 2004. – 5. – P. 147-155.
73. Synthesis of new pyrazolothiazole derivatives from 4-thiazolidinones / Z. Turgut, C. Yolacan, F. Aydogan [et al.] // *Molecules.* – 2007. – 12(9). – P. 2151-2159.
74. Transformations of aldimines derived from pyrrole-2-carbaldehyde. Synthesis of thiazolidino-fused compounds / F. Aydogan, N. Öcal, Z. Turgut [et al.] // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2001. – 22 (5). – P. 476-480.
75. Sayed H.H. Facile novel synthesis and reactions of thiazolidin-4-one derivatives for antimicrobial agents / H.H. Sayed, E.M. Morsy, E.R. Kotb // *Synthetic Communications.* – 2010. – 40(18). – P. 2712-2722.
76. Fuchigami T. Electrolytic partial fluorination of organic compounds. 4. Regioselective anodic monofluorination of 4-thiazolidinones and its application to the synthesis of monofluoro beta.-lactams // T. Fuchigami, S. Narizuka, A. Konno // *The Journal of Organic Chemistry.* – 1992. – 57(14). – P. 3755-3757.

77. Synthesis and anti-HIV activity of 2, 3-diaryl-1, 3-thiazolidin-4-(thi)one derivatives / A. Rao, A. Carbone, A. Chimirri [et al.] // *Il Farmaco*. – 2002. – 57(9). – P. 747-751.
78. Synthesis and biological evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential antimycobacterial agents / T. Srivastava, A.K. Gaikwad, W. Haq [et al.] // *Arkivoc*. – 2005. – 2. – P. 120-130.
79. Omar M.T. Synthesis of 2,3-disubstituted-4-oxothiazolidine 1-oxides. M.T. Omar, A.E. El-Khamry, F.A. Sherif // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1981. – 18(3). – P. 633-633.
80. Selective Synthesis of Ortho-substituted 3-Cyclohexyl-2-phenyl-1,3-thiazolidin-4-one Sulfoxides and Sulfones by S-Oxidation with Oxone / K.C. Cannon, D. Gandla, S. Lauro [et al.] // *International Journal of Chemistry*. – 2015. – 7(2). – P. 73-84.
81. Stereomeric studies on the oxidation and alkylation of 4-thiazolidinones / J.C.F. Aina Colombo, D. Fernández-Forner, N. de la Figuera [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – 49(10). – P. 1569–1572.
82. Brown F.C. The aldol condensation with 2,3-diphenyl-4-thiazolidinone. F.C. Brown, R.S. Jones, M. Kent // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1963. – 41(4). – P. 817-820.
83. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of 2,5-disubstituted-4-thiazolidinone derivatives // A. Deep, S. Jain, P.C. Sharma [et al.] // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2014. – 7(3). – P. 287-291.
84. Synthesis of 2-(aryl)-5-(arylidene)-4-thiazolidinone derivatives with potential analgesic and anti-inflammatory activity / A. Deep, S. Jain, P.C. Sharma [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – 21(8). – P. 1652-1659
85. Antimicrobial and Dyeing Properties of Reactive Dyes with Thiazolidinon-4-one Nucleus / H. Ayalew, G. Reda, T. Gashaw [et al.] // *ISRN Organic Chemistry*. – 2014. – 894250.

