

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Шепета Юлія Леонідівна

УДК: 615.276:(547.791+547.787+547.789)].012.1.015.4

ДИСЕРТАЦІЯ

**Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 4-тіазолідинону,
оксадіазолу та тріазолу з фрагментами нестероїдних протизапальних
засобів диклофенаку та ібупрофену в молекулах**

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.

(підпис, ініціали та прізвище здобувача) Ю.Л. Шепета

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

Львів-2020

АНОТАЦІЯ

Шепета Ю.Л. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 4-тіазолідинону, оксадіазолу та тріазолу з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену в молекулах. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 «фармацевтична хімія та фармакогнозія» – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Міністерство охорони здоров'я України, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена опрацюванню та вдосконаленню методів синтезу, вивченню фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 4-тіазолідинону, 3*H*-тіазолу, оксадіазолу та тріазолу з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену в молекулах.

На основі системного аналізу літературних джерел та доступних електронних баз даних наукової інформації, а також логіко-структурного аналізу обрано об'єкти дослідження, визначено напрямки спрямованого синтезу та заплановано структури нових гетероциклічних похідних для синтезу за реакціями [2+3]-циклоконденсації, конденсації Кньюенагеля, *S*-алкілювання, амінолізу, а також полікомпонентних *one-pot* процесів.

Експериментально підтверджено, що гідразиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти та ібупрофену є ефективними реагентами в реакціях гетероциклізації і можуть бути використані для синтезу похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолів, 1,2,4-тріазол-3-тіолів, 3*H*-тіазолу та 4-тіазолідинонів як вихідних сполук для наступних хімічних перетворень. Зокрема, 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли та 1,2,4-тріазол-3-тіоли з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в структурі легко вступають в реакції алкілювання з 2-хлороацетамідами на основі ароматичних амінів, 3,5-діарилпіразолінів, 2-аміно-5-бензилтіазолів та 2-аміно-4,5-диметилтіофену, що дозволило одержати

серії неописаних в хімічній літературі нових *S*-заміщених вказаних гетероциклів. Використання 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)етанонів як алкілюючих агентів при взаємодії з меркаптоокс(трі)азолами є ефективним підходом до дизайну піразолін-діазольних кон'югатів у контексті реалізації «гібрид-фармакофорного» підходу у створенні нових «лікоподібних молекул». Оптимальними умовами для проведення реакції *S*-алкілювання є використання етанолу як реакційного середовища в присутності еквімолекулярної кількості гідроксиду калію.

При взаємодії гідразидів 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної та 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислот з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою одержано нові похідні 2-тіоксо-4-тіазолідинону (роданіну). Запропоновано зустрічний метод синтезу 2-(4-ізобутилфеніл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонаміду, який базується на реакції ацилювання хлорангідридом ібупрофену 3-амінороданіну і може бути використаний як альтернативний синтезу 2-тіоксо-4-тіазолідинонів з залишками нестероїдних протизапальних засобів в структурі. При вивченні реакції Кньюенагеля різноманітних оксосполук і 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміду або 2-(4-ізобутилфеніл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонаміду одержано серії 5-іліденроданінів як потенційних біологічно активних сполук.

Вперше показано, що гідразиди {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот є ефективними реагентами в дизайні тіазолідин-тріазольних гібридних молекул, що дозволило одержати нове похідне роданіну в реакції з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою та серію 5-ариліденпохідних на його основі в умовах реакції Кньюенагеля.

Встановлено, що 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетамід легко вступає в реакцію конденсації з триетилортоформіатом з утворенням 5-етоксиметиленапохідного, на основі

якого в реакціях амінолізу вперше синтезовано серії 5-амінометиленапохідних, в тому числі з фрагментами фармакологічно важливих 3,5-діарилпіразолінів.

Взаємодією гідразидів 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної та 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислот з 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонами з високими виходами одержано 5-єнаміно-4-тіазолідинони (5-амінометилена-4-тіазолідинони) з фрагментами диклофенаку і ібупрофену в положенні 5 базового гетероциклу.

Показано, що N^1 -ацильовані 4-етил(феніл)заміщені тіосемікарбазиди диклофенаку є ефективними S,N-бінуклеофілами в [2+3]-циклоконденсаціях з різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ (моноклорооцтовою та 2-бромпропіоновою кислотами, α -бромобутиролактоном, етил-2-хлороацетоацетатом або 2-бromo-1-(4-хлорофеніл)етаном), що дозволяє реалізувати ефективний синтетичний підхід до різноманітних (4-оксотіазолідин-2-іліден)- та (3H-тіазол-2-іліден)-гідразидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти як потенційних біологічно активних сполук. Крім того експериментально встановлено, що трикомпонента однореакторна *one-pot* взаємодія N^1 -ацильованих 4-етил(феніл)заміщених тіосемікарбазидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтових кислот, моноклорооцтової кислоти та ароматичних альдегідів в середовищі оцтової кислоти та в присутності безводного ацетату натрію є оптимальним методом синтезу 5-ариліден-4-тіазолідинонів з фрагментом диклофенаку в положенні 2 базового гетероциклу.

Структура і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами хромато-мас-спектрометрії, 1H та ^{13}C ЯМР-спектрометрії. На основі синглету метиліденового протону в ділянці 7.7-8.0 м.ч. в спектрах 1H ЯМР для 5-ариліденроданінів та зміщення сигналу ароматичного протону 5-ізатиніліденроданінів в слабке магнітне поле (8.7-8.9 м.ч.) встановлено Z-конфігурацію зазначених 5-ен-4-тіазолідинонів, що важливо для проведення *in*

silico досліджень з молекулярного докінгу до потенційних біологічних мішеней.

За результатами фармакологічних досліджень встановлено суттєву антиексудативну активність нових похідних оксадіазолу, тріазолу, 4-тіазолідинону та тіазолу з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів у молекулах, причому серед тестованих 63 сполук ідентифіковано 26 похідних, що перевищують ефект ібупрофену, 19 нових молекул з дією сильнішою як кетанов та 4 речовини, що мають вищу активність, ніж диклофенак натрію. Ідентифіковано шість груп гетероциклічних похідних як потенційних протизапальних агентів – S-алкільовані похідні 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-оксадіазол-2-тіолів, 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, 5-[1-(4-ізобутилфеніл)етил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, а також 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміди, 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміди та *N*`-3-арил-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідрозиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти.

Показано, що заміщення по меркаптогрупі діазолів (положення 2 оксадіазольного циклу та положення 3 тріазольного) на основі диклофенаку є ефективним напрямком дизайну сполук з протизапальною дією, що продемонстровано суттєвим зростанням ефекту при введенні арилацетамідних фрагментів, причому рівень активності залежить від особливостей заміщення у бензеновому кільці. Встановлено, що для похідних роданіну з фрагментами диклофенаку та ібупрофену у положенні 3 базового гетероциклу спостерігається чітка картина залежності ефекту від характеру 5-ариліденового фрагменту, що може бути використано для спрямованого синтезу потенційних протизапальних агентів.

Методом молекулярного докінгу *in silico* показано, що отримані сполуки-хіти можуть проявляти свою протизапальну (антиексудативну) активність через

вплив на 5-ліпооксигеназу, причому як прямий, так і опосередкований через приєднання до ліпооксигенази активуючого протеїну (FLAP), що є підґрунтям для поглибленого вивчення можливих механізмів реалізації ефекту та проектування нових нестероїдних протизапальних засобів з групи оксадіазолів, тріазолів та тіазолідинів.

Вперше встановлено, що *N*`-4-тіазолідинон-5-ілідеметилгідразиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти пригнічують ріст паразитів роду *Trypanosoma brucei brucei* у мікромольних концентраціях, що відкриває новий напрямок для пошуку оригінальних «малих молекул» для фармакокорекції сонної хвороби. Для *N*`-4-тіазолідинон-5-ілідеметилгідразидів 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти заміна оксогрупи в положенні 2 базового гетероциклу на тіоксогрупу (перехід від тіазолідиндіонів до роданінів), приводить до зменшення протирипаносомного ефекту у 10 разів, а введення етильної групи в положення 3 роданінового кільця приводить до відновлення активності практично на рівні вихідного 2,4-тіазолідиндіону.

Поєднання тріазольного і 4-тіазолідинового фрагментів в одній молекулі є перспективною комбінацією гетероциклічних каркасів для дизайну нових «лікоподібних» молекул, що продемонстровано на прикладі 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(5-(4-гідрокси-3,5-диметоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду, для якого встановлено суттєвий цитотоксичний ефект щодо клітин меланоми MDA-MB-435 та високу цитостатичну дію відносно ліній лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку товстої кишки, раку ЦНС, яєчників, нирок та молочної залози.

Вперше експериментально ідентифіковано 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-{5-[3-(нафтил-2)-5-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-ацетамід та *N*`-3-етил-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідразид 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислоти як потенційні протиракові агенти, що проявили суттєвий рівень ефективного інгібування

щодо панелі 60 ліній ракових клітин, які представляють 9 видів онкозахворювань, в межах $GI_{50} = 0.256-2.51 \mu M$.

Високоактивні сполуки-хіти з протипухлинною, протитрипаносомною та протизапальною активностями за рівнем токсичності *in vivo* ($LD_{50} = 356-980$ мг/кг) відносяться до малотоксичних речовин та відповідають вимогам до потенційних «лікоподібних молекул» як прототипів інноваційних лікарських засобів.

Проведено спрямований синтез 152 гетероциклічних сполук, серед яких вперше ідентифіковано 26 малотоксичних речовин з протизапальною активністю, 3 сполуки з високою протипухлинною дією та 2 високоселективні трипаноциди. На основі аналізу кореляції «структура – дія» та докінгових досліджень запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних лікарських засобів для фармакотерапії запальних станів, сонної хвороби та онкологічних захворювань. Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на корисну модель № UA123803 «5-(4-Карбоксиметилбензиліден)-3-{2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]ацетиламіно}-2-тіоксотіазолідин-4-он, що виявляє антиексудативну активність» (2018 р.).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-дослідну роботу трьох вищих навчальних закладів України. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукових роботи.

Ключові слова: синтез, 4-тіазолідинони, оксадіазоли, тріазоли, диклофенак, ібупрофен, спектральні характеристики, фармакологічні дослідження, SAR аналіз, молекулярне моделювання.

Список публікацій здобувача

1. Синтез та перетворення нових 3-заміщених похідних роданіну на основі гідразиду 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Матеріали XXXII Всеукраїнської

науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». - 21 травня 2015. – С. 136. *Особистий внесок: синтез 3-заміщених похідних роданіну з фрагментами диклофенаку у молекулах.*

2. Синтез та перетворення нових 4-заміщених 5-[2-(2,6-дихлорофеніл-аміно)бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Збірник наукових праць XV наукової конференції «Львівські хімічні читання – 2015». – Львів, 24-27 травня 2015 р. – С. О14. *Особистий внесок: синтез 4-заміщених 5-[2-(2,6-дихлорофеніл-аміно)бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів.*

3. Синтез S-алкільованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання – 2015». – Чернівці, 22-25 вересня 2015 р. – С. С-93. *Особистий внесок: експериментальна частина.*

4. Синтез нових похідних 4-тіазолідинонів з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетамідним фрагментом у молекулах / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання – 2015». – Чернівці, 22-25 вересня 2015 р. – С. С-94. *Особистий внесок: експериментальна частина.*

5. Синтез S-алкільованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, О.М. Роман, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація – 2015. – №3-4 (27-28). – С. 81-87. *Особистий внесок: синтез 1,3,4-оксадіазол-2-тіолів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах та їх S-алкільованих похідних, інтерпретація спектральних даних.*

6. Синтез нових похідних 4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах та їхня протизапальна активність / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик //

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2016. – №1 (20). – С. 18-25. *Особистий внесок: синтез нових похідних 4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу з фрагментом диклофенаку в молекулах, систематизація даних скринінгу протизапальної активності.*

7. Синтез 4-етил(феніл)заміщених похідних 4H-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 1-(4-ізобутилфеніл)етильним фрагментом у молекулах / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Матеріали XXXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків, 08 квітня 2016. – С. 225. *Особистий внесок: експериментальна частина.*

8. Дослідження протизапальної активності 5-[2-(2,6-дихлорофеніл-аміно)бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів та їх S-алкільованих похідних / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Матеріали XXXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків, 08 квітня 2016. – С. 226-227. *Особистий внесок: систематизація даних скринінгу протизапальної активності.*

9. Synthesis of novel S-alkylated ibuprofen based 1,3,4-oxadiazole-2-thiol derivatives / Yu.L. Shepeta, M.I. Lelyukh // Збірник тез доповідей XVIII Наукової молодіжної конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії». – Одеса, 17-20 травня 2016. – С. 86. *Особистий внесок: синтез S-алкільованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментом ібупрофену в молекулах.*

10. Синтез 5-ілідензаміщених роданінів на основі 2-(4-етил(феніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетгідразидів з фрагментом диклофенаку в молекулах / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, П.В. Грабовий, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. – Полтава, 19-23 вересня 2016 р. – С. 267. *Особистий внесок: синтез досліджуваних сполук.*

11. Дослідження протипухлинної активності S-алкільованих похідних 4-етил(феніл)заміщених 4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів з 2-(2,6-

дихлорофеніламіно)бензолним фрагментом / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р. – С. 28-29. *Особистий внесок: синтез досліджуваних сполук, систематизація даних по їх протипухлинній активності.*

12. Синтез 2-гідразонотіазолідин-4-онів та їх 5-алкілпохідних з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетамідним фрагментом / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Р.Б. Лесик // Матеріали VI науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». Тернопіль, 10-11 листопада 2016 р. – С. 29-30. *Особистий внесок: синтез 2-гідразонотіазолідин-4-онів та їх 5-алкілпохідних з фрагментом диклофенаку в молекулах.*

13. Дослідження антиексудативної активності 5-іліденопохідних роданіну з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетамідним фрагментом в положенні 3 / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, І.О. Нектегаєв, Б.С. Зіменковський, О.Р. Піняжко, Р.Б. Лесик // Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків, 30-31 березня 2017. – С. 361-362. *Особистий внесок: синтез досліджуваних речовин і систематизація даних стосовно їх протизапальної активності.*

14. Синтез та оцінка протизапальної активності похідних роданіну з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетамідним фрагментом в молекулах / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, І.О. Нектегаєв, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Фармацевтичний часопис – 2018. - №1. – с. 5-14. *Особистий внесок: синтез досліджуваних речовин та систематизація даних про їхню протизапальну активність.*

15. Пат. 123803. Україна МПК C07D 277/08. 5-(4-Карбоксиметилбензиліден)-3-{2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]ацетиламіно}-2-тіоксотіазолідин-4-он, що виявляє антиексудативну активність. / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, І.О.

Нектегаєв, О.Б. Пошивак, О.Р. Піняжко, Р.Б. Лесик; заявник і патентовласник ЛНМУ імені Данила Галицького – №u201709104; заявл. 14.09.2017; опубл. 12.03.2018; Бюл. №5/2018. *Особистий внесок: синтез сполуки, інтерпретація даних біологічної дії, оформлення патенту.*

16. SAR-аналіз результатів дослідження протизапальної активності 5-ізатин(3-фенілінпропен)іліденроданінів з фрагментом диклофенаку в положенні 3 / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, І.О. Нектегаєв, Р.Б. Лесик // Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків, 28-29 березня 2018. – Т.2, С. 325-326. *Особистий внесок: синтез 5-ізатин(3-фенілінпропен)іліденроданінів з фрагментом диклофенаку в молекулах, систематизація даних про їх протизапальну активність.*

17. Вивчення залежності «структура-протизапальна активність» для 5-ариліденпохідних роданіну з фрагментом диклофенаку в молекулах / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, І.О. Нектегаєв, О.М. Роман, Р.Б. Лесик // Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків, 28-29 березня 2018. – Т.2, С. 327-328. *Особистий внесок: інтерпретація даних про протизапальну активність досліджуваних речовин.*

18. Дослідження протизапальної активності похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з 1-(4-ізобутилфеніл)етильним фрагментом у молекулах / Ю.Л. Шепета, І.О. Нектегаєв, Р.Б. Лесик // Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів». – Харків, 14-15 березня 2019. – Т.2, С. 315-316. *Особистий внесок: інтерпретація даних про протизапальну активність досліджуваних речовин.*

19. Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу / Ю. Л. Шепета, А.В. Лозинський, І.О. Нектегаєв, Р.Б. Лесик // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2019. –

T.12 - №3 (31). – С. 266-269. *Особистий внесок: інтерпретація даних про протизапальну активність досліджуваних речовин.*

20. Synthesis and biological activity evaluation of new thiazolidinone-diclofenac hybrid molecules / Yu. Shepeta, A. Lozynskyi, M. Sulyma, I. Nektegayev, Ph. Grellier, R. Lesyk // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements – 2020. – Vol. 195, Iss. 10. – P. 829-834. *Особистий внесок: синтез досліджуваних речовин, інтерпретація даних про їх біологічну активність.*

21. Synthesis and biological activity evaluation of rhodanine-pyrazoline hybrids with 2-(2,6-dichlorophenylamino)-phenylacetamide fragment in molecules / Yu. L. Shepeta, A. V. Lozynskyi, Z.V. Tomkiv, Ph. Grellier, R. B. Lesyk // Biopolymers and Cell – 2020. –Vol. 63. – №2. – P. 133-145. *Особистий внесок: синтез досліджуваних речовин, інтерпретація даних про їх біологічну активність.*

22. Синтез та біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензольним фрагментом у молекулах / Ю.Л. Шепета, О.М. Роман, І.О. Нектегаєв, Р.Б. Лесик // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики – 2020. – Т.13 – №2 (33). – С. 206-213. *Особистий внесок: синтез досліджуваних речовин, інтерпретація даних про їх біологічну активність.*

ANNOTATION

Shepeta Yu.L. Synthesis, transformation and biological activity of 4-thiazolidinone, oxadiazole and triazole derivatives with fragments of non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen in molecules. – 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, 2020.

The thesis is devoted to the development and improvement of synthetic methods, study of physicochemical and biological properties of 4-thiazolidinone, 3*H*-thiazole, oxadiazole and triazole derivatives with fragments of non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen in molecules.

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, Knoevenagel condensation, *S*-alkylation, aminolysis, as well as multicomponent one-pot processes were planned to be used for the syntheses.

It has been experimentally confirmed that hydrazides of 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetic acid and ibuprofen are effective reagents in heterocyclization reactions and can be used for the synthesis of 1,3,4-oxadiazole-2-thiols, 1,2,4-triazole-3-thiols, 3*H*-thiazoles and 4-thiazolidinones as starting compounds for subsequent chemical transformations. Thus, 1,3,4-oxadiazole-2-thiols and 1,2,4-triazole-3-thiols with fragments of diclofenac and ibuprofen in their structures easily reacted in the alkylation reaction with 2-chloroacetamides based on aromatic amines, 3,5-diarylpyrazolines, 2-amino-5-benzylthiazoles and 2-amino-4,5-dimethylthiophene, which allowed to obtain a series of undescribed in the chemical literature new *S*-substituted derivatives. The use of 2-chloro-1-(3,5-diaryl-4,5-dihydropyrazol-1-yl)ethanones as alkylating agents in the interaction with mercaptooxadi(tri)azoles is an effective approach to the design of pyrazoline-diazole conjugates in the context of "hybrid-pharmacophore" approach in the creation of new drug-like molecules. The optimal condition for the *S*-alkylation reaction is using of ethanol as the reaction medium in the presence of an equimolecular amount of potassium hydroxide.

The reaction of hydrazides of 2-(4-isobutylphenyl)propionic or 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetic acids with thiocarbonyl-bis-thioglycolic acid yields new derivatives of 2-thioxo-4-thiazolidinone (rhodanine). A counter synthesis

method of 2-(4-isobutylphenyl)-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-propionamide is proposed, which is based on the acylation reaction of 3-aminorhodanine by ibuprofen acid chloride and can be used as an alternative approach to the synthesis of 2-thioxo-4-thiazolidinones with residues of non-steroidal anti-inflammatory drugs in molecules. Following studying the Knoevenagel reaction of various oxo compounds and 2-[2-(2,6-dichlorophenylamino)phenyl]-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide or 2-(4-isobutylphenyl)-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-propionamide a series of 5-ylidenerhodanines as potential biologically active compounds were synthesized.

For the first time it has been established that {5-[2-(2,6-dichlorophenylamino)-benzyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl}-acetic acid hydrazides are effective reagents in the design of thiazolidine-triazole hybrid molecules, which allowed to obtain a new rhodanine derivative *via* reaction with thiocarbonyl-bis-thioglycolic acid and a series of corresponding 5-arylidene derivatives under the conditions of the Knoevenagel reaction.

It was found that 2-[2-(2,6-dichlorophenylamino)phenyl]-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamide readily reacts with triethylorthoformate yielding a 5-ethoxymethylene derivative, based on which a series of 5-aminomethylene derivatives (including fragments of pharmacologically important 3,5-diarylpyrazolines) in aminolysis reactions were synthesized.

Reaction of 2-(4-isobutylphenyl)propionic or 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetic acid hydrazides with 5-ethoxymethylene-4-thiazolidinones yielded 5-enamino-4-thiazolidinones (5-aminomethylene-4-thiazolidinones) with fragments of diclofenac and ibuprofen in position 5 of the basic core.

It is shown that *N*¹-acylated 4-ethyl(phenyl) substituted thiosemicarbazides of diclofenac are effective *S,N*-binucleophiles in [2+3]-cyclocondensations with different equivalents of dielectrophilic synthon [C₂]²⁺ (chloroacetic and 2-bromopropionic acids, α-bromobutyrolactone, ethyl 2-chloroacetoacetate or 2-bromo-

1-(4-chlorophenyl)ethanone), which allows to implement an effective synthetic approach to various (4-oxothiazolidin-2-ylidene)- and (3*H*-thiazol-2-ylidene)-hydrazides of [2-(2,6-dichlorophenylamino)-phenyl]-acetic acid as potential biologically active compounds. Moreover, it was experimentally established that the three-component one-pot reaction of *N*¹-acylated 4-ethyl(phenyl) substituted thiosemicarbazides of 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetic acid, chloroacetic acid and aromatic aldehydes in the presence of anhydrous sodium acetate in acetic acid is the optimal method for the synthesis of 5-arylidene-4-thiazolidinones with a fragment of diclofenac in position 2 of the basic core.

The structure and composition of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, LCMS, ¹H and ¹³C NMR spectrometry. Based on signal of methyldiene proton in the area of 7.7-8.0 ppm as singlet for 5-arylidene rhodanines and the displacement of the aromatic proton signal of 5-isatinyldenerhodanines to the weak magnetic field (8.7-8.9 ppm) in the ¹H NMR spectra, the *Z*-configuration of these 5-ene-4-thiazolidinones were established, which is important for *in silico* molecular docking of mentioned derivatives to potential biological targets.

Pharmacological studies have shown significant antiexudative activity of new derivatives of oxadiazole, triazole, 4-thiazolidinone and thiazole with fragments of non-steroidal anti-inflammatory drugs in molecules, and among the tested 63 compounds, 26 derivatives were identified that exceed ibuprofen, 19 compounds exceed ketanov and 4 substances with higher activity than diclofenac sodium. Six groups of heterocyclic derivatives have been identified as potential anti-inflammatory agents: *S*-alkylated derivatives of 5-[2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl]-oxadiazole-2-thiols, 5- [2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl]-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols, 5-[1-(4-isobutylphenyl)ethyl]-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols, as well as 2-[2-(2,6-dichlorophenylamino)phenyl]-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetamides, 2-{5-[2-(2,6-dichlorophenylamino)-benzyl]-4*H*-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl}-*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-acetamides and *N*¹-3-aryl-4-thiazolidinone-5-ylidenemethylhydrazides of 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetic acid.

It has been shown that substitution for the mercapto group of diazoles (position 2 for the oxadiazole cycle and position 3 for the triazole) based on diclofenac is an effective direction of anti-inflammatory agents design, which is demonstrated by a significant increase of effect *via* arylacetamide fragments introduction. Moreover, the level of activity depends on the substitution in the benzene ring. It was found that for rhodanine derivatives with fragments of diclofenac and ibuprofen in position 3 of the basic heterocycle core there is a clear picture of the dependence of the effect on the nature of the 5-arylidene fragment, which can be used for targeted synthesis of potential anti-inflammatory agents.

Molecular docking *in silico* has shown that the synthesized compounds can exhibit their anti-inflammatory (anti-exudative) activity through exposure on 5-lipoxygenase, both directly and indirectly *via* attachment to lipoxygenase activating protein (FLAP), which is the basis for the study of possible mechanisms for effect realization and for design of new nonsteroidal anti-inflammatory drugs among oxadiazoles, triazoles and thiazolidines.

For the first time it was first established that *N*`-4-thiazolidinone-5-ylidemethylhydrazides of 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetic acid inhibit the growth of parasites of the genus *Trypanosoma brucei brucei* in micromolar concentrations, which opens a new direction for the search of original small molecules for sleeping sickness treatment. For *N*`-4-thiazolidinone-5-ylidemethylhydrazides of 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetic acid, the replacement of the oxo group in position 2 of the basic heterocycle by the thioxo group (transition from thiazolidinediones to rhodanines) leads to a 10-fold decrease in the effect. However, introduction of ethyl group in position 3 of the rhodanine core leads to the restoration of activity almost at the 2,4-thiazolidinedione level.

The combining of triazole and 4-thiazolidinone fragments in one molecule is a promising combination of heterocyclic scaffolds for the design of new drug-like molecules, as demonstrated by the example of 2-{5-[2-(2,6-dichlorophenylamino)-benzyl]-1-ethyl-4H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl}-N-(5-(4-hydroxy-3,5-

dimethoxyphenylmethylidene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-acetamide with significant cytotoxic effect on MDA-MB-435 melanoma cells and high cytostatic effect on leukemia, non-small cell lung cancer, colon cancer, CNS cancer, ovarian cancer, renal cancer and breast cancer.

2-[2-(2,6-Dichlorophenylamino)-phenyl]-N-{5-[3-(naphthyl-2)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-ylmethylene]-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl}-acetamide and N`-3-ethyl-4-thiazolidinon-5-ylidemethylhydrazide of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid were identified as potential anticancer agents. These derivatives have shown a significant level of effective inhibition toward panel of 60 cancer cell lines representing 9 types of cancer, in the range of $GI_{50} = 0.256-2.51 \mu M$.

Highly active hit-compounds with anticancer, antitrypanosomal and anti-inflammatory activities are characterized by relatively low toxicity *in vivo*. They refer to low-toxic substances ($LD_{50} = 356-980 \text{ mg/kg}$) that meets the requirements for potential drug-like molecules as prototypes of innovative drugs.

Purposeful synthesis of 152 heterocyclic compounds was performed, among which 26 compounds with anti-inflammatory properties, 3 substances with high antitumor activity and 2 compounds with antitrypanosomal activity 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 inflammatory diseases have been proposed. The scientific novelty of the work is confirmed by the patent of Ukraine № UA123803 “5-(4-Carboxymethylbenzylidene)-3-{2-[2-(2,6-dichlorophenylamino)phenyl]acetylamino}-2-thioxothiazolidin-4-one, which has antiexudative activity” (2018).

The results of the dissertation were introduced into the research work of three Ukrainian universities. Based on the dissertation materials, 22 scientific papers have been published.

Key words: synthesis, 4-thiazolidinones, oxadiazoles, triazoles, diclophenac, ibuprofen, spectral characteristics, pharmacological studies, SAR analysis, molecular modeling.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	23
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ОКСАДІАЗОЛУ, ТРІАЗОЛУ ТА 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ «ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ» (огляд літератури)	30
1.1. Методи синтезу та хімічної модифікації неконденсованих похідних 4-тіазолідинону, тріазолу та оксадіазолу	33
1.1.1. Методи отримання неконденсованих похідних 4-тіазолідинону та способи їх хімічної модифікації	33
1.1.2. Методи одержання похідних тріазолу та їх хімічні перетворення	42
1.1.3. Методи одержання та хімічні перетворення похідних 1,2,4- Оксадіазолу	50
1.2. Синтез похідних 4-тіазолідинону, тріазолу та оксадіазолу з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену	62
1.3. Біологічна активність похідних 4-тіазолідинонів, тріазолів та оксадіазолів з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену в молекулах	69
1.3.1. Протимікробна, протитуберкульозна та фунгіцидна активність	69
1.3.2. Протизапальна та знеболююча активність	72
1.3.3. Антиоксидантна активність	75
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ОКСАДІАЗОЛІВ ТА ТРІАЗОЛІВ З ФРАГМЕНТАМИ ДИКЛОФЕНАКУ ТА ІБУПРОФЕНУ В МОЛЕКУЛАХ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО СПОЛУК	77
2.1. Синтез похідних 1,3,4-оксадіазолу з фрагментами ібупрофену та диклофенаку в молекулах	78

2.1.1. Одержання 1,3,4-оксадіазол-2-тіолів на основі ібупрофену та диклофенаку натрію як вихідних сполук для синтетичних досліджень	78
2.1.2. Синтез S-алкільованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах	80
2.1.3. Спектральні характеристики S-алкільованих похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу	84
2.2. Синтез похідних 1,2,4-тріазолу з фрагментами ібупрофену та диклофенаку в молекулах	88
2.2.1. Одержання вихідних 1,2,4-тріазолів на основі ібупрофену та диклофенаку натрію	89
2.2.2. Синтез S-алкільованих похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах	90
2.2.3. Спектральні характеристики S-алкільованих похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу	94
2.3. Опис експериментів	100
2.4. Висновки	104
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ	
ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ З ФРАГМЕНТАМИ	
ДИКЛОФЕНАКУ ТА ІБУПРОФЕНУ В МОЛЕКУЛАХ	105
3.1. Синтез 2-тіоксо-4-тіазолідинонів з фрагментами ібупрофену та диклофенаку в положенні 3 та їх 5-арил(гетерил)іденпохідних	106
3.1.1. Одержання 2-тіоксо-4-тіазолідинонів на основі гідразидів ібупрофену та диклофенаку як вихідних сполук для синтетичних досліджень	106
3.1.2. Синтез 5-арил(гетерил)іденпохідних роданіну з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах	108
3.1.3. Спектральні характеристики 5-арил(гетерил)іденпохідних роданіну з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах	112

3.2. Синтез та фізико-хімічні властивості роданін-тріазольних гібридних похідних з фрагментом диклофенаку в молекулах	118
3.2.1. Синтез 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}- <i>N</i> -(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів та їх 5-ариліденпохідних	118
3.2.2. Спектральні характеристики гідразидів {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот та похідних роданіну на їх основі	121
3.3. Синтез та фізико-хімічні властивості роданін-піразолінових гібридних похідних з фрагментом диклофенаку в молекулах	124
3.3.1. Синтез 5-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен)-2-тіоксо-4-тіазолідинонів з фрагментом диклофенаку у структурі	124
3.3.2. Спектральні характеристики роданін-піразолінових гібридних похідних з фрагментом диклофенаку в молекулах	127
3.4. Синтез та фізико-хімічні властивості (4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразидів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах	129
3.4.1. Синтез 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів як вихідних сполук для синтетичних досліджень	129
3.4.2. Синтез нових (4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразидів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах	130
3.4.3. Спектральні характеристики (4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразидів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах	132
3.5. Синтез похідних 4-тіазолідинону та 3 <i>H</i> -тіазолу з 2-({2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-ацетил}-гідразоновим фрагментом у положенні 2 базового гетеро циклу	135
3.5.1. Синтез (4-оксотіазолідин-2-іліден)- та (3 <i>H</i> -тіазол-2-іліден)-гідразидів 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілоцтової кислоти	135

3.5.2. Спектральні характеристики синтезованих 4-тіазолідинонів та 3 <i>H</i> -тіазолів з фрагментом диклофенаку у положенні 2 базового гетероциклу	138
3.6. Опис експериментів	140
3.7. Висновки	145
РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ОКСАДІАЗОЛУ, ТРІАЗОЛУ ТА 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ З ФРАГМЕНТАМИ ДИКЛОФЕНАКУ ТА ІБУПРОФЕНУ В МОЛЕКУЛАХ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	
4.1. Оцінка протизапальної активності нових похідних оксадіазолу, тріазолу та 4-тіазолідинону з фрагментами ібупрофену та диклофенаку в молекулах	149
4.1.1. Вивчення протизапальної активності синтезованих сполук на карагеніновій моделі запального набряку	150
4.1.2. Особливості кореляції «структура – протизапальна дія» в ряду синтезованих гетероциклічних похідних з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах	158
4.1.3. Молекулярний докінг сполук-хітів з суттєвою антиексудативною активністю <i>in vivo</i> до можливих біологічних мішеней	164
4.2. Вивчення протитрипаносомної активності деяких нових похідних 4-тіазолідинону з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів у молекулах	171
4.3. Вивчення протипухлинної активності гетероциклічних похідних з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів у молекулах	176
4.3.1. Протипухлинний скринінг синтезованих сполук в концентрації 10^{-5} М щодо стандартної панелі 60 ліній ракових клітин згідно процедури DTP NCI	177

4.3.2. Грунтовне <i>in vitro</i> дослідження 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]- <i>N</i> -{5-[3-(нафтил-2)-5-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-ацетаміду та <i>N</i> `-3-етил-4-тіазолідинон-5-ілдеметилгідразиду 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислоти як потенційних протиракових агентів	186
4.4. Гостра токсичність синтезованих сполук	192
4.5. Висновки.....	193
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	196
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	199
ДОДАТОК А	225

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

5-LOX- 5-ліпооксигеназа

COX-1 - циклооксигеназа 1

COX-2 - циклооксигеназа 2

FLAP - 5-ліпооксигеназа активуючий протеїн

DTP - *Development Therapeutic Program*

GI₅₀ - концентрація, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії

GP - відсотки росту (*growth percent*)

LC₅₀ - концентрація речовини, що приводить до 50% загибелі клітин

NCI - Національний інститут раку США (*National Cancer Institute*)

PPAR - *peroxisome proliferator-activated receptors*

TBB - *Trypanosoma brucei brucei*

TBG - *Trypanosoma brucei gambiense*

SI - індекс селективності

ДМСО - диметилсульфоксид

ДМФА - диметилформамід

МІК - мінімальна інгібуюча концентрація

ТГФ – тетрагідрофуран

TGI - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин

ВСТУП

Актуальність теми. Протягом останніх десятиліть увагу вчених, що працюють галузі пошуку нових синтетичних лікарських засобів, привертають похідні 4-тіазолідинону, оксадіазолу та тріазолу. Більшість авторів відносить зазначені хімічні каркаси до «привілейованих» структур, що підтверджено створенням численних «лікоподібних» молекул з протипухлинною, антимікробною, противірусною, протизапальною, імуносупресорною, гіпоглікемічною, протитуберкульозною та іншими активностями. Актуальність цих гетероциклічних фрагментів в структурах потенційних лікарських засобів підтверджується великою кількістю ґрунтовних наукових праць, що систематизують дані про ці класи речовин (Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик 2006-2020; I. Khan, A. Ibrar, N. Abbas 2013; S. K. Manjal, R. Kaur, R. Bhatia 2017; A. K. Jain, A. Vaidya, V. Ravichandran 2012; T. Mendgen, C. Steuer, C. D. Klein 2012; P. P. Gadhave, S. R. Pattan 2010, 2012, тощо).

Одним з популярних методів сучасної медичної хімії є синтез нових фармакологічно активних субстанцій шляхом модифікації відомих лікарських засобів з метою покращення їх фармакологічних і фармакодинамічних характеристик, а також розширення спектру біологічної активності. Так, відомо, що поєднання диклофенаку з оксадіазольним фрагментом (S.V. Bhandari, 2008; Mahesh B. Palkar, 2014), а також комбінація ібупрофену з оксадіазольним (M. Amir, 2007) та тріазольним (A. Uzgören-Baran, 2012) гетероциклами призводить до суттєвого зниження ульцерогенності та підвищення протизапального ефекту в порівнянні з вихідними лікарськими засобами (НПЗП) (K.V. Sujith, 2009). Крім того, модифікації зазначених нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЛЗ) з різними п'ятичленними гетероциклами зумовлює появу нових фармакологічних ефектів, нетипових для НПЛЗ, в тому числі антимікробного (N.B. Patel, 2007), антиоксидантного (M. Amir, 2007; Ioana M. Vasincu, 2014), інсуліносенсibiliзуючого (F. Hafeez, 2019).

Таким чином, покращення фармакологічних параметрів та пошук нових видів біологічної активності шляхом введення до структур відомих нестероїдних протизапальних лікарських засобів диклофенаку та ібупрофену інших біофорних фрагментів (4-тіазолідинового, тріазольного та оксадіазольного, тощо), є актуальним та важливим напрямком 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 0116U004500, шифр теми ІН 10.06.0001.16).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи був синтез нових похідних нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену з фрагментами 4-тіазолідинону, оксадіазолу та тріазолу в молекулах, їх перетворення та дослідження біологічної активності отриманих сполук.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

- опрацювати синтетичні протоколи та одержати 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли та 1,2,4-тріазол-3-тіоли на основі ібупрофену та диклофенаку натрію як вихідних сполук для синтетичних досліджень;
- отримати ряд нових *S*-алкільованих похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу та 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах;
- одержати 2-тіоксо-4-тіазолідинони на основі гідразидів ібупрофену та диклофенаку та синтезувати їх 5-арил(гетерил)іденпохідні на основі реакції Кньювенагеля;
- одержати роданін-тріазольні та роданін-піразолінові гібридні похідні з фрагментом диклофенаку в молекулах в рамках реалізації «гібрид-фармакофорного» підходу;

- синтезувати (4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразиди з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах на основі 5-етоксиметин-4-тіазолідинонів;
- одержати похідні 4-тіазолідинону та 3*H*-тіазолу з 2-({2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-ацетил}-гідразоновим фрагментом у положенні 2 базового гетероциклу;
- для синтезованих сполук дослідити протипухлинну, антитрипаносомну та протизапальну активність, а також вивчити гостру токсичність *in vivo* для високоактивних речовин. Провести аналіз залежності «структура – активність» і виділити «сполуки-хіти» для їх подальшої оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул;
- провести *in silico* молекулярний докінг групи потенційних протизапальних агентів, на основі якого висунути гіпотези про механізм дії та сформулювати рекомендації для спрямованого синтезу нових похідних.

Об'єктами дослідження були реакції [2+3]-циклоконденсації, реакція Кньюенагеля, *S*-алкілювання, аміноліз, а також полікомпонентні *one-pot* хімічні процеси.

Предметом дослідження стали похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолу, 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу, 3*H*-тіазолу та 4-тіазолідинону з 5-арил(гетерил)іденпохідні роданіну з 2-[2,6-дихлорофеніламіно]бензольним та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатним фрагментами в молекулах.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено методи синтезу неописаних в літературі похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу, 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу, 3*H*-тіазолу та 4-тіазолідинону з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах як нових біологічно активних сполук. Встановлено, що 1,3,4-

оксадіазол-2-тіоли та 1,2,4-тріазол-3-тіоли легко вступають в реакцію S-алкілювання з 2-хлороацетамидами на основі ароматичних амінів, 3,5-диарилпіразолінів, 2-амінобензилтіазолів та 2-аміно-4,5-диметилтіофену з утворенням раніше неописаних в літературних джерелах похідних. Вперше показано, що гідразиди 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної та 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислот легко реагують з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою з утворенням похідних роданіну з фрагментами зазначених НПЛЗ в положенні 3 базового гетероциклу, що відкриває нові синтетичні шляхи для хімічної модифікації похідних 4-тіазолідинону. Запропоновано альтернативний метод синтезу 2-(4-ізобутилфеніл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонаміду, який базується на реакції ацилювання хлорангідридом ібупрофену 3-амінороданіну. Вперше показано, що гідразиди {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот є ефективними реагентами в дизайні тіазолідин-тріазольних гібридних молекул, що дозволило одержати нове похідне роданіну в реакції з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою та серію його 5-ариліденпохідних. Запропоновано системний підхід до молекулярного дизайну 5-амінометиле-4-тіазолідинонів з фрагментами диклофенаку і ібупрофену в положенні 3 або 5 базового гетероциклу, який базується на взаємодії 5-етоксиметиле-2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміду з різноманітними амінами або 5-етоксиметиле-4-тіазолідинонів з гідразиди 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної та 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислот. Експериментально встановлено, що *N*¹-ацильовані тіосемікарбазиди диклофенаку є ефективними *S,N*-бінуклеофілами в [2+3]-циклоконденсаціях з різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону [C₂]²⁺, що дозволяє одержати (4-оксотіазолідин-2-іліден)- та (3*H*-тіазол-2-іліден)-гідразиди [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти.

Проведено спрямований синтез 152 нових гетероциклічних сполук, серед яких вперше ідентифіковано 2 речовини з високою протипухлинною

активністю, 2 сполуки з антитрипаносомною дією та 26 похідних з протизапальним ефектом і задовільними токсикометричними параметрами. На основі аналізу кореляції «структура – активність» та докінгових досліджень запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних лікарських засобів для фармакотерапії сонної хвороби, онкологічних захворювань та запальних процесів. Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на корисну модель № 123803 (2018 р.).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено методи синтезу та перетворення нових похідних 4-тіазолідинону, 3*H*-тіазолу, 1,2,4-тріазолу та 1,3,4-оксадіазолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену у молекулах. Виявлено нові високоефективні сполуки з антитрипаносомною, протипухлинною та протизапальною активністю. Встановлено ряд закономірностей залежності «структура – дія» і прогностичні характеристики для дизайну «лікоподібних» молекул. Фрагменти роботи впроваджено в навчальний та науковий процеси ВНМУ імені М.І. Пирогова, НФаУ та ЗДМУ (акти впровадження від 05.05.2020 р., 14.01.2020 р., 05.05.2020 р.).

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 США (міжнародна наукова програма *Developmental Therapeutic Program (DTP)*, Бетезда, Меріленд, США), лабораторією UMR7245 CNRS «Molecules de Communication et Adaptation des Microorganismes» Національного музею історії природи (керівник проф. Філіп Грельє, Париж, Франція), 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 (^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія) та біологічної активності.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на науково-практичних конференціях: VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання» (Чернівці, 2015), XV Наукова конференція «Львівські хімічні читання-2015», XXXII, XXXIII Науково-практичні конференції з міжнародною участю «Ліки - людині» (Харків, 2015, 2016), I, II і III Міжнародні науково-практичні конференції «Ліки - людині» (Харків 2017, 2018, 2019), XVIII Наукова молодіжна конференція «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Одеса, 2016), XXIV Українська конференція з органічної хімії (Полтава, 2016), VI Науково-практична конференція “Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів” (Тернопіль, 2016), звітних конференціях аспірантів і здобувачів фармацевтичного факультету ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, 2016-2020) та засіданнях кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, 2016-2019).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 22 наукових роботи, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях (2 статті у журналах, реферованих у Scopus), 14 тез доповідей, одержано 1 патент України на корисну модель.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ОКСАДІАЗОЛУ, ТРІАЗОЛУ ТА 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ «ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛЬ» (огляд літератури)

Одним із основних завдань органічної, медичної та фармацевтичної хімії є отримання нових лікарських субстанцій з вираженою біологічною активністю. Серед гетероциклічних сполук увагу науковців часто привертають похідні 4-тіазолідинону, оксадіазолу та тріазолу, які відносять до «привілейованих структур». Зазначені похідні використовують в різних хімічних схемах перетворень для наступного скринінгу їх біологічної активності. Для речовин, що мають у своїй структурі зазначені гетероцикли, характерні протипухлинна [1-7], протизапальна [1,8-13], антимікробна [14-16] та болезаспокійлива активність [17], антиоксидантна [18,19], протигрибкова [20-22] протисудомна [23-26] антипаразитарна і протитуберкульозна [27-30], імуносупресорна [31, 32], гіпоглікемічна [33] дії, тощо.

Крім того, серед речовин, що містять тріазольний і оксадіазольний фрагменти (рис 1), є потенційні засоби для лікування ВІЛ-інфекції [34]. Зокрема, перший представник нового класу антиретровірусних засобів (інгібітори HIV-1-інтегрази) – ралтегравір є похідним 1,3,4-оксадіазолу [35, 36]. Ралтетравір впроваджений у лікувальну практику понад 10 років тому (з 2007 року має дозвіл FDA, після численних і тривалих досліджень безпеки застосування даного препарату у лікуванні дорослих пацієнтів з ВІЛ). У 2017 році FDA надали дозвіл на застосування препарату в схемі лікування новонароджених дітей вагою не менше 2 кг.

Ядро 1,3,4-оксадіазолу у своїй структурі містить протипухлинний засіб, який знаходиться на останніх стадіях клінічних досліджень – зибопентан [37].

Тріазольний цикл є фрагментом відомих лікарських речовин [22], в тому числі з протигрибковою активністю (воріконазол та ітраконазол). Цей же гетероциклічний фрагмент має у своїй структурі препарат ризатриптан, що є селективним агоністом серотонінових 5-HT_{1B}- та 5-HT_{1D}-рецепторів і використовується для лікування мігрень. До тріазолвмісних лікарських речовин можна також віднести такий засіб, як рибавірин, який використовується в комплексній противірусній терапії гепатиту С.

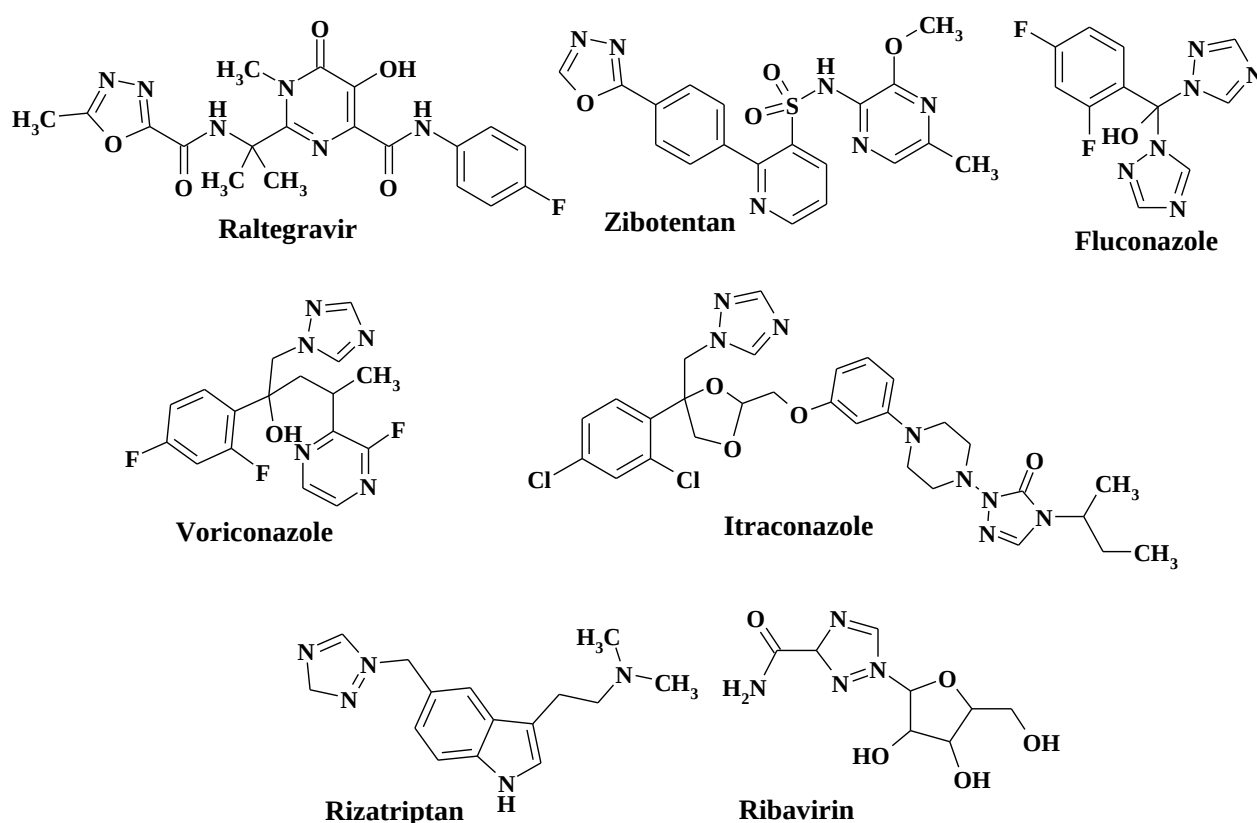


Рис. 1. Лікарські засоби, похідні оксадіазолу та тріазолу.

Важливо відзначити, що, окрім того, на основі численних докінгових досліджень з моделювання потенційних біологічно активних молекул сполуки, які включають тріазольне, тіазолідинове та оксадіазольне кільце, є перспективними для пошуку нових антигіпертензивних [38], протипухлинних [39] засобів, антагоністів канабіоїдних рецепторів [40] тощо.

Досить поширеним і перспективним серед методів створення нових ліків є підхід, який полягає в модифікації вже відомих лікарських засобів з метою

покращення їх фармакологічних характеристик, в тому числі фармакодинамічних та фармакокінетичних параметрів, покращення переносимості, мінімізація побічних ефектів, зниження токсичності, тощо. Зокрема, одним зі шляхів реалізації таких трансформацій є поєднання в межах однієї молекули декількох фармакофорних угруповань. Так, шляхом поєднання молекули відомого протизапального засобу диклофенаку з оксадіазольним фрагментом науковцям вдалось отримати нові біологічноактивні сполуки з характерними для групи нестероїдних протизапальних засобів ефектами: протизапальним, знеболюючим та жарознижуючим, і, водночас, із значно меншою ульцерогенністю [41,42]. Поєднання з тріазольним і тіазолідиновим циклами дозволило отримати сполуки з протитуберкульозною активністю [29, 61].

Модифікація молекули ібупрофену шляхом сполучення з оксадіазольним кільцем дозволила отримати ряд сполук з протизапальною, анальгезуючою, протимікробною та протигрибковою активностями співмірними з референс-препаратами [9], а поєднання з тіазолідиновим та тріазольним кільцем призвело до максимального збереження протизапальної та анальгезуючої активності (в порівнянні з ібупрофеном), при цьому зі значно кращими показниками гострої токсичності і ульцерогенності, тобто було отримано ряд ефективних, але безпечніших речовин з кращою переносимістю [10,11,62].

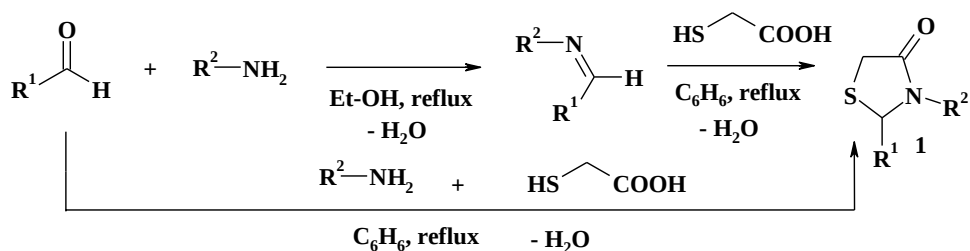
Таким чином, метою даного літературного огляду є опрацювання літературних джерел за тематикою дизайну «лікоподібних молекул» на основі поєднання молекулярних фрагментів вольтарену та ібупрофену з тіазолідиновим, тріазольним та оксадіазольним каркасами, систематизація отриманої інформації та обґрунтування необхідності розширення номенклатури представників даного класу гетероциклічних сполук для потреб сучасної фармацевтичної та медичної хімії.

1.1. Методи синтезу та хімічної модифікації неконденсованих похідних 4-тіазолідинону, тріазолу та оксадіазолу

1.1.1. Методи отримання неконденсованих похідних 4-тіазолідинону та способи їх хімічної модифікації. Враховуючи значний фармакологічний потенціал похідних 4-тіазолідинонів, методам синтезу даних гетероциклічних сполук, їх хімічній модифікації і різнобічним випробуванням біологічної активності присвячена велика кількість наукових робіт, в тому числі й фундаментальних оглядів [1,43-45]. Згідно з літературними даними існує три основних підходи до синтезу 4-тіазолідинонів: а) реакції [2+3]-циклоконденсації; б) перетворення споріднених гетероциклів; в) реакції рециклізації інших гетероциклів в 4-тіазолідинонове кільце [43]. Sundeep Kaur Manjral та співавтори присвятили способам отримання похідних тіазолідинів огляд [44], в якому описані методи синтезу тіазолідинонів/тіазолідин-2,4-діонів, тіазолідин-2-тіонів, 2,3-дизаміщених тіазолідинонів, 2,4-дизаміщених тіазолідинонів і 2,4,5-тризаміщених тіазолідинонів.

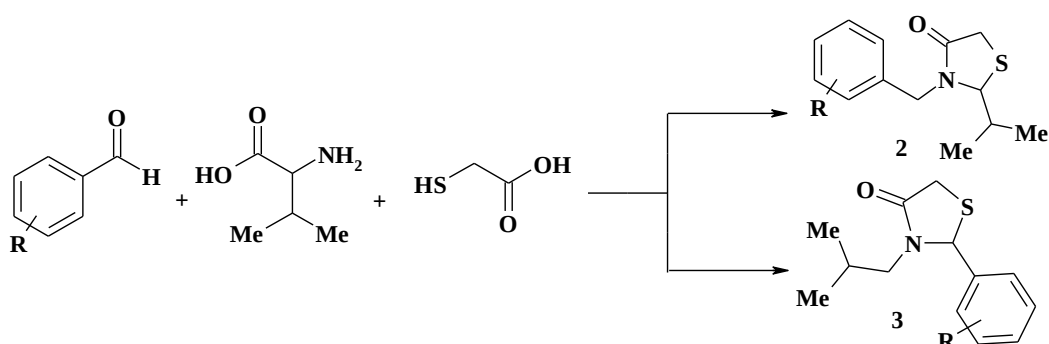
Одним із найпоширеніших методів, який вважається традиційним способом отримання 4-тіазолідинонів, є реакції [2+3]-циклоконденсації. Одним із популярних напрямків цього синтетичного підходу є реакція гетероциклізації між основами Шиффа (альдімінами) та меркаптооцтовою (тіогліколевою) кислотою в середовищі апротонного розчинника. Модифікацією цього методу є трикомпонентна взаємодія амінів, карбонільних сполук і меркаптокислоти з утворенням відповідних похідних 4-тіазолідинонів **1** [45].

Схема 1.1



Так, Cupico та колектив авторів запропонували метод синтезу 2-ізопропіл-3-бензил- (2) та 2-феніл-3-ізобутил-4-тіазолідинонів (3) (схема 1.2) з використанням мольного співвідношення 1:1:3 валіну, ароматичного альдегіду і меркаптооцтової кислоти [47]. Авторами відзначено, що наявність групи NO₂ в структурі ароматичних альдегідів сприяла синтезу гетероциклу 2, тоді як метокси- та фторогрупи приводять до утворення регіоізомерів 3.

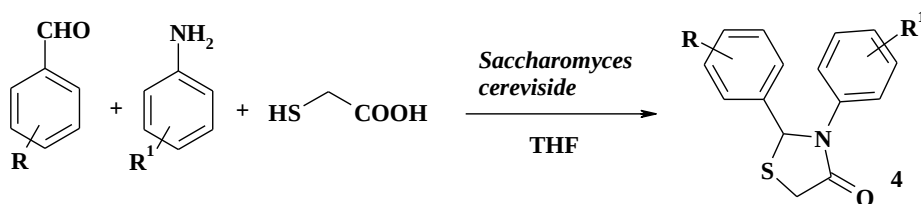
Схема 1.2



В продовженні своїх досліджень автори описують синтез тіазолідинонів на основі фенілгідразину і 2,4-динітрофенілгідразину без використання розчинників [48].

Pratar та співавтори здійснили одностадійний трикомпонентний (one-pot three-component) синтез 2,3-діарил-4-тіазолідинонів 4 (схема 1.3) з використанням *Saccharomyces cerevisiae* (пекарські дріжджі) в якості каталізатора [49].

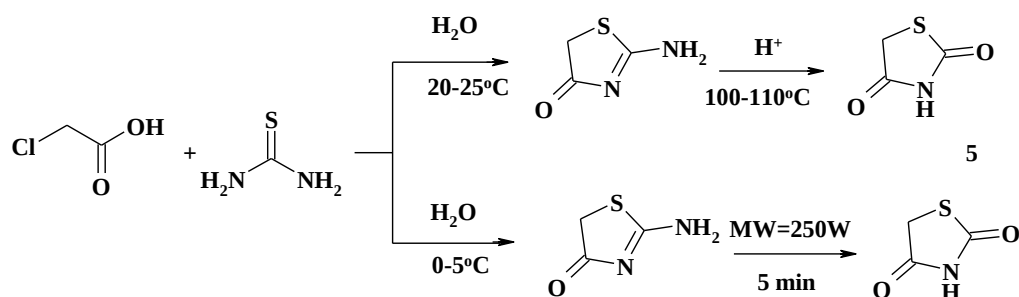
Схема 1.3



Наступним широковживаним підходом до формування 4-тіазолідинового циклу є [2+3]-циклоконденсація S,N-бінуклеофілів (похідних тіосечовин, тіосемікарбазидів, дитіокарбамінатів, тощо) з різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону [C₂]²⁺ (похідними α-галогенокарбонових, малеїнової, фумарової кислот тощо).

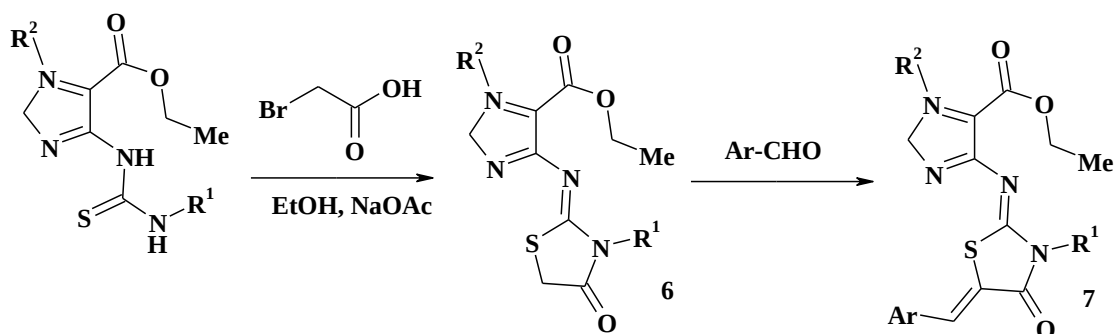
Так, для синтезу 2,4-тіазолідиндіону Chadha та співавтори використовують реакцію α -хлороцтової кислоти з тіосечовиною (схема 1.4). Цей спосіб вимагає кип'ятіння реагентів у відповідному середовищі (хлоридна кислота, вода), проте умови процесу можна вдосконалити виконавши спочатку ту саму реакцію без нагрівання, а потім застосувати мікрохвильове опромінення для отримання цільового 2,4-тіазолідиндіону **5** [50].

Схема 1.4



Eltsov та співавтори опрацювали зручну методику [2+3]-циклоконденсації етил-5-фенілтіоуреїдо-3*H*-імідазол-4-карбоксилату з бромцтовою кислотою, яка приводить до відповідних 2-імідазоліміно-4-тіазолідинонів **6** (схема 1.5). Реакція циклізації перебігає по одному з амотів нітрогену (нуклеофільному центру) в похідному 5-тіоуреїдо-3*H*-імідазолу-4-карбонової кислоти [46]. На основі 2-імідазоліміно-4-тіазолідинонів **6** автори одержали ряд нових 5-ариліденпохідних **7** в реакції Кньовенагеля.

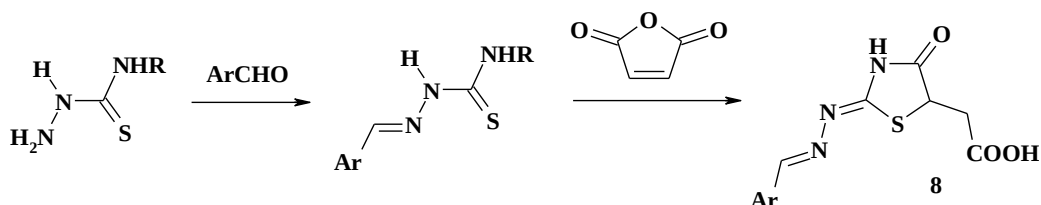
Схема 1.5



У своїй статті Romulo P. Tenorio і співавтори описують простий синтез тіазолідинвмісних похідних **8** [51]. Як вихідні сполуки були використані тіосемікарбазони, одержані взаємодією похідних бензальдегіду і заміщених тіосемікарбазидів у водно-етанольному середовищі з декількома краплями

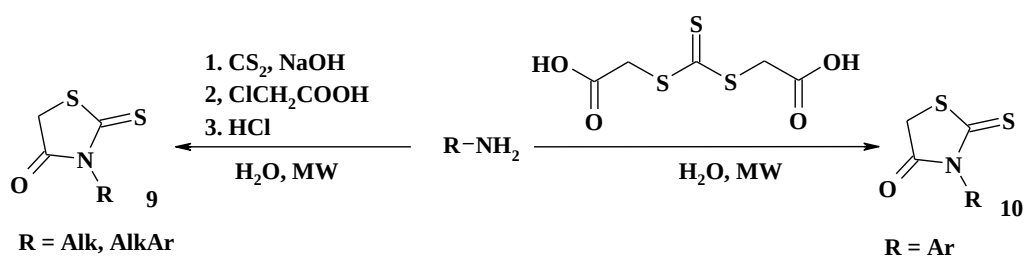
оцтової кислоти. Одержані тіосемікарбазони були використані в реакції [2+3]-циклоконденсації з малеїновим ангідридом (як акцептором Мікаеля або еквівалентом діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$) для синтезу 5-карбоксиметилен-4-тіазолідинонів **8** (схема 1.6).

Схема 1.6



Значна увага науковців присвячена похідним 2-тіоксо-4-тіазолідинону (роданіну), які є потужним джерелом біологічно активних сполук. Так, Nitsche і Klein наводять порівняння двох одностадійних методик синтезу 3-арил- (**9**) та 3-алкілроданінів (**10**) у водному середовищі при мікрохвильовому опроміненні (схема 1.7) з використанням карбону дисульфідіду або біс-(карбоксиметил)-трیتیокарбонату (тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти) [52]. Автори встановили, що 3-алкіл- і 3-бензилроданіни (**9**) варто отримувати на основі карбон дисульфідіду, а 3-арилроданіни (**10**) - з використанням тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти.

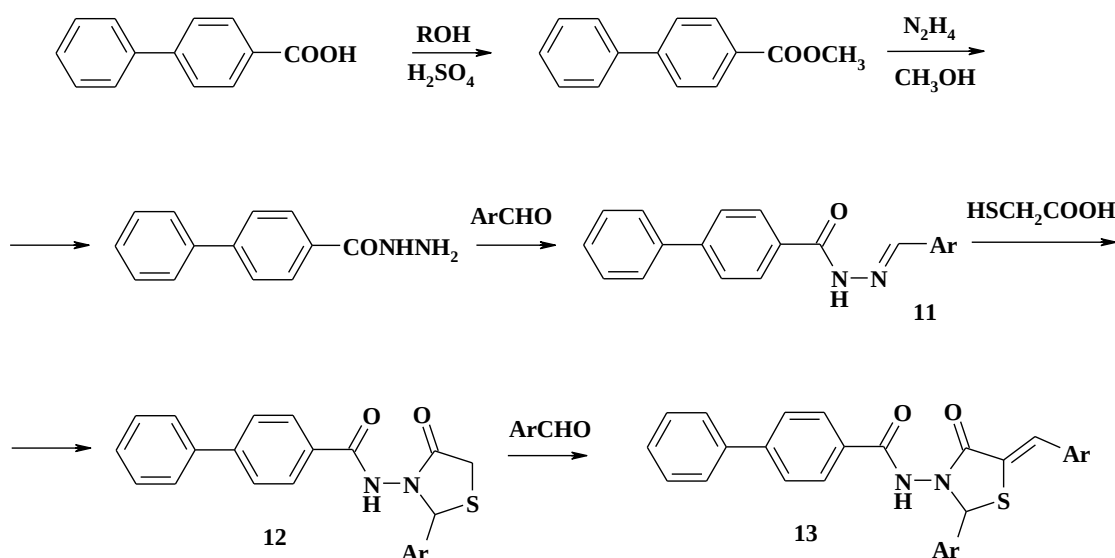
Схема 1.7



Синтез п'ятичленних гетероциклічних структур з екзоциклічним подвійним зв'язком зазвичай включає конденсацію за Кньюенагелем (взаємодію між гетероциклом і альдегідом або кетоном) [53]. Так, Aakash Deep зі співавторами описують спосіб отримання нових *N*-[5-(ариліден)-2-арил-4-оксотіазолідин-3-іл]-4-дифенілкарбоксамідів **13** як потенційних агентів з анальгезуючою і протизапальною активністю. У даній роботі описано

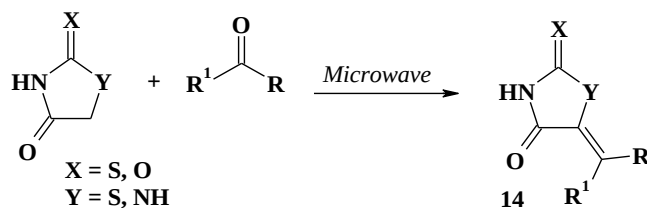
перетворення гідразиду дифеніл-4-карбонової кислоти у відповідні арилгідрозони з використанням ароматичних альдегідів в присутності каталітичних кількостей льодяної оцтової кислоти. Отримані таким чином основи Шиффа **11** при взаємодії з тіогліколевою кислотою в присутності цинку хлориду циклізували з утворенням *N*-[2-(арил)-4-оксотіазолідин-3-іл]-4-дифенілкарбоксамідів **12**, які в подальшому використано в реакціях Кньюенагеля з ароматичними альдегідами (схема 1.8). Це дозволило одержати ряд 4-тіазолідинонвмісних сполук **13** з вираженою протизапальною активністю в дозі 10 мг/кг [54].

Схема 1.8



Методика, яку використовували Thomas Mendgen і співавтори для конденсації п'ятичленних гетероциклів з активною метиленовою групою і ароматичних альдегідів, пропонує здійснювати 20-хвилинне мікрохвильове опромінення, що дозволяє значно скоротити час реакції порівняно із звичайним нагріванням. Метод вибору включав час опромінення 7-20 хв при 160-200°C, залежно від гетероциклу, а як розчинники і каталізатори використовували системи толуол / амонію ацетат для роданінів і тіазолідиндіонів, оцтова кислота / амонію ацетат для тіогідантоїнів та гідантоїнів (схема 1.9). Вибір того чи іншого розчинника призводить до селективного утворення продукту **14** у вигляді осаду, що полегшує завершальний етап очистки [55].

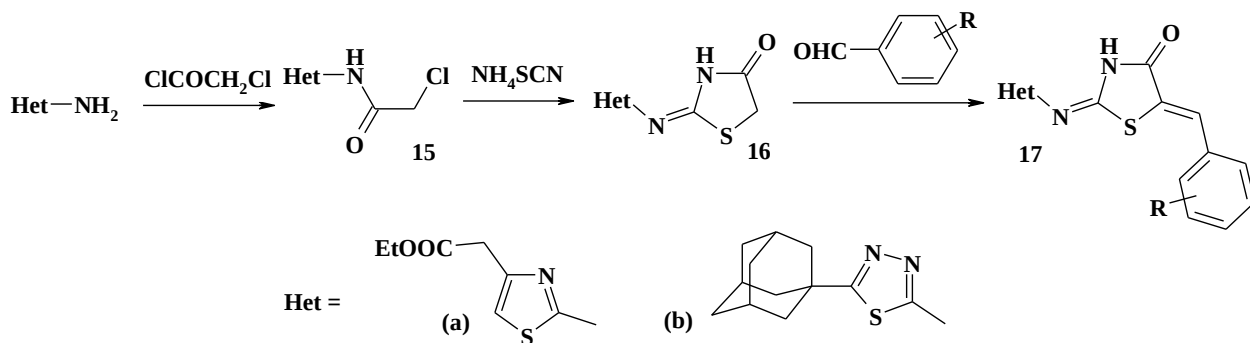
Схема 1.9



Теоретично за допомогою наведеної реакції можна отримати *E*- і *Z*-ізомери. Проте, на основі вивчення співвідношення *E/Z*-продуктів методами вискоєфективної рідинної хроматографії, автори дійшли висновку про переважне утворення сполук *Z*-стереоконфігурації, що підтверджено методом рентгеноструктурного аналізу.

Отримання 2-заміщеного 4-тіазолідинону **16** шляхом взаємодії гетерилзаміщених амінів з хлорангідридом монохлороцтової кислоти і подальшій циклоконденсації утвореного хлороацетаміду **15** з роданідом амонію описують М. Djukic et al. У наведеній роботі було реалізовано дизайн молекул (**17**) з декількома фармакоформними фрагментами - тіазольним (а), тіадіазольним і адамантановим (b) (схема 1.10). Це дозволило одержати сполуки з виразною антиоксидантною активністю [56].

Схема 1.10

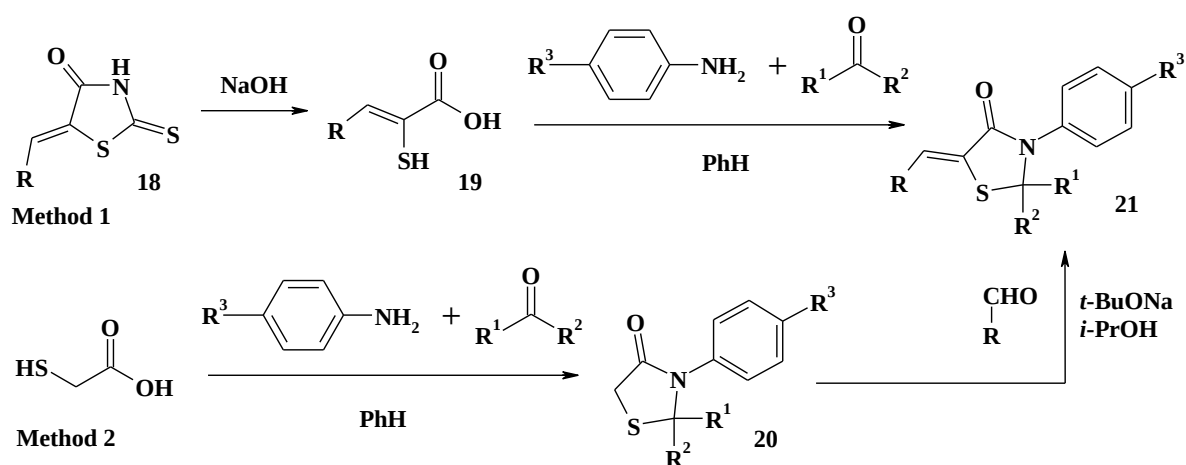


Загалом, модифікацію 4-тіазолідинонів в реакції конденсації за Кньовенагелем численні автори використовували для синтезу речовин з протираковою, протидіабетичною, антимікробною активністю, тощо.

Так, колективом авторів [57] описано два способи трансформації 5-ариліденроданінів в 2,3,5-заміщені похідні 4-тіазолідинону **21** (схема 1.11). Перший спосіб вдалось реалізувати на основі одностадійної трикомпонентної

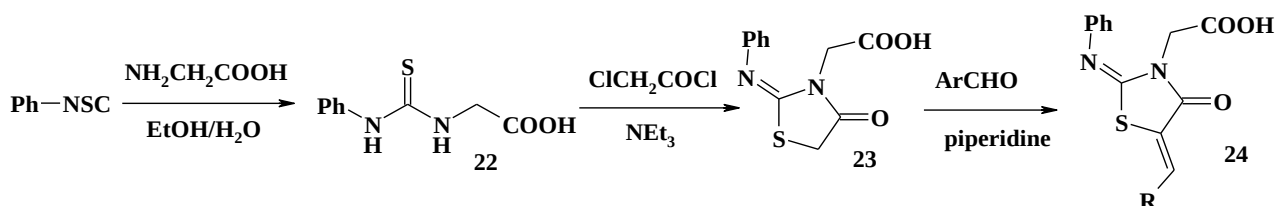
реакції з використанням первинних амінів, альдегідів (або циклогексанону) і 3-арил-2-меркаптоакрилових кислот **19**. Важливо відзначити, що 3-арил-2-меркаптоакрилові кислоти одержано лужним гідролізом відповідних 5-ариліденроданінів **18**, що дозволило реалізувати ретро-синтетичну схему 5-ариліденроданіни – 5-ариліден-2,3-дизаміщені-4-тіазолідинони. Цільові сполуки **21** також були синтезовані зустрічно взаємодією 2,3-дизаміщених-4-тіазолідинонів **20** з ароматичними альдегідами в реакції Кньюенагеля. Для одержаних сполук встановлено наявність протипухлинної активності.

