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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Деркач Галина Олегівна

УДК 615.1:615.015.11:547.789.6

ДИСЕРТАЦІЯ

Синтез та вивчення кореляції «структура – біологічна активність» похідних 5-амінометилентіазолідинонів

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.

_____ Г.О. Деркач
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

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

Івано-Франківськ-2020

АНОТАЦІЯ

Деркач Г.О. Синтез та вивчення кореляції «структура – біологічна активність» похідних 5-амінометилентіазолідинонів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 «фармацевтична хімія та фармакогнозія» – Івано-Франківський національний медичний університет, 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 5-аміно-метилентіазолідинонів.

На основі системного аналізу літературних джерел та доступних електронних баз даних наукової інф

ормації, а також логіко-структурного аналізу обрано об'єкти дослідження, визначено напрямки молекулярного дизайну та заплановано структури гетероциклічних похідних для синтезу за реакціями [2+3]-циклоконденсації, конденсації, етерифікації, ацилування, амінолізу та рециклізації.

При взаємодії 2,4-тіазолідиндіону, 4-тіоксо-2-тіазолідинону (ізороданіну), 2-амінотіазол-4(5*H*)-ону (псевдотіогідантоїну) та похідних 2-тіоксо-4-тіазолідинону (роданіну) з триетилортоформіатом в середовищі ацетангідриду одержано відповідні 5-етоксиметиленпохідні, причому у випадку псевдотіогідантоїну, 3-(4-гідроксифеніл)-роданіну та 4-(4-гідроксифеніламіно)-5*H*-тіазол-2-ону поряд з утворенням відповідного 5-етоксиметиленпохідного закономірно відбувається супутнє ацилювання фенольного гідроксилу та аміногрупи.

Встановлено, що 5-етоксиметилентіазолідинони легко взаємодіють з такими нуклеофілами як функціоналізовані первинні і вторинні ароматичні та

аліфатичні аміни в середовищі спиртів з утворенням відповідних єнамінів. Одержання 5-амінометилен-4-тіазолідинонів на основі амінокислот реалізовано амінолізом 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів в середовищі оцтової кислоти. При використанні 5-етоксиметиленізороданіну в реакції з піперазином утворюється похідне біс-ізороданінового ряду, а у випадку фенілгідразину, як амінокомпоненти, окрім взаємодії по етоксильній групі спостерігається супутній аміноліз 4-тіоксогрупи з утворенням 5-фенілгідразинометилен-4-фенілгідразоно-2-тіазолідинону. При вивченні реакції амінолізу 5-етоксиметилентіазолідинонів показано можливість заміни етоксигрупи на аміногрупу шляхом використання в якості «донора» аміаку гідрокарбонату амонію.

Використання 3,5-диарилпіразолінів в якості амінокомпоненти при взаємодії з 5-етоксиметилентіазолідинонами є ефективним підходом до дизайну піразолін-тіазолідинонових кон'югатів як нових «лікоподібних молекул». Особливості структури 5-(піразол-1-іл)метилен-4-(ариламіно)-5*H*-тіазол-2-онів вивчено методом ренгеноструктурного аналізу модельної сполуки **2.98**, на основі якого однозначно підтверджено утворення піразолін-тіазолідинонового кон'югату, його *Z*-конфігурацію та аміноформу тіазолідинового фрагменту, а також показано, що у кристалічній решітці зазначеної сполуки молекули з'єднані водневими зв'язками у димери.

При взаємодії 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти з триетилортоформіатом в середовищі ацетангідриду паралельно з утворенням 5-етоксиметиліденпохідного відбувається естерифікація карбоксильної групи частиною молекули триетилортоформіату з утворення відповідного етилового естеру. Аналогічна реакція (2*H*-[1,2,4]-тріазол-3-ілсульфаніл)-оцтової кислоти як вихідного реагенту є двохстадійним процесом, що включає реакції гетероциклізації та конденсації за метиленактивною групою з утворенням 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону.

Одержані етиловий естер 5-етоксиметилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти та 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]

тріазол-6-он легко взаємодіють з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними амінами, а також гідрокарбонатом амонію в середовищі спиртів з утворенням відповідних єнамінів. Вперше встановлено, що при кип'ятінні 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону з гідразин-гідратом в етанолі проходить рециклізація проміжного єнаміну з утворенням важкодоступного 4-(2*H*-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону.

Показано, що для етилових естерів 2-(5-R-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти характерна єнаміно-імінна таутомерія, що є причиною характерного дублювання сигналів або утворення мультиплетів у спектрах ^{1}H і ^{13}C ЯМР.

Особливості структури етилових естерів 2-(5-R-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти вивчено методом ренгеноструктурного аналізу модельної сполуки **3.12**, на основі якого однозначно підтверджено *Z*-конфігурацію 5-єнамінового фрагменту. Рентгеноструктурний аналіз 4-(2*H*-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону підтвердив прототропну таутомерію тріазольного фрагменту, яку обґрунтовано існуванням двох типів кристалів, що сформовані таутомерними формами з атомами Гідрогену у положеннях N2 та N1, відповідно.

Структура і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами хромато-мас-спектрометрії, ^{1}H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії. Відзначено, що сигнал олефінового протону =CH у вигляді синглету для 5-єнамінотіазолідинонів суттєво зміщений у ділянку ароматичних протонів, що опосередковано свідчить про *Z*-конфігурацію 5-енового фрагменту.

Проведене фармакологічне вивчення синтезованих 5-єнаміно-4-тіазолідинонів дозволило ідентифікувати ряд перспективних агентів з протимікробною, протигрибковою, протипухлинною, протизапальною та протитрипаносомною діями та низькими токсикометричними параметрами *in vitro* та *in vivo*, а також встановити нові закономірності кореляції «хімічна структура – фармакологічна активність».

Встановлено суттєву антистафілококову активність 5-амінометилен-4-тіоксо-2-тіазолідинонів, причому переміщення тіоксогрупи з положення 4 у положення 2 (похідні роданіну) чи заміна на оксогрупу (похідні тіазолідиндіону) приводить до певної втрати ефекту, а серед субституентнів в 5-амінометиленовому фрагменті найбільш перспективними виявились *n*-хлорофенільний, *n*-етилсульфанілсульфонілфенільний, дифенільний, піримідиновий та тріазольний. Вперше ідентифіковано (5*Z*)-5-[(4-етилсульфанілсульфоніланіліно)метилен]-4-тіоксо-2-тіазолідинон, що характеризуються значною протистафілококовою активністю, проявляє властивості інгібітора бактеріальної β-лактамази розширеного спектру і відрізняється високою антикандидозною активністю, за рівнем якої значно переважає клотримазол та флуконазол.

Показано, що 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти володіють більш високим рівнем антимікробної активності, ніж незаміщені в положенні N3 тіазолідин-2,4-діонові та 2-тіоксо-4-тіазолідинонові аналоги, що свідчить про позитивний вплив введення амінокислотних фрагментів у 4-тіазолідиновий каркас для конструювання антимікробних агентів.

Вперше встановлено, що 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти пригнічують ріст паразитів роду *Trypanosoma* у мікро- і субмікромолярних концентраціях, що є підставою для поглибленого вивчення зазначеного класу сполук як потенційних лікарських засобів у фармакокорекції сонної хвороби. Ідентифіковано високоактивний та низькотоксичний етиловий естер 5-(4-етоксикарбонілфеніл)амінометилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-феніл-пропіонової кислоти, що суттєво перевищує ефект ніфуртимоксу відносно *Trypanosoma brucei brucei* та *Trypanosoma brucei gambiense* при вищих індексах селективності ефекту у 15 та 100 разів, відповідно.

За результатами вивчення протипухлинної активності ідентифіковано етиловий естер 2-(5-{[5-(2,4-дихлоробензил)-тіазол-2-іламіно]-метилен}-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти з високими показниками пригнічення росту ракових клітин основних онкозахворювань.

Вперше встановлено, що 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти є перспективним класом біологічно активних сполук для спрямованого пошуку різнопланових «лікоподібних молекул», а 5-єнаміновий субституент у їх структурі може бути ключовим молекулярним фрагментом для селективної оптимізації протипухлинної, протитрипаносомної, протимікробної чи протигрибкової дії в залежності від поставленого завдання.

Експериментально ідентифіковано 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинон як новий потенційний нестероїдний протизапальний лікарський засіб з невисокою токсичністю, відсутністю ульцерогенної дії та впливу на загальні показники крові. На основі детального аналізу біологічних досліджень та молекулярного докінгу припущено, що в протизапальному ефекті досліджуваної сполуки ключову роль можуть відігравати вплив на COX-2 та 5-LOX.

Високоактивні сполуки-хіти з протимікробною, протигрибковою протипухлинною, протитрипаносомною та протизапальною активностями характерні порівняно невисокою токсичністю та відносяться до малотоксичних субстанцій (LD_{50} = 289-1021 мг/кг), що відповідає вимогам до потенційних «лікоподібних молекул» як прототипів інноваційних лікарських засобів.

Проведено спрямований синтез 132 гетероциклічних сполук, серед яких вперше ідентифіковано 17 малотоксичних речовин з протимікробною та протигрибковою активностями, по 1 сполуці з високою протипухлинною та протизапальною діями та 5 високоселективних трипаноцидів. На основі аналізу кореляції «структура – дія» та докінгових досліджень запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних лікарських засобів для

фармакотерапії запальних станів, сонної хвороби, онкологічних та інфекційних захворювань. Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на винахід № UA118268 «(5Z)-5-[(4-Етил-сульфанілсульфоніл-аніліно)-метилен]-4-тіоксотіазолідин-2-он з високим рівнем протистафілококової і анти-кандидозної активності та спосіб його одержання» (2018 р.).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-дослідну роботу двох вищих навчальних закладів України. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт.

Ключові слова: синтез, 5-амінометилентіазолідинони, [2+3]-циклоконденсація, аміноліз, єнаміни, спектральні характеристики, фармакологічні дослідження, *COMPARE* аналіз, *SAR* аналіз, молекулярне моделювання.

Список публікацій здобувача

1. Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity / S. Holota, A. Kryshchyshyn, H. Derkach, Y. Trufin, I. Demchuk, A. Gzella, Ph. Grellier, R. Lesyk // Bioorganic Chemistry. – 2019. – Vol. 86. – P. 126-136. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів біологічної активності*.
2. Synthesis of 4-(2H-[1,2,4]-Triazol-5-ylsulfanyl)-1,2-dihydropyrazol-3-one via Ring-Switching Hydrazinolysis of 5-Ethoxymethylidenethiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-one / S. Holota, Ya. Shylych, H. Derkach, O. Karpenko, A. Gzella, R. Lesyk // Molbank. – 2018. – Vol. 4. – M1022. *Особистий внесок: синтез цільових сполук, інтерпретація спектрів.*
3. Синтез та біологічна активність нових похідних 5-амінометилен-2-тіоксотіазолідин-4-онів / Г. Деркач, С. Голота, Я. Труфін, О. Роман, І. Демчук, Г. Семенців, І. Соронович, Р. Куцик, Ф. Грельє, Р. Лесик // Фармацевтичний часопис. – 2017. – № 2. – С. 5-11. *Особистий внесок:*

експериментальна частина роботи, узагальнення результатів біологічної активності, підготовка статті до друку.

4. Synthesis and study of antimicrobial properties of 5-R,R'-aminometylene derivatives of thiazolidine-2,4-dione and 4-thioxothiazolidine-2-one / G.O. Derkach, S.M. Golota, V.V. Zasidko, I.I. Soronovych, R.V. Kutsyk, R.B. Lesyk // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2016. – Т. 14., № 3 (55). – С. 32-37. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів біологічної активності, підготовка статті до друку.*
5. 5-Ethoxymethylidene moiety as a useful tool for desing biologically active molecules among 4-thiazolidinone derivatives / S. Golota, Ya. Trufin, Ya. Shylych, G. Derkach, R. Kutsyk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk // Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology. – Lviv: Lviv Polytechnic Publishing House, 2015. – P. 71-75. *Особистий внесок: синтез 5-аміно-метилен-4-тіазолідинонів, інтерпретація спектральних даних, підготовка статті до друку.*
6. Features of antimicrobial activity of some 5-aminomethylene-2-thioxo-4-thiazolidinones / S.M. Holota, G.O. Derkach, V.V. Zasidko, V.V. Trokhymchuk, L.O. Furdychko, I.L. Demchuk, G.M. Semenciv, I.I. Soronovych, R.V. Kutsyk, R.B. Lesyk // Biopolymers and Cell. – 2019. – Vol. 35, № 5. – P. 371-380. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, узагальнення результатів біологічної активності, підготовка статті до друку.*
7. 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, I.L. Demchuk, R.B. Vynnytska, O.I. Antoniv, L.O. Furdychko, N.Yu. Slyvka, I.O. Nektegayev, R.B. Lesyk // Biopolymers and Cell. – 2019. – Vol. 35, № 6. – P. 437-447. *Особистий внесок: синтез цільової сполуки, інтерпретація спектрів.*
8. Патент на винахід 118268. України МПК C07C 323/65. (5Z)-5-[(4-Етил-сульфанілсульфоніл-аніліно)-метилен]-4-тіоксотіазолідин-2-он з високим

рівнем протистафілококової і антикандидозної активності та спосіб його одержання / Г.О. Деркач, Р.В. Куцик, Р.Б. Лесик, С.М. Голота, В.В. Засідко; заявник і патентовласник Івано-Франківський національний медичний університет – № a201604568; заявл. 25.10.2017; опубл. 26.12.2018; Бюл. №24. *Особистий внесок: синтез сполуки, інтерпретація даних біологічної дії, оформлення патенту.*

9. Синтез нових 5-метилідентіазолідинонів з піразоліновим фрагментом у молекулах / Г.О. Деркач, М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк, А. Гзелля, Р.В. Куцик, Р.Б. Лесик // Збірник наукових праць XV наукової конференції «Львівські хімічні читання – 2015», 24-27 травня 2015 р.: матер. конф. – Львів: Львівський національний університет ім. Івана Франка, 2015. – С. 138. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи.*
10. Вивчення антибактеріальних властивостей в ряду 4-тіазолідинонів: 5-R-амінометиленпохідні 4-тіоксо-тіазолідин-2-ону та 2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти / Г.О. Деркач, С.М. Голота, В.В. Засідко, Р.В. Куцик, Я.О. Труфін, Р.Б. Лесик // XXXIII всеукраїнська науково-практична конференція «ЛІКИ – ЛЮДИНІ», 8 квітня 2016 р.: матер. конф. – Харків: НФаУ, 2016. – С. 67-68. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи.*
11. Search for antibacterial and antifungal agents among 4-thiazolidinones and related heterocycles. Screening results and perspectives / S. Golota, Ya. Trufin, Ya. Shylych, G. Derkach, V. Zasidko, R. Kutsyk, R. Lesyk // 11th Annual Scientific Conference «Bridges in Life Sciences», 7-10 April, 2016: Program and Abstract. – Prague, Czech Republic, 2016. – P. 22. *Особистий внесок: синтез 5-амінометилен-4-тіазолідинонів, інтерпретація спектральних даних.*
12. Пошук потенційних протимікробних агентів серед 5-R,R'-амінометиленпохідних тіазолідин-2,4-діону та 4-тіоксо-тіазолідин-2-ону / Г.О. Деркач, С.М. Голота, В.В. Засідко, І.І. Соронович, Р.В. Куцик, Р.Б. Лесик // VIII національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI

століття – тенденції та перспективи», 13-16 вересня 2016 р.: матер. конф. – Харків: НФаУ, 2016. – Т. І. – С. 21. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних та біологічних даних.*

13. Search for biologically active molecules among thiazolidin-4-(thi)one derivatives with 5-aminomethylene moiety / S. Golota, G. Derkach, Ya. Trufin, Ya. Shylych, I. Soronovych, R. Kutsyk, R. Lesyk // XXIV Всеукраїнська конференція з органічної хімії, 13-19 вересня 2016 р.: матер. конф. – Полтава: Полтавський національний педагогічний університет імені В.Г. Короленка, 2016. – С. 287. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних та біологічних даних.*
14. Пошук потенційних протимікробних агентів серед 4-тіазолідин(ті)онів з 5-R,R'-амінометиленовим фрагментом в молекулі / Г. Деркач, С. Голота, І. Сидоренко, Я. Труфін, Р. Сурма, В. Засідко, Г. Семенців, І. Соронович, Р. Куцик, Р. Лесик // VI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», 10-11 листопада 2016 р.: матер. конф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2016. – С. 14-15. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, інтерпретація спектральних та біологічних даних.*
15. Antimicrobial activity of some thiopyrano[2,3-d]thiazoles and their structure-related analogue / A. Lozynskyi, V. Zasidko, H. Derkach, R. Lesyk // 7th International Weigl Conference, 26-29 September 2017: Abstract book. – Lviv, 2017. – P. 54. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, інтерпретація даних протимікробної активності.*
16. Дослідження взаємодії 2-іміно-тіазолідин-4-ону з диметилацеталем N,N-диметилформаміду та тріетилортоформіатом / Г.О. Деркач, С.М. Голота, Я.О. Труфін, Р.С. Сурма, І.І. Соронович, Р.В. Куцик, Р.Б. Лесик // Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,

професора О. М. Гайдукевича, 12-13 квітня 2018р.: матер. конф. – Харків: НФаУ, 2018. – С. 43. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи.*

17. Synthesis of new heterocycles based on the 1H-[1,2,4]triazole-3-thiol / S. Holota, H. Derkach, G. Semenciv, I. Demchuk, I. Soronovych, R. Lesyk // 8th International Conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles» in memoriam of Prof. Valeriy Orlov, 12-16 November, 2018: Abstract book. – Kharkiv, 2018. – P. 90. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи.*
18. 5-Ен-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6-они: синтез, перетворення та біологічна активність / С. Голота, Г. Деркач, Г. Семенців, І. Демчук, І. Соронович, Н. Сливка, І. Нєктєгаєв, Р. Куцик, А. Гзеля, Р. Лесик // XXV Українська конференці з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2019: матер. конф. – Луцьк: Східноєвропейський національний університет ім. Лесі Українки, 2019. – С. 145. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи.*
19. Antimicrobial and antifungal activity of the 1-(4-R-phenyl)-3-(2H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-pyrrolidine-2,5-diones / S. Holota, H. Derkach, L. Roman, I. Demchuk, O. Antoniv, R. Vynnytska, R. Kutsyk, R. Lesyk // 10th RECOOP Annual Project Review Meeting, 11-12 October, 2019: Program and Abstract. – Poland, Wroclaw, 2019. – P. 93. *Особистий внесок: експериментальна частина роботи, інтерпретація даних протимікробної та протигрибкової активностей.*

ANNOTATION

Derkach H.O. Synthesis and study of the “structure - biological activity” correlation of 5-aminomethylenetiazolidinone derivatives. – 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. – Ivano-Frankivsk National Medical University, 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 5-aminomethylene-thiazolidinones.

The objects of research were selected based on systematic analysis of literature sources and accessible electronic databases of scientific information as well as logical and structural analysis. The directions of molecular design were determined and structures of heterocyclic derivatives were designed. The reaction of [2+3]-cyclocondecation, condensation, esterification, acylation, aminolysis as well as ring transformation were planned to be used for the syntheses.

The reaction of 2,4-thiazolidinedione, 4-thioxo-2-thiazolidinone (isorhodanine), 2-aminothiazol-4(5*H*)-one (pseudothiohydantoin) and 2-thioxo-4-thiazolidinone (rhodanine) derivatives with triethyl orthoformate in acetic anhydride yielded the corresponding 5-ethoxymethylene derivatives. In the case of pseudothiohydantoin, 3-(4-hydroxyphenyl)-rhodanine and 4-(4-hydroxy-phenylamino)-5*H*-thiazol-2-one, together with the formation of the corresponding 5-ethoxymethylene derivative simultaneous acylation of phenolic hydroxyl and amino groups occurs.

It has been found that 5-ethoxymethylenetiazolidinones readily interact in ethanol medium with such nucleophiles as functionalized primary and secondary aromatic and aliphatic amines yielding the corresponding enamines. Obtaining of 5-aminomethylene-4-thiazolidinones based on amino acids was realized by aminolysis of 5-ethoxymethylene-4-thiazolidinones in acetic acid medium. Using 5-ethoxymethyleneisorodanine, a bis-isorodanine derivative is formed in reaction with piperazine, and in the case of phenylhydrazine, as amino component, in addition to

the interaction on the ethoxymethylene group, the concomitant aminolysis of 4-thioxo group with the formation of 5-phenylhydrazinemethylene-4-phenylhydrazono-2-thiazolidinone. The study of the aminolysis reaction of 5-ethoxymethylene-thiazolidinones showed the possibility of replacing the ethoxy group with an amino group by using ammonium hydrogen carbonate as an ammonia “donor”.