86. Sayed H.H. Facile novel synthesis and reactions of thiazolidin-4-one derivatives for antimicrobial agents / H.H. Sayed, E.M. Morsy, E.R. Kotb // *Synthetic Communications*. – 2010. – 40(18). – P. 2712-2722.
87. *Saccharomyces cerevisiae* catalyzed one-pot three component synthesis of 2, 3-diaryl-4-thiazolidinones / U.R. Pratap, D.V. Jawale, M.R. Bhosle [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2011. – 52(14). – P. 1689-1691.
88. Novel inhibitors of an emerging target in *Mycobacterium tuberculosis*; substituted thiazolidinones as inhibitors of dTDP-rhamnose synthesis / K. Babaoglu, M.A. Page, V.C. Jones [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2003. – 13(19). – P. 3227-3230.
89. Identification of Thiazolidinones Spiro-Fused to Indolin-2-ones as Potent and Selective Inhibitors of the *Mycobacterium tuberculosis* Protein Tyrosine Phosphatase B / V.V. Vintonyak, K. Warburg, H. Kruse [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2010. – 49(34). – P. 5902-5905.
90. Recent advances in the research of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-one derivatives as potent HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / Y.Tian, P. Zhan, D. Rai [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2012. – 19(13). – P. 2026-2037.
91. Novel quinolone substituted thiazolidin-4-ones as anti-inflammatory, anticancer agents: Design, synthesis and biological screening / S.K. Suthar, V. Jaiswal, S. Lohan [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – 63. – P. 589-602.
92. Antiproliferative and tumor inhibitory studies of 2,3-disubstituted 4-thiazolidinone derivatives / K.S.S. Kumar, A. Hanumappa, M. Vetrivel [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – 25(17). – P. 3616-3620.
93. COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by the selective COX-2 inhibitor celecoxib / S. Grösch, I. Tegeder, E. Niederberger [et al.]. *The FASEB Journal*. – 2001. – 15(14). – P. 2742-2744.

94. The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment / A. Greenhough, H.J. Smartt, A.E. Moore [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2009. – 30(3). – P. 377-386.
95. Wu Y.D. TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/Snail pathway in cancer cell migration and invasion / Y.D. Wu, B.P. Zhou // *British Journal of Cancer*. – 2010. – 102(4). – P. 639-644.
96. Synthesis and SAR of novel 2-arylthiazolidinones as selective analgesic N-type calcium channel blockers / L.J. Knutsen, C.J. Hobbs, C.G. Earnshaw [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – 17(3). – P. 662-667.
97. Novel calcium antagonists with both calcium overload inhibition and antioxidant activity. 2. Structure-activity relationships of thiazolidinone derivatives / T. Kato, T. Ozaki, K. Tamura [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1999. – 42(16). – P. 3134-3146.
98. CP-060S, a novel cardioprotective drug, limits myocardial infarct size in anesthetized dogs / Y. Suzuki, K. Tamura, M. Akima [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 1998. – 31(3). – P. 400-407.
99. Increased antitumor efficiency and reduced negative side effects of 4-thiazolidinone derivatives in complexes with PEG containing polymeric nanocarrier / L.I. Kobylinska, N.R. Skorohyd, O.V. Klyuchivska [et al.] // *Biopolymers and Cell*. – 2018. – Vol. 3(4). – P. 313-328.
100. Havrylyuk D. Synthesis, biological activity of thiazolidinone bearing indoline moiety and isatin based hybrids / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk // *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. – 2015. – 12(1). – P. 66-87.
101. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky, D.V. Kaminsky [et al.] // *Biopolymers and Cell*. – 2011. – 27(2). – P. 107-117.
102. Havrylyuk D. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline–

- thiazolidine-based hybrids // D. Havrylyuk, O. Roman, R. Lesyk // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – 113. – P. 145-166.
103. Kaminsky D. 5-Ene-4-thiazolidinones - An efficient tool in medicinal chemistry / D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, R. Lesyk // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – 140. – P. 542-594.
  104. Kaminsky D. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery / D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, R. Lesyk // *Expert Opinion on Drug Discovery*. – 2017. – 12(12). – P. 1233-1252.
  105. Design, Synthesis, Structure–Activity Relationships, and Molecular Modeling Studies of 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as Potent Anti-HIV Agents / M.L. Barreca, J. Balzarini, A. Chimirri [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – 45(24). – P. 5410-5413.
  106. 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT Inhibitors / R.K. Rawal, Y.S. Prabhakar, S.B. Katti [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2005. – 13(24). – P. 6771-6776.
  107. Ranjana S. Synthesis of various isoniazidothiazolidinones and their imidoxy derivatives of potential biological interest / S. Ranjana, P.N. Devendra. L.T. Ganpat // *Arkivoc*. – 2006. – Part (i). – P. 1-12.
  108. Synthesis of some new 2, 3-diaryl-1, 3-thiazolidin-4-ones as antibacterial agents / M. Sayyed, S. Mokle, M. Bokhare [et al.] // *Arkivoc*. – 2006. – Part (ii). – P. 187-192.
  109. Discovery and SAR of trisubstituted thiazolidinones as CCR4 antagonists / S. Allen, B. Newhouse, A.S. Anderson [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2004. – 14(7). – P. 1619-1624.
  110. Some new 2,3,6-trisubstituted quinazolinones as potent anti-inflammatory, analgesic and COX-II inhibitors / A. Kumar, S. Sharma, Archana [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2003. – 11(23). – P. 5293-5299.