Схема 1.11



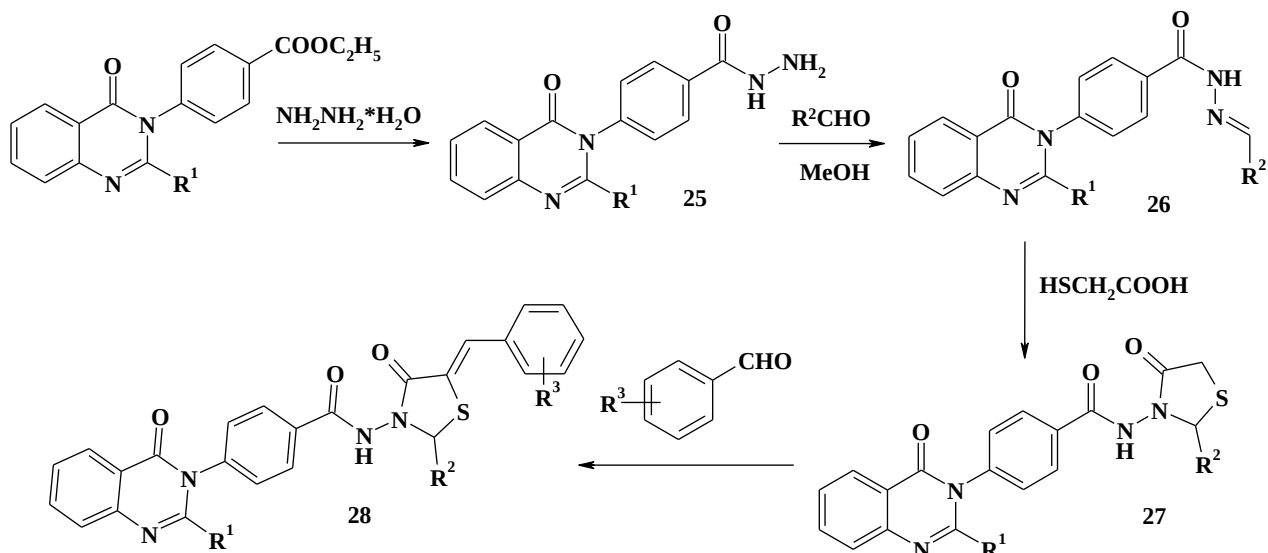
З метою пошуку оригінальних інгібіторів альдозоредуктази і антиоксидантних засобів для лікування діабету R. Ottana та співавтори також використали реакції 4-тіазолідинонів з ароматичними альдегідами [18]. Так, синтез 5-ариліден-4-оксо-(2-фенілімінотіазолідин-3-іл)оцтової кислоти **24** (схема 1.12) було здійснено в декілька стадій. На першому етапі одержано [(фенілкарбамотіюїл)аміно]оцтову кислоту **22** шляхом взаємодії фенілізотіюціанату і амінооцтової кислоти в водно-спиртовому середовищі при pH>7. Конденсація сполуки **22** з хлороацетилхлоридом в присутності триетиламіну в етанолі привела до утворення 4-оксо-(2-фенілімінотіазолідин-3-іл)оцтової кислоти **23**. На останній стадії реакцією Кньюенагеля інтермедиату **23** з ароматичними альдегідами в етанолі та в присутності каталітичних кількостей піперидину отримано цільові (5-ариліден-4-оксо-2-фенілімінотіазолідин-3-іл)оцтові кислоти **24**.

Схема 1.12



У науковій літературі наведено різноманітні схеми синтезу, що дозволяють об'єднати декілька гетероциклів в одній молекулярній структурі. Наприклад, N.C. Desai та співавтори синтезували серію сполук, що включали 4-тіазолідиноновий і хіназоліноновий гетероциклічні фрагменти [58]. Вихідна сполука синтезована за відомими методиками. На основі *N*-аміно-[4-[2-(4-метилфеніл)-4-оксо(3-гідрохіназолін-3-іл)]феніл]карбоксаміду **25** одержано відповідні основи Шиффа **26**, які циклоконденсацією з меркаптооцтовою кислотою в середовищі 1,4-діоксану приводили до похідного 4-тіазолідинону **27**. На заключному етапі конденсацією сполуки **27** одержано цільові 5-ариліденпохідні **28** (схема 1.13).

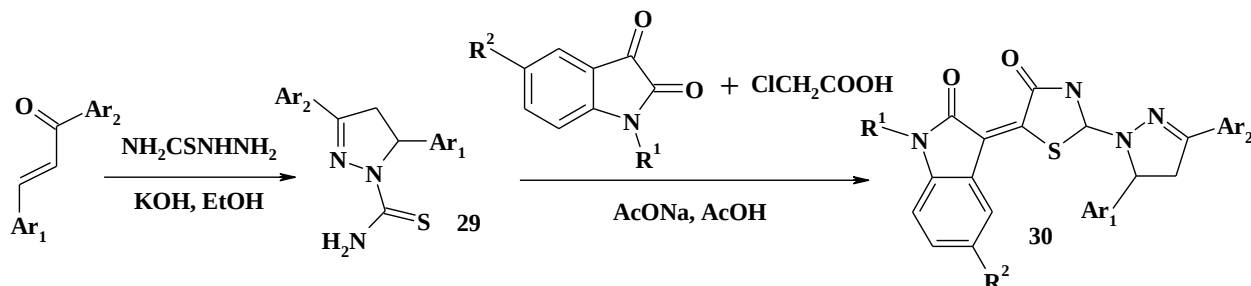
Схема 1.13



Ще одним прикладом поєднання фармакофорних гетероциклічних фрагментів у одній молекулі є дизайн піразолін-тіазолідин-ізатинових кон'югатів - 3-[2-(3,5-диарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іліден]-2,3-дигідро-1*H*-індол-2-онів **30** (схема 1.14). Зазначені сполуки синтезовані з високими виходами (62-85%) в умовах одностадійної

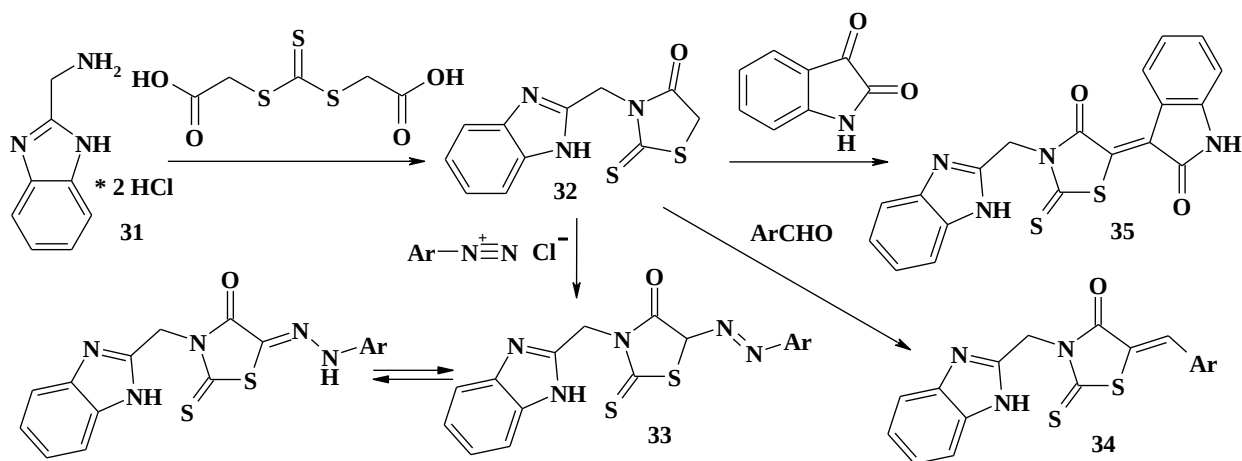
багатокомпонентної реакції 3,5-диарил-1-тіокарбамоїл-2-піразолінів **29** з хлорооцтовою кислотою і відповідними ізатинами в присутності натрію ацетату в середовищі ацетатної кислоти [59].

Схема 1.14



У пошуках нових противірусних та протиракових засобів Masoud та співавтори здійснили синтез нових бензімідазолзаміщених 2-тіоксо-4-тіазолідинонів [60]. Так, взаємодією 2-амінометилбензімідазол дигідрохлориду **31** з біс(карбоксиметил)трیتیокарбонатом в присутності карбонату натрію одержано похідне роданіну **32**. Одержаний 3-[(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)метил]-2-тіоксо-4-тіазолідинон **32** використали в різноманітних реакціях по нуклеофільній С-5 активній метиленовій групі (схема 1.15), в тому числі у реакції азосполучення з солями діазонію в присутності оцтової кислоти і діоксану з утворенням 5-арилазопохідних **33**, а також конденсації Кньюенагеля з ароматичними альдегідами та ізатином (**34,35**) в середовищі оцтової кислоти і натрію ацетату або в системі амонію ацетату, амонію гідроксиду та етанолу.

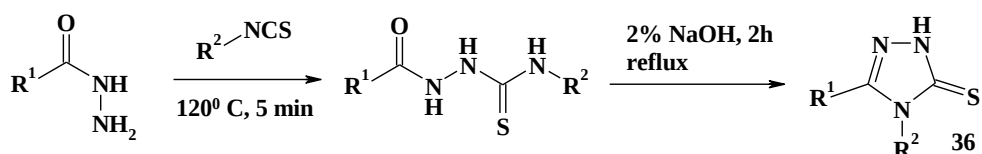
Схема 1.15



1.1.2. Методи одержання похідних тріазолу та їх хімічні перетворення. Похідні тріазолів також викликають значний інтерес у вчених, що працюють в галузі створення нових ліків, тому методам отримання похідних тріазолів присвячено ряд ґрунтовних робіт [22,63-67].

Загальноприйнятим методом одержання похідних тріазолу є метод циклізації, що використовує в якості вихідних реагентів арилзаміщені карбонові кислоти, які піддаються послідовним перетворенням, спочатку реакції естерифікації в присутності каталітичної кількості сульфатної кислоти з подальшим гідразиномолізом. Наступною стадією є одержання тіосемікарбазидів, як ключових проміжних продуктів для синтезу 1,2,4-тріазолів (**36**), в реакціях з тіоціанатами в спиртовому середовищі (схема 1.16). Завершальним етапом є циклізація отриманих семікарбазидів/тіосемікарбазидів при кип'ятінні в лужному середовищі [15,20,23,24,40].

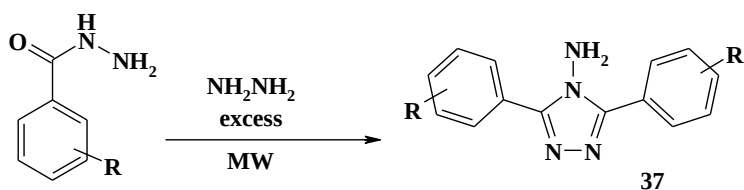
Схема 1.16



Ряд авторів [20,27] зазначають, що використання мікрохвильового опромінення під час синтезу дозволяє значно скоротити час реакції порівняно зі звичайним методом і наводять оптимальні умови циклізації семікарбазидів як нагрівання до 90 °C протягом 15 хв і опромінення мікрохвилями (в присутності ДМФА/ K_2CO_3), при цьому також збільшується кінцевий вихід продукту.

Neera Raghav і Mamta Singh запропонували методику синтезу 4-амінотріазолів **37** під дією мікрохвильового опромінення (схема 1.17). Сполуки **37** утворюються шляхом взаємодії ацилгідрозидів з гідразин гідратом [68].

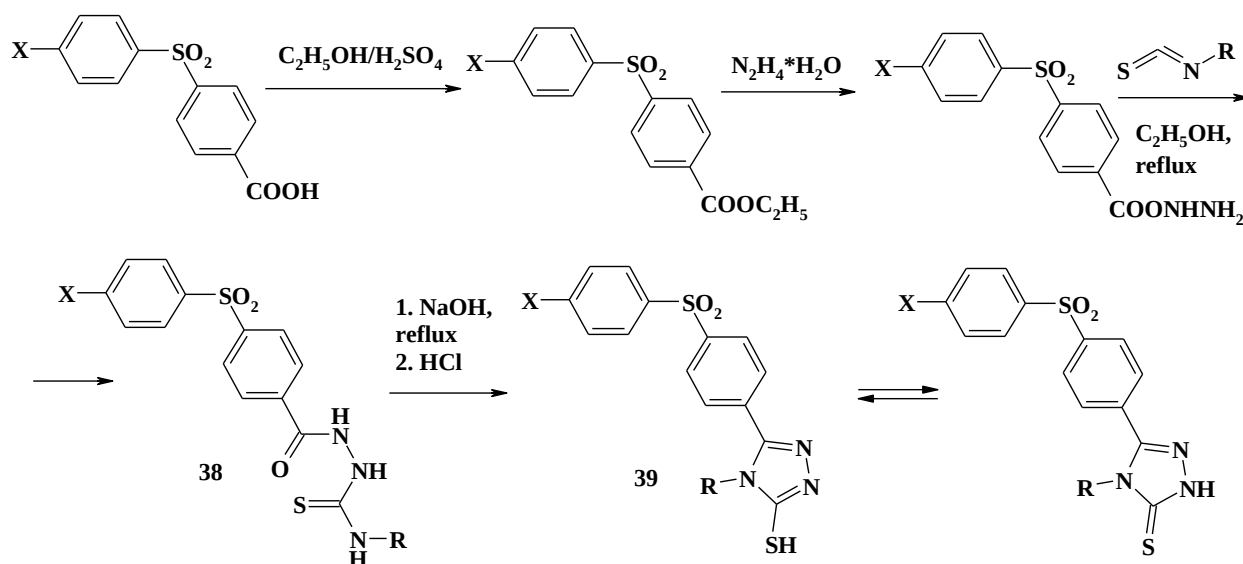
Схема 1.17



У сучасних літературних джерелах більшість науковців з метою одержання нових біологічно активних молекул комбінують тріазольне кільце з іншими угрупованнями, які вважаються відомими фармакофорами.

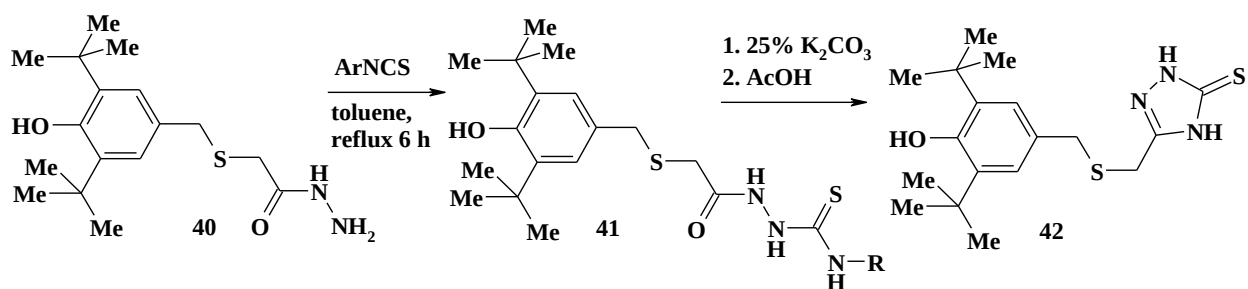
Так, метод запропонований Stefania-Felicia Barbuceanu та співавторами дозволяє одержати похідні тріазолу в комбінації з дифенілсульфоновим фрагментом. Утворенням похідних тріазол-2-тіолів **39** (схема 1.18) відбувається при циклізації в середовищі 8% розчину натрію гідроксиду і подальшою обробкою 1% хлористоводневою кислотою вихідних тіосемікарбазидів **38** [69]. Для одержаних речовин була вивчена протигрибкова та антимікробна активність і виявлені сполуки з достатньо високою ефективністю.

Схема 1.18



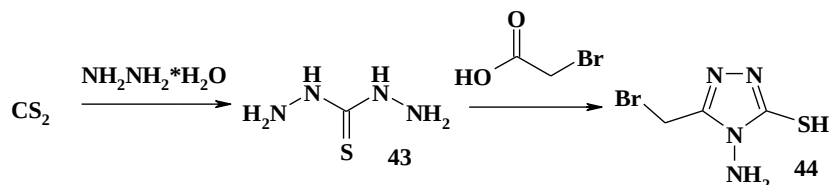
Подібний підхід (схема 1.19) використовують для одержання нових похідних ди-трет-бутил-гідрокситолуензаміщених тріазолів як потенційних антиоксидантів [70]. Синтез цільових сполук здійснювали постадійно. При взаємодії гідразиду **40** з арилізотіоціанатами в середовищі толуолу отримували відповідні арилтіосемікарбази **41**, циклізацією яких в лужному середовищі, створеному 25% розчином K_2CO_3 , і подальшою обробкою оцтовою кислотою синтезували відповідні тріазоли **42**. Дослідження ІЧ-спектрів утворених речовин показали, що вони існують у тіювій формі в твердому стані, що теж підтверджувалось результатами рентгеноструктурного аналізу.

Схема 1.19



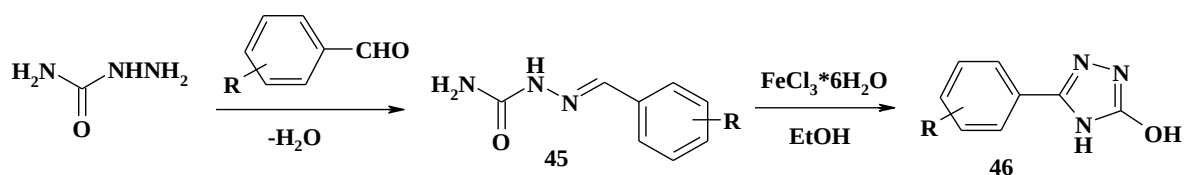
Р.Р. Dixit та співатори реакцією між карбону дисульфідом і гідразин-гідратом одержали тіокарбгідразид **43** [28], взаємодією якого з бромцетовою кислотою і подальшою обробкою гідразином синтезовано 4-аміно-3-бромметил-5-меркапто-1,2,3-тріазол **44** (схема 1.20).

Схема 1.20



Gautam та співавтори [71] використали ариліденсемікарбазони **45** для синтезу біологічно активних похідних 3-арил-4*H*-1,2,4-тріазолу **46** (схема 1.21). Одержані сполуки виявили помітну антибактеріальну, інсектицидну та протигрибкову активності.

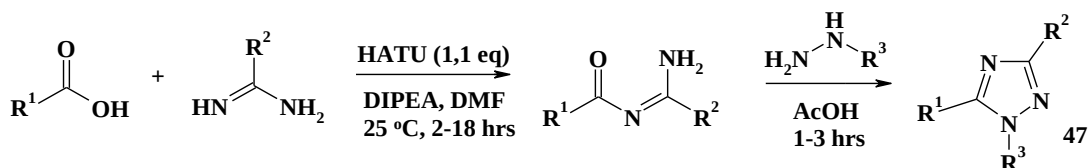
Схема 1.21



Castanedo та співавтори [63] розробили метод синтезу 1,3,5-тризаміщених 1,2,4-тріазолів (схема 1.22), використовуючи як вихідні сполуки карбонові кислоти, первинні амідини і монозаміщені гідразиди. Як естерифікуючий агент було використано НАТУ (Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium) в сумісній присутності з основою Хуніга (диізопропілетиламіном, DIPEA) для прискорення реакції, а також її регіоселективності. Проводили синтез в середовищі ДМФА. Запропонований спосіб є one-pot методом, що має

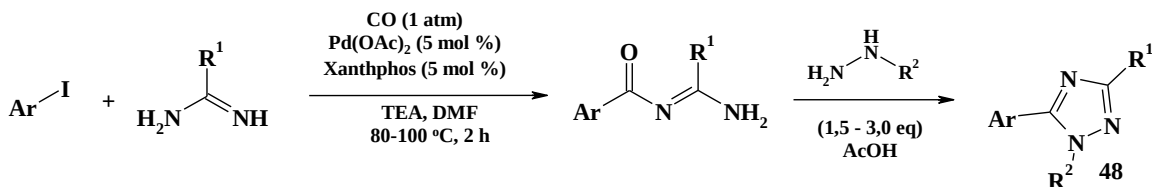
високу регіоселективність, характеризується високими виходами і відкриває доступ до численних похідних тріазолів **47**.

Схема 1.22



Steven T. Staben і Nicole Blaquiere запропонували одностадійний чотирьохкомпонентний метод одержання заміщених 1,2,4-тріазолів [72]. Успішним було запровадження наступного протоколу синтезу: взаємодія арилідидів з ацетамідом (його додавали у формі солей хлористоводневої або ацетатної кислот), в подальшому вводили до реакційної суміші ізопропілгідазин і ацетатну кислоту. Вихід реакції становив 74%. Похідні тріазолів також одержали з арилбромідів, хоч вихід був дещо нижчий (до 56%). Зазначений метод був реалізований для одержання як арильних, так і гетероциклічних похідних (піразоліл-, піридил-, піразилпохідних, тощо) 1,2,4-тріазолу **48** (схема 1.23).

Схема 1.23



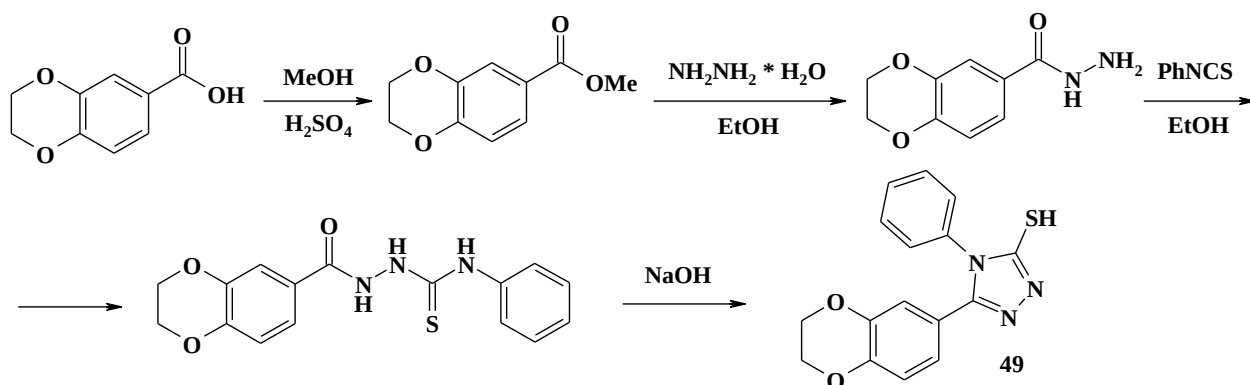
Таким чином, дана група дослідників розробила каталізований паладієм багатокомпонентний one-pot синтез тризаміщених тріазолів при м'яких температурних умовах реакції і низькому тиску карбону (II) оксиду.

Похідні тріазолів характеризуються широким діапазоном можливих хімічних модифікацій, тому ряд наукових робіт присвячений висвітленню саме цього аспекту. З метою пошуку нових біологічно активних речовин реалізуються різноманітні синтетичні методики, в тому числі й такі, що здійснюють дизайн похідних тріазолу з іншими фармакологічно привабливими гетероциклічними фрагментами. Зокрема, ряд робіт присвячений синтезу

«лікоподібних» похідних тріазолів з піразоліновим [17,39], хіноліновим [14,74], фурановим [73] циклами, тощо.

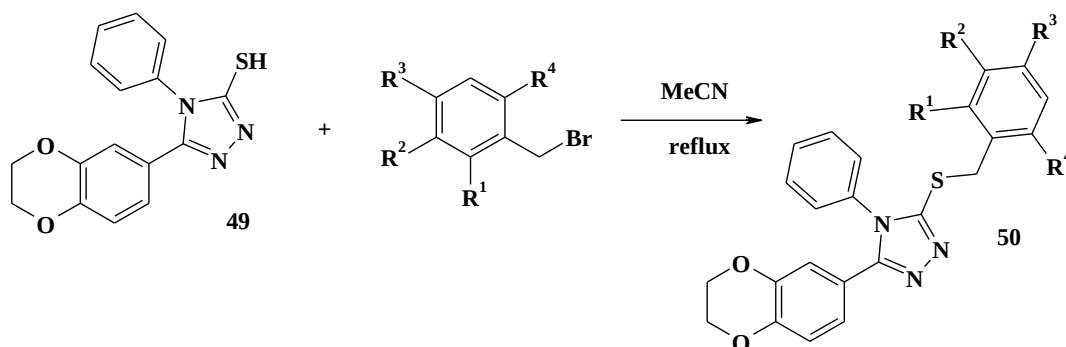
У своїх дослідженнях Ya-Ping Hou зі співавторами [6] описали синтез нових похідних 1,2,4-тріазолів з 1,4-бензодіоксановим фрагментом **49** (схема 1.24).

Схема 1.24



Далі отримані таким чином 1,2,4-тріазол-3-тіоли **49** утилізували в реакціях S-алкілювання з різними похідними бензилброміду при кип'ятінні зі зворотним холодильником в безводному ацетонітрилі з утворенням похідних **50** (схема 1.25).

Схема 1.25

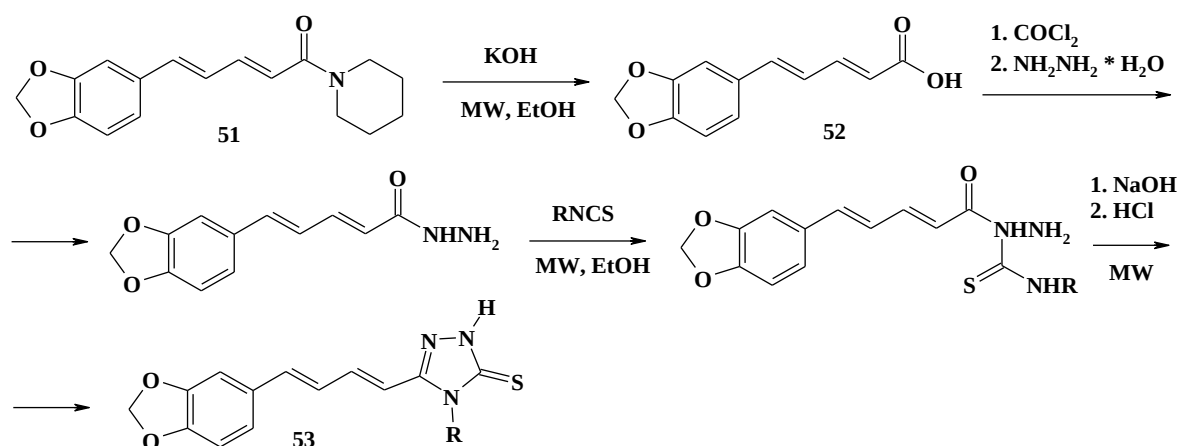


Для отриманих речовин **50** було проведено скринінг протипухлинної активності (антипроліферативна дія, інгібуючий вплив на MetAP2) і виявлено субстанції з досить високим рівнем ефекту.

Tatiany Nunes Franklim і співавтори [27] описують спосіб отримання 1,2,4-тріазол-3-тіолів **53** з природного алкалоїду піперину (схема 1.26). Вихідну піперинову кислоту **52** одержали з піперину **51** лужним гідролізом протягом 24

год, але в процесі оптимізації методу авторам вдалося скоротити час реакції до 1 год (вихід 80%) за рахунок використання мікрохвильового опромінення.

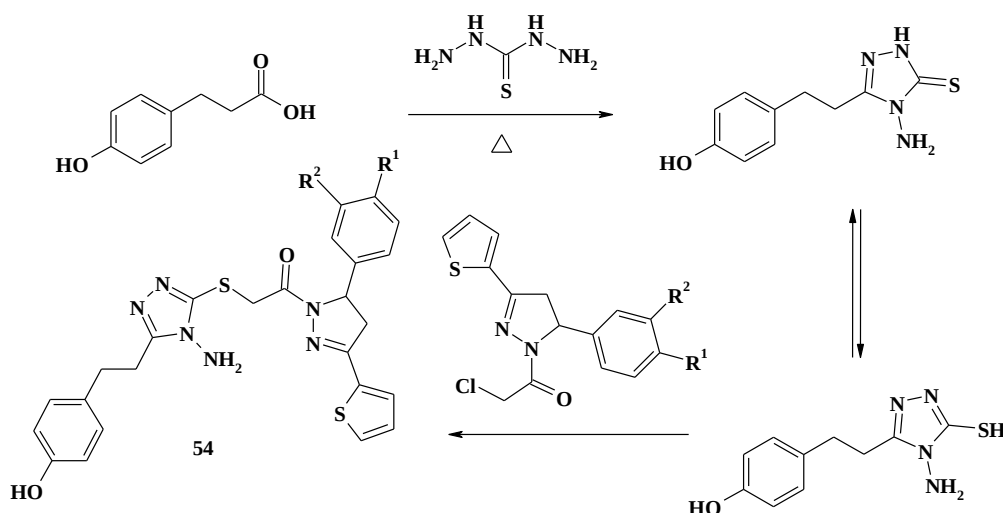
Схема 1.26



Тріазол-3-тіюли, методи синтезу яких були наведені вище, як правило, використовують в реакціях S-алкілювання з відповідними галогенопохідними алкілюючими агентами.

Так, Umide Demir Ozkay та співавтори отримали ряд нових тріазол-піразолінових похідних **54** взаємодією 4-аміно-5-[2-(4-гідроксифеніл)етил]-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону і 1-(хлорацетил)-3-(2-тієніл)-5-арил-2-піразолінів [75,76] для дослідження їх знеболюючої активності (схема 1.27).

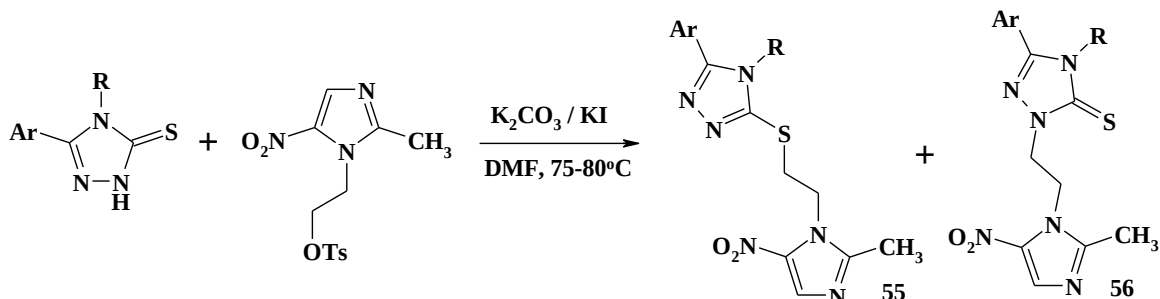
Схема 1.27



Синтез групи речовин **55**, **56**, що поєднують у своїй структурі фрагмент тріазол-3-тіону і відомий антипротозойний засіб – метронідазол (схема 1.28), здійснили Haythem A. Saadeh та співавтори [77]. Як вихідні речовини

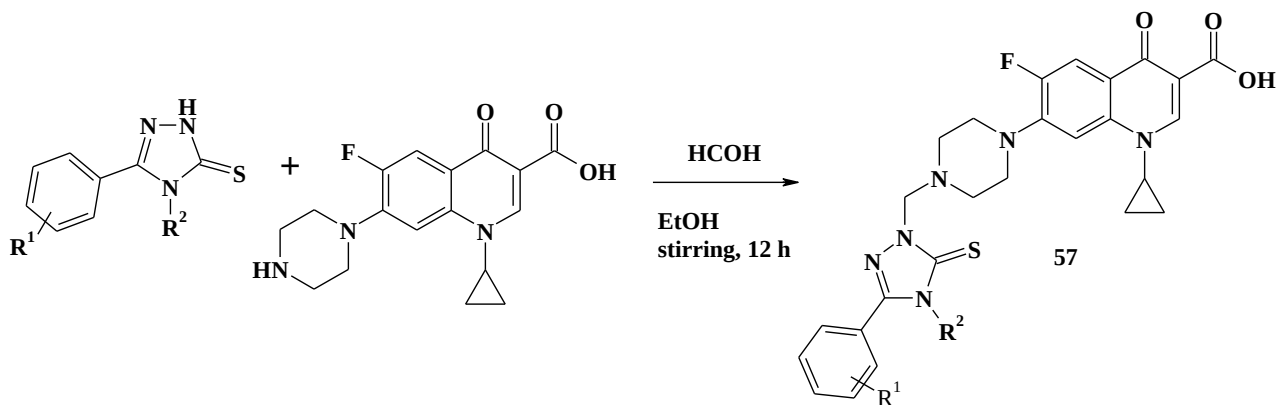
використано 1,2,4-тріазол-3-тіони, одержані за загальновідомими методиками, і метронідазолу тосилат. Реакція відбувалась в середовищі ДМФА в присутності калію йодиду і калію карбонату.

Схема 1.28



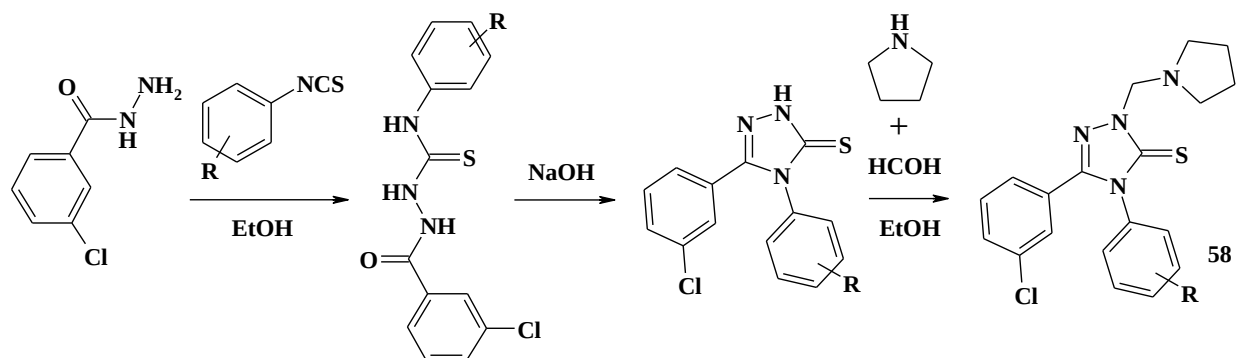
У своїх працях Т. Plech та співавтори [78] описали синтез сполук, що вміщують у своїй структурі фрагменти арилзаміщених тріазолів та хіміотерапевтичного засобу ципрофлоксацину. Синтез цільових сполук **57** здійснено за реакцією Манніха, враховуючи що ципрофлоксацин має вторинну аміногрупу у піперазиновому залишку (схема 1.29).

Схема 1.29



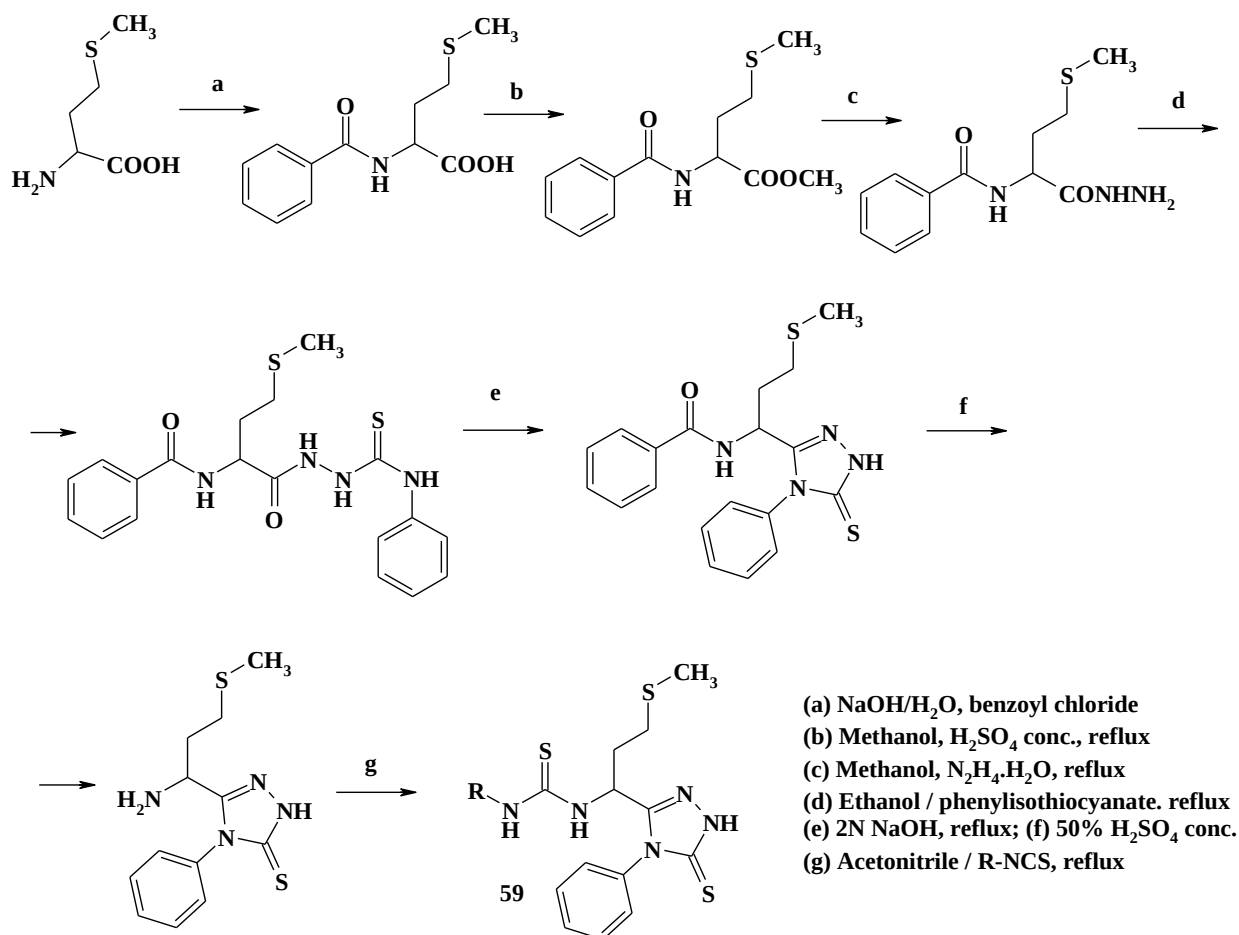
В іншій своїй роботі Т. Plech та співавтори [79] поєднали в одній молекулярній структурі ядро 1,2,4-тріазол-3-тіону з піролідиновим кільцем, отримавши основи Манніха **58** в реакції з відповідним тріазолом, піролідіном і 37% розчином формальдегіду в 96% етанолі (схема 1.30).

Схема 1.30



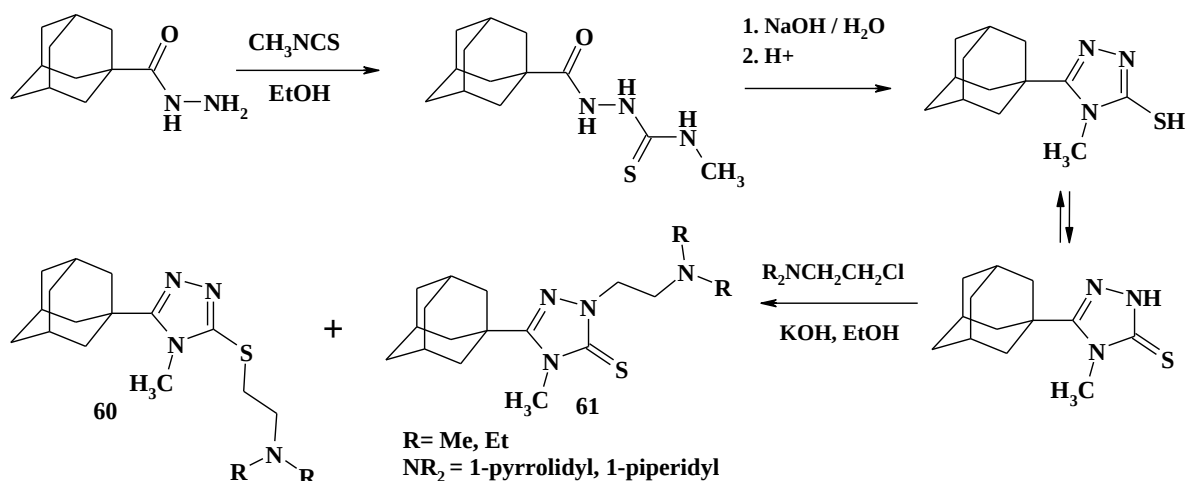
Esra Tatar та колектив авторів одержали похідні 1,2,4-тріазолу в поєднанні з L-метіоніновим замісником **59** (схема 1.31), для яких була досліджена протитуберкульозна дія [80].

Схема 1.31



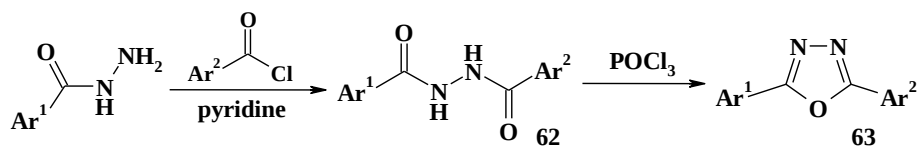
У своїй роботі Ebtehal S Al-Abdullah [81] описав синтез (схема 1.32) і вивчення протизапальної та антимікробної активності S- (**60**) та N-заміщених 5-(1-адамантил)-1,2,4-тріазол-3-тіолів (**61**).

Схема 1.32



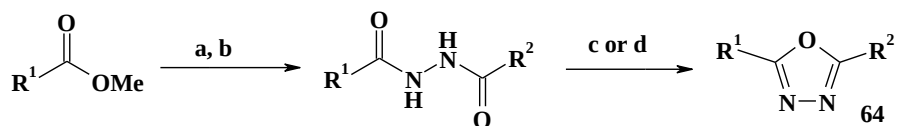
1.1.3. Методи одержання та хімічні перетворення похідних 1,2,4-оксадіазолу. Методи синтезу 1,2,4-оксадіазолів різносторонньо описані в літературі. Класичним є спосіб одержання даних гетероциклів за допомогою реакції циклодегідратації. При цьому використовуються диацилгідразини як вихідні реагенти, що циклізуються під дією різних водовіднімаючих засобів (оцтовий ангідрид, тіонілхлорид, фосфор (V) оксид, сульфатна кислота концентрована та ін.). Наприклад, у результаті взаємодії гідразидів і хлорангідридів ароматичних кислот (схема 1.33) в неводному середовищі піридину утворюються диарилзаміщені гідразини **62**, які в присутності водовіднімаючого засобу POCl_3 та нагріванні до 100°C , закриваються в оксадіазольний цикл з арильними замісниками в положенні 2 і 5 **63** [82].

Схема 1.33



Існує можливість пом'якшити умови такого типу реакцій за рахунок генерації фосфонієвих проміжних продуктів або використанням 2-хлоро-1,3-диметилімідазолінію хлориду (схема 1.34), що призводить до активації моноацилгідразидного фрагмента з подальшою циклізацією до 1,3,4-оксадіазолів **64** [83]. Проте, такий метод синтезу вимагає більш тривалого часу.

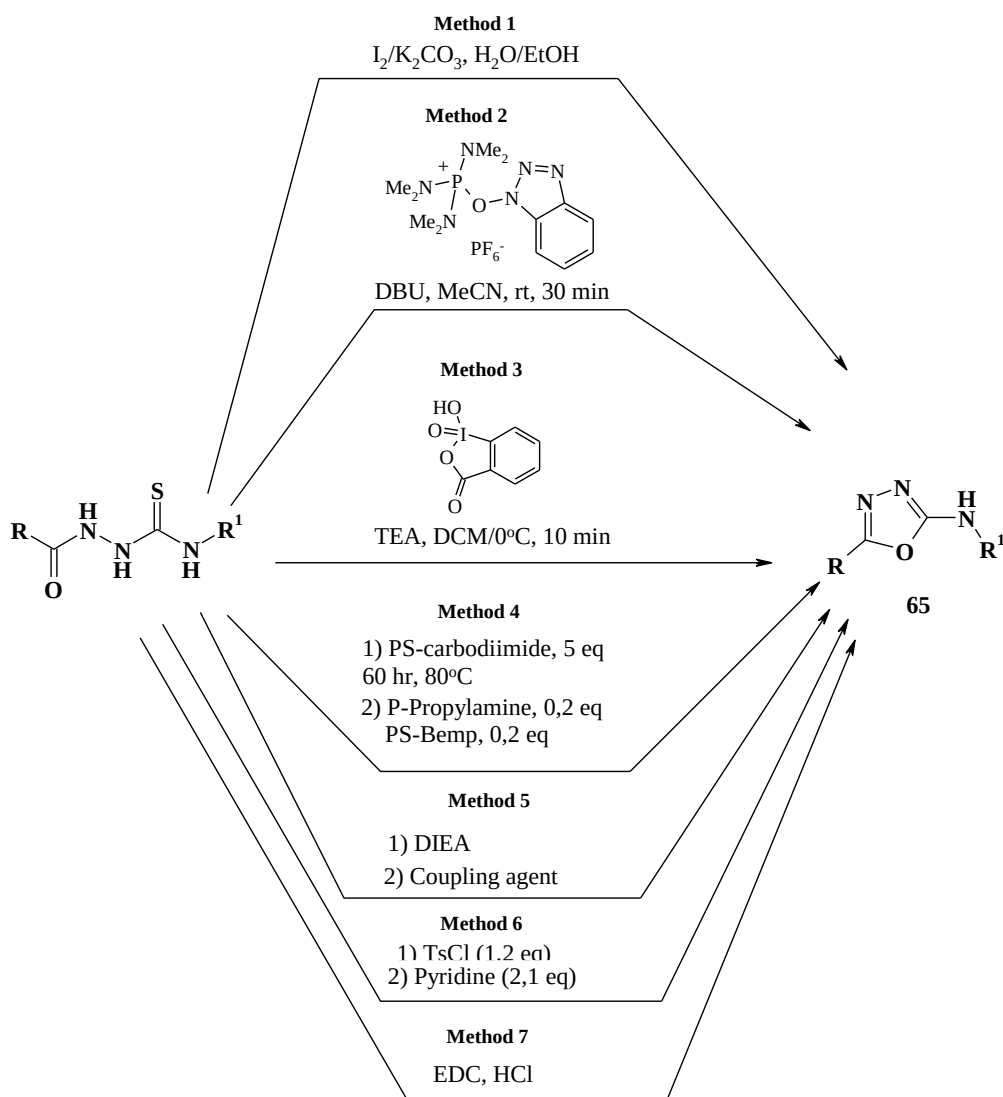
Схема 1.34



(a) hydrazine hydrate, rt; (b) acylating reagent, DIPEA, DCM; (c) POCl₃, 100°C;
(d) 2-chloro-1,3-dimethylimidazoliniumchloride, trimethylamine, DCM, room temp, 16 h.

У своєму огляді Kinjal D. Patel та співавтори описують різні методи отримання 2-аміно-1,3,4-оксадіазолів **65** (схема 1.35) з *N*-ацилтіосемікарбазиду через внутрішньомолекулярну циклодесульфуризацію [84]:

Схема 1.35

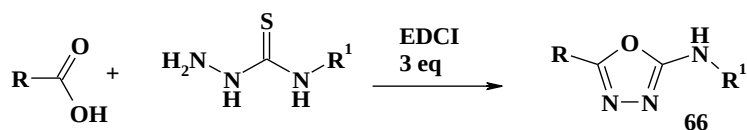


Внутрішньомолекулярна десульфуризація в синтезі 1,2,4-оксадіазолів здійснюється з використанням різнопланових реагентів: йод і карбонат калію в етанолі та дихлорметані (метод 1) [85], бензотріазол-1-іл-окси-трис-(диметиламіно)фосфонію гексафосфату (BOP), 1,8-дізабіциклоундецен-7-ену

(*diazabicycloundecene*, *DBU*) в ацетонітрилі (метод 2) [86], гіпервалентний йодний реагент *o*-йодооксибензойної кислоти (*o-iodoxybenzoic acid*, *IBX*) в триетаноламіні (метод 3) [87], реагенти на полімерній основі PS-карбодіїмід, *P*-пропіламін та PS-*bemr* (метод 4) [88], *N,N*-диізопропілетиламін (*DIEA*) як в реакції з *N,N'*-диізопропілкарбодіїмідом (*DIC*), *N,N'*-карбонілдіїмідазолом (*CDI*), *N,N'*-дициклогексилкарбодіїмідом (*DCC*), *O*-(бензотріазол-1-іл)-*N,N,N',N'*-тетраметилуроній тетрафторборатом (*TBTU*) у ДМФА (метод 5) [89], тозилхлорид та піридин у тетрагідрофурані (метод 6) [90], 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)-карбодіїмід (*EDC*) в ДМСО (метод 7) [91].

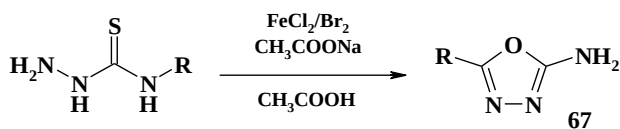
Зручний однокомпонентний синтез заміщеного 2-аміно-1,3,4-оксадіазолу **66** (схема 1.36) з використанням *N*-(3-диметиламінопропіл)-*N'*-етилкарбодіїмиду (*EDCI*) був описаний Chekler та співавторами [92].

Схема 1.36



Rajak та співавтори описали метод оксидативної циклізації (схема 1.37) з використанням феруму (II) хлориду або бромиду і натрію ацетату в оцтовій кислоті для отримання 5-заміщеного-2-аміно-1,3,4-оксадіазолу **67** [93].

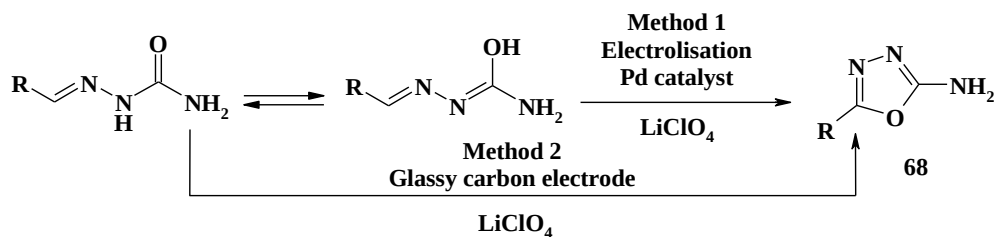
Схема 1.37



За схожою схемою під впливом різних окисників (*m*-хлоронадбензойна кислота, водню пероксид, відбілювачі, *N*-бромосукцинамід, гідантоїн та ін.) в присутності каталізуючої кількості калію йодиду і натрію гідроксиду в середовищі 2-пропанолу одержують 2-аміно-5-феніл-1,3,4-оксадіазол [94].

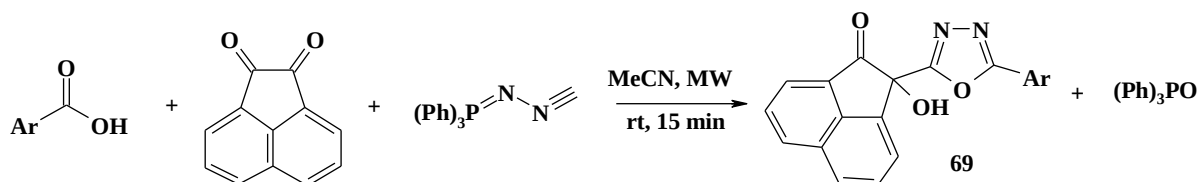
Ряд авторів пропонують нові електрохімічні синтези 2-аміно-5-заміщених 1,3,4-оксадіазолів **68** (схема 1.38) на основі семикарбазону в присутності підтримуючого електроліту літію перхлорату LiClO_4 з використанням анодного електрода (платинового [95] і склографітового [96]).

Схема 1.38



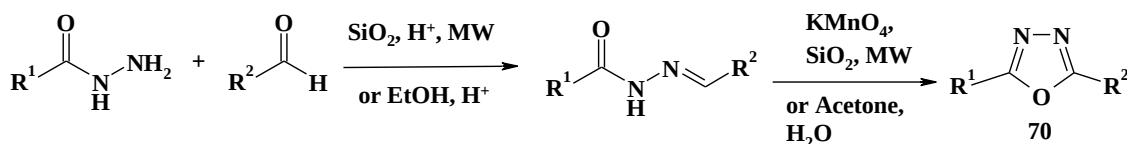
Популярними є синтетичні протоколи з використанням мікрохвильового опромінення. Так, Morteza Rouhani та співавтори отримали ряд дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів **69** (схема 1.39) за допомогою швидкого і зручного способу через трикомпонентну *one-pot* реакцію ароматичних кислот, аценафтохінону та (*N*-ізоціаміно)трифенілфосфору при ультразвуковому опроміненні, що значно полегшило умови реакції та скоротило час взаємодії. Ця методика також відзначалась високими виходами продуктів. Автори відзначили, що такий підхід є дуже зручним і використання ультразвукового опромінення виявилось значно ефективнішим, ніж класичні методи [97].

Схема 1.39



Housaini та співавтори для отримання 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів **70** (схема 1.40) використовували в якості оксидатора перманганат калію (KMnO₄) в присутності діоксиду кремнію в суміші ацетону і води з використанням мікрохвильових реакторів [98].

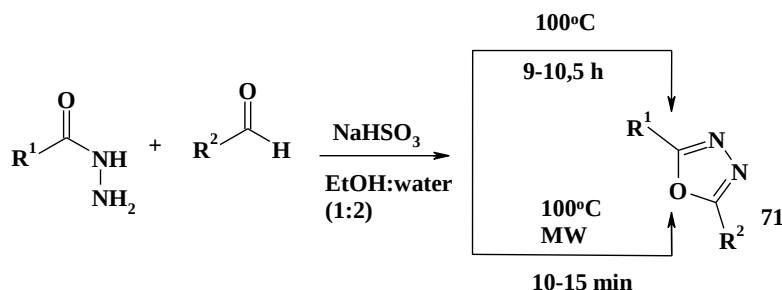
Схема 1.40



Синтез 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів **71** (схема 1.41) з ацилгідрозину та альдегіду шляхом їх конденсації в присутності бісульфату натрію в суміші етанолу і води, описаний Sangshetti та співавторами [99],

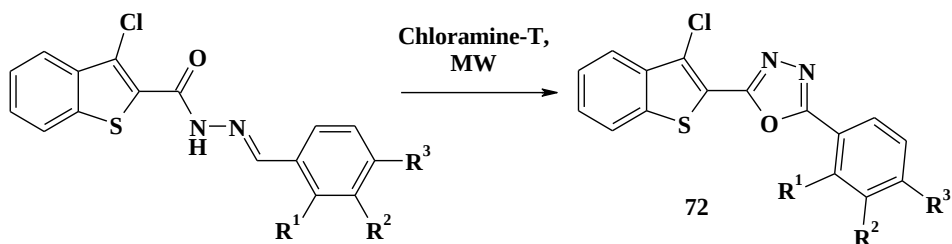
проводять двома різними способами - звичайним методом та з використанням мікрохвильових променів. Вчені дійшли висновку, що класичний спосіб, в порівнянні з мікрохвильовим методом, є більш трудомістким і тривалим в часі.

Схема 1.41



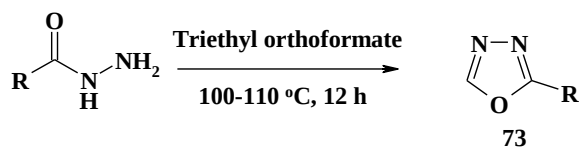
Rakesh Chawla та співатори описали спосіб отримання нових похідних оксадіазолу з бензо[*b*]тіофеновим фрагментом **72** (схема 1.42) під дією мікрохвильового опромінення та дослідили їх протимікробну активність [100].

Схема 1.42



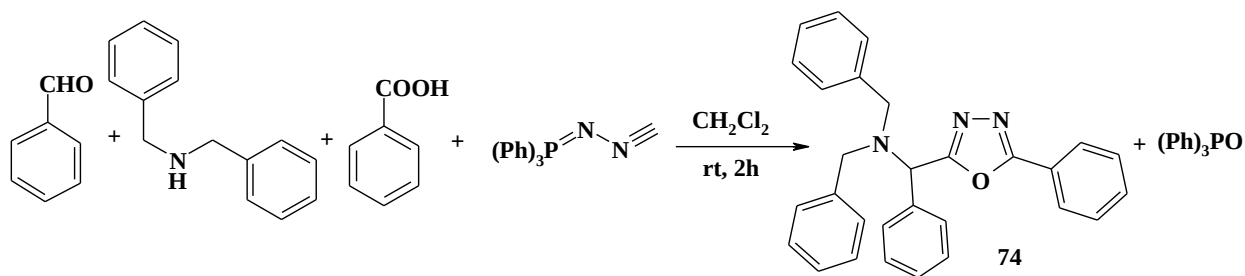
З метою пошуку нових протисудомних препаратів Harish та колектив авторів отримали 2-монозаміщений 1,3,4-оксадіазол **73** з ацилгідразину і триетилортоформіату (схема 1.43) при 100-110°C [101].

Схема 1.43



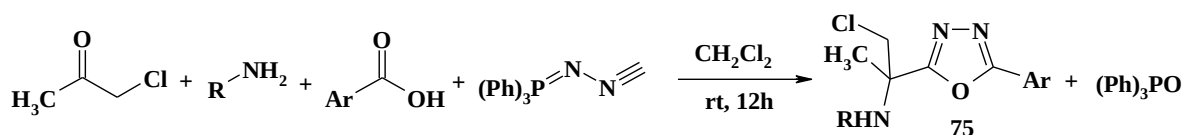
Ali Ramazani та Aram Rezaei запропонували новий ефективний *one-pot* метод синтезу 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів **74** (схема 1.44) з використанням (*N*-ізоціаніміно)трифенілфосфорану, карбонової кислоти, вторинного аміну і ароматичного альдегіду в дихлорметані при кімнатній температурі [102]. Метод характеризувався високим виходом без застосування каталізаторів або активаторів.

Схема 1.44



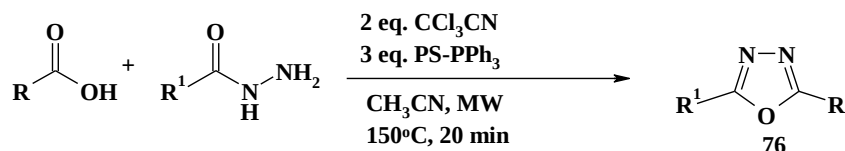
У наступній своїй публікації Ali Ramazani та співавтори запропонували іншу чотирьохкомпонентну одностадійну методику для отримання оксадіазолів **75** (схема 1.45) з використанням хлороацетону, первинного аміну, ароматичної карбонової кислоти та (ізоціаноіміно)трифенілфосфорану [103]. У обох працях автори використовують внутрішньомолекулярну реакцію аза-Віттіга (*aza-Wittig reaction*), яка відбувалась при кімнатній температурі.

Схема 1.45



Одностадійний твердофазний метод синтезу 1,3,4-оксадіазолів **76** (схема 1.46) запропонували Ying Wang із співавторами. Цільові сполуки одержують взаємодією похідного необхідної карбонової кислоти та гідразиду в ацетонітрилі в присутності 2 еквівалентів CCl_3CN і 3 еквівалентів PS-PPh₃ під мікрохвильовим опроміненням і при нагріванні до 150 °C протягом 20 хв [104]. Вихід сполук при використанні цього синтетичного підходу складав 83-99%.

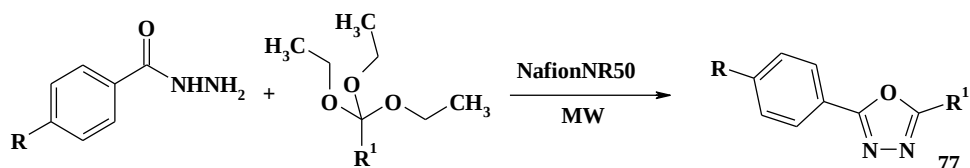
Схема 1.46



Polshettiwar і Varma повідомили про твердофазний синтез 1,3,4-оксадіазолів без розчинників, але з використанням мікрохвильового опромінення та недорогого Nafion[®]NR50 в якості каталізатора. При таких умовах різні гідразиди можуть ефективно реагувати з триетилортоформіатом,

триетилортопропаноатом або триетилортобензоатом з утворенням бажаних оксадіазолів **77** (схема 1.47) з високими виходами [105].

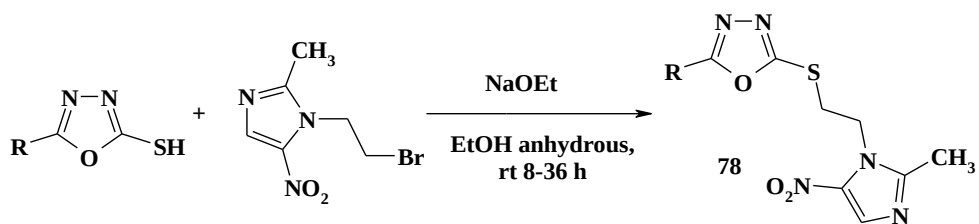
Схема 1.47



З огляду на значний фармакологічний потенціал даної групи гетероциклічних сполук в останні роки велика кількість робіт присвячена пошуку нових «лікоподібних молекул» серед похідних 1,3,4-оксадіазолу, при цьому здебільшого використовуються вже описані вище методики, а модифікація оксадіазольовмісних структур здійснюється часто шляхом поєднання з іншими фармакофорами.

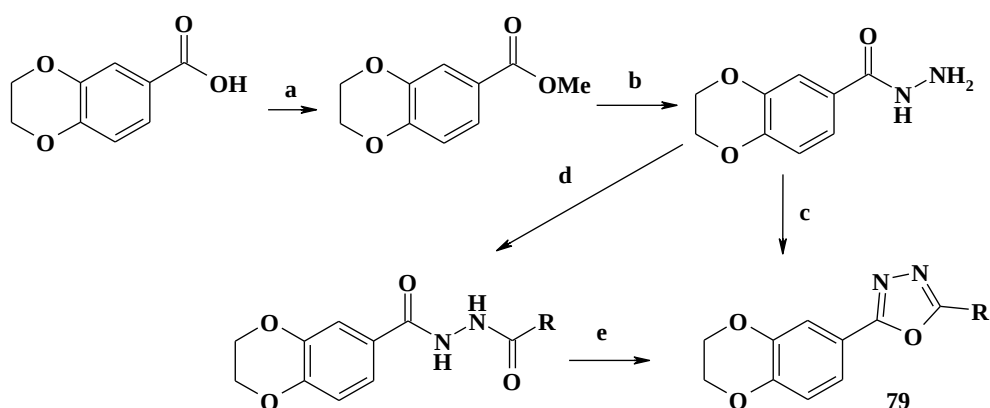
Зокрема, Qian-Ru Du із співавторами у своїй роботі [106] описали постадійний синтез похідних **78** (схема 1.48), що поєднували в своїй структурі оксадіазольний фрагмент з відомим лікарським засобом метронідазолом. Дана група речовин при фармакологічному скринінгу виявила протипухлинну (як потенційні інгібітори тимідилат-синтази) та протимікробну активність.

Схема 1.48



Juan Sun з колективом науковців отримали ряд похідних **79** (схема 1.49), що поєднали оксадіазольне угруповання з кільцем 1,4-бензодіоксану в одній молекулі [31].

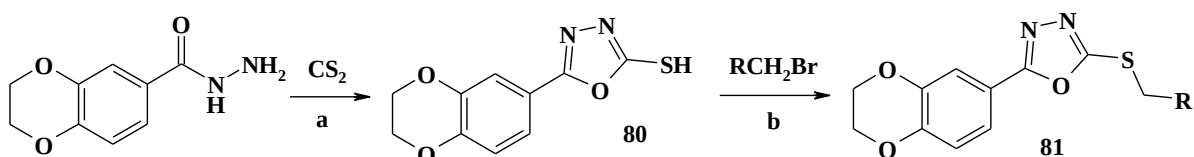
Схема 1.49



(a) MeOH, H₂SO₄ conc., 90 °C; (b) NH₂NH₂·H₂O, EtOH, 90 °C; (c) aliphatic or carboxylic acids, POCl₃, 110 °C; (d) EDC·HCl, BtOH, dichloromethane, rt; (e) POCl₃, 100 °C.

В інших своїх дослідженнях цей же колектив авторів [107] запропонував подібний метод синтезу бензодіоксанзаміщених похідних 2-тіол-1,3,4-оксадіазолу **80,81** (схема 1.50), використавши реакції S-алкілювання галогензаміщеними бромотолуенами.

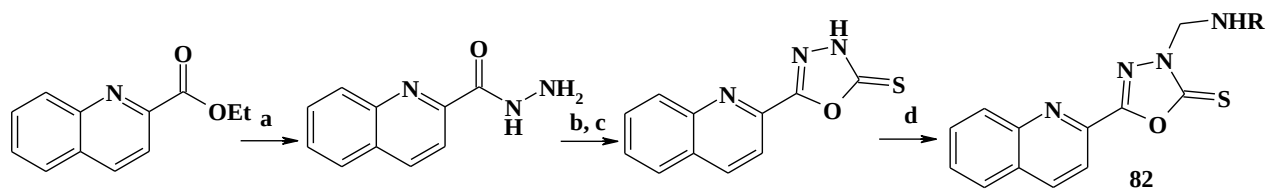
Схема 1.50



(a) (1) KOH, EtOH (95%), reflux, 24 h; (2) HCl, pH5-6; (d) NaOH, acetonitrile, reflux, 8-24 h.

У продовженні своїх досліджень протиракової активності похідних оксадіазолів Juan Sun та співавтори [108] поєднали оксадіазольний фрагмент з хіноліновим (схема 1.51), отримавши серію 5-(хінолін-2-іл)-1,3,4-оксадіазол-2(3*H*)-тіонів **82**.

Схема 1.51

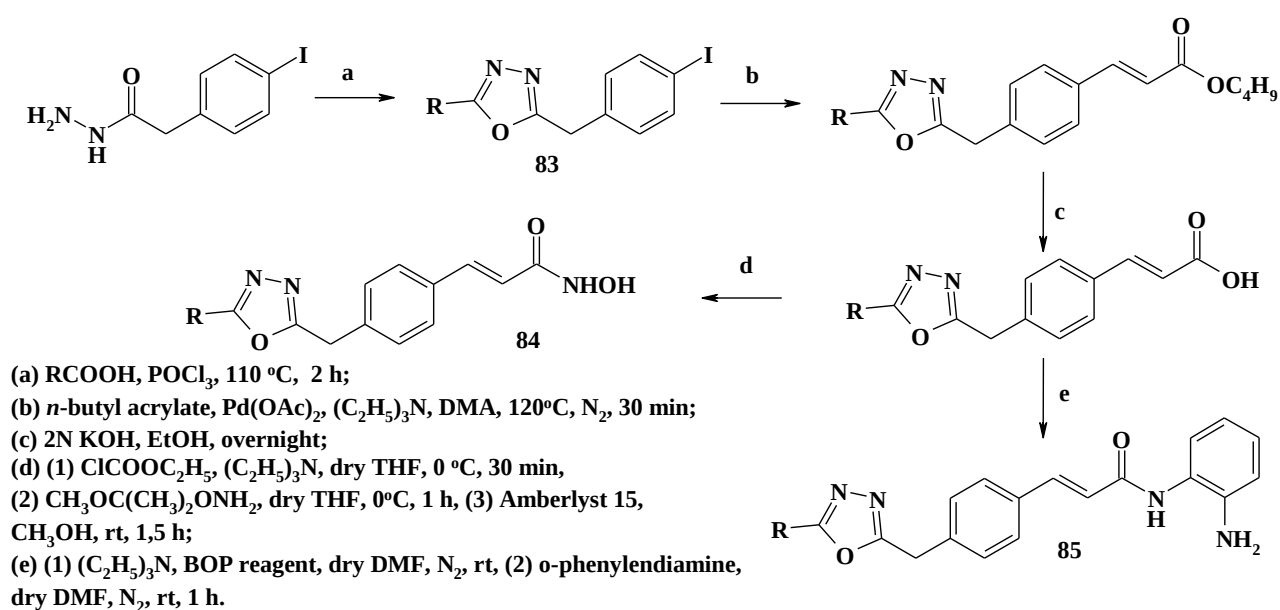


(a) 85% NH₂NH₂·H₂O, EtOH, reflux, 8 h; (b) CS₂/KOH, EtOH (95%), reflux, 24 h; (c) HCl, pH=5-6; (d) HCON 40%, amines.

З метою пошуку нових протиракових препаратів Sergio Valente та співавтори [109] здійснити синтез нових похідних оксадіазолів шляхом циклоконденсації гідразидів з відповідними карбоновими кислотами з

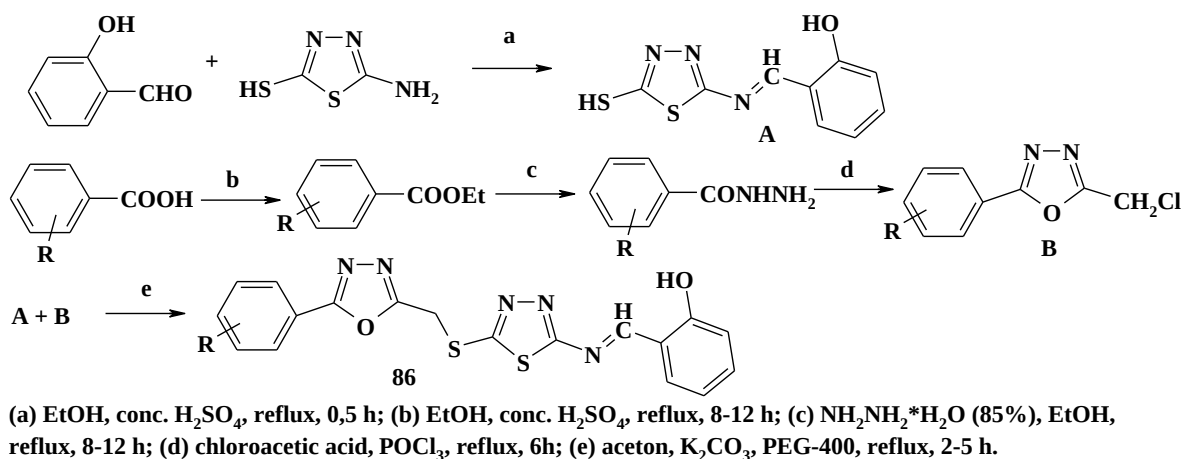
утворенням йодофенілоксадіазолів **83** (схема 1.52). Реакція перехресного сполучення (реакція Гека) проводилась з використанням проміжних йод-вмісних продуктів **83** з ацетатом паладію, триетиламіном та *n*-бутакрилатом з утворенням відповідних складних ефірів, які піддавали лужному гідролізу до відповідних кислот. Далі їх перетворювали в відповідні гідроксамати **84** та 2-аміноаніліди **85**.

Схема 1.52



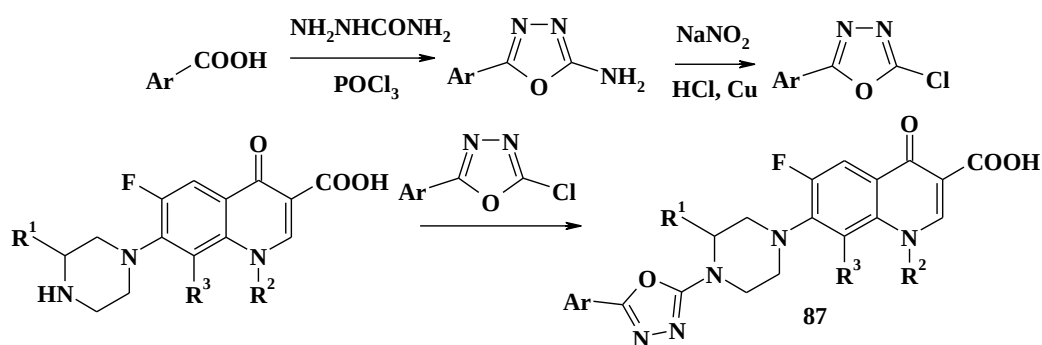
Kai Zhang та співавтори отримали серію гібридних молекул, що містили фрагменти 1,3,4-оксадіазолу та 1,3,4-тіадіазолу **86** (схема 1.53) [110].

Схема 1.53



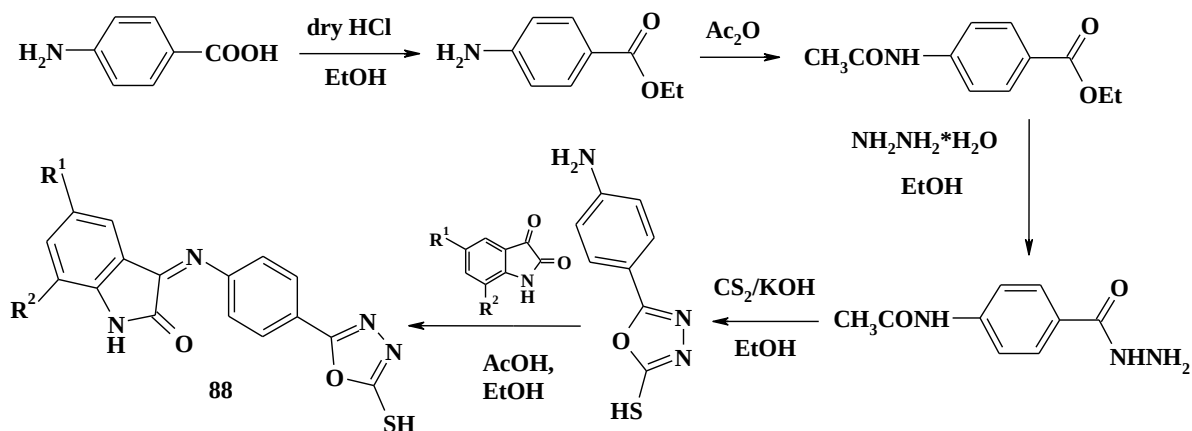
З метою пошуку антибактеріальних агентів здійснено синтез ряду оксадіазолів з фрагментами фторохінолонів [111]. Для закриття оксадіазольного кільця автори реалізували класичний підхід, а саме циклізацію арилкарбонових кислот і семікарбазиду в присутності фосфору оксохлориду. Наступним етапом було діазотування та додавання дрібнодисперсного порошку міді, що має каталітичну дію при кімнатній температурі, і, як наслідок, це призводить до утворення 2-хлоро-5-арил-1,3,4-оксадіазолів. Реакція останніх з піперазиною фторохінолонів в присутності натрію гідрокарбонату (схема 1.54) призвела до утворення кінцевих сполук *N*-заміщених піперазинілхінолонів **87**.