Using of 3,5-diarylpyrazolines as an amino component in reaction with 5-ethoxymethylenethiazolidinones is an effective approach to the design of pyrazoline-thiazolidinone conjugates as novel “drug-like molecules”. The features of the structure of 5-(pyrazol-1-yl)methylene-4-arylamino-5*H*-thiazol-2-ones were studied by the X-ray analysis of model compound **2.99**, on the basis of which the formation of the pyrazoline-thiazolidinone conjugate was uniquely confirmed, its Z-configuration and aminoform of the thiazolidine moiety. It is also shown that in the crystal lattice of mantioned compound, molecules are bonded with hydrogen bonds to the dimers.

Following reaction of 2-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-phenylpropionic acid with triethyl orthoformate in the acetic anhydride in parallel with the formation of the 5-ethoxymethylene derivative, the esterification of the carboxylic group was observed. A similar reaction of (2*H*-[1,2,4]-triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid as a starting reagent is a two-step process involving reactions of heterocyclization and condensation on a methylene active group yielding 5-ethoxymethylenetiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6-one.

The synthesized ethyl ester of 5-ethoxymethylene-2-(4-oxo-2-thioxo-thiazolidin-3-yl)-3-phenylpropionic acid and 5-ethoxymethylenetiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-one easily interact with aliphatic, aromatic and heterocyclic amines, as well as ammonium hydrocarbonate in ethanol to form the corresponding enamines. It was first established that reaction of 5-ethoxymethylenetiazolo[3,2-b][1,2,4]triazole-6-one with hydrazine hydrate in ethanol passed as ring transfornation process of intermediate enamine occurs with the formation of 4-(2H-[1,2,4]triazol-5-ylsulfanyl)-1,2-dihydropyrazol-3-one.

It was shown that for 2-(5-R-aminomethylene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-phenylpropionic acid ethyl esters enamine-imine tautomerism is observed, which causes characteristic signal duplication or multiplet formation in ^{1}H and ^{13}C NMR spectra.

The structure features of 2-(5-R-aminomethylene-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-phenylpropionic acid ethyl esters were studied by X-ray analysis of model compound **3.12**, on the basis of which the Z-configuration of the 5-enamino fragment was uniquely verified. X-ray diffraction analysis of 4-(2H-[1,2,4]triazol-5-ylsulfanyl)-1,2-dihydropyrazol-3-one confirmed the prototropic tautomerism of the triazole moiety, which is substantiated by the existence of two types of tautomer-formed crystals with Hydrogen atoms in positions N2 and N1, respectively.

The structure and composition of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, LCMS, ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy. It is noted that the signal of olefin proton = CH in the form of a singlet for 5-enaminothiazolidinones is substantially displaced into the aromatic proton region, which indirectly indicates the *Z*-configuration of the 5-ene fragment.

The pharmacological study of the synthesized 5-enamino-4-thiazolidinones allowed us to identify a number of promising agents with antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory and antitrypanosomal actions and low toxicometric parameters in *vitro* and in *vivo*, and to establish new structure-activity relationships.

Significant antistaphylococcal activity of 5-aminomethylene-4-thioxo-2-thiazolidinones has been established, the displacement of the thioxo group from position 4 to position 2 (rhodanine derivatives) or replacement of the oxo group (thiazolidinedione derivatives) leading to a certain loss of activity. Among the substituents in the 5-aminomethylene moiety, p-chlorophenyl, p-ethylsulfanylsulfonylphenyl, diphenyl, pyrimidine and triazole were the most promising ones. It was identified (5*Z*)-5-[(4-ethylsulfanylsulfonylanilino)methylene]-4-thioxo-2-thiazolidinone, which are characterized by significant antistaphylococcal activity, exhibits the properties of a broad-spectrum bacterial β-lactamase inhibitor,

and are distinguished by a high level of anti-Candida activity, the level of which significantly exceeds Clotrimazole and Fluconazole.

It was established that 5-aminomethylene-2-(4-oxo-2-thioxo-thiazolidin-3-yl)-3-phenylpropionic acid ethyl esters have a higher antimicrobial activity than the N3-unsubstituted 2,4-thiazolidinedione and 2-thioxo-4-thiazolidinone analogues indicating the positive effect of introducing amino acid fragments into the 4-thiazolidinone moiety to design of new antimicrobial agents.

It was established that 5-aminomethylene-2-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-phenylpropionic acid ethyl esters inhibited the growth of *Trypanosoma* parasites in micro- and sub-micromolar concentrations, which is the basis for in-depth study of mentioned molecules as potential drugs in the pharmacocorrection of sleeping sickness. Highly-active and low-toxic 5-(4-ethoxycarbonylphenyl)aminomethylene-2-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-phenylpropionic acid ester was identified. Compound significantly exceeded the effect of nifurtimox against *Trypanosoma brucei brucei* and *Trypanosoma brucei gambiense* and brucei with selectivity indices higher in 15 and 100 times, respectively.

Following the results of the study of antitumor activity ethyl ester of 2- (5 -{[5-(2,4-dichlorobenzyl)-thiazol-2-ylamino]-methylene}-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-phenylpropionic acid with high level of inhibition of cancer cell growth of major type of oncological diseases was identified.

It was established that 5-aminomethylene-2-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-3-phenylpropionic acid ethyl esters are a promising class of biologically active compounds for the design of heterogeneous “drug-like molecules”, 5-enamine substrucures in their structure can be a key molecular moiety for the selective optimization of antitumor, antitrypanosomal, antimicrobial or antifungal activity, depending on the task.

5-[3,5-bis-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-ylmethylene]-2-thioxo-4-thiazolidinone has been experimentally identified as a new potential non-steroidal anti-inflammatory drug with low toxicity, no ulcerogenic action and effects on

overall blood counts. On the basis of a detailed analysis of biological studies and molecular docking, it is suggested that COX-2 and 5-LOX may play a key role in the anti-inflammatory effect of the mentioned compound.

Highly active hit-compounds with antimicrobial, antifungal, antitumor, antitrypanosomal and anti-inflammatory activities are characterized by relatively low toxicity *in vivo*. They refer to low-toxic substances (LD_{50} = 289-1021 mg/kg) that meets the requirements for potential drug-like molecules as prototypes of innovative drugs.

Purposeful synthesis of 133 heterocyclic compounds was performed, among which 17 compounds with antimicrobial and antifungal properties, 1 substance with high antitumor activity, 1 derivative with anti-inflammatiry effect and 5 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 infectious diseases, sleeping sickness, oncology and inflammatory diseases have been proposed. The scientific novelty of the work is confirmed by the patent of Ukraine № UA118268 “(5Z)-5-[(4-Ethyl-sulfanylsulfonyl-anilino)-methylene]-4-thioxothiazolidin-2-one with a high level of anti-staphylococcal and anti-Candida activity and method for its preparation” (2018).

The results of the dissertation were introduced into the research work of two Ukrainian univerisities. Based on the dissertation materials, 19 scientific papers have been published.

Key words: synthesis, 5-aminomethylenethiazolidinones, [2+3]-cyclocondensation, aminolysis, enamines, spectral characteristics, pharmacological studies, *COMPARE* analysis, *SAR* analysis, molecular modeling.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ ……...…….. 2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ……...…….. 22
ВСТУП ……..……..…... 23
РОЗДІЛ 1. 5-ЕН-4-ТІАЗОЛІДИНОНИ. СИСТЕМНІ ПІДХОДИ ДО ДИЗАЙНУ «ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ» ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури) ……...….. 29
1.1 Методи синтезу та перетворень 5-іліден-4-тіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук ……..……..…….. 30
1.1.1 Особливості взаємодії 4-тіазолідинонів з альдегідами та кетонами в реакції Кньовенагеля як ключового підходу до дизайну «лікоподібних молекул» ……...……... 30
1.1.2 Деякі хімічні перетворення 5-іліден-4-тіазолідинонів як важлива складова дизайну «лікоподібних молекул» …….……..... 35
1.2. Синтетичні підходи до 5-єнаміно-4-тіазолідинонів як потенційних «лікоподібних молекул» …….……..... 39
1.2.1. Синтез 5-єнаміно-4-тіазолідинонів на основі 5-етоксиметиленпохідних …….…….. 39
1.2.2. Інші методи синтезу 5-амінометилен-4-тіазолідинонів ……...….. 45
1.3. Інші методи синтезу 5-ен-4-тіазолідинонів ……..…….. 46
1.4. Особливості фармакології 5-ен-4-тіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук ….……..……..…… 51
1.4.1. Протидіабетична активність 5-ен-4-тіазолідинонів ……..... 52
1.4.2. Протиракова активність 5-ен-4-тіазолідинонів ……..……. 56
1.4.3. Протизапальна дія 5-ен-4-тіазолідинонів …… 58
1.4.4. Антимікробна, протигрибкова та протитрипаносомна активності ….. 60
1.4.5. Інші види біологічної активності 5-ен-4-тіазолідинонів ……..... 63
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-АМІНОМЕТИЛЕНТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ

БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ «МАЛИХ МОЛЕКУЛ» ДЛЯ ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ …….…… 65
2.1. Синтез 5-арил(алкіл)амінометилентіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук …….……... 66
2.1.1. Одержання тіазолідинонів та їх 5-етоксиметиленпохідних як вихідних сполук для синтетичних досліджень …….…..... 66
2.1.2. Синтез 5-арил(алкіл)амінометилентіазолідинонів ……..…..... 68
2.1.3. Спектральні характеристики 5-арил(алкіл)амінометилен- та 5-амінометилентіазолідинонів ……..……..... 73
2.2. Синтез нових 5-піразолілзаміщених тіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук …….……..……. 77
2.2.1. Синтез 5-(піразол-1-іл)метилентіазолідинонів як потенційних «лікоподібних молекул» …….. 78
2.2.2. Опрацювання методу синтезу 5-(піразол-1-іл)метилен-4-(ариламіно)-5*H*-тіазол-2-онів …… 82
2.2.3. Спектральні характеристики 5-(піразол-1-іл)метилен-тіазолідинонів…… 83
2.2.4. Рентгеноструктурний аналіз 5-(піразол-1-іл)метилен-4-(ариламіно)-5*H*-тіазол-2-онів ……...…. 87
2.3. Опис експериментів ……..…… 94
2.4. Висновки …… 98
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-ЄНАМІНОПОХІДНИХ 2-(РОДАНІН-3-ІЛ)-3-ФЕНІЛПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ТІАЗОЛО[3,2-b][1,2,4]ТРІАЗОЛ-6-ОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК …….…….. 100
3.1. Синтез етилових естерів 5-амінометилен-2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти як потенційних біологічно активних сполук ……..……..……..… 101

3.1.1. Одержання етилового естеру 5-етоксиметилен-2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти як вихідної сполуки для синтетичних досліджень ……..……..…… 101
3.1.2. Синтез похідних етилових естерів 2-(5-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти як потенційних біологічно активних сполук ……..… 104
3.1.3. Спектральні характеристики етилових естерів 2-(5-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти ……..… 105
3.1.4. Рентгеноструктурний аналіз етилових естерів 2-(5-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.3** та **3.12**…. 110
3.2. Синтез амінометилензаміщених тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6-ону як потенційних біологічно активних сполук ……..…… 114
3.2.1. Одержання 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону як вихідної сполуки для синтетичних досліджень ……..… 114
3.2.2. Синтез 5-амінометилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-онів як потенційних біологічно активних сполук ……..... 116
3.2.3. Спектральні характеристики 5-амінометилентіазоло[3,2-b][1,2,4] тріазол-6-онів …….. 118
3.2.4. Вивчення особливостей рециклізації 5-етоксиметилідентіазоло-[3,2-b][1,2,4]тріазол-6-ону при взаємодії з гідразин гідратом ……..……. 119
3.2.5. Рентгеноструктурний аналіз 4-(2*H*-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону ……... 121
3.3. Опис експериментів …… 125
3.4. Висновки ……..… 129
РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ «МАЛИХ МОЛЕКУЛ» З ГРУПИ 5-АМІНОМЕТИЛЕНТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ……..…… 131
4.1. Вивчення протимікробної активності 5-арил(алкіл)аміно-метилентіазолідинонів як елемент дизайну потенційних

«лікоподібних» молекул …… 134
4.1.1. Дослідження протимікробних властивостей 5-R,R'-амінометилен-похідних 2-тіоксо-4-тіазолідинону, 2,4-тіазолідиндіону та 4-тіоксо-2-тіазолідинону ……..…… 137
4.1.2. Поглиблене вивчення протистафілоковокої і антикандидозної активності (5Z)-5-[(4-етилсульфанілсульфоніланіліно)метилен]-4-тіоксо-2-тіазолідинону …….…….. 148
4.1.3. Особливості антимікробної активності 5-амінометилен-похіднихетилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти та тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6-ону ……..….. 150
4.2. Вивчення антитрипаносомної активності синтезованих сполук …… 162
4.2.1. Дослідження антитрипаносомної активності 3-незаміщених 5-амінометилен-4-тіазолідинонів ……...…..…… 163
4.2.2. Дослідження антитрипаносомної активності 5-амінометилен-похідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти …….…… 165
4.3. Протипухлинна активність синтезованих сполук ……..……..… 168
4.3.1. Протипухлинний прескринінг 5-єнамінотіазолідинонів у концентрації 10^{-5} М відносно панелі 60 ліній ракових клітин ……...… 170
4.3.2. Грунтовне *in vitro* дослідження етилового естеру 2-(5-{[5-(2,4-дихлоробензил)-тіазол-2-іламіно]-метилен}-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти як потенційного протиракового агенту згідно процедури DTP NCI ……..……..…… 171
4.4. 5-Амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти як сполуки з поліфармакологічними властивостями ……..……..……...… 175
4.5. Протизапальна активність синтезованих сполук ……....…… 177
4.5.1. Вивчення протизапальної активності сполук на карагеніновій моделі запального набряку ……..……..… 177

4.5.2. Вивчення протизапальної активності 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинону на формаліновій моделі запального набряку (хронічний запальний процес) ……..…….…… 179
4.5.3. Поглиблене вивчення особливостей 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинону як «кандидата у лікарський засіб» ……..……. 181
4.5.4. Молекулярний докінг 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідро-піразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинону до можливих біологічних мішеней ……...……..……. 187
4.6. Гостра токсичність синтезованих сполук ……. 188
4.7. Висновки ……..… 189
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ ……..……...…… 192
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ …….…..... 195
ДОДАТОК А ……...… 228

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

5-LOX- 5-ліпооксигеназа

COX-2 - циклооксигеназа 2

CTFR - *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

DTP - *Development Therapeutic Program*

FDA - *Food and Drug Administration*

GI_{50} - концентрація, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії

GP - відсотки росту *(growth percent)*

GPI - глікозит-фосфатидилінозитол

LC_{50} - концентрація речовини, що приводить до 50% загибелі клітин

LDL - ліпопротеїнів низької щільності

NATS - ариламін-N-ацетилтрансфераза

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

PBP2 - *penicillin binding protein 2*

PCA - рентгеноструктурний аналіз

PPAR - *peroxisome proliferator-activated receptors*

RAR - рецептор ретиноєвої кислоти

RXR - ретиноїдний Х рецептор

TBB - *Trypanosoma brucei brucei*

TBG - *Trypanosoma brucei gambiense*

TR1 - *thyroid hormone receptor 1*

TNFα-TNFRc1 - фактори пухлинного некрозу

SI - індекс селективності

АР - альдозоредуктаза

ДМСО - диметилсульфоксид

ДМФА - диметилформамід

МІК - мінімальна інгібуюча концентрація

ТГФ - тетрагідрофуран

ВСТУП

Актуальність теми. Похідні 4-тіазолідинону є предметом системних досліджень у медичній хімії протягом останніх десятиріч, причому значна частина наукових праць присвячена вивченню методів синтезу та фармакологічним властивостям їх різноманітних 5-ариліден- та 5-гетериліден-похідних (Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик 2004, 2009, 2011, 2014, 2018; R. Ottanà, R. Maccari, 2005, 2009, 2011; T. Tomasic, L.P. Mašic, 2009; C.S. Ramaa, 2013). У зазначеному класі гетероциклічних похдіних ідентифіковано агоністи PPARγ рецепторів як потенційні протидіабетичні, протипухлинні та протизапальні засоби (G.J. Murphy, 2000), інгібітори взаємодії антиапоптичних білків Bcl-X_L та BH3 (A. Degterev, 2001), TNFα (P.H. Carter, 2001), некроптозу (W. Zheng, 2008), JSP-1 (M. Prezhdo, 2005) та PIM-1/2 протеїнкіназ (Z. Xia, 2009) як протипухлинні агенти, подвійні інігібітори COX-2/5-LOX (C. Charlier, C. Mishaux, 2003) як нестероїдні протизапальні засоби, MurB-інгібітори як протимікробні агенти (K.S. Rangappa, 2006; L.T. Ganpat, 2006), інгібітори DPMS (T.K. Smith, 2009) як трипаноциди, тощо. У той же час 5-амінометилен-4-тіазолідинони залишаються маловивченими об’єктами. З позицій молекулярного дизайну трансформація 5-арил/гетериліденових фрагментів до 5-амінометиленового не порушує кон'югацію 4-тіазолідонового циклу, що часто є визначальним для реалізації біологічного ефекту. Крім того, інтродукція NH-груп в потенційні біофорні угрупування забезпечує можливість формування додаткових міжмолекулярних зв’язків з рецепторами та зберігає структурну гнучкість замісника в аміновому фрагменті. Поряд з тим створюються умови для отримання водорозчинних неорганічних/органічних солей як варіанту оптимізації структури хітів та значно розширюються можливості для синтетичної варіабельності. Таким чином, вивчення похідних 5-амінометилен-4-тіазолідинонів є актуальним питанням сучасної органічної та медичної хімії.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами. Дисертаційна

робота виконана згідно комплексного плану робіт кафедр хімії фармацевтичного факультету; біологічної та медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка та кафедри мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету на тему «Вивчення біологічної активності природних і синтетичних гетероциклічних сполук, що містять піридиновий, імідазольний цикли та комплекси з біометалами» (№ державної реєстрації 0112U008505).

Мета та завдання дослідження. Розробка методів одержання, спрямований синтез та перетворення 5-амінометилентіазолідинонів для дослідження особливостей зв'язку «структура – дія» та пошуку високоактивних та малотоксичних сполук як потенційних лікарських засобів.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:

- синтезувати серії 5-R,R'-амінометилен-4-тіазолідин(ті)онів взаємодією відповідних 5-етоксиметиленпохідних та ряду нуклеофілів;
- опрацювати ефективні методи синтезу 5-амінометилен-4-тіазолідинонів амінолізом відповідних 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів дією гідрокарбонату амонію в спиртовому середовищі;
- вивчити реакції амінолізу 5-етоксиметилентіазолідинонів з 3,5-ди-заміщеними піразолінами як метод введення потенційного фармакорфора з покращеними молекулярними характеристиками у тіазолідинонове ядро;
- опрацювати метод синтезу 5-етоксиметилідентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону як вихідної сполуки для синтезу нових 5-аміно-метиленпохідних;
- вивчити взаємодію 5-етоксиметилідентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону та гідразин гідрату як реакцію перегрупування по типу "ring-switch", що дозволяє отримувати важкодоступні іншими препаративними методами меркаптопохідні піразол-3-ону.
- для синтезованих сполук дослідити протимікробну, протигрибкову, антитрипаносомну, протипухлинну та протизапальну активності,

ідентифікувати «сполуки – хіти» та окреслити напрямки оптимізації їх структури, в тому числі з використанням *in silico* підходів молекулярного дизайну.

Об'єктами дослідження були реакції [2+3]-циклоконденсації, амінолізу, гідразинолізу, тіонування, Кньовенагеля, а також мультикомпонентні хімічні процеси.

Предметом дослідження стали похідні 5-амінометиленіазолідинонів як базові "структурні блоки" для пошуку нових біологічно активних сполук.

Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз (РСА), фармакологічні дослідження *in vitro* та *in vivo*, *COMPARE* та *SAR* аналіз, молекулярний докінг.

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблено методи синтезу неописаних в літературі похідних 5-амінометилентіазолідинонів як сполук з прогнозованою біологічною активністю. Встановлено, що 5-етокси-метилентіазолідинони легко взаємодіють з такими нуклеофілами як функціоналізовані первинні і вторинні ароматичні та аліфатичні аміни в середовищі спиртів з утворенням відповідних єнамінів. При вивченні реакції амінолізу 5-етоксиметилентіазолідинонів показано можливість заміни етоксигрупи на аміногрупу шляхом використання в якості «донора» аміаку гідрокарбонату амонію. Встановлено, що використання 3,5-диарилпіразолінів в якості амінокомпоненти при взаємодії з 5-етоксиметилентіазолідинонами є ефективним підходом до дизайну піразолін-тіазолідинонових кон'югатів у контексті реалізації «гібрид-фармакофорного» підходу у створенні нових «лікоподібних молекул». Виявлено, що взаємодія (2*H*-[1,2,4]-тріазол-3-ілсульфаніл)-оцтової кислоти з триетилортоформіатом в ацетангідриді є двохстадійним процесом, що включає реакції гетероциклізації та конденсації за метиленактивною групою з утворенням 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону. Показано, що етиловий естер 5-етоксиметилен-2-(4-

оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти та 5-етокси-метилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-он легко взаємодіють з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними амінами, а також гідрокарбонатом амонію в середовищі спиртів з утворенням відповідних єнамінів. Вперше встановлено, що взаємодія 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону з гідразин-гідратом в етанолі проходить з рециклізацією проміжного єнаміну і утворенням важкодоступного 4-(2*H*-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону.