111. In vitro antiproliferative activity against human colon cancer cell lines of representative 4-thiazolidinones. Part I / R. Ottanà, S. Carotti, R. Maccari [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – 15(17). – P. 3930-3933.
112. Shaker R.M. One-pot synthesis of novel 1,1'- and 1,4-bridged bis-thiazolidinone derivatives and their antimicrobial activity / R.M. Shaker // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 1999. – 149(1). – P. 7-14.
113. Prostaglandin isosteres. 1. (8-Aza-, 8,10-diaza-, and 8-aza-11-thia)-9-oxoprostanoic acids and their derivatives / R.L. Smith, T.-J. Lee, N.P. Gould [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1977. – 20(10). – P. 1292-1299.
114. Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents / İ. Küçükgülzel, E. Tatar, Ş.G. Küçükgülzel [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – 43(2). – P. 381-392.
115. Плевачук Н.Е. Исследование азолидонов и их производных. III. Синтез и некоторые превращения 4-тиоксо-5-алкилтиазолидонов-2 / Н.Е. Плевачук, И.Д. Комарица // *ХГС*. –1970. –2. –С. 159-160.
116. Грищук А.П. Синтез и превращения 4-тионтиазолидона-2 / А.П. Грищук, И.Д. Комарица, С.Н. Баранов // *ХГС*. –1966. – 5. –С.706-709.
117. Орлинський М.М. Синтез неконденсованих 4-тіоксо-тіазолідонів з алкіленовими містками та їх 5-ілідензаміщених / М.М. Орлинський, Б.С. Зіменковський // *Фармацевтичний журнал* –1995. – 4. –С.64-65.
118. Превращение некоторых гетероциклических оксосоединений в их тиоаналоги / А.П. Грищук, С.Н. Баранов, Т.Е. Гориздра [и др.] // *Журн. прикл. химии*. – 1967. – 40(6). –С. 1389-1392.
119. Sheldrick G. A short history of SHELX / G. Sheldrick // *Acta Cryst. Sect. A*. – 2008. – Vol. 64. – P. 112-122.



120. Allen F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising / F.H. Allen // *Acta Cryst. Sect. B.* – 2002. – Vol. 58. – P. 380-388.
121. Typical interatomic distances: organic compounds / F.H. Allen, D.G. Watson, L. Brammer [et al.] // *International Tables for Crystallography.* – 2006. – Vol. C, Chapter 9.5. – P. 790-811.
122. Cremer D. A General Definition of Ring Puckering Coordinates / D Cremer, J.A. Pople // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – 97. – P. 1354-508.
123. New thiazolidones-4 with pyrazolone-5 substituent as the potential NSAIDs / R. Lesyk, O. Vladzimirska [et al.] // *Bolletino Chimico Pharmaceutico.* – 1998. – 137(6). – P. 210-217.
124. Synthesis and antiinflammatory activity of novel 3-(2,3-dimethyl-1-phenyl-4-pyrazon-5-yl)-4-thiazolidones / R. Lesyk, O. Vladzimirska, B. Zimenkovsky [et al.] // *Bolletino Chimico Pharmaceutico.* – 2002. – 141(3). – P. 197-201.
125. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2009. – 44(4). – P. 1396-1404.
126. Synthesis and Anticancer Activity of Isatin-Based Pyrazolines and Thiazolidines Conjugates / D. Havrylyuk, N. Kovach, B. Zimenkovsky [et al.] // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2011. – 344(8). – P. 514–522.
127. Lesyk R. Drug design: 4-thiazolidinone applications / R. Lesyk // 3rd Conference. Analytical methods to study oxidative damage, antioxidants and drugs. Advanced analytical chemistry for life sciences, Białystok 24–26.05.2018. –P. 51.
128. Synthesis and Anticancer and Antiviral Activities of New 2-Pyrazoline-Substituted 4-Thiazolidinones / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 2013. – 50(S1). – P. E55-E62.