Схема 1.54



R. Gudipati та співавтори в пошуку протипухлинних засобів успішно поєднали оксадіазольне кільце з індольним фрагментом [112], синтезувавши 3-[4-(5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)феніліміно]індолін-2-они **88** (схема 1.55).

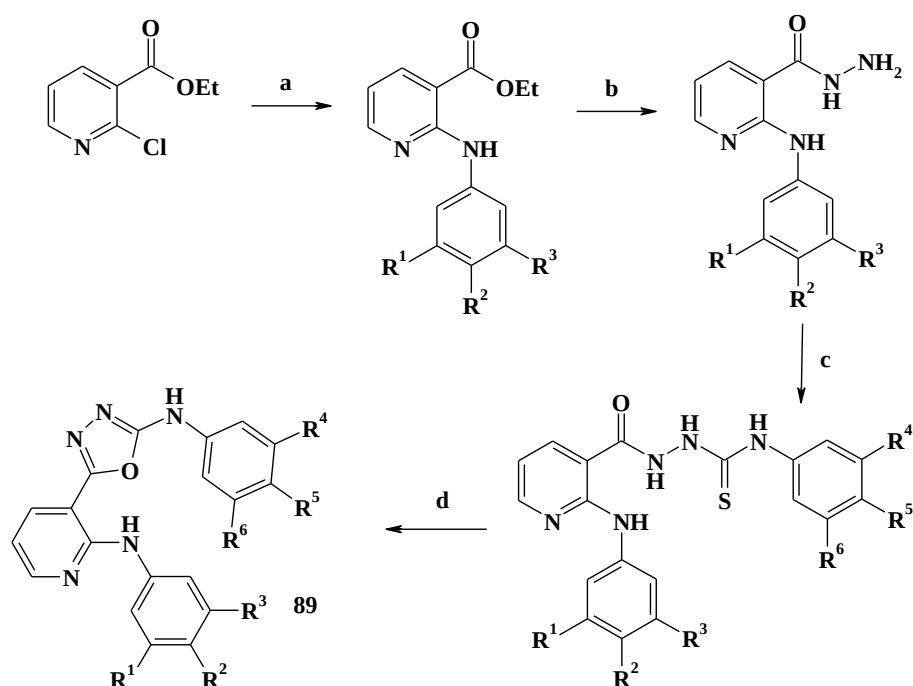
Схема 1.55



Серію похідних 1,3,4-оксадіазолу поєднаних з 2-анілінонікотиніловим фрагментом (схема 1.56) отримали Ahmed Kamal та співавтори [113]. Як

вихідну сполуку використано етиловий естер 2-хлоронікотинової кислоти, який кип'ятили в етиленгліколі з заміщеними анілінами. Отриманий проміжний естер піддавали гіdraзинолізу, а при подальшій взаємодії з арилізотіоціанатами одержали відповідні тіосемікарбази. Цільові продукти **89** синтезували циклізацією тіосемікарбазидів з тозилхлоридом в системі піридин – тетрагідрофуран.

Схема 1.56

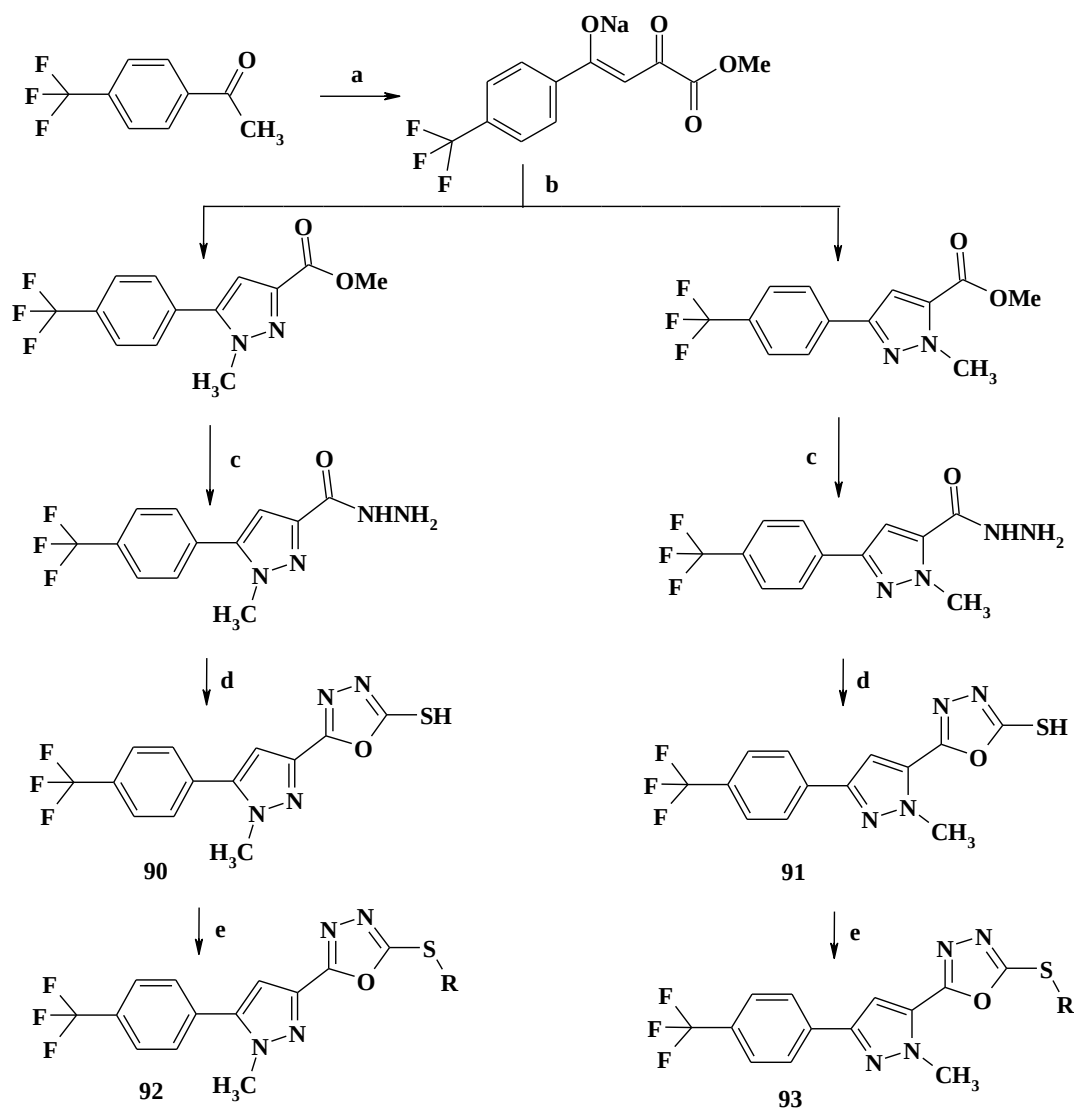


(a) substituted anilines, ethylene glycol, 160 °C, 8 h; (b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ethanol, reflux, 6 h;
(c) aryl isothiocyanates, dry benzene, rt, 8 h; (d) TsCl, pyridine, THF, reflux 2-3 h.

У літературних джерелах також зустрічається інформація про протиракову активність сполук, що мають в своїй структурі піразоліновий та оксадіазольний цикли. Зокрема, є повідомлення про синтез S-заміщених 1,3,4-оксадіазолів з *N*-метил-4-(трифторметил)фенілпіразоловими фрагментами у молекулах **92,93** [114]. Вихідною сполукою автори обрали 4-трифторметилацетофенон (схема 1.57), який при обробці натрію метилатом і диметил оксалатом в метанолі утворював інтермедіат, при циклізації якого з *N*-метилгідразину сульфатом в льодяній оцтовій кислоті при нагріванні до 105°C одержували проміжні метилові естери *N*-метил-(4-трифторометил)-фенілпіразолкарбонової кислоти. Подальший гіdraзиноліз даних естерів і

циклізація в присутності карбону дисульфід у метанольному розчині калію гідроксиду при нагріванні приводила до відповідних 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-(3*H*)-тіонів **90** і **91**. Сполуки **90,91** обробляли різними заміщеними арилгалідами в присутності калію карбонату і диметилформаміду при нагріванні до 80 °С з утворенням цільових похідних **92,93**.

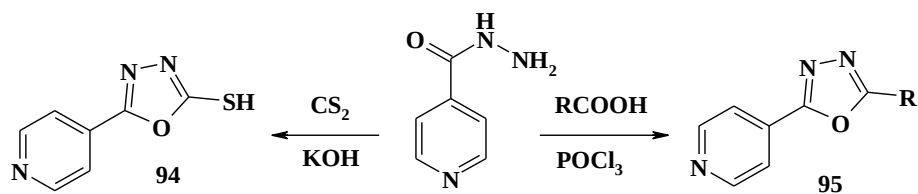
Схема 1.57



(a) dimethyloxalate, NaOMe, MeOH, rt; (b) methyl hydrazide hydrate, AcOH, 105 °C;
(d) CS₂, KOH, MeOH, reflux; (e) aryl halides, K₂CO₃, DMF, 80 °C.

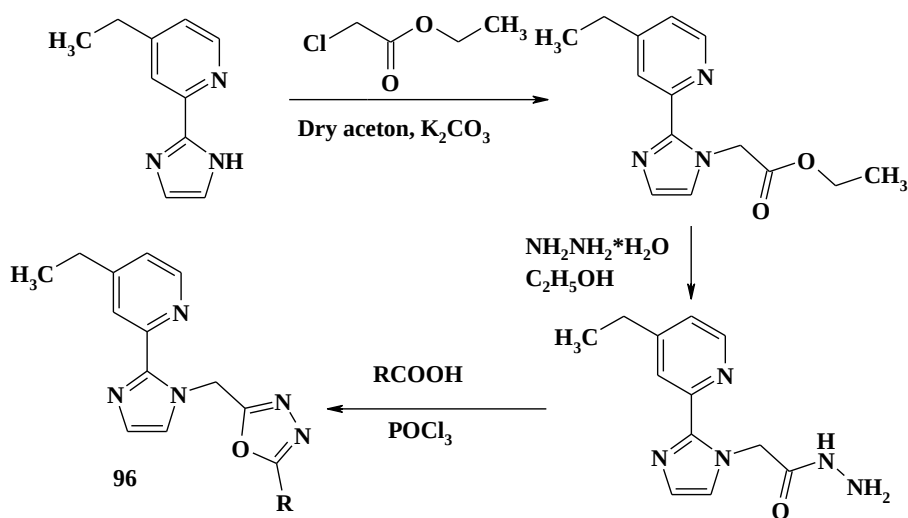
S.J. Gilani та співавтори поєднали в одній молекулі оксадіазольний фрагмент з протитуберкульозним лікарським засобом ізоніазидом з метою дослідження фармакологічних властивостей отриманих сполук **94,95** (схема 1.58) [115].

Схема 1.58



Дизайн молекулярних структур з піридиновим, імідазольним та оксадіазольним гетероциклами описав у своїй статті М.У. Wani [116]. Синтез здійснювали за класичною методикою (схема 1.59), отримавши фармакологічно активний 2-(4-етилпіридил)-1H-імідазол, сполучений з заміщеним 1,3,4-оксадіазолом **96**.

Схема 1.59



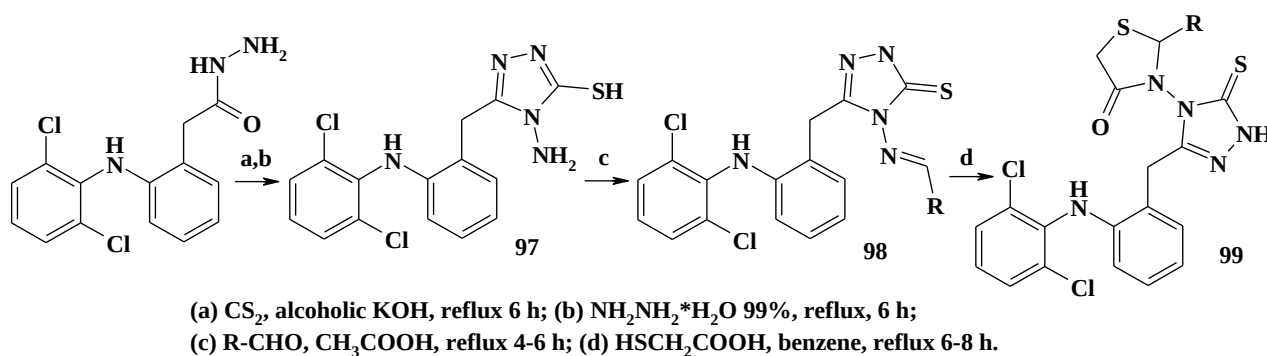
1.2. Синтез похідних 4-тіазолідинону, тріазолу та оксадіазолу з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену

Метою даного розділу є опрацювання та критична оцінка літературних даних про можливі поєднання відомих нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену з ядрами 4-тіазолідинону, тріазолу та оксадіазолу.

Зокрема, Krishna та співавтори описують багатостадійний синтез нових похідних з дифеніламіновим, 1,2,4-тріазольним та тіазолідиноновим

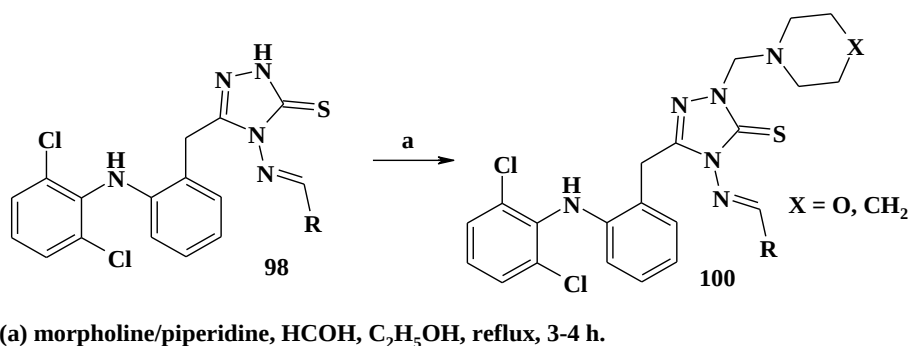
фрагментами на основі диклофенаку [29]. Проміжна сполука 3-[2-[(2',6'-дихлорфеніл)аміно]бензил]-4-аміно-5-меркапто-(4*H*)-1,2,4-тріазол **97** була синтезована за умовами методу, описаного Reid і Heindel у 1980 р. Цей метод включає синтез дитіокарбазинатної солі взаємодією гідразиду диклофенаку і карбону дисульфід у спиртовому розчині калію гідроксиду з подальшою обробкою гідразингідратом. Одержану сполуку **97** конденсували з різними альдегідами в присутності льодяної оцтової кислоти з утворенням відповідних основ Шиффа **98**. Тріазол-тіазолідинонвмісні сполуки **99** отримали при взаємодії з тіогліковою кислотою в присутності бензолу (схема 1.60).

Схема 1.60



У цій же роботі автори описують спосіб модифікації основ Шиффа **98** в реакції Манніха з формальдегідом і відповідними вторинними амінами. Реакція відбувається шляхом утворення солей іммонію, які атакуючи гетероатом N²-тріазолу регіоселективно утворюють основу Манніха **100** (схема 1.61).

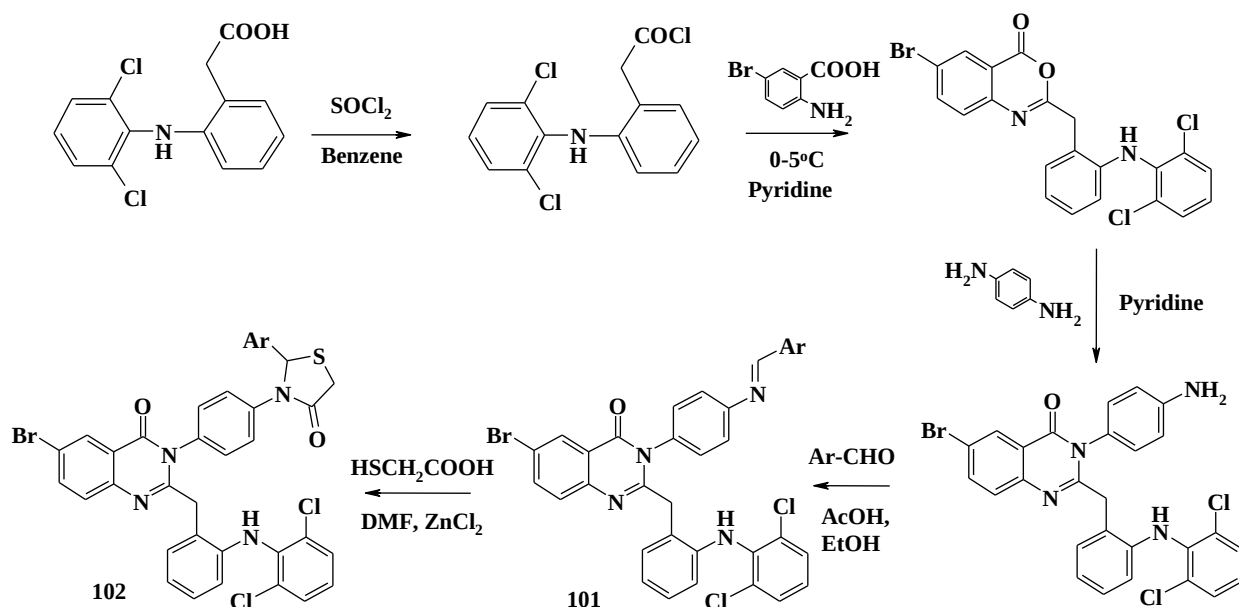
Схема 1.61



З метою спрямованого синтезу сполук з протитуберкульозною активністю Navin B.Patel і Virendra N.Patel одержали 2-[2-(2,6-дихлорфеніл)аміно]фенілметил-3-[4-(2-заміщені-феніл-4-

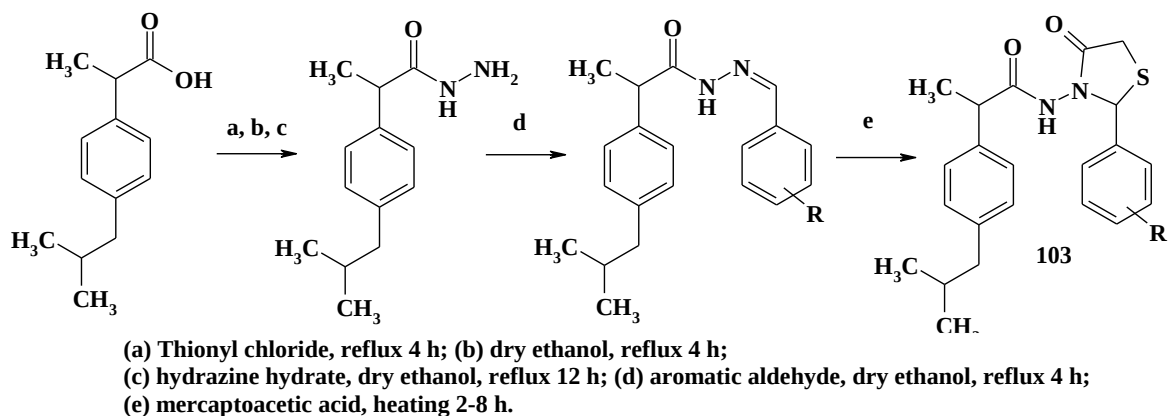
оксотіазолідиніл)арил]-6-бромохіназолін-4(3*H*)они **102** (схема 1.62) [61]. Синтез було здійснено з використанням вихідної 2-[(2,6-дихлорфеніл)аміно]фенілоцтової кислоти, яку послідовно, через хлорангідрид перетворювали в похідне бензодіоксану. Наступним етапом була взаємодія з *n*-фенілендіаміном і заміщеними ароматичними альдегідами, що завершувалась утворенням сполуки **101**. В подальшому інтермедіат **101** при циклізації з тіогліколевою кислотою давав кінцевий продукт **102**.

Схема 1.62



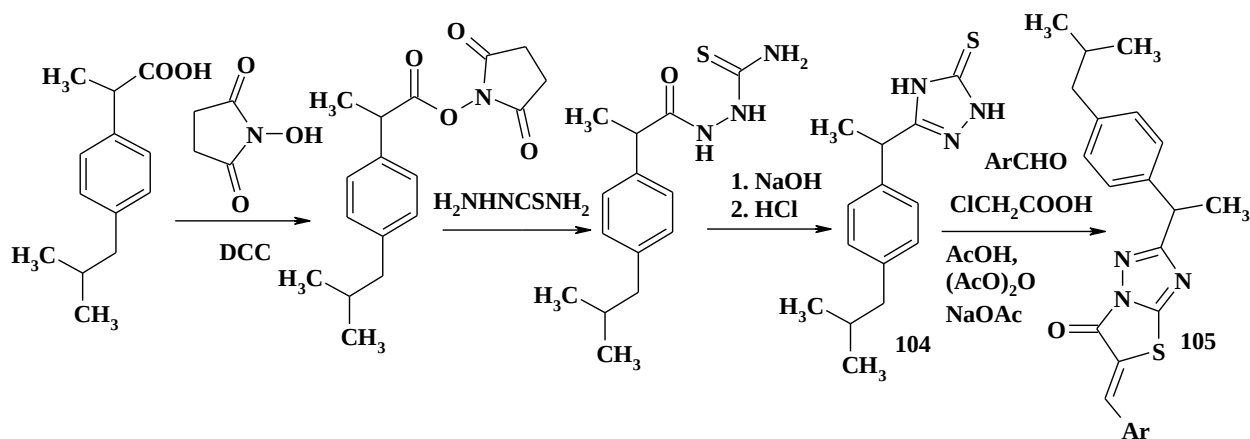
Ioana M. Vasincu та співавтори отримали похідні 4-тіазолідинону і 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти (ібупрофену) як потенційні протизапальні та антиоксидантні засоби [62]. Зазначені сполуки синтезували в декілька етапів. Спочатку 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонова кислота вступала у взаємодію з тіонілхлоридом з подальшим додаванням безводного етанолу для отримання відповідного етилового естру ібупрофену, який перетворювали в гідразид за допомогою реакції з 66% гідразин-гідратом. Подальша конденсація отриманого продукту з різними ароматичними альдегідами дозволила одержати відповідні гідразони ібупрофену з задовільними виходами. На останній стадії взаємодією гідразонів з меркаптооцтовою кислотою були одержані цільові похідні 4-тіазолідинону **103** з помірними або високими виходами (схема 1.63).

Схема 1.63



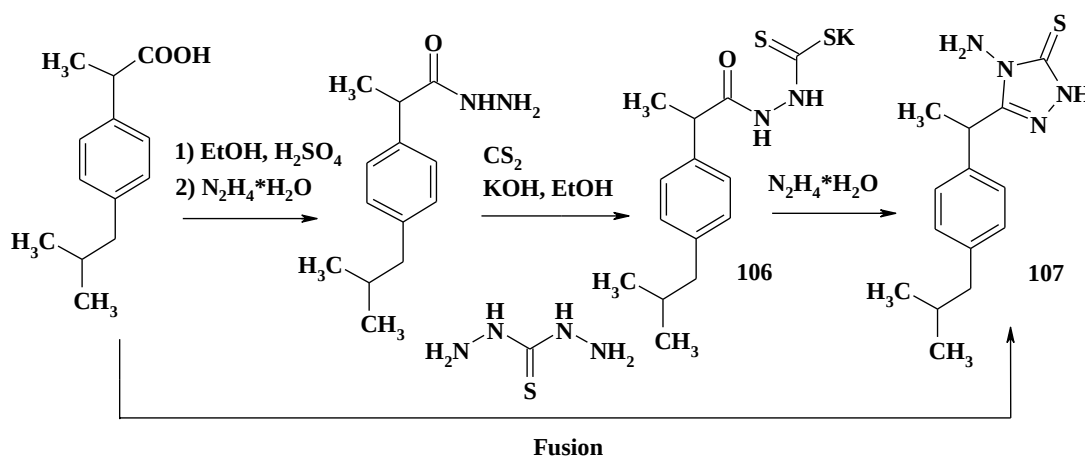
З метою зменшення побічних ефектів ібупрофену з боку шлунково-кишкового тракту Uzgören-Baran та співавтори [10] синтезували тіазоло[3,2-*b*]-1,2,4-тріазол-5(6*H*)-они з фрагментом ібупрофену **105** (схема 1.64). Синтез цільових сполук здійснювали в три етапи. Взаємодією ібупрофену з *N*-гідросукцинімідом у присутності DCC (дициклогексилкарбодііміду) одержали *N*-[2-(4-(2-метилпропіл)феніл)етилпропаноїлокси]сукцимід. Отриманий естер взаємодіяв з тіосемікарбазидом з утворенням 1-ацилтіосемікарбазиду, циклізація якого при нагріванні в 10% NaOH і подальшим підкисленням HCl привела до (±)-3-[1-(4(2-метилпропіл)феніл)етил]-1,2,4-тріазол-5-тіону **104**. 6-заміщені тіазоло[3,2-*b*]-1,2,4-тріазол-5(6*H*)-они **105** були синтезовані циклізацією сполуки **104** з хлороцтовою кислотою та відповідними альдегідами у присутності оцтової кислоти, оцтового ангідриду та безводного ацетату натрію в одну стадію з виходами 10-51%.

Схема 1.64



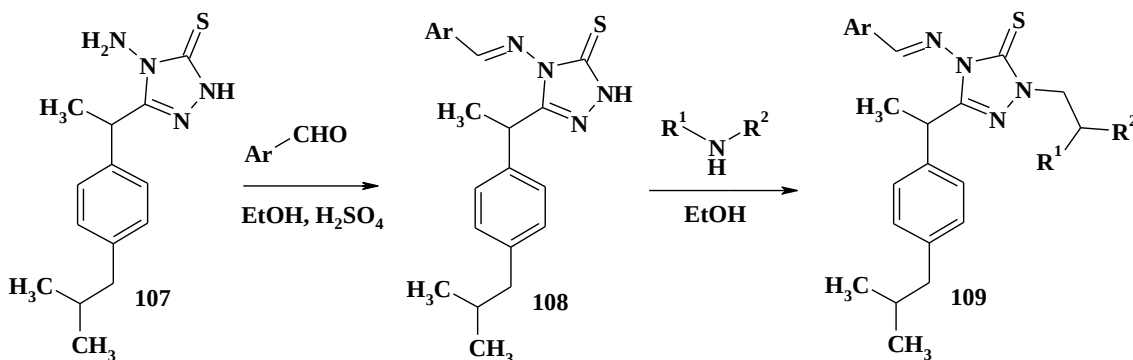
К.В. Sujith та співавтори за допомогою трикомпонентної реакції Манніха отримали з ібупрофену серію 4-[(4-арил)метиліден]аміно-2-(заміщених-4-ілметил)-5-{1-[4-(2-метилпропіл)феніл]етил}-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів [11]. Вихідний ібупрофензаміщений тріазол **107** отримали двома методами (схема 1.65). За першим методом дитіокарбамінат **106**, одержаний взаємодією гідразиду ібупрофену з карбону дисульфідом і калію гідроксидом в етанолі, вводили в реакцію з гідразингідратом. За другим методом ібупрофен сплавляли з тіокарбогідразидом, при чому цей спосіб є зручнішим, оскільки час реакції значно скорочується при більших виходах продукту.

Схема 1.65



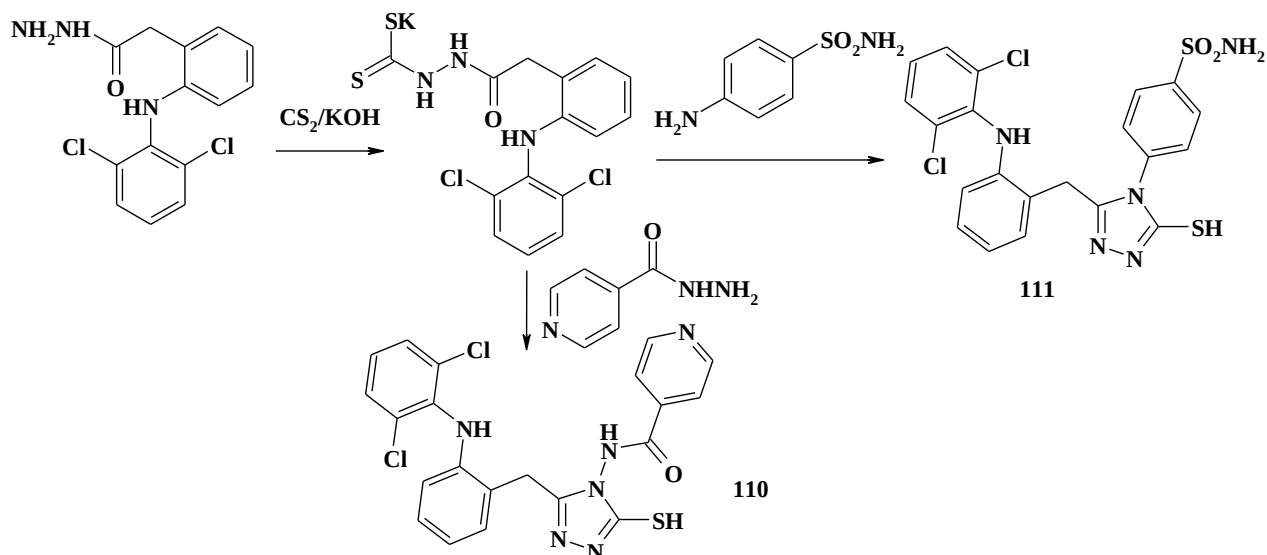
Синтезований тріазол **107** (схема 1.66) конденсували з альдегідами в присутності каталітичної кількості концентрованої сірчаної кислоти з утворенням основ Шиффа **108**, які в реакції Манніха з формальдегідом та вторинними амінами утворювали *N*-основи Манніха **109**.

Схема 1.66



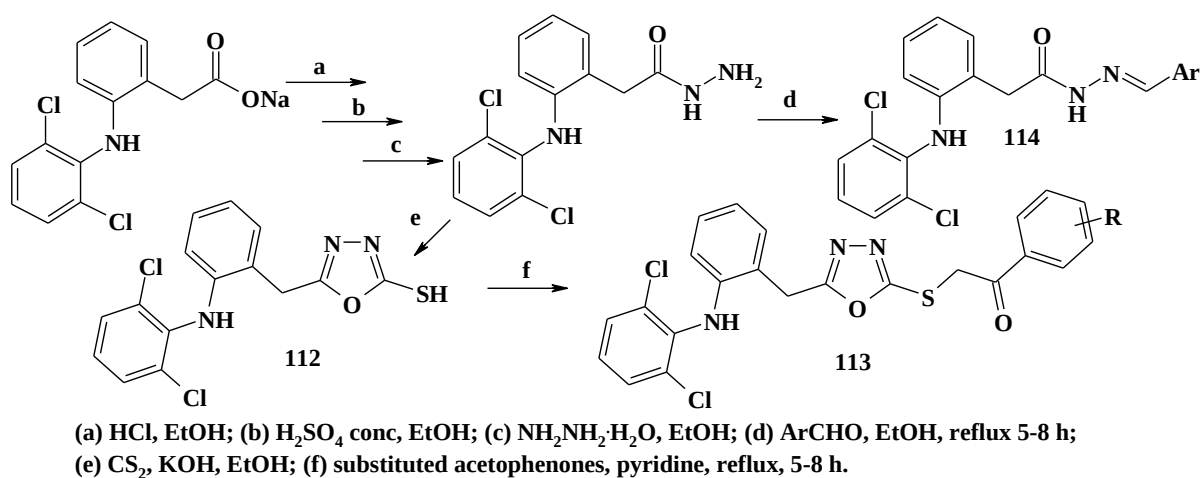
S. Pattan та співавтори описали синтез (схема 1.67) та дослідження протизапальної та антитуберкульозної активностей похідних 1,3,4-тріазолу з фрагментом диклофенаку **110** і **111** [30].

Схема 1.67



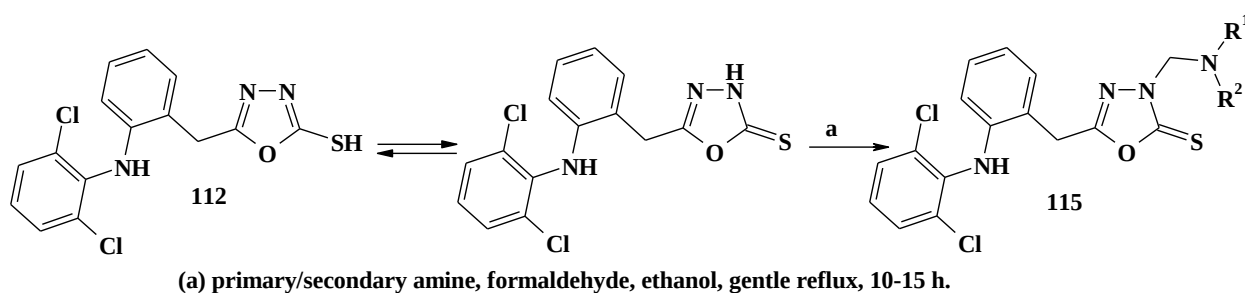
5-[2-(2,6-Дихлорофеніламіно)бензил]-1,3,4-оксадіазол-2-тіол **112** (схема 1.68) одержано взаємодією гідразиду диклофенаку з дисульфідом карбону та калію гідроксидом. При взаємодії сполуки **112** з α -бромоацетофенонами одержано групу *S*-фенацильних похідних **113**. На основі гідразиду диклофенаку синтезовано основи Шиффа **114**, для яких разом з похідними 1,3,4-оксадіазолу **112,113** проведено вивчення протизапальної та анальгетичної активностей [42].

Схема 1.68



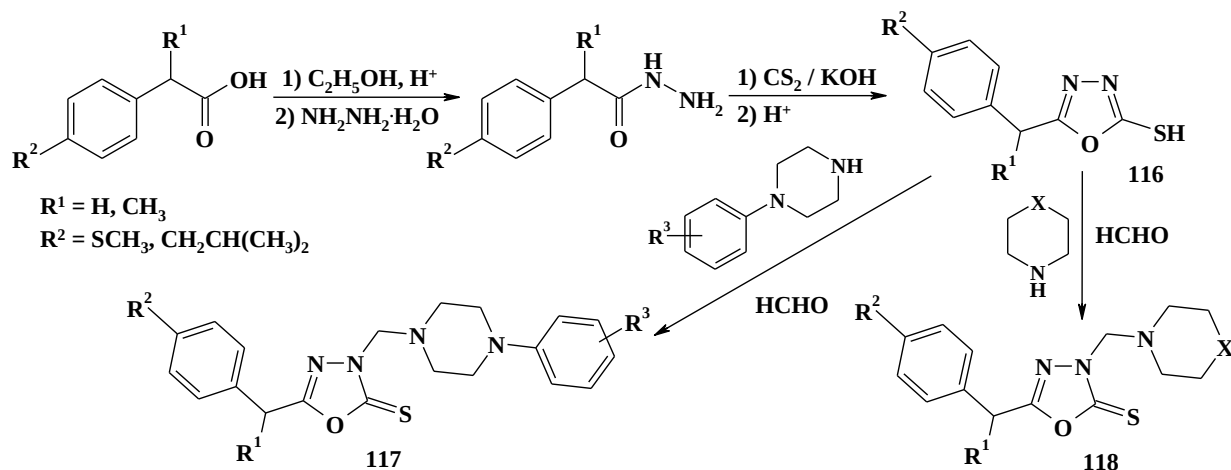
Продовжуючи розвиток даної тематики, М.В. Palkar та співавтори синтезували ряд основ Манніха **115** як потенційних протизапальних агентів у результаті реакції вихідного 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-1,3,4-оксадіазол-2-тіолу **112** (схема 1.69) з первинними ароматичними або вторинними циклічними амінами та розчином формальдегіду в середовищі етанолу при тривалому обережному кип'ятінні [41].

Схема 1.69



Шляхом циклізації гідразидів, отриманих в результаті двостадійних перетворень з ібупрофену та 4-метилтіофенілацетатної кислоти, під дією сірковуглецю в спиртовому розчині калію гідроксиду синтезовано відповідні 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли **116** (схема 1.70). Останні модифіковано в реакції амінометилування з циклічними амінами (морфолін, піперидин, похідні *N*-арилпіперазину) та розчином формальдегіду, що дозволило синтезувати ряд основ Манніха **117,118**, для яких вивчались протизапальна, анальгетична, ульцерогенна та антимікробна активності [9].

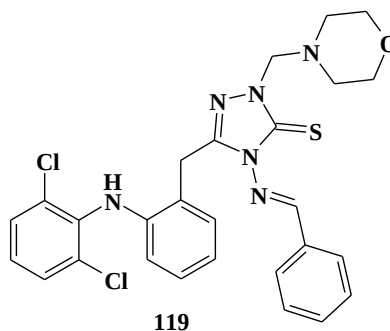
Схема 1.70



1.3. Біологічна активність похідних 4-тіазолідинонів, тріазолів та оксадіазолів з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену в молекулах

1.3.1. Протимікробна, протитуберкульозна та фунгіцидна активність.

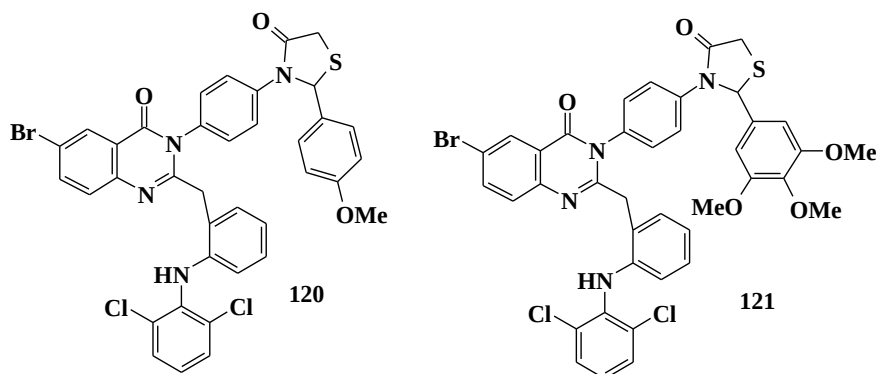
Для сполук, що містять у своїй структурі дифеніламіновий фрагмент, поєднаний з ядром тріазолу [29] досліджували протитуберкульозну активність проти штаму *M. tuberculosis* H₃₇Rv в різних концентраціях (від 50 μM до 0.2 μM) з застосуванням стандартного кількісного аналізу в мікропланшеті з використанням барвника Alamar Blue (*Microplate Alamar Blue Assay, MABA*). Результати дослідження показали, що синтезовані речовини виявили активність в концентраціях від 25 до 0.2 μM, а сполука **119** виявилась ефективною проти даного штаму *M. tuberculosis* в дозі, співмірній з препаратом порівняння – ізоніазидом.



Цитотоксичність досліджуваних речовин визначали методом МТТ (*Microculture Tetrazolium Assay*) на епітеліальних клітинах нирок зеленої мавпи (*Vero*) та ракових клітинах печінки (*HepG2*). Одержані результати показали, що сполуки не є цитотоксичними, отже, антитуберкульозна дія не була цим зумовлена. Також проводилось дослідження *in vivo* антибактеріальної активності проти *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923), *Escherichia coli* (ATCC-25922) і *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-27853). В якості референт-препарату використано розчин ампіциліну в ДМСО. Мінімальна інгібуюча концентрація (*Minimum Inhibitory Concentration, MIC*)

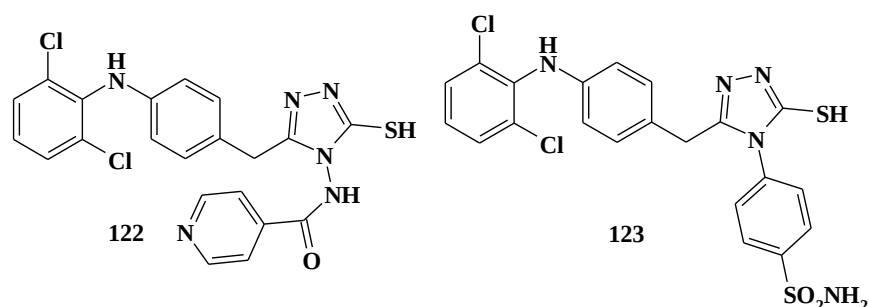
визначалась двома методами серійних розведень. Деякі синтезовані речовини показали потенційну активність при 12.5 μM проти тестових штамів бактерій.

Нові похідні (4-оксотіазолідиніл)хіназолін-4(3H)онів і 2-[(2,6-дихлорофеніл)аміно]фенілоцтової кислоти (диклофенаку) були досліджені на антибактеріальну та фунгіцидну активність в двох концентраціях 100 і 200 μM проти двох грампозитивних збудників (*Pseudomonas Sp.* і *B.subtilis*) та двох грамнегативних штамів (*Ceretium* & *E.coli*); використовувався метод паперових дисків, а ефект порівнювали з розчинами стандартних препаратів пеніциліну G, ампіциліну і амоксициліну [61]. Найпомітніший антибактеріальний ефект виявили сполуки з 4-метокси- та 3,4,5-триметоксифенільними замісниками в 2 положенні оксадіазольноно циклу (сполуки **120** і **121**).

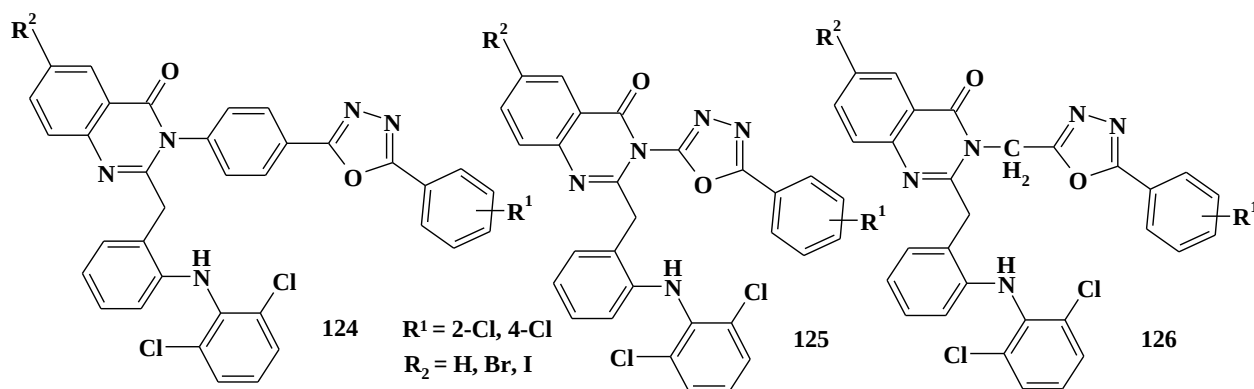


Поєднання в одній молекулі фрагменту диклофенаку і тріазольного фрагменту дозволило отримати речовини, які виявили протитуберкульозну, антибактеріальну та протигрибкову активності [30]. Антибактеріальну активність проти *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* перевіряли *in vitro* методом дифузії в агар; фунгіцидну дію проти *Candida albicans* і *Aspergillus niger* досліджували на поживному середовищі сабуро-декстрозного агару, інкубованого при 37 °C протягом 18-24 год. Речовини вивчали в концентраціях 200 $\mu\text{M}/\text{мл}$, а в якості стандартних лікарських засобів – норфлуксацин і гризеофульвін. Антитуберкульозну активність перевіряли проти штаму *M. tuberculosis* H₃₇Rv в агаровому середовищі Міддлбрука. Окрім того, для синтезованих речовин перевіряли їх протизапальну активність на моделі карагенінового набряку з використанням диклофенаку, як еталонного

препарату. Досліджувані речовини **122,123** за результатами експериментів проявили помірні протимікробні та антигрибкові властивості, проте обидві речовини показали антиексудативний ефект на рівні з еталонним препаратом.



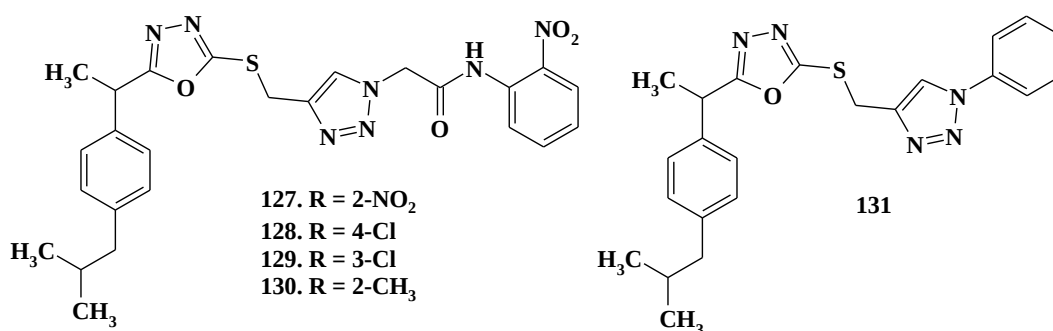
Серію оксадіазолів з фрагментами диклофенаку у структурі **124-126** досліджували на присутність протимікробних та пригрибкових властивостей [118]. Тестування проводили щодо штамів двох грампозитивних бактерій (*S. aureus* та *S. pyogenes*) та двох грамнегативних мікроорганізмів (*E. coli*, *P. aeruginosa*), використовуючи ампіцилін як стандартний препарат. Результати показали, що більшість сполук володіли перспективною антибактеріальною активністю (MIC = 50-250 мкг/мл) відносно грампозитивних мікроорганізмів. Щодо грамнегативних бактерій активність спостерігалась не у всіх сполук даної серії, а ті, що виявились ефективними, демонстрували пригнічення росту флори у вищих концентраціях (200-250 мкг/мл).



Протигрибкову активність **124-126** досліджували *in vitro* проти трьох видів грибків *C. albicans*, *A. niger*, *A. clavatus*. Ефективність порівнювали з гризеофульвіном. Більшість сполук виявились активними по відношенню до *C. Albicans* в інтервалі концентрацій 100-500 $\mu\text{M}/\text{мл}$ (*Minimal fungicidal*

concentrations, MFC), по відношенню до *A. niger* і *A. Clavatus* активність була помірною (MFC=200-250 μ М/мл).

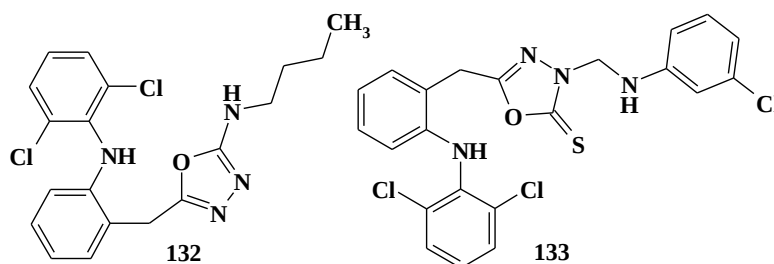
Ряд оксадіазолів з залишком ібупрофену у молекулах **127-131** також було досліджено на протимікробну активність [119] щодо *B. Subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *P. Aeruginosa*, *E. coli* і *K. pneumonia*, контрольний препарат - амікацин. Більшість речовин даної групи виявилась ефективною по відношенню до наведених мікроорганізмів.



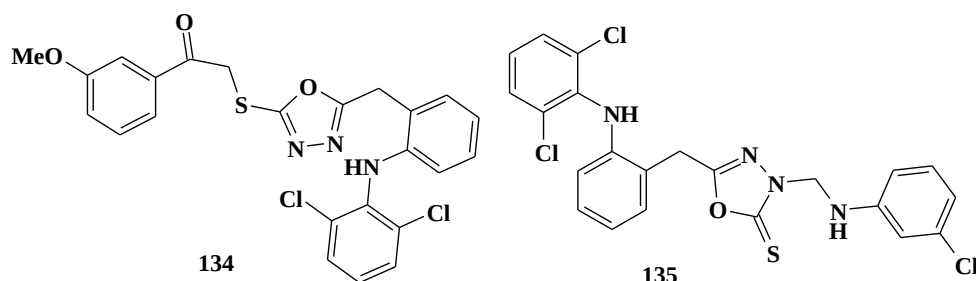
1.3.2. Протизапальна та знеболююча активність. У своєму огляді F. Hafeez [117] систематизував дані досліджень біологічної активності речовин, які отримували на основі диклофенаку. Так, похідні оксадіазолу досліджували на предмет протизапальної та анальгезуючої дії. Було відзначено, що присутність груп, що є донорами електронів відповідала за наявність протизапальної дії в аналогах оксадіазолу, зокрема сполука **132** виявила мінімальну ульцерогенність і більший протизапальний потенціал, ніж стандартний диклофенак (% пригнічення запальної реакції **132** 84.61 $\pm$ 1.00%, порівняно з 80.76 $\pm$ 3.71% диклофенаку).

Для іншої групи оксадіазолів на основі диклофенаку також досліджено протизапальну, знеболюючу та жарознижуючу дію [41]. При перевірці гострої токсичності дійшли висновку, що сполуки не проявляють цитотоксичного ефекту навіть у великих дозах (2000мг/кг ваги). Проводилось дослідження інгібуючої активності *in vitro* щодо ЦОГ-2, порівняно з ферментом ЦОГ-1 з використанням набору для колориметричного дослідження інгібування ЦОГ (овечої). Відсоток пригнічення ЦОГ-1 і ЦОГ-2 розраховувався порівнянням інкубації з контролем (в якості еталонів використовувались диклофенак і

целекоксиб). Серія речовин показала активність на високому та середньому рівні, сполука **133** є найбільш перспективним об'єктом для розробки нових протизапальних засобів з кращою ефективністю та безпекою.



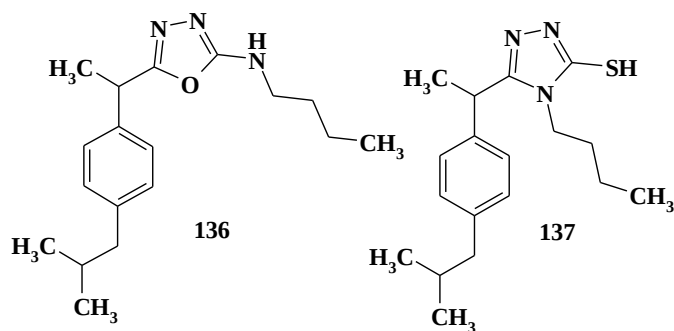
Під час фармакологічних випробувань нових похідних 2-[(2,6-дихлороаніліно)феніл]оцтової кислоти, функціонально заміщеної оксадіазольним ядром, досліджено їх протизапальну і знеболюючу активність (на моделі карагенінового набряку лап щурів), а також гостру ульцерогенність речовин [42]. Диклофенак, який був вихідною сполукою в синтезі зазначених похідних, був використаний в якості еталонного препарату. Найактивнішим протизапальним агентом виявилась сполука **134** (пригнічення запальної реакції 74.23%, стандартний препарат (диклофенак) – 71.30%).



Також повідомлялось про синтез 1,3,4-оксадіазолмісних основ Манніха, отриманих на базі диклофенаку [8]. Ці похідні виявили невисоку токсичність по відношенню до шлунково-кишкового тракту і потужну протизапальну, знеболюючу та жарознижуючу активність. Для виявлення та оцінки протизапальної активності сполук було використано стандартний протокол моделі карагенінового набряку, а для знеболюючої – модель «оцтових корчів» у щурів. Сполука **135** показала результати близькі до дії референс-препарату, при значно зниженому індексі ульцерогенності (% пригнічення запалення – 74.4% (диклофенак – 66.2%), анальгезуюча активність – 82.2% (диклофенак – 79.3%),

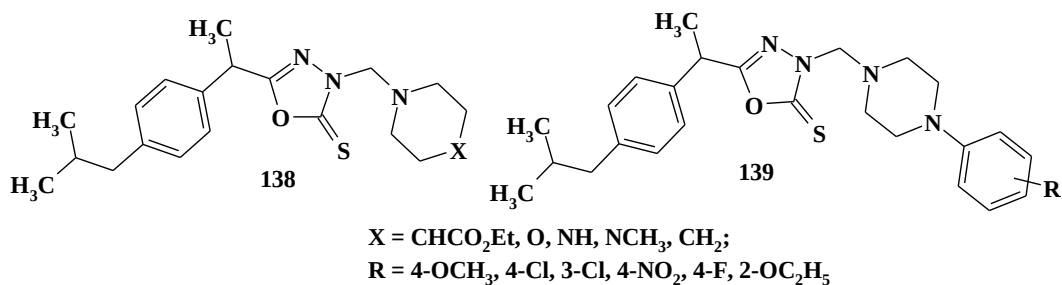
жарознижуюча дія – 5.40 (диклофенак - 6,70), показник ульцерогенності – 2.1-2.6 (диклофенак – 5.5-6.2).

Серія похідних 1,3,4-оксадіазолу та 1,3,4-тріазолу з фрагментами ібупрофену в молекулах були досліджені на предмет протизапальної та знеболюючої активностей [120]. Саме з метою зменшення ульцерогенного ефекту ібупрофену карбоксильна група в його структурі була замінена на гетероциклічні фрагменти. На моделі карагенінового набряку лап щурів досліджувана група речовин проявила від 50 до 86% пригнічення ексудації, тоді як контрольний препарат (ібупрофен) показав пригнічення на рівні 92% в тій же дозі (перорально). П'ять найактивніших сполук було відібрано для подальшого дослідження їх знеболюючого ефекту, ульцерогенності і впливу на перекисне окиснення ліпідів. При цьому всі досліджувані речовини показали зниження ульцерогенності (показник вираженості 0.5-0.8, порівняно з показником ібупрофену – 1.8). При дослідженні впливу даних сполук на перекисне окиснення ліпідів дійшли висновку, що менша здатність провокувати виразки спричинена меншою продукцією малонового діальдегіду (кінцевий продукт перекисного окиснення ліпідів), що виявлявся в слизовій оболонці шлунку. Було обрано сполуку-лідера **136** з максимальними протизапальними (пригнічення ексудації - 86%) властивостями і при цьому мінімальною ульцерогенністю, а також з позитивним впливом на пероксидацію ліпідів. Похідне тріазолу **137** виявило значну анальгезуючу активність (71%) з помірним індексом вираженості ульцерогенного впливу.

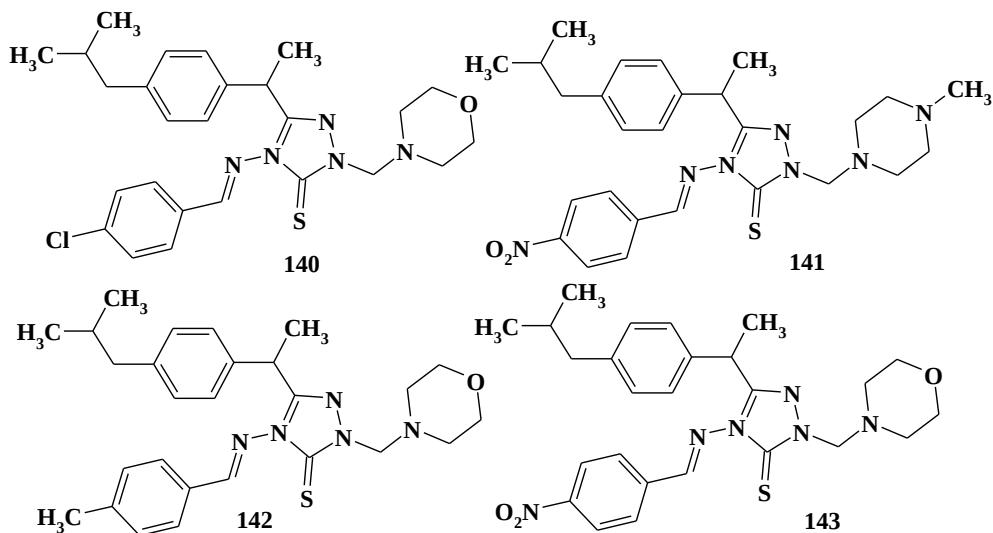


Крім того відомо, що похідні ібупрофену з оксадіазольним фрагментом (сполуки **138** і **139**) виявляють протимікробну, протигрибкову, протизапальну

та анальгезуючу активності зі значно меншою здатністю викликати виразкові враження слизових оболонок шлунково-кишкового тракту [9].

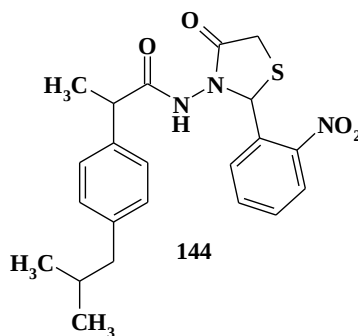


Дослідження антиексудативного та анальгезуючого ефекту також поведено для тріазолів з фрагментом ібупрофену в молекулах [11]. Тестування проводили на моделі карагенінового набряку та методом гарячої пластини відповідно. Найбільш активними протизапальними агентами виявились речовини **140** та **141**, що показали протизапальну активність на рівні 74%. Сполуки **140-143** при скринінгу їх знеболюючої активності показали результати в межах від 64.32% до 79.6% на фоні активності диклофенаку – 79.24%.



1.3.3. Антиоксидантна активність. Було отримано ряд нових похідних тіазолідин-4-он-2-(4-ізобутилфеніл)пропіонової кислоти для вивчення їх протизапальної активності [62]. Також дослідили їх антиоксидантний потенціал *in vitro*. Експеримент проводили за допомогою методів кількісної оцінки захоплення вільних радикалів DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) досліджуваними речовинами (*radical scavenging assay*). Згідно з результатами

даних досліджень, можна зробити висновок, що хімічна модифікація ацилгідрозонів ібупрофену шляхом циклізації до відповідних 4-тіазолідинонів призвела до збільшення антиоксидантного потенціалу, оскільки всі тіазолідинони активніші, ніж їхні попередники – ацилгідрозони, а також ібупрофен. Найактивнішою сполукою виявилась **144**, ефект якої співмірний з активністю вітаміну Е.



Крім розглянутих у огляді фармакологічних ефектів, характерних для гібридних молекул 4-тіазолідинонів, тріазолів та оксадіазолів, комбінованих з диклофенаком та ібупрофеном, в літературі зустрічаються і інші види біологічної активності, що притаманні похідним даних гетероциклічних структур. Велика кількість речовин цієї групи виявила протипухлинну, антипротозойну активність, противірусну (в тому числі антиретровірусну), деякі сполуки зарекомендували себе як потенційні антидепресанти, антиконвульсанти, блокатори рецепторів ангіотензину II. Пошуки нових ліків безперервно ведуться в даному напрямку, про що свідчить поява нових статей та патентів. Наведені аргументи доводять перспективність даного класу сполук як потенційних лікарських засобів і підкреслюють актуальність даної тематики для сучасної медичної та фармацевтичної науки.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ОКСАДІАЗОЛІВ ТА ТРІАЗОЛІВ З ФРАГМЕНТАМИ ДИКЛОФЕНАКУ ТА ІБУПРОФЕНУ В МОЛЕКУЛАХ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Одним з ефективних напрямків пошуку нових потенційно активних сполук є оптимізація вже відомих структур зі збереженням або підсиленням їх фармакологічного профілю та зниженням токсичних параметрів. Концептуально новим підходом до створення ефективних сполук з протизапальною дією та низькими ульцерогенними характеристиками є одержання структурних аналогів відомих нестероїдних протизапальних засобів – ібупрофену та диклофенаку натрію.

Для неконденсованих систем, що поєднують в молекулах залишок диклофенаку з іншими фрагментами, зокрема фенілаланіну [121], оксадіазолу [41], тіадіазолу та тріазолу [122] характерною є анальгетична та протизапальна активність. Крім того, серед тріазолзаміщених похідних диклофенаку ідентифіковано сполуки, що проявили групову ефективність відносно штаму H₃₇Rv *Mycobacterium tuberculosis* зі значеннями мінімальної інгібуючої концентрації (MIC) в діапазоні 0,2-3,125 μМ [29]. Гетерилзаміщені похідні ібупрофену з оксадіазольним [9], бензімідазольним [123] та тріазольним [11] фрагментами також проявляють протизапальну активність. Аналогічний фармакологічний ефект спостерігається у ментилового естеру ібупрофену [124] та його діамінів [125] на основі етилендіаміну та бензатину. Для сполук, в основі хімічної структури яких знаходиться каркас ібупрофену, характерною також є імуномодулююча [123], антимікробна [9], ноотропна та нейропротекторна [126] дії, серед них також відомі інгібітори FAAH (*fatty acid amide hydrolase*) [127].

Як відомо, більшість НПЗЗ є органічними кислотами, що обумовлює певні особливості їх окремих фармакокінетичних параметрів, серед яких розподіл в організмі, а також ульцерогенну дію та недиференційований вплив на біосинтез як запальних простагландинів шляхом інгібування ЦОГ-2, так і фізіологічно важливих (інгібування ЦОГ-1) [124,128-130]. Перспективним напрямком оптимізації «лікоподібних» молекул, що дозволить зберегти або посилити їх фармакологічний потенціал, є модифікація карбоксильної групи в 1,3,4-оксадіазольний цикл, який вважається її біоізостером [131] і водночас позбавлений зазначених вище побічних ефектів. Крім того, ядро 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу є відомим фармакофорним фрагментом, що входить до складу сполук з протигрибковою [132,133], протипухлинною [39,107], противірусною [134,135] та антиоксидантною [19] активностями.

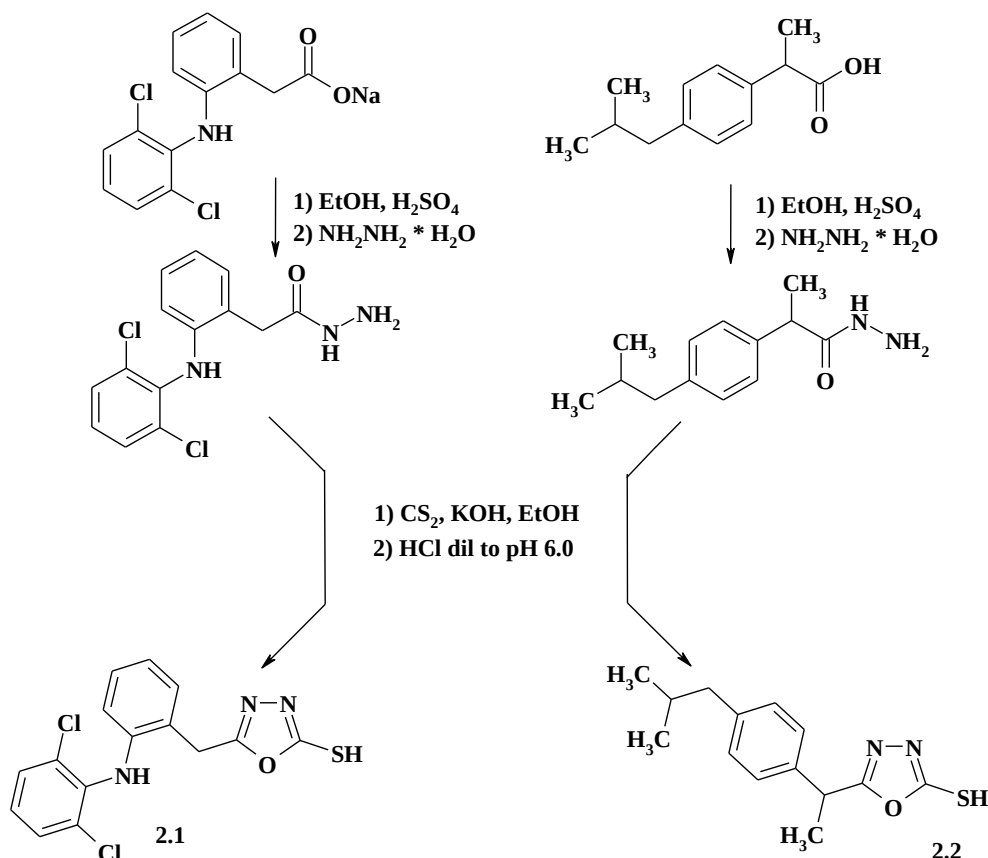
Враховуючи наведене, дизайн молекулярних структур оксадіазолу та тріазолу з фрагментами ібупрофену та диклофенаку є актуальним трендом сучасної фармацевтичної та медичної хімії.

2.1. Синтез похідних 1,3,4-оксадіазолу з фрагментами ібупрофену та диклофенаку в молекулах

2.1.1. Одержання 1,3,4-оксадіазол-2-тіолів на основі ібупрофену та диклофенаку натрію як вихідних сполук для синтетичних досліджень. Відомим та ефективним методом одержання похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу на основі гідразидів карбонових кислот є циклізація останніх під дією дисульфиду карбону при нагріванні в середовищі спиртового розчину лугів [136]. Нами успішно реалізовано даний підхід при використанні гідразидів диклофенаку та ібупрофену як вихідних реагентів, які в наведених вище умовах з наступним підкисленням кислотою хлоридною розведеною утворюють відповідні 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним (2.1) та 1-(4-ізобутилфеніл)етильним (2.2) фрагментами в положенні 5 (схема 2.1).

Гідразиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислот отримали з диклофенаку натрію та ібупрофену за відомими методиками [43, 137].

Схема 2.1



1,3,4-Оксадіазол-2-тіоли **2.1**, **2.2** - кристалічні порошки білого кольору, розчинні при нагріванні у ДМФА, розчинні в оцтовій кислоті, толуолі (**2.2**), при нагріванні в спиртах, нерозчинні воді та ефірі. Очистку синтезованих сполук проводили шляхом перекристалізації з оцтової кислоти (**2.1**) або суміші толуол – гексан (**2.2**). Фізико-хімічні характеристики синтезованих 1,3,4-оксадіазолів **2.1**, **2.2** наведені в таблиці 2.1

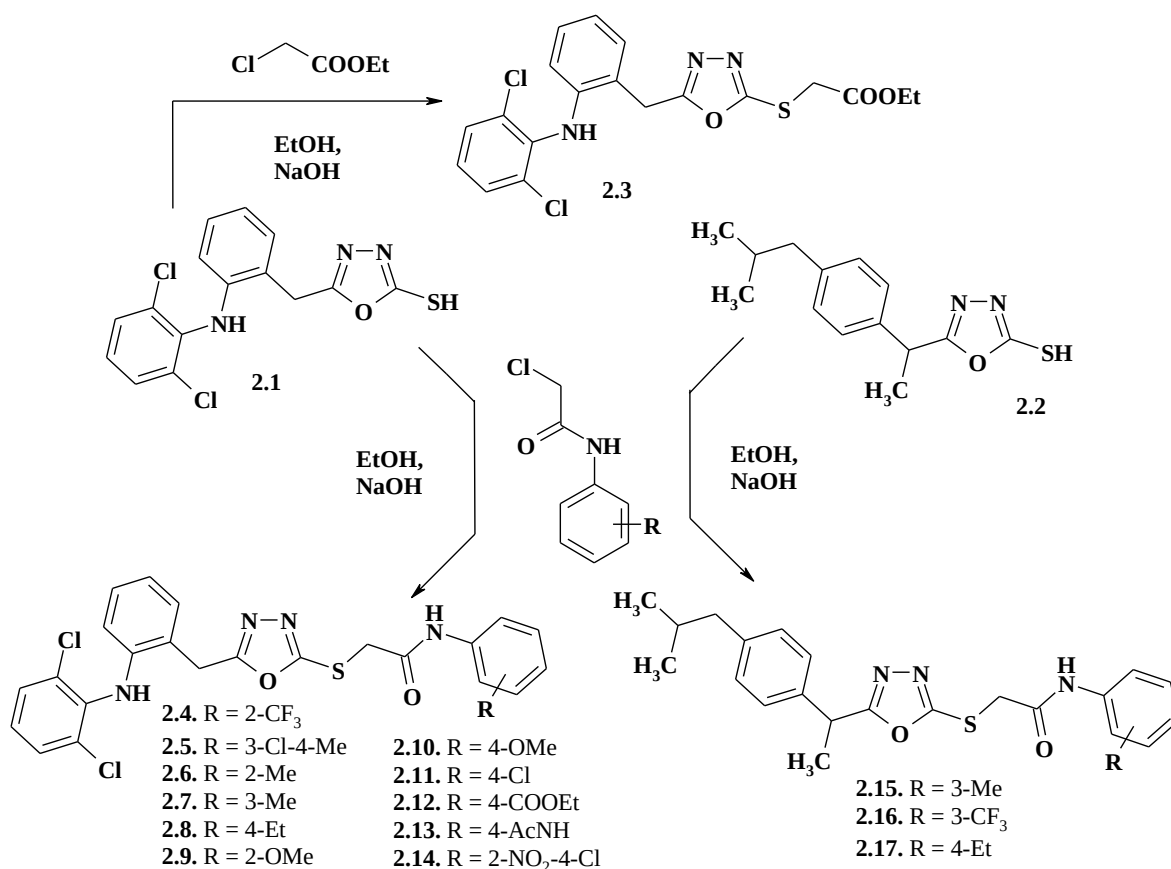
Таблиця 2.1

Фізико-хімічні характеристики 1,3,4-оксадіазол-2-тіолів **2.1**, **2.2**.

Сполука	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
				C	H	N	C	H	N
2.1	87	172-173	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ OS	51.32	3.11	11.78	51.40	3.00	12.00
2.2	79	98-99	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ OS	64.34	6.79	10.57	64.50	6.60	10.40

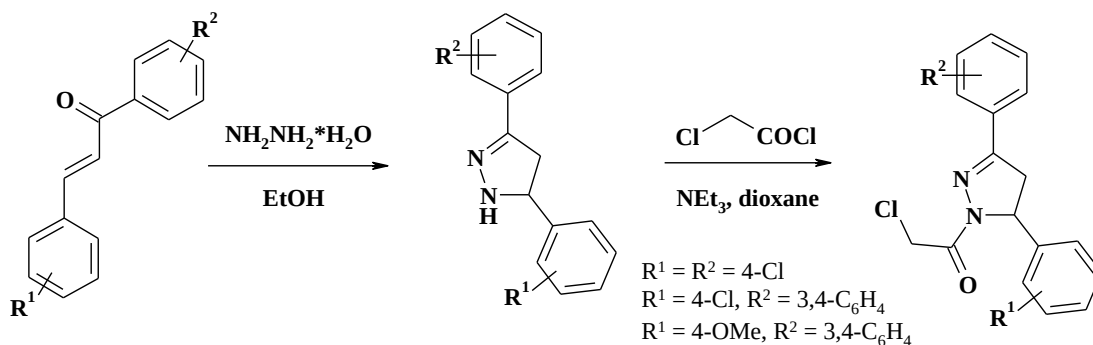
2.1.2. Синтез S-алкільованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах. Подальші хімічні перетворення синтезованих 1,3,4-оксадіазолів **2.1** та **2.2** проводили в реакціях S-алкілювання шляхом генерування *in situ* їх калійних солей в спиртовому середовищі. В якості алкілюючих реагентів використано етилхлороацетат та ряд 2-хлороацетанілідів, що дозволило отримати групу S-алкільованих похідних **2.3-2.17** (схема 2.2).