Проведено спрямований синтез 132 гетероциклічних сполук, серед яких вперше ідентифіковано 17 речовин з протимікробною та протигрибковою активностями, по 1 сполуці з високою протипухлинною та протизапальною діями та 6 високоселективних трипаноцидів із задовільними токсикометричними параметрами. На основі аналізу кореляції «структура – дія» та докінгових досліджень запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних лікарських засобів для фармакотерапії запальних станів, сонної хвороби, онкологічних та інфекційних захворювань. Наукова новизна роботи підтверджена патентом України на винахід UA118268 C2 (2018 р.).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено методи синтезу та перетворень 5-амінометилентіазолідинонів та їх функціональних похідних. Відібрано нові високоефективні сполуки з протистафілококовою, антикандидозною, протипухлинною, антитрипаносомною та протизапальною активністю, які рекомендовані для подальших поглиблених досліджень. Встановлено ряд закономірностей в контексті залежності «структура – дія» і прогностичні характеристики для молекулярного дизайну потенційних «лікоподібних» молекул. Фрагменти роботи впроваджено в навчальний та науковий процеси НФаУ та ЗДМУ (акти впровадження від 26.09.2018 р., 18.10.2018 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 (міжнародна наукова програма Національного інституту здоров'я США *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 органічної хімії Познанського медичного університету імені Кароля Марцінковського (проф. Анджей Гзелля, зав. кафедри проф. Луціюш Запрутко, Познань, Польща), кафедрою мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету (зав. кафедри проф. Р.В. Куцик), кафедрою фармакології ЛНМУ імені Данила Галицького (н. сп. І.О. Нєктєгаєв, зав. кафедри проф. О.Р. Піняжко) та ТОВ «Укроргсинтез» (м. Київ) проведено та узагальнено дані фізико-хімічних методів аналізу (спектри ЯМР, хромато-мас-спектри, рентгеноструктурний аналіз) та біологічної дії.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертації представлялись на науково-практичній конференції XV наукова конференція "Львівські хімічні читання-2015" (м. Львів, 2015 р.), "Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology"(м. Львів, 2015 р.), 11th Annual Scientific Conference "Bridges in Life Sciences" (Prague, Czech Republic, 2016), XXXIII всеукраїнської науково-практичної конференції "ЛІКИ – ЛЮДИНІ" (м. Харків, 2016 р.), VIII національному з'їзді фармацевтів України "Фармація XXI століття – тенденції та перспективи" (м. Харків, 2016), XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016), міжнародній науково-практичній конференції "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів" (2016, м. Тернопіль), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук,

професора О. М. Гайдукевича (2018, м. Харків), VIII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (2018, м. Харків), XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії (2019, м. Луцьк), 10th RECOOP Annual Project Review Meeting (2019, Poland) та засіданні кафедри хімії фармацевтичного факультету Івано-Франківського національного медичного університету (Івано-Франківськ, 2019).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 19 наукову роботу, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях (4 статті у журналах, реферованих у Scopus) та 11 тез доповідей. Одержано 1 патент України на винахід.

РОЗДІЛ 1

5-ЕН-4-ТІАЗОЛІДИНОНИ. СИСТЕМНІ ПІДХОДИ ДО ДИЗАЙНУ «ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ» ЯК ПОТЕЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (огляд літератури)

У положенні 5 молекул 4-тіазолідинонів знаходиться достатньо активна метиленова група, яка проявляє СН-кислотні властивості [1], тому логічно, що найбільш вивченими для модифікації названих гетероциклів є реакції за зазначеним положенням. Окрім того, 5-заміщені 4-тіазолідинони, особливо 5-ен-похідні, є найбільш привабливою групою біологічно активних сполук для досліджень, враховуючи їх широку палітру видів біологічної активності, яка включає протипухлинну [2-5], протизапальну [6-9], протимікробну [10-14], противірусну дії [15], тощо [16-18]. З іншої сторони кон'югація 5-енового фрагмента з карбонільною групою надає зазначеним сполукам властивостей «акцепторів Міхаеля» (рис. 1) як «безладних інгібіторів» [19-21] і є причиною ймовірної відсутності селективності при взаємодії з біомішенями. Проте, згідно сучасного поліфармакологічного підходу [22,23] у медичній хімії відсутність селективності при наявності фармакологічного ефекту трактується як перевага. Так, акцептори Міхаеля в даний час розглядаються як «новий старий інструмент» («new old tool») для створення протипухлинних агентів (акцептори Міхаеля є ефективними активаторами Nrf2, ковалентними інгібіторами ряду біомішеней, тощо) [24]. Одним із варіантів вирішення цієї невідповідності є поглиблене вивчення різнопланових 5-ен-4-тіазолідинонів з використанням всіх можливих способів молекулярної різноманітності [25,26].

У загальному серед фармакологічно привабливих 5-ен-4-тіазолідинонів можна поділити дві великі групи похідних: 5-іліден- (**I**) та 5-єнамінозаміщені (**II**) (рис. 1). Враховуючи синтетичну доступність та суттєву базу кореляції «структура - дія» саме зазначені групи гетероциклів можна розглядати як базові для вивчення

проблеми «акцепторів Міхаеля» для дизайну як молекул з поліфармакологічними властивостями, так і селективних лігандів біологічно важливих біомішеней.

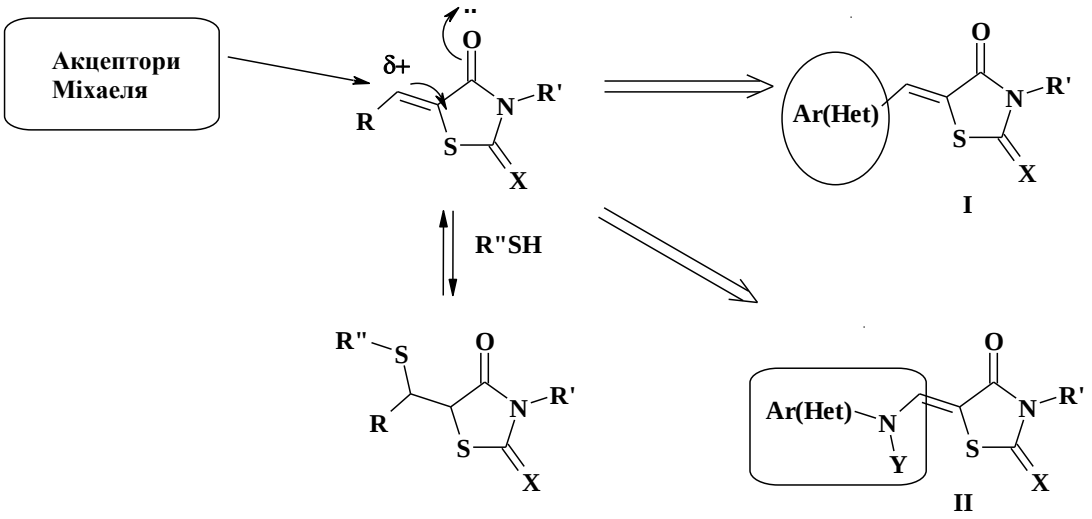


Рис. 1. Особливості молекулярного дизайну 5-ен-4-тіазолідинонів як «акцепторів Міхаеля».

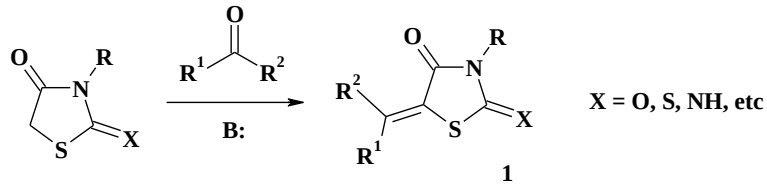
Враховуючи проблемність та актуальність питання «акцепторів Міхаеля» у сучасній медичній хімії метою зазначеного огляду літератури є аналіз методів синтезу та біологічної дії 5-ен-4-тіазолідинонів як ефективних «малих молекул» в молекулярному дизайні «лікоподібних сполук» як прототипів інноваційних лікарських засобів.

1.1. Методи синтезу та перетворень 5-іліден-4-тіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук

1.1.1. Особливості взаємодії 4-тіазолідинонів з альдегідами та кетонами в реакції Кньовенагеля як ключового підходу до дизайну «лікоподібних молекул». Однією з найбільш популярних і ефективних реакцій для одержання різноманітних 5-ен-похідних, а саме 5-ілідензаміщених, є реакція Кньовенагеля, яка полягає у взаємодії 4-тіазолідинонів, в тому числі 2-тіоксо-4-тіазолідинонів (роданінів), 2,4-тіазолідиндіонів чи 2-іміно-4-

тіазолідинонів (псевдотіогідантоїнів), з альдегідами і кетонами в умовах основного каталізу (схема 1.1).

Схема 1.1



1

Відомо, що зазначена реакція може відбуватись з використанням різноманітних реакційних середовищ та каталізаторів, які на основі доступної літератури систематизовані у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Методологічні особливості реакції Кньовенагеля 4-тіазолідинонів

Середовище	Каталізатор	Література
1	2	3
Вода	гідроксид натрію	[27,28]
оцтова кислота або оцтовий ангідрид	ацетат натрію	[28-39]
140-190°C	ацетат натрію	[40]
-	NH_4OH / NH_4Cl	[41]
оцтова кислота	Метиламін	[42]
оцтова кислота	Морфолін	[43]
Етанол	піридин або піперидин	[31,44-46]
Етанол	ацетат або бензоат піперидинію	[47]
Толуол	бензоат піперидинію	[48-53]
Толуол	оцтова кислота та піперидин	[54]
ДМФА	K_2CO_3	[55]
ДМСО	K_2CO_3	[56]
суміш ДМФА - оцтова кислота	ацетат натрію	[56]
Толуол	ацетат амонію	[57]
Метанол	діацетат діетиленамонію	[58]
Етанол	25% розчину гідроксиду амонію	[59]
Етанол	Піперидин	[60]
Етанол	NH_4OH / NH_4Cl	[60]
Толуол	Піперидин	[60]

Закінчення табл. 1.1

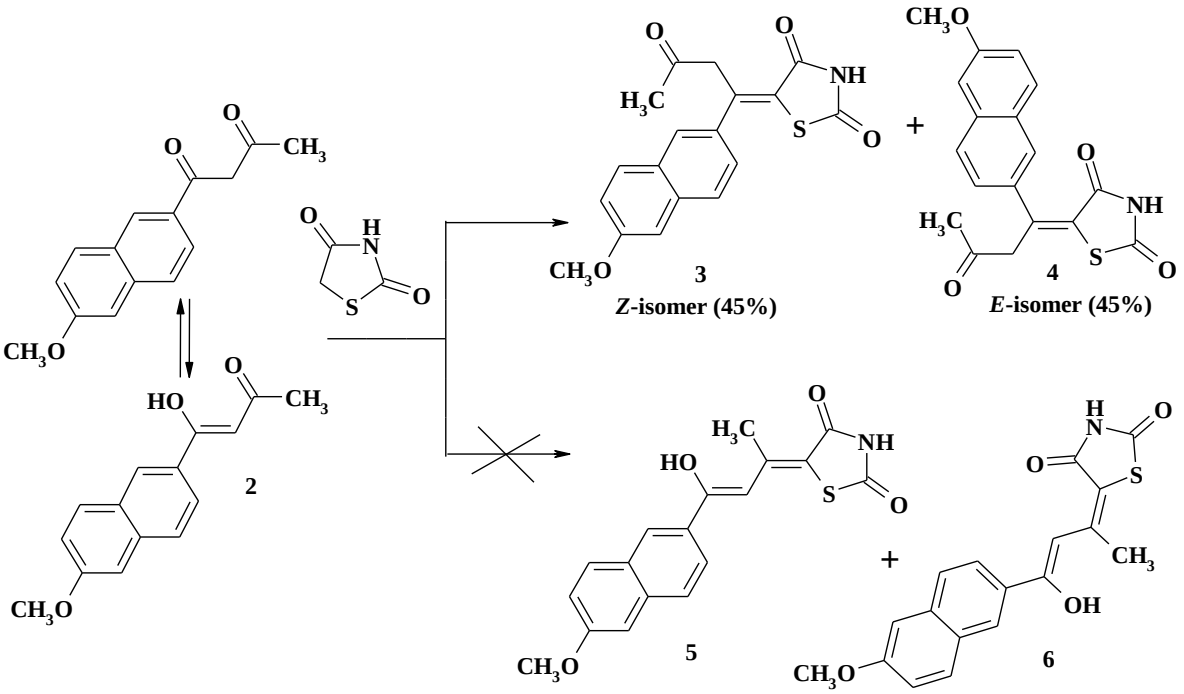
1	2	3
Дихлоретан	молекулярні сита 4А	[60]
Спирт	Аміноетанол	[61]
етанол або ацетонітрил	етилендіамонію діацетат	[62-64]
Дихлоретан	KF/Al_2O_3, MW-опромінення	[65]
Ізопропанол	*трет*-бутилат калію	[66,67]
Толуол	*L*-пролін	[68]
Поліетиленгліколь-300	-	[69]
MW-опромінення		[70,71]

При твердофазовому комбінаторному синтезі різноманітних 5-іліден-2-тіоксо-4-тіазолідинонів (5-іліденроданінів) на основі реакції Кньовенагеля найбільш ефективним розчинником виявився високиплячий та леткий толуол, а як основний каталізатор використано ацетат амонію. Кип'ятіння при температурі 100°С виявилось достатнім для повного проходження реакції між роданінвмісними лінкерами та ароматичними альдегідами чи кетонами з утворенням цільових продуктів достатньої якості [72].

Важливо відзначити, що у реакції Кньовенагеля апробовано велику кількість ароматичних альдегідів та різнопланових 4-тіазолідинонів, причому згідно спектрів ПМР (сигнал метиліденової групи СН= у вигляді синглету при ~7.6-8.0 м.ч.) практично у всіх відомих випадках незалежно від природи альдегіду утворюється один ізомер з *Z*-розташуванням метиліденового Гідрогену і атому Сульфуру базового гетероциклу [43,46].

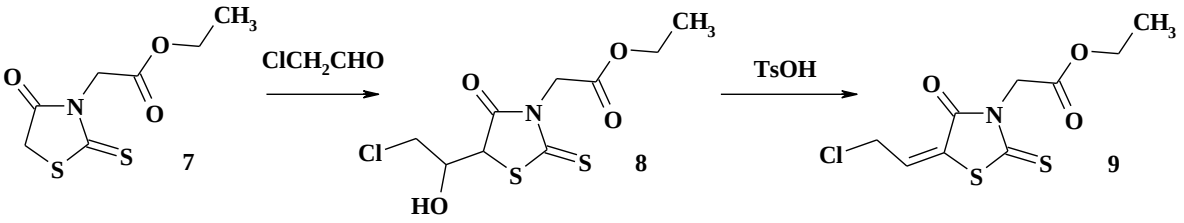
У той же час взаємодія 2,4-тіазолідиндіону з несиметричними кетонами приводить, в основному, до суміші *Z*- та *E*-ізомерів. Так, встановлено, що єнолокетон **2** реагує в таутомерній оксоформі з утворенням суміші ізомерів **3** та **4** (схема 1.2). Прогнозовані ізомерні 5-іліденпохідні **5** та **6** в зазначеній реакції не утворювалися [73].

Схема 1.2



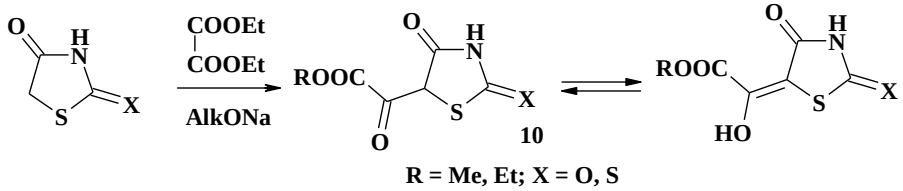
5-Алкіліденпохідні одержано взаємодією етилового естеру 3-карбоксиметил-2-тіоксо-4-тіазолідинону **7** з $ClCH_2CHO$ в суміші ефір-вода в присутності $NaHCO_3$ [74]. Утворену в зазначеній реакції проміжну сполуку **8** обробляли толуолсульфокислотою в бензолі з утворенням цільового етилового естру 5-(β-хлоретиліден)-3-карбоксиметил-2-тіоксо-4-тіазолідинону **9** (схема 1.3):

Схема 1.3



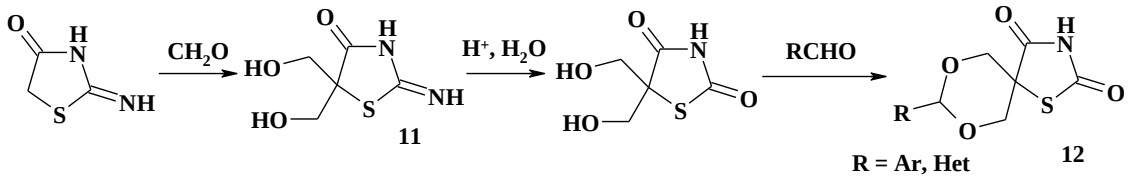
При конденсації тіазолідиндіону або роданіну з діетилоксалатом в спиртовому розчині в присутності алкоголяту натрію в реакцію вступає одна етоксильна група з утворенням похідного 4-тіазолідинону, що вміщує в положенні 5 фрагмент гліоксалевої кислоти **10** (схема 1.4). При проведенні зазначеної реакції в метанолі в присутності метилату натрію проходить переестерифікація [75].

Схема 1.4



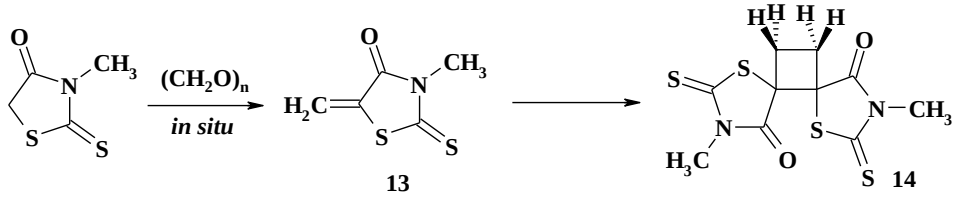
Важливо відзначити, що дещо по-іншому віл інших оксосполук проходить взаємодія формальдегіду з 4-тіазолідинонами. Так, у випадку псевдотіогідантоїну одержано 5,5-діоксиметилпохідне **11** (схема 1.5), на основі якого при взаємодії з ароматичними та гетероциклічними альдегідами синтезовано серію цікавих спіросистем **12** 2,4-тіазолідиндіонового ряду [76]:

Схема 1.5



У той же час, 3-метил-2-тіоксо-4-тіазолідинон (3-метилроданін) при взаємодії з параформом в оцтовій кислоті *in situ* утворює нестійкий інтермедіат 5-метиліден-3-метилроданін **13** (схема 1.6), який зазнає спонтанної димеризації з утворенням трициклічного спірозаміщеного похідного 2-тіоксо-4-тіазолідинону **14** [77].

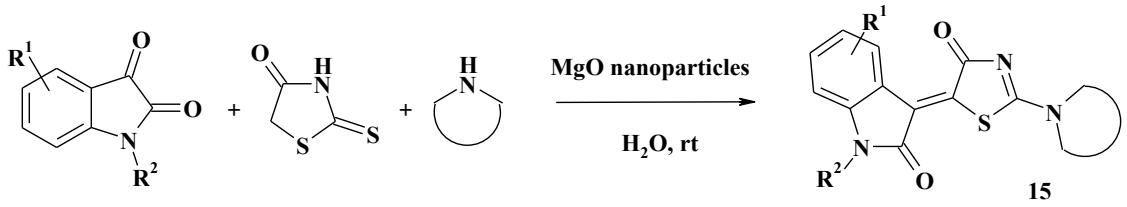
Схема 1.6



Конденсація Кньовенагеля досить часто може бути однією з стадій тандемних чи доміно реакцій [78-80]. Прикладом таких хімічних процесів може бути ефективний підхід до одержання 5-ен-2-аміно-4-тіазолідинонів на основі трикомпонентної реакції, що включає аміноліз та конденсацію Кньовенагеля [81,82]. Так, «one-pot» реакція у водному середовищі похідних ізатину, роданіну та вторинних амінів в присутності наночастинок оксиду магнію як

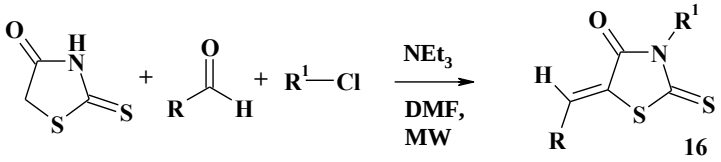
гетерогенного каталізатора (схема 1.7) є ефективним «зеленим» підходом до синтезу нових ізатин-тіазолідинонових кон'югатів **15** [83].