129. Synthesis and biological activity evaluation of 5-pyrazoline substituted 4-thiazolidinones / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Vasylenko [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – 66. – P. 228-237.
130. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Karpenko [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – 85. – P. 245-254.
131. Biological activities of isatin and its derivatives / S.N. Pandeya, S. Smitha, M. Jyoti [et al.] // *Acta Pharm.* – 2005. – 55. – P. 27–46.
132. Cytotoxic and anticancer activities of isatin and its derivatives: a comprehensive review from 2000-2008 / K.L. Vine, L. Matesic, J.M. Locke [et al.] // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2009. – 9. – P. 397–414.
133. Solomon V.R. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin–benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity / V.R. Solomon, C. Hu, H. Lee // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – 17. – P. 7585–7592.
134. Pharmacodynamic-Mediated Effects of the Angiogenesis Inhibitor SU5416 on the Tumor Disposition of Temozolomide in Subcutaneous and Intracerebral Glioma Xenograft Models / J. Ma, S. Li, K. Reed [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – 305. – P. 833–839.
135. A Novel cdk2-selective Inhibitor, SU9516, Induces Apoptosis in Colon Carcinoma Cells / M.E. Lane, B. Yu, A. Rice [et al.] // *Cancer Res.* – 2001. – 61. – P. 6170–6177.
136. Design, synthesis, and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole-2-thione derivatives with carbonic anhydrase inhibitory activity / M. Abdel-Hamid, A. Abdel-Hafez, N. El-Koussi [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – 15. – P. 6975–6984.
137. 3,3-Diaryl-1,3-dihydroindol-2-ones as Antiproliferatives Mediated by Translation Initiation Inhibition / A. Natarnajan, Y.H. Fan, H. Chen [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2004. – 47. – P. 1882–1885.

138. Synthesis and in vitro evaluation of some isatin-thiazolidinone hybrid analogues as anti-proliferative agents / P.K. Ramshid, S. Jagadeeshan, A. Krishnan [et al.] // *Med. Chem.* – 2010. – 6. – P. 306–312.
139. Design, synthesis and biological evaluation of novel 4-thiazolidinones containing indolin-2-one moiety as potential antitumor agent / S. Wang, Y. Zhao, G. Zhang [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2011. – 46. – P. 3509–3518.
140. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідинонів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук: 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Р.Б. Лесик. – Львів, 2005. – 39с.
141. Попов-Пергал К. Конденсация 2,4-тетрагидро-1,3-тиазола с ароматическими альдегидами / К. Попов-Пергал, Ж. Чекович, М. Пергал // *Журнал органической химии.* – 1994. – Т. 61, № 9. – С. 2112–2116.
142. Зіменковський Б.С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
143. Isothiocoumarin-3-carboxylic acid derivatives: Synthesis, anticancer and antitrypanosomal activity evaluation / D. Kaminsky, A. Kryshchysyn, I/ Nektegayev [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. – 75. – P. 57-66.
144. Туркевич Н.М. Щелочной гидролиз тиазолидинов и его аналитическое применение / Н.М. Туркевич, М.П. Макуха // *Журнал аналитической химии.* – 1951. – 4(5). – С. 308-316.
145. Комарица И.Д. Арилиденпроизводные изороданина / И.Д. Комарица, С.Н. Баранов, А.П. Грищук // *ХГС.* – 1967. – 4. – С. 664-665.
146. Комарица И.Д. Синтез, превращения и биологическая активность некоторых азолидонов и их конденсированных производных: Автореф. дисс. .... д-ра фарм. наук. – Москва, 1989. – 32с.