Схема 2.2



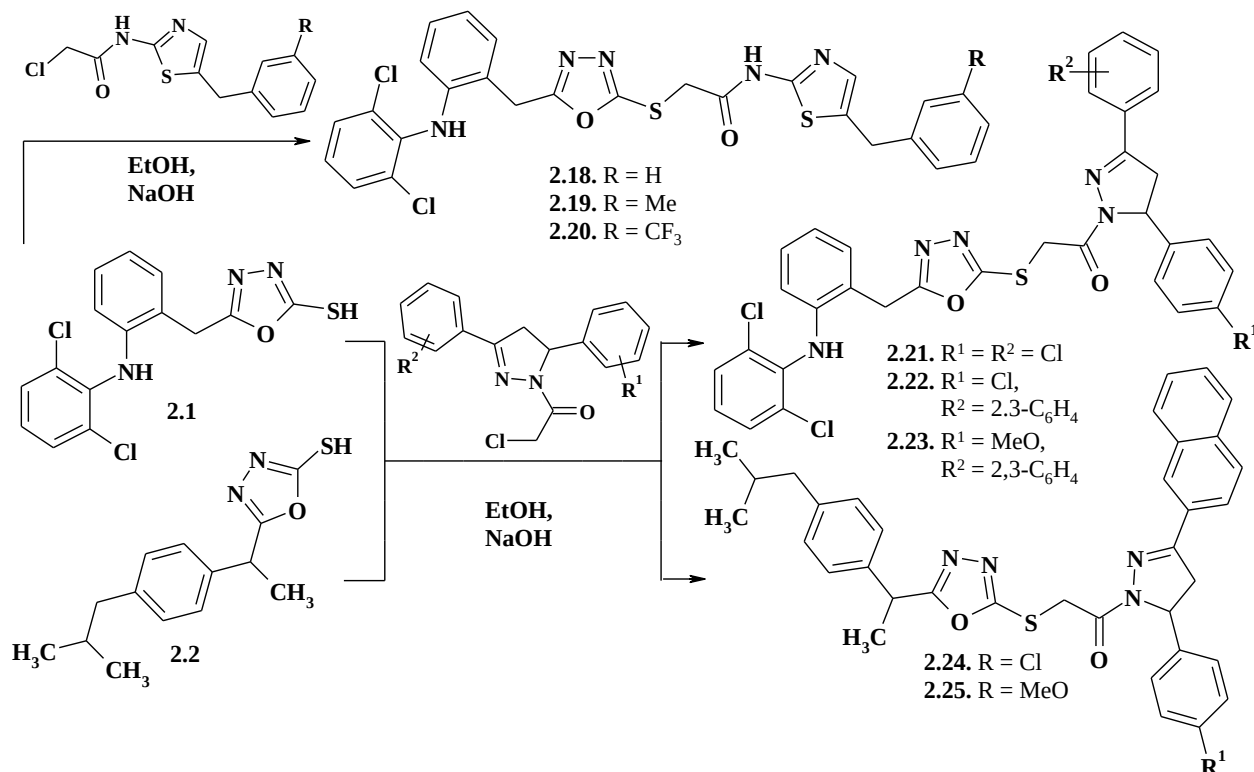
Окрім етилхлороацетату та 2-хлороацетанілідів в реакціях S-алкілювання використано хлороацетаміди на основі 3,5-діарилпіразолінів та 2-аміно-5-бензилтіазолів. Вибір зазначених гетероциклічних фрагментів зумовлений їх суттєвим фармакологічним потенціалом [138-140] для дизайну потенційних лікоподібних молекул. Вихідні діарилпіразоліни для реакції ацилювання хлороацетамідами [141] (схема 2.3) синтезовані за відомим методом взаємодією відповідних діарилпропенонів з гідразин-гідратом в середовищі етанолу [140].

Схема 2.3



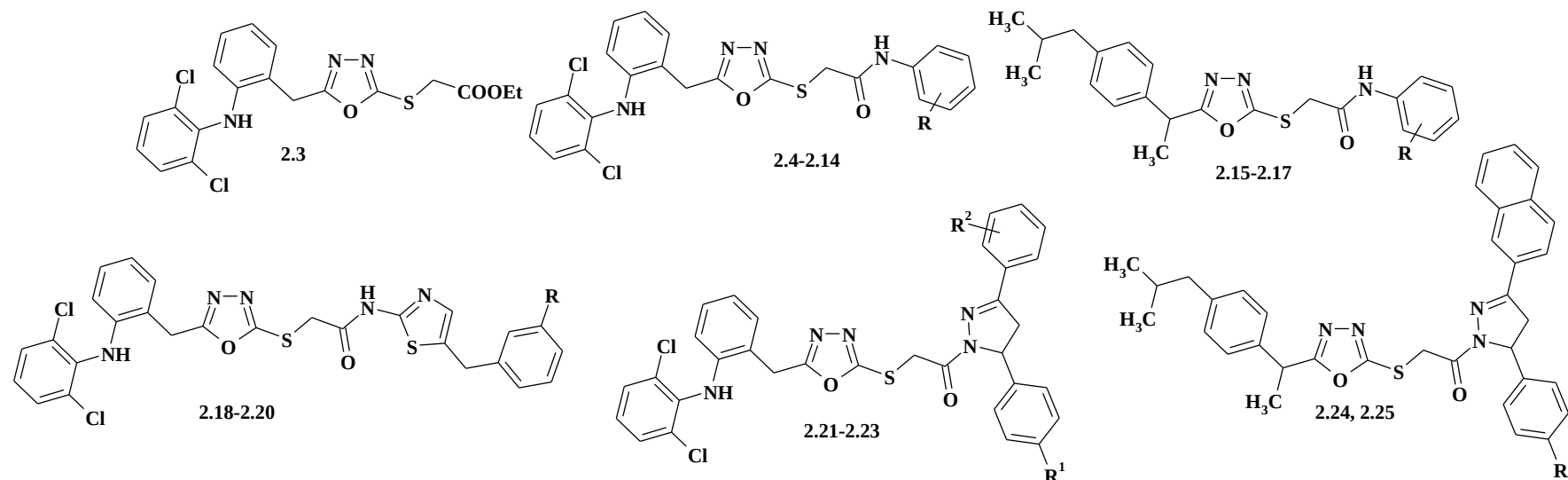
S-алкілювання базових 1,3,4-оксадіазолів *N*-гетерилзаміщеними 2-хлороацетамідами проведено аналогічно до 2-хлороацетанілідів (Схема 2.3).

Схема 2.3.



Синтезовані етиловий естер {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-1,3,4-оксадіазол-2-ілсульфаніл}-оцтової кислоти **2.3** та 2-[(5-*R*-1,3,4-оксадіазол-2-іл)сульфаніл]-*N*-арил(гетерид)ацетаміди **2.4-2.25** - дрібнокристалічні порошки білого кольору, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі (за винятком **2.15-2.17**, **2.24**, **2.25**), гексані, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики одержаних сполук наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Фізико-хімічні характеристики *S*-алкільованих похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу **2.3-2.17**

Сполука	R	R ¹	R ²	Вихід, %	T _{топл} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
							C	H	N	C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.3	-	-	-	72	97-98	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	52.06	3.91	9.59	52.20	4.00	9.45
2.4	2-CF ₃	-	-	74	218-219	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₂ S	52.09	3.10	10.12	52.20	3.30	10.10
2.5	3-Cl-4-Me	-	-	81	209-210	C ₂₄ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O ₂ S	54.00	3.59	10.49	54.20	3.70	10.30
2.6	2-Me	-	-	79	221-222	C ₂₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	57.72	4.04	11.22	57.70	4.10	11.10
2.7	3-Me	-	-	68	204-205	C ₂₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	57.72	4.04	11.22	57.80	4.15	11.00
2.8	4-Et	-	-	69	226-227	C ₂₅ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	58.48	4.32	10.91	58.60	4.20	11.00
2.9	2-OMe	-	-	71	202-203	C ₂₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	55.93	10.87	9.31	55.80	10.70	9.40
2.10	4-OMe	-	-	78	237-238	C ₂₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	55.93	10.87	9.31	56.00	10.80	9.50
2.11	4-Cl	-	-	81	250-251	C ₂₃ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₂ S	53.14	3.30	10.78	53.30	3.50	10.60
2.12	4-COOEt	-	-	69	218-219	C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	56.02	3.98	10.05	55.90	4.10	9.90

Закінчення табл. 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.13	4-AcNH	-	-	72	228-229	C ₂₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₃ S	55.36	3.90	12.91	55.50	4.00	13.00
2.14	2-NO ₂ -4-Cl	-	-	68	178-179	C ₂₃ H ₁₆ Cl ₃ N ₅ O ₄ S	48.91	2.86	12.40	49.00	2.95	12.55
2.15	3-Me	-	-	73	84-85	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	67.45	6.65	10.26	67.60	6.80	10.10
2.16	3-CF ₃	-	-	71	121-122	C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	59.60	5.22	9.07	59.75	5.10	9.30
2.17	4-Et	-	-	78	94-95	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂ S	68.05	6.90	9.92	68.25	7.00	10.00
2.18	H	-	-	82	226-227	C ₂₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂	55.67	3.63	12.02	55.75	3.80	12.10
2.19	3-Me	-	-	84	219-220	C ₂₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O ₂ S ₂	56.38	3.89	11.74	56.50	3.75	11.60
2.20	3-CF ₃	-	-	76	224-225	C ₂₈ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₂ S ₂	51.70	3.10	10.77	51.80	3.15	10.90
2.21	-	Cl	4-Cl	84	168-169	C ₂₃ H ₂₃ Cl ₄ N ₅ O ₂ S	56.24	3.39	10.25	56.40	3.45	10.40
2.22	-	Cl	2,3-C ₆ H ₄	74	206-207	C ₃₆ H ₂₆ Cl ₃ N ₅ O ₂ S	61.85	3.75	10.02	61.90	3.90	9.90
2.23	-	MeO	2,3-C ₆ H ₄	88	199-200	C ₃₇ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₃ S	63.98	4.21	10.08	63.80	4.10	10.20
2.24	-	Cl	-	77	160-161	C ₃₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ S	69.01	5.46	9.20	68.90	5.30	9.00
2.25	-	MeO	-	79	102-103	C ₃₆ H ₃₆ N ₄ O ₃ S	71.50	6.00	9.26	71.35	6.10	9.15

2.1.3. Спектральні характеристики S-алкільованих похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу. Для синтезованих похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадізоду **2.1-2.25** вивчено спектри ^1H ЯМР (прилад Varian Mercury - 400 MHz) і хромато-мас-спектри (Agilent 1100 Series LCMS), які підтверджують структуру, чистоту та індивідуальність цільових сполук (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Спектральні характеристики похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу

Сполука	Спектр ^1H ЯМР, σ (м.ч.), J (Гц)	LC-MS, m/z
1	2	3
2.1	4.26 с (2H, CH_2), 6.19 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.86 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.08 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.14 с (1H, NH), 7.20-7.26 м (2H, аром.), 7.53 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 14.31 с (1H, SH)	352/354 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)
2.2	0.84 д, 0.87 д (6H, $J = 7.1$ Гц, $2*\text{CH}_3$), 1.54 д (3H, $J = 7.2$ Гц, CH_3), 1.77-1.86 м (1H, CH), 2.43 д (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 4.30 кв (1H, $J = 7.1$ Гц, CH), 7.15 д (2H, $J = 8.2$ Hz, аром.), 7.21 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 14.52 с (1H, SH)	263 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (99.0%)
2.3	1.61 т (3H, $J = 7.2$ Гц, CH_3), 4.11 кв (3H, $J = 7.2$ Гц, OCH_2), 4.17 с (2H, CH_2), 4.38 с (2H, SCH_2), 6.21 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.85 т (1H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.08 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.15-7.17 м (1H, NH, аром.), 7.23 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.54 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.)	438/440 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)
2.4	4.24 с (2H, SCH_2), 4.30 с (2H, CH_2), 6.27 д (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 6.85 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.03 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.13-7.18 м (2H, NH, аром.), 7.24 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.50 д (2H, $J = 8.0$ Hz, аром.), 7.59 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.69-7.77 м (2H, аром.), 7.90 д (1H, $J = 7.5$ Hz, аром.), 10.65 с (1H, CONH)	553/554 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (98.5%)
2.5	2.29 с (3H, CH_3), 4.20 с (2H, CH_2), 4.27 с (2H, SCH_2), 6.29 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.77 д (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 6.86 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.07 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.15-7.25 м, 7.31-7.35 м, 7.49-7.53 м (7H, NH, аром.), 10.75 шс (1H, CONH)	533/535 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)
2.6	2.13 с (3H, CH_3), 3.64 с (2H, CH_2), 4.20 д (1H, $J = 17.1$ Гц, SCH_2), 4.22 д (1H, $J = 17.1$ Гц, SCH_2), 6.28 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.85 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.03 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.15 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.23 т (1H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.26-7.42 м (4H, аром.), 7.03 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 8.00 с (1H, NH) 10.60 с (1H, CONH)	499/501/503 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)

1	2	3
2.7	2.33 с (3H, CH ₃), 3.65 с (2H, CH ₂), 4.18 с (2H, SCH ₂), 6.29 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.88 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.04 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.08-7.28 м (5H, аром.), 7.37 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.50 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 8.00 с (1H, NH), 10.59 с (1H, CONH)	500/501/ 504 [M+H] ⁺ , (100%)
2.9	3.64 с (2H, CH ₂), 3.76 с (3H, OCH ₃), 4.18 шс (2H, SCH ₂), 6.29 д (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 6.86 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.00-7.10 м (2H, аром.), 7.17 т (2H, $J = 8.7$ Гц, аром.), 7.20-7.26 м (2H, аром.), 7.43 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.49 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.98 с (1H, NH), 10.50 шс (1H, CONH)	513/515/ 517 [M+H] ⁺ , (100%)
2.10	3.66 с (2H, CH ₂), 3.80 с (3H, OCH ₃), 4.15 с (2H, SCH ₂), 6.30 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.86 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 6.96-7.06 м (3H, аром.), 7.15 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.20-7.30 м (3H, аром.), 7.49 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.93 с (1H, NH), 10.47 шс (1H, CONH)	515/517/ 520 [M+H] ⁺ , (100%)
2.11	3.80 с (2H, CH ₂), 4.20 с (2H, SCH ₂), 6.29 д (1H, $J = 7.5$ Hz, аром.), 6.84-6.91 м (2H, аром.), 7.00-7.20 м (2H, аром.), 7.30-7.45 м (3H, аром.), 7.48-7.52 м (2H, аром.), 7.56 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.99 с (1H, NH), 10.61 шс (1H, CONH)	521/523/ 524 [M+H] ⁺ , (100%)
2.12	1.21 т (3H, $J = 7.2$ Гц, CH ₃), 1.21кв (3H, $J = 7.2$ Гц, CH ₂), 3.66 с (2H, CH ₂), 4.17 с (2H, SCH ₂), 6.29 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.86 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.04 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.15 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.21 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.25 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.32 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.97 с (1H, NH), 10.53 шс (1H, CONH)	557/559/ 561 [M+H] ⁺ , (100%)
2.13	2.02 с (3H, CH ₃ CO), 4.22 с (2H, CH ₂), 4.37 с (2H, SCH ₂), 6.22 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.83 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.07 т (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.10 шс (1H, аром.), 7.18 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.22 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.46 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.48-7.53 м (4H, аром., NH), 9.82 с (1H, CONH), 10.24 с (1H, CONH)	542/544/ 546 [M+H] ⁺ , (100%)
2.15	0.83 д, 0.85 д (6H, $J = 7.1$ Гц, 2*CH ₃), 1.58 д (3H, $J = 7.1$ Гц, CH ₃), 1.75-1.81 м (1H, CH), 2.28 с (3H, CH ₃ -Ph), 2.39 д (2H, $J = 7.1$ Гц, CH ₂), 4.24 с (2H, SCH ₂), 4.42 кв (1H, $J = 7.1$ Гц, CH), 6.89 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.08 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.16-7.22 м (3H, аром.), 7.34 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.42 с (1H, аром.), 10.31 с (1H, CONH)	410 [M+H] ⁺ , (99.0%)

1	2	3
2.16	0.86 д, 0.88 д (6H, $J = 6.8$ Гц, $2 \cdot \text{CH}_3$), 1.64 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH), 1.79-1.86 м (1H, CH), 2.40 д (2H, $J = 6.8$ Гц, CH_2), 4.21 с (2H, SCH_2), 4.34 кв (1H, $J = 7.0$ Hz, CH), 7.05 д (2H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.14 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.33 д (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.50 т (1H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.74 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 8.03 с (1H, аром.), 10.61 с (1H, CONH)	464 [M+H] ⁺ , (97.5%)
2.17	0.83 д, 0.85 д (6H, $J = 7.0$ Гц, $2 \cdot \text{CH}_3$), 1.16 т (3H, $J = 7.4$ Гц, CH_3), 1.59 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.74-1.82 м (1H, CH), 2.39 д (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 2.56 кв (2H, $J = 7.6$ Гц, CH_2), 4.24 с (2H, SCH_2), 4.42 кв (1H, $J = 6.8$ Гц, CH), 7.07 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.15-7.17 м (4H, аром.), 7.47 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 10.31 с (1H, CONH)	424 [M+H] ⁺ , (100%)
2.18	4.09 с (2H, CH_2Ph), 4.28 с (2H, SCH_2), 4.36 с (2H, CH_2), 6.23 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.80 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.03-7.07 м (2H, аром.), 7.16 д (1H, $J = 7.2$ Hz, аром.), 7.19-7.33 м (7H, аром., NH, 5- $\text{H}_{\text{Тіаз}}$), 7.50 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 12.22 с (1H, CONH)	582/584 [M+H] ⁺ , (98.0%)
2.19	2.26 с (3H, CH_3), 4.03 с (2H, CH_2Ar), 4.28 с (2H, SCH_2), 4.35 с (2H, CH_2), 6.19 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.78 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.00-7.08 м (3H, аром.), 7.11-7.14 м (2H, аром.), 7.15 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.20 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.22 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.23 с (1H, NH), 7.52 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 12.33 шс (1H, CONH)	598/600 [M+H] ⁺ , (100%)
2.20	4.22 с (2H, CH_2Ar), 4.29 с (2H, SCH_2), 4.35 с (2H, CH_2), 6.19 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.79 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.04 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.13-7.16 м (2H, NH, аром.), 7.22 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.32 с (1H, 5- $\text{H}_{\text{Тіаз}}$), 7.51 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.55-7.62м (3H, аром.), 7.65с (1H, аром.), 12.39 с (1H, CONH)	650/652 [M+H] ⁺ , (97.0%)
2.21	3.24 дд (1H, $J = 11.8, 7.9$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3.89 дд (1H, $J = 11.8, 5.8$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 4.36 с (2H, CH_2), 4.59 д (1H, $J = 15.9$ Гц, SCH_2), 4.71 д (1H, $J = 15.9$ Гц, SCH_2), 5.58 дд (1H, $J = 7.9, 5.8$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 6.20д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.82 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.06 т (1H, $J = 6.8$ Гц, аром.), 7.15-7.27 м (5H, NH, аром.), 7.36 д (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 7.50-7.55 м (4H, аром.), 7.81 д (1H, $J = 7.4$ Hz, аром.)	574/576/ 578 [M+H] ⁺ , (100%)

1	2	3
2.22	3.35 м (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 4.03 дд (1H, $J = 16.1, 13.1$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 4.37 с (2H, CH_2), 4.65 д (1H, $J = 15.8$ Гц, CH_2S), 4.78 д (1H, $J = 15.8$ Гц, CH_2S), 5.65 м (1H, CH), 6.22 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 6.82 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.06 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.13 шс (1H, аром.), 7.14-7.22 м (2H, аром.), 7.30 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.38 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.50 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.59 шс (2H, аром.), 7.94 -8.00 м (3H, аром.), 8.05 д (1H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 8.23 с (1H, NH)	698/699/ 703 [M+H] ⁺ , (97.3%)
2.23	3.32дд (1H, $J = 11.6, 7.1$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3.71с (3H, CH_3O), 3.99дд (1H, $J = 11.6, 4.3$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$); 4.37с (2H, CH_2), 4.66д, 4.76д (2H, $J = 15.9$ Hz, SCH_2), 5.58дд (1H, $J = 7.1, 4.3$ Гц, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}$), 6.20д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.82т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 6.88д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.06т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.16-7.23м (5H, NH, аром.), 7.51д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.58-7.62м, 7.96-8.01м (5H, аром.), 8.06д (1H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 8.24с (1H, аром.)	694/696 [M+H] ⁺ , (100%)
2.24	0.81 д, 0.82 д (6H, $J = 6.6$ Гц, 2^*CH_3), 1.57 д (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3), 1.76 шс (1H, CH), 2.37 д (2H, $J = 6.6$ Гц, CH_2), 3.37 м (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3.97-4.08 м (1H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 4.10 кв (1H, $J = 7.0$ Гц, CH), 4.64 д (1H, $J = 16.0$ Гц, CH_2S), 4.77 д (1H, $J = 16.0$ Гц, CH_2S), 5.65 м (1H, CH), 7.08 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.16 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.29 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.37 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.56-7.63 м (2H, аром.), 7.95-8.03 м (3H, аром.), 8.06 д (1H, $J = 8.4$ Hz, аром.), 8.24 с (1H, NH)	609/611/ 612 [M+H] ⁺ , (100%)
2.25	0.80 д, 0.82 д (6H, $J = 7.1$ Гц, 2^*CH_3), 1.57д (3H, $J = 7.2$ Гц, CH_3), 1.72-1.79м (1H, CH), 2.36д (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 3.31дд (1H, $J = 13.8, 7.6$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3.71с (3H, CH_3O), 4.01дд (1H, $J = 13.8, 5.3$ Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 4.40кв (1H, $J = 7.0$ Гц, CH), 4.65д, 4.73д (2H, $J = 15.9$ Гц, SCH_2), 5.57дд (1H, $J = 7.6, 5.3$ Гц, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}}$), 6.87д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.08д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.15-7.19м (4H, аром.), 7.58-7.61м, 7.97-8.02м (5H, аром.), 8.07д (1H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 8.25с (1H, аром.)	605 [M+H] ⁺ , (99.0%)

У спектрах ^1H ЯМР ізобутильний субституент для сполук з фрагментом ібупрофену (2.2, 2.15-2.17, 2.24, 2.25) утворює два дублети в ділянці 0.80-0.88 м.ч. для метильних груп, мультиплет для СН-групи в діапазоні 1.72-1.86 м.ч. та дублет, що відповідає метиленовій групі, при 2.36-2.43 м.ч. Протони α -арилзаміщеної етильної групи ArCHCH_3 в положенні 5-оксадіазольного циклу утворюють дублет в області 1.54-1.64 м.ч. та квартет при 4.30-4.42 м.ч. з

характерними константами спин-спінової взаємодії $J = 7.0-7.2$ Гц. Фрагмент диклофенаку на спектрах ПМР сполук **2.1**, **2.3-2.14**, **2.18-2.23** утворює субспектр з трьох дублетів та трьох триплетів у ділянці 6.19-7.53 м.ч., що відповідають ароматичним протонам. Сигнал двох протонів метиленової групи бензильного фрагменту в положенні 5 оксадіазольного циклу проявляється у вигляді синглету при 4.26-4.36 м.ч. Метиленовій групі в положенні 5 тіазольного циклу відповідає синглет при 4.09-4.22 м.ч. Водночас, метиленова група фрагменту SCH_2CO характеризується синглетом при $\sim 4.20-4.29$ м.ч. або двома дублетами в області 4.59-4.76 м.ч., що свідчить про магнітну нееквівалентність протонів. Для сполук **2.21-2.25** наявний характерний субспектр піразолінового циклу з АМХ-системою фрагменту CH_2CH , кожен з протонів якої виявляється дублетом дублетів при 3.24-3.32 м.ч., 3.89-4.01 м.ч. та 5.57-5.58 м.ч. Сигнал протону амідної групи CONH характерний синглетом або широким синглетом в ділянці слабкого магнітного поля при 10.31-12.39 м.ч. Таким чином спектри ^1H ЯМР повністю підтверджують структуру синтезованих похідних 1,2,4-оксадіазолу.

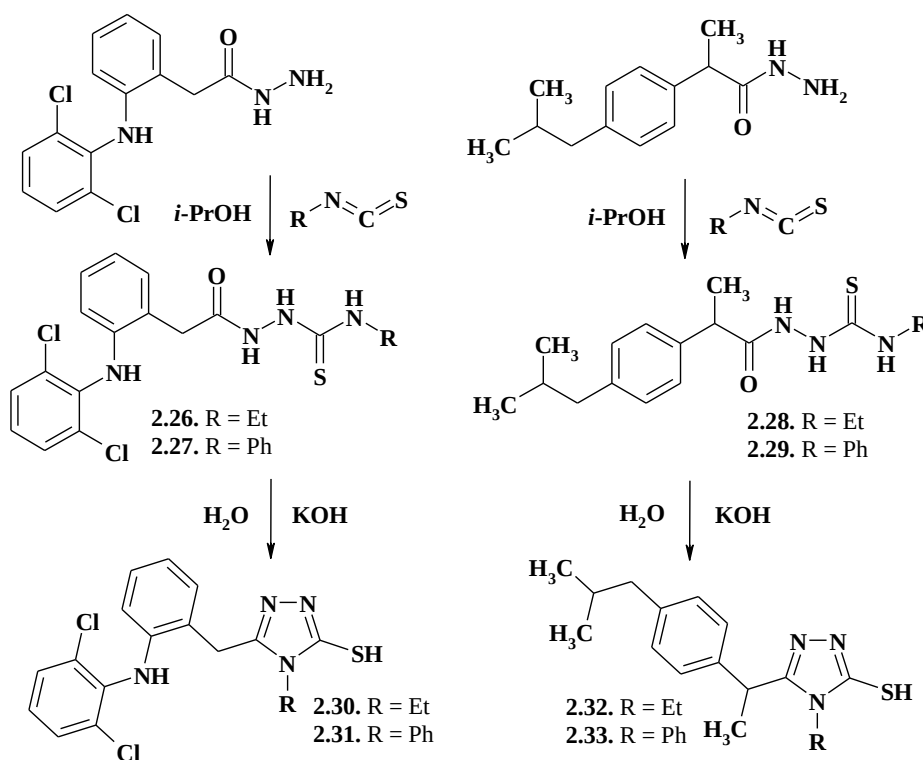
2.2. Синтез похідних 1,2,4-тріазолу з фрагментами ібупрофену та диклофенаку в молекулах

Похідні 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу – це відома група біологічно активних сполук [28,142]. Так, для тріазолів з бензильним, бензімідазольним, дифенільним, піразольним чи бензодіоксановим фрагментами в молекулах характерними є протипухлинна [6], протизапальна [143,144], противірусна [144, 145], антимікробна [144,146], антиоксидантна [147] дії. Одним з перспективних напрямків розвитку зазначеної тематики є синтез та дослідження біологічної активності 3-меркаптотріазолів з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним субституентом, враховуючи, що серед структурно подібних похідних виявлено сполуки з традиційними для похідних диклофенаку анальгетичною та

протизапальною активностями [8,122,148], а також високоактивні антимікробні агенти [61].

2.2.1. Одержання вихідних 1,2,4-тріазолів на основі ібупрофену та диклофенаку натрію. Вихідні 1,2,4-тріазоли синтезовані за класичним двохетапним методом синтезу [15,20,23,24,40]. Так, взаємодією гідразидів ібупрофену та 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти з етил- або фенілізотіоціанатами в середовищі ізопропанолу синтезовано N^1 -ацильовані 4-етил(феніл)заміщені тіосемікарбазиди **2.26-2.29**. Останні під дією КОН у водному середовищі прогнозовано циклізують з утворенням відповідних похідних 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу **2.30-2.33**.

Схема 2.4



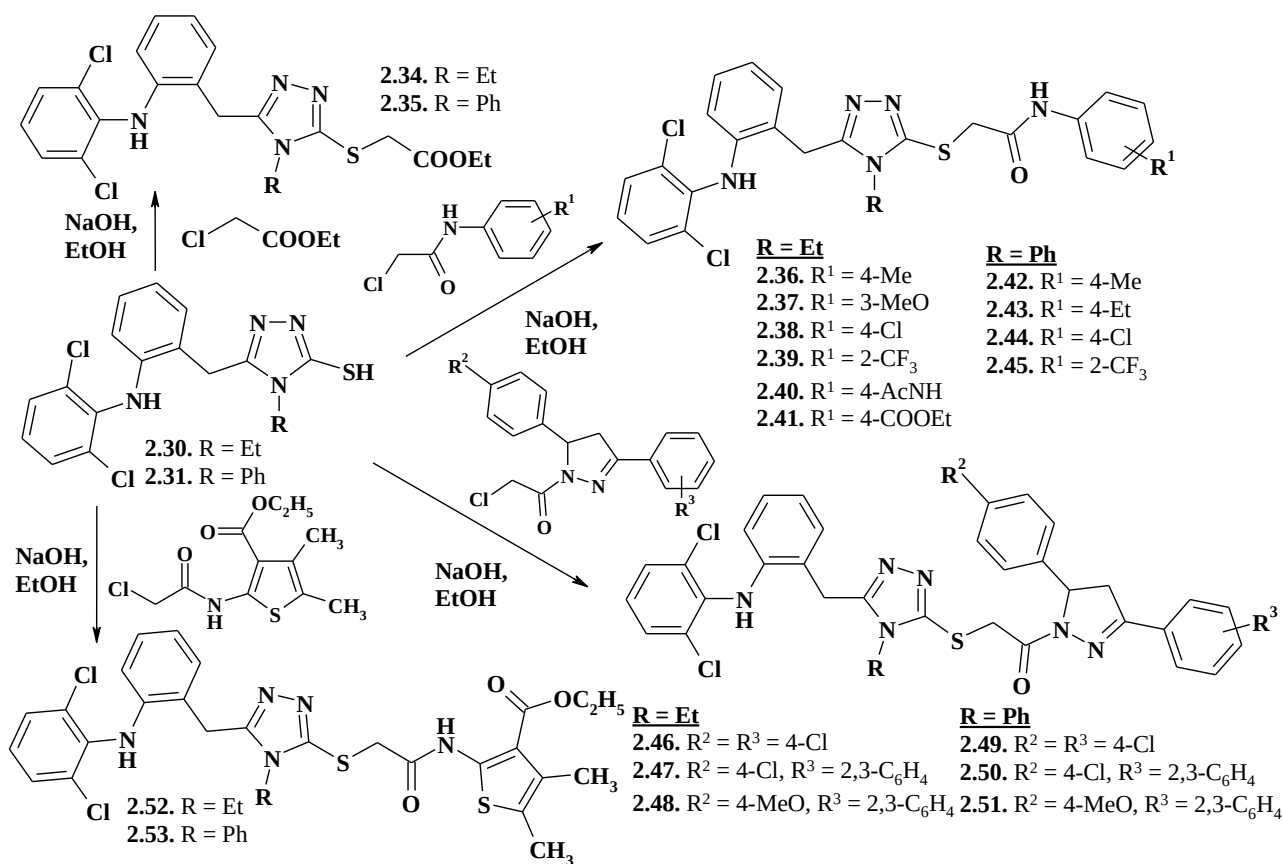
Синтезовані вихідні 1,2,4-тріазол-3-тіолу **2.30-2.33** - кристалічні порошки білого кольору, розчинні при нагріванні у ДМФА, розчинні в оцтовій кислоті, при нагріванні в спиртах, нерозчинні воді та ефірі. Фізико-хімічні характеристики синтезованих 1,3,4-оксадіазолів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену **2.30-2.33** наведені в таблиці 2.4.

Фізико-хімічні характеристики 1,2,4-тріазол-3-тіолів **2.30-2.33**.

Сполука	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
				C	H	N	C	H	N
2.30	84	217-218	C ₁₇ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ S	53.83	4.25	14.77	53.70	4.05	14.80
2.31	88	248-249	C ₂₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ S	59.02	3.77	13.11	59.20	3.60	13.30
2.32	75	126-127	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ S	66.40	8.01	14.52	66.30	8.25	14.30
2.33	83	176-177	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ S	71.18	6.87	12.45	71.30	6.75	12.35

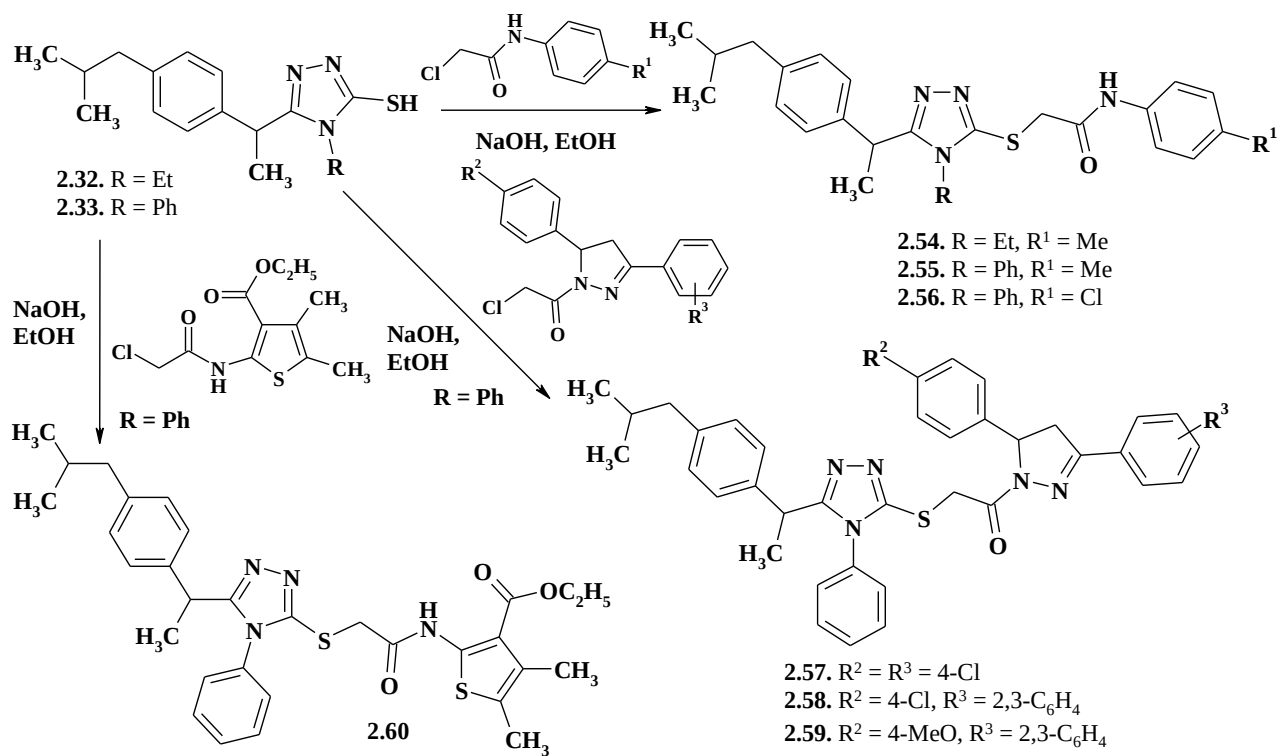
2.2.2. Синтез S-алкільованих похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах. Дотримуючись загального плану досліджень взаємодією 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів **2.30** та **2.31** через проміжне генерування калійних солей *in situ* з етилхлороацетатом, N-заміщеними 2-хлороацетамидами на основі ароматичних амінів, 3,5-диарилпіразолінів та 2-аміно-4,5-диметилтіофену одержано відповідні S-алкільовані похідні **2.34-2.53** (схема 2.5).

Схема 2.5



Аналогічні до наведених вище перетворення здійснено для 5-[1-(4-ізобутилфеніл)-етил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів **2.32** та **2.33**, що дозволило одержати з задовільними виходами нові *S*-алкільовані похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолу з фрагментом ібупрофену в молекулах **2.54-2.60** (схема 2.6).

Схема 2.6



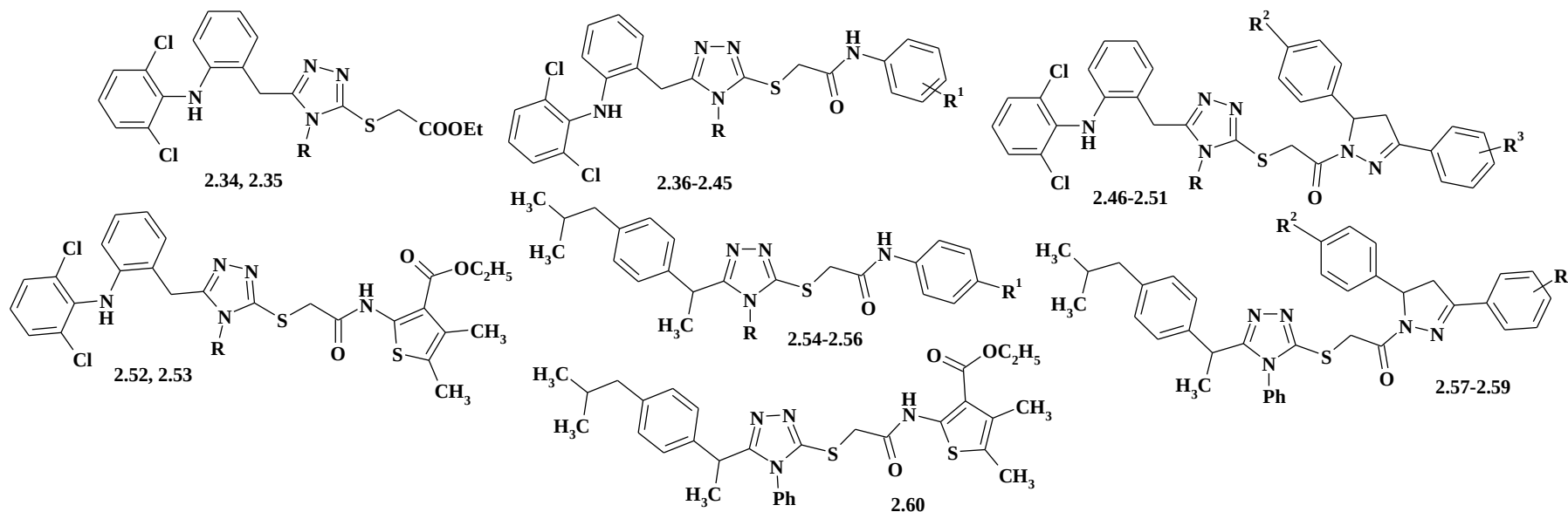
Використання 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)етанонів як алкілюючих агентів для дизайну тріазол-піразолінових гібридних молекул обґрунтовано встановленим значним фармакологічним потенціалом похідних піразолінів [149,150], в тому числі тріазолзаміщених [76,151].

Синтезовані *S*-алкільовані похідні 1,2,4-тріазол-3-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах **2.34-2.60** - дрібнокристалічні порошки білого кольору, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, гексані, діетиловому етері та воді.

Фізико-хімічні характеристики одержаних похідних 1,2,4-тріазолу наведено в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Фізико-хімічні властивості *S*-алкільованих похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах **2.34-2.60**



Сполука	R	R ¹	R ²	R ³	Вихід, %	T _{топл} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
								C	H	N	C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2.34	Et	-	-	-	75	95-96	C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	54.30	4.76	12.04	54.50	4.60	12.20
2.35	Ph	-	-	-	80	145-146	C ₂₅ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	58.48	4.32	10.91	58.60	4.40	10.80
2.36	Et	4-Me	-	-	79	181-182	C ₂₆ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ OS	59.32	4.79	13.30	59.50	4.60	13.20
2.37	Et	3-MeO	-	-	72	150-151	C ₂₆ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ O ₂ S	57.57	4.65	12.91	57.70	4.70	13.00
2.38	Et	4-Cl	-	-	76	176-177	C ₂₅ H ₂₂ Cl ₃ N ₅ OS	54.90	4.05	12.81	55.00	3.90	12.70
2.39	Et	2-CF ₃	-	-	67	87-88	C ₂₆ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₅ OS	53.80	3.82	12.07	54.00	3.95	12.20
2.40	Et	4-AcNH	-	-	74	173-174	C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₆ O ₂ S	56.94	4.60	14.76	57.00	4.50	14.90

Закінчення табл. 2.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2.41	Et	4-COOEt	-	-	77	180-181	C ₂₈ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₃ S	57.54	4.66	11.98	57.60	4.80	12.10
2.42	Ph	4-Me	-	-	88	222-223	C ₃₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅ OS	62.72	4.39	12.19	62.90	4.30	12.20
2.43	Ph	4-Et	-	-	78	173-174	C ₃₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ OS	63.26	4.62	11.90	63.50	4.80	12.00
2.44	Ph	4-Cl	-	-	80	214-215	C ₂₉ H ₂₂ Cl ₃ N ₅ OS	58.55	3.73	11.77	58.70	3.90	11.60
2.45	Ph	2-CF ₃	-	-	69	153-154	C ₃₀ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₅ OS	57.33	3.53	11.14	57.25	3.60	11.05
2.46	Et	-	Cl	4-Cl	71	132-133	C ₃₄ H ₂₈ Cl ₄ N ₆ OS	57.48	3.97	11.83	57.60	4.00	11.70
2.47	Et	-	Cl	2,3-C ₆ H ₄	74	143-144	C ₃₈ H ₃₁ Cl ₃ N ₆ OS	62.86	4.30	11.57	62.95	4.45	12.10
2.48	Et	-	MeO	2,3-C ₆ H ₄	72	186-187	C ₃₉ H ₃₄ Cl ₂ N ₆ OS	64.91	4.75	11.64	65.10	4.85	11.80
2.49	Ph	-	Cl	4-Cl	76	175-176	C ₃₈ H ₂₈ Cl ₄ N ₆ OS	60.17	3.72	11.08	60.25	3.85	10.90
2.50	Ph	-	Cl	2,3-C ₆ H ₄	74	27-208	C ₄₂ H ₃₁ Cl ₃ N ₆ OS	65.16	4.04	10.86	65.25	4.20	10.80
2.51	Ph	-	MeO	2,3-C ₆ H ₄	77	193-194	C ₄₃ H ₃₄ Cl ₂ N ₆ OS	67.10	4.45	10.92	67.30	4.50	11.10
2.52	Et	-	-	-	76	173-174	C ₂₈ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₃ S ₂	54.37	4.73	11.32	54.55	4.80	11.45
2.53	Ph	-	-	-	79	183-184	C ₃₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₃ S ₂	47.65	4.38	10.51	47.80	4.30	10.65
2.54	Et	Me	-	-	65	147-148	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ OS	68.77	7.39	12.83	68.90	7.45	12.90
2.55	Ph	Me	-	-	73	200-201	C ₂₉ H ₃₂ N ₄ OS	71.87	6.66	11.56	72.00	6.80	12.05
2.56	Ph	Cl	-	-	68	178-179	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ OS	66.59	5.79	11.09	66.70	5.80	11.00
2.57	-	-	Cl	4-Cl	60	97-98	C ₃₇ H ₃₅ Cl ₂ N ₅ OS	66.46	5.28	10.47	66.60	5.40	10.60
2.58	-	-	Cl	2,3-C ₆ H ₄	65	129-130	C ₄₁ H ₃₈ ClN ₅ OS	71.96	5.60	10.23	72.10	5.70	10.10
2.59	-	-	MeO	2,3-C ₆ H ₄	63	111-112	C ₄₂ H ₄₁ N ₅ O ₂ S	74.20	6.08	10.30	74.35	6.20	10.10
2.60	-	-	-	-	58	71-72	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₃ S ₂	64.56	6.29	9.71	64.70	6.45	9.60

2.2.3. Спектральні характеристики S-алкільованих похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу. Структура, чистота та індивідуальність одержаних похідних 1,2,4-тріазол-тіолу **2.30-2.60** підтверджена методами спектроскопії ^1H ЯМР (прилад Varian Mercury - 400 MHz) та хромато-мас-спектрометрії (Agilent 1100 Series LCMS) (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Спектральні характеристики похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу

Сполука	Спектр ^1H ЯМР, σ (м.ч.), J (Гц)	LC-MS, m/z
1	2	3
2.30	1.08 т (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_2CH_3), 3.96 кв (2H, $J = 7.3$ Гц, CH_2CH_3), 4.20с (2H, CH_2), 6.22д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.84 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.07 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.13 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.18 с (1H, NH), 7.24 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.55 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 13.63 с (1H, SH)	379/381 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)
2.31	0.71 д (3H, $J = 6.9$ Гц, CH_3), 3.93 с (2H, CH_2), 6.16 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.70-6.77м (2H, аром.), 6.96 с (1H, NH), 7.00т (1H, $J = 6.9$ Гц, аром.), 7.20 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.36-7.39м (2H, аром.), 7.49-7.53м (5H, аром.), 13.83с (1H, SH)	427/429 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (99.0%)
2.32	0.71 т (3H, $J = 6.9$ Гц, CH_3), 0.82 д (6H, $J = 6.4$ Гц, 2^*CH_3), 1.52 д (3H, $J = 6.8$ Гц, CH_3), 1.78 м (1H, CH), 2.40 д (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 3.65 м, 3.81 м (2H, CH_2), 4.29 кв (1H, $J = 6.9$ Гц, CH), 7.13 с (4H, аром.), 13.61 с (1H, SH)	290 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100.0%)
2.33	0.82 д (6H, $J = 6.5$ Гц, 2^*CH_3), 1.48 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.74 м (1H, CH), 2.34 д (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 3.88 кв (1H, $J = 7.0$ Гц, CH), 6.68 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.90 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.25-7.45 м (5H, аром.), 13.82 с (1H, SH)	338 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100.0%)
2.34	1.12 т (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.14 т (3H, $J = 7.2$ Гц, CH_3), 3.96-4.10 м (6H, 3^*CH_2), 4.24 с (2H, CH_2), 6.23д (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 6.82 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.12-7.25 м (2H, аром.), 7.54 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.63 с (1H, NH)	465/467 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100.0%)
2.35	1.16 т (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3), 4.03 шс (4H, 2^*CH_2), 4.09 т (3H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2), 6.20д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.62д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.71 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.99 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.35-7.40 м (2H, аром.), 7.42 с (1H, NH), 7.50 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.54-7.61 м (3H, аром.)	513/515 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100.0%)

1	2	3
2.36	1.12 т (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 2.25 с (3H, CH_3), 4.02 кв (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.11с (2H, CH_2), 4.24 с (2H, SCH_2), 6.24 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.81 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.05 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.10д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.14д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.22 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.43д (2H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.53д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.65с (1H, NH), 10.24с (1H, CONH)	526/528 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.37	1.11т (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 3.72 с (3H, OCH_3), 4.01 кв (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 4.13с (2H, CH_2), 4.23 с (2H, SCH_2), 6.23 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.65 д (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 6.81 т (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.03-7.08 м (2H, аром.), 7.14 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.21 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.23-7.26 м (2H, аром.), 7.53д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.65 с (1H, NH), 10.33 с (1H, CONH)	542/544 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.38	1.12 т (3H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 4.02 кв (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 4.14с (2H, CH_2), 4.23 с (2H, SCH_2), 6.23д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.81 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.05т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.14д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.22 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.36д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.58д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.63 с (1H, NH), 10.47 с (1H, CONH)	546/548/ 550 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.39	1.12 т (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_2CH_3), 4.03 кв (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 4.16 с (2H, CH_2), 4.25 с (2H, SCH_2), 6.24 д (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 6.83 т (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.06 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.17 д (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.22 т (1H, $J = 6.9$ Гц, аром.), 7.46 т (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.51 д (1H, $J = 8.7$ Гц, аром.), 7.54 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.67 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.70 с (1H, NH), 7.74 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 10.01 с (1H, CONH)	580/582 [M+H] ⁺ , (98.0%)
2.40	1.12 т (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3), 2.01 с (3H, CH_3CO), 4.02 кв (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 4.10 с (2H, CH_2), 4.23 с (2H, CH_2S), 6.32 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.81 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.05 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.14 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.21 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.45 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.49 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.63 с (1H, NH), 9.87 с (1H, CONH), 10.25 с (1H, CONH)	569/571 [M+H] ⁺ , (100.0%)

1	2	3
2.41	1.12 т (3H, $J = 6.5$ Гц, CH ₃), 1.30 т (3H, $J = 6.7$ Гц, CH ₃), 4.02 кв (2H, $J = 6.8$ Гц, CH ₂), 4.18 с (2H, CH ₂), 4.23 с (2H, CH ₂ S), 4.28 кв (2H, $J = 6.8$ Гц, CH ₂), 6.23 д (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 6.81 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.04 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.14 д (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 7.21 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.51 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.62 с (1H, NH), 7.69 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.91 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 10.66 с (1H, NHCO)	584/586 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.42	2.25 с (3H, CH ₃), 4.03 с (2H, CH ₂), 4.12 с (2H, SCH ₂), 6.20 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.63 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.71 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 6.99 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.11 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.37-7.45 м (5H, аром.), 7.49 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.54-7.60 м (3H, NH, аром.), 10.23 с (1H, NHCO)	574/576 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.43	1.15 т (3H, $J = 7.6$ Гц, CH ₃), 2.55 кв (2H, $J = 7.6$ Гц, CH ₂), 4.03 с (2H, CH ₂), 4.13 с (2H, SCH ₂), 6.20 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.63 д (1H, $J = 6.5$ Гц, аром.), 6.71 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.99 т (1H, $J = 6.6$ Гц, аром.), 7.14 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.39-7.41 м (2H, аром.), 7.44-7.45 м (2H, аром.), 7.46 с (1H, NH) 7.50 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.55-7.59 м (3H, аром.), 10.27 с (1H, CONH)	588/590 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.44	4.04 с (2H, CH ₂), 4.14 с (2H, SCH ₂), 6.21 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.63 д (1H, $J = 6.8$ Гц, аром.), 6.71 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.35-7.42 м (5H, NH, аром.), 7.49 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.57-7.60 м (5H, аром.), 10.47 с (1H, CONH)	594/598/ 598 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.45	4.04 с (2H, CH ₂), 4.15 с (2H, CH ₂), 6.21 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.64 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.72 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.37-7.47 м (5H, аром.), 7.50 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.54 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.55-7.61 м (3H, NH, аром.), 7.67 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.73 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 9.97 с (1H, NHCO)	628/630 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.46	1.08 т (3H, $J = 7.2$ Гц, CH ₃), 3.18 дд (1H, $J = 18.2, 4.8$ Гц, CH ₂ CH), 3.88 дд (1H, $J = 18.2, 11.8$ Гц, CH ₂ CH), 3.99 кв (2H, $J = 7.2$ Гц, CH ₂), 4.18 с (2H, CH ₂), 4.42 д (1H, $J = 15.3$ Гц, SCH ₂), 4.55 д (1H, $J = 15.3$ Гц, SCH ₂), 5.57 дд (1H, $J = 11.8, 4.8$ Гц, CH ₂ CH), 6.24 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.05 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.13 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.21 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.26 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.35 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.51 д (4H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.61 с (1H, NH), 7.77 д (2H, $J = 8.3$ Гц, аром.)	709/711/ 713 [M+H] ⁺ , (98.0%)

1	2	3
2.47	1.09 т (3H, $J = 7.1$ Гц, CH ₃), 3.93-4.05 м (4H, CH ₂ , <u>CH₂CH</u>), 4.17 с (2H, CH ₂), 4.49 д (1H, $J = 15.2$ Гц, SCH ₂), 4.62 д (1H, $J = 15.2$ Гц, SCH ₂), 5.63 дд (1H, $J = 11.3, 4.4$ Гц, CH ₂ <u>CH</u>), 6.23 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.80 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.03 т (1H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.12 д (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.23 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.37 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.53-7.59 м (2H, аром.), 7.60 с (1H, NH), 7.92-8.20 м (2H, аром.), 7.77 д (2H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 8.20 с (1H, аром.)	725/727/ 728/729 [M+H] ⁺ , (97.6%)
2.48	1.09 т (3H, $J = 7.1$ Гц, CH ₃), 3.29дд (1H, $J = 14.1, 4.3$ Гц, <u>CH₂CH</u>), 3.70 с (3H, OCH ₃), 3.93-4.03 м (3H, <u>CH₂CH</u> , CH ₂), 4.17 с (2H, CH ₂), 4.50 д (1H, $J = 15.2$ Гц, SCH ₂), 4.58 д (1H, $J = 15.2$ Hz, SCH ₂), 5.57 дд (1H, $J = 7.6, 4.3$ Гц, CH ₂ <u>CH</u>), 6.23д (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 6.80 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.87 д (2H, $J = 8.7$ Гц, аром.), 7.04 т (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.12 д (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 7.17-7.22 м (3H, аром.), 7.51д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.54-7.58 м (2H, аром.), 7.62 с (1H, NH), 7.94-8.03 м (4H, аром.), 8.21 с (1H, аром.)	705/707 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.49	3.19 дд (1H, $J = 18.0, 2.7$ Гц, <u>CH₂CH</u>), 3.88 дд (1H, $J = 18.0, 11.8$ Гц, <u>CH₂CH</u>), 4.01 с (2H, CH ₂), 4.46 д (d, 1H, $J = 15.5$ Гц, SCH ₂), 4.55 д (1H, $J = 15.5$ Гц, SCH ₂), 5.57 дд (1H, $J = 11.8, 2.7$ Гц, <u>CCH</u>), 6.21 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.62 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.70 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.99 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 9.0$ Гц, аром.), 7.25 д (2H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.32-7.38 м (4H, аром.), 7.41 с (1H, NH), 7.49 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.52-7.60 м (5H, аром.), 7.79 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.)	757/759/ 761 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.50	3.33 дд (1H, $J = 13.2, 4.8$ Гц, <u>CH₂CH</u>), 3.97-4.05 м (3H, <u>CH₂CH</u> , CH ₂), 4.53 д (1H, $J = 15.4$ Гц, SCH ₂), 4.64 д (1H, $J = 15.4$ Гц, SCH ₂), 5.62 дд (1H, $J = 7.0, 4.8$ Гц, CH ₂ <u>CH</u>), 6.21 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.63 д (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 6.70 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.99 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.17 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.29 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.35-7.39 м (4H, аром.), 7.42 с (1H, NH), 7.49 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.56-7.61м (5H, аром.), 7.95-8.05м (4H, аром.), 8.22 с (1H, аром.)	773/775/ 776 [M+H] ⁺ , (100.0%)

1	2	3
2.51	3.30 дд (1H, $J = 13.7$, 4.1 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 3.70 с (3H, OCH_3), 3.97 дд (1H, $J = 13.7$, 7.1 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}}$), 4.00 с (2H, CH_2), 4.53 д (1H, $J = 15.6$ Гц, SCH_2), 4.60 д (1H, $J = 15.6$ Гц, SCH_2), 5.55 дд (1H, $J = 7.1$, 4.1 Гц, $\underline{\text{CCH}}$), 6.20 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.63 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.70 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.86 д (2H, $J = 8.7$ Гц, аром.), 6.99 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.15-7.20 м (3H, аром.), 7.37-7.40 м (2H, аром.), 7.43 с (1H, NH), 7.50 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.56-7.61 м (5H, аром.), 7.95-8.05 м (4H, аром.), 8.22 с (1H, аром.)	753/754/ 755 [M+H] ⁺ , (99.0%)
2.52	1.13 т (3H, $J = 6.3$ Гц, CH_3), 1.25 т (3H, $J = 6.8$ Гц, CH_3), 2.18 с (3H, CH_3), 2.23 с (3H, CH_3), 4.09 кв (2H, $J = 6.8$ Гц, CH_2), 4.20 кв (2H, $J = 6.3$ Гц, CH_2), 4.23 с (2H, CH_2), 4.25 с (2H, CH_2), 6.21 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.80 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.04 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.11 д (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.20 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.47 д (2H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.49 с (1H, NH), 11.59 с (1H, NHCO)	618/620 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.53	1.26 т (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 2.19 с (3H, CH_3), 2.24 с (3H, CH_3), 4.03 с (2H, CH_2), 4.19-4.24 м (4H, SCH_2 , OCH_2), 6.18 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.59 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.68 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.99 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.17 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.25 с (1H, NH), 7.45 д (4H, $J = 8.1$ Hz, аром.), 7.55-7.59 м (3H, аром.), 11.65 с (1H, CONH)	666/668 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.54	0.76 т (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 0.82 д (6H, $J = 6.5$ Гц, 2^*CH_3), 1.58 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.77 м (1H, CH), 2.25 с (3H, CH_3), 2.38 д (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 3.67 м, 3.86 м (2H, CH_2), 4.08 с (2H, CH_2), 4.31 кв (1H, $J = 7.1$ Гц, CH), 7.03-7.14 м (6H, аром.), 7.43 д (2H, $J = 8.2$ Hz, аром.), 10.22 с (1H, CONH)	437 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.55	0.81 т (6H, $J = 6.4$ Гц, 2^*CH_3), 1.56 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.74 м (1H, CH), 2.25 с (3H, CH_3), 2.34 д (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 3.98 кв (1H, $J = 7.0$ Гц, CH), 4.07 с (2H, CH_2), 6.72 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 6.91 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.11 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.38 шс (4H, аром.), 7.43 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.45 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 10.21 с (1H, NHCO)	485 [M+H] ⁺ , (100.0%)
2.56	0.81 д (6H, $J = 5.7$ Гц, 2^*CH_3), 1.56 д (3H, $J = 6.8$ Гц, CH_3), 1.74 м (1H, CH), 2.34 д (2H, $J = 6.8$ Гц, CH_2), 3.97 кв (1H, $J = 6.9$ Гц, CH), 4.09 с (2H, CH_2), 6.72 д (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.90 д (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.33-7.40 м (6H, аром.), 7.47 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.58 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 10.44 с (1H, NHCO)	505/507 [M+H] ⁺ , (99.0%)

1	2	3
2.57	0.81 д (6H, $J = 6.4$ Гц, $2*CH_3$), 1.54 м (3H, CH_3), 1.73 м (1H, CH), 2.33 д (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 3.19 дд (1H, $J = 18.5, 4.7$ Гц, CH_2CH), 3.83-3.98 м (2H, CH_2CH , CH), 4.43 дд (1H, $J = 15.4, 5.5$ Гц, SCH_2), 4.54 д, 4.61 д (1H, $J = 15.4$ Гц, SCH_2), 5.56 дд (1H, $J = 11.6, 4.7$ Гц, CH_2CH), 6.70-6.74 м (2H, аром.), 6.87-6.92 м (2H, аром.), 7.25 т (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.32-6.42 м (6H, аром.), 7.47 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.56 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.80 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.)	668/670 $[M+H]^+$, (98.0%)
2.58	0.80 д (6H, $J = 6.4$ Гц, $2*CH_3$), 1.54 т (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.73 м (1H, CH), 2.32 м (2H, CH_2), 3.28 м (1H, CH_2CH), 3.88-4.06 м (2H, CH_2CH , CH), 4.49 д (1H, $J = 15.7$ Гц, SCH_2), 4.60 д, 4.68 д (1H, $J = 15.7$ Гц, SCH_2), 5.56 дд (1H, $J = 11.2, 3.8$ Гц, CH_2CH), 6.72 д (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.89 д (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.29 т (2H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.34-7.44 м (4H, аром.), 7.47 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.59 шс (2H, аром.), 7.95-8.10 м (6H, аром.), 8.22 с (1H, аром.)	684/686 $[M+H]^+$, (97.6%)
2.59	0.80 д (6H, $J = 6.3$ Hz, $2*CH_3$), 1.54 т (3H, $J = 7.2$ Гц, CH_3), 1.72 м (1H, CH), 2.32 д (2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2), 3.28 м (1H, CH_2CH), 3.71 с (3H, OCH_3), 3.90-4.00 м (2H, CH_2CH , CH), 4.47-4.64 м (2H, SCH_2), 5.55 дд (1H, $J = 11.6, 3.9$ Гц, CH_2CH), 6.72 д (2H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.84-6.91 м (5H, аром.), 7.13-7.18 м (2H, аром.), 7.39 шс (2H, аром.), 7.47 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.55-7.63 м (2H, аром.), 7.95-8.06 м (5H, аром.), 8.23с (1H, аром.)	680 $[M+H]^+$, (98.4%)
2.60	0.81 шс (6H, $2*CH_3$), 1.30 шс (3H, CH_3), 1.54 д (3H, $J = 6.0$ Гц, CH_3), 1.73 м (1H, CH), 2.20 с (3H, CH_3), 2.24 с (3H, CH_3), 2.33 д (2H, $J = 6.0$ Гц, CH_2), 3.98 кв (1H, $J = 6.0$ Гц, CH), 4.17 с (2H, SCH_2), 4.26 шс (2H, CH_2), 6.69 д (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.89 д (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.25-7.52 м (5H, аром.), 11.59 с (1H, NHCO)	577 $[M+H]^+$, (100.0%)

У спектрах 1H ЯМР 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів (**2.30**, **2.31**) та їх *S*-алкільованих похідних (**2.34-2.53**) фрагмент «диклофенаку» утворює субспектр з трьох дублетів та трьох триплетів у ділянці 6.20-7.60 м.ч., який, в основному, накладається з сигналами ароматичних протонів фенільного радикалу в N^4 -положенні тріазольного циклу, *N*-арилацетамідного угруповання та 3,5-діарилпіразолінів. Необхідно відзначити, що NH-протон дифеніламіногрупи утворює синглет при 6.90-7.70 м.ч. Протони

N-C₂H₅ групи 4-етилзаміщених похідних (2.34, 2.36-2.41, 2.46-2.48, 2.52) утворюють триплет в області 1.08-1.12 м.ч. ($J = 7.0-7.2$ Гц) та кватрет при 3.96-4.03 м.ч. ($J = 7.0-7.3$ Гц). Сигнал протонів метиленової групи бензильного фрагменту проявляється як синглет при 3.93-4.25 м.ч.

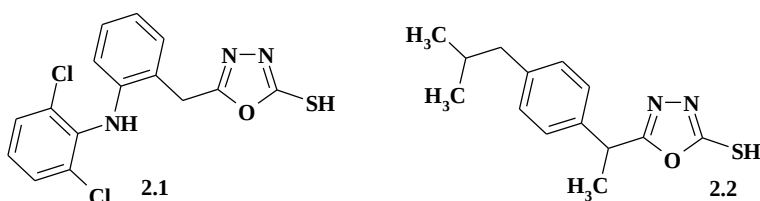
Для похідних тріазолу на основі ібупрофену (2.32, 2.33, 2.54-2.60) ізобутильний фрагмент утворює субспектр аліфатичних протонів у вигляді дублету в ділянці 0.80-0.90 м.ч. для метильних груп, мультиплет для СН-групи при 1.70-1.80 м.ч. та дублету метиленової групі, при 2.35-2.45 м.ч. Крім того, протони групи СНСН₃ утворюють дублет в області 1.54-1.64 м.ч. та кватрет при 4.30-4.42 м.ч ($J = 6.8-7.4$ Гц).

Для S-алкільованих похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу метиленова група SCH₂CO характерна синглетом або двома дублетами ($J = 7.0-7.3$ Гц, у випадку магнітної нееквівалентності протонів) в області 4.10-4.65 м.ч. Для піразолінзаміщених похідних (2.46-2.51, 2.57-2.59) наявний характерний субспектр піразолінового циклу з АМХ-системою фрагменту СН₂СН, кожен з протонів якої виявляється дублетом дублетів з відповідними константами спінової взаємодії ($J \sim 16.0-18.0 / 11.8-12.0 / 4-5$ Гц). Сигнал протону амідної групи CONH утворює синглет в ділянці слабого магнітного поля при 10.20-10.70 м.ч.

Таким чином, спектри ¹H ЯМР повністю підтверджують структуру синтезованих S-алкільованих похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах.

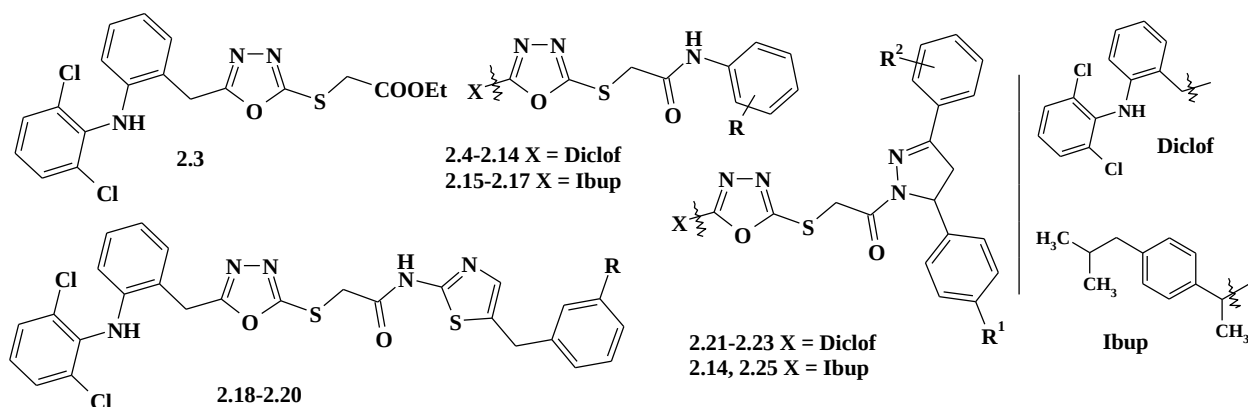
2.3. Опис експериментів

Загальна методика синтезу 1,3,4-оксадіазол-2-тіолів (2.1, 2.2)



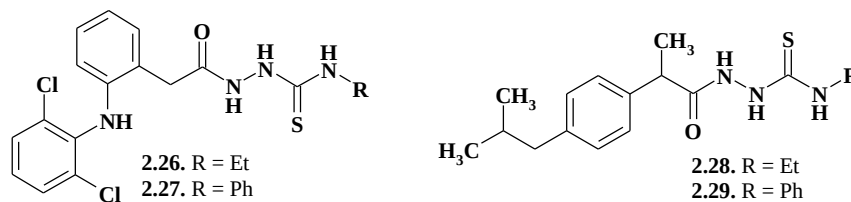
У круглодонну колбу місткістю 250 мл поміщають по 0,02 моль гідразиду ібупрофену або 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти і калію гідроксиду, додають еквімолярну кількість сірковуглецю та 100 мл етанолу. Вміст колби нагрівають під зворотним холодильником до початку виділення сірководню, після чого кип'ятять протягом 5 год. Реакційну суміш після повного охолодження заливають водою, нейтралізують кислотою хлоридною розведеною до $\text{pH} = 6,0-7,0$, осаджений продукт реакції відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти (2.1) або суміші толуол – петролейний ефір (2.2).

Загальна методика синтезу похідних S-алкілованих похідних 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолу (2.3-2.25)



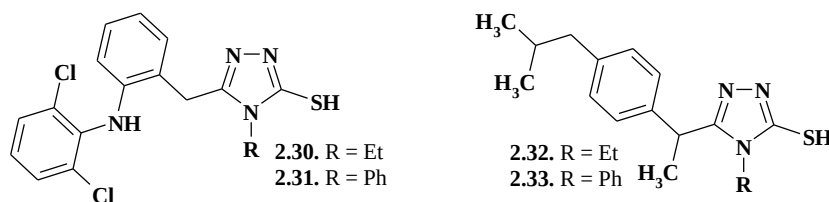
До суспензії 0,005 моль сполуки 2.1 чи 2.2 в 10 мл етанолу додають 0,005 моль КОН в 5 мл етанолу і нагрівають 10-15 хв до утворення прозорого розчину. Після цього додають еквімолярну кількість етилхлороацетату (2.3) або відповідного N-заміщеного 2-хлороацетаміду, декілька кристалів калію йодиду і кип'ятять протягом 1,5 год у колбі із зворотним холодильником до завершення реакції (моніторинг процесу методом тонковерстової хроматографії). Реакційну суміш після повного охолодження виливають на воду і осад, який утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують та перекристалізують із відповідного розчинника.

Методика синтезу N¹-ацильованих 4-етил(феніл)заміщених тіосемікарбазидів (2.26-2.29)



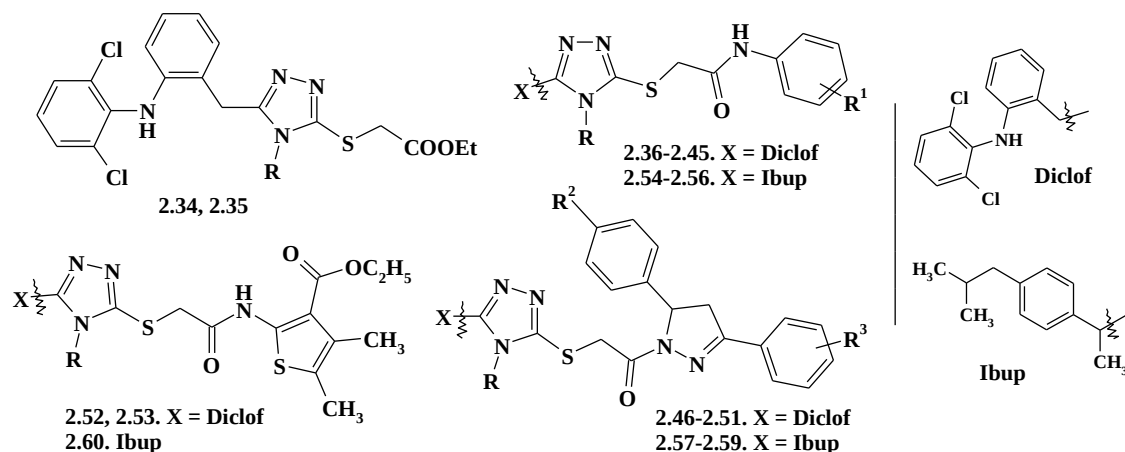
У круглодонну колбу місткістю 100 мл поміщають 0,01 моль гідразиду ібупрофену або 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти, розчиняють при нагріванні в 30 мл ізопропанолу, додають 0,01 моль етил- або фенілізотіоціанату і нагрівають під зворотним холодильником 15-20 хв. до утворення білого осаду. Після повного охолодження реакційної суміші осад відфільтровують, промивають ізопропанолом, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти або етанолу.

Методика синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів (2.30-2.31)



У круглодонну колбу поміщають 0,01 моль відповідного N¹-ацильованого 4-етил(феніл)заміщеного тіосемікарбазиду (2.26-2.29), додають еквімолярну кількість КОН в 25 мл води, і нагрівають під зворотним холодильником 2 год. Реакційну суміш охолоджують, доводять рН до 6,0-7,0 кислотою хлоридною розведеною і продукт реакції, що утворився у вигляді білого осаду, відфільтровують, промивають водою, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА – оцтова кислота (1:2) (2.30, 2.31) або етанолу (2.32, 2.33).

Загальна методика синтезу похідних S-алкільованих похідних 3-меркапто-1,2,4-тріазолу (2.3-2.25)



До суспензії 0,005 моль відповідного 1,2,4-тріазол-3-тіолу (**2.30-2.31**) в 10 мл етанолу додають 0,005 моль КОН в 5 мл етанолу і нагрівають 10-15 хв до утворення розчину. Після цього додають еквімолярну кількість етихлороацетату (**2.34, 2.35**) або відповідного *N*-заміщеного 2-хлороацетаміду, декілька кристалів калію йодиду і кип'ятять протягом 1,5 год у колбі із зворотним холодильником. Реакційну суміш після повного охолодження виливають на воду і осад, який утворився, відфільтровують та перекристалізують із суміші ДМФА – етанол (**2.34, 2.35-2.53**) або бензол – петролейний ефір (**2.54-2.56, 2.57-2.60**).

2.4. Висновки

1. Показано, що гідразиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти та ібупрофену є ефективними реагентами в реакціях гетероциклізації і можуть бути використані для синтезу відповідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолів та 1,2,4-тріазол-3-тіолів.
2. Встановлено, що 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли та 1,2,4-тріазол-3-тіоли з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в структурі легко вступають в реакції алкілювання з 2-хлороацетамідами на основі ароматичних амінів, 3,5-діарилпіразолінів, 2-аміно-5-бензилтіазолів та 2-аміно-4,5-

диметилтіюфену, що дозволило одержати серії неописаних в хімічній літературі нових S-заміщених вказаних гетероциклів.

3. Використання 2-хлоро-1-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-іл)етанонів як алкілюючих агентів та при взаємодії з меркаптоокс(трі)азолами є ефективним підходом до дизайну піразолін-діазольних кон'югатів у контексті реалізації «гібрид-фармакофорного» підходу у створенні нових «лікоподібних молекул».
4. Показано, що оптимальними умовами для проведення реакції S-алкілювання є використання етанолу як реакційного середовища в присутності еквімолекулярної кількості гідроксиду калію.
5. Структура і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами хромато-мас-спектрометрії та ^1H ЯМР-спектроскопії.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [152-156].

РОЗДІЛ 3

СИНТЕЗ, ПЕРЕТВОРЕННЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ З ФРАГМЕНТАМИ ДИКЛОФЕНАКУ ТА ІБУПРОФЕНУ В МОЛЕКУЛАХ

Гетероциклічне ядро 4-тіазолідинону, а особливо 2-тіоксо-4-тіазолідинону (роданіну) є відомим фармакофорним фрагментом, що характеризується різностороннім фармакологічним потенціалом та входить до складу численних біологічно активних сполук. Зокрема, його використання у сучасному процесі пошуку лікарських засобів характеризується значною кількістю «сполук-хітів» з протипухлинною, протигрибковою, противірусною, антибактеріальною, антималярійною, протизапальною дією тощо. Одержані на основі результатів високоефективного фармакологічного скринінгу структури «сполук-хітів» стали науковим підґрунтям для подальшої оптимізації та синтезу похідних роданіну, які є високоафінними модуляторами цільових ферментів або рецепторів, що забезпечують свою фармакологічну активність за допомогою різних механізмів.

Антимікробна активність для похідних 2-тіоксо-4-тіазолідинону вивчалась понад 50 років тому, також відомі численні спроби створення антибактеріальних засобів на основі даного гетероциклу. Зокрема, для серії 5-(2-оксо-2,3-дигідро-1*H*-індол-3-іліден)роданінів виявлено значний інгібуючий вплив на ріст мікроорганізмів штаму *S. aureus* та *E. coli* [157]. Серед групи 3,5-дизаміщених роданінів Carlson J.H. та співавтори [158,159] ідентифікували сполуку II як інгібітор UDP-галактопіранозомутази (UGM) грамнегативних мікроорганізмів *K. pneumoniae* зі значенням $IC_{50} = 1,6$ мкМ. Крім того, встановлено, що структурно подібні сполуки можуть також виступати інгібіторами ряду інших ферментів, які беруть участь в біосинтезі пептидогліканів, зокрема *MurB* [160], *MurC* [161] та *MurG* [162,163].