Схема 1.7



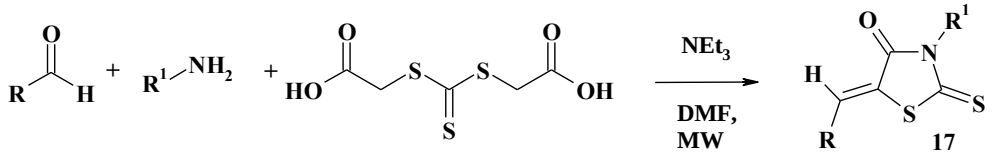
Для синтезу 3-заміщених 5-ариліденроданінів **16** опрацьовано ефективний метод одержання (схема 1.8), що базуться на трикомпонентній «one-pot» взаємодії, що поєднює конденсацію Кньовенагеля та реакцію алкілування при мікрохвильовому опроміненні [84].

Схема 1.8



Крім того, для синтезу 3-заміщених 5-ариліденроданінів (**17**) запропоновано мультикомпонентну реакцію (схема 1.9), що поєднує метод Гольмберга (синтез родананів на основі тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти) та конденсацію Кньовенагеля в умовах мікрохвильового опромінення [84].

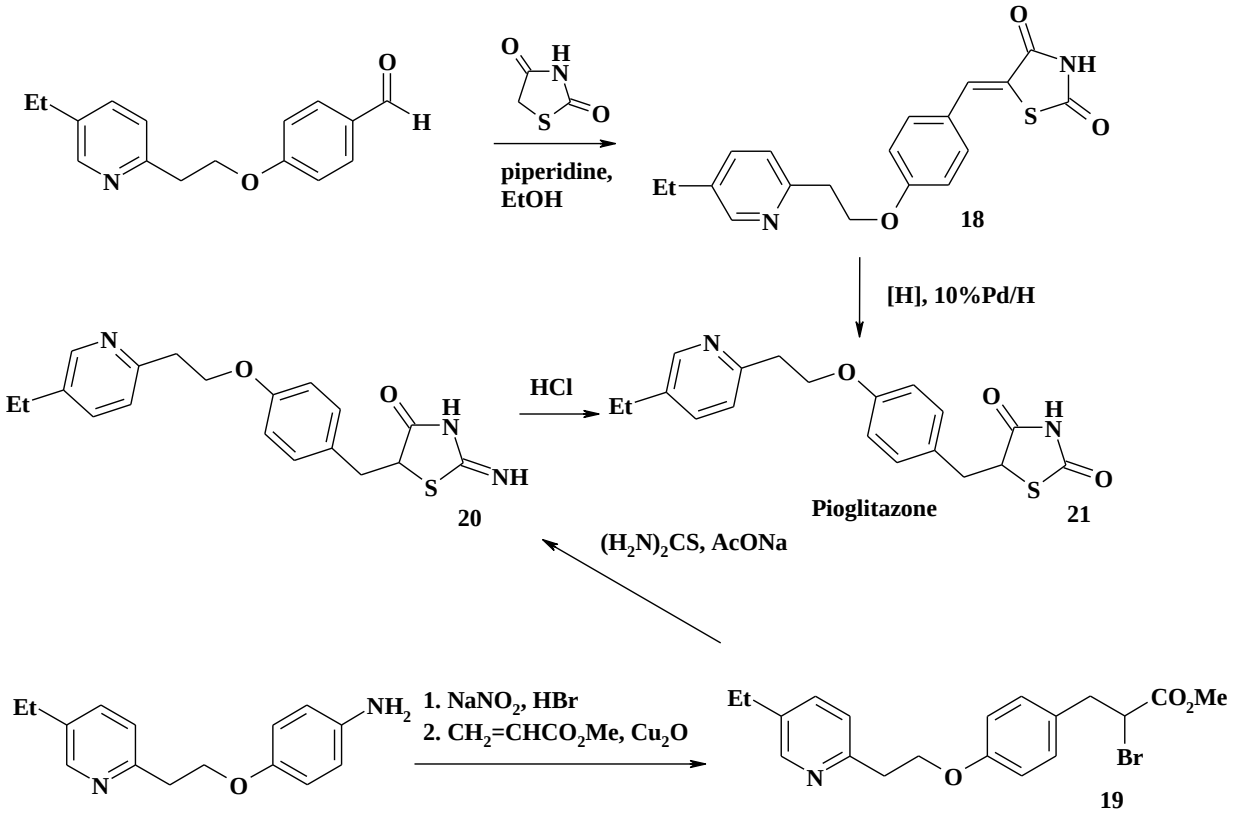
Схема 1.9



1.1.2. Деякі хімічні перетворення 5-іліден-4-тіазолідинонів як важлива складова дизайну «лікоподібних молекул». Одним із важливих напрямків структурної модифікації 5-іліден-4-тіазолідинонів є відновлення подвійного зв’язку метиліденового фрагменту з утворенням 5-арил(гетерил)метилен- похідних. Зокрема, 5-ариліден-2,4-тіазоліндіони, одержані за реакцією Кньовенагеля, є напівпродуктами синтезу гіпоглікемічних

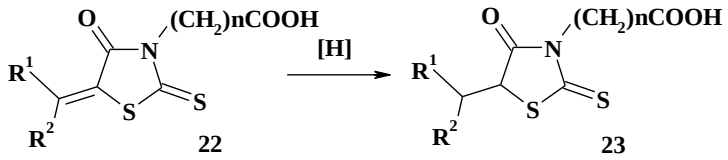
тіазолідиндіонів. Відновленням 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіонів **18** здійснюють воднем при каталізаторі 10%Pd/C або магнієм в метанолі. З використанням такого підходу одержують такі лікарські засоби як піоглітазон **21** [46], розіглітазон [46], енглітазон [40] (схема 1.10). Крім того, існує альтернативний метод синтезу 5-бензил-2,4-тіазолідиндіонів, який базується на одержанні α-галогенопропіонату **19** за реакцією Меєрвейна (радикальне приєднання діазоній галогеніду до алкілакрилату в присутності Cu_2O). Циклізація α-галогенопропіонату з тіосечовиною і наступний гідроліз проміжного похідного псевдотіогідантоїну (**20**) приводять до необхідного 5-бензил-2,4-тіазолідиндіону **21** [47,48,85-87].

Схема 1.10



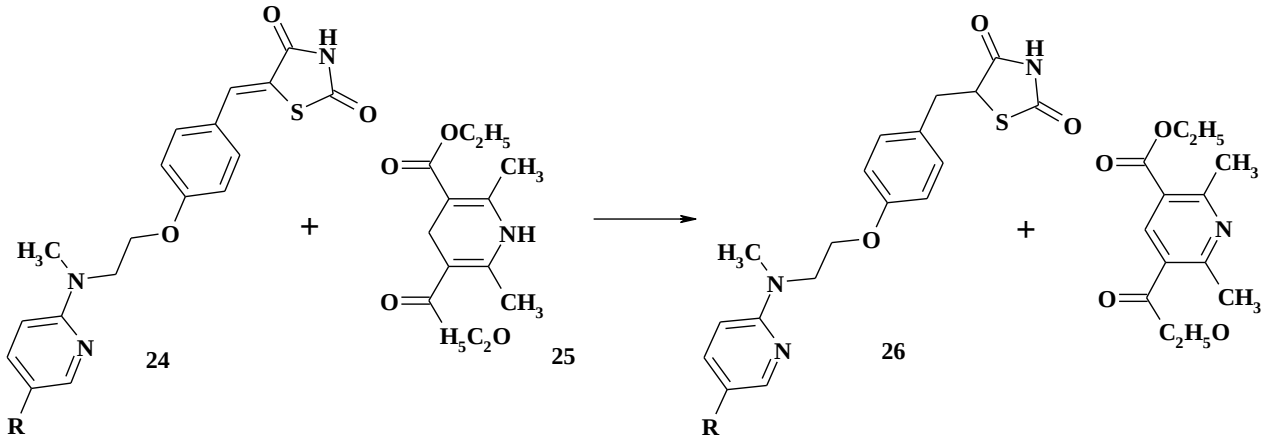
Для відновлення подвійного зв'язку 5-іліден-3-карбоксиметил-2-тіоксо-4-тіазолідинонів **22** і синтезу відповідних 5-алкілпохідних **23** (схема 1.11) у реакції відновлення також з успіхом використовують $NaBH_4$ в розчині ДМФА [56], або 10% Pd/C і $NaHCO_3$ у водному середовищі під тиском водню 3 атм [88,89].

Схема 1.11



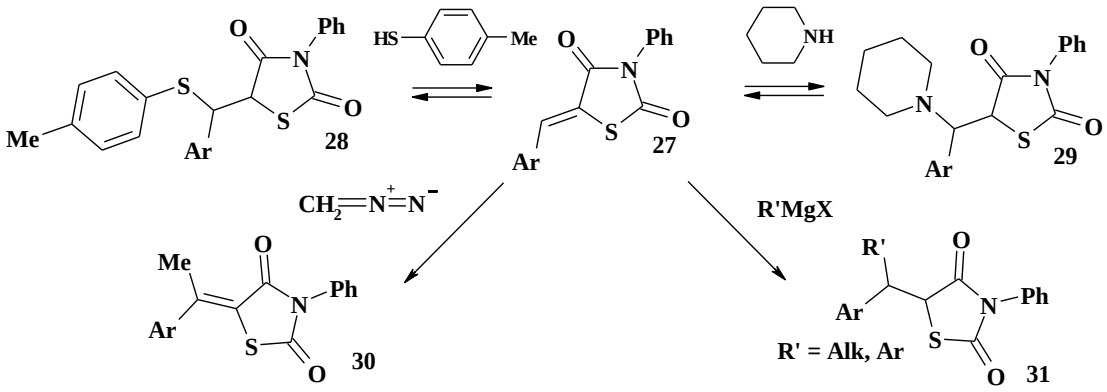
Ефективне і регіоселективне відновлення 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіонів **24** з утворенням 5-бензилпохідні **26** (схема 1.12) проводять за допомогою дигідропіридину Ганча **25** (3,5-дикарбетокси-2,6-диметил-1,4-дигідропіридину) з використанням *silica gel* як кислотного каталізатора [90].

Схема 1.12



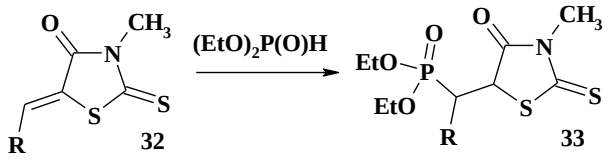
Як зазначалось раніше, фармакологічно активні 5-ен-4-тіазолідинони трактують як потенційні акцептори Міхаеля у біологічних системах. Очевидно, що відповідні хімічні властивості є притаманними і для класичного органічного синтезу. Так, 5-ариліден-3-феніл-2,4-тіазолідиндіони **27** приєднують тіокрезол або піперидин за активованим подвійним зв'язком з утворенням нестійких похідних **28**, **29** (схема 1.13), які розкладаються на вихідні сполуки при температурі вищій ніж температура топлення. Дещо по-іншому проходить взаємодія 5-ен-4-тіазолідинонів з діазометаном. Зокрема, діазометан атакує електрофільний Карбон 5-ариліден-3-феніл-2,4-тіазолідиндіонів **27** і метилює подвійний зв'язок з утворенням 5-алкілзаміщених **30** [91]. У той же час, взаємодія 5-ариліден-3-арил-2,4-тіазолідиндіонів з реактивами Гріньяра також проходить з алкілюванням подвійного зв'язку в положенні 5 4-тіазолідинонового циклу (**31**) [92,93].

Схема 1.13



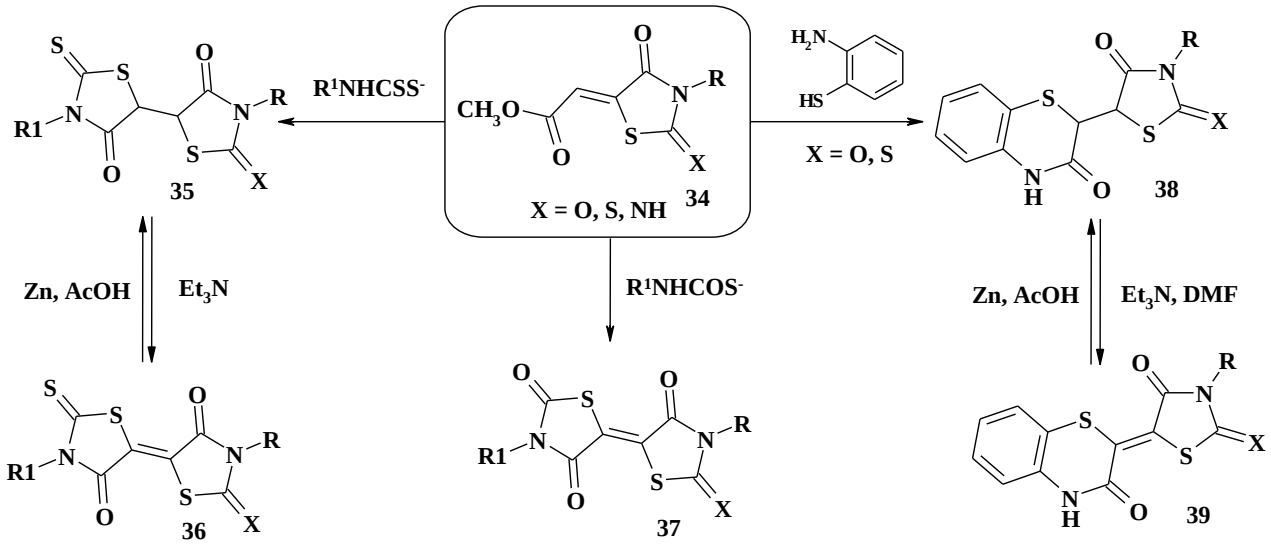
У схожій манері 5-ариліденпохідні 2-тіоксо-4-тіазолідинону **32** утворюють оригінальні фосфонотіазолідинони **33** (схема 1.14) при використанні мікрохвильового опромінення потужністю 350 ВТ на поверхні KF/Al_2O_3 [65].

Схема 1.14



Властивості 5-іліден-4-тіазолідинонів як потенційних акцепторів Міхаеля можуть бути використані для синтезу симетичних біциклічних тіазолідинонів, а також різноманітних 5-ен-гетерилзамішених. Зокрема, приєднання Міхаеля (схема 1.15) дитікарбамінатів та тіокарбамінатів до подвійного зв'язку 5-метоксикарбонілметиліден-4-тіазолідинонів **34** супроводжується наступною спонтанною гетероциклізацією і утворенням проміжних інтермедіатів 5,5'-ди-4-тіазолідинонів **35**, які не виділялись з реакційної суміші, а піддавались оксидації триетиламіном *in situ* до похідних **36, 37**. Оригінальні 5,5'-ди-4-тіазолідинони **35** також одержані відновленням подвійного зв'язку сполуки **36** дією Zn в середовищі оцтової кислоти [94]. Взаємодією вихідних 5-метоксикарбонілметиліден-4-тіазолідинонів **34** з *о*-амінотіофенолом синтезовано нові 5-(3-оксо-2,3-дигідро-4*H*-1,4-бензотіазиніл-2)-4-тіазолідинони **38**, які також піддавались оксидації триетиламіном в середовищі ДМФА до відповідних дегідропохідних (5-ен-4-тіазолідинонів) **39** [95].

Схема 1.15

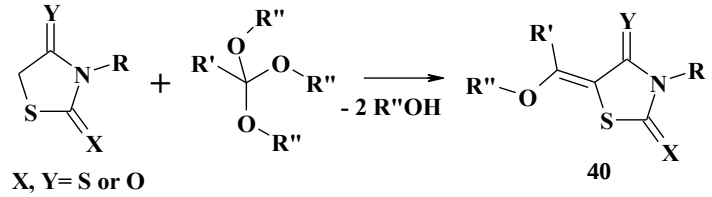


1.2. Синтетичні підходи до 5-єнаміно-4-тіазолідинонів як потенційних «лікоподібних молекул»

1.2.1. Синтез 5-єнаміно-4-тіазолідинонів на основі 5-етокси-метиленпохідних. Лабільність та СН-кислотність метиленової групи в положенні 5 4-тіазолідинонового циклу є передумовою взаємодії роданінів, 2,4-тіазоліндіонів та псевдотіогідантоїнів з ортоефірами карбонових кислот з утворенням відповідних 5-алкоксиметиленпохідних [96]. Зазначені сполуки є зручними “building blocks” для отримання 5-єнаміно-4-тіазолідинонів (5-амінометилен-4-тіазолідинонів). Для синтезу 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів **40** використовують ортоефіри загальної формули $RC(OR')_3$ (схема 1.16). Зазвичай використовують триетилортоформіат і отримують відповідні 5-етоксипохідні 4-тіазолідинонів. Триметилортоформіат застосовують рідше [96]. Умови отримання 5-етоксипохідних варіюють в залежності від активності метиленової групи в положенні 5 гетероциклів. Класично, похідне 4-тіазолідинону нагрівають протягом 2 і більше годин з невеликим надлишком триетлформіату в середовищі оцтового ангідриду, який відіграє роль

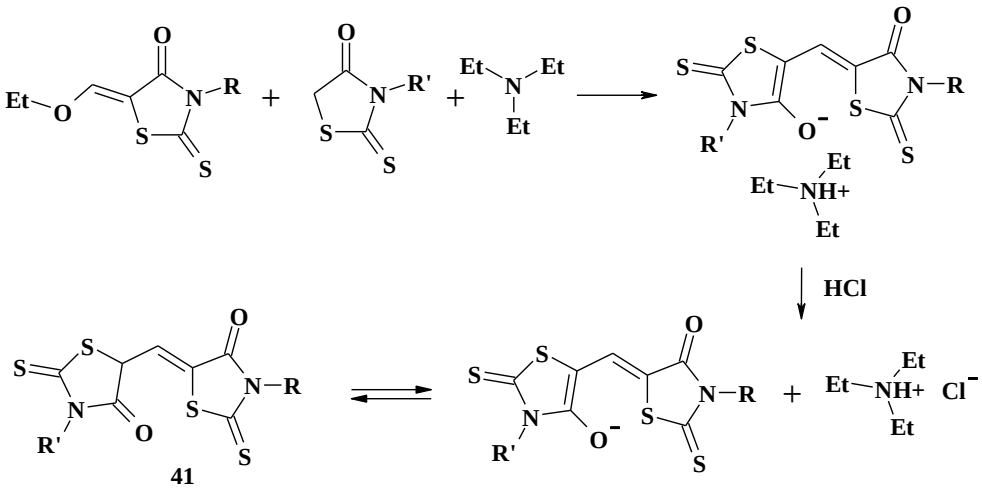
полярного апротонного розчинника та основного каталізатора необхідного для конденсації.

Схема 1.16



У зазначеній реакції найбільш вивченими є похідні 2-тіоксо-4-тіазолідинонів (роданінів), причому синтез найпростіших представників 5-метокси- та 5-етоксиметиленроданінів, а також 3-метил-, 3-етил-, 3-(3,5,5-триметилгексил)- та 3-феніл-5-етоксиметилроданінів вперше описано в 1954 році [97]. Крім того, у зазначеній роботі запропоновано підхід до синтезу симетричних та несиметричних біс-роданінів (**41**) взаємодією 5-незаміщеного роданіну з його 5-етоксиметил похідним в присутності третинних амінів (схема 1.17). В якості третинних амінів апробовано триетиламін, 2-етил-гексилдиметиламін, бензилдиметиламін, триетаноламін та *N*-метилморфолін, проте найкращим каталізатором реакції виявився триетиламін.