147. One-Pot Synthesis of 5-Ene-4-aminothiazol-2(5H)-ones and Chromeno[2,3-d]thiazol-2-ones / D. Kaminsky, I. Subtel'na, A. Pyrih [et al.] // Synlett. – 2017. – 28(7). – P. 811-814.
148. Туркевич Н.М. Синтез и свойства некоторых производных тиазолидиндиона-2,4 / Н.М. Туркевич, С.А. Юрженко // ХГС. – 1971. – Сб.3. – С. 129-132.
149. Соронович И.И. Производные тиазолидиндиона-2,4 с группой SO вне цикла / И.И. Соронович, Е.В. Владзимирская, Н.М. Туркевич // ХГС. – 1981. – 1. – С. 48-50.
150. Владзимирская Е.В. Синтез производных тиазана и тиазолидина. - Автореф. дисс. .... д-ра фарм. наук. - Львов, 1965. – 40с.
151. Владзімiрська О.В. Синтез та властивостi 2-окси-1,3-ди-(тiазолiдиндiон-2',4'-iл-3')-пропану та його похiдних / О.В. Владзімiрська, В.І. Гнiдець // Фармацевтичний журнал. – 1976. – 5. – С. 33-36.
152. Владзімiрська О.В. Синтез похiдних тiазолiдиндiону-2,4 з двома гетероциклами, зв'язаними мостиком, що вмищує бензольне ядро / О.В. Владзімiрська, В.А. Здоренко // Фармацевтичний журнал. – 1977. – 3. – С. 37-40.
153. Здоренко В.А. Арилiден- i гетерилiденпохiднi  $\beta, \beta'$ -бiс-(тiазолiдиндiон-2,4-iл-3)-диетилового ефiру / В.А. Здоренко, О.В. Владзімiрська // Фармацевтичний журнал. – 1977. – 6. – С. 28-30.
154. Кириченко Б.М. Синтез и свойства производных тиазолидиндиона-2,4 с двумя тиазолидиновыми циклами: Автореф. .... дисс. канд. фарм. наук. - Львов, 1975. – 25с.
155. Владзімiрська О.В. Синтез та властивостi бiциклiчних похiдних тiазолiдину / О.В. Владзімiрська, Б.М. Кириченко // Фармацевтичний журнал. – 1975. – 1. – С. 41-43.

156. Jain V.S. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications / V.S. Jain, D.K. Vora, C.S. Ramaa // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21. – P. 1599–1620.
157. Tomašić T. Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery / T. Tomašić, L.P. Mašić // *Current Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 16. – P. 1596–1629.
158. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) / J.M. Lehmann, L.B. Moore, T.A. Smith-Oliver [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol. 270, № 22. – P. 12953-12956.
159. Gale E.A.M. Lessons from the glitazones: a story drug development / E.A.M. Gale // *The Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1870-1875.
160. Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs / C. Day // *Diabetic Medicine*. – 1999. – Vol. 16. – P. 179-192.
161. Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay / M.C. Alley, D.A. Scudiero, A. Monks [et al.] // *Cancer Research*. – 1988. – Vol. 48. – P. 589-601.
162. Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines / D.A. Scudiero, R.H. Shoemaker, K.D. Paull [et al.] // *Cancer Research*. – 1988. – Vol. 48. – P. 4827-4833.
163. Grever M.R. The National Cancer Institute: Cancer drug discovery and development program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // *Seminars in Oncology*. – 1992. – Vol. 19, № 6. – P. 622-638.
164. Boyd M.R. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen / M.R. Boyd, K.D. Paull // *Drug Development Research*. – 1995. – Vol. 34, № 2. – P. 91-109.
165. Boyd M.R. Cancer drug discovery and development / M.R. Boyd // *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval*. – Humana Press, Totowa. – New Jersey: 1997. – Chapter 2. – P. 23-43.