Спрямований синтез протигрибкових агентів, здійснений на основі результатів високоефективного фармакологічного скринінгу та QSAR-аналізу, дозволив ідентифікувати ряд інгібіторів *PMT1* (*protein mannosyl transferase 1*), похідних роданін-3-ацетатної кислоти, що в мікромольних концентраціях проявили суттєвий інгібуючий вплив відносно грибків роду *C. albicans* [164].

Крім того, серед 5-арилідензаміщених роданінів відомі інгібітори *HCV NS5b* (*Hepatitis C Virus Nonstructural*) полімерази ($IC_{50} = 1.5$ мкМ) [165] та *HCV NS3*-протеази ($IC_{50} = 6.4$ мкМ) [166] як перспективні противірусні агенти, високоактивні сполуки з протипухлинною [167,168], протизапальною [169] та антималярійною [170] дією, а також інгібітори альдозоредуктази [171] та агоністи PPAR γ рецепторів [172] як потенційні терапевтичні агенти у лікуванні цукрового діабету та його ускладнень.

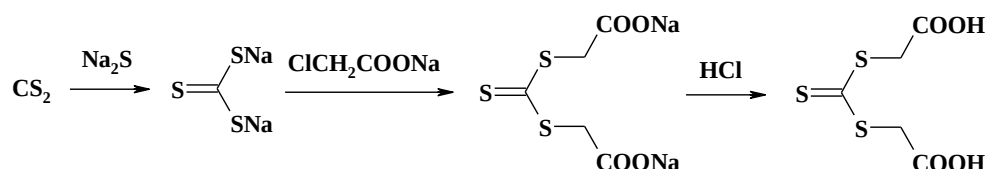
Перспективним в контексті пошуку потенційно біологічно активних сполук є синтез та фармакологічний скринінг неконденсованих похідних 4-тіазолідинону з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену в положеннях 2, 3 та 5.

3.1. Синтез 2-тіоксо-4-тіазолідинонів з фрагментами ібупрофену та диклофенаку в положенні 3 та їх 5-арил(гетерил)іденпохідних

3.1.1. Одержання 2-тіоксо-4-тіазолідинонів на основі гідрозидів ібупрофену та диклофенаку як вихідних сполук для синтетичних досліджень. Для синтезу похідних 2-тіоксо-4-тіазолідинону (роданіну) на основі ібупрофену та диклофенаку використано метод Гольмберга [173-175]. Метод Гольмберга полягає у використанні тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти як ключового реагента. Відомо, що зазначена дикарбонова кислота легко реагує з ароматичними амінами, гідразинами та гідрازیдами карбонових кислот з перебігом почергових реакцій амінолізу та гетероциклізації в роданіновий цикл.

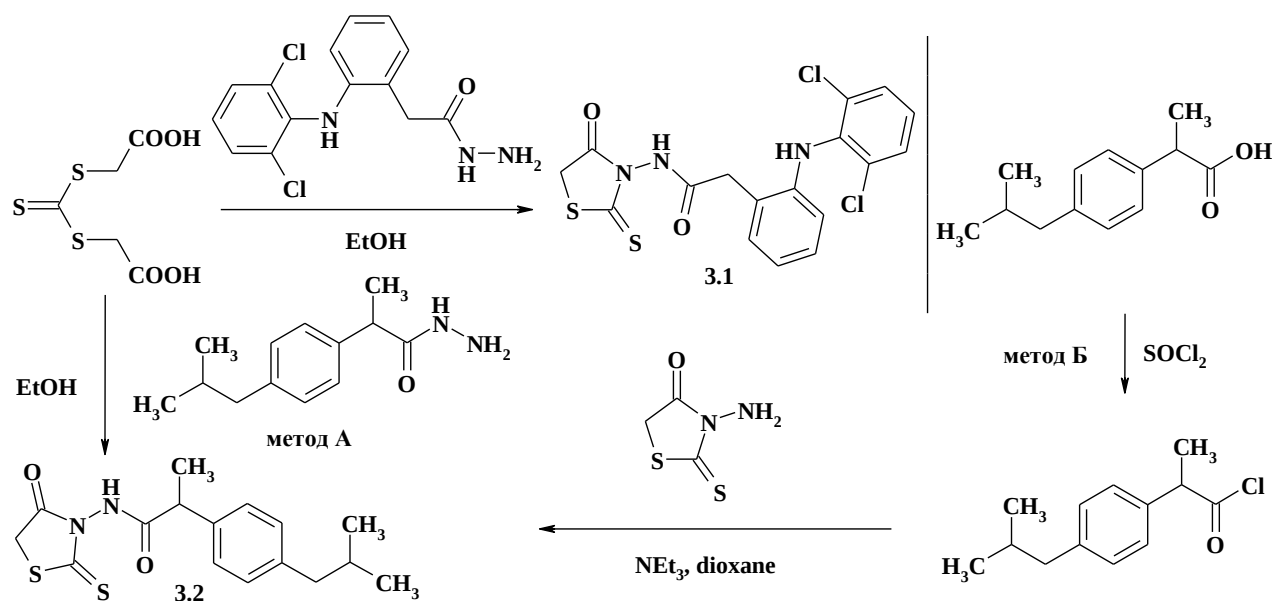
Синтез тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти включав взаємодію CS_2 і Na_2S з утворенням тритіокарбонату натрію, який вводили в реакцію з монохлороацетатом натрію з наступною нейтралізацією хлоридною кислотою для виділення цільового продукту (схема 3.1). Очистку реагенту проводили перекристалізацією з води [175].

Схема 3.1



Взаємодією тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти з гідрازیдами 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислот в середовищі етанолу одержали цільові похідні роданіну **3.1** та **3.2**. Сполуку **3.2** одержано зустрічно (метод Б) взаємодією 3-аміно-2-тіоксо-4-тіазолідинону (3-амінороданіну) з хлорангідридом ібупрофену, який синтезовано дією тіоніл хлориду на відповідну карбонову кислоту (схема 3.2). Важливо відзначити, що альтернативні методи синтезу сполуки **3.2** не мають суттєвих переваг один перед одним і можуть використовуватися в залежності від поставленого завдання.

Схема 3.2



Похідні 2-тіоксо-4-тіазолідинону **3.1**, **3.2** - кристалічні порошки слабо-жовтого (**3.1**) або оранжевого (**3.2**) кольору, розчинні при нагріванні у ДМФА, розчинні при нагріванні оцтової кислоти, спиртах (**3.2**), толуолі (**3.2**), нерозчинні в воді та ефірі. Очистку синтезованих сполук проводили шляхом перекристалізації з суміші ДМФА-оцтова кислота (**3.1**) або толуолу і бутанолу (**3.2**). Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук **3.1**, **3.2** наведені в таблиці 3.1

Таблиця 3.1

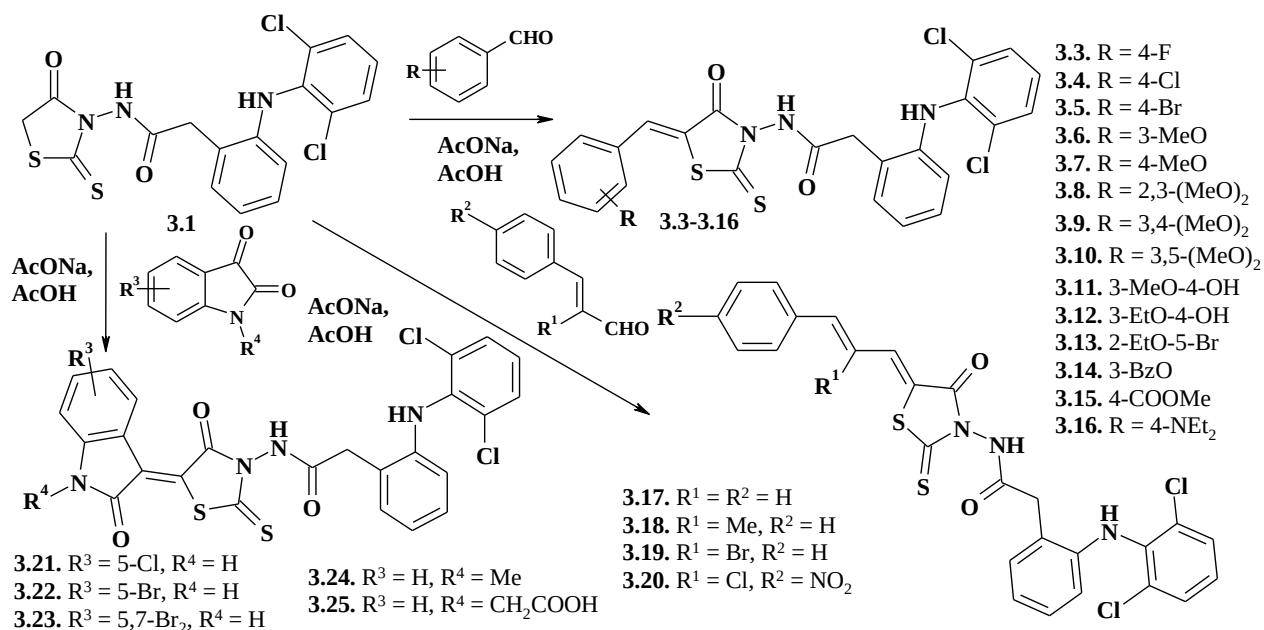
Фізико-хімічні характеристики 2-тіоксо-4-тіазолідинонів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах **3.1**, **3.2**.

Сполука	Вихід, %	T _{топл.} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
				C	H	N	C	H	N
3.1	72	233-234	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ S ₂	47.89	3.07	9.86	48.00	3.00	10.00
3.2	72 (А) 82 (Б)	190-192	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ₂	57.11	5.99	8.33	57.30	6.10	8.40

3.1.2. Синтез 5-арил(гетерил)іденпохідних роданіну з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах. Відомо, що 5-іліденпохідні 4-тіазолідинонів (5-ен-4-тіазолідинони) є однією з найбільш перспективних груп гетероциклічних сполук в контексті дизайну потенційних «лікоподібних молекул» [176,177]. Продовжуючи системні дослідження 5-ен-4-тіазолідинонів [2] як потенційних протиракових та протизапальних агентів ми одержали групу 5-арил(гетерил)іденпохідних 2-тіоксотіазолідинонів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах.

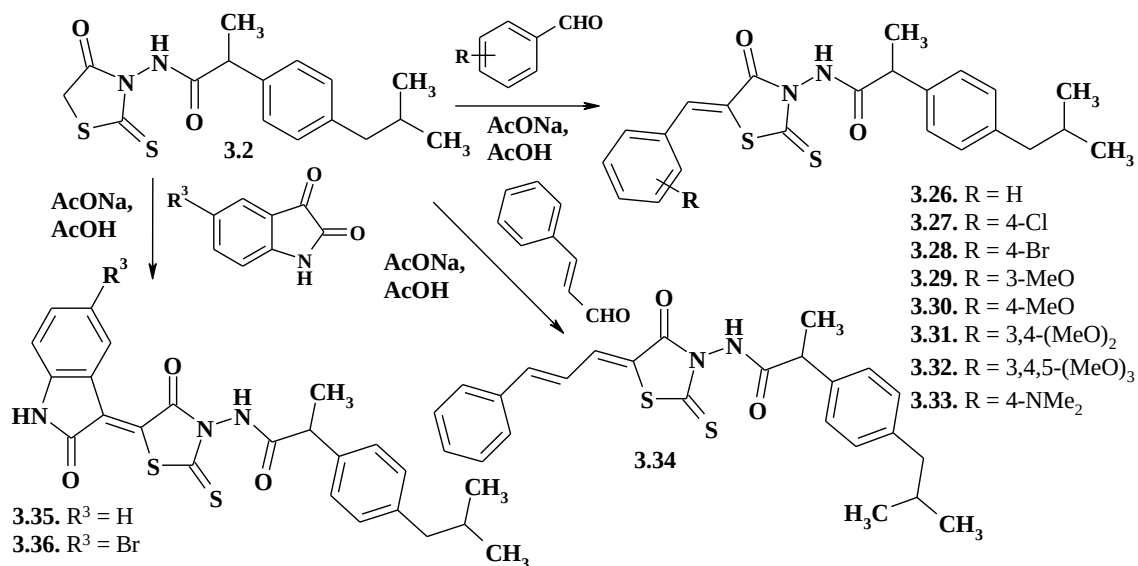
Зокрема, синтезоване похідне **3.1** використане в якості метиленактивної сполуки в реакції Кньюенагеля з різноманітними ароматичними альдегідами, похідними ізатину та циннамового альдегіду в середовищі оцтової кислоти і присутності еквімолярної кількості безводного ацетату натрію, що дозволило одержати серії відповідних 5-іліденпохідних 2-тіоксо-4-тіазолідинону **3.3.-3.25** (схема 3.3).

Схема 3.3



За аналогічним підходом в реакції Кньюенагеля 2-(4-ізобутилфеніл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонамід 3.2 з оксосполукам синтезовано 5-ен-роданіни з фрагментами ібупрофену в молекулах 3.26-3.36 (схема 3.4)

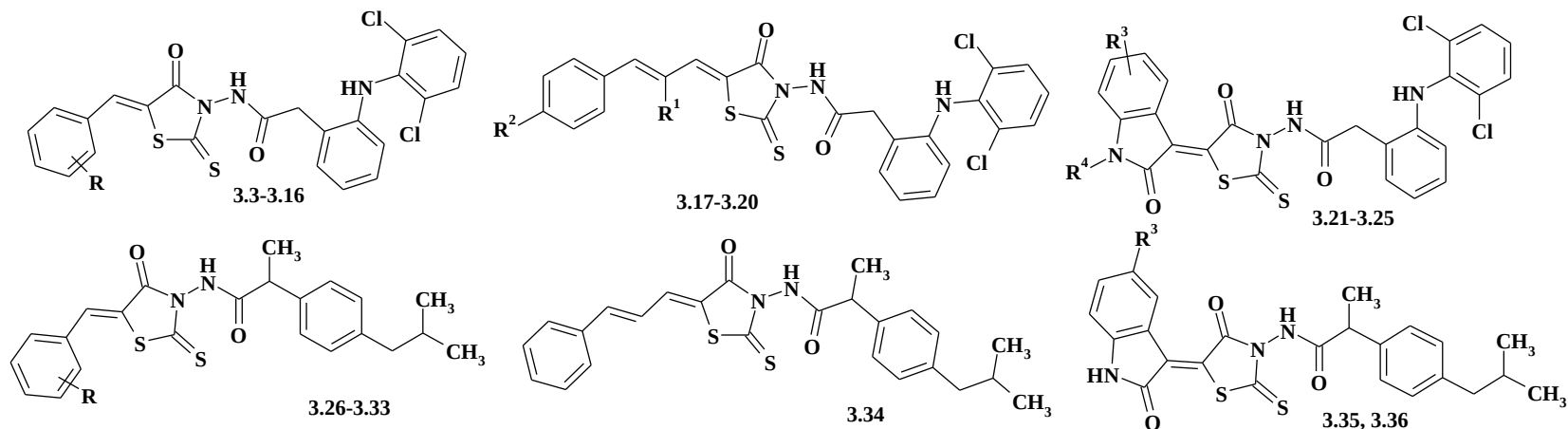
Схема 3.4



Синтезовані 5-ен-роданіни 3.3-3.36 - дрібнокристалічні порошки жовтого (3.3-3.20, 3.26-3.34) та червоно-бурого кольорів (3.21-3.25, 3.35, 3.36), розчинні в ДМФА, діоксані, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, толуолі (3.26-3.34), нерозчинні в гексані, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики одержаних сполук наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Фізико-хімічні характеристики похідних 5-арил(гетерил)іденпохідних роданіну 3.3-3.35



Сполука	R	R ¹ /R ²	R ³ /R ⁴	Вихід, %	T _{топл} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
							C	H	N	C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3.3	4-F	-	-	73	268-269	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ FN ₃ O ₂ S ₂	54.14	3.03	7.89	54.20	3.00	7.75
3.4	4-Cl	-	-	77	264-265	C ₂₄ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₂ S ₂	52.52	2.94	7.66	52.40	3.10	7.80
3.5	4-Br	-	-	79	278-279	C ₂₄ H ₁₆ BrCl ₂ N ₃ O ₂ S ₂	48.58	2.72	7.08	48.70	2.70	7.30
3.6	3-MeO	-	-	72	223-224	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃ S ₂	55.15	3.52	7.72	55.30	3.30	7.55
3.7	4-MeO	-	-	72	253-254	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃ S ₂	55.15	3.52	7.72	55.00	3.40	7.80
3.8	2,3-(MeO) ₂	-	-	76	233-234	C ₂₆ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ S ₂	54.36	3.68	7.31	54.50	3.50	7.25
3.9	3,4-(MeO) ₂	-	-	74	194-195	C ₂₆ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ S ₂	54.36	3.68	7.31	54.20	3.70	7.40
3.10	3,5-(MeO) ₂	-	-	77	248-249	C ₂₆ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ S ₂	54.36	3.68	7.31	54.10	3.80	7.50
3.11	3-MeO-4-OH	-	-	81	>220	C ₂₅ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄ S ₂	53.58	3.42	7.50	53.50	3.50	7.60
3.12	3-EtO-4-OH	-	-	69	>220	C ₂₆ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₄ S ₂	54.36	3.68	7.31	55.50	3.70	7.50
3.13	2-EtO-5-Br	-	-	75	235-236	C ₂₄ H ₁₆ BrCl ₂ N ₃ O ₃ S ₂	48.99	3.16	6.59	49.10	3.30	6.70
3.14	3-BzO	-	-	73	208-209	C ₃₁ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃ S ₂	60.00	3.74	6.77	59.90	3.60	6.90

Закінчення табл. 3.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
3.15	4-COOMe	-	-	78	270-271	C ₂₆ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄ S ₂	54.55	3.35	7.34	54.70	3.50	7.20
3.16	4-NEt ₂	-	-	74	237-238	C ₂₈ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ S ₂	57.43	4.48	9.57	57.60	4.30	9.45
3.17	-	H/H	-	69	243-244	C ₂₆ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ S ₂	57.78	3.54	7.77	57.90	3.40	7.90
3.18	-	Me/H	-	68	227-228	C ₂₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ S ₂	58.48	3.82	7.58	58.60	3.70	7.40
3.19	-	Br/H	-	71	234-235	C ₂₆ H ₁₈ BrCl ₂ N ₃ O ₂ S ₂	50.42	2.93	6.78	50.30	3.00	6.90
3.20	-	Cl/NO ₂	-	74	257-258	C ₂₆ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₄ S ₂	50.37	2.76	9.04	50.50	2.80	8.90
3.21	-	-	5-Cl/H	79	334-335	C ₂₅ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₃ S ₂	50.90	2.56	9.50	51.00	2.70	9.60
3.22	-	-	5-Br/H	81	337-338	C ₂₅ H ₁₅ BrCl ₂ N ₄ O ₃ S ₂	47.34	2.38	8.83	47.50	2.50	9.00
3.23	-	-	5,7-Br ₂ /H	83	340-341	C ₂₅ H ₁₄ Br ₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ S ₂	42.10	1.98	7.86	42.30	2.10	8.00
3.24	-	-	H/Me	79	325-326	C ₂₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ S ₂	54.84	3.19	9.84	54.70	3.00	10.00
3.25	-	-	H/ CH ₂ COOH	82	321-322	C ₂₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₅ S ₂	52.86	2.96	9.13	3.0	3.10	9.30
3.26	H	-	-	68	190-192	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₂ S ₂	65.06	5.70	6.60	64.90	5.60	6.80
3.27	4-Cl	-	-	76	142-145	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₂ S ₂	60.18	5.05	6.10	60.30	5.20	61.30
3.28	4-Br	-	-	64	191-193	C ₂₃ H ₂₃ BrN ₂ O ₂ S ₂	54.87	4.60	5.56	55.00	4.75	5.70
3.29	3-MeO	-	-	72	135-137	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂	63.41	5.76	6.16	63.60	5.90	6.05
3.30	4-MeO	-	-	98	144-146	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂	63.41	5.76	6.16	63.30	5.65	6.10
3.31	3,4-(MeO) ₂	-	-	93	129-132	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O ₄ S ₂	61.96	5.82	5.78	62.00	5.90	5.60
3.32	3,4,5-(MeO) ₃	-	-	86	195-196	C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ₅ S ₂	60.68	5.88	5.44	60.50	6.00	5.60
3.33	4-NMe ₂	-	-	75	192-193	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₂ S ₂	64.21	6.25	8.99	64.10	6.40	9.10
3.34	-	-	-	94	164-166	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₂	66.64	5.82	6.22	66.75	6.00	6.05
3.35	-	H/H	-	91	193-195	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ S ₂	61.61	4.98	9.02	61.80	5.10	9.10
3.36	-	Br/H	-	93	195-196	C ₂₄ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ S ₂	52.94	4.07	7.72	53.00	4.25	7.90

3.1.3. Спектральні характеристики 5-арил(гетерил)іденпохідних роданіну з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах. Для підтвердження структури, чистоти та індивідуальності синтезованих похідних 5-ен-роданіну **3.1-3.36** вивчено спектри ^1H ЯМР (прилад Varian Mercury – 400 MHz) і хромато-мас-спектри (Agilent 1100 Series LCMS) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Спектральні характеристики похідних 5-арил(гетерил)іденпохідних роданіну

Сполука	Спектр ^1H ЯМР, σ (м.ч.), J (Гц)	LC-MS, m/z
1	2	3
3.1	3.82 с (2H, CH_2CO), 4.40 д (1H, $J = 18.6$ Гц, 5- CH_2), 4.46 д (1H, $J = 18.6$ Гц, 5- CH_2), 6.29 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.89 т (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.08 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.30-7.32 м (2H, аром., NH), 7.52 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 11.42 с (1H, CONH)	426/428/ 430 [M+H] ⁺ , (100%)
3.2	0.84 д (6H, $J = 6.6$ Гц, 2* CH_3), 1.40 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.82 м (1H, CH), 2.41 д (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 3.83 кв (1H, $J = 7.2$ Гц, CH), 4.38 д (1H, $J = 18.2$ Гц, 5- CH_2), 4.42 д (1H, $J = 18.2$ Гц, 5- CH_2), 7.10 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.26 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 11.10 с (1H, CONH)	337 [M+H] ⁺ , (99.0%)
3.3	3.86 д (1H, $J = 14.9$ Гц, CH_2CO), 3.90 д (1H, $J = 14.9$ Гц, CH_2CO), 6.30 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.91 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.30 с (1H, NH), 7.35 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.43 т (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.78 дд (2H, $J_1 = 3.3$ Гц, $J_2 = 5.5$ Гц, аром.), 7.97с (1H, =CH), 11.70 с (1H, CONH)	532/534/ 536 [M+H] ⁺ , (100%)
3.4	3.85 д (1H, $J = 14.9$ Гц, CH_2CO), 3.89 д (1H, $J = 14.9$ Гц, CH_2CO), 6.30 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.91 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.30 с (1H, NH), 7.34 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.64 д (2H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.72 д (2H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.95 с (1H, =CH), 11.71 с (1H, CONH)	548/550/ 551 [M+H] ⁺ , (100%)
3.5	3.86 д (1H, $J = 14.8$ Гц, CH_2CO), 3.90 д (1H, $J = 14.8$ Гц, CH_2CO), 6.30 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.91 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.30 с (1H, NH), 7.35 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.63 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.78 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.93 с (1H, =CH), 11.71 с (1H, CONH)	593/595/ 597 [M+H] ⁺ , (100%)

1	2	3
3.6	3.83-3.86 м (5H, CH ₂ CO, CH ₃ O), 6.30 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.13 д (1H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.24-7.26 м (2H, аром., NH), 7.33 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.48-7.54 м (4H, аром.), 7.91 с (1H, =CH), 11.74 шс (1H, CONH)	544/546 [M+H] ⁺ , (100%)
3.7	3.85 д (1H, $J = 14.9$ Гц, CH ₂ CO), 3.86 с (3H, CH ₃ O), 3.90 д (1H, $J = 14.9$ Гц, CH ₂ CO), 6.30 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.92 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.14-7.21 м (3H, аром.), 7.32 с (1H, NH), 7.52 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.67 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.90 с (1H, =CH), 11.67 с (1H, CONH)	544/546/ 548 [M+H] ⁺ , (100%)
3.8	3.84 с (3H, OCH ₃), 3.88 с (5H, CH ₂ CO, CH ₃ O), 6.30 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.92 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.07-7.13 м (2H, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.24-7.30 м (2H, аром, NH), 7.34-7.36 м (2H, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.97 с (1H, =CH), 11.68 шс (1H, CONH)	574/576/ 580 [M+H] ⁺ , (100%)
3.9	3.80-3.92 м (8H, CH ₂ CO, 2*CH ₃ O), 6.31 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.92 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.19 т (2H, $J = 8.3$ Гц, аром), 7.23 с (1H, NH), 7.31 д (2H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.35 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром), 7.53 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.90 с (1H, =CH), 11.67 шс (1H, CONH)	574/576/ 580 [M+H] ⁺ , (100%)
3.10	3.82 с (6H, 2*CH ₃ O), 3.87 с (2H, CH ₂ CO), 6.30 д (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 6.70 с (1H, аром.), 6.82-6.83 м (2H, аром.), 6.92 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.30 с (1H, NH), 7.35 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.53 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.88 с (1H, =CH), 11.70 с (1H, CONH)	574/576/ 580 [M+H] ⁺ , (100%)
3.11	3.86 д (1H, $J = 15.2$ Гц, CH ₂ CO), 3.88 с (3H, CH ₃ O), 3.92 д (1H, $J = 15.2$ Гц, CH ₂ CO), 6.30 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.91 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.10 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.21 т (2H, $J = 8.4$ Гц, аром), 7.28 с (1H, NH), 7.32 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.36 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром), 7.55 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.92 с (1H, =CH), 8.08 с (1H, OH), 11.67 шс (1H, CONH)	560/562/ 564 [M+H] ⁺ , (100%)
3.12	1.37 т (3H, $J = 6.6$ Гц, CH ₃), 3.83 д (1H, $J = 15.4$ Гц, CH ₂ CO), 3.88 д (1H, $J = 15.4$ Гц, CH ₂ CO), 4.10 кв (2H, $J = 6.6$ Гц, OCH ₂), 6.30 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.91 т (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 6.97 д (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.17-7.30 м (3H, аром.), 7.34 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром), 7.39 с (1H, NH), 7.53 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.83 с (1H, =CH), 8.00 с (1H, OH), 11.65 шс (1H, CONH)	574/576/ 578 [M+H] ⁺ , (100%)

1	2	3
3.13	1.40 т (3H, $J = 6.9$ Гц, CH ₃), 3.84 д (1H, $J = 15.0$ Гц, CH ₂ CO), 3.88 д (1H, $J = 15.0$ Гц, CH ₂ CO), 4.22 кв (2H, $J = 6.9$ Гц, CH ₂ O), 6.30 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.92 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.15-7.21 м (2H, аром.), 7.33-7.35 м (2H, аром., NH), 7.52 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.61 с (1H, аром.), 7.68 д (1H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.91 с (1H, =CH), 11.72 шс (1H, CONH)	637/639/ 641 [M+H] ⁺ , (100%)
3.14	3.84 д (1H, $J = 14.7$ Гц, CH ₂ CO), 3.88 д (1H, $J = 14.7$ Гц, CH ₂ CO), 5.20 с (2H, CH ₂ O), 6.30 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.91 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.17-7.22 м (2H, аром.), 7.26 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.31 с (1H, NH), 7.33-7.36 м (2H, аром.), 7.39-7.43 м (3H, аром.), 7.48-7.54 м (5H, аром.), 7.90 с (1H, =CH), 11.72 шс (1H, CONH)	620/624/ 626 [M+H] ⁺ , (100%)
3.15	3.86 д (1H, $J = 15.1$ Гц, CH ₂ CO), 3.89 с (3H, CH ₃), 3.91 д (1H, $J = 15.1$ Гц, CH ₂ CO), 6.30 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.92 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.33 с (1H, NH), 7.35 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.82 д (2H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.99 с (1H, =CH), 8.10 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 11.74 шс (1H, CONH)	572/574/ 576 [M+H] ⁺ , (100%)
3.16	1.14 т (6H, 2*CH ₃), 3.46 кв (4H, $J = 7.0$ Гц, 2*CH ₂), 3.85 с (2H, CH ₂ CO), 6.30 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.84 д (2H, $J = 8.7$ Гц, аром.), 6.91 т (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.35-7.37 м (2H, аром., NH), 7.49-7.54 м (5H, аром., =CH), 11.58 с (1H, CONH)	585/587/ 589 [M+H] ⁺ , (100%)
3.17	3.84 д (1H, $J = 15.6$ Гц, CH ₂ CO), 3.88 д (1H, $J = 15.6$ Гц, CH ₂ CO), 6.30 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.92 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.17-7.21 м (2H, аром.), 7.33-7.35 м (2H, аром., NH), 7.43-7.46 м (3H, аром.), 7.50-7.54 м (3H, аром., =CH), 7.66 д (1H, $J = 11.5$ Гц, =CH), 7.74 д (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 11.65 шс (1H, CONH)	540/542/ 544 [M+H] ⁺ , (100%)
3.18	2.24 с (3H, CH ₃), 3.87 с (2H, CH ₂ CO), 6.31 д (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 6.92 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.31 с (1H, NH), 7.35 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.41-7.54 м (8H, аром., =CH), 7.66 с (1H, =CH), 11.65 с (1H, CONH)	554/556/ 560 [M+H] ⁺ , (100%)
3.19	3.85 д (1H, $J = 15.1$ Гц, CH ₂ CO), 3.89 д (1H, $J = 15.1$ Гц, CH ₂ CO), 6.30 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.91 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.10 т (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.30 с (1H, NH), 7.34 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.49-7.54 м (5H, аром.), 7.85-7.87 м (2H, аром.), 7.90 с (1H, =CH), 8.21 с (1H, =CH), 11.67 с (1H, CONH)	619/621/ 623 [M+H] ⁺ , (98.8%)

1	2	3
3.20	3.85 д (1H, $J = 14.8$ Гц, CH_2CO), 3.89 д (1H, $J = 14.8$ Гц, CH_2CO), 6.30 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.91 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.09 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.30 с (1H, NH), 7.34 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.83 с (1H, $=\text{CH}$), 8.05 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 8.06 с (1H, $=\text{CH}$), 8.33 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 11.71 шс (1H, CONH)	619/621/ 622 [M+H] ⁺ , (99.2%)
3.21	3.88 д (1H, $J = 14.6$ Гц, CH_2CO), 3.92 д (1H, $J = 14.6$ Гц, CH_2CO), 6.32 д (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 6.93 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.99 д (1H, $J = 8.3$ Гц, ізатин), 7.10 т (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.34-7.36 м (2H, аром., NH), 7.49-7.53 м (3H, аром., ізатин), 8.74 с (1H, ізатин), 11.44 шс (1H, NH, ізатин), CONH (дейтерообмін)	589/590/ 591 [M+H] ⁺ , (100%)
3.22	3.90 д (1H, $J = 14.8$ Гц, CH_2CO), 3.94 д (1H, $J = 14.8$ Гц, CH_2CO), 6.32 д (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 6.92-6.96 м (2H, аром, ізатин), 7.10 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.24 с (1H, NH), 7.35 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.62 д (1H, $J = 8.4$ Гц, ізатин), 8.88 с (1H, ізатин), 11.46 с (1H, NH, ізатин), 11.79 шс (1H, CONH)	634/636/ 638 [M+H] ⁺ , (100%)
3.23	3.90 д (1H, $J = 14.7$ Гц, CH_2CO), 3.94 д (1H, $J = 14.7$ Гц, CH_2CO), 6.32 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.94 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.10 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.23 с (1H, NH), 7.35 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.92 с (1H, ізатин), 8.89 с (1H, ізатин), 11.78 шс, 11.82 шс (2H, NH, ізатин, CONH)	713/715/ 717 [M+H] ⁺ , (100%)
3.24	3.24 с (3H, NCH_3), 3.88 д (1H, $J = 14.5$ Гц, CH_2CO), 3.94 д (1H, $J = 14.5$ Гц, CH_2CO), 6.32 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.94 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.08-7.20 м (4H, аром., ізатин), 7.30 с (1H, NH), 7.36 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.51-7.55 м (3H, аром., ізатин), 8.73 д (1H, $J = 7.6$ Гц, ізатин), 11.72 шс (1H, CONH)	569/571 [M+H] ⁺ , (100%)
3.25	3.89 д (1H, $J = 14.9$ Гц, CH_2CO), 3.93 д (1H, $J = 14.9$ Гц, CH_2CO), 4.60 с (2H, NCH_2), 6.32 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.95 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.10 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.15-7.21 м (3H, аром., ізатин), 7.29 с (1H, NH), 7.35 д (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.50-7.53 м (3H, аром., ізатин), 8.78 д (1H, $J = 7.6$ Гц, ізатин), 11.82 шс (1H, CONH), COOH (дейтерообмін)	613/615/ 617 [M+H] ⁺ , (100%)
3.26	0.83 д (6H, $J = 6.4$ Гц, $2*\text{CH}_3$), 1.34 д (3H, $J = 6.8$ Гц, CH_3), 1.82 м (1H, CH), 2.42 д (2H, $J = 6.9$ Гц, CH_2), 3.61 кв (1H, $J = 6.9$ Гц, CH), 7.07 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.23 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.25-7.32 (3H, аром.), 7.60 д (2H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.85 с (1H, $=\text{CH}$), 10.03 с (1H, CONH)	425 [M+H] ⁺ , (100%)

1	2	3
3.27	0.84 д (6H, $J = 6.6$ Гц, 2^*CH_3), 1.35 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.82 м (1H, CH), 2.40 д (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 3.62 кв (1H, $J = 7.0$ Гц, CH), 7.07 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.23 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.62 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.70 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.86 с (1H, =CH), 10.00 шс (1H, CONH)	459/457 [M+H] ⁺ , (100%)
3.28	0.82 д (6H, $J = 6.6$ Гц, 2^*CH_3), 1.32 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.80 м (1H, CH), 2.40 д (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 3.58 кв (1H, $J = 7.0$ Гц, CH), 7.06 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.22 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.62 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.80 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.84 с (1H, =CH), 9.95 с (1H, CONH)	504 [M+H] ⁺ , (100%)
3.29	0.84 д (6H, $J = 6.6$ Гц, 2^*CH_3), 1.35 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.82 м (1H, CH), 2.40 д (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 3.83 с (3H, CH_3O), 3.62 кв (1H, $J = 7.0$ Гц, CH), 7.07 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.23 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.35 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.50-7.56 м (3H, аром.), 7.91 с (1H, =CH), 10.00 шс (1H, CONH)	455 [M+H] ⁺ , (100%)
3.30	0.86 д (6H, $J = 6.6$ Гц, 2^*CH_3), 1.32 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.83 м (1H, CH), 2.43 д (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 3.86 с (3H, CH_3O), 3.88 кв (1H, $J = 7.0$ Гц, CH), 7.07 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.15 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.28 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.68 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.85 с (1H, =CH), 10.31 шс (1H, CONH)	455 [M+H] ⁺ , (100%)
3.31	0.86 д (6H, $J = 6.6$ Гц, 2^*CH_3), 1.45 д (3H, $J = 7.2$ Гц, CH_3), 1.85 м (1H, CH), 2.48 д (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 3.85-3.90 м (7H, 2^*OCH_3 , CH), 7.07 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.23 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.30-7.50 м (2H, аром.), 7.80 д (1H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.82 с (1H, =CH), 11.30 шс (1H, CONH)	485 [M+H] ⁺ , (100%)
3.32	0.85 д (6H, $J = 6.4$ Гц, 2^*CH_3), 1.31 д (3H, $J = 6.8$ Гц, CH_3), 1.80 м (1H, CH), 2.40 д (2H, $J = 6.9$ Гц, CH_2), 3.59 кв (1H, $J = 6.9$ Гц, CH), 3.75 с (3H, OCH_3), 3.86 с (6H, 2^*OCH_3), 7.07 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.23 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.83 с (s, 2H, аром.), 7.87 с (1H, =CH), 9.97 с (1H, CONH)	515 [M+H] ⁺ , (100%)
3.33	0.86 д (6H, $J = 6.4$ Гц, 2^*CH_3), 1.30 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.80 м (1H, CH), 2.45 д (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 3.06 с (6H, 2^*CH_3), 3.88 кв (1H, $J = 7.2$ Гц, CH), 6.84 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.15 д (2H, $J = 7.7$ Гц, аром.), 7.28 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.30 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.76 с (1H, =CH), 10.00 шс (1H, CONH)	468 [M+H] ⁺ , (100%)
3.34	0.84 д (6H, $J = 6.8$ Гц, 2^*CH_3), 1.36 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.82 м (1H, CH), 2.42 д (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2), 3.60 кв (1H, $J = 7.0$ Гц, CH), 7.10 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.25 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.45-7.54 м (4H, аром., =CH), 7.70 д (1H, $J = 11.8$ Гц, =CH), 7.76 д (2H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 10.00 шс (1H, CONH)	451 [M+H] ⁺ , (100%)

1	2	3
3.35	0.85 д (6H, $J = 6.8$ Гц, $2 \cdot \text{CH}_3$), 1.45 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.85 м (1H, CH), 2.48 д (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 3.90 кв (1H, $J = 7.2$ Гц, CH), 6.95-7.20 м (6H, аром., ізатин), 7.30 т (1H, $J = 7.6$ Гц, ізатин), 7.45 т (1H, $J = 7.6$ Гц, ізатин), 11.00 с (1H, NH, ізатин), 11.20 шс (1H, CONH)	466 [M+H] ⁺ , (99.0%)
3.36	0.86 д (6H, $J = 6.6$ Гц, $2 \cdot \text{CH}_3$), 1.50 д (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3), 1.85 м (1H, CH), 2.45 д (2H, $J = 7.2$ Гц, CH_2), 3.85 кв (1H, $J = 7.2$ Гц, CH), 6.98 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.04 д (1H, $J = 7.2$ Гц, ізатин), 7.10 д (2H, $J = 7.8$ Гц, аром.) 7.24 д (1H, $J = 7.2$ Гц, ізатин.), 8.80 с (1H, ізатин), 10.80 с (1H, NH, ізатин), 11.20 шс (1H, CONH)	545 [M+H] ⁺ , (96.0%)

У спектрах ^1H ЯМР 5-незаміщених 2-тіоксо-4-тіазолідинонів (сполуки **3.1** та **3.2**) протони метиленової групи в положенні 5 закономірно утворюють два дублети при 4.40-4.46 м.ч. з константами спін-спінової взаємодії $J = 18.6$ (**3.1**) та 18.2 Гц (**3.2**), що вказує на їх магнітну нееквівалентність.

2-(2,6-Дихлорофеніламіно)фенільний фрагмент синтезованих сполук утворює субспектр з трьох дублетів та трьох триплетів у ділянці 6.29-7.55 м.ч., який, в основному, у багатьох випадках накладається з сигналами ароматичних протонів - ариліденових, ізатиніліденових чи фенілпропеніліденових фрагментів, що призводить до ускладнення спектральної картини. NH-протон дифеніламіногрупи резонує синглетом в діапазоні 7.23-7.37 м.ч. або утворює мультиплет разом з іншими ароматичними протонами. Сигнал двох протонів метиленової групи арилацетамідного угруповання в положенні 3 роданіну проявляється в діапазоні 3.82-3.92 м.ч. у вигляді синглету або двох дублетів (за рахунок магнітної нееквівалентності протонів) з характерними високими константами спін-спінової взаємодії $J = 14.5$ -15.6 Гц, або у деяких випадках утворює недиференційований мультиплет з іншими аліфатичними протонами.

У спектрах ^1H ЯМР похідних **2.26-2.36** фрагмент ібупрофену утворює два дублети в ділянці 0.82-1.60 м.ч. для метильних груп, мультиплет кuartет для CH-груп при ~1.86 м.ч. та 3.58-3.90 м.ч., дублет метиленової групи при 2.40-

2.48 м.ч, а також сигнали *n*-заміщеного ароматичного циклу у вигляді двох дублетів в ділянці ~7.00-7.30 м.ч.

У спектрах ПМР синтезованих 5-ариліденпохідних **3.3-3.16** та **3.26-3.33** метиліденовий протон утворює синглет в діапазоні 7.76-7.99 м.ч., що свідчить про *Z*-конфігурацію ариліденового фрагменту і відповідає літературним даним для структурно подібних гетероциклічних систем [178].

Важливо відзначити, що сигнал протону в положенні 4 ізатинового фрагменту 5-ізатиніліденроданінів проявляється у вигляді синглету або дублету при 8.73-8.89 м.ч. та є суттєво зміщеним в область слабого магнітного поля, що можна пояснити впливом карбонільної групи у положенні 4 роданіну та, відповідно, утворенням *Z*-ізомеру. NH-протон в положенні 1 ізатину характерний синглетом або широким синглетом в діапазоні 11.44-11.81 м.ч.

NH-протон ацетамідного фрагменту в положенні 3 роданіну характерний синглетом при 10.00-11.90 м.ч. Зазначений сигнал може у деяких випадках не проявлятися за рахунок дейтерообміну з розчинником.

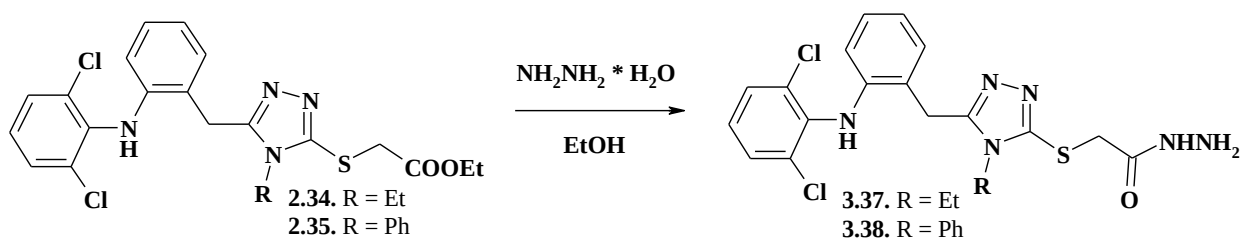
Таким чином спектри ^1H ЯМР підтверджують структуру синтезованих похідних роданіну з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах.

3.2. Синтез та фізико-хімічні властивості роданін-тріазольних гібридних похідних з фрагментом диклофенаку в молекулах

3.2.1. Синтез 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів та їх 5-ариліденпохідних. Продовжуючи системні дослідження гетероциклічних похідних на основі нестероїдних протизапальних лікарських засобів ми опрацювали метод синтезу роданін-тріазольних кон'югатів з фрагментом диклофенаку в молекулах. Вихідними сполуками обрано синтезовані етилові естери {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-

ацетатних кислот **2.34** та **2.35**, які при взаємодії з гідразин-гідратом в середовищі етанолу трансформовані у гідразиди **3.37**, **3.38** (схема 3.5).

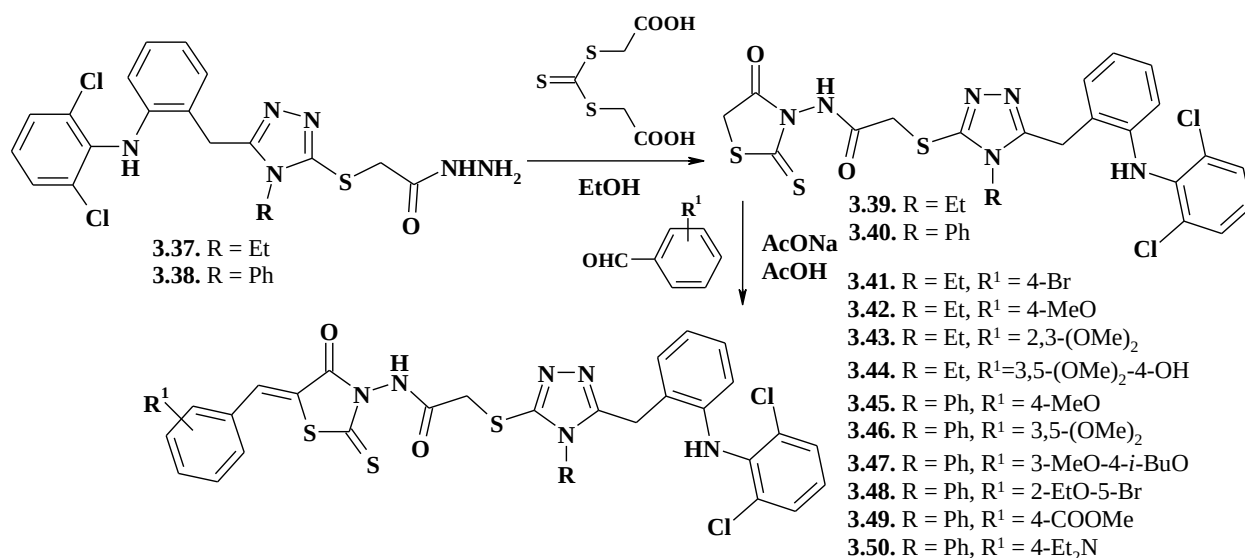
Схема 3.5



Одержані гідразиди **3.37**, **3.38** - кристалічні порошки білого кольору, розчинні у ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні воді та ефірі. Фізико-хімічні характеристики сполук **3.37**, **3.38** наведені в таблиці 3.4.

Взаємодією гідразидів **3.37**, **3.38** з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою в етанолі одержано 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміди **3.39**, **3.40** для синтезу 5-ариліденпохідних **3.41-3.50** в реакції Кньюенагеля з альдегідами (середовище – оцтова кислота, каталізатор – ацетат натрію) (схема 3.6).

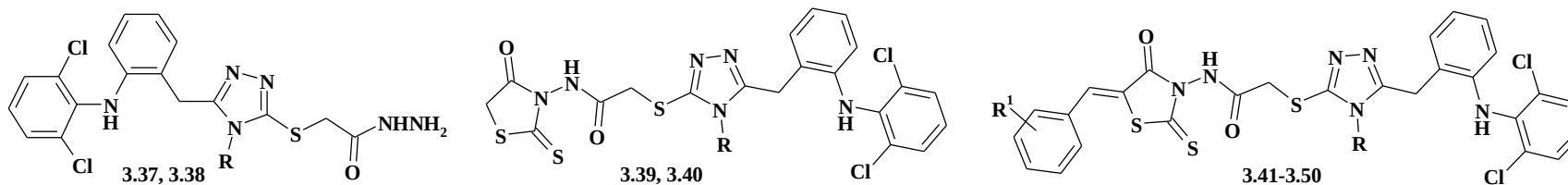
Схема 3.6



Синтезовані похідні **3.41-3.50** - дрібнокристалічні порошки жовтого або оранжево-червоного кольору, розчинні в ДМФА, діоксані, при нагріванні в оцтовій кислоті, малорозчинні в спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики сполук наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Фізико-хімічні властивості гідразидів {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот **3.37**, **3.38** та похідних роданіну **3.39-3.50** на їх основі



Сполука	R	R ¹	Вихід, %	T _{топл} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
						C	H	N	C	H	N
3.37	Et	-	78	79-80	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ OS	55.18	4.63	12.87	55.00	4.50	12.70
3.38	Ph	-	82	191-192	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ OS	59.63	4.17	11.59	59.60	4.30	11.70
3.39	Et	-	76	149-150	C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₂ S ₃	46.56	3.55	14.81	46.50	3.60	14.60
3.40	Ph	-	80	198-199	C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₆ O ₂ S ₃	50.73	3.27	13.65	50.90	3.10	13.50
3.41	Et	4-Br	75	267-260	C ₃₀ H ₂₇ BrCl ₂ N ₆ O ₂ S ₃	48.01	3.63	11.20	48.20	3.80	11.00
3.42	Et	4-MeO	79	218-219	C ₃₁ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₃ S ₃	53.06	4.31	11.98	53.00	4.25	12.20
3.43	Et	2,3-(MeO) ₂	70	213-214	C ₃₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₆ O ₄ S ₃	52.53	4.41	11.48	52.60	4.50	11.30
3.44	Et	3,5-(MeO) ₂ -4-OH	69	215-216	C ₃₂ H ₃₂ Cl ₂ N ₆ O ₅ S ₃	51.40	4.31	11.24	51.50	4.20	11.40
3.45	Ph	4-MeO	80	266-267	C ₃₅ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₃ S ₃	56.07	4.03	11.21	56.30	3.90	11.00
3.46	Ph	3,5-(MeO) ₂	78	209-210	C ₃₆ H ₂₃ Cl ₂ N ₆ O ₄ S ₃	55.45	4.14	10.78	55.30	4.25	10.90
3.47	Ph	3-MeO-4- <i>i</i> -BuO	67	137-138	C ₃₉ H ₃₈ Cl ₂ N ₆ O ₄ S ₃	57.00	4.66	10.23	57.20	4.80	10.40
3.48	Ph	2-EtO-5-Br	69	233-234	C ₃₆ H ₃₁ BrCl ₂ N ₆ O ₃ S ₃	51.31	3.71	9.97	51.40	3.80	10.05
3.49	Ph	4-COOMe	80	252-253	C ₃₆ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₄ S ₃	55.59	3.89	10.81	55.70	4.00	11.00
3.50	Ph	4-Et ₂ N	78	268-269	C ₃₈ H ₃₇ Cl ₂ N ₇ O ₂ S ₃	57.71	4.72	12.40	57.90	4.55	12.35

3.2.2. Спектральні характеристики гідразидів {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот та похідних роданіну на їх основі. Структура, чистота та індивідуальність вихідних сполук **3.37**, **3.38**, 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів **3.39**, **3.40**, а також синтезованих 5-ариліденпохідних **3.41-3.50** підтверджена методами спектроскопії ^1H та ^{13}C ЯМР (прилад Varian Mercury - 400 MHz) та хромато-мас-спектрометрії (Agilent 1100 Series LCMS). Спектральні характеристики наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Спектральні характеристики вихідних сполук **3.37**, **3.38** та 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів **3.39-3.50**

Сполука	Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР, σ (м.ч.), J (Гц)	LC-MS, m/z
1	2	3
3.37	^1H ЯМР: 1.06 т (3H, $J = 6.8$ Гц, CH_2CH_3), 3.84 с (2H, CH_2), 4.00 кв (2H, $J = 7.0$ Гц, CH_2CH_3), 4.24 с (2H, SCH_2), 4.29 шс (2H, NH_2), 6.25д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.84 т (1H, $J = 7.5$ Гц, аром.), 7.06 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.16 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.22 т (1H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.54 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.67 с (1H, NH), 9.33 с (1H, CONH)	451/453/455 [M+H] ⁺ , (100.0%)
3.38	^1H ЯМР: 3.86 с (2H, CH_2), 4.03 с (2H, SCH_2), 4.31 шс (2H, NH_2), 6.22д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.64д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.73 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.37-7.43 м (2H, аром.), 7.45 шс (1H, аром.), 7.50 шс (1H, аром.), 7.53 с (1H, NH), 7.56-7.62 (3H, аром.), 9.34 с (1H, CONH)	499/501/503 [M+H] ⁺ , (100.0%)
3.39	^1H ЯМР: 1.10 т (3H, $J = 7.4$ Гц, CH_2CH_3), 4.02 кв (2H, $J = 7.4$ Гц, CH_2CH_3), 4.14 с (2H, CH_2), 4.24 с (2H, SCH_2), 4.36 д (1H, $J = 18.6$ Гц, 5- CH_2), 4.44 д (1H, $J = 18.6$ Гц, 5- CH_2), 6.25д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.84 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.05 т (1H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.15 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.22 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.54 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.69 с (1H, NH), 11.35 с (1H, CONH)	567/569/571 [M+H] ⁺ , (100.0%)

1	2	3
3.40	¹ H ЯМР: 4.00 с (2H, CH ₂), 4.17 с (2H, SCH ₂), 4.32 д (1H, J = 18.6 Гц, 5-CH ₂), 4.39 д (1H, J = 18.6 Гц, 5-CH ₂), 6.18 д (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 6.60д (1H, J = 7.4 Гц, аром.), 6.69 т (1H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.14 т (1H, J = 8.2 Гц, аром.), 7.32-7.38 м (2H, аром.), 6.96 т (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.14 т (1H, J = 8.2 Гц, аром.), 7.32-7.38 м (2H, аром.), 7.41 д (1H, J = 7.2 Гц, аром), 7.46 д (2H, 1H, J = 8.1 Гц, аром), 7.30-7.78 м (3H, аром., NH), 11.31 с (1H, CONH); ¹³ H ЯМР: 27.8 (CH ₂), 33.9 (SCH ₂), 34.4 (SCH ₂), 116.6, 121.1, 125.0, 126.3, 127.8, 128.0, 129.6, 129.9, 130.4, 130.6, 131.1, 133.3, 137.8, 143.2, 150.0 (5-C _{триаз.}), 154.8 (2-C _{триаз.}), 166.0 (C=O), 170.4 (C=O), 199.1 (C=S)	615/617/ 619 [M+H] ⁺ , (98.0%)
3.41	¹ H ЯМР: 1.12 т (3H, J = 7.2 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.04 кв (2H, J = 7.2 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.17 д (1H, J = 15.4 Гц, SCH ₂), 4.21 д (1H, J = 15.4 Гц, SCH ₂), 4.26 с (2H, CH ₂), 6.26 д (1H, J = 7.3 Гц, аром.), 6.84 т (1H, J = 7.3 Гц, аром.), 7.06 т (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.17 д (1H, J = 7.0 Гц, аром.), 7.21 т (1H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.53 д (2H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.62 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.66 с (1H, NH), 7.77 д (2H, J = 8.6 Гц, аром.), 7.89 с (1H, =CH), 11.59 с (1H, CONH)	734/736/ 738 [M+H] ⁺ , (100.0%)
3.42	¹ H ЯМР: 1.07 т (3H, J = 7.2 Гц, CH ₂ CH ₃), 3.82 с (3H, OCH ₃), 4.00 кв (2H, J = 7.2 Гц, CH ₂ CH ₃), 4.11 д (1H, J = 15.8 Гц, SCH ₂), 4.16 д (1H, J = 15.8 Гц, SCH ₂), 4.21 с (2H, CH ₂), 6.21 д (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 6.79 т (1H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.01 т (1H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.10 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.13 д (1H, J = 7.0 Гц, аром.), 7.17 т (1H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.49 д (2H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.60 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.61 с (1H, NH), 7.82 с (1H, =CH), 11.50 с (1H, CONH); ¹³ H ЯМР: 15.1 (CH ₃), 27.6 (CH ₂), 35.4 (SCH ₂), 40.9 (NCH ₂), 56.1 (OCH ₃), 115.7, 116.3, 116.4, 121.0, 124.8, 125.8, 126.5, 128.2, 129.7, 130.4, 131.3, 133.7, 135.3, 137.6, 134.4, 154.8, 162.3, 163.5, 166.5, 169.4, 190.3 (C=S)	685/687/ 689 [M+H] ⁺ , (100.0%)
3.43	¹ H ЯМР: 1.11 т (3H, J = 7.1 Гц, CH ₃), 3.82 с (3H, OCH ₃), 3.87 с (3H, OCH ₃), 4.04 кв (3H, J = 7.1 Гц, CH ₂), 4.16 д (1H, J = 15.0 Гц, SCH ₂), 4.21 д (1H, J = 15.0 Гц, SCH ₂), 4.25 с (2H, CH ₂), 6.25 д (1H, J = 7.6 Гц, аром.), 6.83 т (1H, J = 7.6 Гц, аром.), 7.05 т (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.01 д (1H, J = 7.0 Гц, аром.), 7.10-7.30 м (4H, аром.), 7.53 д (2H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.67 с (1H, NH), 7.94 с (1H, =CH), 11.60 шс (1H, CONH)	715/717/ 719 [M+H] ⁺ , (100.0%)

1	2	3
3.45	¹ H ЯМР: 3.82 с (3H, OCH ₃), 4.05 с (2H, CH ₂), 4.22 д (1H, J = 15.0 Гц, SCH ₂), 4.26 д (1H, J = 15.0 Гц, SCH ₂), 6.22 д (1H, J = 7.9 Гц, аром.), 6.67д (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 6.74 т (1H, J = 7.4 Гц, аром.), 7.01 т (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.14 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.18 т (1H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.39-7.44 м (2H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.50 д (2H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.56-7.62 м (3H, аром.), 7.66 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.86 с (1H, =CH), 11.55 с (1H, CONH)	733/735/ 737 [M+H] ⁺ , (100.0%)
3.46	¹ H ЯМР: 3.81 с (6H, 2*OCH ₃), 4.04 с (2H, CH ₂), 4.25 с (2H, SCH ₂), 6.22 д (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 6.64-6.76 м (3H, аром.), 6.81 шс (2H, аром.), 7.00 т (1H, J = 7.3 Гц, аром.), 7.18 т (1H, J = 8.2 Гц, аром.), 7.28-7.42 м (2H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.50 д (2H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.55-7.62 м (3H, аром.), 7.84 с (1H, =CH), 11.60 с (1H, CONH)	763/756/ 767 [M+H] ⁺ , (100.0%)
3.47	¹ H ЯМР: 0.98 д (6H, J = 6.6 Гц, 2*CH ₃), 3.85 с (3H, OCH ₃), 4.00-4.06 м (4H, 2*CH ₂), 4.20 м (1H, CH), 4.36 д (1H, J = 18.4 Гц, SCH ₂), 4.43 д (1H, J = 18.4 Гц, SCH ₂), 6.21 д (1H, J = 7.3 Гц, аром.), 6.66 т (1H, J = 7.0 Гц, аром.), 6.73 т (1H, J = 7.0 Гц, аром.), 7.00 т (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 7.18 т (1H, J = 8.2 Гц, аром.), 7.35-7.43 м (3H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.51 д (2H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.54-7.62 м (5H, аром.), 7.84 с (1H, =CH), 11.35 с (1H, CONH)	805/807/ 809 [M+H] ⁺ , (98.0%)
3.48	¹ H ЯМР: 1.73 т (3H, J = 6.9 Гц, CH ₃), 4.04 с (2H, CH ₂), 4.20 с (2H, SCH ₂), 4.22 кв (2H, J = 6.9 Гц, OCH ₂), 6.22 д (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 6.67д (1H, J = 7.5 Гц, аром.), 6.73 т (1H, J = 7.3 Гц, аром.), 7.00 т (1H, J = 8.5 Гц, аром.), 7.16 д (1H, J = 8.9 Гц, аром.), 7.18 т (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.37-7.42 м (2H, аром.), 7.45 с (1H, NH), 7.50 д (2H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.56-7.60 м (5H, аром.), 7.87 с (1H, =CH), 11.61 с (1H, CONH)	826/828/ 829 [M+H] ⁺ , (100.0%)
3.49	¹ H ЯМР: 3.89 с (3H, COOCH ₃), 4.05 с (2H, CH ₂), 4.24 д (1H, J = 15.3 Гц, SCH ₂), 4.28 д (1H, J = 15.3 Гц, SCH ₂), 6.22 д (1H, J = 8.0 Гц, аром.), 6.67д (1H, J = 7.6 Гц, аром.), 6.74 т (1H, J = 7.3 Гц, аром.), 7.01 т (1H, J = 7.2 Гц, аром.), 7.18 т (1H, J = 8.1 Гц, аром.), 7.39-7.43 м (2H, аром.), 7.46 с (1H, NH), 7.51 д (2H, J = 8.0 Гц, аром.), 7.58-7.61 м (3H, аром.), 7.82 д (2H, J = 8.5 Гц, аром.), 7.96 с (1H, =CH), 8.10 д (2H, J = 8.5 Гц, аром.), 11.64 с (1H, CONH)	761/763/ 765 [M+H] ⁺ , (100.0%)

1	2	3
3.50	¹H ЯМР: 1.13 т (6H, $J = 7.0$ Гц, 2*CH ₃), 3.45 кв (4H, $J = 7.0$ Гц, 2*CH ₂), 4.04 с (2H, CH ₂), 4.23 с (2H, SCH ₂), 6.21 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.67 д (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 6.73 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 6.83 д (2H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.00 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.37-7.42 м (2H, аром.), 7.44 с (1H, NH), 7.48 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.50 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.55-7.62 м (3H, аром.), 7.71 с (1H, =CH), 11.48 с (1H, CONH)	774/776/ 778 [M+H] ⁺ , (100.0%)

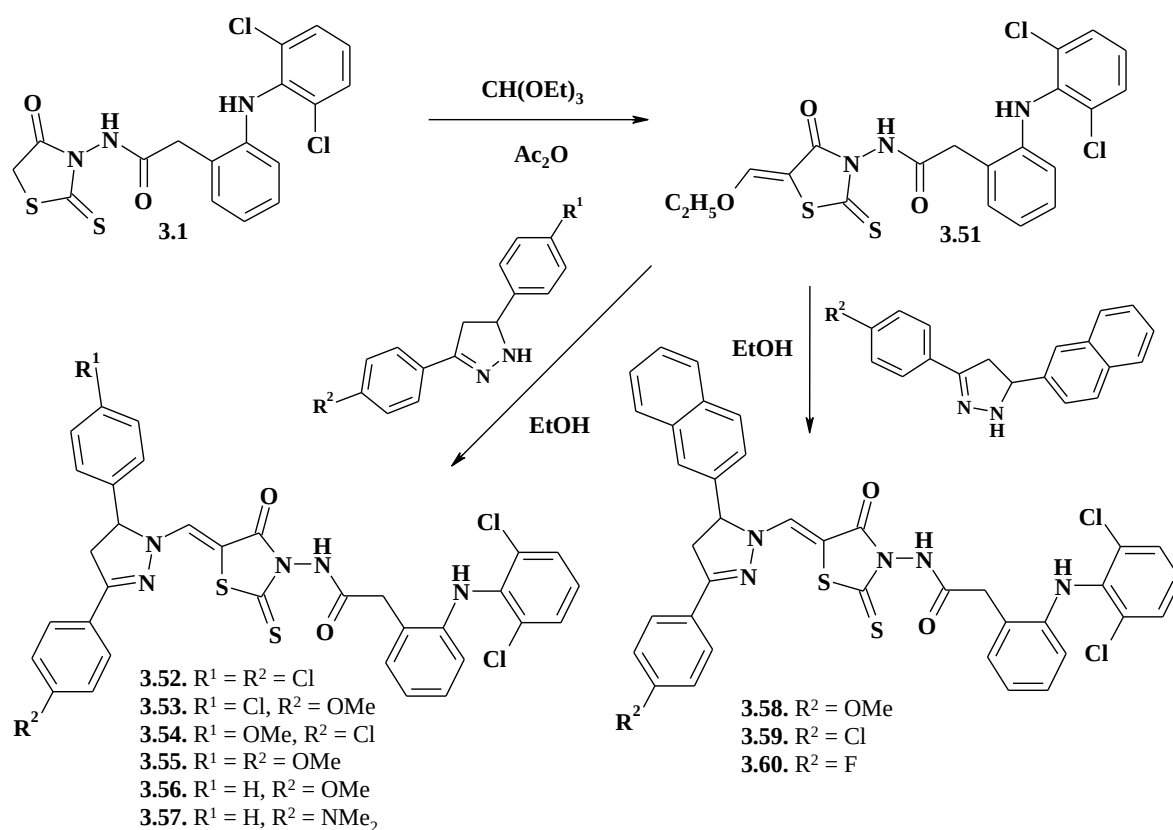
У спектрах ¹H ЯМР присутній субспектр фрагменту диклофенаку, а саме система трьох триплетів і трьох дублетів в ділянці 6.20-7.20 м.ч., синглет метиленової групи при ~4.0 м.ч., а також синглет NH-групи при 7.40-7.50 м.ч. Для 5-незаміщених похідних роданіну **3.39, 3.40** метиленова група у положенні 5 проявляється у вигляді двох дублетів при 4.32-4.44 м.ч. з константою спінової взаємодії 18.6 Гц, що пояснюється магнітною нееквівалентністю зазначених протонів. Для 5-ариліденопохідних **3.41-3.50** характеристичним є наявність синглету метиліденової групи при 7.71-7.96 м.ч., що свідчить про Z-конфігурацію ариліденового фрагменту [178].

3.3. Синтез та фізико-хімічні властивості роданін-піразолінових гібридних похідних з фрагментом диклофенаку в молекулах

3.3.1. Синтез 5-(3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен)-2-тіоксо-4-тіазолідинонів з фрагментом диклофенаку у структурі. Відомо, що поєднання піразолінового і тіазолідинового фрагменту є ефективним підходом у сучасній медичній хімії для дизайну гібридних молекул [138] з протипухлинною [179], протитрипаносомною [180], протимікробною [181], протизапальною [182] та іншими видами активності. Враховуючи наведені аргументи, ми опрацювали метод синтезу нових роданін-піразолінових кон'югатів на основі 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **3.1.** як вихідної речовини. Конденсацією

сполуки **3.1** з триетилортоформіатом в середовищі ацетангідриду одержано відповідне 5-етоксиметилєнпохідне **3.51**. Подальша реакція амінолізу 5-етоксиметилєнроданіну **3.51** з різноманітними 3,5-діарил-4,5-дигідро-1*H*-піразолами в етанолі (схема 3.7) дозволила синтезувати серію цільових 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-{5-[3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-ілметилєн]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-ацетамідів **3.52-3.60**.

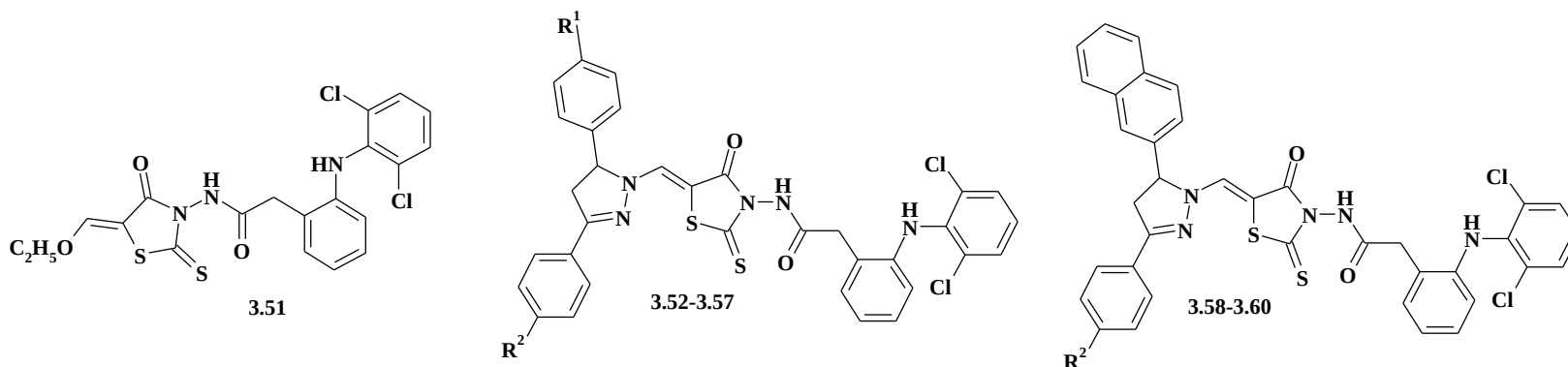
Схема 3.7



Синтезовані нові похідні 2-тіоксо-4-тіазолідинону **3.51-3.60** - дрібнокристалічні порошки жовтого кольору, розчинні в ДМФА, діоксані, при нагріванні в оцтовій кислоті, малорозчинні в спиртах, нерозчинні в бензолі, толуолі, гексані, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики одержаних похідних 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Фізико-хімічні властивості 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-(5-етоксиметилєн-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **3.51** та 5-піразолінметилєнпохідних **3.52-3.60**



Сполука	R ¹	R ²	Вихід, %	T _{топл} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
						C	H	N	C	H	N
3.51	-	-	67	234-235	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ S ₂	49.80	3.55	8.71	49.72	3.39	8.62
3.52	Cl	Cl	71	203-204	C ₃₃ H ₂₃ Cl ₄ N ₅ O ₂ S ₂	54.48	3.19	9.63	54.55	3.10	9.52
3.53	Cl	MeO	78	193-194	C ₃₄ H ₂₆ Cl ₃ N ₅ O ₃ S ₂	56.48	3.62	9.69	56.57	3.70	9.62
3.54	MeO	Cl	65	188-189	C ₃₄ H ₂₆ Cl ₃ N ₅ O ₃ S ₂	56.48	3.62	9.69	56.52	3.69	9.77
3.55	MeO	MeO	81	166-167	C ₃₅ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₄ S ₂	58.49	4.07	9.74	58.62	4.15	9.62
3.56	H	MeO	71	190-191	C ₃₄ H ₂₇ Cl ₂ N ₅ O ₃ S ₂	59.30	3.95	10.17	59.42	3.88	10.22
3.57	H	NMe ₂	67	167-168	C ₃₅ H ₃₀ Cl ₂ N ₆ O ₂ S ₂	59.91	4.31	11.98	59.98	4.23	11.85
3.58	-	MeO	69	215-217	C ₃₈ H ₂₉ Cl ₂ N ₅ O ₃ S ₂	61.79	3.96	9.48	61.72	3.89	9.55
3.59	-	Cl	70	179-180	C ₃₇ H ₂₆ Cl ₃ N ₅ O ₂ S ₂	59.80	3.53	9.42	59.92	3.61	9.32
3.60	-	F	64	171-172	C ₃₇ H ₂₆ Cl ₂ FN ₅ O ₂ S ₂	61.16	3.61	9.64	61.22	3.69	9.53

3.3.2. Спектральні характеристики роданін-піразолінових гібридних похідних з фрагментом диклофенаку в молекулах. Структура, чистота та індивідуальність 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-(5-етоксиметилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **3.51** та синтезованих на його основі роданін-піразолінових гібридних молекул **3.52-3.60** підтверджена методами спектроскопії ^1H ЯМР (прилад Varian Mercury - 400 MHz) та хромато-мас-спектрометрії (Agilent 1100 Series LCMS). Спектральні характеристики наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Спектральні характеристики похідних роданіну **3.51-3.60**

Сполука	Спектр ^1H ЯМР, σ (м.ч.), J (Гц)	LC-MS, m/z
1	2	3
3.51	1.33 т (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3), 2.38 кв (2H, $J = 7.1$ Гц, OCH_2), 4.17 с (2H, CH_2), 6.28 с (1H, =CH), 6.65 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.86 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.07 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.07 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.19 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 8.29 с (1H, NH), 11.50 с (1H, CONH)	481/483 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)
3.52	3.47 дд (1H, $J = 18.0, 6.4$ Гц, CH_2), 3.74 с (2H, CH_2), 3.99 дд (1H, $J = 18.0, 11.2$ Гц, CH_2), 5.63 дд (1H, $J = 11.2, 6.4$ Гц, CH), 6.99-7.04 м (3H, аром.), 7.14 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.17 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.21 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.23 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.26-7.34 м (4H, аром.), 7.99 с (1H, =CH), 10.58 с (1H, NH), 11.39 с (1H, CONH)	726/728 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (98.0%)
3.53	3.45 дд (1H, $J = 18.3, 6.8$ Гц, CH_2), 3.71 с (2H, CH_2), 3.76 с (3H, OCH_3), 3.97 дд (1H, $J = 18.3, 11.0$ Гц, CH_2), 5.60 дд (1H, $J = 11.0, 6.8$ Гц, CH), 6.83 т (1H, $J = 7.0$ Hz, аром.), 6.94-7.02 м (3H, аром.), 7.14 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 7.26-7.35 м (3H, аром.), 7.40 м (1H, аром.), 7.45 дд (2H, $J = 3.5, 8.0$ Гц, аром.), 7.63 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.83-7.89 м (2H, аром.), 7.94 с (1H, =CH), 10.57 с (1H, NH), 11.31 с (1H, CONH)	722/724 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)
3.54	3.51 дд (1H, $J = 18.6, 5.9$ Гц, CH_2), 3.85 с (2H, CH_2), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.07 дд (1H, $J = 18.6, 10.8$ Гц, CH_2), 5.74 дд (1H, $J = 10.8, 5.9$ Гц, CH), 7.07 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.16-7.21 м (4H, аром.), 7.43 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.50-7.52 м (5H, аром.), 7.77 с (1H, =CH), 7.83 д (1H, $J = 8.8$ Гц, аром.), 7.86 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 10.61 с (1H, NH), 11.35 с (1H, CONH)	722/724 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)

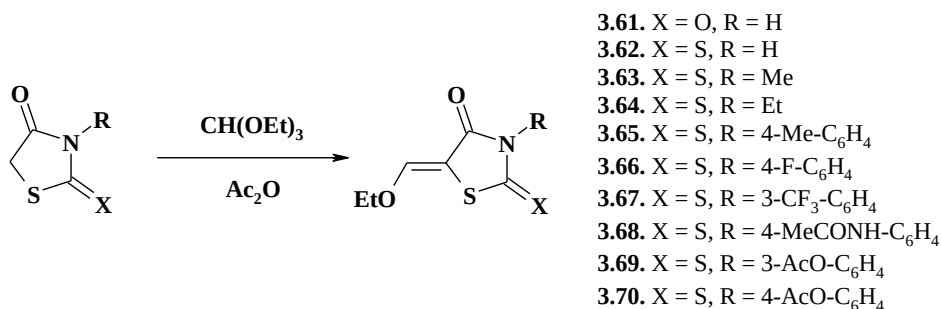
1	2	3
3.55	3.39 дд (1H, $J = 18.0$, 6.5 Гц, CH ₂), 3.71 с (2H, CH ₂), 3.76 с (3H, OCH ₃), 3.77 с (3H, OCH ₃), 4.05 дд (1H, $J = 18.0$, 11.4 Гц, CH ₂), 5.50 дд (1H, $J = 11.4$, 6.5 Гц, CH), 7.00-7.05 м (3H, аром.), 7.13 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.19 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.21 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.23 д (2H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.21-7.33 м (4H, аром.), 8.04 с (1H, =CH), 10.59 с (1H, NH), 11.31 с (s, 1H, CONH)	717/719 [M+H] ⁺ , (100%)
3.56	3.51 дд (1H, $J = 18.8$, 6.8 Гц, CH ₂), 3.76 с (2H, CH ₂), 3.77 с (3H, OCH ₃), 4.04 дд (1H, $J = 18.8$, 10.7 Гц, CH ₂), 5.64 дд (1H, $J = 10.7$, 6.8 Гц, CH), 6.88 т (1H, $J = 8.2$ Гц, аром.), 6.99-7.02 м (2H, аром.), 7.06 т (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.31-7.39 м (4H, аром.), 7.45 м (1H, аром.), 7.50-7.53 м (2H, аром.), 7.58-7.61 м (4H, аром.), 7.68 с (1H, =CH), 11.35 с (1H, NH), 11.37 с (1H, CONH)	687/689 [M+H] ⁺ , (100%)
3.57	2.91 с (6H, 2*CH ₃), 3.53 дд (1H, $J = 19.2$, 6.2 Гц, CH ₂), 3.77 с (2H, CH ₂), 4.01 дд (1H, $J = 19.2$, 11.3 Гц, CH ₂), 5.56 дд (1H, $J = 11.3$, 6.2 Гц, CH), 6.76 д (2H, $J = 8.5$ Гц, аром.), 7.15-7.26 м (4H, аром.), 7.32 т (1H, $J = 6.9$ Гц, аром.), 7.39 с (1H, =CH), 7.49 т (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.53 м (1H, аром.), 7.58-7.61 м (4H, аром.), 7.91 дд (2H, $J = 9.0$, 3.5 Гц, аром.), 10.84 с (1H, NH), 11.38 с (1H, CONH)	700/702 [M+H] ⁺ , (100%)
3.58	3.65 с (2H, CH ₂), 3.76-3.79 м (4H, CH ₂ , OCH ₃), 4.14 дд (1H, $J = 18.7$, 10.2 Гц, CH ₂), 5.70 дд (1H, $J = 10.2$, 5.6 Гц, CH), 6.27-6.30 м (2H, аром.), 6.87 д (2H, $J = 6.8$ Гц, аром.), 6.99-7.06 м (4H, аром.), 7.15-7.19 м (2H, аром.), 7.31-7.39 м (3H, аром.), 7.50-7.52 м (3H, аром.), 7.94-7.99 м (2H, аром.), 8.11с (1H, =CH), 10.62 с (1H, NH), 11.37 с (1H, CONH)	737/739 [M+H] ⁺ , (100%)
3.59	3.41 дд (1H, $J = 18.4$, 6.4 Гц, CH ₂), 3.69 с (2H, CH ₂), 4.03 дд (1H, $J = 18.4$, 11.4 Гц, CH ₂), 5.55 дд (1H, $J = 11.4$, 6.4 Гц, CH), 7.04-7.08 (4H, аром.), 7.10 с (1H, аром.), 7.15 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.16-7.18 м (2H, аром.), 7.22 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.21 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.26-7.34 м (5H, аром.), 8.03 с (1H, =CH), 10.50 с (1H, NH), 11.44 с (1H, CONH)	742/744 [M+H] ⁺ , (100%)
3.60	3.44 дд (1H, $J = 18.8$, 6.5 Гц, CH ₂), 3.77 с (2H, CH ₂), 4.01 дд (1H, $J = 18.8$, 11.4 Гц, CH ₂), 5.65 дд (1H, $J = 11.4$, 6.5 Гц, CH), 7.04-7.09 м (5H, аром.), 7.15 дд (2H, $J = 8.1$, 4.0 Гц, аром.), 7.16-7.18 м (3H, аром.), 7.22 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.25 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.26-7.34 м (4H, аром.), 8.09 с (1H, =CH), 10.57 с (1H, NH), 11.33 с (1H, CONH)	725/727 [M+H] ⁺ , (100%)

У спектрах ^1H ЯМР поряд з сигналами залишку диклофенаку, охарактеризованому в попередніх розділах, піразоліновий фрагмент сполук **3.52-3.60** утворює характеристичну систему АМХ для протонів $\text{CH}_2\text{-CH}$. Хімічні зміщення протонів H_A , H_M та H_X у вигляді дублетів дублетів спостерігаються при δ 3.39–3.79 м.ч., $\delta \approx 3.97\text{--}4.14$ м.ч. та $\delta \approx 5.50\text{--}5.74$ м.ч. з відповідними константами спінової взаємодії $J_{\text{AM}} = 18.0\text{--}19.2$ Гц, $J_{\text{AX}} = 10.2\text{--}11.4$ Гц та $J_{\text{MX}} = 5.6\text{--}6.8$ Гц відповідно. Протони метиленової групи ($=\text{CH}$) синтезованих сполук характерні синглетами при δ 7.39–8.11 м.ч.