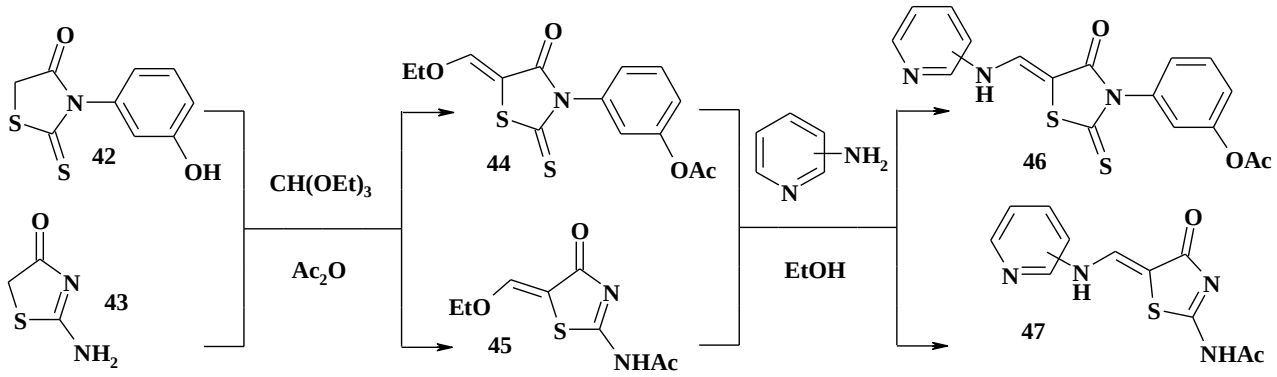
Схема 1.17



Застосування оцтового ангідриду для взаємодії з ортоетилформіатом призводить до ацилювання NH- та OH-кислотних центрів, (вільних NH_2-, -NH- та OH-груп), що часто створює певні незручності при проведенні синтезу, особливо коли перераховані групи є елементами фармакофорного фрагменту

біологічно активних похідних. Так, взаємодією 3-(3-гідроксифеніл)-2-тіоксо-4-тіазолідинону **42** або 2-амінотіазол-4(5*H*)-ону **43** з ортоетилформіатом в ацетангідриді одержано 5-етоксиметиленпохідні ацетильовані за фенольною (**44**) та екзоциклічною аміногрупами (**45**), відповідно (схема 1.18). На основі одержаних реагентів в реакції нуклеофільного заміщення з амінопіридинами одержано відповідні 5-амінометиленпохідні **46**, **47** [98].

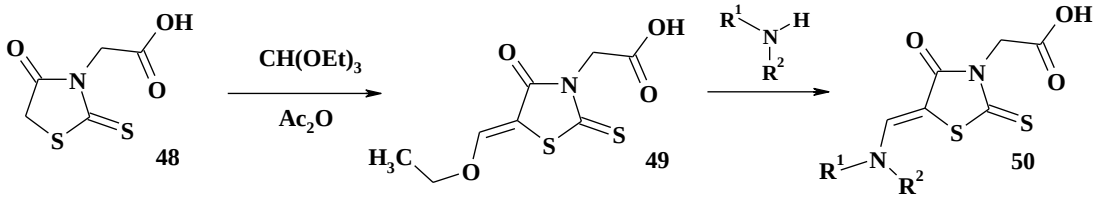
Схема 1.18



Для усунення небажаного ацетилювання за умови достатньої СН-кислотності метиленової групи 4-тіазолідинонів можливим є отримання відповідних 5-етоксипохідних без використання оцтового ангідриду. Так, описано синтез 5-етоксиметилен-3-(4-сульфаніламіно)феніл-2-тіоксо-тіазолідин-4-ону [99] без використання оцтового ангідриду шляхом нагрівання/сплавляння еквімолярних кількостей відповідного роданіну та ортоетилформіату протягом 1 години при 200 °С.

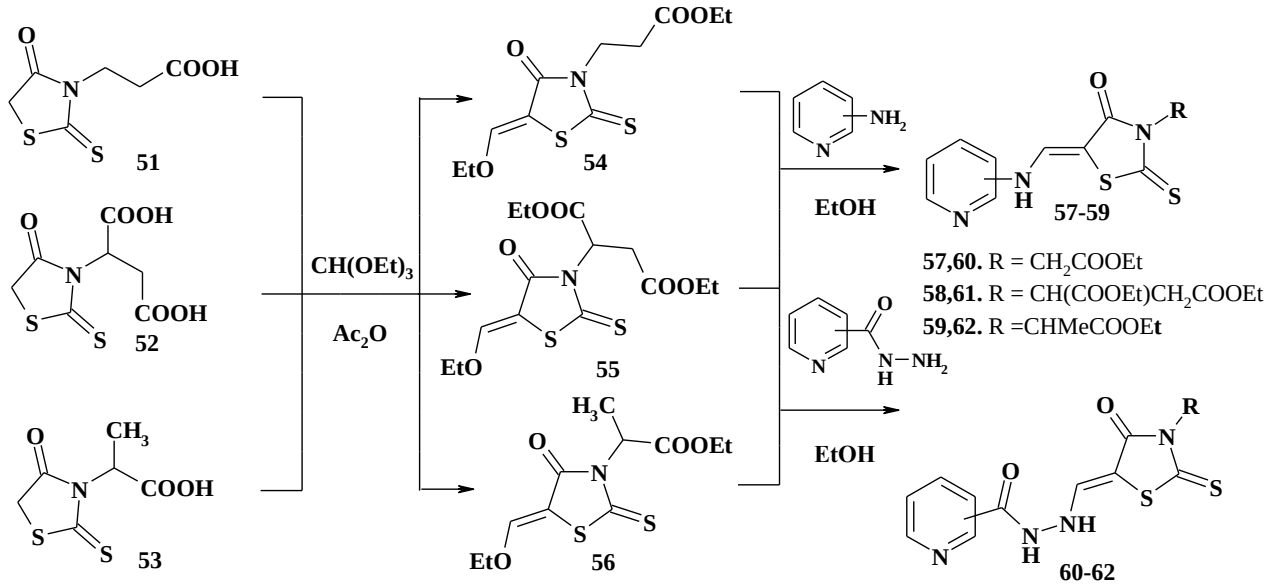
У доступній науковій літературі описані синтези похідних 5-етоксиметиленроданін-3-алканкарбонових кислот. Причому, ряд авторів отримують в якості продуктів похідні з вільною карбоксильною групою, тоді як інші – з естерним угрупуванням. Так, 3-карбоксиметилроданін **48** реагує з ортоформіатним ефіром в середовищі ацетангідриду з утворенням 3-карбоксиметил-5-етоксиметиліденроданіну **49** (схема 1.19). Сполука **49** закономірно взаємодіє з первинними і вторинними амінами в спирті з утворенням різноманітних 5-заміщених амінометиліденпохідних 3-карбокси-метилроданіну **50** [100].

Схема 1.19



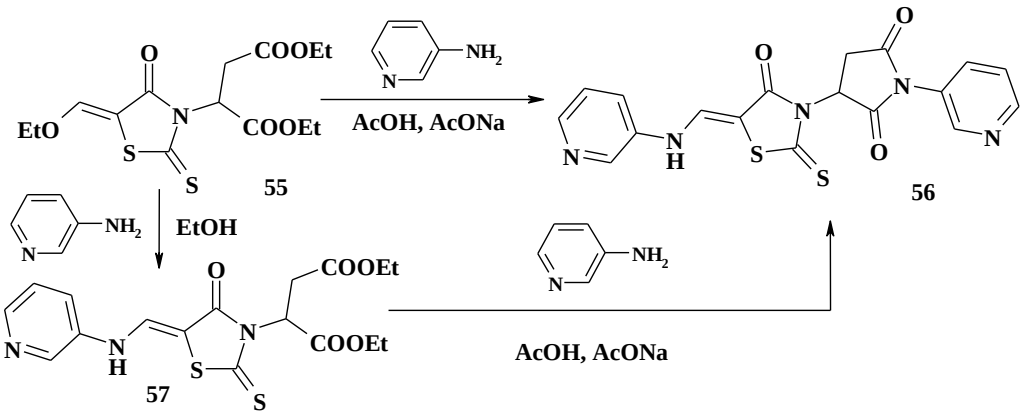
У той же час, у випадку 2-тіоксо-4-тіазолідинон-3-алканкарбонових кислот **51**, **52** та **53** в умовах реакції з ортоетилформіатом в оцтовому ангідриді паралельно з утворенням 5-етоксиметиленової групи відбувається естерифікація карбоксильних груп (сполуки **54-56**, схема 1.20). На основі зазначених 5-етоксиметиленроданінів при взаємодії з амінопіридинами та гідразидами ізонікотинової та піколінової кислот в етанолі з високими виходами одержано ряд фармакологічно привабливих піридилзаміщених 5-амінометиленпохідних **57-62** [98].

Схема 1.20



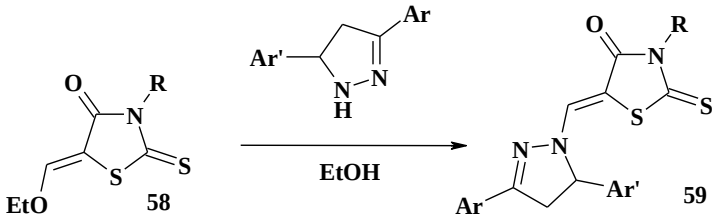
Важливо відзначити, що сполука **55** виявилась ефективним реагентом для синтезу роданін-піролідиндіонових кон'югатів. Так, при взаємодії сполуки **55** з двократною кількістю 3-амінопіридину утворюється 3,5-дипіридинілзаміщене похідне 2-тіоксо-4-тіазолідинону **56**, яке можна одержати зустрічно взаємодією 5-(3-піридиніл)амінометиленпохідного **57** з 3-амінопіридином в середовищі етанолу (схема 1.21).

Схема 1.21



Синтези 5-амінометиленпохідних на основі 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів мають достатню перспективу для дизайну потенційних «лікоподібних молекул» [101]. Так, з метою одержання сполук з протипухлинною [102] та протитрипаносомною [103] активністю одержано піразолін-4-тіазолідинонові кон'югати **59** при використанні 3,5-діарил-2-піразолінів в реакції амінолізу 5-етоксиметилен-2-тіоксо-4-тіазолідинонів **58** (схема 1.22).

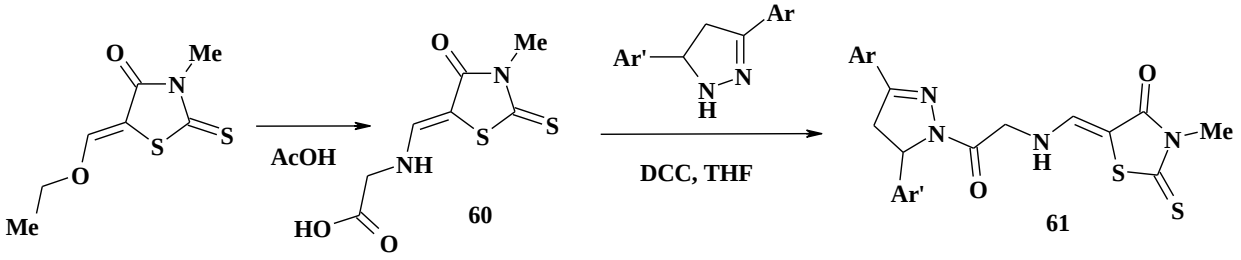
Схема 1.22



R = H, Me, furan-2-ylmethyl, 4-Me-C_6H_4, 3-AcO-C_6H_4, 4-AcO-C_6H_4, 3-CF_3-C_6H_4, pyridin-3-yl, CH_2CH_2COOEt

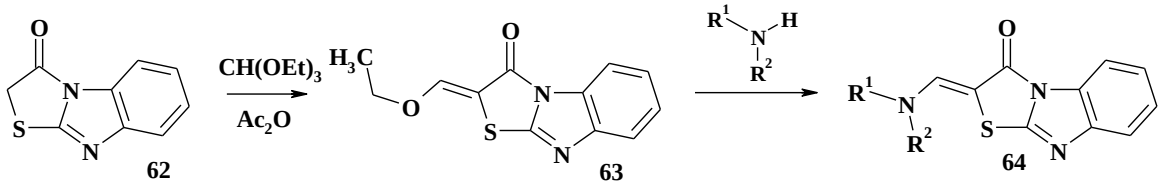
Досить цікавим є використання в якості амінокомпоненти амінокислот, зокрема гліцину [103], що приводить до утворення амінометиленпохідного **60** (схема 1.23), якого можна функціоналізувати за карбоксильною групою (**61**).

Схема 1.23



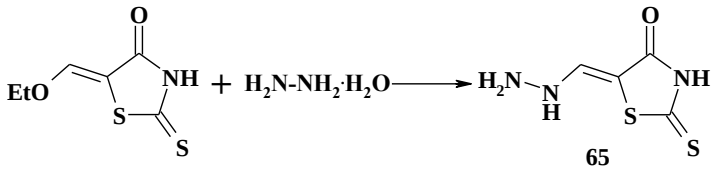
Описані методи синтезу етокси- та амінометиленпохідних для конденсованих гетероциклічних систем з 4-тіазолідиноновим циклом. Так, в реакції бензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазол-3-ону **62** з ортоетилформіатом в оцтовому ангідриді [104] синтезовано 2-етоксиметиленбензо[4,5]імідазо[2,1-*b*]тіазол-3-он **63**, на основі якого одержано відповідні амінометиленпохідні **64** (схема 1.24).

Схема 1.24



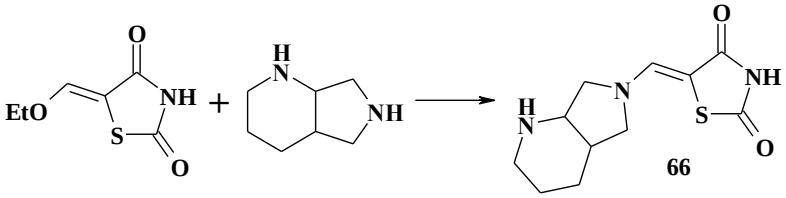
На основі 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів можна отримати нові реагенти для синтетичних перетворень. Так, описано синтез 5-гідразинометилен-2-тіоксо-4-тіазолідинону **65** з відповідного 5-етоксипохідного та гідразингідрату (схема 1.25) [105]. Зазначений реагент є важливими структурним блоком для реакцій гетероциклізації.

Схема 1.25



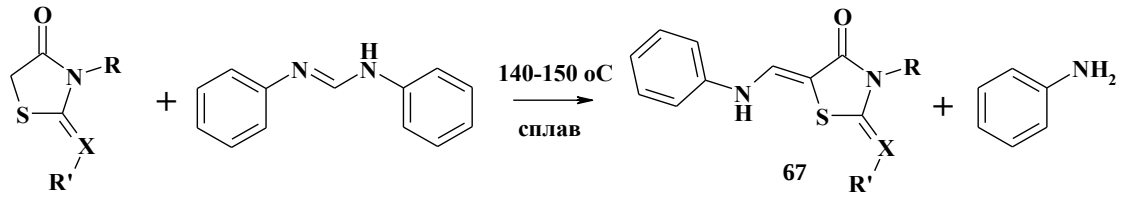
Достатньо вивченими в реакції амінолізу 5-етоксипохідних є вторинні аліфатичні аміни, серед них октагідропірроло[3,4-*b*]піридин [106]. Цікаво, в реакції з 5-етоксиметилен-2,4-тіазолідиндіоном зазначений реагент утворює 5-амінопохідне **66** по пірольному атому азоту (схема 1.26).

Схема 1.26



1.2.2. Інші методи синтезу 5-амінометилен-4-тіазолідинонів. Взаємодія різноманітних структурно модифікованих по положеннях 2 і 3 4-тіазолідинонів з заміщеними *N*,*N*′-формамідинами є зручним одностадійним (“one-step”) методом для отримання 5-R-амінометиленпохідних. Перші спроби використання зазначеної синтетичної трансформації описані ще в 1916 році в роботі [107] та дещо ширше розвинуті авторами в роботі 1921 року [108]. Загальний підхід включає використання електрофільних властивостей атому карбону заміщених формамідинів та нуклеофільних властивостей СН-кислот, якими в даному випадку виступають метиленактивні 4-тіазолідинони. Так, описано методи синтезу 5-феніламінометиленових похідних **67** шляхом сплавляння N,N′-дифенілформамідину з 3-феніл-2-(феніл)іміно-4-тіазолідиноном, 2-(феніл)іміно-4-тіазолідиноном, 2-(N-метил-N-феніламіно)-тіазол-4-оном, 2,4-тіазолідин-діоном та 3-феніл-2,4-тіазоліндіоном, тощо (схема 1.27).

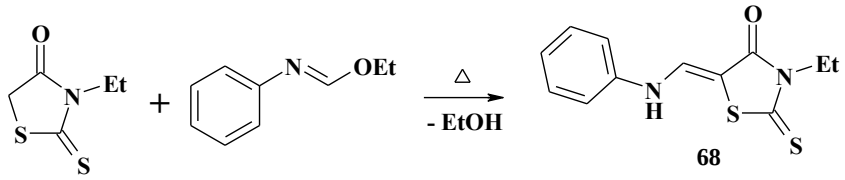
Схема 1.27



Цільові 5-амінометиленпохідні отримані з високими виходами (від 50 до 70-80%) шляхом 3-5 годинного нагрівання компонентів на масляній бані. Збільшення тривалості процесу нагрівання знижувало кількісний вихід, спричиняло розклад і осмолення продуктів реакції та ускладнювало процес виділення та очищення. Незважаючи на деякі технічні труднощі, пов’язані з важкістю температурного контролю, тощо, при виконанні реакцій методом сплавляння, зазначений підхід має деякі переваги в порівнянні з іншими методами синтезу 5-R-амінометиленпохідних на основі реакцій з *N*,*N*′-формамідинами в тому, що дозволяє отримати цільові продукти незаміщені по атому Нітрогену в аміноетиленовому фрагменті.

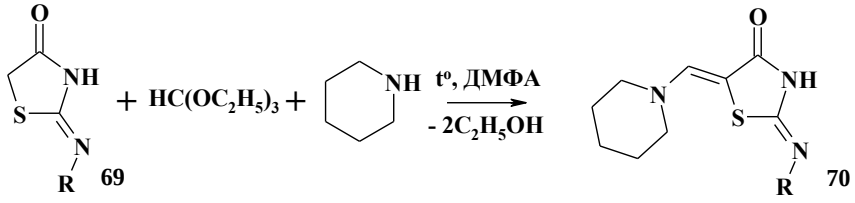
Синтетичними еквівалентами *N,N′*-формамідинів в синтезі 5-R-амінометиленпохідних 4-тіазолідинонів виступають менш стабільні та важче доступні естери формімідової кислоти. Так, 3-етил-5-феніламіно-2-тіоксо-4-тіазолідинон **68** [109] одержують з виходом 95% шляхом кип'ятіння 3-етил-роданіну з невеликим надлишком етилового естеру *N*-фенілформімідової кислоти в середовищі етанолу (схема 1.28).

Схема 1.28



Одним з цікавих підходів до синтезу 5-амінометилен-4-тіазолідинонів є використання мультикомпонентних реакцій. Так, 5-(піперидино)метилен-2-гетериламіно-4-тіазолідинони **70** [110,111] одержані в умовах однореакторної ("one-pot") взаємодії деяких 2-(гетерил)аміно-тіазолідин-4-онів **69** з триетилортоформіатом та піперидином в середовищі диметилформаміду (схема 1.29).

Схема 1.29

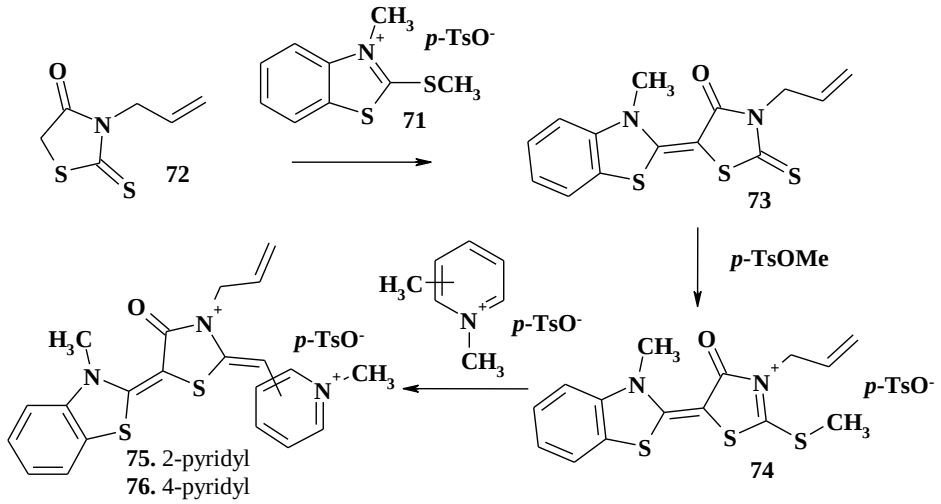


1.3. Інші методи синтезу 5-ен-4-тіазолідинонів

Одним з підходів до синтезу 5-гетерилідензаміщених роданінів є одержанння мероціанінових барвників, які є перспективними сполукам для молекулярного дизайну структури потенційних лікарських засобів. Синтез мероціанінів здійснюють наступним прикладом. Нейтральний мероціанін **73** одержують конденсацією 3-алілроданіну **72** та тіазолієвої солі **71**, яка є

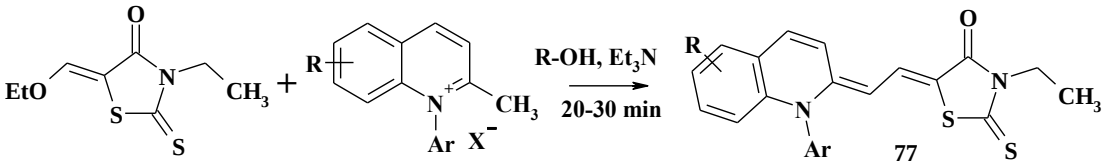
продуктом реакції 2-метилтіобензтіазолу і метил-*n*-толуолсульфонату, в присутності триетиламіну при 0°С. S-Метилювання мероціаніну **73** метил-*n*-толуолсульфонатом проходить при температурі 120°С. Одержаний продукт **74** є реагентом для синтезу родаціанінів **75** і **76** взаємодією з толуолсульфонатами 1,2- та 1,4-диметилпіридинію в присутності триетиламіну [112]:

Схема 1.30



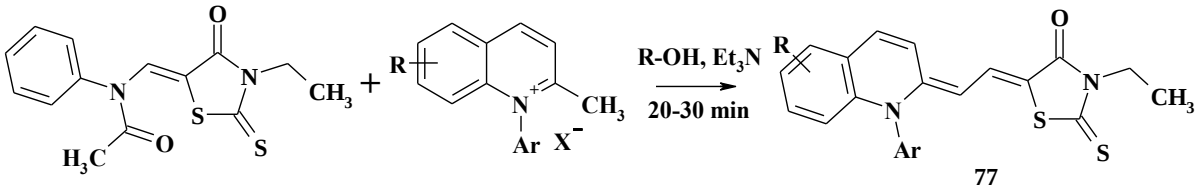
Одним із цікавих прикладів препаративного застосування 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів є взаємодія з солями N-арилхінальдонію [113], яка також приводить до утворення мероціанових барвників **77** (схема 1.31).