166. Boyd M.R. The NCI human tumor cell line (60-Cell) Screen: Concept, implementation, and applications / M.R. Boyd // *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval*. – Humana Press, Totowa – New Jersey: 2004. – Chapter 3. – P. 41-62.
167. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines / A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1991. – Vol. 83. – P. 757–766.
168. The NCI anti-cancer drug screen: A smart screen to identify effectors of novel targets / A. Monks, D.A. Scudiero, G.S. Johnson [et al.] // *Anti-Cancer Drug Design*. – 1997. – Vol. 12, № 7. – P. 533–541.
169. Application of high-throughput, molecular-targeted screening to anticancer drug discovery / R.H. Shoemaker, D.A. Scudiero, G. Melillo [et al.] // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2002. – Vol. 2, № 3. – P. 229–246.
170. Display and analysis of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines: development of mean graph and COMPARE algorithm / K.D. Paull, R.H. Shoemaker, L. Hodes [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1989. – Vol. 81, № 14. – P. 1088–1092.
171. Identification of novel antimetabolic agents acting at the tubulin level by computer-assisted evaluation of differential cytotoxicity data / K.D. Paull, C.M. Lin, L. Malspeis [et al.] // *Cancer Research*. – 1992. – Vol. 52, № 14. – P. 3892–3900.
172. COMPARE: a web accessible tool for investigating mechanisms of cell growth inhibition / D.W. Zaharevitz, S.L. Holbeck, C. Bowerman [et al.] // *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 297–303.
173. <http://dtp.nci.nih.gov/docs/compare/compare.html>
174. Synthesis of 5-arylidene-2-amino-4-azolones and evaluation of their anticancer activity / I. Subtel'na, D. Atamanyuk, E. Szymanska [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2010. – 18. – P. 5090–5102.
175. Discovery of Novel Spiro[3H-indole-3,2'-pyrrolidin]-2(1H)-one Compounds as Chemically Stable and Orally Active Inhibitors of the MDM2–p53 Interaction /

- A. Gollner, D. Rudolph, H. Arnhof [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – 59(22). – P. 10147-10162.
176. Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity / S. Holota, A. Kryshchyshyn, H. Derkach [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2019. – 86. – P. 126-136.
  177. Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents / A. Kryshchyshyn, D. Kaminsky, O. Karpenko [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – 174. – P. 292-308.
  178. The Alamar Blue assay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (*T.b. rhodesiense*, *T.b. gambiense*) in vitro / B. Raz, M. Iten, Y. Grether-Buhler [et al.] // Acta Tropica. – 1997, Vol. 68. – P. 139-147.
  179. Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semiautomated microdilution technique / R.E. Desjardins, C.J. Canfield, J.D. Haynes [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1979. – Vol. 16, № 6. – 710-718.
  180. Development of Small-Molecule Trypanosoma brucei N-Myristoyltransferase Inhibitors: Discovery and Optimisation of a Novel Binding Mode / D. Spinks, V. Smith, S. Thompson [et al.] // ChemMedChem. – 2015. – 10(11). – P. 1821-1836
  181. Sidwell R.W. Use of disposable micro tissue culture plates for antiviral and interferon induction studies / R.W. Sidwell, J.H. Huffman // Applied Microbiology. – 1971. – Vol. 22, № 5. – P. 797-801.
  182. Development and validation of a high-throughput screen for inhibitors of SARS CoV and its application in screening of a 100,000-compound library / W.E. Severson, N. Shindo, M. Sosa [et al.] // Journal of Biomolecular Screening. – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 33-40.
  183. A microtiter virus yield reduction assay for the evaluation of antiviral compounds against human cytomegalovirus and herpes simplex virus / M.N. Prichard, S.R. Turk, L.A. Coleman [et al.] // Journal of Virological Methods. – 1990. – Vol. 28, № 1. – P. 101-106.

184. Krieger N. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations / N. Krieger, V. Lohmann, R. Bartenschlager // *Journal of Virology*. – 2001. – Vol. 75, № 10. – P. 4614-4624.
185. Korba B.E. Use of a standardized cell culture assay to assess activities of nucleoside analogs against hepatitis B virus replication / B.E. Korba, J.L. Gerin // *Antiviral Research*. – 1992. – Vol. 19, № 1. – P. 55-70.
186. Discovery of (R)-6-cyclopentyl-6-(2-(2,6-diethylpyridin-4-yl)ethyl)-3-((5,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)methyl)-4-hydroxy-5,6-dihydropyran-2-one (PF-00868554) as a potent and orally available hepatitis C virus polymerase inhibitor / H. Li, J. Tatlock, A. Linton [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – 52(5). – P. 1255-1258.
187. Novel 4-Thiazolidinones as Non-Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase / G. Çakir, İ. Küçükgülzel, R. Guhamazumder [et al.] // *Archiv der Pharmazie*. – 2015. – 348(1). – P. 10-22.
188. Shigeta, S. Current status of anti-SARS agents / S. Shigeta, T. Yamase. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*. – 2005. – 16 (1). – P. 23-31.
189. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs / K. Anand, J. Ziebuhr, P. Wadhwani [et al.] // *Science*. – 2003. – 300(5626). – P. 1763-1767.
190. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus / N. Yamamoto, R. Yang, Y. Yoshinaka [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2004. – 318(3). – P. 719-725.
191. Design and synthesis of azolopyrimidoquinolines, pyrimidoquinazolines as antioxidant, anti-inflammatory and analgesic activities / A.B.A. El-Gazzar, M.M. Youssef, A.M.S. Youssef, A.A. Abu-Hashem, F.A. Badria // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 44. – P. 609-624.
192. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О.В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.