3.4. Синтез та фізико-хімічні властивості (4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразидів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах

3.4.1. Синтез 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів як вихідних сполук для синтетичних досліджень. Ключовими реагентами для синтезу 4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразидів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену обрано 5-етоксиметилен-4-тіазолідинони, які є оптимальними вихідними сполуками для дизайну різноманітних 5-енамінопохідних в реакціях амінолізу [183]. Так, при взаємодії 2,4-тіазолідиндіону та похідних роданіну з триетилортоформіатом в середовищі ацетангідриду одержано відповідні 5-етоксиметиленпохідні (схема 3.8). Важливо відзначити, що у випадку 3-(3/4-гідроксифеніл)-2-тіоксо-4-тіазолідинонів поряд з утворенням відповідного 5-етоксиметиленпохідного закономірно відбувається супутнє ацилювання фенольного гідроксилу [184,185] з утворенням похідних **3.69** та **3.70**.

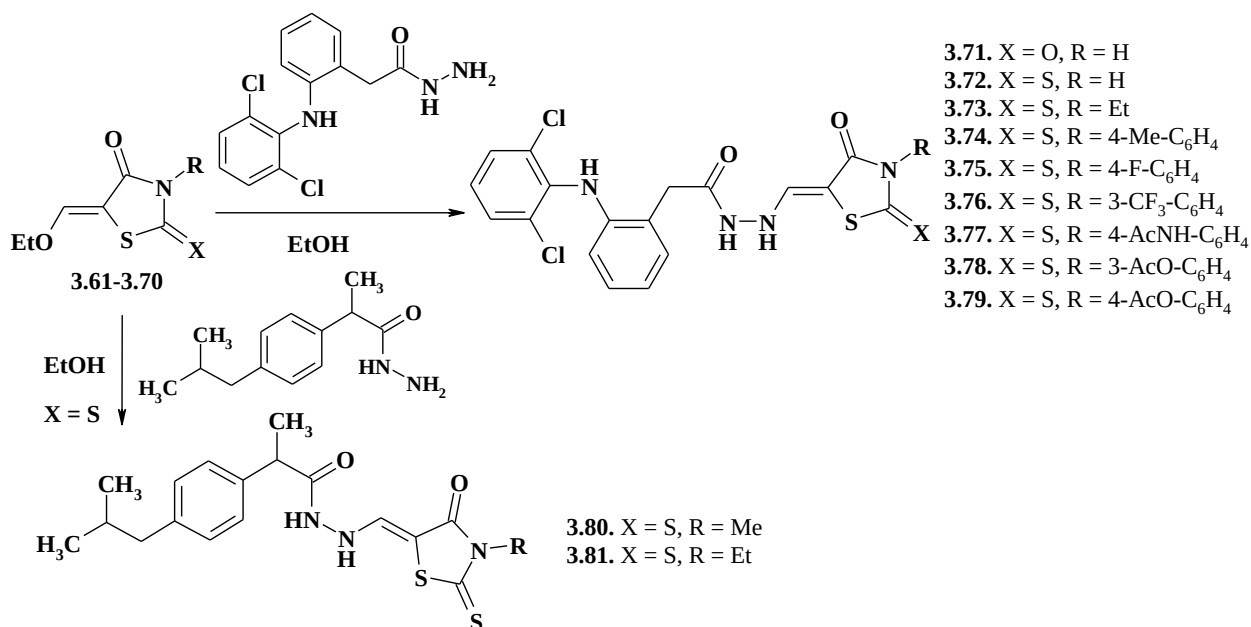
Схема 3.8



Синтезовані 5-етоксиметиленпохідні 4-тіазолідинонів **3.61-3.70** - дрібнокристалічні порошки білого кольору, розчинні в ДМФА, при нагріванні в оцтовій кислоті, спиртах, нерозчинні в толуолі, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики одержаних вихідних реагентів відповідають літературним даним [184,185].

3.4.2. Синтез нових (4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразидів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах. Одержані 5-етоксиметилен-4-тіазолідинони **3.61-3.70** використані в реакції амінолізу з гідразидами 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної та 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислот [42,136]. Реакцію проводили в середовищі етанолу при нагріванні протягом 2 годин (схема 3.9), що дозволило одержати цільові сполуки **3.71-3.81** з задовільними виходами.

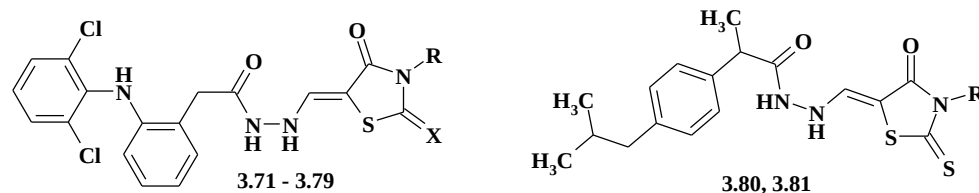
Схема 3.9



Синтезовані (4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразиדי **3.71-3.81** - дрібнокристалічні порошки жовтого кольору, розчинні в ДМФА, діоксані, при нагріванні в оцтовій кислоті, малорозчинні в спиртах, нерозчинні в бензолі, гексані, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики одержаних похідних наведено в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Фізико-хімічні властивості (4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразидів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах **3.71-3.81**



Сполука	X	R	Вихід, %	T _{топл} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
						C	H	N	C	H	N
3.71	O	H	68	293-294	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	49.41	3.23	12.81	49.48	3.29	12.72
3.72	S	H	80	193-194	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₂	47.69	3.11	12.36	47.58	3.20	12.42
3.73	S	Et	70	212-213	C ₁₉ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ S ₂	48.83	3.45	11.99	48.73	3.40	11.92
3.74	S	4-Me-C ₆ H ₄	83	156-157	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₂	55.25	3.71	10.31	55.18	3.39	10.42
3.75	S	4-F-C ₆ H ₄	83	177-178	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄ O ₂ S ₂	52.66	3.13	10.23	52.72	3.19	10.32
3.76	S	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	77	208-209	C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₂ S ₂	50.26	2.87	9.38	50.42	2.79	9.32
3.77	S	4-AcNH-C ₆ H ₄	80	190-191	C ₂₆ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₃ S ₂	53.24	3.61	11.94	53.32	3.74	11.82
3.78	S	3-AcO-C ₆ H ₄	88	151-152	C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₂	53.16	3.43	9.54	53.22	3.50	9.54
3.79	S	4-AcO-C ₆ H ₄	83	163-164	C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₄ S ₂	53.16	3.43	9.54	53.08	3.49	9.62
3.80	-	Me	76	191-193	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ S ₂	57.27	6.14	11.23	57.20	6.00	11.36
3.81	-	Et	79	186-188	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₂ S ₂	58.28	6.44	10.73	58.37	6.50	10.62

3.4.3. Спектральні характеристики (4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразидів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах. Структура, чистота та індивідуальність синтезованих похідних (4-оксотіазолідин-5-іліденметил)-гідразидів з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах **3.71-3.81** підтверджена методами спектроскопії ^1H та ^{13}C ЯМР (прилад Varian Mercury - 400 MHz) та хромато-мас-спектрометрії (Agilent 1100 Series LCMS). Спектральні характеристики одержаних сполук наведено у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Спектральні характеристики похідних роданіну **3.71-3.81**

Сполука	Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР, σ (м.ч.), J (Гц)	LC-MS, m/z
1	2	3
3.71	^1H NMR: 3.65 с (2H, CH_2), 6.29 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.86 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.05 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.16 т (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.24 д (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.50 с (1H, =CH), 7.51 с (1H, NH), 7.97 с (2H, NH), 10.60 с (1H, CONH). ^{13}C NMR: 37.5 (CH_2), 113.5, 116.5, 121.2, 125.2, 125.7, 127.9, 129.6, 130.1, 130.8, 137.6, 143.3 (=CH), 154.6 (C=O), 164.2 (C=O), 170.2 (C=O)	436/438 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)
3.72	^1H NMR: 3.70 с (2H, CH_2), 6.32 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.89 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.05-7.10 м (2H, аром.), 7.17 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.25 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.50-7.53 м (3H, =CH, NH, аром.), 9.87 с (s, 1H, NH), 10.92 с (1H, NH), 12.93 с (1H, CONH). ^{13}C NMR: 37.5 (CH_2), 116.7, 121.3, 124.4, 125.8, 128.2, 129.6, 130.0, 131.2, 137.5, 143.3, 145.4 (=CH), 152.4 (C=O), 166.4 (C=O), 171.9 (C=O)	452/454 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (98.0%)
3.73	^1H NMR: 1.09 т (3H, $J = 6.4$ Гц, CH_3), 3.72 с (2H, CH_2), 3.94 кв (2H, $J = 6.4$ Гц, CH_2), 6.31 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.89 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.07 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.15 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.25 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.49-7.51 м (2H, аром.), 7.71 м (2H, NH, =CH), 10.02 с (1H, NH), 10.99 с (1H, CONH). ^{13}C NMR: 12.4 (CH_3), 37.5 (CH_3), 39.1 (CH_2), 116.8, 121.3, 124.3, 125.8, 128.2, 129.6, 130.0, 131.2, 137.5, 143.3 (=CH), 156.0 (C=O), 164.7 (C=O), 171.9 (C=S)	480/482 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)

1	2	3
3.74	¹H NMR: 2.30 с (3H, CH ₃), 3.75 с (2H, CH ₂), 6.33 д (1H, <i>J</i> = 7.6 Гц, аром.), 6.90 т (1H, <i>J</i> = 7.6 Гц, аром.), 7.06-7.11 м (3H, аром.), 7.16 д (1H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.19-7.30 м (3H, аром.), 7.52 д (2H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.75 с (1H, NH), 7.84 с (1H, =CH), 10.08 с (1H, NH), 11.05 с (1H, CONH). ¹³C NMR: 21.4 (CH ₃), 37.3 (CH ₂), 116.7, 121.1, 123.0, 124.0, 125.2, 128.5, 129.6, 130.0, 130.1, 131.1, 133.2, 137.1, 141.4, 142.3 (=CH), 152.1 (C=O), 169.3 (C=O), 172.0 (C=S)	542/544 [M+H] ⁺ , (100%)
3.75	¹H NMR: 3.76 с (2H, CH ₂), 6.33 д (1H, <i>J</i> = 8.4 Гц, аром.), 6.90 т (1H, <i>J</i> = 7.2 Гц, аром.), 7.09 т (1H, <i>J</i> = 7.2 Гц, аром.), 7.17 т (1H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.29 д (1H, <i>J</i> = 8.4 Гц, аром.), 7.32-7.34 м (4H, аром.), 7.52 д (2H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.81 с (1H, NH), 7.82 с (1H, =CH), 10.10 с (1H, NH), 11.08 с (1H, CONH). ¹³C NMR: 37.7 (CH ₂), 116.5, 122.1, 123.8, 124.3, 125.7, 128.4, 129.8 (d, <i>J</i> = 30.0 Гц, C–F), 130.9, 131.3, 133.1, 137.6, 141.2, 143.3 (=CH), 152.4 (C=O), 162.8 (d, <i>J</i> = 300.0 Гц, C–F), 169.4 (C=O), 170.5 (C=S)	546/548 [M+H] ⁺ , (100%)
3.76	¹H NMR: 3.76 с (2H, CH ₂), 6.33 д (1H, <i>J</i> = 7.4 Гц, аром.), 6.90 т (1H, <i>J</i> = 7.4 Гц, аром.), 7.08 т (1H, <i>J</i> = 6.8 Гц, аром.), 7.17 т (1H, <i>J</i> = 7.8 Гц, аром.), 7.29 д (1H, <i>J</i> = 6.8 Гц, аром.), 7.51 с (1H, CH), 7.52 с (1H, NH), 7.62 д (1H, <i>J</i> = 7.4 Гц, аром.), 7.75-7.76 м (4H, аром.), 7.83 д (2H, <i>J</i> = 7.8 Гц, аром.), 10.09 с (1H, NH), 11.03 с (1H, CONH). ¹³C NMR: 36.2 (CH ₂), 117.1, 121.7, 129.7, 131.2, 133.2, 134.1, 136.7, 137.5, 139.0, 139.4, 140.4, 140.9, 141.7, 143.1, 147.0, 152.3 (C=O), 166.5 (C=O), 178.7 (C=S)	596/598 [M+H] ⁺ , (100%)
3.77	¹H NMR: 2.07 с (3H, CH ₃), 3.75 с (2H, CH ₂), 6.33 д (1H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 6.90 т (1H, <i>J</i> = 7.6 Гц, аром.), 7.09 т (1H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.17-7.19 м (3H, аром.), 7.28 д (1H, <i>J</i> = 7.6 Гц, аром.), 7.51 с (1H, =CH), 7.53 с (1H, NH), 7.66 д (2H, <i>J</i> = 8.8 Гц, аром.), 7.76-7.80 м (2H, аром.), 10.07 с (1H, NH), 11.06 с (1H, CONH). ¹³C NMR: 21.4 (CH ₃), 37.4 (CH ₂), 117.8, 121.8, 123.6, 124.8, 125.9, 128.5, 129.9, 130.1, 130.5, 131.6, 133.8, 137.6, 141.4, 143.5 (=CH), 151.5 (C=O), 160.9 (C=O), 164.7 (C=O), 171.6 (C=S)	585/587 [M+H] ⁺ , (100%)
3.78	¹H NMR: 2.29 с (3H, CH ₃), 3.76 с (2H, CH ₂), 6.39 д (1H, <i>J</i> = 7.6 Гц, аром.), 6.91 т (1H, <i>J</i> = 7.1 Гц, аром.), 7.09 т (1H, <i>J</i> = 7.1 Гц, аром.), 7.17 т (1H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.25-7.30 м (5H, аром.), 7.52 д (2H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.76-7.78 м (2H, =CH, NH), 10.07 с (1H, NH), 11.05 с (1H, CONH). ¹³C NMR: 21.4 (CH ₃), 37.0 (CH ₂), 116.0, 121.1, 123.4, 124.4, 125.1, 128.3, 129.6, 130.3, 130.6, 131.4, 133.9, 137.6, 143.3 (=CH), 151.4 (C=O), 169.1 (C=O), 169.5 (C=O), 172.0 (C=S)	586/588 [M+H] ⁺ , (100%)

1	2	3
3.79	¹H NMR: 2.24 с (3H, CH ₃), 3.86 с (2H, CH ₂), 6.31 д (1H, <i>J</i> = 7.7 Гц, аром.), 6.91 т (1H, <i>J</i> = 7.7 Гц, аром.), 7.09 т (1H, <i>J</i> = 7.7 Гц, аром.), 7.19 т (1H, <i>J</i> = 7.9 Гц, аром.), 7.32-7.36 м (2H, аром.), 7.41 м (2H, аром.), 7.46-7.48 м (3H, NH, аром.), 7.53 д (1H, <i>J</i> = 8.1 Гц, аром.), 7.66 с (1H, =CH), 10.63 с (1H, NH), 11.65 с (1H, CONH). ¹³C NMR: 21.3 (CH ₃), 37.5 (CH ₂), 116.8, 121.4, 123.0, 124.4, 125.8, 128.2, 129.7, 130.0, 130.4, 131.2, 133.7, 137.5, 141.9, 143.3 (=CH), 151.0 (C=O), 169.5 (C=O), 171.9 (C=O), 172.0 (C=S)	586/588 [M+H] ⁺ , (100%)
3.80	¹H NMR: 0.84 д (6H, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2*CH ₃), 1.40 д (3H, <i>J</i> = 7.0 Гц, CH ₃), 1.82 м (1H, CH), 2.41 д (2H, <i>J</i> = 7.2 Гц, CH ₂), 3.28 с (3H, CH ₃), 3.83 кв (1H, <i>J</i> = 7.2 Гц, CH), 7.10 д (2H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.26 д (2H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.78 с (1H, NH), 7.82 с (1H, =CH), 10.04 с (1H, NH)	378 [M+H] ⁺ , (100%)
3.81	¹H NMR: 0.82 д (6H, <i>J</i> = 6.8 Гц, 2*CH ₃), 1.09 т (3H, <i>J</i> = 6.4 Гц, CH ₃), 1.38 д (3H, <i>J</i> = 7.2 Гц, CH ₃), 1.80 м (1H, CH), 2.40 д (2H, <i>J</i> = 7.2 Гц, CH ₂), 3.80 кв (1H, <i>J</i> = 7.2 Гц, CH), 3.94 кв (2H, <i>J</i> = 6.4 Гц, CH ₂), 7.11 д (2H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.27 д (2H, <i>J</i> = 8.0 Гц, аром.), 7.80 с (1H, NH), 7.84 с (1H, =CH), 10.08 с (1H, NH)	392 [M+H] ⁺ , (100%)

У спектрах ¹H ЯМР спостерігаються характерні субспектри фрагментів диклофенаку та ібупрофену, детально описані в попередніх розділах. Сигнали NH-протонів метиленгідразонової групи резонують у вигляді двох широких синглетів при 9.87-11.65 м.ч.. Протони метиленової групи (=CH) проявляються як синглет при 7.50–7.84 м.ч. У спектрах ¹³C ЯМР сполук **3.71-3.79** спостерігаються характерні сигнали карбонільних (C=O) та тіокарбонільних (C=S) карбонів в області ~151.0–178.7 м.ч. та сигнали метиленової групи фрагмента диклофенаку (36.2–39.1 м.ч.). Сигнали в ділянці 113.5–162.8 м.ч. відповідають ароматичним карбонам, тоді як сигнали метиліденової групи у положенні 5 базового тіазолідинонового кільця спостерігаються при 142.3–147.0 м.ч.

Таким чином, спектральні дані достовірно підтверджують структуру синтезованих сполук.

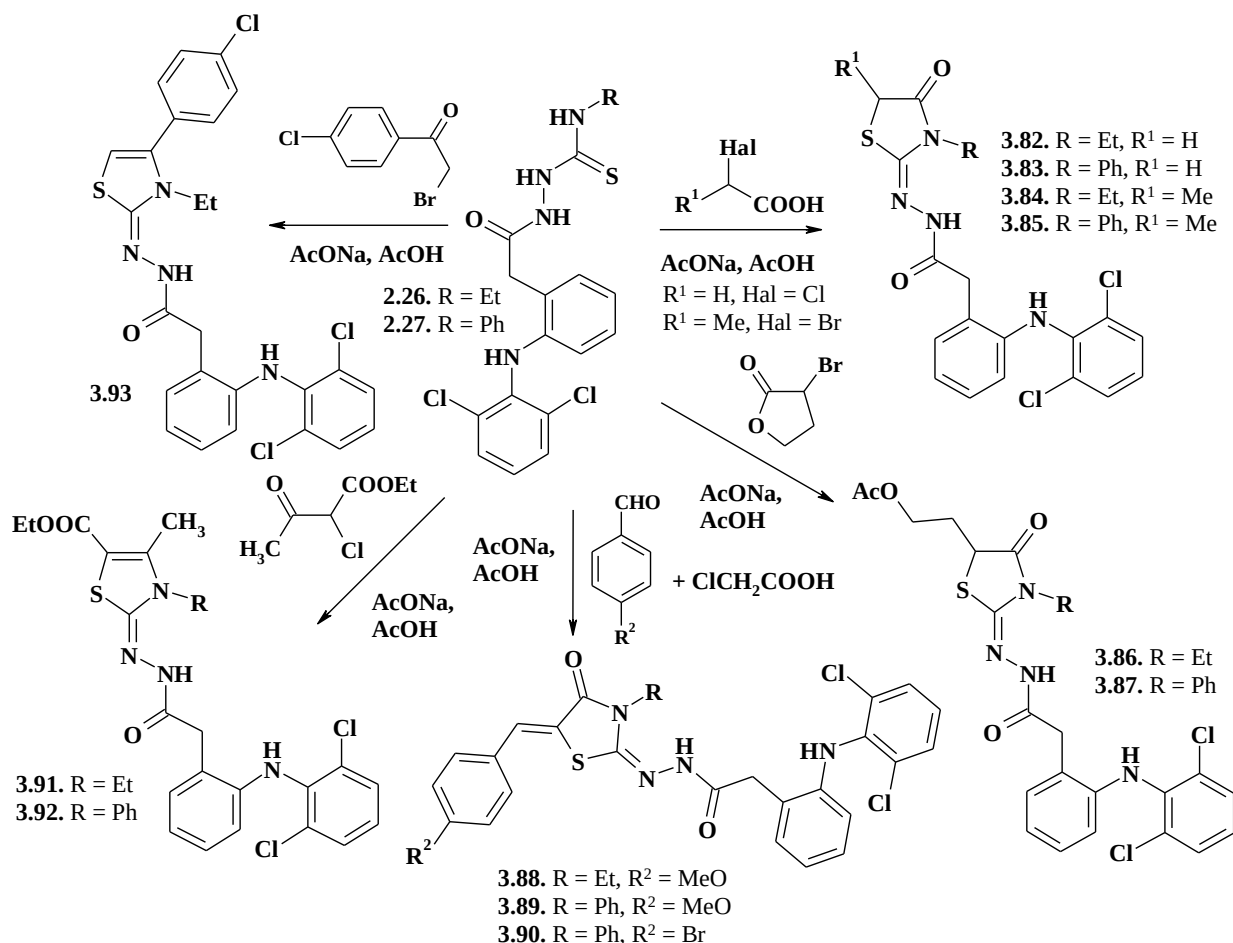
3.5. Синтез похідних 4-тіазолідинону та 3*H*-тіазолу з 2-({2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-ацетил}-гідразоновим фрагментом у положенні 2 базового гетероциклу

3.5.1. Синтез (4-оксотіазолідин-2-іліден)- та (3*H*-тіазол-2-іліден)-гідразидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти. Реакції [2+3]-циклоконденсації при використанні похідних тіосечовини, тіосемікарбазиду і тіоамідів як S,N-бінуклеофілів та різноманітних еквівалентів діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ (галогенокарбонових кислот, похідних малеїнової кислоти, галогеноацетофенонів, 3-хлороацетоацетону, тощо) є ефективними підходами до синтезу поліфункціональних 4-тіазолідинонів, тіазолінів та тіазолів [2,176,184]. Як розвиток зазначеної тематики у своїх дослідження ми вивчили взаємодію N^1 -ацильованих 4-етил(феніл)заміщених тіосемікарбазидів диклофенаку **2.26**, **2.27** з галогенокарбоновими кислотами (хлороцтовою та 2-бромпропіоною), α -бромобутиролактоном, 2-хлороацетоацетатом та 2-бromo-1-(4-хлорофеніл)етаноном (схема 3.10), що дозволило одержати похідні (4-оксотіазолідин-2-іліден)- (**3.82-3.87**) та (3*H*-тіазол-2-іліден)-гідразидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти (**3.91-3.93**). Реакції проведено в середовищі оцтової кислоти та еквімолекулярної кількості ацетату натрію для нейтралізації галогеноводню, що утворюється при перебігу [2+3]-циклоконденсації. Такі умови реакції зумовлюють утворення ацетилпохідних **3.86**, **3.87** у випадку використання α -бромобутиролактону.

З метою синтезу 5-ариліден-4-тіазолідинонів з фрагментом диклофенаку в молекулах **3.88-3.90** використано трикомпоненту однореакторну one-pot взаємодію N^1 -ацильованих 4-етил(феніл)заміщених тіосемікарбазидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти **2.26**, **2.27**, моноклороцтової кислоти та ароматичних альдегідів в середовищі оцтової кислоти та в присутності безводного ацетату натрію (схема 3.10). Зазначена реакція проходить в дві стадії. Спочатку в результаті [2+3]-циклоконденсації сполук

2.26 або **2.27** з моноклорооцтвою кислотою утворюється *in situ* інтермедіат похідне 4-тіазолідинону, яке без виділення на другому етапі вступає в конденсацію Кньюенагеля з ароматичними альдегідами. Запропоновані методики синтезу похідних 4-тіазолідинону та 3*H*-тіазолу характеризується високими виходами і чистотою утворених продуктів.

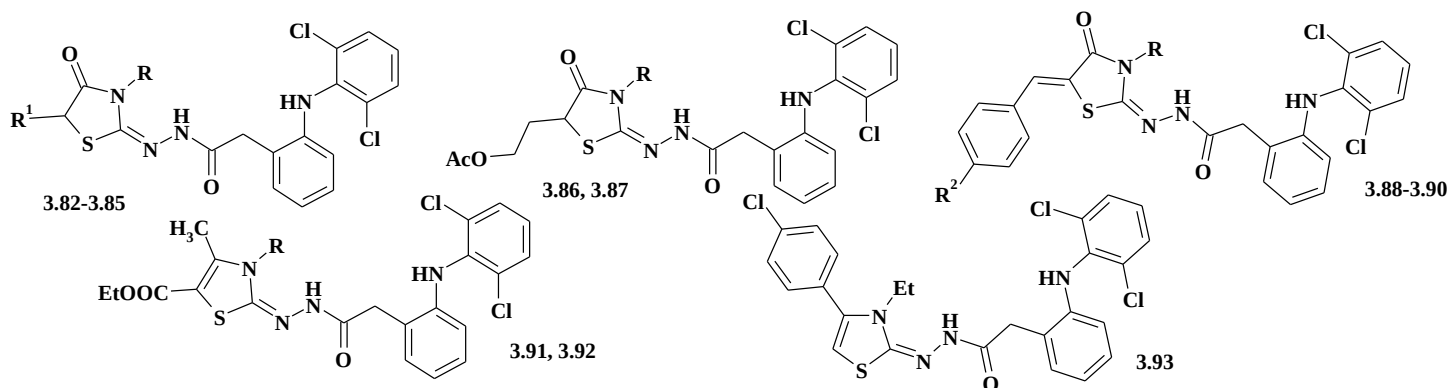
Схема 3.10



Синтезовані нові похідні 4-тіазолідинону та 3*H*-тіазолу з 2-(2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-ацетил)-гідразоновим фрагментом у положенні 2 базового гетероциклу **3.82-3.93** - дрібнокристалічні порошки жовтого кольору, розчинні в ДМФА, діоксані, при нагріванні в оцтовій кислоті, малорозчинні в спиртах, нерозчинні в бензолі, толуолі, хлороформі, гексані, діетиловому етері та воді. Фізико-хімічні характеристики одержаних похідних **3.82-3.93** наведено в таблиці 3.10.

Таблиця 3.10

Фізико-хімічні властивості (4-оксотіазолідин-2-іліден)- та (3*H*-тіазол-2-іліден)-гідразидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти **3.82-3.93**



Сполука	R	R ¹	R ²	Вихід, %	T _{топл} , °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
							C	H	N	C	H	N
3.82	Et	H	-	79	183-184	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	52.18	4.15	12.81	52.00	4.29	12.72
3.83	Ph	H	-	83	204-205	C ₂₃ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	56.91	3.74	11.54	57.00	3.80	11.42
3.84	Et	Me	-	78	199-200	C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	53.22	4.47	12.41	53.33	4.40	12.22
3.85	Ph	Me	-	81	245-246	C ₂₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	57.72	4.04	11.22	57.58	4.30	11.42
3.86	Et	-	-	77	174-175	C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	52.68	4.62	10.70	52.72	4.49	10.62
3.87	Ph	-	-	82	202-204	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S	56.75	4.23	9.80	56.42	4.40	9.72
3.88	Et	-	MeO	80	178-179	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	53.38	4.35	10.09	53.32	4.54	10.20
3.89	Ph	-	MeO	88	255-256	C ₃₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	61.69	4.01	9.26	61.52	4.20	9.54
3.90	Ph	-	Br	83	226-227	C ₃₁ H ₂₀ BrCl ₂ N ₄ O ₂ S	55.23	3.24	8.59	55.08	3.49	8.62
3.91	Et	-	-	78	225-226	C ₂₃ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	54.44	4.77	11.04	54.20	4.60	11.16
3.92	Ph	-	-	76	>250	C ₂₇ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₃ S	53.38	4.35	10.09	53.30	4.50	10.24
3.93	-	-	-	83	235-236	C ₂₅ H ₂₁ Cl ₃ N ₄ OS	56.45	3.98	10.53	56.70	4.12	10.62

3.5.2. Спектральні характеристики синтезованих 4-тіазолідинонів та 3*H*-тіазолів з фрагментом диклофенаку у положенні 2 базового гетероциклу. Структура, чистота та індивідуальність синтезованих (4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)- та (3*H*-тіазол-2-іліден]-гідразидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти підтверджена спектроскопією ^1H та ^{13}C ЯМР (прилад Varian Mercury - 400 MHz) та хромато-мас-спектрометрією (Agilent 1100 Series LCMS). Спектральна картина одержаних сполук узгоджується з даними для споріднених похідних, наведених у попередніх розділах (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

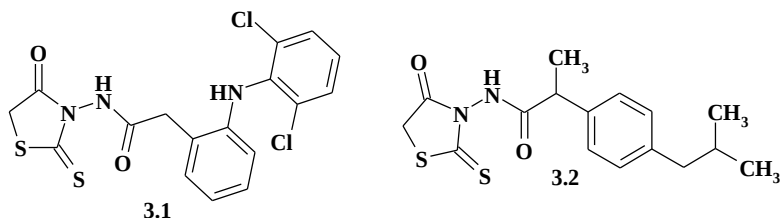
Спектральні характеристики (4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)- та (3*H*-тіазол-2-іліден]-гідразидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти

Сполука	Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР, σ (м.ч.), J (Гц)	LC-MS, m/z
1	2	3
3.82	$^1\text{H NMR}$: 1.12 т (3H, $J = 6.7$ Гц, CH_3), 3.62-3.72 м (4H, CH_2CO , CH_2), 4.04 с (2H, SCH_2), 6.32 д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.88 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.07 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.16 т (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.27 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 8.12 с (1H, NH), 10.66 с (1H, CONH)	437/439 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)
3.83	$^1\text{H NMR}$: 3.98 с (2H, CH_2CO), 4.03 с (2H, SCH_2), 6.20 д (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 6.32 д (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 6.71 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 6.99 т (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 7.19 т (1H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.35-7.41 м (3H, аром.), 7.51 д (2H, $J = 8.1$ Гц, аром.), 7.55-7.61 м (3H, NH, аром.), 12.93 шс (1H, CONH)	485/487/489 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (98.0%)
3.84	$^1\text{H NMR}$: 1.12 т (3H, $J = 7.0$ Гц, CH_3CH_2), 1.51 д (3H, $J = 7.1$ Гц, CH_3), 3.60-3.80 м (4H, CH_3CH_2 , CH_2CO), 4.36 кв (1H, $J = 7.0$ Гц, CH), 6.31 д (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 6.88 т (1H, $J = 7.3$ Гц, аром.), 7.06 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.16 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.26 д (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 8.12 с (1H, NH), 10.65 с (1H, CONH)	451/453 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (100%)
3.85	$^1\text{H NMR}$: 1.63 т (3H, $J = 6.8$ Гц, CH_3), 3.65 с (2H, COCH_2), 4.53 кв (1H, $J = 6.8$ Гц, CH), 6.29 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 6.86 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.04 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.17 т (1H, $J = 8.3$ Гц, аром.), 7.24 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.34 д (2H, $J = 7.0$ Hz, аром.), 7.40-7.55 м (5H, аром.), 8.02 с (1H, NH), 10.61 с (1H, CONH)	497/499/501 $[\text{M}+\text{H}]^+$, (98.0%)

1	2	3
3.86	¹H NMR: 1.13 т (3H, $J = 6.9$ Гц, CH ₃), 1.97 с (3H, CH ₃ CO), 2.12 м (1H, CH ₂), 2.36 м (1H, CH ₂), 3.65-3.77 м (4H, 2*CH ₂), 4.09 м (1H, CH ₂), 4.21 м (1H, CH ₂), 4.48 м (1H, CH), 6.31д (1H, $J = 7.6$ Гц, аром.), 6.87 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.06 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.16 т (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.27 д (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 7.52 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 8.12 с (1H, NH), 10.70 с (1H, CONH); ¹³C NMR: 12.6 (CH ₃), 21.1 (CH ₃ CO), 31.6 (CH ₂), 38.1 (CH ₂), 38.2 (CH ₂), 45.8 (CH), 61.4 (CH ₂ O), 116.6, 121.3, 125.7, 127.8, 129.7, 130.0, 130.3, 130.9, 137.6, 143.4, 156.8 (C=N), 168.2 (C=O), 170.6 (C=O), 173.6 (C=O)	523/525 [M+H] ⁺ , (97.05%)
3.88	¹H NMR: 1.11 т (3H, $J = 6.8$ Гц, CH ₃), 3.60-3.70 м (4H, CH ₂ CO, CH ₂), 3.83 с (3H, OCH ₃), 6.30 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.90 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.00 д (2H, $J = 9.0$ Гц, аром.), 7.10 т (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.16 т (1H, $J = 7.8$ Гц, аром.), 7.30 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.50 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.68 д (2H, $J = 9.0$ Гц, аром.), 8.10 с (1H, NH), 10.74 с (1H, CONH)	555/557/ 559 [M+H] ⁺ , (100.0%)
3.89	¹H NMR: 3.69 с (2H, CH ₂ CO), 3.80 с (3H, OCH ₃), 6.30 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.33 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 6.80 т (1H, $J = 7.2$ Гц, аром.), 7.01 д (2H, $J = 8.7$ Гц, аром.), 7.07 т (1H, $J = 7.1$ Гц, аром.), 7.18 т (1H, $J = 8.6$ Гц, аром.), 7.27 т (2H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 7.53 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.62-7.70 м (3H, аром.), 7.69 д (2H, $J = 8.7$ Гц, аром.), 7.81 с (1H, =CH), 8.18 с (1H, NH), 11.72 с (1H, CONH)	603/605/ 607 [M+H] ⁺ , (98.0%)
3.91	¹H NMR: 1.21 шс (6H, 2*CH ₃), 2.55 шс (3H, CH ₃), 3.64 с (2H, CH ₂ CO), 3.88 шс (2H, CH ₂), 4.17 шс (2H, CH ₂), 6.31 д (1H, $J = 7.0$ Гц, аром.), 6.88 шс (1H, аром.), 7.06 шс (1H, аром.), 7.16 шс (1H, аром.), 7.26 шс (1H, аром.), 7.51 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 8.24 с (1H, NH), 10.95 шс (1H, CONH)	507/509/ 511 [M+H] ⁺ , (98.0%)
3.93	¹H NMR: 1.11 т (3H, $J = 7.0$ Гц, CH ₃), 3.91 кв (2H, $J = 7.0$ Гц, CH ₂), 6.33 д (1H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 6.92 т (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.06-7.13 м (2H, аром., =CH), 7.19 т (1H, $J = 7.9$ Гц, аром.), 7.35 д (1H, $J = 7.4$ Гц, аром.), 7.53 д (2H, $J = 8.0$ Гц, аром.), 7.61 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.64 д (2H, $J = 8.4$ Гц, аром.), 7.72 с (1H, NH), 11.55 с (1H, CONH); ¹³C NMR: 13.1 (CH ₃), 37.4 (CH ₂), 42.1 (CH ₂), 116.7, 118.2, 121.5, 124.4, 126.0, 127.8, 128.3, 129.6, 129.7, 130.3, 130.9, 132.2, 134.5, 135.8, 137.5, 141.2, 143.3, 159.5 (C=N), 171.3 (C=O)	532/533/ 537 [M+H] ⁺ , (100.0%)

3.6. Опис експериментів

Методика синтезу 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміду (3.1) та 2-(4-ізобутилфеніл)-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонаміду (3.2)

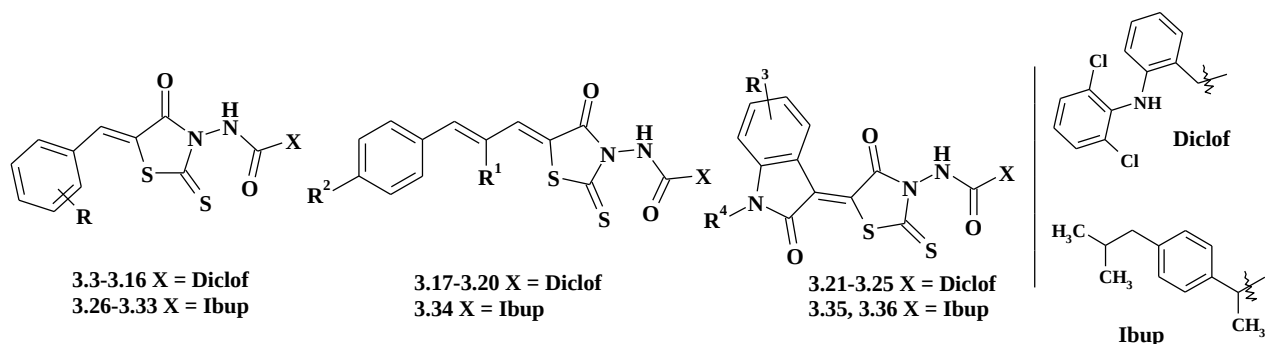


У круглодонну колбу поміщають еквімолярні кількості (по 0.02 моль) гідразиду 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти або гідразиду 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислоти та тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти, додають 100 мл етанолу і нагрівають під зворотним холодильником протягом 5 год. Після повного охолодження утворений осад відфільтровують, промивають послідовно етанолом, 5% розчином натрію гідрокарбонату, водою та знову етанолом, висушують і перекристалізують з суміші ДМФА-ацетатна кислота 1:4 (3.1) або по чергово з толуолу і бутанолу (3.2).

Методика синтезу 2-(4-ізобутилфеніл)-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонаміду (3.2, метод Б)

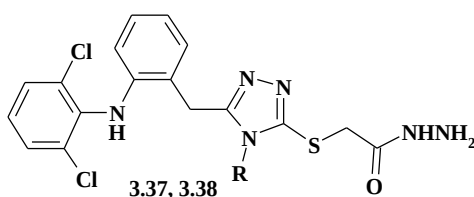
Суміш 0.05 моль ібупрофену і 5 мл тіонілхлориду нагрівають до утворення розчину протягом 0.5 годин. Надлишок тіонілхлориду відганяють в вакуумі. Залишок у вигляді олії світло-жовтого кольору розчиняють в 10 мл безводного діоксану. Утворений розчин при інтенсивному перемішуванні додають до розчину 0.05 моль 3-аміно-2-тіоксо-4-тіазолідинону і триетиламіну в 10 мл діоксану. Утворену реакційну суміш обережно нагрівають протягом 0.5 години. Після повного охолодження розбавляють водою. Утворений осад відфільтровують, висушують і перекристалізують з толуолу і бутанолу.

Загальна методика синтезу 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-N-(5-іліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетамідів (3.3-3.16, 3.17-3.20, 3.21-3.25) та 2-(4-ізобутилфеніл)-N-(5-іліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонамідів (3.26-3.36)



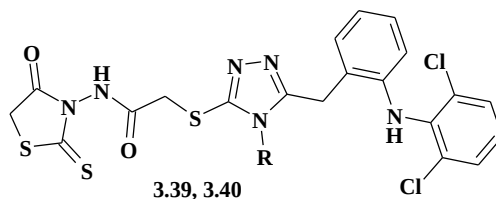
Суміш 0.002 моль похідного 2-тіоксо-4-тіазолідинону **3.1** або **3.2**, 0.002 моль безводного ацетату натрію та 0.0022 моль відповідного ароматичного альдегіду в 15 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 5 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою та етанолом, висушують і перекристалізують із відповідного розчинника.

Синтез гідразидів {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот (3.37, 3.38)



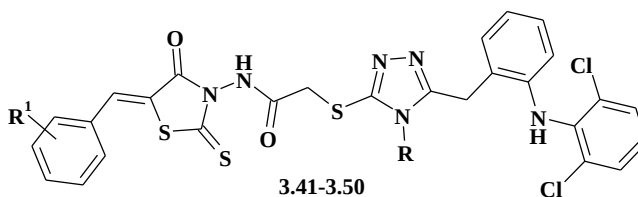
У круглодонну колбу поміщають 0,01 моль відповідного етилового естру {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатної кислоти **2.34** або **2.35**, 30 мл етанолу і 0,015 моль гідразин-гідрату. Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші осад відфільтровують, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти або етанолу.

Методика синтезу 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів (3.39, 3.40)



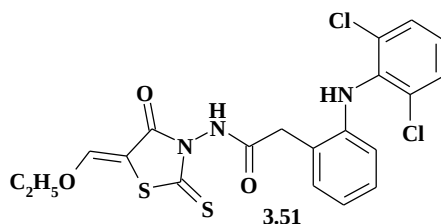
У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають еквімолярні кількості (по 0.02 моль) сполуки **3.37** або **3.38** та тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти, 100 мл етанолу і нагрівають 5 год. Після охолодження утворений осад відфільтровують, промивають послідовно етанолом, 5% розчином натрію гідрокарбонату, водою та знову етанолом, висушують і перекристалізують з оцтової кислоти або етанолу.

Загальна методика синтезу 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-ариліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів (3.41-3.50)



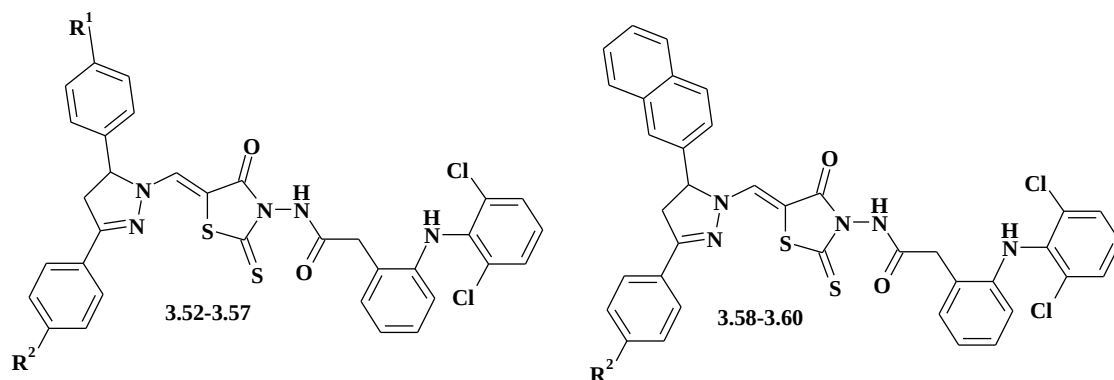
Суміш 0.002 моль відповідного 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **3.39** або **3.40**, 0,002 моль безводного ацетату натрію та 0.0022 моль відповідного ароматичного альдегіду в 15 мл оцтової кислоти нагрівають протягом 5 год у колбі із зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою та етанолом, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА – оцтова кислота (1:2) або ДМФА – етанол (1:2).

Синтез 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-N-(5-етоксиметилєн-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду 3.51

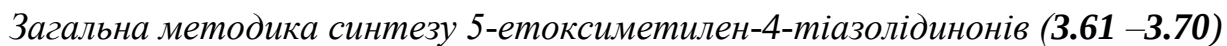


Суміш 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **3.1** (10 ммоль) і триетилортоформіату (15 ммоль) в ацетангідриді (10 мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 год. Одержаний розчин виливають у воду, екстрагують етилацетатом, після чого органічний шар відганяють у вакуумі. Утворений залишок перекристалізують з оцтової кислоти.

Загальна методика синтезу 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-N-{5-[3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-ілметилєн]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-ацетамідів (3.52-3.60)

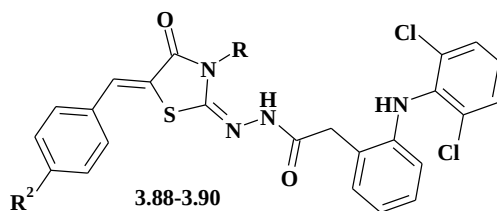


Суміш 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-N-(5-етоксиметилєн-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **3.51** (10 ммоль) і відповідного 3,5-діарил-4,5-дигідро-1H-піразолу (10 ммоль) кип'яють із зворотним холодильником протягом 2 год у середовищі етанолу (10 мл). Після повного охолодження продукт реакції відфільтровують, промивають етанолом і перекристалізують із суміші ДМФА - ЕтОН (1:1).



У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають 0.001 моль сполуки **2.26** або **2.27**, 0.002 моль безводного ацетату натрію, 0.0015 моль відповідного еквіваленту діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ (моноклорооцтової кислоти, 2-бромпропіонової кислоти, α -бромобутиролактону, 2-хлороацетоацетату або 2-бromo-1-(4-хлорофеніл)етанону) і 10 мл льодяної оцтової кислоти. Реакційну суміш кип'яють протягом двох годин і охолоджують. Осад, який утворився після повного охолодження реакційної суміші, відфільтровують, промивають оцтовою кислотою, водою, етанолом та ефіром, висушують і перекристалізують із суміші ДМФА-етанол (1:2).

*Синтез (5-ариліден-4-оксотіазолідин-2-іліден)-гідразидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти (**3.88-3.90**)*



Суміш 0.003 моль відповідного N^1 -ацильованого 4-етил(феніл)заміщеного тіосемікарбазиду [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти **2.26** або **2.27**, 0.003 моль відповідного ароматичного альдегіду і 0.006 моль безводного ацетату натрію в 5 мл оцтової кислоти кип'яють зі зворотним холодильником протягом 2 год. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, етанолом і перекристалізують з етанолу або суміші ДМФА-етанол (1:2).

3.7. Висновки

1. Вперше показано, що гідразиди 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної та 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислот легко реагують з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою з утворенням похідних роданіну, що відкриває синтетичні шляхи для молекулярного дизайну

похідних 4-тіазолідинону з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в положенні 3 базового гетероциклу.

2. Запропоновано зустрічний метод синтезу 2-(4-ізобутилфеніл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонаміду, який базується на реакції ацилювання хлорангідридом ібупрофену 3-амінороданіну і може бути використаний як альтернативний метод синтезу 2-тіоксо-4-тіазолідинонів з залишками нестероїдних протизапальних засобів в структурі.
3. При вивченні реакції Кньюенагеля різноманітних оксосполук і 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміду або 2-(4-ізобутилфеніл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонаміду одержано серії 5-іліденроданінів як потенційних біологічно активних сполук.
4. Вперше показано, що гідразиди {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот є ефективними реагентами в дизайні тіазолідин-тріазольних гібридних молекул, що дозволило одержати нове похідне роданіну в реакції з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою та серію 5-ариліденпохідних на його основі в умовах реакції Кньюенагеля.
5. Показано, що 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетамід легко вступає в реакцію конденсації з триетилортоформіатом з утворенням 5-етоксиметиленпохідного, що є ефективною вихідною сполукою в реакціях амінолізу для дизайну «лікоподібних» поліфармакофорних молекул, в тому числі з фрагментами фармакологічно важливих 3,5-диарилпіразолінів.
6. Встановлено, що гідразиди 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної та 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислот з високими виходами реагують з 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонами, що дозволяє реалізувати синтетичний підхід до 5-єнаміно-4-тіазолідинонів з

фрагментами диклофенаку і ібупрофену в положенні 5 базового гетероциклу.

7. N^1 -Ацильовані 4-етил(феніл)заміщені тіосемікарбазиди диклофенаку є ефективними S,N-бінуклеофілами в [2+3]-циклоконденсаціях з різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону $[C_2]^{2+}$ (монохлорооцтової кислоти, 2-бромпропіонової кислоти, α -бромобутиролактону, етил 2-хлороацетоацетату або 2-бromo-1-(4-хлорофеніл)етанону), що дозволяє реалізувати ефективний синтетичний підхід до різноманітних (4-оксотіазолідин-2-іліден)- та (3*H*-тіазол-2-іліден)-гідразидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти як потенційних біологічно активних сполук.
8. Показано, що трикомпонента одnoreакторна one-pot взаємодія N^1 -ацильованих 4-етил(феніл)заміщених тіосемікарбазидів [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислот, монохлорооцтової кислоти та ароматичних альдегідів в середовищі оцтової кислоти та в присутності безводного ацетату натрію є оптимальним методом синтезу 5-ариліден-4-тіазолідинонів з фрагментом диклофенаку в положенні 2 базового гетероциклу.
9. Структура і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами хромато-мас-спектрометрії, 1H та ^{13}C ЯМР-спектрометрії.
10. На основі синглету метиліденового протону в ділянці 7.7-8.0 м.ч. в спектрах 1H ЯМР для 5-ариліденроданінів та зміщення сигналу ароматичного протону 5-ізатиніліденроданінів в слабке магнітне поле (8.7-8.9 м.ч.) встановлено *Z*-конфігурацію зазначених 5-ен-4-тіазолідинонів, що важливо для проведення *in silico* досліджень з молекулярного докінгу до потенційних біологічних мішеней.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [186-190].

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ОКСАДІАЗОЛУ, ТРІАЗОЛУ ТА 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ З ФРАГМЕНТАМИ ДИКЛОФЕНАКУ ТА ІБУПРОФЕНУ В МОЛЕКУЛАХ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Відомо, що одним з ефективним напрямків пошуку нових потенційно активних сполук є оптимізація вже відомих структур зі збереженням або підсиленням їх фармакологічного профілю та зниженням токсичних параметрів. Тому в даному контексті поєднання фрагментів еталонних нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену з фармакологічно привабливими 1,3,4-оксадіазольною, 1,2,4-тріазольною та 4-тіазолідиновою «структурними матрицями» в одній молекулі є виправданим, особливо враховуючи значну кількість можливих напрямків модифікації структури та фармакологічний потенціал зазначених базових гетероциклів. Такий підхід обумовлений імовірним посиленням прогнозованої активності, а також появою нових видів біологічної дії даних поліфункціональних похідних.

Продовжуючи логіку та стратегію запланованих досліджень одержані нові похідні оксадіазолу, тріазолу та 4-тіазолідинону на основі ібупрофену та диклофенаку стали об'єктами вивчення їх фармакологічного потенціалу методами *in vitro* та *in vivo* біологічних тестувань, а також *in silico* розрахунків за допомогою підходів сучасної медичної хімії, зокрема молекулярного докінгу.

Враховуючи особливості проведеного спрямованого дизайну «лікоподібних структур» (наявність структурних фрагментів нестероїдних протизапальних засобів), а також науковий досвід та академічні традиції кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії [2,176,177,191] для синтезованих сполук вивчалась протизапальна, протипухлинна та протитрипаносомна активності. При реалізації фармакологічної частини

дисертаційної роботи проведено оцінку біологічного потенціалу для 84 нових похідних оксадіазолу, тріазолу та 4-тіазолідинону. Систематизовані результати біологічних експериментів наведені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Загальні результати фармакологічного скринінгу

Вид активності	Сполуки-кандидати	Сполуки-хіти
Протитрипаносомна	17	2
Протипухлинна	28	3
Протизапальна	63	26

4.1. Оцінка протизапальної активності нових похідних оксадіазолу, тріазолу та 4-тіазолідинону з фрагментами ібупрофену та диклофенаку в молекулах

Пошук ефективних і безпечних протизапальних лікарських засобів (НПЗП) є актуальною проблемою сучасної медицини та фармації. Слід зазначити, що, не зважаючи на широкий спектр показань до застосування НПЗП, існує ряд численних побічних ефектів даної групи лікарських засобів. До найбільш частих і небезпечних реакцій організму належать ускладнення з боку органів травного тракту. Так, згідно останніх статистичних даних у осіб, що приймають НПЗП, у 10-20% випадків розвивається пептична виразка верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [192]. Також в літературі зустрічаються численні повідомлення про ризик зростання кардіо-васкулярних ускладнень на фоні прийому нестероїдних протизапальних засобів [193,194]. В якості одного з перспективних методів подолання проблеми ульцерогенності даної групи лікарських препаратів є скринінг потенційних протизапальних агентів серед нових класів хімічних сполук. Значний потенціал для дизайну протизапальних засобів мають 1,3,4-оксадіазоли, 1,3,4-тіадіазоли та 4-

тіазолідинони, серед яких ідентифіковано високоселективні інгібітори ЦОГ-2/5-ЛОГ [195,196].

4.1.1. Вивчення протизапальної активності синтезованих сполук на карагеніновій моделі запального набряку. Класичним прикладом гострого запалення вважають ексудативне. Вивчення впливу на протікання ексудативної фази запалення проводилось на основі карагенінової моделі запального набряку лап білих щурів [197].

Зазначене дослідження проводилось на базі кафедри фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проф. Піняжком О.Р. і наук. співр. Нектегаєвим І.О. Експеримент проводили на нелінійних білих щурах обох статей вагою 180-250 г. Запальний набряк викликали за допомогою ін'єкцій 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 40 хв до введення розчину карагеніну тваринам внутрішньошлунково або внутрішньочеревно вводили досліджувані речовини у дозі 50 мг/кг. Для порівняння в аналогічних умовах вивчали антиексудативний ефект відомих протизапальних лікарських засобів диклофенаку, кетанову та ібупрофену в їх середньотерапевтичних дозах 8.0 мг/кг, 10.0 мг/кг та 50 мг/кг, відповідно. Контрольні щури отримували тільки фізіологічний розчин з однією краплею Tween-80™. Об'єм задньої лапи вимірювали за допомогою електронного онкографа безпосередньо перед і через 4 години після ін'єкції карагеніну. Кількісно антиексудативну активність виражали як відсоток приросту об'єму лапи, а також розрахованого показника пригнічення запальної реакції:

$$\text{Показник пригнічення запальної реакції, \%} = \frac{\Delta V_{\text{ГК}} - \Delta V_{\text{ДГ}}}{\Delta V_{\text{ГК}}} * 100 \%$$

де, $\Delta V_{\text{ГК}}$ та $\Delta V_{\text{ДГ}}$ – середні значення різниці об'ємів набряклої і здорової кінцівок в групі контролю та дослідній групі відповідно.

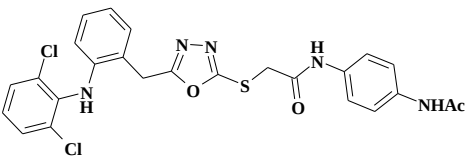
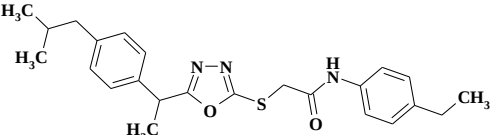
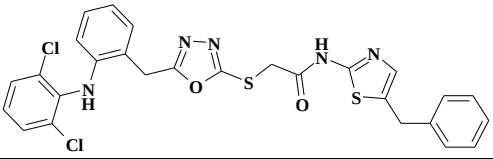
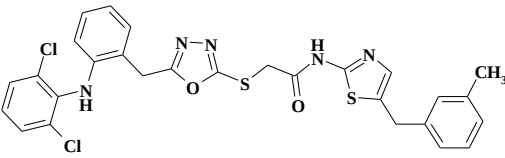
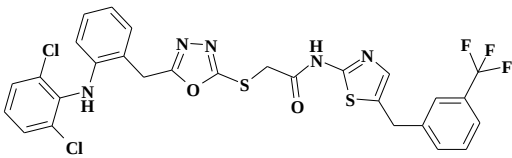
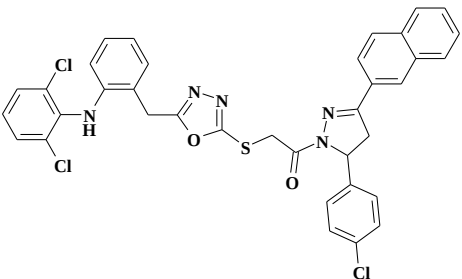
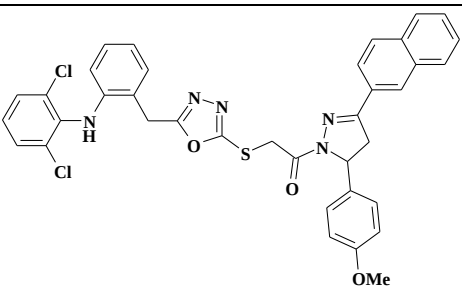
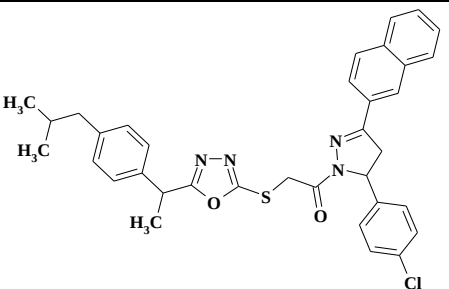
Тварин виводили з експерименту через 14 діб шляхом декапітації під загальним інгальційним наркозом (ефір). Результати вивчення антиексудативної активності гетероциклічних з фрагментами ібупрофену та диклофенаку у молекулах наведені в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Протизапальна активність 1,3,4-оксадіазолів, 1,3,4-тіадізолів та 4-тіазолідинонів *in vivo* на моделі карагенін-індукованого набряку лапи щурів

Сполука	Структура	Доза	Приріст об'єму задньої кінцівки щура (4 год.), сполука/модельна патологія (карагенін), %	Показник пригнічення запальної реакції, %
1	2	3	4	5
2.1		50.0 МГ/КГ	89.1 / 127.7	30.3
2.2		50.0 МГ/КГ	87.6 / 130.0	32.6
2.7		50.0 МГ/КГ	88.4 / 120.5	26.6
2.8		50.0 МГ/КГ	68.2 / 123.1	44.6
2.10		50.0 МГ/КГ	78.6 / 136.5	42.4
2.11		50.0 МГ/КГ	71.6 / 123.1	41.6
2.12		50.0 МГ/КГ	77.2 / 110.4	30.1

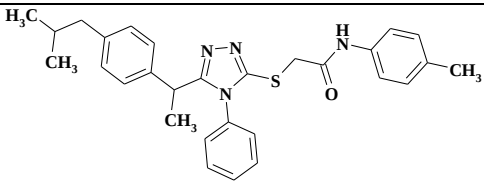
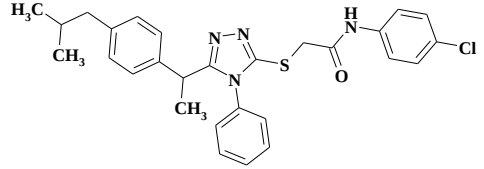
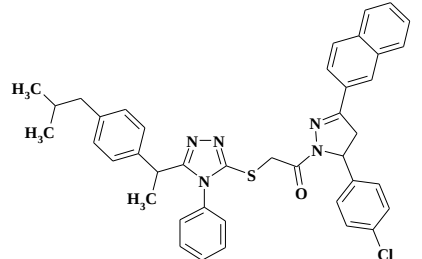
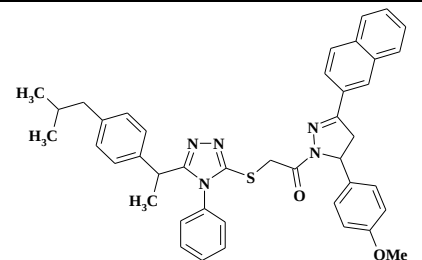
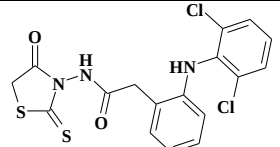
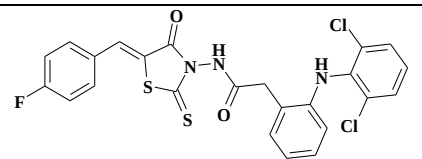
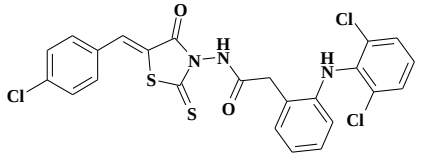
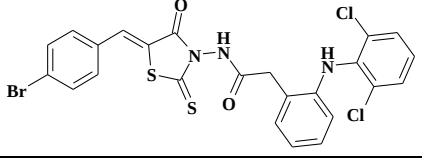
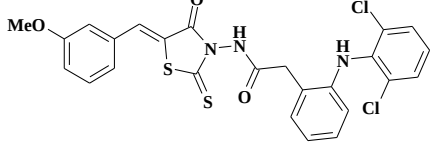
Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5
2.13		50.0 мг/кг	71.2 / 126.4	43.7
2.17		50.0 мг/кг	81.8 / 130.0	37.1
2.18		50.0 мг/кг	96.0 / 110.4	13.0
2.19		50.0 мг/кг	65.6 / 112.2	41.5
2.20		50.0 мг/кг	71.4 / 119.5	40.3
2.22		50.0 мг/кг	96.4 / 119.5	19.3
2.23		50.0 мг/кг	81.4 / 110.4	26.3
2.24		50.0 мг/кг	82.4 / 125.5	34.4

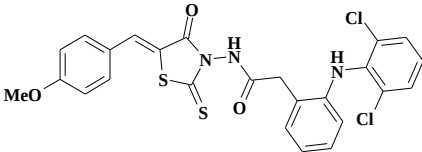
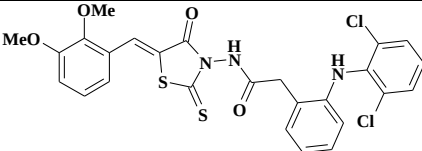
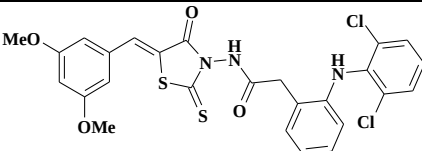
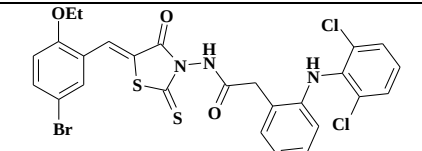
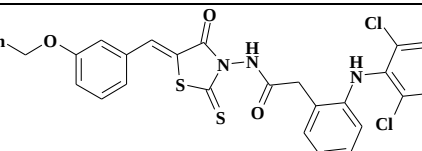
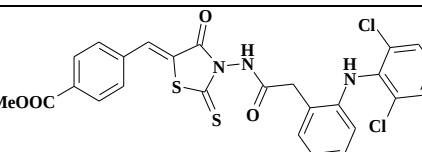
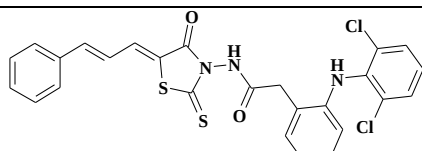
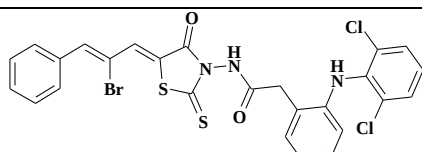
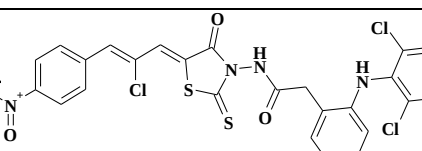
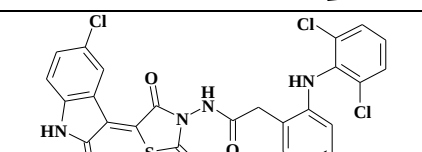
Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5
2.25		50.0 мг/кг	94.4 / 120.5	21.7
2.30		50.0 мг/кг	84.4 / 119.8	29.5
2.31		50.0 мг/кг	88.4 / 131.3	32.7
2.33		50.0 мг/кг	84.4 / 131.3	35.7
2.36		50.0 мг/кг	71.0 / 127.0	44.1
2.38		50.0 мг/кг	92.6 / 132.0	24.7
2.41		50.0 мг/кг	84.6 / 126.2	33.0
2.42		50.0 мг/кг	85.8 / 126.2	32.0
2.47		50.0 мг/кг	67.6 / 126.2	46.4

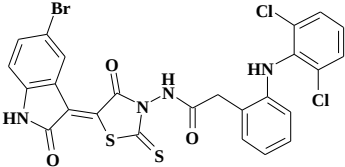
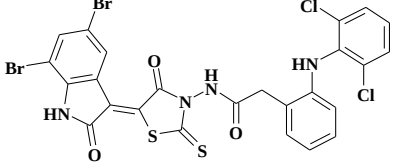
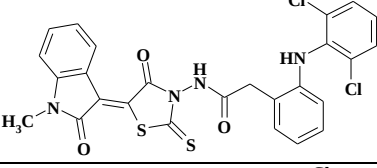
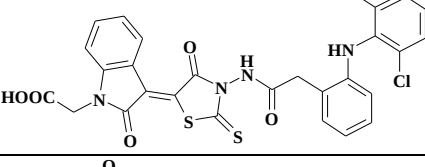
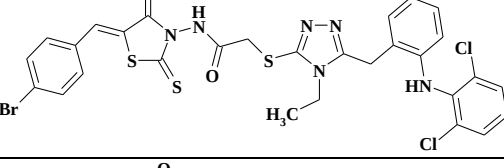
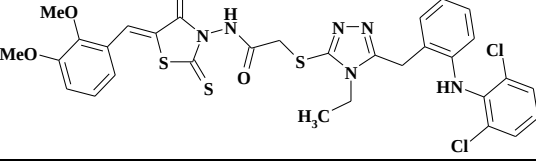
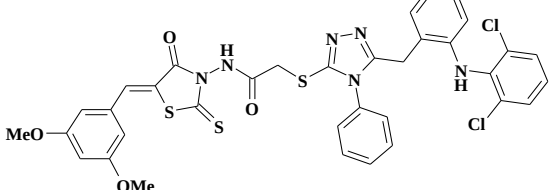
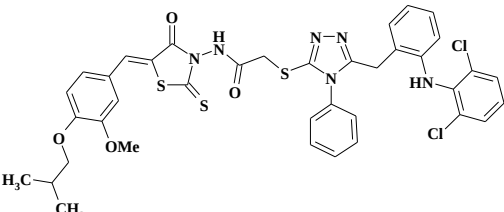
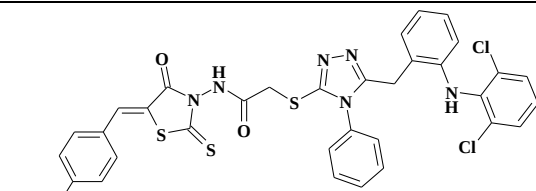
Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5
2.55		50.0 мг/кг	79.2 / 131.3	39.7
2.56		50.0 мг/кг	96.0 / 131.3	26.8
2.58		50.0 мг/кг	88.2 / 131.3	32.8
2.59		50.0 мг/кг	76.8 / 131.3	41.3
3.1		50.0 мг/кг	73.6 / 127.7	40.3
3.3		50.0 мг/кг	86.0 / 130.0	33.8
3.4		50.0 мг/кг	81.6 / 129.5	37.0
3.5		50.0 мг/кг	84.8 / 119.4	29.0
3.6		50.0 мг/кг	82.2 / 119.0	30.9

Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5
3.7		50.0 мг/кг	69.8 / 120.8	42.2
3.8		50.0 мг/кг	89.9 / 127.0	29.9
3.10		50.0 мг/кг	84.4 / 126.5	32.8
3.13		50.0 мг/кг	88.0 / 125.7	30.2
3.14		50.0 мг/кг	99.2 / 130.3	23.8
3.15		50.0 мг/кг	72.8 / 126.5	42.5
3.17		50.0 мг/кг	91.4 / 125.7	27.7
3.19		50.0 мг/кг	105.0 / 128.0	18.0
3.20		50.0 мг/кг	81.2 / 125.7	35.7
3.21		50.0 мг/кг	99.0 / 127.0	22.1

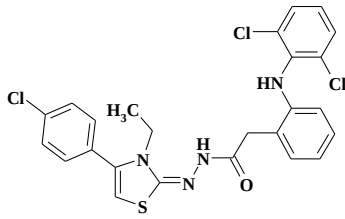
Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5
3.22		50.0 мг/кг	77.0 / 120.0	35.8
3.23		50.0 мг/кг	81.6 / 127.5	36.0
3.24		50.0 мг/кг	87.0 / 127.2	31.6
3.25		50.0 мг/кг	80.4 / 130.0	38.6
3.41		50.0 мг/кг	85.3 / 124.7	31.6
3.43		50.0 мг/кг	88.0 / 130.3	32.3
3.46		50.0 мг/кг	102.6 / 130.3	21.3
3.47		50.0 мг/кг	88.2 / 124.7	29.3
3.49		50.0 мг/кг	109.6 / 129.6	15.4

Продовження табл. 4.2

1	2	3	4	5
3.50		50.0 мг/кг	78.8 / 129.6	39.2
3.54		50.0 мг/кг	77.2 / 124.1	37.9
3.74		50.0 мг/кг	83.8 / 118.3	29.2
3.75		50.0 мг/кг	73.4 / 124.0	40.8
3.77		50.0 мг/кг	78.6 / 131.0	40.0
3.79		50.0 мг/кг	75.1 / 124.1	39.5
3.82		50.0 мг/кг	85.6 / 129.2	34.1
3.84		50.0 мг/кг	82.4 / 129.2	35.6
3.86		50.0 мг/кг	87.7 / 129.2	31.9
3.91		50.0 мг/кг	95.2 / 129.2	26.3

Закінчення табл. 4.2

1	2	3	4	5
3.93		50.0 МГ/КГ	86.0 / 129.2	33.3
Ібупрофен		50.0 МГ/КГ	85.8 / 131.3	34.6
Диклофенак натрію		8.0 МГ/КГ	72.1 / 127.7	43.3
Кетанов		10.0 МГ/КГ	79.1 / 127.7	37.8

4.1.2. Особливості кореляції «структура – протизапальня дія» в ряду синтезованих гетероциклічних похідних з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах. За результатами скринінгових досліджень встановлено, що синтезовані похідні оксадіазолу, тріазолу, 4-тіазолідинону та тіазолу в основному проявляють високий та перспективний для наступної оптимізації рівень протизапального ефекту. Так, серед тестованих 63 сполук ідентифіковано 26 похідних, що перевищують ефект ібупрофену, 19 нових молекул з дією сильнішою як кетанов та 4 речовини, що мають вищу активність, ніж вольтарен.