Схема 1.31



Амінометиленові та ацетамінометиленові фрагменти в положенні 5 4-тіазолідинонового циклу є зручними нуклеофугами. Так, конденсація ацетанілінометиленроданінів з солями N-арилхінальдонію (схема 1.32) приводить до заміщення аміном етиленової групи і утворення мероціанових барвників **77**, наведених у попередній схемі [113].

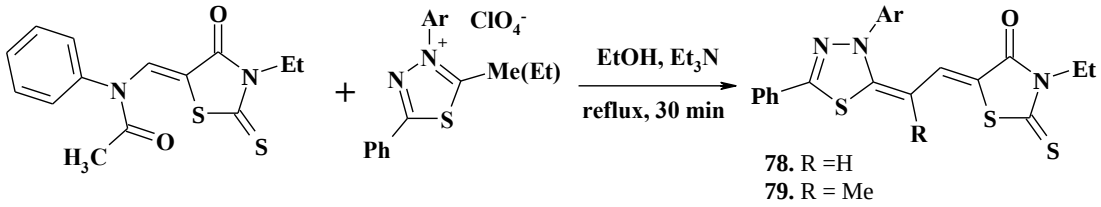
Схема 1.32



77

Для синтезу мероціанінінових барвників застосовують ацетилювання NH-групи амінометиленового фрагменту шляхом кип'ятіння протягом 10 хв в суміші оцтовий ангідрид – тріетиламін [109], тому для наступних перетворень з перхлоратами 3,5-діарил-1,3,4-тіадіазолію використовують вже N-ацильовані похідні, що дозволяє одержати тіадіазол-4-тіазолідинонові кон'югати **78**,**79** (схема 1.33).

Схема 1.33

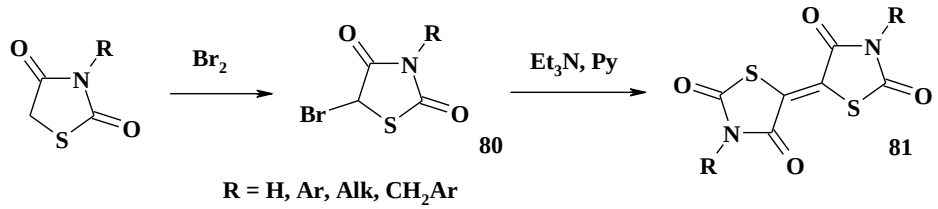


78. R =H
79. R = Me

Важливо відзначити, що наведені синтетичні підходи широко застосовується в медичній хімії для отримання потенційних біологічно активних родаціанових/мероціанових барвників з різним спектром фармакологічної активності [114].

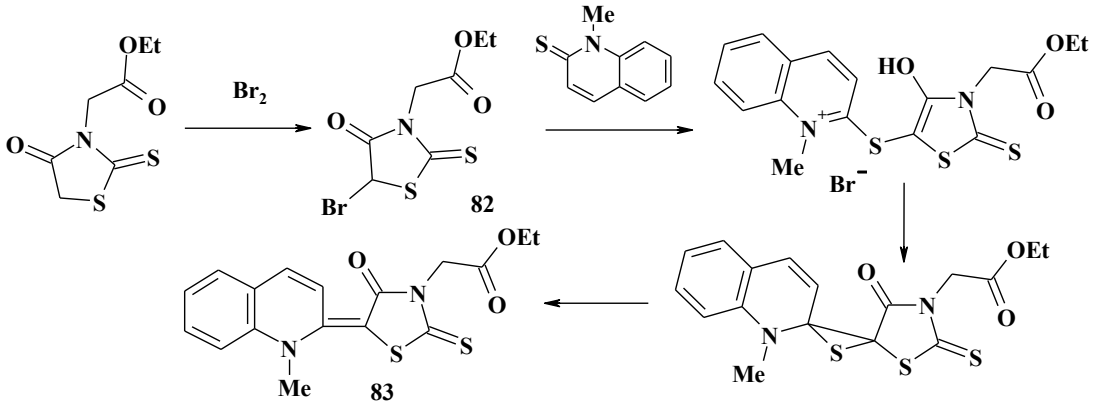
4-Тіазолідинони легко бромуються в положення 5 тіазолідинового циклу, що має важливе препаративне значення в органічній хімії [115]. При бромуванні похідних 2,4-тіазолидіндіону з високими виходами одержані відповідні 5-бромопохідні **80** [116,117]. 5-Бромо-2,4-тіазолідиндіони виявились ефективними реагентами в органічному синтезі. На їх основі (схема 1.34), зокрема, одержано біциклічні тіазолідиндіони **81**, які також представляють групу 5-ен-4-тіазолідинонів [117].

Схема 1.34



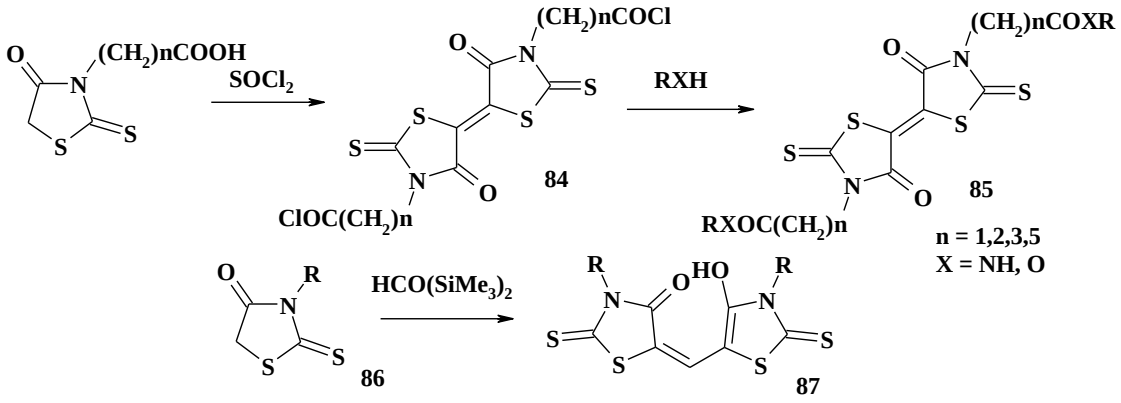
Крім того, основі етилового естеру 5-бромо-2-тіоксо-4-тіазолідинон-3-оцтової кислоти **82** запропоновано оригінальний метод синтезу (схема 1.35) похідних 5-гетериліденпохідних **83** [118]

Схема 1.35



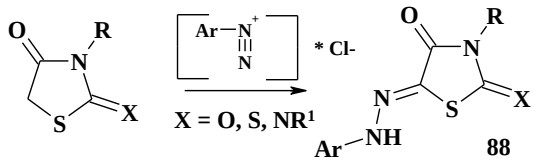
Як наслідок високої реакційної здатності метиленової групи в положенні 5 роданінового циклу можна розглядати димеризацію 3-карбоксіалкілроданінів під дією тіонілхлориду з утворенням дихлорангідридів біс-роданінового ряду **84**, на основі яких синтезовано аміди і естри **85** [119]. Короткочасне нагрівання 3-алкіл(арил)роданінів **86** з біс-(триметилсиліл)формамідом також приводить до димеризації і утворення біс-(3-R-роданініл-5)метиноксинів **87** [120].

Схема 1.36



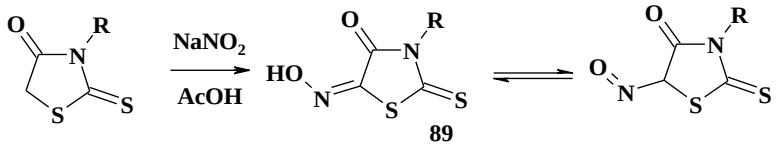
До групи 5-ен-4-тіазолідинонів також відносяться 5-гідразоно- та 5-ізонітрозапохідні. 5-Арилгідразопохідні **88** одержують взаємодією 5-незаміщених 4-тіазолідинонів з солями діафонію (схема 1.37). Реакцію проводять в розчині NH_4OH або в системі AcOH-AcONa [1,121-123].

Схема 1.37



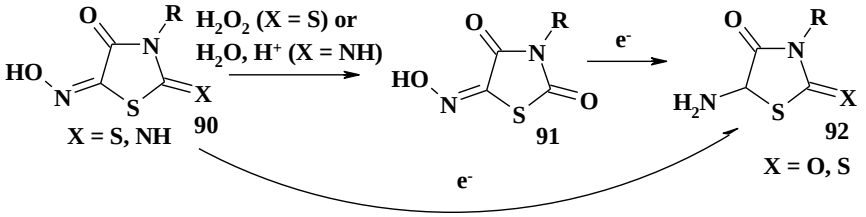
При взаємодії 3-заміщених роданінів з $NaNO_2$ (схема 1.38) в середовищі оцтової кислоти утворюються відповідні 5-ізонітрозопохідні **89** [124].

Схема 1.38



У зв'язку з недостатньо високою активністю метиленової групи в положенні 5 2,4-тіазоліндіону пряме нітрозування виявилось безуспішним на відміну від похідних 2-тіоксо- та 2-іміно-4-тіазолідинону. 5-Ізонітрозо-2,4-тіазоліндіони **91** (схема 1.39) синтезовано з відповідних похідних роданіну і псевдотіогідантоїну **90** дією пероксиду водню за реакцією детіонування або кислотним гідролізом іміногрупи [125]. Шляхом електрохімічного відновлення 5-ізонітрозо-4-тіазолідинонів **91** одержано 5-аміно-4-тіазолідинони **92**, які є перспективними реагентами в хімії гетероциклів [126,127].

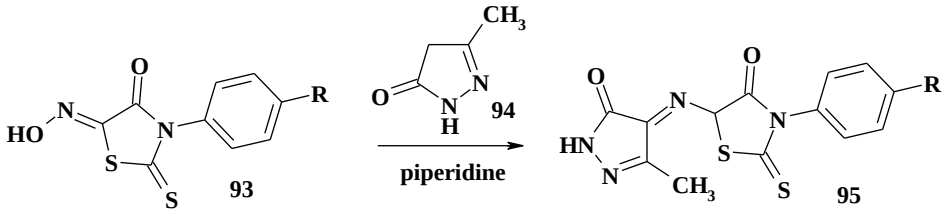
Схема 1.39



Важливо відзначити, що ізонітрозо-2-тіоксо-4-тіазолідинони реагують з метиленактивними гетероциклами в умовах основного каталізу. Так, 3-арил-5-

ізонітрозо-2-тіоксо-4-тіазолідинони **93** в реакції з 3-метилпіразолін-5-оном **94** (схема 1.40) при каталізі піперидином утворюють 4-(3-арилроданініл-5-іміно)-3-метилпіразолін-5-они **95** [128].

Схема 1.40



1.4. Особливості фармакології 5-ен-4-тіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук

4-Тіазолідинони, як джерела потенційних лікарських засобів, є актуальними для фармації практично від початку минулого століття. Для зазначеного класу гетероциклів історично традиційними видами біологічної активності є антимікробна, фунгістатична та противірусна дії [129,130]. До середини 70 років пояснювалось певною структурною подібністю до антибіотиків пеніцилінового ряду. Розвиток методів медичної хімії та революційні зміни у скринінгових дослідженнях біологічно активних сполук, в першу чергу пов’язані з впровадженням високоефективного фармакологічного скринінгу, дозволили переосмислити зазначену групу гетероциклів. Так, було встановлено абсолютно неочікувані фармакологічні ефекти, що привело до впровадження в медичну практику принципово нової групи антидіабетичних засобів, окреслило перспективу 4-тіазолідинонів у терапії найбільш проблемних для людства захворювань, в тому числі онкологічних та серцево-судинних патологій, запальних станів, тощо. У наведеному фрагменті нашої роботи здійснено спробу систематизації одержаних останнім часом результатів фармакології 5-ен-4-тіазолідинів для об’єктивної оцінки перспективи цієї відомої групи біологічно активних сполук для медичної практики.

Відомо, що один з найпростіших представників 4-тіазолідинонів 2,4-тіазолідиндіон рекомендується як профілактичний засіб від дії радіації [131], що є одним з аргументів для використання зазначених гетероциклів як каркасів для моделювання потенційних лікарських засобів. Крім того, модифікація похідних 4-тіазолідинону приводить до різнопланової фармакологічної активності, причому найбільш важливим є впровадження 5-енових (ариліденових, гетерилідеових алкіліденових, єнамінових, тощо) фрагментів у положення 5 базового гетероциклічного фрагменту [132].

1.4.1. Протидіабетична активність 5-ен-4-тіазолідинонів. Останнім часом для медичної практики одною з актуальних проблем є пошук препаратів з протидіабетичною дією. Одними з піонерів відкриття медичного застосування тіазолідиндіонів як стимуляторів ендогенного інсуліну були вчені фармацевтичних компаній Takeda і Sankyo. У 1982 році науковці Takeda ідентифікували серію 5-(4-R-бензил)-2,4-тіазолідиндіонів, які зменшували резистентність до інсуліну і потенціювали його дію на деяких моделях діабету. Зокрема, перший представник зазначеної фармакологічної групи циглітазон зменшував рівні глюкози в крові, інсуліну в плазмі та тригліцеридів в інсулін-резистентних тварин і не виявляв активності на недіабетичних тваринах та на моделі стрептозотоцинового діабету. Протягом наступних років у науковій літературі появились публікації про відкриття серії нових гіпоглікемічних тіазолідиндіонів (рис. 2.), що остаточно сформувало нову концепцію в терапії інсуліннезалежного діабету. У 1997 році завдяки зусиллям співробітників Sankyo на фармацевтичний ринок Японії та США був випущений троглітазон. У 1996 році фірма Takeda впровадила піоглітазон в медичну практику Японії, а дещо пізніше і США. Розіглітазон (SmithKline Beecham) затверджено для клінічного застосування в США, а енглітазон (Pfiser), G1262570 (GlaxoWellcom), JTT-501 (JT) і MCC-555 (Mitsubishi) знаходяться на II стадії клінічних досліджень [133,134]. У 2003 році на фармацевтичний ринок України

впроваджено перший представник нової групи гіпоглікемічних засобів розіглітазон під торговою маркою Авандіа [135].

Троглітазон і його аналоги реалізують принципово новий підхід до процесу зв'язування інсуліну з рецепторами, при якому зменшується інсулінорезистентність за рахунок підсилення дії ендогенного інсуліну [134,136-139]. Механізм дії тіазолідиндіонів пов'язують з активацією PPARγ-рецепторів [140-143]. Диференціювання та вивчення властивостей сімейства PPAR-рецепторів відкриває певні перспективи для тіазолідиндіонів в плані ефективності при серцево-судинних захворюваннях. Зокрема одним з реальних аспектів нового застосування тіазолідиндіонів можуть стати патологія серця, зокрема його гіпертрофія [144,145].

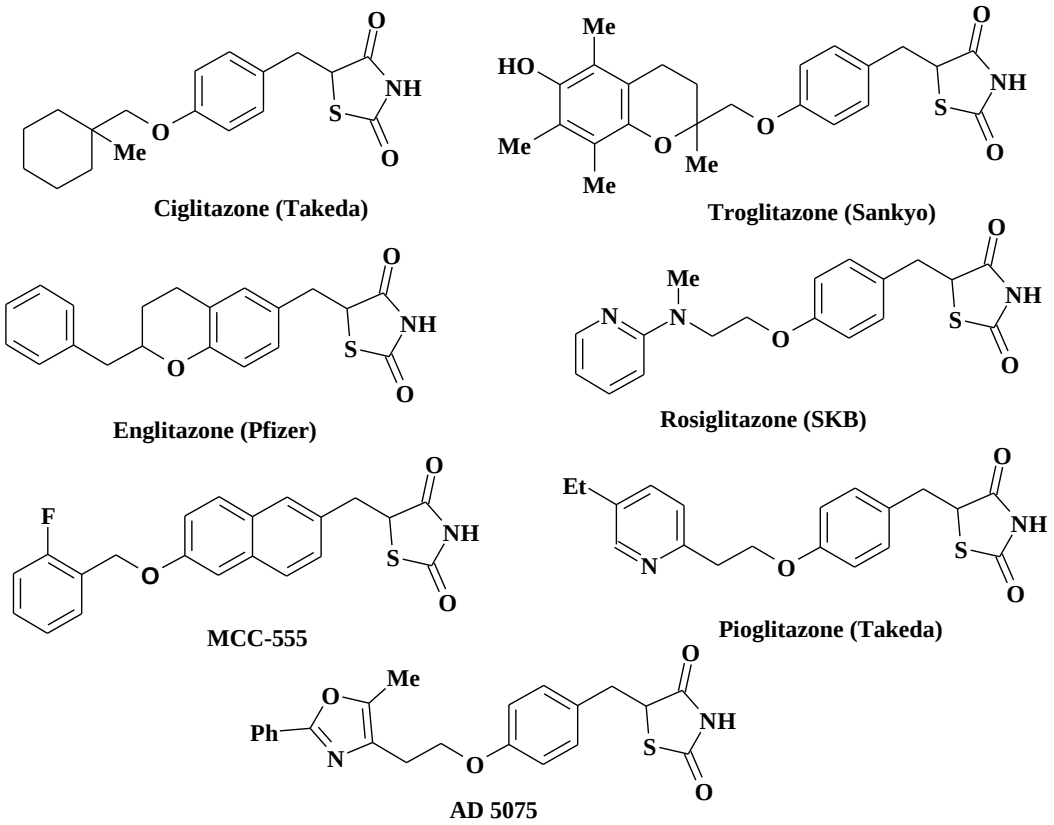


Рис. 2. Гіпоглікемічні засоби з групи 2,4-тіазолідиндіонів.

Важливо відзначити, що більшість глітазонів вміщують насичені фрагменти у положенні 5 базового гетероциклу, тоді 5-ен-похідні є активаторами PPAR-рецепторів в меншій мірі [49, 146]. У той же час введення

залишку карбонової кислоти в положення N3 та 5-енового фрагменту приводить до зниження гепатотоксичності (сполука **96**). Крім того, похідне **96** та його похідні за відсутності активності щодо PPAR мають високу антидіабетичну активність *in vivo* [147]. Це вказує на інший механізм протидіабетичної дії 5-ариліден-4-тіазолідинонів. 5-Ариліден-3-бензил-2,4-тіазолідиндіони **97**, **98** (рис. 3) [39], структурно споріднені 5-ен-2,4-тіазолідиндіони **99** з об'ємними фрагментами у положенні С5 і більш прості аналоги **100** також розглядаються як потенційні еуглікемічні та гіполіпідемічні засоби [148,149].

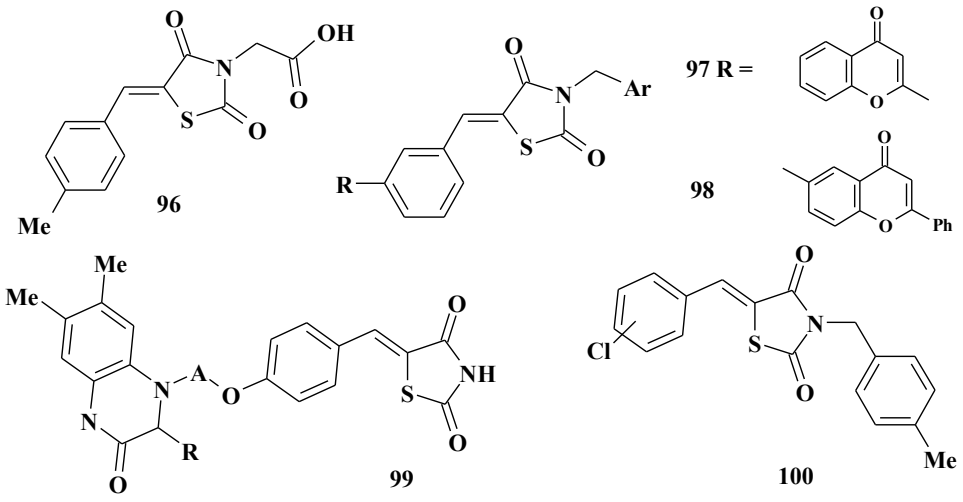
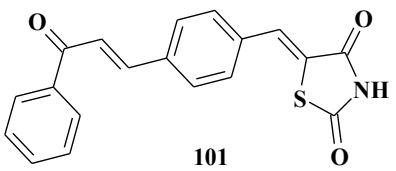


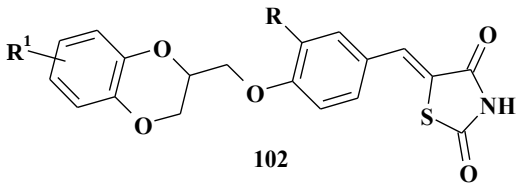
Рис. 3. 5-Ен-4-тіазолідинони як потенційні протидіабетичні лікарські засоби.