193. Litchfield J.J. A simplified method of evaluating dose-effect experiments / J.J. Litchfield, F. Wilcoxon // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1949. – Vol. 96. – P. 99-103.
194. Сидоров К.К. О класификации токсичности ядов при парэнтеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – 1973. – № 13. – С. 47-51.

## ДОДАТОК А

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор з науково-педагогічної роботи  
Національного фармацевтичного університету  
д. фарм. наук, професор



А.Л. Загайко  
2018 року

### Акт впровадження

1. **Назва пропозиції для впровадження:** "Спрямований пошуку сполук з протираковою активністю серед похідних 5'-ариліден-3'-арил-спіро[3H-індол-3,2'-тіазолідин]-2,4'(1H)-діону"
2. **Установа, її адреса, виконавець:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010 Львів-10, вул. Пекарська 69  
Д.В. Хилук, Р.Б. Лесик
3. **Джерела інформації:**
  - 1) D. Kaminsky, D. Khylyuk, O. Vasylenko, L. Zaprutko, **R. Lesyk**. A facile synthesis and anticancer activity evaluation of spiro[thiazolidinone-isatin] conjugates // *Scientia Pharmaceutica*, **2011**, 79(4), 763-777.
  - 2) R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Kaminsky, S. Holota, D. Atamanyuk, D. Havryluk, I. Nektgayev, G. Kazmirchuk, I. Subtel'na, O. Roman, A. Kryshchyshyn, D. Khylyuk. Anticancer potential of 4-azolidones and related heterocycles // *Annales Universitatis Mariae Curie-Sklodowska. Sectio DDD*, **2006**, vol. XIX, 1(19), 107-110.
  - 3) R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky, D.V. Kaminsky, A.P. Kryshchyshyn, D.Ya. Havrylyuk, D.V. Atamanyuk, I.Yu. Subtel'na, D.V. Khylyuk. Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group // *Biopolymers and Cell*, **2011**, 27(2), 107-117.
4. **Впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, наукова робота, лекційний матеріал.
5. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2018 року
6. **Ефективність впровадження:** Оптимізація пошуку потенційних протиракових засобів на основі опрацювання нових синтетичних підходів та даних високоефективного фармакологічного скринінгу, що дозволяє суттєво зменшити об'єми синтетичних робіт.
7. **Зауваження:** Немає.

"26" вересня 2018 року (протокол № 1)

Відповідальний за впровадження:  
Зав. кафедри фармацевтичної хімії,  
д. фарм. н., професор

В. А. Георгіянц

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного медичного університету  
д. мед. наук, професор  
В.О. Туманський  
"14" листопада 2018 року

Акт впровадження



1. Назва пропозиції для впровадження: "Синтез 5-ариліден-2,3-дизаміщених 4-тіазолідінону"
2. Установа, її адреса, виконавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010  
Львів-10, вул. Пекарська 69

Д.В. Хилук, Р.Б. Лесик

3. Джерела інформації:

Danylo Kaminskyi, Dmytro Khylyuk, Olexandr Vasylenko, Roman Lesyk. An efficient method for the transformation of 5-ylidenerhodanines into 2,3,5-trisubstituted-4-thiazolidinones // Tetrahedron Letters -2012. -53(5). -P.557-559.

4. Впроваджено: кафедра органічної і біоорганічної хімії, Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, наукова робота, лекційний матеріал.
5. Термін впровадження: вересень – грудень 2018 року
6. Ефективність впровадження: Оптимізація нових синтетичних підходів до тетрароданінових сполук як потенційних лікарських засобів.
7. Зауваження: Немає.

"14" листопада 2018 року

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри органічної і біоорганічної хімії,  
д. фарм. н., професор

С. І. Коваленко