При загальному аналізі кореляції «структура - дія» для похідних оксадіазолу, тріазолу чи тіазолідинон-подібних сполук не можна відзначити переваги одного з гетероциклів над іншими. Так, для структурно подібних молекул спостерігався ефект на приблизно одному рівні. У той же час, 1-етилтріазоли були не суттєво більш активні, ніж 1-фенілпохідні, що можна пояснити меншою молекулярною масою, кращою розчинністю і пов'язаними з цими параметрами особливостями структури. Крім того, похідні на основі ібупрофену проявили дещо нижчий ефект ніж гетероцикли на основі диклофенаку.

Важливо відзначити, що заміщення по меркаптогрупі діазолів (положення 2 оксадіазольного циклу та положення 3 тріазольного) є ефективним напрямком дизайну сполук з протизапальною дією. Так, у випадку оксадіазолів на основі диклофенаку спостерігається суттєве зростання дії при введенні арилацетамідних фрагментів, причому рівень ефекту залежить від особливостей заміщення у бензеновому кільці (рис. 5.1). Найвищий ефект, що перевищує дію диклофенаку, проявив 4-етилфенілацетамід **2.8** (показник пригнічення запальної реакції 44.6 %). Аналогічна тенденція спостерігається для 5-бензилтіазол- та піразолінзаміщених похідних (схема 5.1).

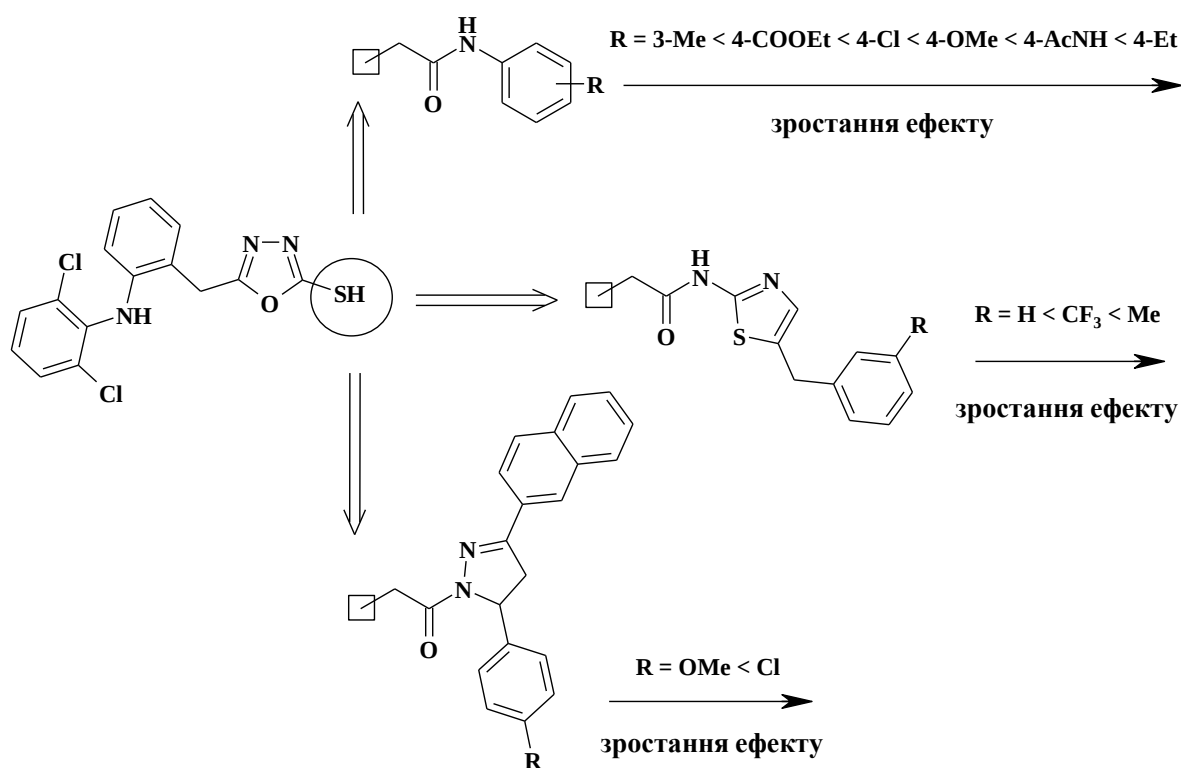


Рис. 5.1. Особливості кореляції структура – дія в ряду похідних 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-оксадіазол-2-тіолу.

Для синтезованих похідних тріазолу спостерігаються аналогічні як у оксадіазолів особливості «структура – дія» (рис 5.2, 5.3). Важливо відзначити, що у наведеному класі сполук ідентифіковано високоактивне похідне **2.47** з групи піразолін-оксадіазольних гібридних молекул, для якого в експерименті *in vivo* встановлено показник пригнічення запальної реакції на рівні 46.4%, що

перевищує ефект еталонних лікарських засобів ібупрофену, кетанову та диклофенаку натрію.

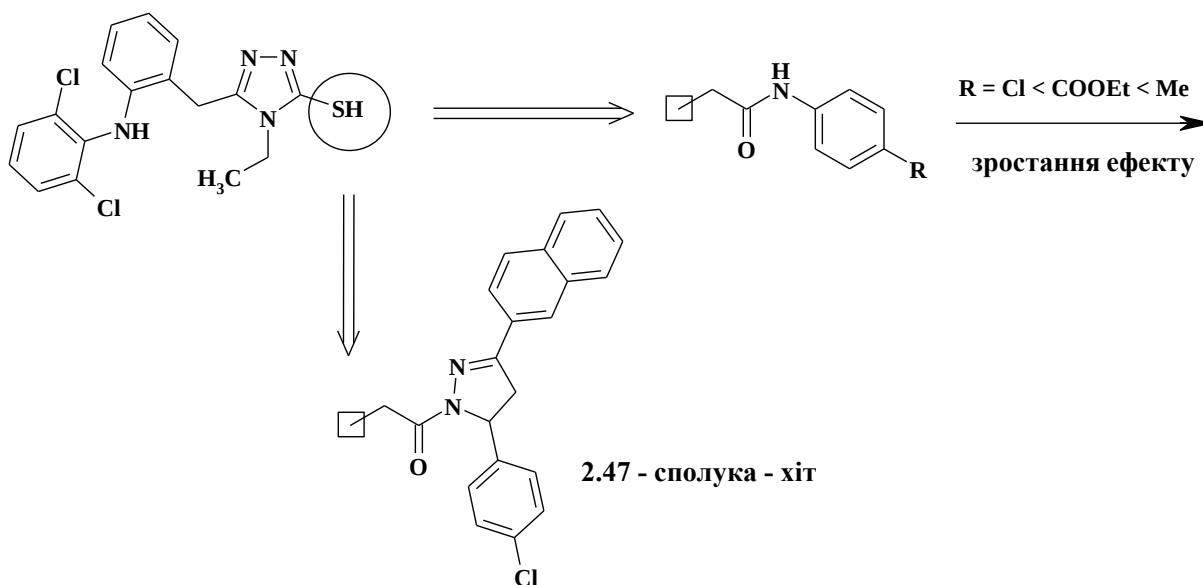


Рис. 5.2. Особливості кореляції структура – дія в ряду похідних 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

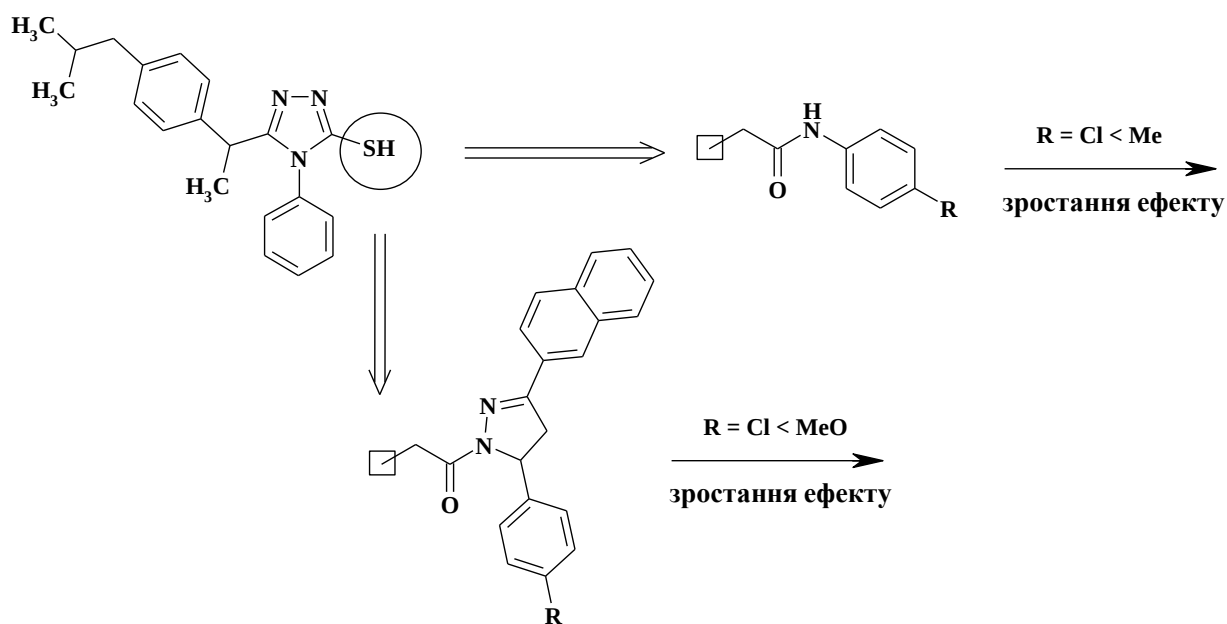


Рис. 5.3. Особливості кореляції структура – дія в ряду похідних 5-[1-(4-ізобутилфеніл)-етил]-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

Для похідних роданіну з фрагментом диклофенаку у положенні 3 базового гетероциклу також характерний певний рівень протизапальної

активності. Цікаво, що вихідна сполука 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетамід **3.1** за рівнем ефекту (показник пригнічення запальної реакції 40.3%) лише незначно поступається активності диклофенаку натрію і переважає дію кетанову та ібупрофену. У той же час введення субституентів у положення 5 роданінового кільця має неоднозначний вплив, який залежить від характеру заміщення в іліденовому фрагменті (рис 5.4). Так, для 5-ариліденпохідних тільки 4-метокси- (**3.7**) та 4-метилкарбокси- (**3.15**) похідні переважають ефект вихідної сполуки **3.1**. 5-Фенілаліліден- та 5-ізатиніліденпохідні мають дещо нижчий рівень протизапальної активності від 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміду **3.1**, проте для них також спостерігаються певні закономірності «структура-дія», які систематизовані на рисунку 5.1.

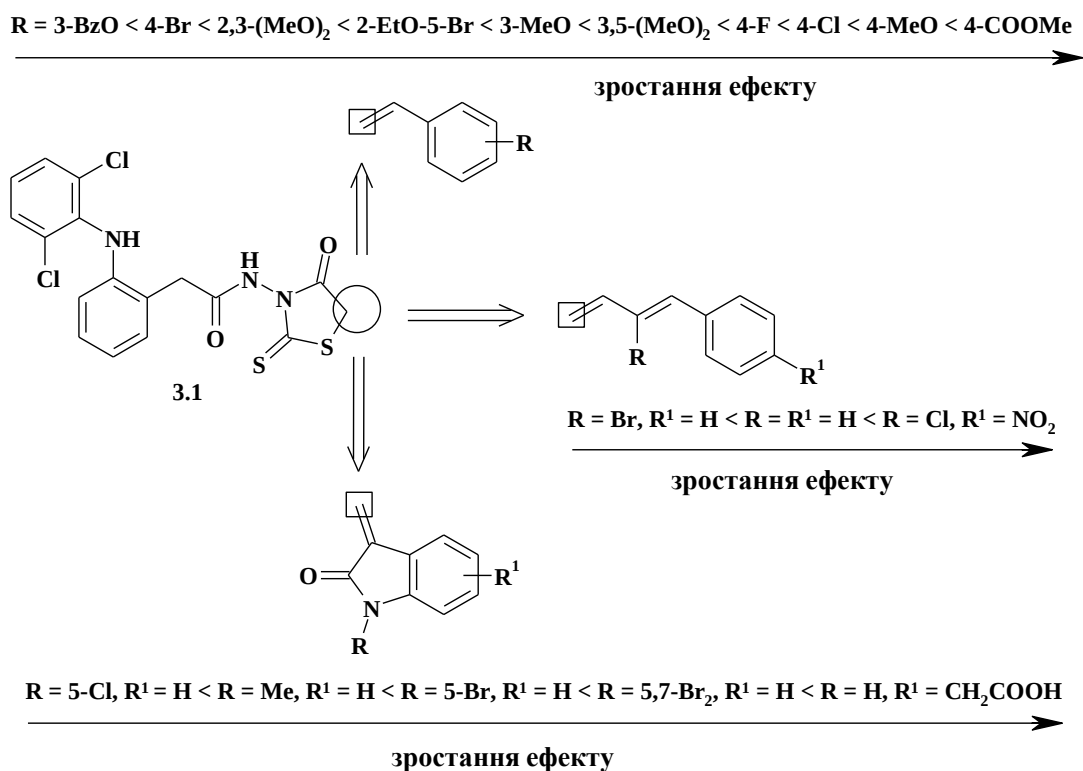


Рис. 5.4. Особливості кореляції структура – дія в ряду похідних 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміду.

Для похідних 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів, як і для

попереднього класу роданінів, спостерігається чітка картина залежності ефекту від характеру 5-ариліденового фрагменту. Деякі особливості кореляції «структура - дія» представлені на рисунку 5.5.

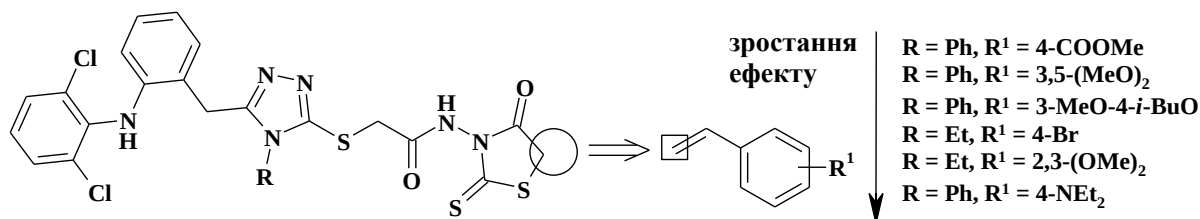


Рис. 5.5. Особливості кореляції структура – дія в ряду похідних 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів.

Однією з достатньо перспективних груп для дизайну потенційних нестероїдних протизапальних агентів виявились *N*'-3-арил-4-тіазолідин-5-іліденметилгідрозидів 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти, які в умовах експерименту виявили ефект практично рівноцінний диклофенаку натрію та вищий від ібупрофену та кетанову. Для зазначеного класу сполук встановлено залежність ефекту від замісника в *n*-положенні 3-арильного субституенту (рис. 5.6).

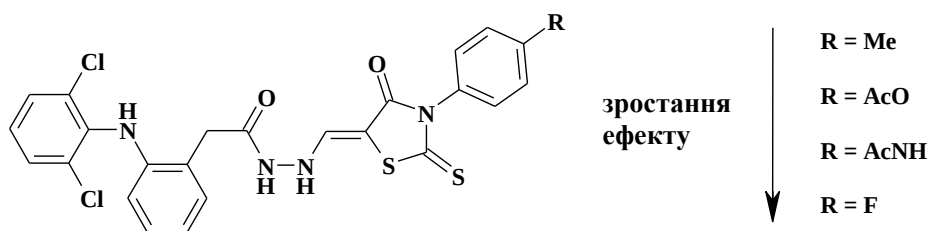


Рис. 5.6. Особливості кореляції структура – дія в ряду похідних *N*'-3-арил-4-тіазолідин-5-іліденметилгідрозидів 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти.

Таким чином, на основі результатів скринінгу протизапальної активності виділено 6 груп гетероциклічних похідних, перспективних для подальших фармакологічних досліджень, а також для раціонального дизайну

«лікоподібних молекул». До зазначених груп відносяться – S-алкільовані похідні 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-оксадіазол-2-тіолів, 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, 5-[1-(4-ізобутилфеніл)-етил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, а також 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміди, 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміди та *N*'-3-арил-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідрозиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти. Структури найбільш активних сполук, що перевершують ефект диклофенаку натрію в експерименті, наведені на рис. 5.7.

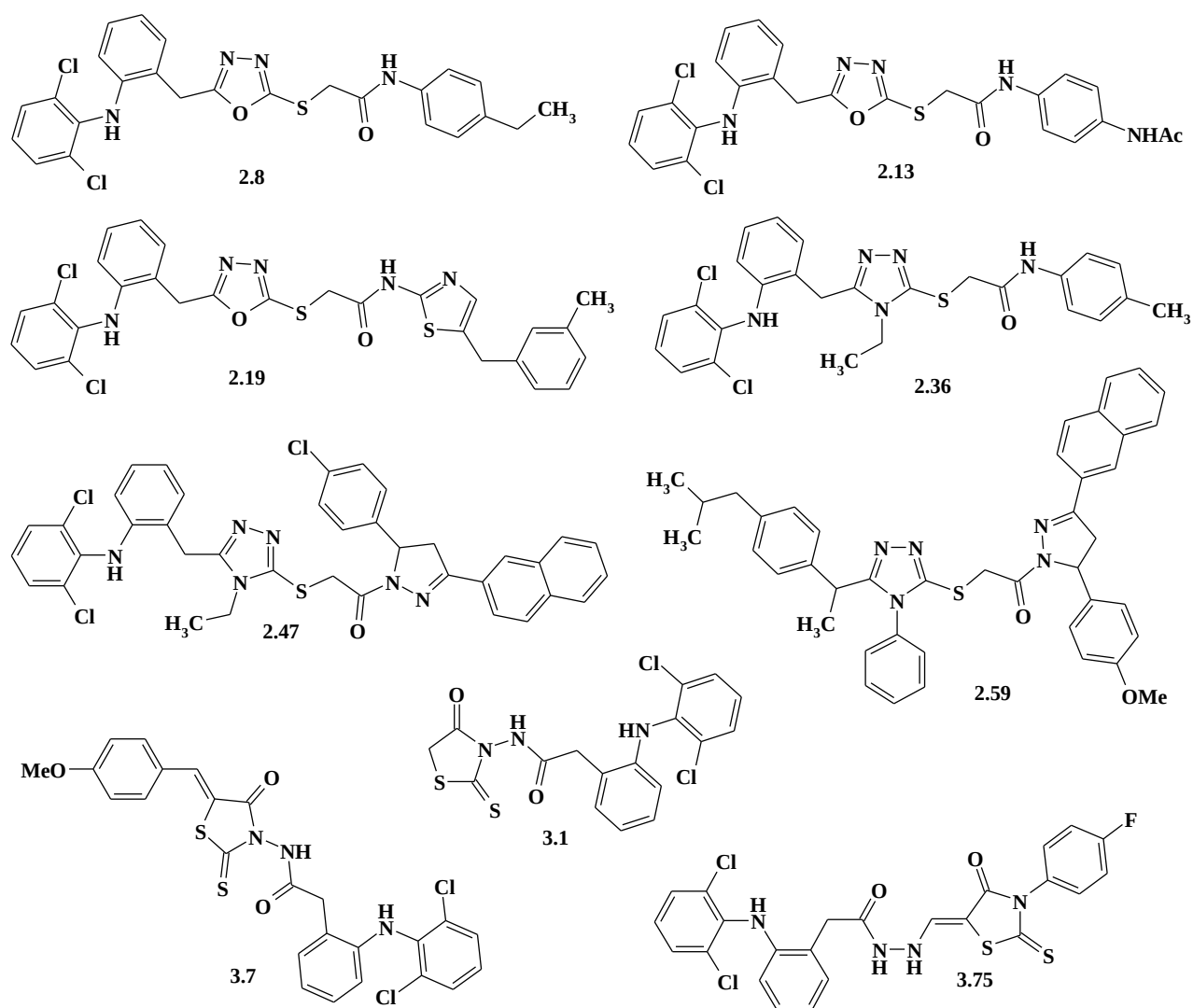


Рис. 5.7. Сполуки-хіти з найвищою протизапальною активністю.

4.1.3. Молекулярний докінг сполук-хітів з суттєвою антиексудативною активністю *in vivo* до можливих біологічних мішеней. Для прогнозу можливого механізму реалізації протизапальної активності синтезованих гетероциклічних похідних були проведені докінгові дослідження з використанням програмного пакету *AutoDock Vina* ®. Як модельні сполуки для *in silico* дослідження обрано 9 похідних оксадіазолу, тріазолу та 4-тіазолідинону з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах (2.8, 2.19, 2.36, 2.57, 3.1, 3.7, 3.75, рис 5.7). Зазначені гетероциклічні сполуки проявили високу протизапальну активність *in vivo* і представляють практично всі групи об'єктів дисертаційної роботи.

Структури ферментів для молекулярного докінгу були отримані з Protein Data Bank (PDB). Для розрахунків та візуалізації використано наступні потенційні біологічні мішені: COX-1 (код 5WBE), COX-2 (код 3LN1), 5-LOX (код 3V99), 5-ліпооксигеназа активуючий протеїн FLAP (код 2Q7M). Попередня оптимізація просторової структури макромолекул проводилась з використанням комп'ютерної програми *HyperChem* 7.5 методом молекулярної механіки MM+ до досягнення RMS градієнта менше 0.1 ккал/(моль·Å). Остаточна мінімізація енергій досліджуваних структур ферментів здійснювалась напівемпіричним квантово-хімічним методом PM3 до досягнення RMS градієнта менше 0,01 ккал/(моль·Å).

Для валідації проведених досліджень структури лігандів з вихідних рентгеноструктур були оптимізовані за допомогою тих самих алгоритмів та підданні процедурі докінгу за аналогічних налаштувань, що і досліджувані ліганди. При просторовому співпадинні прогнозованого положення ліганду з реальним зі спектру налаштування для докінгу (так звані параметри GRID BOX) вважалися вірними. Додатково була отримана прогнозована енергія зв'язування для структур лігандів основних ферментів – біологічних мішеней протизапальних агентів. Порівняння отриманих значень зі значенням

прогнозованої енергії зв'язування сполук-хітів може бути корисним для достовірного обґрунтування досліджень щодо імовірного механізму їх дії та для попередньої оцінки протизапального потенціалу синтезованих молекул.

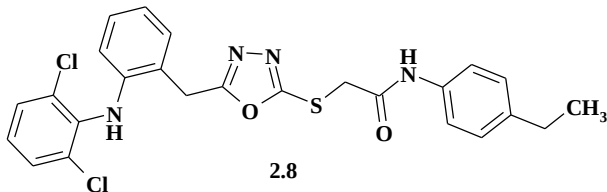
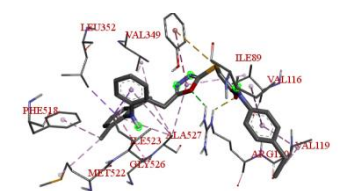
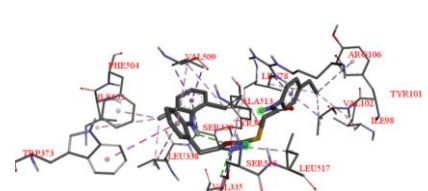
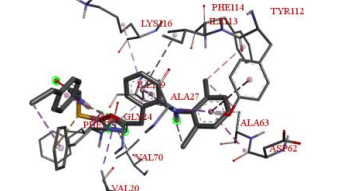
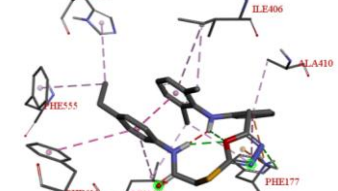
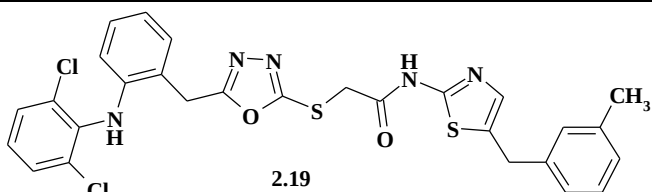
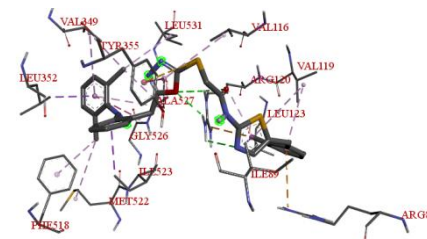
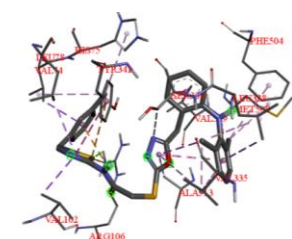
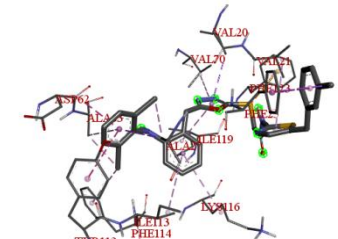
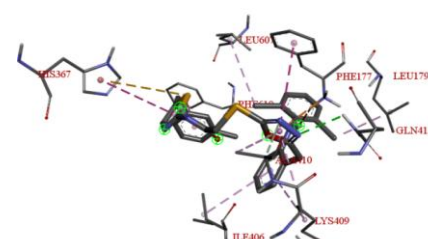
Одержані результати молекулярного докінгу для синтезованих сполук наведені в таблиці 4.3. Для візуалізації особливостей взаємодії фермент-ліганд була використана програма Discovery Studio Visualizer. На основі результатів докінгових досліджень сполуки-хіти **2.8**, **2.29**, **2.36** та **3.75** можуть здійснювати протизапальний (антиексудативний) вплив через зв'язування з циклооксигеназою-1 (COX-1) та циклооксигеназою-2 (COX-2), причому взаємодія з COX-1 є наближеною за параметрами до еталонного лікарського засобу Мофезолаку. Також в даних сполук можна з певною імовірністю трактувати частковий вплив на COX-2, проте він значно нижчий у порівнянні з афінністю відомого селективного інгібітора COX-2 Целекоксибу.

Однак більш цікавими є результати докінгу до 5-ліпооксигенази (5-LOX) та 5-ліпооксигеназа активуючого протеїну, до якого всі сполуки продемонстрували високу афінність. Зазначений білок транспортує арахідонову кислоту до 5-LOX і таким чином регулює її активність. Розрахована енергія приєднання сполук до ліпооксигеназа активуючого протеїну є приблизно такою ж, як у відомого інгібітора FLAP МК-591, який інгібує синтез лейкотрієнів LTB₄, LTC₄ та LTE₄. Також сполуки демонструють високу афінність до 5-LOX в зоні приєднання арахідонової кислоти в активному центрі ферменту. Таким чином, отримані дані свідчать про те, що досліджувані сполуки-хіти можуть проявляти свою протизапальну (антиексудативну) активність саме через вплив на 5-ліпооксигеназу, причому як прямий, так і опосередкований через приєднання до FLAP.

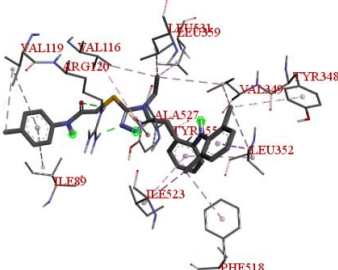
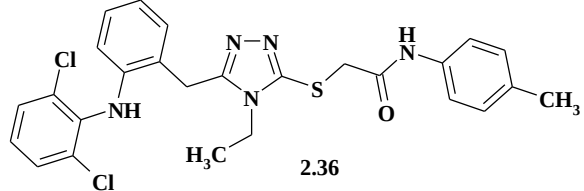
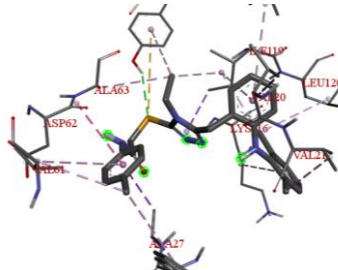
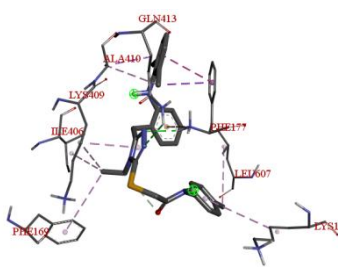
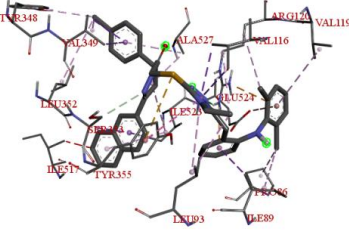
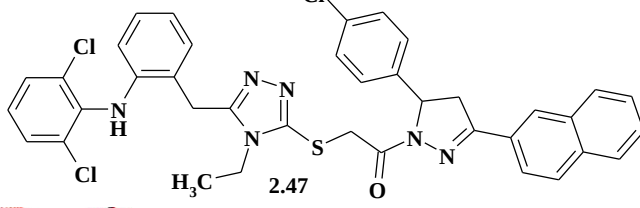
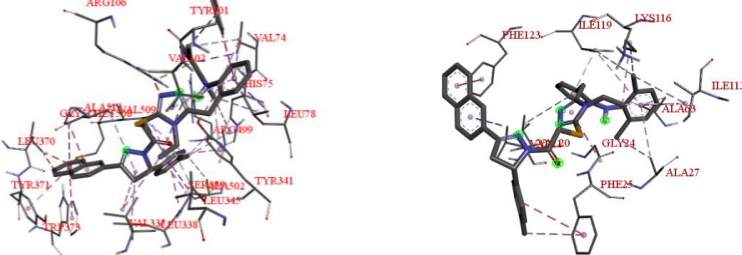
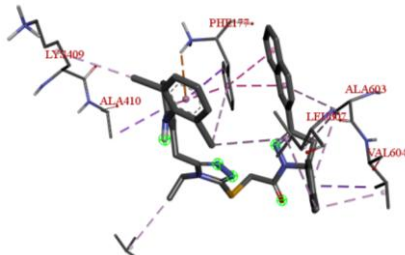
Одержані дані молекулярного докінгу можуть бути використані для поглибленого вивчення протизапального потенціалу нових гетероциклічних похідних з фрагментами диклофенаку та ібупрофену у молекулах.

Таблиця 4.3

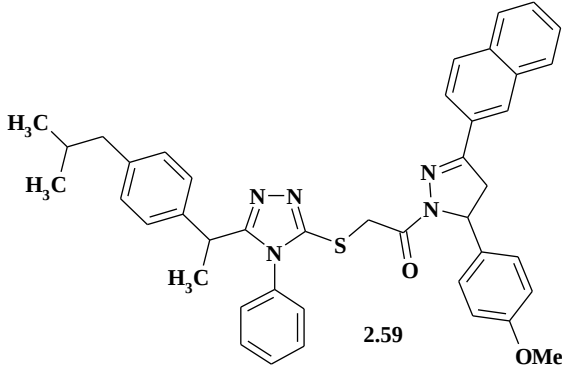
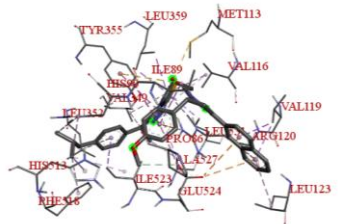
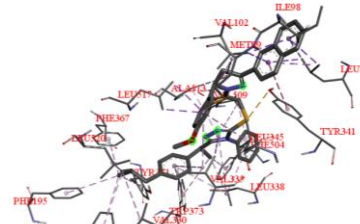
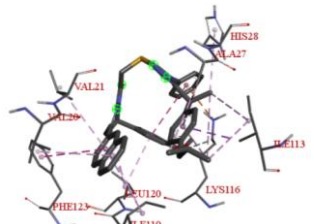
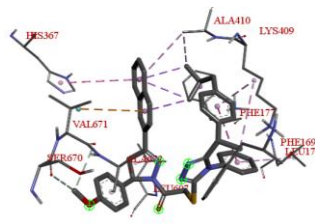
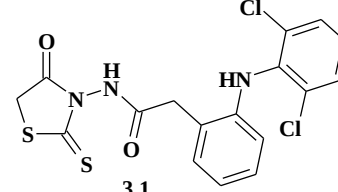
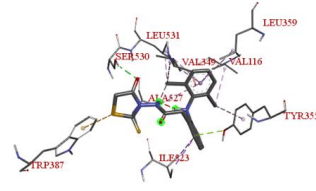
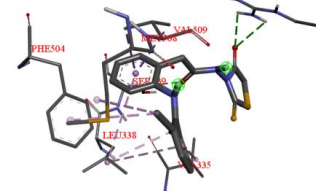
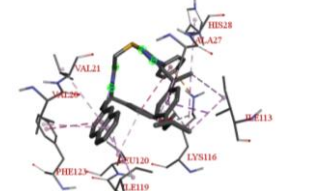
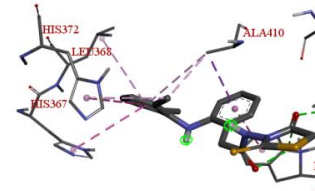
Результати молекулярного докінгу сполук-хітів з протизапальною активністю до імовірних біомішеней

COX-1	COX-2	5-LOX	FLAP
1	2	3	4
 2.8			
 $E_{3B} = -8.4$ ккал/моль	 $E_{3B} = -8.0$ ккал/моль	 $E_{3B} = -10.7$ ккал/моль	 $E_{3B} = -7.9$ ккал/моль
 2.19			
 $E_{3B} = -8.3$ ккал/моль	 $E_{3B} = -7.0$ ккал/моль	 $E_{3B} = -11.0$ ккал/моль	 $E_{3B} = -9.7$ ккал/моль

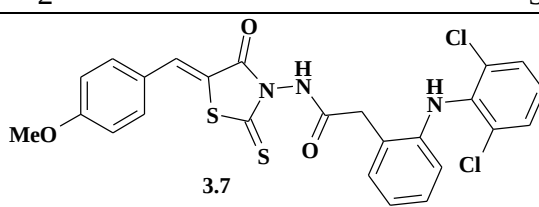
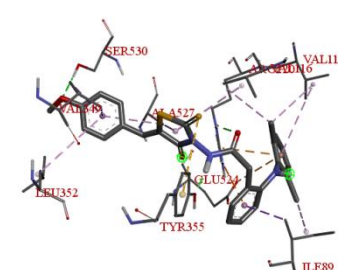
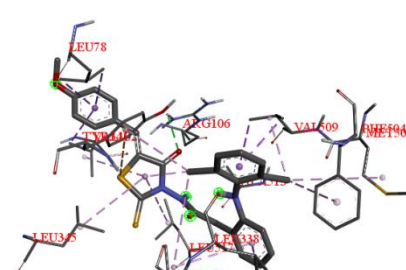
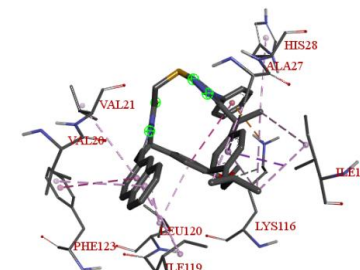
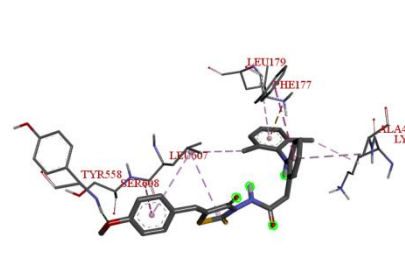
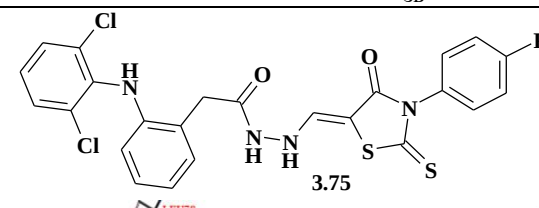
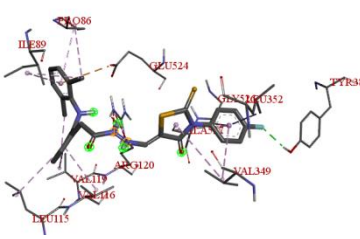
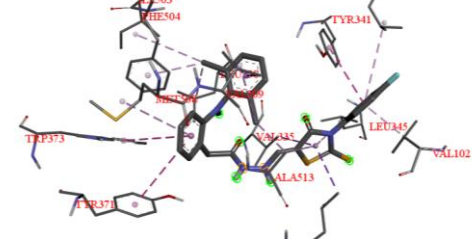
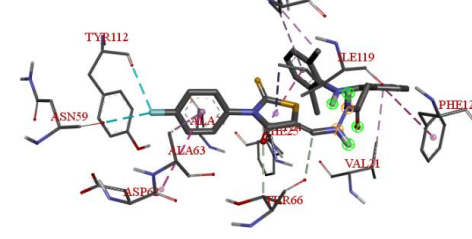
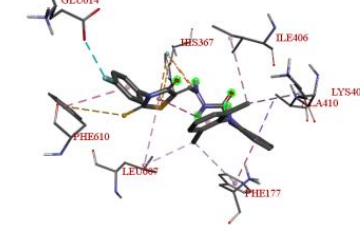
Продовження табл. 4.3

1	2	3	4
 $E_{3B} = -8.5$ ккал/моль	 $E_{3B} = -7.8$ ккал/моль	 $E_{3B} = -10.4$ ккал/моль	 $E_{3B} = -8.7$ ккал/моль
 $E_{3B} = -4.1$ ккал/моль	 $E_{3B} = -3.4$ ккал/моль	 $E_{3B} = -11.1$ ккал/моль	 $E_{3B} = -11.8$ ккал/моль

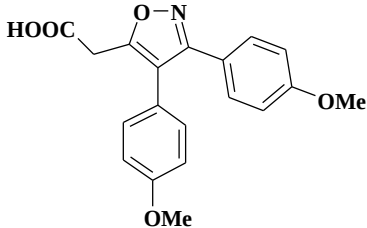
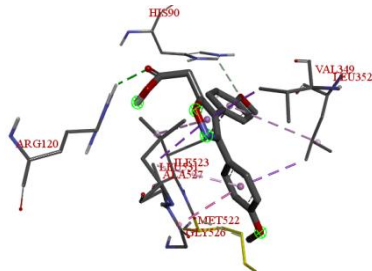
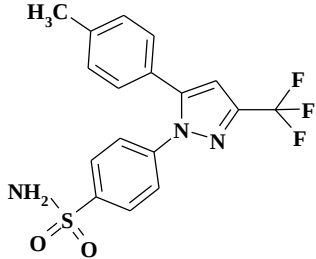
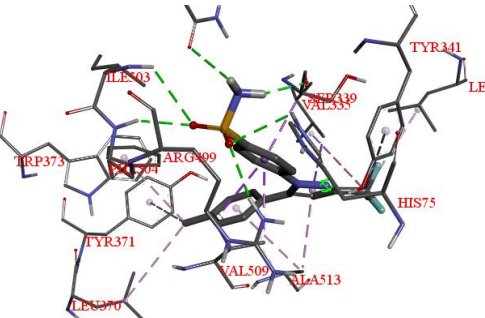
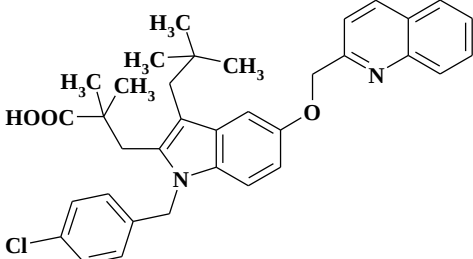
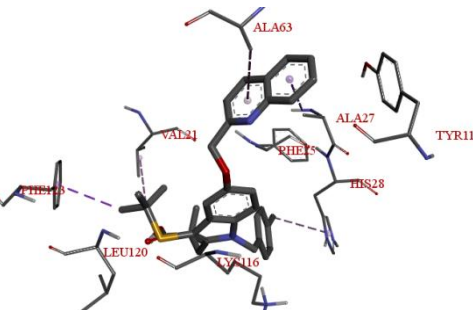
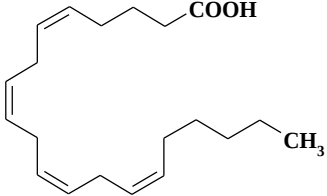
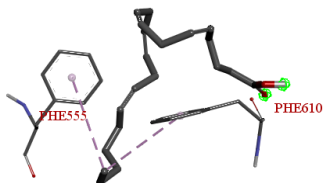
Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	
 2.59	 $E_{3B} = -4.6$ ккал/моль	 $E_{3B} = -3.1$ ккал/моль	 $E_{3B} = -9.9$ ккал/моль	 $E_{3B} = -10.7$ ккал/моль
 3.1	 $E_{3B} = -5.7$ ккал/моль	 $E_{3B} = -8.4$ ккал/моль	 $E_{3B} = -9.2$ ккал/моль	 $E_{3B} = -8.1$ ккал/моль

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4
	 3.7		
 $E_{3B} = -4.3$ ккал/моль	 $E_{3B} = -6.5$ ккал/моль	 $E_{3B} = -9.6$ ккал/моль	 $E_{3B} = -9.6$ ккал/моль
	 3.75		
 $E_{3B} = -8.8$ ккал/моль	 $E_{3B} = -8.8$ ккал/моль	 $E_{3B} = -10.0$ ккал/моль	 $E_{3B} = -9.3$ ккал/моль

Закінчення табл. 4.3

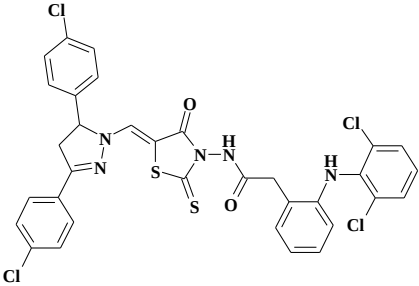
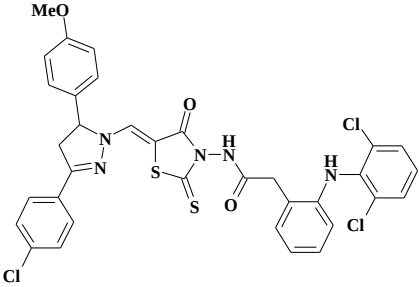
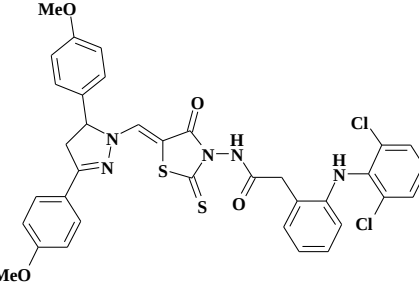
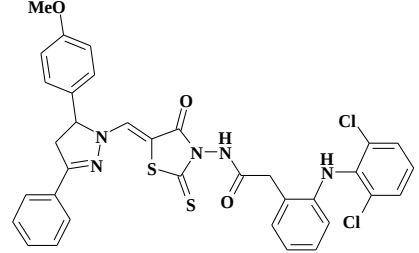
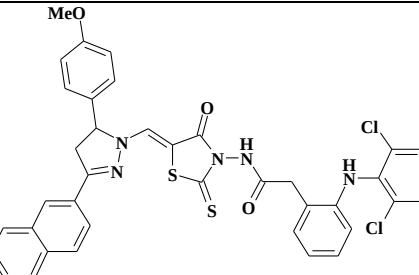
1	2	3	4
 Мофезолак, $E_{3B} = -9.0$ ккал/моль 	 Целекоксиб, $E_{3B} = -12.2$ ккал/моль 	 МК-591, $E_{3B} = -10.0$ ккал/моль 	 Арахідонова кислота, $E_{3B} = -6.1$ ккал/моль 

4.2. Вивчення протитрипаносомної активності деяких нових похідних 4-тіазолідинону з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів у молекулах

Протитрипаносомна дія синтезованих сполук вивчалася на штамі *Trypanosoma brucei brucei* в лабораторії UMR7245 CNRS «Molecules de Communication et Adaptation des Microorganismes» Національного музею історії природи (Париж, Франція) під керівництвом професора Філіпа Грельє. Для скринінгового дослідження було відібрано 17 сполук, похідних 2,4-тіазолідиндіону та 2-тіоксо-4-тіазолідинону (роданіну). Вибір похідних роданіну обґрунтовано суттєвим протитрипаносомним потенціалом 4-тіазолідинонів та їх похідних [180, 198]. Вихідні розчини тестованих похідних у ДМСО (концентрація 2 мг/мл) серійно розводили у середовищі НМІ9. Для проведення експерименту використано серії розведень від 10 мкг/мл до 4.88 нг/мл. За негативний контроль обрано лунки з розчином DMSO, середовищем та клітинами паразитів. Як препарат порівняння використано пентамідин. Гемолімфатичну форму *Trypanosoma brucei brucei* (105 клітин/мл) культивували в 96-лункових планшетах при додаванні розчинів досліджуваних речовин або за їх відсутності (кінцевий об'єм – 200 мкл). Планшети інкубували при температурі 37°C в середовищі з підвищеним рівнем вологості та 5% вмістом CO₂. Через 72 год інкубації в кожен лунку додавали розчин резазурину (AlamarBlue®, кінцева концентрація – 45 мкМ) та продовжували інкубацію протягом наступних 4 год. Після проходження інкубації вимірювали флюоресценцію при довжині хвилі $\lambda=530$ нм (довжина хвилі збудження – 590 нм) на приладі Microplate fluorescence reader FL600. Відсотки росту паразитів визначалися за рівнем флюоресценції Alamar Blue, а IC₅₀ – за дозозалежною кривою (відсотковий ріст паразитів) = f (концентрація досліджуваних сполук) [199]. Результати дослідження наведені у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

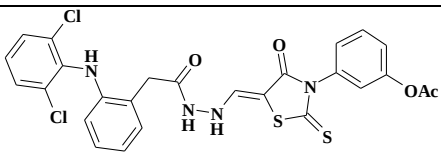
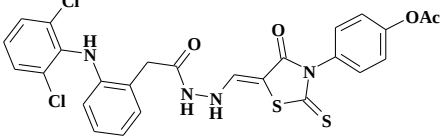
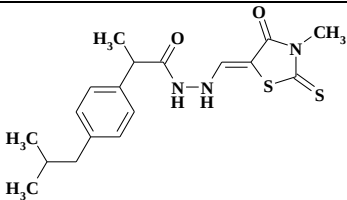
Результати визначення IC_{50} похідних 4-тіазолідинону з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах щодо *Trypanosoma brucei brucei* (TBB)

Сполука	Структурна формула	IC_{50} , мг/мл	IC_{50} , μM
1	2	3	4
3.52		10.9 ± 1.4	15.0 ± 1.9
3.53		21.0 ± 3.9	29.0 ± 5.4
3.55		12.4 ± 1.9	17.3 ± 2.6
3.56		>50.0	>72.6
3.58		36.4 ± 1.2	49.3 ± 1.6

Продовження табл. 4.4

1	2	3	4
3.59		>50.0	>67.3
3.60		>50.0	>68.8
3.71		2.10 ± 0.20	4.80 ± 0.46
3.72		18.3 ± 1.0	40.4 ± 2.2
3.73		3.40 ± 0.80	7.06 ± 1.66
3.74		23.7 ± 2.4	43.6 ± 4.4
3.75		22.6 ± 2.2	41.3 ± 4.0
3.76		21.4 ± 2.3	35.8 ± 3.8
3.77		>50.0	>85.2

Закінчення табл. 4.4

1	2	3	4
3.78		20.8 ± 2.0	35.4 ± 3.4
3.79		21.3 ± 1.4	36.3 ± 2.4
3.80		>50	>132.4
Пентамідин (nM)			2.40 ± 0.28

У результаті проведеного скринінгу встановлено, що серед 17 тестованих похідних 4-тіазолідиніону на основі ібупрофену та диклофенаку лише 5 (**3.56**, **3.59**, **3.60**, **3.77**, **3.80**) не проявили помітної протитрипаносомної активності щодо *Trypanosoma brucei brucei*. Для решти похідних можна трактувати перспективний для подальшого вивчення та оптимізації рівень ефекту в межах 4.80-49.3 μM .

Крім того, ідентифіковано дві сполуки-хіти **3.71** та **3.73**, які є представниками групи *N*`-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідразидів 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти. Важливо відзначити, що в загальному зазначена група сполук виявилась найбільш перспективною для подальших досліджень. Зокрема, при аналізі результатів *in vitro* тестування в площині кореляції «структура - дія» для даних похідних важливо відзначити, що похідне 2,4-тіазолідиндіону (**3.71**) є найбільш активним, а заміна оксогрупи в положенні 2 базового гетероциклу на тіоксогрупу (перехід від тіазолідиндіонів до роданінів), приводить до зменшення ефекту у 10 разів (**3.72**). В той же час, введення етильної групи в положення 3 роданінового кільця (**3.73**) приводить до відновлення активності практично на рівні похідного 2,4-тіазолідиндіону. Наявність арильного замісника в положенні 3

роданінового циклу немає вирішального впливу на рівень ефекту, проте є певна кореляція характеру заміщення у бензеновому фрагменті і протитрипаносомної активності (рис. 5.8).

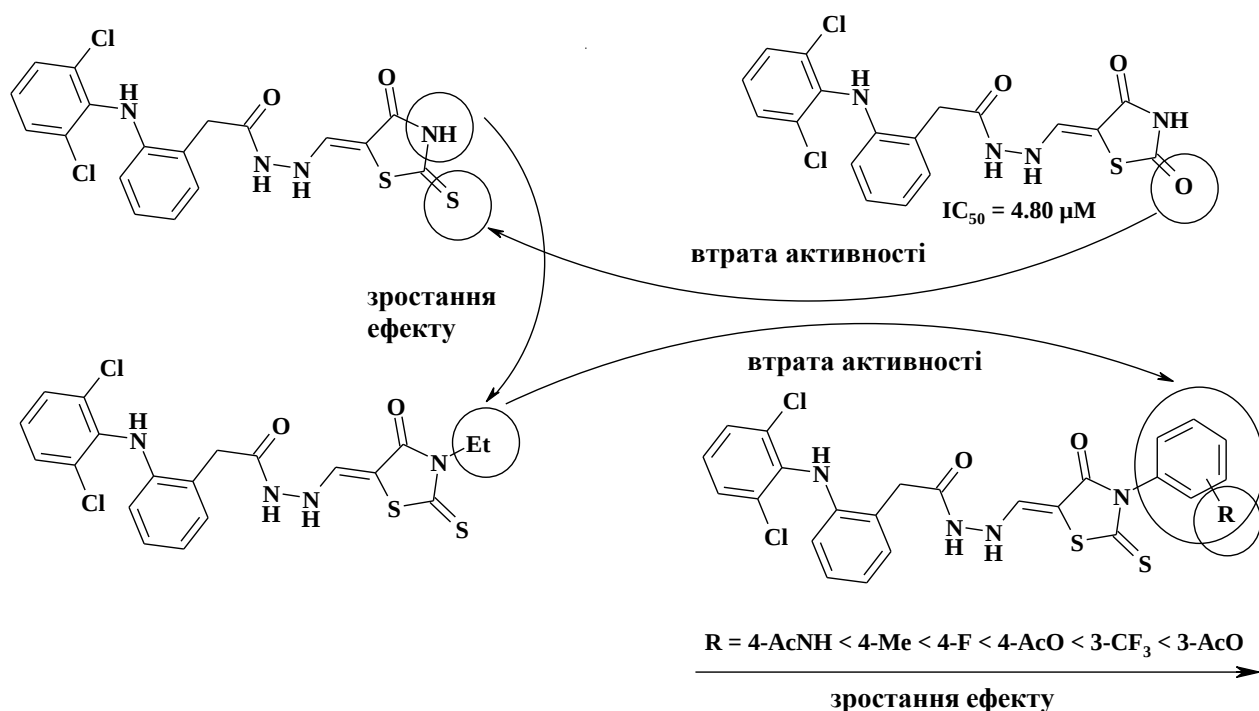


Рис. 5.8. Деякі особливості кореляції «структура – протитрипаносомна активність» в ряду *N*'-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідрозидів 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти.

Тестовані 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-{5-[3,5-діарил-4,5-дигідропіразол-1-ілметил]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-ацетаміди в загальному проявили помірну протитрипаносомну дію. У зазначеній групі сполук найбільш активними виявились похідні **3.52** та **3.55**, для яких встановлено IC_{50} 15.0 та 17.3 μM , відповідно. Похідне 4-тіазолідинону з фрагментом ібупрофену не виявило помітного ефекту *in vitro*.

Таким чином, 4-тіазолідинони на основі диклофенаку є перспективними об'єктами для молекулярного дизайну потенційних трипаноцидів, що є підтвердженням важливості зазначеної групи гетероциклів для створення потенційних лікарських засобів для фармакокорекції сонної хвороби.

4.3. Вивчення протипухлинної активності гетероциклічних похідних з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів у молекулах

Протипухлинна активність синтезованих сполук вивчалась у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) – *DTP NCI (Developmental Therapeutic Program)* [200-208]. Перший етап протипухлинного скринінгу полягав у встановленні активності у одній концентрації (10^{-5} M) на 60 лініях ракових клітин, 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).

Культури інкубували 48 год, а індикатором був барвник сульфородамін В (SRB), який зв'язує протеїни (SRB protein assay). Кількісним критерієм активності першого етапу скринінгових досліджень є відсоток росту клітин (GP, %) у порівнянні з контролем.

Другий етап біологічних досліджень полягає у *in vitro* тестуванні активних сполук, відібраних на основі першого етапу, у градієнті мінімум п'яти концентрацій (від 10^{-4} до 10^{-8} M) на 60 лініях людських ракових клітин, які наведені вище. Згідно критеріїв програми *Developmental Therapeutic Program*

дотримувався 48-годинний протокол безперервного впливу досліджуваних агентів.

SRB аналіз білків використовували для оцінки життєздатності клітин або їх росту. На основі 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 проведеного експерименту одержано 3 дозозалежні параметри:

1) GI₅₀ - концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії;

2) TGI - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин;

3) LC₅₀ - концентрація, яка викликає загибель 50% пухлинних клітин.

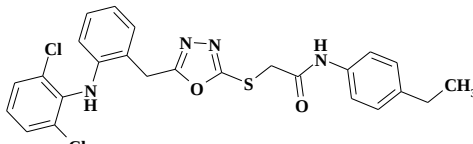
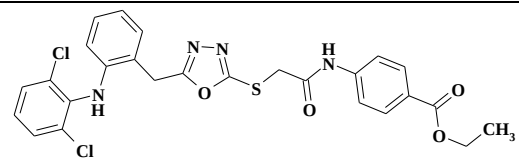
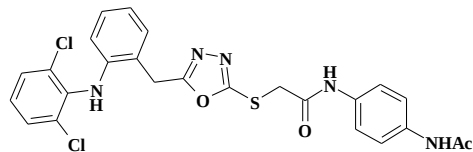
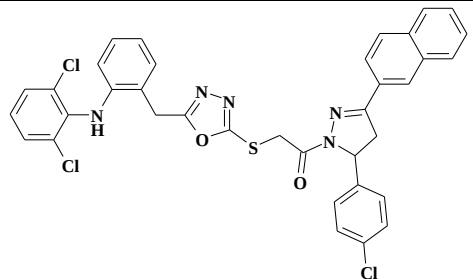
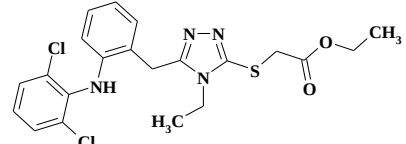
Для обговорення протиракового профілю молекул GI₅₀ інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI - як цитостатичний ефект, а LC₅₀ є летальною концентрацією, що характеризує цитотоксичну дію.

4.3.1. Протипухлинний скринінг синтезованих сполук в концентрації 10⁻⁵ М щодо стандартної панелі 60 ліній ракових клітин згідно процедури DTP NCI. Попередній прескринінг проведено за процедурою DTP NCI (концентрація сполуки 10⁻⁵ М, панель 60 ліній ракових клітин 9 різних типів онкопатологій) для 28 нових похідних оксадіазолу, тріазолу та тіазолідину з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах.

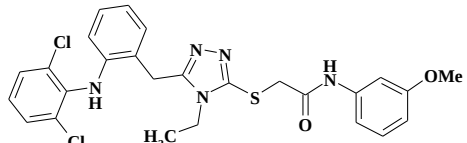
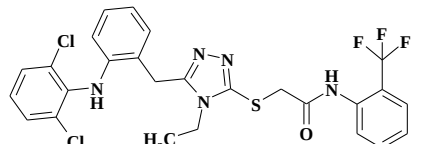
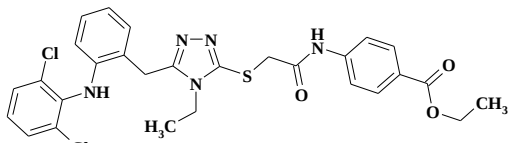
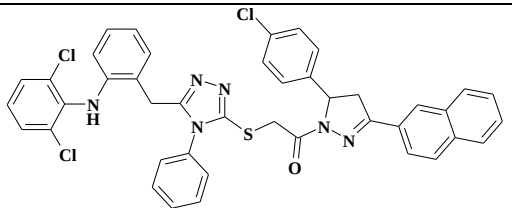
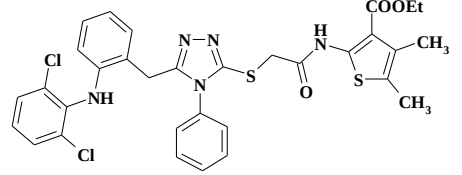
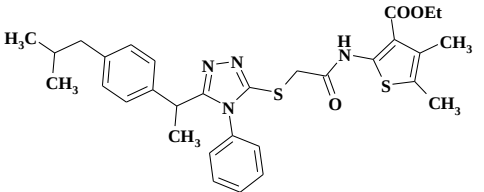
В загальному, тестовані похідні проявили різнопланову протипухлинну активність *in vitro*. Результати першого етапу скринінгових досліджень наведені у таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

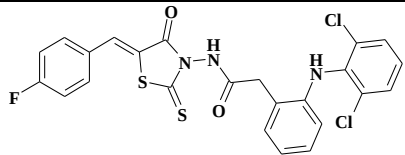
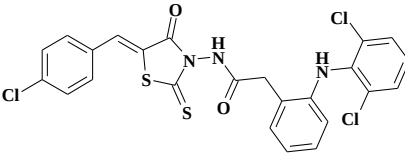
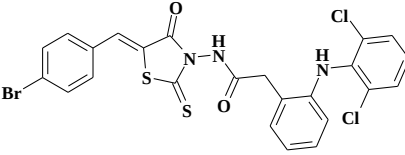
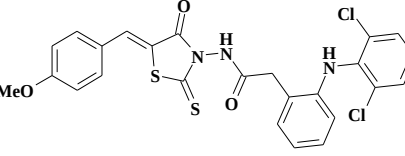
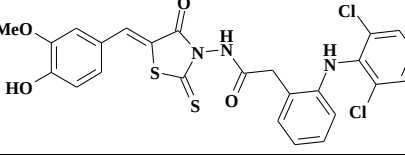
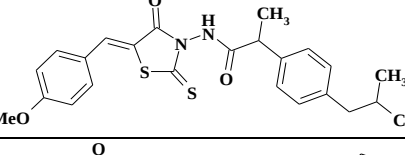
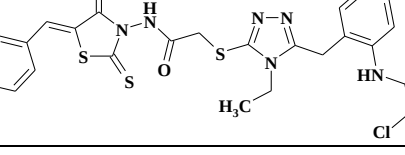
Протипухлинна цитотоксичність 2,3-дизаміщених 4-тіазолідинонів в концентрації 10^{-5} М у тестуванні *DTP NCI*

Сполука		Середня мітотична активність 60 ліній, %	Діапазон мітотичної активності 60 ліній, %	Найбільш чутливі лінії клітин	
				Назва лінії (тип онкологічного захворювання)	Мітотична активність, GR % ¹
1	2	3	4	5	6
2.8 ²		99.14	76.89÷109.41	SR (лейкемія)	76.89
2.12 ²		95.58	75.87÷111.92	SNB-75 (рак ЦНС)	75.87
2.13 ²		102.53	82.25÷123.87	SNB-75 (рак ЦНС)	82.25
2.22 ²		96.22	76.89÷108.47	HCT-15 (рак товстої кишки)	76.89
2.34 ²		97.51	61.77÷118.16	HL-60(ТВ) (лейкемія)	61.77

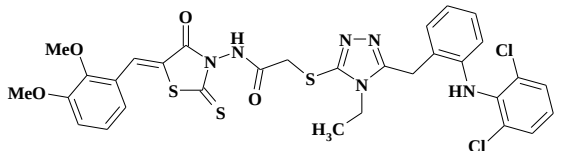
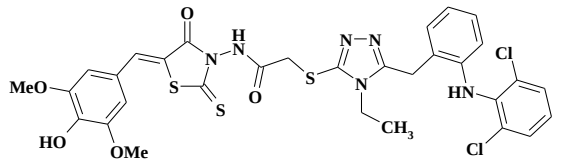
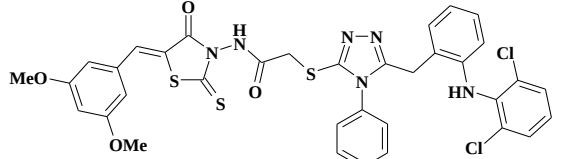
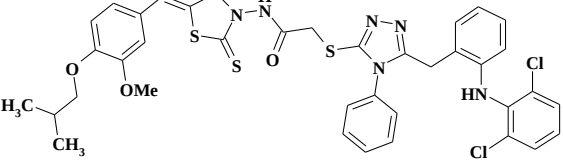
Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6
2.37		79.06	33.60÷104.84	NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) UACC-62 (меланома) A498 (рак нирок)	42.59 33.60 40.87
2.39²		87.60	69.89÷109.84	MDA-MB-468 (рак молочної залози)	69.89
2.41²		99.41	83.15÷123.77	UACC-62 (меланома)	83.15
2.50²		97.73	66.10÷123.88	NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень)	66.10
2.53		88.78	37.81÷119.54	MDA-MB-468 (рак молочної залози)	37.81
2.60		71.86	19.66÷114.60	NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) UACC-62 (меланома) UO-31 (рак нирок) PC-3 (рак простати) MCF-7 (рак молочної залози) T-47D (рак молочної залози)	48.21 43.42 47.32 19.66 49.65 22.20

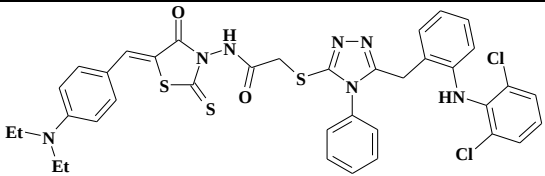
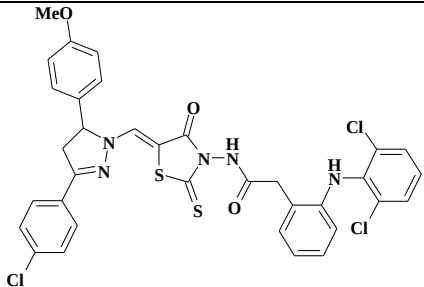
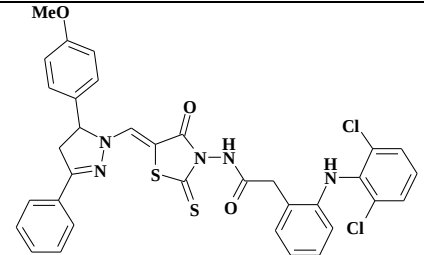
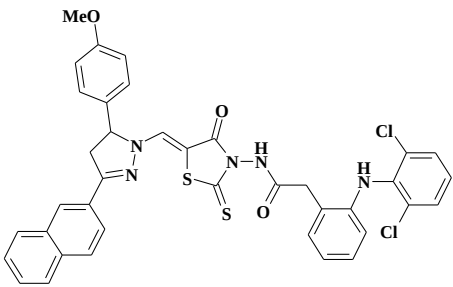
Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6
3.3 ²		102.51	84.80÷115.93	UO-31 (рак нирок)	84.80
3.4 ²		101.88	88.35÷118.36	UO-31 (рак нирок)	88.35
3.5 ²		102.42	86.41÷132.43	SNB-75 (рак ЦНС)	86.41
3.7 ²		102.01	85.02÷128.53	UO-31 (рак нирок)	85.02
3.11 ²		102.55	80.89÷147.60	SNB-75 (рак ЦНС)	80.89
3.30 ²		101.89	77.22÷124.14	UO-31 (рак нирок)	77.22
3.41 ²		103.69	84.09÷119.49	UO-31 (рак нирок)	84.09

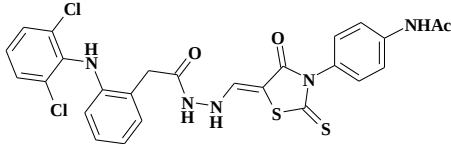
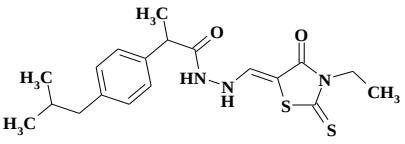
Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6
3.43 ²		99.18	77.35÷115.38	UO-31 (рак нирок)	77.35
3.44 ³		33.13	-46.54÷88.64	CCRF-CEM (лейкемія) HL-60(TB) (лейкемія) K-562 (лейкемія) НОР-92 (недрібноклітинний рак легень) NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) HCT-116 (рак товстої кишки) KM12 (рак товстої кишки) SF-539 (рак ЦНС) SNB-75 (рак ЦНС) M14 (меланома) MDA-MB-435 (меланома) OVCAR-3 (рак яєчників) RXF-393 (рак нирок) MCF-7 (рак молочної залози) HS 578T (рак молочної залози) MDA-MB-468 (рак молочної залози)	19.10 -1.07 19.39 11.05 1.58 11.48 17.96 12.97 2.65 19.47 -46.54 7.37 12.89 16.90 5.34 -2.96
3.46 ²		98.54	78.41÷124.55	UO-31 (рак нирок)	78.41
3.47 ²		95.15	74.06÷117.29	UO-31 (рак нирок)	74.06

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6
3.50²		99.91	78.64÷110.74	UO-31 (рак нирок)	78.64
3.54		80.16	38.48÷116.38	K-562 (лейкемія) NCI-H460 (недрібноклітинний рак легень) HCT-116 (рак товстої кишки) HCT-15 (рак товстої кишки) U251 (рак ЦНС) LOX IMVI (меланома)	46.99 47.22 39.91 38.38 49.40 44.14
3.56²		99.30	79.35÷121.08	UO-31 (рак нирок)	79.35
3.58³		22.40	-49.77÷69.97	CCRF-CEM (лейкемія) HL-60(TB) (лейкемія) K-562 (лейкемія) MOLT-4 (лейкемія) RPMI-8226 (лейкемія) NCI-H460 (недрібноклітинний рак легень) NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) HCT-116 (рак товстої кишки) HCT-15 (рак товстої кишки) KM12 (рак товстої кишки) SF-295 (рак ЦНС) SF-539 (рак ЦНС)	6.24 -27.37 10.63 13.91 -10.09 9.42 -15.38 18.57 19.41 16.05 14.15 -16.88

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4	5	6
				SNB-75 (рак ЦНС) U251 (рак ЦНС) M14 (меланома) MDA-MB-435 (меланома) SK-MEL-5 (меланома) OVCAR-3 (рак яєчників) NCI-ADR/RES (рак яєчників) 786-0 (рак нирок) A498 (рак нирок) RXF-393 (рак нирок) UO-31 (рак нирок) DU-145 (рак простати) HS 578T (рак молочної залози) T-47D (рак молочної залози) MDA-MB-468 (рак молочної залози)	-15.72 16.11 -25.06 -49.77 19.56 2.15 9.39 13.76 -0.47 -8.96 11.90 12.17 13.32 19.20 7.11
3.77 ²		99.47	72.93÷147.60	SR (лейкемія)	72.93
3.81 ³		22.92	-44.42÷69.64	CCRF-CEM (лейкемія) HL-60(TB) (лейкемія) K-562 (лейкемія) MOLT-4 (лейкемія) RPMI-8226 (лейкемія) NCI-H460 (недрібноклітинний рак легень) NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень) COLO 205 (рак товстої кишки) HCT-116 (рак товстої кишки) HCT-15 (рак товстої кишки) HT29 (рак товстої кишки) KM12 (рак товстої кишки)	12.95 -32.49 9.15 18.41 1.77 7.24 -11.64 15.27 11.56 17.61 10.14 18.75

Закінчення табл. 4.5

1	2	3	4	5	6
				SF-295 (рак ЦНС)	15.82
				SF-539 (рак ЦНС)	-13.52
				SNB-75 (рак ЦНС)	-2.00
				U-251 (рак ЦНС)	15.58
				LOX IMVI (меланома)	27.15
				M14 (меланома)	6.26
				MDA-MB-435 (меланома)	-44.42
				SK-MEL-5 (меланома)	17.01
				OVCAR-3 (рак яєчників)	1.80
				NCI-ADR/RES (рак яєчників)	5.41
				786-0 (рак нирок)	17.75
				A498 (рак нирок)	17.22
				RXF 393 (рак нирок)	9.92
				HS 578T (рак молочної залози)	17.81
				BT-549 (рак молочної залози)	11.47
				MDA-MB-468 (рак молочної залози)	6.34

¹ Для окремих ліній наведені дані з $GP\% \leq 50\%$.

² У зв'язку з незначною протираковою активністю сполук наведено результат мітотичної активності однієї найбільш чутливої лінії.

³ Для сполук з високим рівнем ефекту наведені дані з $GP\% \leq 20\%$.

У результаті проведених досліджень ідентифіковано 2 найбільш активні сполуки-хіти **3.58** (похідне диклофенаку) та **3.81** (похідне ібупрофену). Так, 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-N-{5-[3-(нафтил-2)-5-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметиле́н]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-ацетамід **3.58** продемонстрував високу видову тропність до лейкемії (GP = $-27.37 \div 13.91\%$), а також суттєву цитотоксичну дію до деяких окремих клітинних ліній, серед яких клітини недрібноклітинного раку легень NCI-H522 (GP = -15.38%), меланоми M14 (GP = -25.06%) і MDA-MB-435 (GP = -49.77%), а також раку ЦНС SF-539 (GP = -16.88%) і SNB-75 (GP = -15.72%). Для N'-3-етил-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідразиду 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислоти **3.81** також відзначено високу видову селективність дії щодо субпанелі лейкемії (GP = $-32.49 \div 18.41\%$), раку товстої кишки (GP = $10.14 \div 18.75\%$) та ЦНС ($-13.52 \div 15.82\%$), а також суттєву цитотоксичність до лінії меланоми MDA-MB-435 (GP = -44.42%). Сполуки **3.58** та **3.81** відібрані для другого етапу дослідження в градієнті концентрацій у градієнті п'яти концентрацій (від 10^{-4} до 10^{-8} М) на 60 лініях людських ракових клітин згідно стандартної процедури DTP NCI [200-208].

Крім наведених вище сполук, заслуговує на увагу 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-N-(5-(4-гідрокси-3,5-диметоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамід **3.44**, який є перспективним для подальших досліджень як потенційний протираковий агент. Так, для зазначеного похідного встановлено суттєвий цитотоксичний ефект щодо лінії меланоми MDA-MB-435 та високу цитостатичну дію відносно ліній лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку товстої кишки, раку ЦНС, яєчників, нирок та молочної залози. Крім того, у контексті кореляції «структура - дія» варто відзначити, що поєднання тріазольного і 4-тіазолідинонового фрагментів в одній молекулі є перспективною комбінацією гетероциклічних каркасів для дизайну нових «лікоподібних» молекул.