5-Бензиліден-2,4-тіазолідиндіони **101** (рис. 4) є новим класом інгібіторів α-глюкозидази [150]. α-Глюкозидаза (α-D-глюкозидглюкогідролаза) - це мембранно пов'язані екзо-діючі ферменти, що відповідають за каталіз останнього етапу в травному процесі вуглеводного обміну [151], тому їх інгібітори мають перспективу у фармакокорекції діабету. Похідні тіазолідиндіону **102**, що аміщують 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиновий фрагмент у положенні 5, виявились ефективними інгібіторами глікогенфосфорилази (глікогенфосфорилаза є ключовим ферментом регуляції рівня цукру в крові)

[152], що має значення для контролю концентрації глюкози в крові при діабеті 2 типу [153].



101



102

Рис. 4. 5-Ариліден-2,4-тіазолідинони як ефективні інгібітори α-глюкозидази та глікогенфосфорилази.

Враховуючи велику кількість праць з хімії та фармакології гіпоглікемічних тіазолідиндіонів [48,50,86,87,154,155], яка немає тенденції до зниження, можна з високою імовірністю прогнозувати впровадження нових оригінальних засобів.

Ще одним важливим аспектом можливого використання 5-ен-4-тіазолідинонів у медичній практиці є перспектива фармакотерапії ускладнень діабету, враховуючи їх властивості як інгібіторів альдозоредуктази. Незважаючи на використання сучасних пероральних цукрознижуючих засобів та препаратів інсуліну, проблема попередження ускладнень цукрового діабету залишається надалі актуальною. Прогресування хронічних ускладнень діабету, таких як катарактогенез та мікроангіопатії, включаючи нефропатії, ретинопатії та нейропатії, може бути зв’язане з надлишком вільної глюкози у відповідних тканинах, що часто є причиною втрати сенсорного відчуття, зору, порушення ренальної екскреції і навіть передчасної смерті. На сьогодні відомо, що виникнення ранніх та пізніх ускладнень цукрового діабету, в значній мірі пов'язане з активацією мінорних шляхів перетворення глюкози, зокрема поліольного – за участю альдозоредуктази (АР) та сорбітолдегідрогенази (схема 1.41). Альдозоредуктаза (ЕС. 1.1.1.21) – це мономерний фермент з Mr 30-40 кД і субстратною специфічністю до альдоз [156,157]. Її фізіологічна роль полягає в забезпеченні додаткового шляху утилізації глюкози і усунення з клітини токсичних речовин, що містять альдегідну групу.

Схема 1.41

Вперше шкідливий вплив АР на тканини людського організму був описаний Kinoshita на прикладі кришталика ока [158]. Його дослідження сформували основу осмотичної теорії діабетичної катаракти. Так, в умовах гіперглікемії сорбітол утворюється значно швидше, ніж перетворюється на фруктозу, що спричинює його внутрішньоклітинне нагромадження, яке супроводжується гіперосмотичним ефектом. Рідина нагромаджується в клітині, що в подальшому спричинює її пошкодження і відповідно порушення функцій. Вважається, що надмірний перехід глюкози в сорбітол у тканинах, спричинений дією альдозоредуктази, приводить до діабетичних ускладнень, таких як катаракта, невропатії, ретинопатії, ангіопатії тощо [156-158]. Серед чисельних інгібіторів альдозоредуктази (АР-інгібітори, рис. 5) необхідно виділити предстаника групи роданін-3-алканкарбонових кислот ***Epalrestat*** (*ONO-2235, Kinedak, Sorbistat*). *Epalrestat* впроваджений у 1982 році компанією ONO Pharmaceuticals [37,159]. За останні десятиліття відкрито серії високоселективних АР-інгібіторів серед 5-ариліденроданін-3-алканкарбонових кислот **103** [56,74]. Аналогічну активність також проявляють структурно подібні похідні 2,4-тіазолідиндіонів **104**. Так, 2,4-діоксо-5-(нафтилметиліден)-3-тіазолідиноцтові кислоти інгібують альдозоредуктазу, проте їх дія дещо нижча, ніж у відповідних 2-тіоксоаналогів **103** [37].

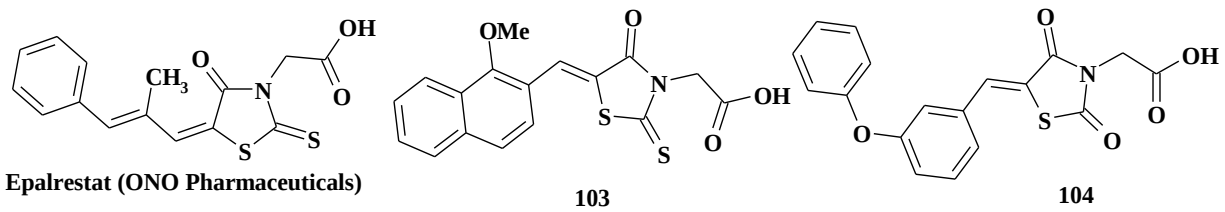


Рис. 5. Похідні 4-тіазолідону – інгібітори альдозоредуктази.

1.4.2. Протиракова активність 5-ен-4-тіазолідинонів. Одним з яскраво виражених фармакологічних ефектів 5-ен-4-тіазолідинонів є протиракова дія. Так, 5-поліеніліден-4-тіазолідони (сполуки **105** та **106**, рис. 6) проявляють ретиноїдну активність, яка вивчалась по здатності пригнічувати диференціацію людських промієлоцитних клітин лейкемії HL-60 [54]. Тіазолідини пригнічують диференціацію зрілих гранулоцитів на рівні 9*E*-ретиноєвої кислоти. Похідні 2,4-тіазолідиндіонів (X=O) є більш активні, ніж відповідні похідні роданіну (X=S). Як відзначено вище, останнім часом одержано велику групу гіпоглікемічних тіазолідиндіонів як агоністів PPAR-рецепторів. 5-Поліеніліден-2,4-тіазолідиндіони **105** та **106** також активують PPAR-залежні функції, в тому числі ретиноїдну дію.

Конденсація Кньовенагеля піридоксаль-5'-фосфату (вітамін B_6) з роданіном проходить з утворенням трьох водорозчинних похідних 5'-O-фосфонопіридоксиліденроданіну (B_6PR): вільної кислоти **107** та двох мононатрійних солей - (*Z*)-B_6PRNa гемігептадекагідрату та (Z)-B_6PRNa геміпентагідрату (рис. 5). Для (*Z*)-B_6PRNa гемігептадекагідрату встановлено дозозалежне пригнічення росту клітин лейкемії, гліобластоми, раку нирок, легень та яєчників в діапазоні концентрацій від 5,3 ng/ml до 53,7 μg/ml. Мононатрійні солі B_6PR в високих концентраціях (250 μg/ml) викликають суттєве пригнічення або повне знищення murine tumor cell line Abelson of pre-B lymphoid lineage [160].

Родаціаніновий барвник МКТ-077 проходить клінічні дослідження як потенційний лікарський засіб в терапії твердих пухлин. Крім того, зазначена сполука проявляє високу активність *in vitro* щодо *Plasmodium falciparum* на фоні низької токсичності. Структурний аналог МКТ-077 МКН-57 також характерний подібним біологічним профілем [112].

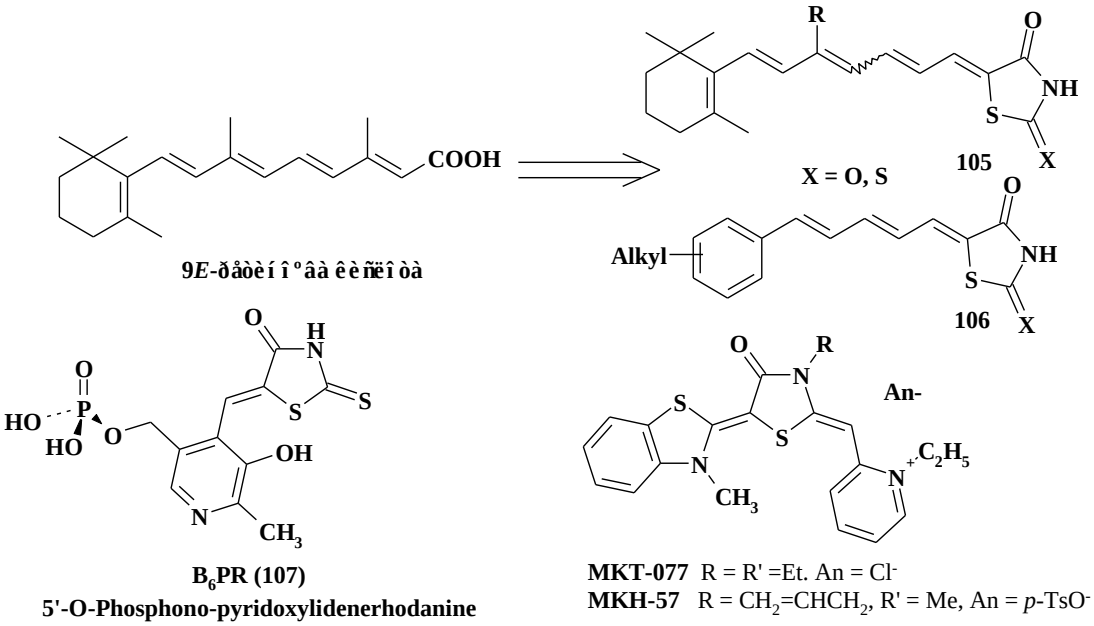


Рис. 6. Похідні 4-тіазолідинону, перспективні для використання в онкологічній практиці.

У останні роки тематика протипухлинних 5-ен-4-тіазолідинонів отримала суттєвий розвиток. Так, серед зазначеної групи гетероциклів ідентифіковано інгібітори взаємодії антиапоптичних білків Bcl-X_L та BH3 **108** [161], які сприяють нормалізації природної загибелі клітин, інгібітори фактору ракового некрозу пухлин TNFα [162], інгібітори некроптозу **109** [163], антагоністи інтегрину [164], інгібітори JSP-1 **110** [165] та PIM-2 та PIM-1 протеїнкіназ **111** [166], тощо.

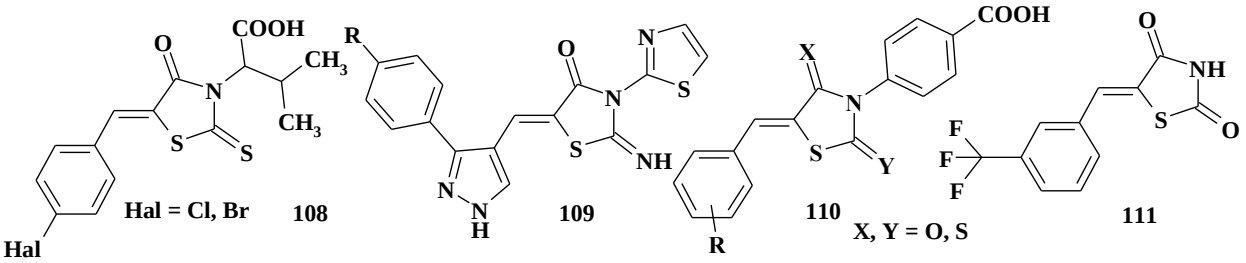


Рис. 7. 5-Ен-4-тіазолідинони як високоселективні ліганди протиракових біомішеней.

1.4.3. Протизапальна дія 5-ен-4-тіазолідинонів. Ще одним перспективним напрямком для 5-ен-4-тіазолідинонів є вивчення їх протизапальної активності. Причому, можливо в майбутньому будуть переглянуті механізми реалізації зазначеного фармакологічного ефекту для аналізованих гетероциклів, враховуючи відкриття нових властивостей сімейства PPAR-рецепторів, для яких 4-тіазолідинони, традиційно характерні високим афінітетом [167]. Так, 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон складної структури **112** інгібує фосфоліпазу A_2 (PLA_2). Оптимізація структури-хіта **112** привела до більш ефективного інгібітора **113** (рис. 8), який рекомендовано для поглиблених досліджень [168].

Фундаментальне вивчення гетерилзаміщених ди-*трет*-бутилфенолів дозволило ідентифікувати подвійні інігібітори COX-2/5-LOX, серед яких похідне 2-амінотіазол-4(5*H*)-ону Darbufelone. Фенольний залишок Darbufelone надає антиоксидантних властивостей, які підтримують високу протизапальну і низьку ульцерогенну дії. Терапевтичний індекс характеризує значну перевагу зазначеної сполуки перед класичними нестероїдними протизапальними засобами [169]. Зазначена сполука проходить поглиблені доклінічні і клінічні дослідження на предмет впровадження у медичну практику.

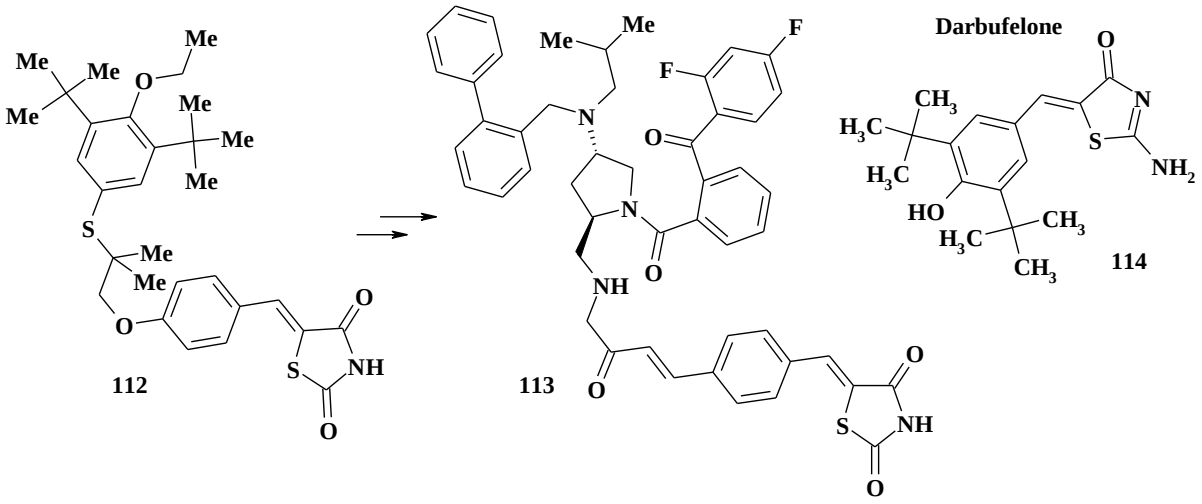


Рис. 8. Похідні 5-ен-4-тіазолідинонів з перспективною протизапальною дією.

Сполуки з високою протизапальною активністю виявлені серед 5-(2-R^1-амінобензиліден)-3-R^2-роданінів [170].

У результаті вивчення великої групи оригінальних похідних роданіну і тіазолідиндіону на формаліновій моделі запального набряку ідентифіковано ряд високоактивних сполук **115-119** (рис. 9), які в умовах експерименту переважають активність вольтарену, аспірину та бутадіону і є перспективними для поглиблених досліджень [7,9,132,171,172].

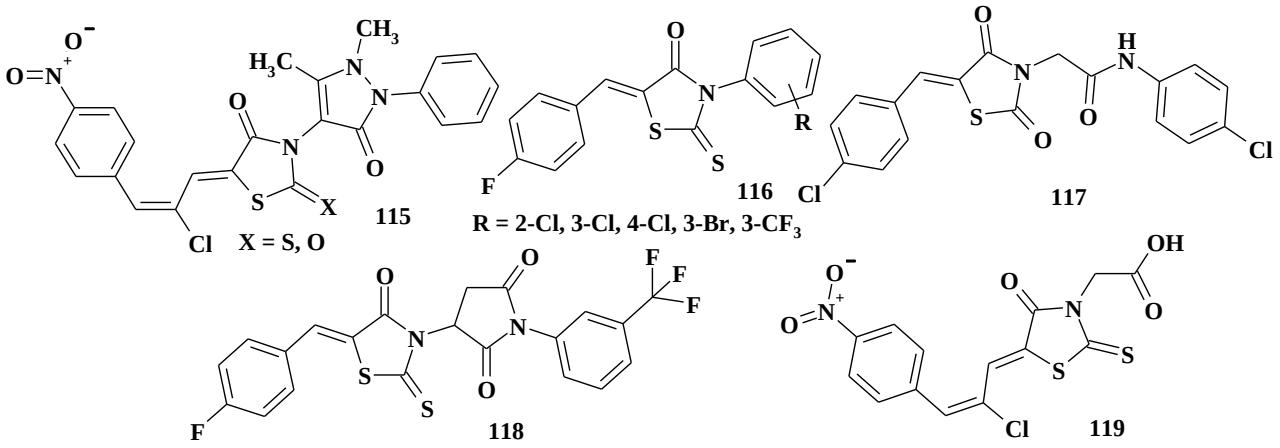
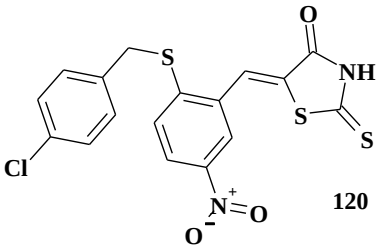


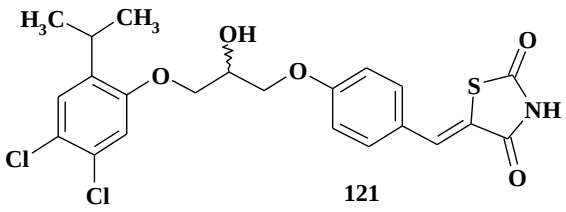
Рис. 9. Похідні 5-ен-4-тіазолідинонів з антиексудативною дією *in vivo*.

1.4.4. Антимікробна, протигрибкова та протитрипаносомна активності. Пошук оригінальних сучасних антибактеріальних і протигрибкових лікарських засобів є актуальною проблемою медицини та фармації. Аналіз схвалених FDA протягом 2011–2015 рр. інноваційних препаратів за належністю до певних фармакологічних груп демонструє, що протимікробні препарати займають другу позицію (~16% від загальної кількості впроваджених препаратів), поступаючись лише онкологічним лікарським засобам (~27%) [173]. Ключовою проблемою існуючих протимікробних засобів є розвиток резистентності та поява нових штамів патогенів [174]. В якості одного з перспективних методів подолання проблеми резистентності є скринінг потенційних протимікробних агентів серед нових класів хімічних сполук [175].

У ранніх роботах з тематики 4-тіазолідинонів як біологічно активних сполук досить часто зустрічаються дані про протимікробну дію, яку науковці, в основному, обгрунтовували спільними структурними фрагментами (тіазолідинове кільце) з пеніцилінами [129,130,176-180]. Сучасні дослідження дещо змінили цей погляд. Так, недавно встановлено, що 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідинони **120** (рис. 10) є високоселективними інгібіторами UDP-MurNAc/L-Ala лігази, що характерні впливом на процес формування бактерійної стінки грам-позитивних метицилін-резистентних штамів *Staphylococcus aureus* (MRSA) і є перспективними для поглиблених досліджень [181]. Ряд 5-бензиліден-2,4-тіазолідиндіонів **121** виявляють високий ефект щодо грам-позитивних мікроорганізмів (*S. aureus, E. faecalis, S. pneumoniae*). Встановлено ряд прогностичних характеристик кореляції “структура-активність”. Так, наявність 3-NH групи є мінімально необхідною вимогою для активності. Гетероатом в положенні 1 п’ятичленного кільця є також необхідним для реалізації ефекту, причому Сульфур та Нітроген мають значну перевагу перед Оксигеном [182].



120



121

Рис. 10. 5-Ариліден-4-тіазолідинони з антимікробною активністю.