Похідні оксадіазолу та тріазолу в основному не проявили помітного протипухлинного ефекту, за винятком похідного тріазолу **2.37**. Зазначена сполука проявила селективний ефект щодо NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень, GP = 42.59%), UACC-62 (меланома, GP = 33.60%) та A498 (рак нирок, GP = 40.87%) при середніх показниках пригнічення росту для панелі з 60 клітинних ліній на рівні $33.60 \div 104.84$ %. Щодо селективності ефекту похідних оксадіазолу, тріазолу та 4-тіазолідинону можна відзначити активність сполук щодо лінії раку нирок UO-31.

4.3.2. Грунтовне *in vitro* дослідження 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-N-{5-[3-(нафтил-2)-5-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-ацетаміду та N'-3-етил-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідрозиду 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислоти як потенційних протиракових агентів. Дані про суттєву протиракову активність сполук **3.58** та **3.81** в концентрації 10^{-5} М стали підставою для їх поглибленого вивчення на панелі з 60 ліній людських ракових клітин у мінімум 5 концентраціях при 10-кратному розведенні для розрахунку протипухлинних параметрів ефекту - GI_{50} , TGI та LC_{50} . Тестування кожної із сполук проведено двічі.

Важливо відзначити, що зазначені сполуки проявили суттєвий рівень ефективного інгібування та цитостатичного ефекту тестованих ліній ракових клітин (табл. 4.3). Для сполук **3.58** та **3.81** найвищий рівень активності відзначено для лінії лейкемії CCRF-CEM (GI_{50} = 0.143 μ M та 0.122 μ M, відповідно). У загальному, для зазначених похідних рівень протиракового ефекту знаходився на приблизно однаковому рівні.

Таблиця 4.6

Протиракова активність похідних роданіну **3.58** та **3.81**

Лінія ракових клітин	Сполука 3.58			Сполука 3.81		
	GI ₅₀ , μM	TGI, μM	LC ₅₀ , μM	GI ₅₀ , μM	TGI, μM	LC ₅₀ , μM
1	2	3	4	5	6	7
Лейкемія (<i>Leukemia</i>)						
CCRF-CEM	0.143 / 0.399	> 100 / >100	> 100 / >100	0.122 / 0.436	> 100 / > 100	> 100 / > 100
HL-60(TB)	0.324 / 0.503	1.23 / 6.77	> 100 / > 100	0.239 / 0.406	0.656 / 3.51	17.8 / > 100
K-562	0.354 / 0.458	> 100 / >100	> 100 / >100	0.246 / 0.323	> 100 / 23.4	> 100 / > 100
MOLT-4	0.376 / 0.596	> 100 / 21.5	> 100 / > 100	0.411 / 0.558	> 100 / 23.2	> 100 / > 100
RPMI-8226	0.284 / 0.336	0.741 / 4.26	> 100 / >100	0.370 / 0.487	1.98 / 11.8	> 100 / > 100
SR	0.190 / 0.309	- / > 100	> 100 / > 100	0.150 / 0.263	> 100 / > 100	> 100 / > 100
Недрібноклітинний рак легень (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)						
A549/ATCC	0.427 / 0.602	> 100 / 22.2	> 100 / > 100	0.415 / 0.537	> 100 / 29.6	> 100 / > 100
EKVX	2.28 / 0.925	> 100 / 37.8	> 100 / > 100	0.664 / 0.536	> 100 / 21.2	> 100 / 90.1
HOP-62	0.860 / 1.07	> 100 / 24.9	> 100 / > 100	0.511 / 0.590	> 100 / 25.7	> 100 / > 100
HOP-92	0.746 / 2.15	> 100 / 28.5	> 100 / > 100	0.683 / 0.951	7.83 / 11.9	> 100 / 51.0
NCI-H226	2.30 / 0.567	> 100 / 10.4	> 100 / 58.1	1.77 / 0.359	> 100 / 4.57	> 100 / 54.9
NCI-H23	0.764 / 0.822	> 100 / 21.9	> 100 / 88.1	0.729 / 0.621	> 100 / 16.9	> 100 / 80.9
NCI-H322M	0.447 / 0.740	> 100 / 65.6	> 100 / > 100	0.535 / 0.691	> 100 / 22.6	> 100 / 87.1
NCI-H460	0.384 / 0.392	> 100 / 11.5	> 100 / 45.1	0.354 / 0.352	11.3 / 10.5	> 100 / 47.9
NCI-H522	0.266 / 0.327	> 100 / 4.76	> 100 / > 100	0.234 / 0.329	2.35 / 13.2	> 100 / 79.2
Епітеліальний рак кишківника (<i>Colon cancer</i>)						
COLO 205	1.89 / -	> 100 / -	> 100 / -	1.23 / -	9.04 / -	> 100 / -
HCC-2998	1.24 / 1.55	> 100 / 11.1	> 100 / 75.9	0.610 / 1.16	17.2 / 10.9	> 100 / 35.3
HCT-116	0.447 / 0.519	> 100 / 15.7	> 100 / 53.8	0.406 / 0.389	> 100 / 13.6	> 100 / 60.4

Продовження табл. 4.6

1	2	3	4	5	6	7
HCT-15	0.442 / 0.495	> 100 / 42.4	> 100 / > 100	0.354 / 0.406	> 100 / 12.6	> 100 / 60.1
HT29	2.29 / 2.31	> 100 / 6.91	> 100 / 26.6	2.11 / 2.77	> 100 / 14.3	> 100 / 97.7
KM12	0.383 / 0.358	> 100 / 11.2	> 100 / 40.2	0.386 / 0.356	> 100 / 10.8	> 100 / 42.1
SW-620	0.413 / 0.418	> 100 / 27.7	> 100 / > 100	0.395 / 0.393	> 100 / 16.7	> 100 / 59.3
Рак ЦНС (CNS Cancer)						
SF-268	0.980 / 0.688	> 100 / 23.8	> 100 / 90.5	2.68 / 0.996	> 100 / 18.8	> 100 / > 100
SF-295	1.17 / 0.450	> 100 / 10.7	> 100 / 39.5	0.387 / 0.293	> 100 / 12.0	> 100 / 45.0
SF-539	0.251 / 0.317	0.757 / 1.67	> 100 / 20.6	0.199 / 0.231	0.500 / 0.742	> 100 / 21.5
SNB-19	0.511 / 0.792	> 100 / 22.0	> 100 / > 100	0.410 / 0.458	> 100 / 17.5	> 100 / 59.8
SNB-75	0.207 / 0.320	0.868 / 2.26	> 100 / 24.5	0.167 / 0.241	- / 0.757	> 100 / 41.6
U251	0.397 / 0.406	> 100 / 13.5	> 100 / 37.3	0.415 / 0.384	> 100 / 14.5	> 100 / 57.0
Меланома (Melanoma)						
LOX IMVI	0.556 / 0.556	> 100 / 29.1	> 100 / > 100	0.643 / 0.549	> 100 / 13.1	> 100 / 55.1
MALME-3M	0.627 / 2.88	> 100 / 24.0	> 100 / 70.6	0.291 / 0.376	> 100 / 18.5	> 100 / 48.7
M14	0.340 / 0.470	2.88 / 10.1	> 100 / 92.0	0.286 / 0.285	17.5 / 12.0	> 100 / 55.2
MDA-MB-435	0.227 / 0.215	0.564 / 0.531	7.21 / 2.53	0.184 / 0.187	0.418 / 0.395	- / > -
SK-MEL-2	- / 2.95	> 100 / 18.8	> 100 / > 100	2.89 / 3.51	> 100 / 24.8	> 100 / 72.7
SK-MEL-28	5.86 / 3.37	> 100 / 25.0	> 100 / 82.5	0.971 / 1.03	> 100 / 20.9	> 100 / 52.1
SK-MEL-5	0.461 / 0.509	> 100 / 13.6	> 100 / 41.3	0.527 / 0.454	3.50 / 3.04	67.6 / 20.9
UACC-257	1.37 / 10.9	> 100 / > 100	> 100 / > 100	0.856 / 11.7	> 100 / 56.0	> 100 / > 100
UACC-62	0.494 / 0.744	> 100 / 11.9	> 100 / 59.4	0.321 / 0.589	12.7 / 17.9	> 100 / 45.7
Рак яйників (Ovarian Cancer)						
IGROV1	0.484 / 0.714	> 100 / 17.7	> 100 / 59.1	0.391 / 0.449	> 100 / 13.6	> 100 / 62.0
OVCAR-3	0.349 / 0.337	> 100 / 0.952	> 100 / 20.9	0.288 / 0.256	23.3 / 0.675	> 100 / 23.3

Закінчення табл. 4.6

1	2	3	4	5	6	7
OVCAR-4	0.824 / 1.74	> 100 / 23.0	> 100 / 65.1	0.785 / 1.48	> 100 / 27.0	> 100 / > 100
OVCAR-5	0.838 / 3.63	> 100 / 20.8	> 100 / 66.0	0.499 / 0.767	> 100 / 20.0	> 100 / 56.7
OVCAR-8	0.509 / 0.943	> 100 / > 100	> 100 / > 100	0.452 / 0.539	> 100 / > 100	> 100 / > 100
NCI/ADR-RES	0.404 / 0.439	> 100 / 11.9	> 100 / > 100	0.278 / 0.274	> 100 / 15.0	> 100 / > 100
SK-OV-3	0.847 / -	> 100 / -	> 100 / -	0.666 / -	> 100 / -	> 100 / -
Рак нирок (<i>Renal Cancer</i>)						
786-0	0.496 / 0.519	> 100 / 14.5	> 100 / 57.8	0.593 / 0.619	> 100 / 16.7	> 100 / 89.1
A498	0.302 / -	0.990 / -	> 100 / -	0.243 / -	0.870 / -	> 100 / -
ACHN	0.721 / 0.649	> 100 / 51.1	> 100 / > 100	0.815 / 0.810	> 100 / 15.0	> 100 / 51.2
CAKI-1	0.334 / 0.459	> 100 / 16.0	> 100 / 50.8	0.259 / 0.422	> 100 / 11.4	> 100 / 42.0
RXF 393	0.222 / 0.359	0.834 / 1.61	> 100 / 22.3	0.209 / 0.222	- / 0.654	> 100 / 40.2
SN12C	0.493 / 0.850	> 100 / 24.0	> 100 / > 100	0.513 / 0.746	> 100 / 16.3	> 100 / 50.1
TK-10	- / 3.57	> 100 / 43.2	> 100 / > 100	3.18 / 1.63	> 100 / 25.7	> 100 / > 100
UO-31	0.295 / 0.423	> 100 / 3.02	> 100 / 23.4	0.406 / 0.575	58.3 / 4.87	> 100 / 26.1
Рак простати (<i>Prostate Cancer</i>)						
PC-3	0.665 / 0.767	> 100 / 29.1	> 100 / > 100	0.440 / 0.391	> 100 / 17.2	> 100 / 77.1
DU-145	0.380 / 0.429	68.4 / 10.8	> 100 / 32.8	0.373 / 0.357	> 100 / 4.89	> 100 / 52.1
Рак молочної залози (<i>Breast Cancer</i>)						
MCF7	0.360 / 0.362	> 100 / 25.5	> 100 / > 100	0.358 / 0.335	> 100 / 12.3	> 100 / 49.5
MDA-MB-231/ATCC	1.61 / 1.60	> 100 / 19.7	> 100 / 70.3	0.438 / 0.607	3.93 / 14.6	> 100 / 64.7
HS 578T	0.355 / 0.485	> 100 / 14.2	> 100 / > 100	0.294 / 0.294	> 100 / 16.4	> 100 / > 100
BT-549	0.575 / 0.806	> 100 / 18.5	> 100 / 52.1	0.907 / 10.6	9.03 / 11.8	> 100 / 59.9
T-47D	0.503 / 1.23	> 100 / 97.6	> 100 / > 100	0.560 / -	> 100 / 51.7	> 100 / > 100
MDA-MB-468	0.568 / 0.520	> 100 / 11.7	> 100 / 62.4	0.435 / 0.329	13.7 / 10.5	> 100 / 63.8

При загальному аналізі результатів ґрунтовних *in vitro* досліджень не спостерігається суттєвої селективності ефекту «сполук-хітів» щодо окремих видів онкозахворювань чи індивідуальних клітинних ліній. Тим не менше, для достовірного трактування та інтерпретації результатів поглиблених *in vitro* досліджень ми провели розрахунки параметрів селективності ефекту згідно рекомендацій програми *DTP NCI* [203].

Кількісним параметром впливу на окремі види онкопатологій чи індивідуальні клітинні лінії є індекс селективності. Індекс селективності (SI) одержано розрахунком відношенням середніх значень (MG-MID) GI_{50} , TGI та LC_{50} (μM), отриманих на повній панелі з 60 ліній ракових клітин, до середнього значення аналогічних даних окремої субпанелі певного виду раку (μM). Якщо розраховані коефіцієнти знаходяться між 3 і 6, то для досліджуваної сполуки трактують помірну селективність активності, індекс селективності більше 6 свідчить про високу селективність, тоді як сполуки, що не відповідають жодному з цих критеріїв, відносяться до групи неселективних протиракових агентів [204,205].

Одержані дані дозволяють трактувати незначну селективність похідних **3.58** та **3.81** до панелі лейкемії на рівні GI_{50} (табл. 4.4.). На рівні TGI та LC_{50} селективності ефекту не відзначено. У той же час варто відзначити суттєві середні показники ефективного рівня інгібування щодо лейкемії, епітеліального раку кишківника, меланому, раку ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози, які знаходяться в межах 0.256-2.51 μM .

Таким чином, похідні 4-тіазолідинону з фрагментами диклофенаку та ібупрофену у молекулах є перспективним класом потенційних протиракових агентів і можуть бути «структурними матрицями» для раціонального дизайну прототипів нових лікарських засобів.

Таблиця 4.7

Особливості протиракової селективності 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-{5-[3-(нафтил-2)-5-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-ацетаміду **3.58** та *N*-3-етил-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідазиду 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислоти **3.81**

Вид онко-патології	GI ₅₀ , μM*		SI _{GI50}		TGI, μM*		SI _{TGI}		LC ₅₀ , μM*		SI _{LC50}	
	3.58	3.81	3.58	3.81	3.58	3.81	3.58	3.81	3.58	3.81	3.58	3.81
Лейкемія	0.279	0.256	2.65	2.46	60.4	67.1	1.42	1.08	>100	86.3	-	1.14
	0.434	0.412	2.53	2.01	68.5	43.7	0.43	0.46	>100	>100	-	-
Недрібноклітинний рак легень	0.942	0.655	0.78	0.96	>100	69.1	-	1.05	>100	>100	-	-
	0.849	0.552	1.30	1.50	30.0	17.4	0.97	1.14	87.9	76.8	0.84	0.89
Епітеліальний рак кишківника	1.02	0.784	0.72	0.80	>100	75.2	-	0.96	>100	>100	-	-
	0.942	0.912	1.17	0.91	19.2	13.2	1.54	1.51	66.1	59.2	1.12	1.16
Рак ЦНС	0.586	0.740	1.26	0.85	66.9	80.1	1.28	0.90	>100	>100	-	-
	0.492	0.434	2.24	1.91	12.3	10.7	2.37	1.86	52.1	54.2	1.42	1.26
Меланома	1.24	0.774	0.60	0.81	78.2	59.3	1.10	1.22	89.7	96.0	1.10	1.02
	2.51	2.07	0.44	0.40	26.7	18.5	1.09	1.08	72.0	56.3	1.03	1.21
Рак яйників	0.608	0.480	1.22	1.31	>100	89.0	-	0.81	>100	>100	-	-
	1.30	0.628	0.85	1.32	29.1	29.4	1.00	0.68	68.5	73.7	1.08	0.93
Рак нирок	0.409	0.777	1.81	0.81	75.2	79.9	1.14	0.90	>100	>100	-	-
	0.976	0.718	1.13	1.15	21.9	12.9	1.33	1.54	64.9	57.0	1.14	1.20
Рак простати	0.523	0.407	1.41	1.55	84.2	>100	1.02	-	>100	>100	-	-
	0.598	0.374	1.84	2.21	20.0	11.0	1.46	1.81	66.4	64.6	1.12	1.06
Рак молочної залози	0.662	0.499	1.12	1.26	>100	54.4	-	1.33	>100	>100	-	-
	0.834	0.525	1.32	1.58	31.2	19.6	0.94	1.02	80.8	73.0	0.92	0.94
Середнє значення	0.739	0.629			85.8	72.3			98.5	98.1		
	1.10	0.828			29.2	19.9			74.2	68.4		

* Наведено дані двох незалежних досліджень

4.4. Гостра токсичність синтезованих сполук

Для високоактивних похідних з протизапальною, протитрипаносомною та протираковою активністю, а також представників окремих груп синтезованих молекул проведено дослідження гострої токсичності *in vivo*. Значення LD₅₀ синтезованих сполук визначали за методом Літчфілда та Вілкоксона [209]. Для експерименту використовували білих мишей обох статей масою 20-30 г. Тварини утримувалися на стандартній дієті з вільним доступом до їжі і води під час експерименту. Тестовані сполуки розчиняли у твін-80 і очищеній воді і вводили внутрішньочеревно. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 днів.

Результати дослідження гострої токсичності синтезованих речовин наведені в табл. 4.5.

Таблиця 4.8

Гостра токсичність *in vivo* високоактивних сполук та окремих представників рядів синтезованих похідних

Сполука	LD ₅₀	Сполука	LD ₅₀	Сполука	LD ₅₀
2.6	710±80	2.36	834±45	3.58	620±20
2.8	730±50	2.37	660±80	3.71	800±60
2.11	640±30	2.47	765±70	3.72	765±65
2.12	560±60	2.57	870±40	3.73	900±25
2.13	680±40	2.75	610±35	3.75	952±65
2.18	650±20	3.1	980±52	3.81	518±34
2.19	660±40	3.7	800±45	3.82	378±25
2.20	720±30	3.44	980±75	3.84	624±28
2.22	600±40	3.52	718±34	3.88	800±46
2.23	580±30	3.55	356±25	3.92	942±61

Таким чином, діапазон значення LD₅₀ для похідних оксадіазолу, тріазолу та тіазолідину з фрагментами диклофенаку та ібупрофену знаходиться в межах 356-980 мг/кг, що свідчить про відносну безпечність тестованих сполук та дозволяє віднести їх до IV класу токсичності за класифікацією Сидорова [210].

4.5. Висновки

1. Проведені скринінгові дослідження синтезованих похідних оксадіазолу, тріазолу та тіазолідину з фрагментами диклофенаку і ібупрофену дозволило ідентифікувати ряд перспективних агентів з протизапальною, протипухлинною та протитрипаносомною діями та низькими токсикометричними параметрами *in vivo*, а також встановити нові закономірності кореляції «хімічна структура – біологічна активність».
2. Встановлено суттєву антиексудативну активність нових похідних оксадіазолу, тріазолу, 4-тіазолідинону та тіазолу з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів у молекулах, причому серед тестованих 63 сполук ідентифіковано 26 похідних, що перевищують ефект ібупрофену, 19 нових молекул з дією сильнішою за кетанов та 4 речовини, що мають вищу активність, ніж вольтарен.
3. Показано, що заміщення по меркаптогрупі діазолів (положення 2 оксадіазольного циклу та положення 3 тріазольного) на основі диклофенаку є ефективним напрямком дизайну сполук з протизапальною дією, що продемонстровано суттєвим зростанням ефекту при введенні арилацетамідних фрагментів, причому рівень активності залежить від особливостей заміщення у бензеновому кільці.
4. Встановлено, що для похідних роданіну з фрагментами диклофенаку та ібупрофену у положенні 3 базового гетероциклу спостерігається чітка картина залежності ефекту від характеру 5-ариліденового фрагменту, що може бути використано для спрямованого синтезу потенційних протизапальних агентів.
5. На основі результатів скринінгу протизапальної активності ідентифіковано п'ять груп гетероциклічних похідних – S-алкільовані похідні 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-оксадіазол-2-тіолів, 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, 5-[1-(4-

ізобутилфеніл)-етил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, а також 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміди, 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміди та *N*`-3-арил-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідразиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти. Зазначені похідні є перспективними для подальших фармакологічних досліджень, а також для раціонального дизайну нових «лікоподібних молекул».

6. Методом молекулярного докінгу *in silico* показано, що отримані сполуки-хіти можуть проявляти свою протизапальну (антиексудативну) активність через вплив на 5-ліпооксигеназу, причому як прямий, так і опосередкований через приєднання до ліпооксигеназа активуючого протеїну (FLAP), що є підґрунтям для поглибленого вивчення можливих механізмів реалізації ефекту та проектування нових нестероїдних протизапальних засобів з групи оксадіазолів, тріазолів та тіазолідинів.
7. Вперше встановлено, що *N*`-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідразиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти пригнічують ріст паразитів роду *Trypanosoma brucei brucei* у мікромольних концентраціях, що відкриває новий напрямок для пошуку оригінальних «малих молекул» для фармакокорекції сонної хвороби.
8. Показано, що для *N*`-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідразидів 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти заміна оксогрупи в положенні 2 базового гетероциклу на тіоксогрупу (перехід від тіазолідиндіонів до роданінів), приводить до зменшення протитрипаносомного ефекту у 10 разів, а введення етильної групи в положення 3 роданінового кільця приводить до відновлення активності практично на рівні похідного 2,4-тіазолідиндіону.
9. Поєднання тріазольного і 4-тіазолідинонового фрагментів в одній молекулі є перспективною комбінацією гетероциклічних каркасів для

дизайну нових «лікоподібних» молекул, що продемонстровано на прикладі 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-1-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(5-(4-гідрокси-3,5-диметоксифенілметиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетаміду **3.44**, для якого встановлено суттєвий цитотоксичний ефект щодо клітин меланоми MDA-MB-435 та високу цитостатичну дію відносно ліній лейкемії, недрібноклітинного раку легень, епітеліального раку товстої кишки, раку ЦНС, яєчників, нирок та молочної залози.

10. Вперше ідентифіковано 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-{5-[3-(нафтил-2)-5-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-ацетамід та *N*-3-етил-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідрозид 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислоти як потенційні протиракові агенти, що проявили суттєвий рівень ефективного інгібування щодо панелі 60 ліній ракових клітин, які представляють 9 видів онкозахворювань, в межах $GI_{50} = 0.256-2.51 \mu M$.
11. Високоактивні сполуки-хіти з протипухлинною, протитрипаносомною та протизапальною активностями характерні за рівнем токсичності *in vivo* ($LD_{50} = 356-980 \text{ мг/кг}$) відносяться до малотоксичних речовин та відповідають вимогам до потенційних «лікоподібних молекул» як прототипів інноваційних лікарських засобів.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [154-156,186-189,190].

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розроблено ефективні методи синтезу і одержано 152 нових похідних оксадіазолу, тріазолу, 4-тіазолідинону та 3*H*-тіазолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену у молекулах, встановлена їх будова, вивчені фізико-хімічні параметри та біологічна активність. На основі комплексу досліджень, який включав синтез, фармакологічний скринінг, молекулярний докінг та SAR-аналіз, ідентифіковано високоактивні похідні з протипухлинною (3), антитрипаносомною (2), протизапальною (26) дією і задовільними токсикометричними параметрами ($LD_{50} = 356-980$ мг/кг). Пріоритет дослідження підтверджено патентом України на корисну модель.
2. Показано, що гідразиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти та ібупрофену є ефективними реагентами в різноманітних реакціях гетероциклізації, що дозволило одержати серії нових 1,3,4-оксадіазол-2-тіолів, 1,2,4-тріазол-3-тіолів, 2-тіоксо-4-тіазолідинонів, 2-іміно-4-тіазолідинонів, тіазолідин-тріазольних гібридних молекул та 3*H*-тіазолів як потенційних біологічно активних сполук.
3. Встановлено, що 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли та 1,2,4-тріазол-3-тіоли з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в структурі легко вступають в реакції алкілювання з 2-хлороацетамідами на основі ароматичних амінів, 3,5-діарилпіразолінів, 2-аміно-5-бензилтіазолів та 2-аміно-4,5-диметилтіофену, що дозволило одержати серії неописаних в хімічній літературі нових *S*-заміщених вказаних гетероциклів.
4. При вивченні реакції Кньюенагеля різноманітних оксосполук і 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміду, 2-(4-ізобутилфеніл)-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонаміду або 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-ацетамідів одержано серії біологічно активних 5-іліденроданінів, для яких на основі спектрів 1H ЯМР встановлено *Z*-

конфігурацію іліденового фрагменту, що важливо для проведення *in silico* досліджень з молекулярного докінгу до потенційних біологічних мішеней.

5. Показано, що 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетамід легко вступає в реакцію конденсації з триетилортоформіатом з утворенням 5-етоксиметиленапохідного як вихідної сполуки в реакціях амінолізу, а гідразиди 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної та 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислот з високими виходами реагують з 5-етоксиметилена-4-тіазолідинами, що дозволяє реалізувати синтетичний підхід до 5-єнаміно-4-тіазолідина з фрагментами диклофенаку і ібупрофену в положенні 3 або 5 базового гетероциклу для дизайну «лікоподібних» поліфармакофорних молекул, в тому числі з фрагментами фармакологічно важливих 3,5-діарилпіразолінів.
6. *N*¹-Ацильовані 4-етил(феніл)заміщені тіосемікарбазиди диклофенаку є ефективними *S,N*-бінуклеофілами в [2+3]-циклоконденсаціях з різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону [C₂]²⁺ (монохлорооцтовою та 2-бромпропіоновою кислотами, α-бромобутиролактоном, 2-хлороацетоацетатом або 2-бromo-1-(4-хлорофеніл)етаноном), що дозволяє реалізувати ефективний синтетичний підхід до різноманітних (4-оксотіазолідин-2-іліден)- та (3*H*-тіазол-2-іліден)-гідразидів 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти як потенційних біологічно активних сполук.
7. На основі результатів скринінгу протизапальної активності ідентифіковано шість груп гетероциклічних похідних – *S*-алкільовані похідні 5-[1-(4-ізобутилфеніл)етил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-оксадіазол-2-тіолів та 4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів, а також 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-*N*-(роданін-3-іл)ацетаміди, 2-{5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-*N*-(роданін-3-іл)ацетаміди та *N*³-арил-4-тіазолідина-5-іліденметилгідразиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти. Методом молекулярного

докінгу обґрунтовано ймовірний вплив сполук-хітів на 5-ліпооксигеназу, причому як прямий, так і опосередкований через приєднання до ліпооксигеназа активуючого протеїну (FLAP), що є підґрунтям для поглибленого вивчення можливих механізмів реалізації ефекту та проектування нових нестероїдних протизапальних засобів з групи оксадіазолів, тріазолів та тіазолідинів.

8. Вперше встановлено, що *N*`-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідрозиди 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислоти пригнічують ріст паразитів роду *Trypanosoma brucei brucei* у мікромольних концентраціях, що відкриває новий напрямок для пошуку оригінальних «малих молекул» для фармакокорекції сонної хвороби.
9. Поєднання 4-тіазолідинононового кільця з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в одній молекулі є перспективною комбінацією структурних каркасів для дизайну нових «лікоподібних» молекул, що продемонстровано на прикладі 2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-*N*-{5-[3-(нафтил-2)-5-(4-метоксифеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл}-ацетаміду та *N*`-3-етил-4-тіазолідинон-5-іліденметилгідрозиду 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної кислот, які проявили суттєвий рівень ефективного інгібування в межах $GI_{50} = 0.256-2.51 \mu M$ щодо панелі 60 ліній ракових клітин лейкемії, меланому, недрібноклітинного раку легень, раку товстої кишки, ЦНС, нирок, простати та молочної залози.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Thiazolidine-2,4-diones: Progress towards multifarious applications / Jain V.S. D.K. Vora, C.S. Ramaa // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21. – P. 1599–1620.
2. 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. - Vol. 27. - N 2. - P. 107–117.
3. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Nonfused Bicyclic Thiazolidinone Derivatives / Dmytro Havrylyuk, Borys Zimenkovsky, Roman Lesyk // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. – 2009 – Vol. 184:3. – P. 638–650.
4. Synthesis and evaluation of 2,5-di(4-aryloxyaryloxymethyl)-1,3,4-oxadiazoles as anti-cancer agents / H.D. Gurupadaswamy, V. Girish, C.V. Kavitha [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – Vol. 63. – 2013. – P. 536-543.
5. Synthesis of benzimidazoles bearing oxadiazole nucleus as anticancer agents / Mohd Rashid, Asif Husain, Ravinesh Mishra // *European Journal of Medicinal Chemistry*. –2012. - Vol. 54.— P. 855-866.
6. Synthesis and antitumor activity of 1,2,4-triazoles having 1,4-benzodioxan fragment as a novel class of potent methionine aminopeptidase type II inhibitors / Ya-Ping Hou, Juan Sun, Zhong-Hua Pang [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – Vol. 19. – 2011. – P. 5948–5954.
7. Chemistry of 1, 2, 4-Triazole: A Review Article / Jawad K. Shneine, Yusra H. Alaraji // *International Journal of Science and Research*. – 2016. – Vol. 5. - P. 1411-1423.
8. Synthesis, pharmacological screening and in silico studies of new class of Diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents / Mahesh B. Palkar, Anuj S. Singhai, Pradeepkumar M. Ronad [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 22. – P. 2855–2866.

9. Synthesis and biological evaluation of some 1,3,4-oxadiazole derivatives / K. Manjunatha, Boja Poojary, Prajwal L. Lobo // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. - Vol. 45. – P. 5225-5233.
10. Thiazolo[3,2-b]-1,2,4-triazole-5(6H)-one substituted with ibuprofen: Novel non-steroidal anti-inflammatory agents with favorable gastrointestinal tolerance / A. Uzgören-Baran, B. Cahide Tel, D. Sarıgöl [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. - Vol. 57. – P. 398-406.
11. Regioselective reaction: Synthesis and pharmacological study of Mannich bases containing ibuprofen moiety / K.V. Sujith, Jyothi N. Rao, Prashanth Shetty, B. Kalluraya // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. - Vol. 44. – P. 3697-3702.
12. Design and synthesis of novel 2-phenyl-5-(1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4-oxadiazoles as selective COX-2 inhibitors with potent antiinflammatory activity. / S. Bansal, M. Bala, S. K. Suthar [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. - Vol. 80. – P. 167-174.
13. Anti-inflammatory activity of 1,3,4-oxadiazole derivatives compound / B. Kumar, V. Raj, A. Kumar [et al.] // *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. – 2012. – Vol. 4. – P. 9-14.
14. Access to a new class of biologically active quinoline based 1,2,4-triazoles / R. V. Patel, S. W. Park // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. - Vol. 71. – P. 24-30.
15. Synthesis and Antimicrobial Activity of New 5-(2-Thienyl)-1,2,4-triazoles and 5-(2-Thienyl)-1,3,4-oxadiazoles and Related Derivatives / Al-Omar, M. A. // *Molecules*. – 2010. – Vol. 15(1). – P. 502–514.
16. Molecular properties prediction, synthesis and antimicrobial activity of some newer oxadiazole derivatives / M. A. Bakht, M. S.Yar, S. G. Abdel-Hamid [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. - Vol. 45. – P. 5862-5869.

17. New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents / A.M. Vijesh, A. M. Isloor, P. Shetty [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. - Vol. 62. – P. 410-415.
18. 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, Marco Giglio [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. - Vol. 46. – P. 2797-2806.
19. Synthesis of new 5-naphthyl substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives and their antioxidant activity / P. Patraoa, A. M. A. Khadera, B. Kallurayaa [et al.] // *Der Pharma Chemica*. – 2013. – Vol. 5(2). – P. 24-32.
20. Microwave Assisted Synthesis, Antifungal Activity and DFT Theoretical Study of Some Novel 1,2,4-Triazole Derivatives Containing the 1,2,3-Thiadiazole Moiety / Sun, N.-B., Fu, J.-Q., Weng, J.-Q. [et al.] // *Molecules*. – 2013. - Vol. 18(10). – P. 12725–12739.
21. Synthesis and biological evaluation of novel fluconazole analogues bearing 1,3,4-oxadiazole moiety as potent antifungal agents / J. Liao, F. Yang, L. Zhang [et al.] // *Archives of Pharmacal Research*. – 2015. – Vol. 38. – P. 470-479.
22. Recent advances bioactive 1,2,4-triazole-3-thiones / S. G. Küçükgülzel, P. Çıkla-Süzgün // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. - Vol. 97. – P. 830-870.
23. Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles / T. Plech, J. J. Luszczki, M. Wujec [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. - Vol. 60. – P. 208-215.
24. Studies on the anticonvulsant activity of 4-alkyl-1,2,4-triazole-3-thiones and their effect on GABAergic system / T. Plech, B. Kapro, J. J. Luszczki [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. - Vol. 86. – P. 690-699.
25. Novel limonene and citral based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: a natural product coupled approach to semicarbazones for antiepileptic activity / H.

- Rajak, B.S. Thakur, A. Singh [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. – Vol. 23. – P. 864-868.
26. The importance of triazole scaffold in the development of anticonvulsant agents / A. Ayati, S. Emami, A. Foroumadi // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 109. – P. 380-392.
 27. Design, Synthesis and Trypanocidal Evaluation of Novel 1,2,4-Triazoles-3-thiones Derived from Natural Piperine / T. Franklim, L. Freire-de-Lima, J. de Nazareth Sá Diniz [et al.] // *Molecules*. – 2013. - Vol. 18(10). – P. 6366–6382.
 28. Hybrid triazoles: Design and synthesis as potential dual inhibitor of growth and efflux inhibition in tuberculosis / Prasad P. Dixit, Prashant P. Dixit, S. N. Thore // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 107. – P. 38-47.
 29. Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing 1,2,4-triazoles as potential antitubercular agents / K. M. Krishna, B. Inturi, G. V. Pujar [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 84. – P. 516-529.
 30. Synthesis and evaluation of some novel 1,2,4-triazole derivatives for antimicrobial, antitubercular and anti-inflammatory activities / S. Pattan, P. Gadhane, V. Tambe [et al.] // *Indian Journal of Chemistry*. – 2012. – Vol. 51B. – P. 297-201.
 31. Oxadiazole derivatives containing 1,4-benzodioxan as potential immunosuppressive agents against RAW246.7 cells / J. Sun, N. Cao, X.-M. Zhang [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 19. – P. 4895-4902.
 32. Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of 1,3,4-oxadiazole derivatives as potent immunosuppressive agents / Z.-M. Zhang, X.-W. Zhang, Z.-Z. Zhao [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 20. – P. 3359-3367.

33. Synthesis of 2-(2-methoxyphenyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole derivatives and evaluation of their antiglycation potential / M. Taha, N.H. Ismail, W. Jamil [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2016. – Vol. 25. – P. 225-234.
34. The use of oxadiazole and triazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. Part 1: establishing the pharmacophore / B.A. Johns, J.G. Weatherhead, S.H. Allen [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – Vol. 19. – P. 1802-1806.
35. Cahn P. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy / P. Cahn, O. Sued // *The Lancet*. – 2007. – Vol. 369, Iss. 9569. – P. 1235–1236.
36. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial / B. Grinsztejn, B.-Y. Nguyen, C. Katlama [et al.] // *The Lancet*. – 2007. – Vol. 369, Iss. 9569. – P. 1261–1269.
37. Oxadiazoles as privileged motifs for promising anticancer leads: recent advances and future prospects / I. Khan, A. Ibrar, N. Abbas // *Archiv der Pharmazie*. – 2013. – Vol. 346, Iss. 1. – P. 1–20.
38. Ligand-based drug design studies using predictive pharmacophore model generation on 4H-1,2,4-triazoles as AT₁ receptor antagonists / S. Paliwal, M. Pal, D. Yadav [et al.] // *Medical Chemistry Research*. – 2012. – Vol. 21. – P. 2307-2315.
39. Design, synthesis and biological evaluation of heterocyclic azoles derivatives containing pyrazine moiety as potential telomerase inhibitors / Y.-B. Zhang, X.-L. Wang, W. Liu [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 20. – P. 6356–6365.
40. Design, synthesis, biological evaluation, and comparative docking study of 1,2,4-triazolones as CB1 receptor selective antagonists / S. Han, F.-F. Zhang, X. Xie, J.-Z. Chen // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 74. – P. 73-84.

41. Synthesis, pharmacological screening and in silico studies of new class of Diclofenac analogues as a promising anti-inflammatory agents / M. B. Palkar, A. S. Singha, P. M. Ronad [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 22. – P. 2855-2866.
42. Design, Synthesis and Evaluation of Antiinflammatory, Analgesic and Ulcerogenicity studies of Novel S-Substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of Diclofenac acid as Nonulcerogenic Derivatives / S. V. Bhandari, K. G. Bothara, M. K. Raut [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2008. – Vol. 16. – P. 1822-1831.
43. Зіменковський Б.С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
44. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review / S. K. Manjal, R. Kaur, R. Bhatia [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2017. – Vol. 75.- P. 406–423.
45. Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: A review / A. K. Jain, A. Vaidya, V. Ravichandran [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 20. – P. 3378-3395.
46. Synthesis and transformations of (imidazolylimino)thiazolidinones / O. S. Eltsov, V. S. Mokrushin, N. P. Belskaya [et al.] // *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. – 2003. - Vol.2. – P. 461-466.
47. One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from valine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid / W. Cunico, Claudia R. B. Gomes, M. de L. G. Ferreira [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48. – P. 6217–6220.
48. Efficient solvent-free synthesis of thiazolidin-4-ones from phenylhydrazine and 2,4-dinitrophenylhydrazine / P. D. Neuenfeldt, B. B. Drawanz, G. M. Siqueira [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2010. – Vol. 51. – P. 3106–3108.

49. *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. – Vol. 52. – P. 1689–1691.
50. Thiazolidine-2,4-dione derivatives: Programmed chemical weapons for key protein targets of various pathological conditions / N. Chadha, M. S. Bahia, M. Kaur [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 23(13). P. 2953–2974.
51. Synthesis of thiosemicarbazone and 4-thiazolidinone derivatives and their in vitro anti-Toxoplasma gondii activity / R. P. Tenorio, C. S. Carvalho, C. S. Pessanha [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – Vol. 15. – P. 2575–2578.
52. Aqueous microwave-assisted one-pot synthesis of N-substituted rhodanines / C. Nitsche, C. D. Klein // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53. – P. 5197–5201.
53. The synthesis of 4-thiazolidinone derivatives using 2-(4-R-2-formylphenoxy)-N-(R'-phenyl)acetamides and their anti-inflammatory / S. M. Golota, K. E. Danylyuk, T. I. Yushchenko [et al.] // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2015. – Т. 13, вип. 3 (51). – ст. 15-19.
54. 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. – Vol. 21. – P. 1652-1659.
55. Privileged Scaffolds or Promiscuous Binders: A Comparative Study on Rhodanines and Related Heterocycles in Medicinal Chemistry / T. Mendgen, C. Steuer and C. D. Klein // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 55. – P. 743-753.
56. In vitro antioxidant activity of thiazolidinone derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole / M. Djukica, M. Fesatidou, I. Xenikakis [et al.] // *Chemico-Biological Interactions*. – 2018. – Vol. 286. – P. 119–131.

57. An efficient method for the transformation of 5-ylidenerhodanines into 2,3,5-trisubstituted-4-thiazolidinones / D. Kaminsky, D. Khyluk, O. Vasylenko [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2012. – Vol. 53. – P. 557–559.
58. A clubbed quinazolinone and 4-thiazolidinone as potential antimicrobial agents / N. C. Desai, A. M. Dodiya, P. N. Shihora // *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – Vol. 21. P. 1577–1586.
59. 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. – Vol. 55. – P. 8630-8641.
60. Design, synthesis, and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives substituted with benzimidazole ring as potential chemotherapeutic agents / G. N. Masoud, A. M. Youssef, Magdy M. A. Khalek [et al.] // *Medicinal Chemistry Research*. – 2013. – Vol. 22. P. 707–725.
61. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of New (4-Oxo-thiazolidinyl) quinazolin-4(3*H*)ones of 2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]phenylacetic acid / N. B. Patel and V. N. Patel // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2007. – Vol. 6 (4). – P. 251-258.
62. Synthesis and Biological Evaluation of New 1,3-Thiazolidine-4-one Derivatives of 2-(4-Isobutylphenyl)propionic Acid / I. M. Vasincu, M. Apotrosoaei, A.-T. Panzariu // *Molecules*. – 2014. - Vol. 19. – P. 15005–15025.
63. Rapid Synthesis of 1,3,5-Substituted 1,2,4-Triazoles from Carboxylic Acids, Amidines, and Hydrazines / G. M. Castanedo, P. S. Seng, N. Blaquiere [et al.] // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 76. – P. 1177-1179.
64. Synthesis of N-Substituted 1,2,4-Triazoles. A Review / S. C. Holm, B. F. Straub // *Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis*. – 2011. – Vol. 43:4. P. 319-347.

65. Chemistry of 1, 2, 4-Triazole: A Review Article / J. K. Shneine, Y. H. Alaraji // International Journal of Science and Research. – 2016. – Vol. 5, Issue 3. – 1411-1423.
66. Current biological and synthetic profile of Triazoles: A review / P. P. Gadhave, N. S. Dighe, S. R. Pattan [et al.] // Annals of Biological Research. – 2010. – Vol. 1 (1). P. 82-89.
67. Exploring potential of 1,2,4-triazole: a brief review / V. Sharma, B. Shrivastava, R. Bhatia [et al.] // Pharmacologyonline/ – 2011/ – Vol. 1. – P. 1192-1222.
68. Acyl hydrazides and triazoles as novel inhibitors of mammalian cathepsin B and cathepsin H / N. Raghav, M. Singh // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 77. – P. 231-242.
69. New heterocyclic compounds from 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole class bearing diphenylsulfone moieties. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation / S.-F. Barbuceanu, G. Saramet, G. L. Almajan [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 49. – P. 417-423.
70. PASS-assisted design, synthesis and antioxidant evaluation of new butylated hydroxytoluene derivatives / A. Ariffin, N. A. Rahman, W. A. Yehye [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 87. – P. 564-577.
71. Synthesis, antimicrobial and insecticidal activity of some 4H-1,2,4-triazole derivatives / N. Gautam, O.P. Chourasia // Indian Journal of Chemistry. – 2010. – Vol. 48B. – P. 956-959.
72. Four-Component Synthesis of Fully Substituted 1,2,4-Triazoles / S. T. Staben, N. Blaquiere // Angewandte Chemie. 2010. – Vol. 49. – P. 325-328.
73. Синтез, перетворення, фізико-хімічні властивості 4-алкіл-, арил- та 4-амінопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолів із залишками фрагментів фурану / В.В. Парченко, В.Є. Єрохін, О.І. Панасенко та ін. // Запорозький медичинський журнал. – 2010. – Том 12, №4. – С. 83-87.

74. Synthesis and antimicrobial activities of novel quinoline derivatives carrying 1,2,4-triazole moiety / S. Eswaran, A. V. Adhikari, N. S. Shetty // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 44. – P. 4637–4647.
75. Antinociceptive activities of some triazole and pyrazoline moieties-bearing compounds / *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – Vol. 21. – P. 1056-1061.
76. New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity / Z. A. Kaplancıklı, A. Özdemir, G. Turan-Zitouni [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45. – P. 4383-4387.
77. Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives / H. A. Saadeh, I. M. Mosleh, A. G. Al-Bakri [et al.] // *Monatshefte für Chemie*. – 2010. – Vol. 141. – P. 417-478.
78. Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1,2,4-triazoleciprofloxacin hybrids / T. Plech, B. Kaproń, A. Paneth [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 97. – P. 94-103.
79. Synthesis and antimicrobial activity of thiosemicarbazides, s-triazoles and their Mannich bases bearing 3-chlorophenyl moiety / T. Plech, M. Wujec, A. Siwek [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 46. – P. 241-248.
80. Synthesis and biological evaluation of some new 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives from *L*-methionine as antituberculosis and antiviral agents / E. Tatar, Ş.G. Küçüküzgel, S. Karacus [et al.] // *Marmara Pharmaceutical Journal*. – 2015. – Vol. 19: P. 88-102.
81. Synthesis, antimicrobial, and anti-inflammatory activity, of novel *S*-substituted and *N*-substituted 5-(1-adamantyl)-1,2,4-triazole-3-thiols / E. S. Al-Abdullah, H. H. Asiri, S. Lahsasni [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2014. – Vol. 8. – P. 505-518.
82. Hayes F.N. 2,5-Diaryloxazoles and 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles / F.N. Hayes, B.S. Rogers, D.G. Ott // *Journal of the American Chemical Society*. – 1955. – Vol. 77. – P. 1850-1852.

83. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry / J. Böstrom, A. Hogner, A. Llinas [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 55. P. 1817–1830.
84. Review of Synthesis of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives / K. D. Patel, S. M. Prajapati, S. N. Panchal [et al.] // Synthetic Communications. – 2014. – Vol. 44 (13). – P. 1859-1875.
85. A one pot synthesis of [1,3,4]-oxadiazoles mediated by molecular iodine / S. Guin, S. K. Rout, T. Ghosh [et al.] // RSC Advances. – 2012. – Vol. 2. – P. 3180-3183.
86. Phosphonium-mediated cyclization of N-(2-aminophenyl)thioureas: efficient synthesis of 2-aminobenzimidazoles / Z.-K. Wan, E. F. Ousman, N. Papaioannou [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2011. – Vol. 52. – P. 4149–4152.
87. o-Iodoxybenzoic Acid Mediated Oxidative Desulfurization Initiated Domino Reactions for Synthesis of Azoles / P. S. Chaudhari, S. P. Pathare, K. G. Akamanchi // The Journal of Organic Chemistry. – 2012. – Vol. 77. – P. 3716-3723.
88. Efficient one-pot preparation of 5-substituted-2-amino-1,3,4-oxadiazoles using resin-bound reagents / F. T. Coppo, K. A. Evans, T. L. Graybill [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2004. – Vol. 45. – P. 3257–3260.
89. A new and efficient synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives using TBTU / S. Maghari, S. Ramezanpour, F. Darvish [et al.] // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69. – P. 2075–2080.
90. Superior Reactivity of Thiosemicarbazides in the Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles / S. J. Dolman, F. Gosselin, P. D. O'Shea [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2006. – Vol. 71. – P. 9548-9551.
91. Regioselective Synthesis of 2-Amino-Substituted 1,3,4-Oxadiazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives via Reagent-Based Cyclization of Thiosemicarbazide Intermediate / S.-J. Yang, S.-H. Lee, H.-J. Kwak [et al.] // The Journal of Organic Chemistry. – 2013. – Vol. 78. – P. 438-444.

92. Efficient one-pot synthesis of substituted 2-amino-1,3,4-oxadiazoles / E. L. Piatnitski Chekler, H. M. Elokda, J. Butera // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – Vol. 49. – P. 6709–6711.
93. Synthesis and local anesthetic activity of some novel *N*-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-2-(substituted)-acetamides / H. Rajak, M.D. Kharya, P. Mishra // *Archiv der Pharmazie*. – 2008. – Vol. 341. – P. 247-261.
94. Synthesis of 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles using 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin as oxidant / N. R. Rivera, J. Balsells, K. B. Hansen // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – Vol. 47. – P. 4889–4891.
95. Electrochemical Synthesis of 5-Substituted-2-Amino (Substituted Amino)-1,3,4-Oxadiazoles at the Platinum Electrode / L. K. Sharma, S. Kumar, S. Singh [et al.] // *Russian Journal of Electrochemistry*. – 2010. – Vol. 46. – P. 34-40.
96. Electrocyclization of Semicarbazone; A Novel Route of Green Synthesis of 2,5-Disubstituted-1,3,4-Oxadiazoles / B. Lotfi, M. Bencharif, L. Bencharif [et al.] // *International Journal of Electrochemical Science*. – 2011. – Vol. 6. – P. 1991-2000.
97. Ultrasonics in isocyanide-based multicomponent reactions: A new, efficient and fast method for the synthesis of fully substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives under ultrasound irradiation / M. Rouhani, A. Ramazani, S. W. Joo // *Ultrasonics Sonochemistry*. – 2015. – Vol.22. – P. 391-396.
98. Rostamizadeh S. Microwave assisted syntheses of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles / S. Rostamizadeh, S.A.G. Housaini // *Tetrahedron Letters*. – 2004. – Vol. 45. – P. 8753-8756.
99. Microwave assisted one pot synthesis of some novel 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as antifungal agents / J. N. Sangshetti, A. R. Chabukswar, D. B. Shinde // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2011. – Vol. 21. – P. 444-448.

100. Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antimicrobial agents / R. Chawla, A. Arora, M.K. Parameswaran [et al.] // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 2010. – Vol. 67. – P. 247-263.
101. Synthesis of novel 1-[5-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]- piperazine derivatives and evaluation of their in vivo anticonvulsant activity / K. P. Harish, K. N. Mohana, L. Mallesha [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – Vol. 65. – 2013. – P. 276-283.
102. Novel one-pot, four-component condensation reaction: an efficient approach for the synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole derivatives by Ugi-4CR/aza-Wittig sequence / A. Ramazani, A. Rezaei // *Organic Letters*. – 2010. – Vol. 12. – P. 2852-2855.
103. One-Pot, Four-Component Synthesis of Fully Substituted 1,3,4-Oxadiazole Derivatives from (Isocyanoimino)triphenylphosphorane, a Primary Amine, an Aromatic Carboxylic Acid, and Chloroacetone / A. Ramazani, F. Z. Nasrabadia, Y. Ahmadib // *Helvetica Chimica Acta*. – 2011. – Vol. 94. – P. 1024-1029.
104. A simple and efficient one step synthesis of 1,3,4-oxadiazoles utilizing polymer-supported reagents and microwave heating / Y. Wang, D. R. Sauer, S. W. Djuric // *Tetrahedron Letters*. – 2006. – Vol. 47. – P. 105-108.
105. Greener and rapid access to bio-active heterocycles: one-pot solvent-free synthesis of 1,3,4-oxadiazoles and 1,3,4-thiadiazoles / V. Polshettiwar, R. S. Varma // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – Vol. 49. – P. 879-883.
106. Novel 1,3,4-oxadiazole thioether derivatives targeting thymidylate synthase as dual anticancer/antimicrobial agents / Q.-R. Du, , D.-D. Li, Y.-Z. Pi [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21. – P. 2286–2297.
107. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing 1,4-benzodioxan moiety as potential anticancer agents / X.-M. Zhang, M. Qiu, J. Sun [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2011. – Vol. 19. – P. 6518-6524.

108. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of 2-aminomethyl-5-(quinolin-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione quinolone derivatives as novel anticancer agent / J. Sun, H. Zhu, Z.-M. Yang, H.-L. Zhu // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – Vol. 60. – 2013. – P. 23-28.
109. 1,3,4-Oxadiazole-Containing Histone Deacetylase Inhibitors: Anticancer Activities in Cancer Cells / S. Valente, D. Trisciuglio, T. De Luca [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 57. – P. 6259–6265.
110. Synthesis and antitumor activities of novel hybrid molecules containing 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole bearing Schiff base moiety / K. Zhang, P. Wang, L.-N. Xuan [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – Vol. 24 (22). – P. 5154-5156.
111. Synthesis, antibacterial evaluation and QSAR studies of 7-[4-(5-aryl-1,3, 4-oxadiazole-2-yl)piperazinyl] quinolone derivatives / R. Kumar, A. Kumar, S. Jain, D. Kaushik // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – Vol. 46. – 2011. – P. 3543-3550.
112. Synthesis, characterization and anticancer activity of certain 3-[4-(5-mercapto-1,3,4-oxadiazole-2-yl)phenylimino] indolin-2-one derivatives / R. Gudipati, R. N. Reddy Anreddy, S. Manda // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2011/ - Vol. 19. – P. 153-158.
113. 2-Anilinonicotinyl linked 1,3,4-oxadiazole derivatives: synthesis, antitumour activity and inhibition of tubulin polymerization / A. Kamal, Y. V. V. Srikanth, T. B. Shaik [et al.] // *Medicinal Chemistry Communications*. – 2011. – Vol. 2. – P. 819–823.
114. Design, synthesis and biological evaluation of a novel series of 1,3,4-oxadiazole bearing *N*-methyl-4-(trifluoromethyl)phenyl pyrazole moiety as cytotoxic agents / P. Puthiyapurayil, B. Poojary, C. Chikkanna, S. K. Buridipad // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 53. – P. 203-210.
115. Gilani S.J. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-*b*]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole

- derivatives of isoniazid / S.J. Gilani, S.A. Khan, N. Siddiqui // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – Vol. 20. – P. 4762-4765.
116. Imidazole clubbed 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antifungal agents / M. Y. Wani, A. Ahmad, R. A. Shiekh [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* / - 2015. – Vol. 23 (15). – P. 4172–4180.
 117. Recent progress in the synthesis of diclofenac based NSAIDs analogs / derivatives / F. Hafeez, A. F. Zahoor, S. Ahmad [et al.] // *Synthetic Communications*. – 2019. – 49(3). – P. 325-350.
 118. Synthesis and Antimicrobial Activity of 3-(1,3,4-Oxadiazol-2-yl)quinazolin-4(3H)-ones / N. B. Patel, J. C. Patel // *Scientia Pharmaceutica*. – 2010. – Vol. 78. – P. 171-193.
 119. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation properties of ibuprofen derivatives / M. Amir, S. Kumar // *Acta Pharmaceutica*. – 2007. – Vol. 57. – P. 31-45.
 120. 1H-1,2,3-Triazolyl-substituted 1,3,4-oxadiazole derivatives containing structural features of ibuprofen/naproxen: Their synthesis and antibacterial evaluation / P. Neeraja, S. Srinivas, K. Mukkanti [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – Vol. 26. – P. 5212-5217.
 121. El-Henawyl A.A. Synthesis, characterization, ADMET and docking studies of novel diclofenac derivatives containing phenylalanine moiety acting as selective inhibitors against cyclooxygenase (COX-2) / A.A. El-Henawyl // *Chem. Mater. Res.* – 2013. – Vol. 3, № 12. – P. 75-89.
 122. Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid derivatives / M. Amir, K. Shikha // *Eur. J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 39. – P. 535-545.
 123. Benzimidazole–ibuprofen/mesalamine conjugates: Potential candidates for multifactorial diseases / Y. Bansal, M. Kaur, O. Silakari // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 89. – P. 671-682.

124. Rainsford K.D. Structure-activity relationships of non-steroid anti-inflammatory drugs 1. Gastric ulcerogenic activity / K.D. Rainsford // *Agents Actions*. – 1978. – Vol. 8. – P. 587-605.
125. Synthesis, pharmacological activity and hydrolytic behavior of ethylenediamine and benztamine conjugates of ibuprofen / N.R. Chatterjee, A.A. Kulkarni, S.P. Chulekar // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43. – P. 2819-2823.
126. Design and study of some novel ibuprofen derivatives with potential nootropic and neuroprotective properties / I.C. Siskou, E.A. Rekka, A.P. Kourounakis [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 951-961.
127. Chemistry around imidazopyrazine and ibuprofen: Discovery of novel fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitors / F.D. Wael, G.G. Muccioli, D.M. Lambert [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 3564-3574.
128. Dean F.M. hP, the component of log P controlling structure-activity relationship amongst non-steroidal anti-inflammatory drugs / F.M. Dean // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 48. – P. 233-239.
129. McCormack K. Classical absorption theory and the development of gastric mucosal damage associated with the non-steroidal anti-inflammatory drugs / K. McCormack, K. Brune // *Arch. Toxicol.* – 1987. – Vol. 60. – P. 261-269.
130. Rainsford K.D. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) / K.D. Rainsford // *Am. J. Med.* – 1999. – Vol. 107, Iss. 6. – P. 27-35.
131. Elucidation of fatty acid amide hydrolase inhibition by potent α -ketoheterocycle derivatives from Monte Carlo simulations / C.R.W. Guimarães, D.L. Boger, W.L. Jorgensen // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127(49). – P. 17377-17384.
132. Stereoselective synthesis and fungicidal activities of (E)- α -(methoxyimino)-benzeneacetate derivatives containing 1,3,4-oxadiazole ring / Y. Li, J. Liu, H. Zhang [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 2278-2282.

133. Synthesis and antifungal activities of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-thiadiazole and 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-oxadiazole derivatives / C.-J. Chen, B.-A. Song, S. Yang [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 3981-3989.
134. In vitro antitumor and antiviral activities of new benzothiazole and 1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives / T. Akhtar, S. Hameed, M.A. Al-Masoudi [et al.] // *Arch. Pharm.* – 2008. – Vol. 58. – P. 135–149.
135. Synthesis and antiviral activity of 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives / W. Wu, Q. Chen, A. Tai [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 25. – P. 2243-2246.
136. Koparur M. 5-Furan-2-yl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol, 5-furan-2-yl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol and their thiol-thione tautomerism / M. Koparur, A. Cetin, A. Cansiz // *Molecules.* – 2005. – Vol. 10. – P. 475-480.
137. Synthesis and pharmacological characterization of a novel nitric oxide-releasing diclofenac derivative containing a benzofuran moiety / P.S. de Carvalho, M. Marostica, A. Gambero [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 2489-2493.
138. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline–thiazolidine–based hybrids / D. Havrylyuk, O. Roman, R. Lesyk // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 113. – P. 145-166.
139. Synthesis and antimicrobial activity of 2,4-dioxothiazolidine-5-acetic acid amides / B.S. Zimenkovskii, R.V. Kutsyk, R.B. Lesyk [et al.] // *Pharm. Chem. J.* – 2006. – Vol. 40(6). – P. 303-306.
140. Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines / E. Palaska, V. Aytemir, I. T. Uzbay, D. Erol // *Eur. J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 36. – P. 539-543.

141. 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. – Vol. 344(8). – P. 514–522.
142. Synthesis and biological applications of triazole derivatives – a review / S. S. Kumar, H. P. Kavitha // Mini-Reviewers in Organic Chemistry. – 2013. – Vol. 10. – P. 40-65.
143. 1,3,4-Oxadiazole/thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives of biphenyl-4-yloxy acetic acid: Synthesis and preliminary evaluation of biological properties / H. Kumar, S.A. Javed, S.A. Khan [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – P. 2688-2698.
144. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents / S.G. Kucukguzel, I. Kucukguzel, E. Tatar [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42. – P. 893-901.
145. Conversion of some 2(3H)-furanones bearing a pyrazolyl group into other heterocyclic systems with a study of their antiviral activity / A.I. Hashem, A.S.A. Youssef, K.A. Kandeel [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42. – P. 934-939.
146. Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformation analysis studies / P. Zoumpoulakis, Ch. Camoutsis, G. Pairas [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – Vol. 20. – P. 1569-1583.
147. Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class / C. Kus, G. Ayhan-Kilcigil, S. Ozbey [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 4294-4303.
148. Design, synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenicity studies of novel S-substituted phenacyl-1,3,4-oxadiazole-2-thiol and Schiff bases of Diclofenac acid as nonulcerogenic derivatives / S.V.

- Bhandari, K.G. Bothara, M.K. Raut [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 1822-1831.
149. Synthesis, biological evaluation of novel 4,5-dihydro-2H-pyrazole 2-hydroxyphenyl derivatives as BRAF inhibitors / J.-J. Liu, H. Zhang, J. Sun [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. – P. 6089-6096.
 150. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of pyrazole and pyrazoline derivatives as selective COX-2 inhibitors and anti-inflammatory agents. Part 2. / M.A.-A. El-Sayed, N.I. Abdel-Aziz, A.A.-M. Abdel-Aziz [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. – P. 3306-3316.
 151. Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities / H. Bayrak, A. Demirbas, N. Demirbas // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 4726-4732.
 152. Синтез та перетворення 4-заміщених 5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-тіолів / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // Збірник наукових праць XV наукової конференції “Львівські хімічні читання 2015”. 24-27 травня 2015 р., Львів. – С. 98.
 153. Синтез S-алкільованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик // VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання 2015». Тези доповідей. 22-25 вересня 2015, Львів. – С-94.
 154. Синтез S-алкільованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, О.М. Роман [та ін.] // *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація* – 2015. – №3-4(27-28). – С.81-87.
 155. Дослідження антиексудативної активності S-алкільованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу / Ю.Л. Шепета, А.В. Лозинський, І.О. Нектегаєв, Р.Б. Лесик // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* – 2019. – т.12., №3(31). – С.266-269.

156. Синтез нових похідних 4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах та їхня протизапальна активність / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – Т.20, №1. – С.18-25.
157. Synthetic and antibacterial studies of rhodanine derivatives with indol-2,3-diones / R.T. Pardasani, P. Pardasani, D. Sherry, V. Chaturvedi // Indian J. Chem., Sect B. – 2001. –Vol. 40. – P. 1275-1278.
158. Identification of inhibitors for UDP-galactopyranose mutase / M. Soltero-Higgin, E.E. Carlson, J.K. Phillips, L.L. Kiessling // J. Am. Chem. Soc. – 2004. –Vol. 126(34). – P. 10532-10533.
159. Carlson E.E. Chemical probes of UDP-galactopyranose mutase / E.E Carlson, J.F. May, L.L. Kiessling // Chem. Biol. – 2006. –Vol. 13. – P. 825-837.
160. 4-Thiazolidinones: Novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB / C.J. Andres, J.J. Bronson, S.V. D'Andrea [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2000. –Vol. 10. – P. 715-717.
161. Benzylidene rhodanines as novel inhibitors of UDP-N-acetylmuramate/L-alanine ligase / M.M. Sim, S.B. Ng, A.D. Buss [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. –Vol. 12. – P. 697-699.
162. Identification of active-site inhibitors of MurG using a generalizable, high-throughput glycosyltransferase screen / J.S. Helm, Y. Hu, L. Chen [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2003. –Vol. 125. – P. 11168-11169.
163. Identification of selective inhibitors for the glycosyltransferase MurG via high-throughput screening / Y. Hu, J.S. Helm, L. Chen [et al.] // Chem. Biol. – 2004. –Vol. 11. – P. 703-711.
164. Rhodanine-3-acetic acid derivatives as inhibitors of fungal protein mannosyl transferase 1 (PMT1) / M.G. Orchard, J.C. Neuss, C.M.S. Galley [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14. – P. 3975-3978.

165. SAR and mode of action of novel non-nucleoside inhibitors of hepatitis C NS5b RNA polymerase / J.P. Powers, D.E. Piper, Y. Li [et al.] // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49. – P. 1034-1046.
166. Arylalkylidene rhodanine with bulky and hydrophobic functional group as selective HCV NS3 protease inhibitor / W.T. Sing, C.L. Lee, S.L. Yeo [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2001. – Vol. 11. – P. 91-94.
167. Synthesis and biological evaluation of thiazolidine-2,4-dione and 2,4-thione derivatives as inhibitors of translation initiation / H. Chen, Y.-H. Fan, A. Natarajan [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14. – P. 5401-5405.
168. PRL PTPs: Mediators and markers of cancer progression / D.C. Bessette, D. Qui, C.J. Pallen // Cancer Metastasis Rev. – 2008. – Vol. 27. – P. 231-252.
169. Rhodanine derivatives as novel inhibitors of PDE4 / M.W. Irvine, G.L. Patrick, J. Kewney [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18. – P. 2032-2037.
170. Discovery of a rhodanine class of compounds as inhibitors of Plasmodium falciparum enoyl-acyl carrier protein reductase / G. Kumar, P. Parasuraman, S.K. Sharma [et al.] // J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 50. – P. 2665-2675.
171. Structure-activity relationships and molecular modelling of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones active as aldose reductase inhibitors / R. Maccari, R. Ottanà, C. Curinga [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2005. – Vol. 13, Iss. 8. – P. 2809-2823.
172. Rhodanine derivatives as novel peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists / Q. Liu, Y.-Y. Zhang, H.-L. Lu [et al.] // Acta Pharmacol. Sin. – 2007. – Vol. 12. – P. 2033-2039.
173. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, № 11. – P. 5012-5021.
174. Synthesis and anticancer activity in vitro of some 2-thioxo-4-thiazolidone derivatives / O. Roman, R. Lesyk // Farmacia. – 2007. – LV(6). – P. 640-648.

175. 3-Oxyarylthiazolidones-4 and their choleretic activity / I. Nektegayev, R. Lesyk // *Sci. Pharm.* – 1999. – Vol. 67. – P. 227-230.
176. 5-Ene-4-thiazolidinones - An efficient tool in medicinal chemistry / D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, R. Lesyk // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2017. – Vol. 140. – P. 542-594.
177. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery / D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, R. Lesyk // *Expert Opinion on Drug Discovery.* – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. 1233-1252.
178. Конденсация 2,4-тетрагидро-1,3-тиазола с ароматическими альдегидами / К. Попов-Пергал, Ж. Чекович, М. Пергал // *ЖОрХ.* – 1994. – Т. 61, № 9. – С. 2112–2116.
179. 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. – Vol. 55, № 20. – P. 8630-8641.
180. Synthesis of pyrazoline-thiazolidinone hybrids with trypanocidal activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O. Karpenko [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. – Vol. 85. – P. 245-254.
181. Features of antimicrobial activity of some 5-aminomethylene-2-thioxo-4-thiazolidinones / S.M. Holota, G.O. Derkach, V.V. Zasadko [et al.] // *Biopolymers and Cell.* – 2019. – Vol. 35, № 5. – P. 371-380.
182. Synthesis and in vivo evaluation of pyrazoline-thiazolidin-4-one hybrid Les-5581 as a potential non-steroidal anti-inflammatory agent / S.M. Holota, H.O. Derkach [et al.] // *Biopolymers and Cell.* – 2019. – Vol. 35, № 6. – P. 437-447.
183. 5 - Ethoxymethylidene moiety as a useful tool for desing biologically active molecules among 4-thiazolidinone derivatives / S. Golota, Ya. Trufin, Ya. Shylych, [et al.] // *Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology.* – Lviv: Lviv Polytechnic Publishing House, 2015. – P. 71-75.

184. Войтира М.Н. Синтез та біологічна активність похідних тiazолідину з піридиновим фрагментом у молекулах: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / М.Н. Войтира. – Львів, 2017. – 23 с.
185. 5-Ene-4-thiazolidinones induce apoptosis in mammalian leukemia cells / J. Senkiv, N. Finiuk, D. Kaminsky [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 117. – P. 33-46.
186. 5-(4-Карбоксиметилбензиліден)-3-{2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл] ацетиламіно}-2-тіоксотіазолідин-4-он, що виявляє антиексудативну активність / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, І.О. Нектегаєв [та ін.] // Патент на корисну модель №123803. – Заявл. 14.09.2017. – Опубл. 12.03.2018. – Бюл. №5/2018.
187. Синтез та оцінка протизапальної активності похідних роданіну з 2-(2,6 дихлорофеніламіно)фенілацетамідним фрагментом у молекулах / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський [та ін.] // *Фармацевтичний часопис*. – 2018. – №1. – С.6-15.
188. SAR-аналіз результатів дослідження протизапальної активності 5-ізатин(3-фенілпропен)іліденроданінів з фрагментом диклофенаку в положенні 3 / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, І.О. Нектегаєв, Р.Б. Лесик // *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції. У двох томах. Том 2. 28-29 березня 2018 року м. Харків*. – С. 325-326.
189. Synthesis and biological activity evaluation of new thiazolidinone-diclofenac hybrid molecules / Yu. Shepeta, A. Lozynskyi, M. Sulyma [et al.] // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2020. – Vol. 195, Iss. 10. – P. 829-834.
190. Synthesis and biological activity evaluation of rhodanine-pyrazoline hybrids with 2-(2,6-dichlorophenylamino)-phenylacetamide fragment in molecules /

- Yu.L. Shepeta, A.V. Lozynskyi, Z.V. Tomkiv [et al.] // *Biopolymers and Cell*. – 2020. – Vol. 63. – №2. – P. 133-145.
191. Лесик Р. Наукова школа члена-кореспондента НАМН України, професора Бориса Семеновича Зіменковського у світлі сучасних тенденцій європейського академічного простору: вчора, сьогодні, завтра / Р. Лесик // *Праці НТШ. Медичні науки*. – 2015. – т. XLIII. – С. 181-196.
 192. Shah R. Dyspepsia and *Helicobacter pylori*. / R. Shah // *BMJ*. – 2007. – Vol. 334(7583). – P. 41–43.
 193. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs / A. Anwar, I. John Anwar, P. Delafontaine // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2015. – Vol. 25(8). – P. 726–735.
 194. FDA labeling of NSAIDs: Review of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cardiovascular disease / P. Pirlamarla, R.M. Bond // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2016. – 26(8). – P. 675–680.
 195. 1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole analogs of the fenamates: in vitro inhibition of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities / Boschelli D., Connor D., Bornemeier D. [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1993. – Vol. 36(13). – P. 1802-1810.
 196. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs / C. Charlier, C. Mishaux // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – Vol. 38. – P. 645-659.
 197. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О.В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
 198. Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and activity / S. Holota, A. Kryshchyshyn, H. Derkach [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2019. – Vol. 86. – P. 126-136.
 199. New protein farnesyltransferase inhibitors in the 3-arylthiophene 2-carboxylic acid series: diversification of the aryl moiety by solid-phase synthesis / S. Lethu,

- D. Bosc, E. Mouray [et al.] // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 1. – P. 163-171.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.

208. 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.
209. 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.
210. 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 наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д. мед. наук, професор
О.В. Власенко
травня 2020 року

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: "Особливості пошуку нових нестероїдних протизапальних лікарських засобів"
2. Установа, її адреса, виконавець:

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010 Львів-10, вул. Пекарська, 69
Ю.Л. Шепета, Р.Б. Лесик

3. Джерела інформації:

1. Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу / Ю.Л. Шепета, А.В. Лозинський, І.О. Нектегасв, Р.Б. Лесик // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – т.12. – №3(31). – С.266-269.
2. Синтез нових похідних 4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах та їхня протизапальна активність / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – т.20. №1. – С.18-25.
3. 5-(4-Карбоксиметилбензиліден)-3-{2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл] ацетиламіно}-2-тіоксотіазолідин-4-он, що виявляє антиексудативну активність / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, І.О. Нектегасв [та ін.] // Патент на корисну модель №123803. – Заявл. 14.09.2017. – Опубл.12.03.2018. – Бюл. №5/2018.

4. Впроваджено: фармацевтичний факультет, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, наукова робота, лекційний матеріал.
5. Термін впровадження: вересень – грудень 2019 року
6. Ефективність впровадження: методичні підходи до створення нових протизапальних засобів, розширення навчального матеріалу з фармацевтичної хімії, фармакології та суміжних дисциплін.
7. Зауваження: Немає.

"05" травня 2020 року

Відповідальний за впровадження:
Декан фармацевтичного факультету,
к. мед. н., доцент

В. П. Бобрук



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету МОЗ України

проф. А.Л.Загайко

"14" оігне 2020 р.

Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: "Особливості кореляції «структура – біологічна дія» в ряду похідних 4-тіазолідинону з фрагментами диклофенаку та ібупрофену у молекулах".
2. Установа, її адреса, виконавець:

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

Ю.Л. Шепета, Р.Б. Лесик

3. Джерела інформації:

1. 5-(4-Карбоксиметилбензиліден)-3-{2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]ацетиламіно}-2-тіоксотіазолідин-4-он, що виявляє антиексудативну активність / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, І.О. Нектегаєв [та ін.] // Патент на корисну модель №123803. – Заявл. 14.09.2017. – Опубл. 12.03.2018. – Бюл. №5/2018.
2. SAR-аналіз результатів дослідження протизапальної активності 5-ізатин(3-фенілпропен)іліденроданінів з фрагментом диклофенаку в положенні 3 / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, І.О. Нектегаєв, Р.Б. Лесик // ЛІКИ – ЛЮДИНІ. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів. Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції. У двох томах. Том 2. 28-29 березня 2018 року м. Харків. – С. 325-326.

4. Впроваджено: кафедра фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, м. Харків, наукова робота, лекційний матеріал.
5. Термін впровадження: вересень – грудень 2019 року
6. Ефективність впровадження: Оптимізація нових синтетичних підходів до гетероциклічних сполук як потенційних лікарських засобів.
7. Зауваження: Немає.

Затверджено на засіданні кафедри фармацевтичної хімії, протокол № 4 від
"14" грудня 2019 року

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

В.А. Георгіянц

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
Запорізького державного медичного університету
з мед. наук, професор
В.О. Туманський
_____ 2020 року



Акт впровадження

1. Назва пропозиції для впровадження: "Синтез похідних оксадіазолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах"
2. Установа, її адреса, виконавець:

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

Ю.Л. Шепета, Р.Б. Лесик

3. Джерела інформації:

1. Синтез S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах / Ю.Л. Шепета, М.І. Лелюх, О.М. Роман [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація – 2015. – №3-4(27-28). – С.81-87.
2. Дослідження антиексудативної активності S-алкілованих похідних 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу / Ю.Л. Шепета, А.В. Лозинський, І.О. Нектегаєв, Р.Б. Лесик // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – т.12. – №3(31). – С.266-269.

4. Впроваджено: кафедра органічної і біоорганічної хімії, Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, наукова робота, лекційний матеріал.
5. Термін впровадження: вересень – грудень 2019 року
6. Ефективність впровадження: Оптимізація нових синтетичних підходів до гетероциклічних сполук як потенційних лікарських засобів.
7. Зауваження: Немає.

"05" травня 2020 року

Відповідальний за впровадження:
Зав. кафедри органічної і біоорганічної хімії,
д. фарм. н., професор

С. І. Коваленко