Значною протимікробною активністю щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій характерні 5-ариліден-4-тіазолідинон-3-алканкарбонові кислоти **122-124** [183-187]. Вони пригнічують два останні етапи біосинтезу пептидоглікану – основного компоненту клітинної стінки мікрорганізмів, що призводить до лізису бактерій, які діляться. Також деякі похідні (**122**) інгібують дегідрогенази [188]. Шляхом молекулярної трансформації С5 фрагменту (**125**) одержано інгібітори грибкової

маннозилтрансферази 1 (PMt1), що ефективно стимулюють зміни в морфології *C. Albicans* [189]. 5-Ариліден-4-тіазолідинон-3-алканкарбонові кислоти (**126**, **127**) виявились інгібіторами летального фактору сибірської виразки (LF), одним з компонентів якого є металопротеаза, і який є основним фактором вірулентності *Bacillus anthracis* [190,191].

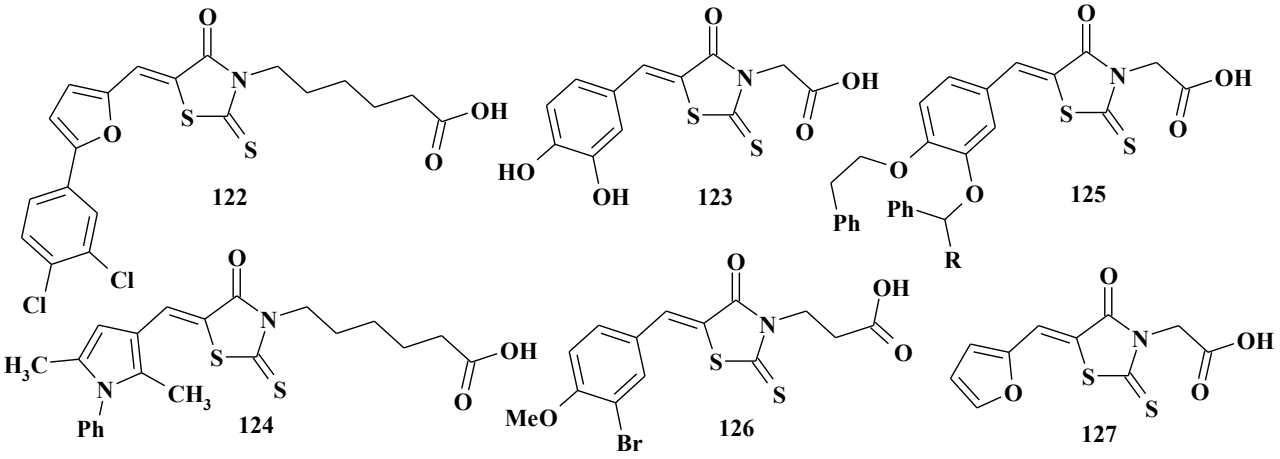


Рис. 11. 5-Ариліден-4-тіазолідинон-3-алканкарбонові кислоти як антимікробні агенти.

Похідні 5-гетериліден-2,4-тіазолідиндіонів **128** є конкурентними інгібіторами рекомбінантних бактеріальних ариламін-N-ацетилтрансфераз (NATS), що особливо важливо для пошуку інноваційних антимікобактеріальних агентів [192]. Висока здатність інгібувати UDP-галактопіранозо-мутази (UGM) виявлена серед 4-тіазолідинон-3-алканкарбонових кислоти **129** та 2-імінопохіднх **130**. UGM – фермент, який має важливе значення для життєздатності мікобактерій і не зустрічається у людей, що робить його важливою терапевтичної мішенню [193,194].

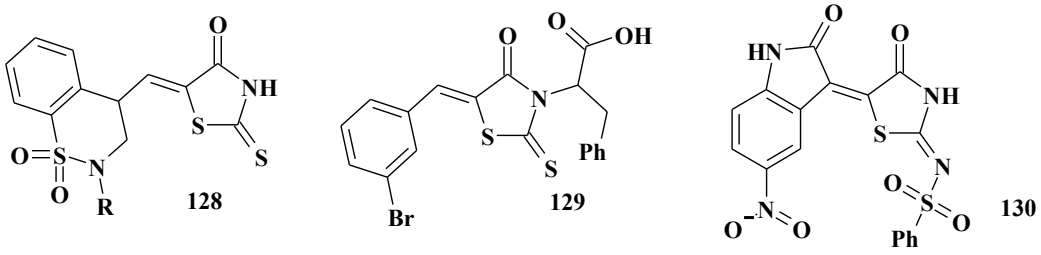


Рис. 12. 5-Ариліден-4-тіазолідинони як NATS- та UGM-інгібітори.

Однією з стратегій розробки антитрипаносомних агентів є дизайн нових молекул на основі 5-ен-4-тіазолідинонів, для яких валідовано біологічні мішені. Зокрема встановлено, що похідні 5-бензиліденроданін-3-оцтової кислоти **131** впливають на *Trypanosoma brucei* шляхом інгібування активності доліхолфосфатманнозосинтетази (DPMS), що відіграє критичну участь в глікокон'югації біосинтезу *T. brucei*. Показано, що інгібітори DPMS запобігають біосинтезу глікозит-фосфатидилінозитолу (GPI) і здатні знищувати навіть живих трипаносом. 3-Бензилоксизаміщений аналог і 2-гідроксипохідне показали найкращу трипаноцидну активність (ED_{50} ~ 100μM) [195].

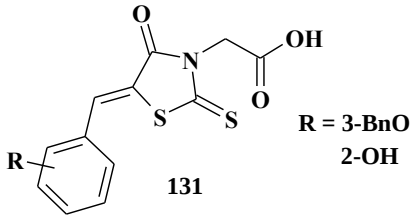


Рис. 13. DPMS-інгібітори як потенційні протитрипаносомні агенти.

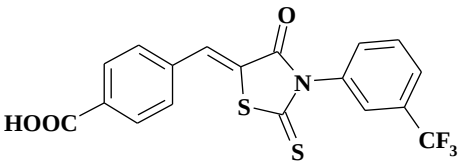
1.4.5. Інші види біологічної активності 5-ен-4-тіазолідинонів. Для похідних 2,4-тіазолідиндіонів характерна противірусна активність. Так, 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтова кислота у високих розведеннях ($2 \cdot 10^{-4}$M) запобігає цитопатогенним змінам в культурах клітин ембріональних нирок людини, які інфіковані *Herpex simplex* і *poliovirus* I типу [130]. Хімічна модифікація зазначеної сполуки приводить до зниження токсичності при наявності противірусної дії. Високу противірусну дію встановлено для біциклічних 5-моно-іліден-2,4-тіазолідиндіонів. Як іліденовий компонент використані залишки N-ацетилізатину, *n*-хлор- і *n*-йодбензальдегіду. При введенні залишку 5-нітрофурфуролу спостерігається значна фунгістатична дія [176-180]. Антигельмінтну активність виявляють деякі 4-(5-ариліденроданініл-3)-6,8-дизаміщені хіназоліни [196].

Група 5-(R,R'C=)роданінів (R = алкіл, карбоксіалкіл, алкоксіалкіл; R' = фенілалкіл, фенілетеніл) та їх солей запропоновано для лікування алергії,

ішемії, атеросклерозу, псоріазу та інших захворювань [57].

Ряд 2,4-тіазолідиндіонів є потенційними тироміметичними засобами, серед яких 5-2-[[4-(3-*трет*-бутил-4-оксифеніл)окси-3,5-дийодофеніл]етил]-2,4-тіазолідиндіон та його 3-ізопропільний аналог виявляють високу активуючу дію на рецептор 1 тироїдних гормонів (thyroid hormone receptor 1, TR1) [85].

Як встановлено останнім часом 4-тіазолідони мають певну перспективу в терапії секреторних діарей, які є однією з основних причин смертності, як новонароджених так і дорослих, в країнах, що розвиваються. Відомо, що CTFR-протеїн (CTFR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) відповідає за секрецію рідини в кишківнику і дихальних шляхах і при його пошкодженні (напр. у випадку холери) розвивається летальне генетичне захворювання – цистичний фіброз. В результаті скринінгу 50000 різноманітних хімічних сполук ідентифіковано похідне роданіну CFTRinh-172 (**133**) як потенційний засіб для зменшення секреції рідини в кишківнику при холері та різних секреторних діареях [197].



CTFRinh-172 **133**

Рис. 14. CFTR-Інгібітор з групи похідних роданіну.

****

Таким чином, за останні десятиріччя суттєво розширено спектр фармакологічної активності 5-ен-4-тіазолідинонів при принципово нових механізмах реалізації ефекту та поліфармакологічних властивостях ідентифікованих «лікоподібних молекул», що є безперечним обгрунтуванням для системних досліджень зазначених гетероциклічних похідних з метою практичного застосування в медичній практиці.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-АМІНОМЕТИЛЕН-ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ «МАЛИХ МОЛЕКУЛ» ДЛЯ ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

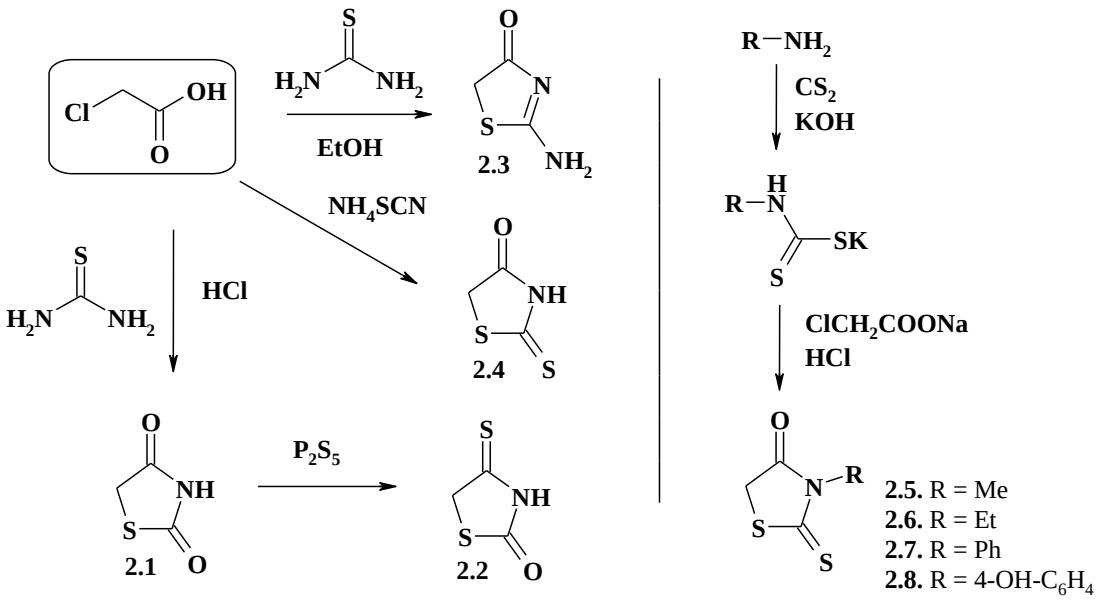
Похідні 5-ен-4-тіазолідинону є предметом системних досліджень у медичній хімії протягом останніх 50 років. Проте значна частина наукових праць присвячена вивченню методів синтезу та фармакологічних властивостей різноманітних 5-іліденпохідних зазначених гетероциклів, які одержують в умовах різноманітних модифікацій класичної реакції Кньовенагеля [15,25,26, 132,198]. Тоді як 5-амінометилен-4-тіазолідинони залишаються маловивченими об’єктами. З позицій молекулярного дизайну трансформація 5-арил/гетериліденових фрагментів до 5-амінометиленового володіє рядом переваг. Зокрема, не порушується кон'югація 4-тіазолідонового циклу, що дуже часто є визначальним для реалізації біологічного ефекту. Окрім того, інтродукція NH-груп в потенційні біофорні угрупування забезпечує можливість формування додаткових міжмолекулярних зв’язків з рецепторами та зберігає структурну гнучкість замісника в аміновому фрагменті. Поряд з тим створюються умови для отримання водорозчинних неорганічних/органічних солей як варіанту оптимізації структури хітів та значно розширюються можливості для синтетичної варіабельності. Окрім того, синтез 5-амінометилентіазолідинонів дозволяє досягати широкої варіабельності субституентів у положенні 5, в тому числі з використанням «привілейованих» гетероциклічних матриць, що дозволяє реалізувати «гібрид-фармакофорний підхід» у дизайні потенційних «лікоподібних молекул». Такий підхід полягає в поєднанні різнопланових «структурних матриць» в одній молекулі з метою досягнення біосинергізму і досить часто приводить до нового фармакологічного профілю, потенціювання дії та зниження токсичності

«гібридних» молекул [199-201]. Продовжуючи розвиток даної тематики, ми здійснили синтез нових похідних 5-амінометилен-4-тіазолідинонів як «малих молекул» для дизайну структури потенційних лікарських засобів з протипухлинною, антимікробною, протизапальною та протитрипаносомною активностями.

2.1. Синтез 5-арил(алкіл)амінометилентіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук

2.1.1. Одержання тіазолідинонів та їх 5-етоксиметиленпохідних як вихідних сполук для синтетичних досліджень. Вихідними сполуками для дизайну 5-амінометилен-похідних нами обрано найпростіші представники тіазолідинонів, а саме 2,4-тіазолідиндіон **2.1**, 4-тіоксо-2-тіазолідинон (ізороданін) **2.2**, 2-амінотіазол-4(5*H*)-он (псевдотіогідантоїн) **2.3**, 2-тіоксо-4-тіазолідинон (роданін) **2.4** та деякі його 3-заміщені (N-метил- **2.5**, N-етил- **2.6** та N-феніл-**2.7** та N-(4-гідроксифеніл)похідні **2.8**). Зазначені вихідні сполуки одержано за відомими методами [198], що включають реакції [2+3]-циклоконденсації і наведені на схемі 2.1.

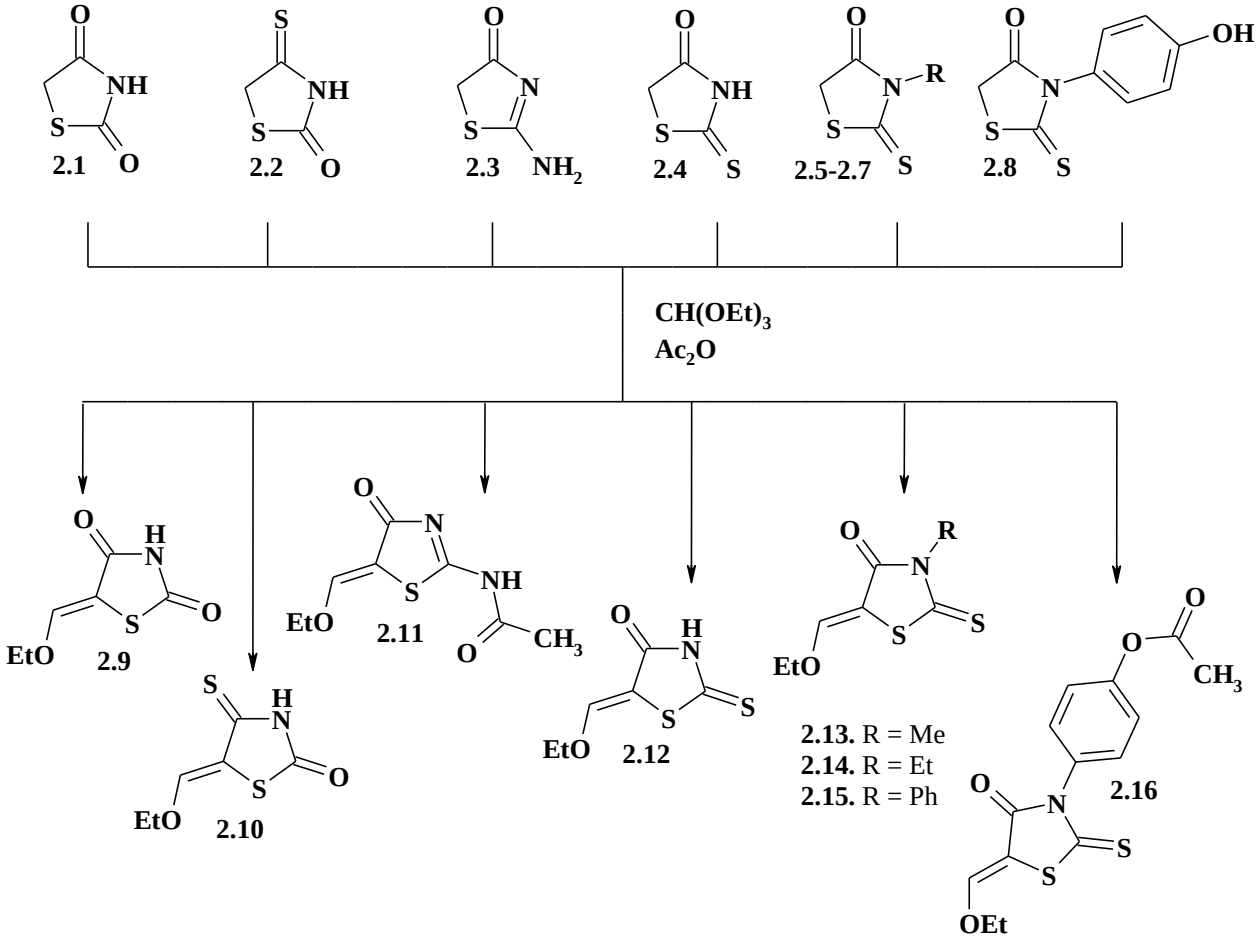
Схема 2.1



Фізико-хімічні характеристики, одержаних вихідних тіазолідинонів відповідають літературним даним [102,198,202].

Для виконання запланованого експериментального дослідження та синтезу ключових реагентів при взаємодії 2,4-тіазолідиндіону, ізороданіну, псевдотіогідантоїну та похідних роданіну з триетилортоформіатом в середовищі ацетангідриду одержано відповідні 5-етоксиметиленпохідні **2.9-2.16** (схема 2.2). Важливо відначити, що у випадку 2-амінотіазол-4(5*H*)-ону (**2.3**) та 3-(4-гідроксифеніл)-2-тіоксо-4-тіазолідинону (**2.8**) поряд з утворенням відповідного 5-етоксиметиленпохідного закономірно відбувається супутнє ацилювання аміногрупи та фенольного гідроксилу [98] з утворенням похідних **2.11** та **2.16**, відповідно.

Схема 2.2



Синтезовані 5-етоксиметиленпохідні тіазолідиндіону, роданінів та ізороданіну **2.9-2.16** - 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 наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Фізико-хімічні характеристики 5-етоксиметилентіазолідинонів **2.9**-**2.16**.

Сполука	Вихід, %	$T_{топл}$, °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
				C	H	N	C	H	N
2.9	90	89-91	$C_6H_7NO_3S$	41.61	4.07	8.09	41.40	4.00	8.20
2.10	70	180-181	$C_6H_7NO_2S_2$	38.08	3.73	7.40	37.90	3.90	7.20
2.11	79	242-244	$C_8H_{11}N_2O_3S$	44.85	4.70	13.08	44.70	4.90	13.20
2.12	76	151-153	$C_6H_7NO_2S_2$	38.08	3.73	7.40	38.20	3.90	7.20
2.13	69	112-114	$C_7H_9NO_2S_2$	41.36	4.46	6.89	41.20	4.60	6.70
2.14	55	115-117	$C_8H_{11}NO_2S_2$	44.22	5.10	6.45	44.30	5.00	6.60
2.15	65	165-167	$C_{12}H_{11}NO_2S_2$	54.32	4.18	5.28	54.20	4.25	5.10
2.16	80	185-187	$C_{14}H_{13}NO_4S_2$	52.00	4.05	4.33	52.10	4.00	4.40

2.1.2. Синтез 5-арил(алкіл)амінометилентіазолідинонів. Синтезовані 5-етоксиметиленпохідні 4-тіазолідинонів **2.9**-**2.16** використано для синтезу цільових 5-*R,R'*-амінометиленпохідних як потенційних біологічно активних сполук. Встановлено, що вихідні реагенти **2.9**-**2.16** активно взаємодіють в середовищі спиртів (етанол, ізопропанол) з такими нуклеофілами як функціоналізовані первинні і вторинні ароматичні та аліфатичні аміни з утворенням відповідних єнамінів **2.17**-**2.41** (схема 2.3). Крім того, ми встановили, що в аналогічній манері в середовищі оцтової кислоти реагує гліцин, що дозволи одержати амінокислотні похідні **2.42**-**2.44**.

Цікаво відначити, що при використанні 5-етоксиметилен-4-тіоксо-2-тіазолідинону (5-етоксиметиленізороданіну) **2.10** в реакції з піперазином утворюється біциклічне похідне **2.45**, а у випадку фенілгідразину, як амінокомпоненти, окрім взаємодії по етоксильній групі спостерігається супутній аміноліз тіоксогрупи в положенні 4 тіазолідинонового кільця з утворенням дизаміщеного похідного **2.46**. Окрім того, нами встановлено, що при довготривалому кип'ятінні в етанолі відповідних реагентів можна

досягнути позитивного результату в синтезі цільових сполук **2.47, 2.48** та **2.49** при використанні в якості нуклеофілів таких слабких основ як дифеніламін, амінопіримідин та 3-аміно-4*H*-[1,2,4]тріазол (схема 2.4).

Схема 2.3

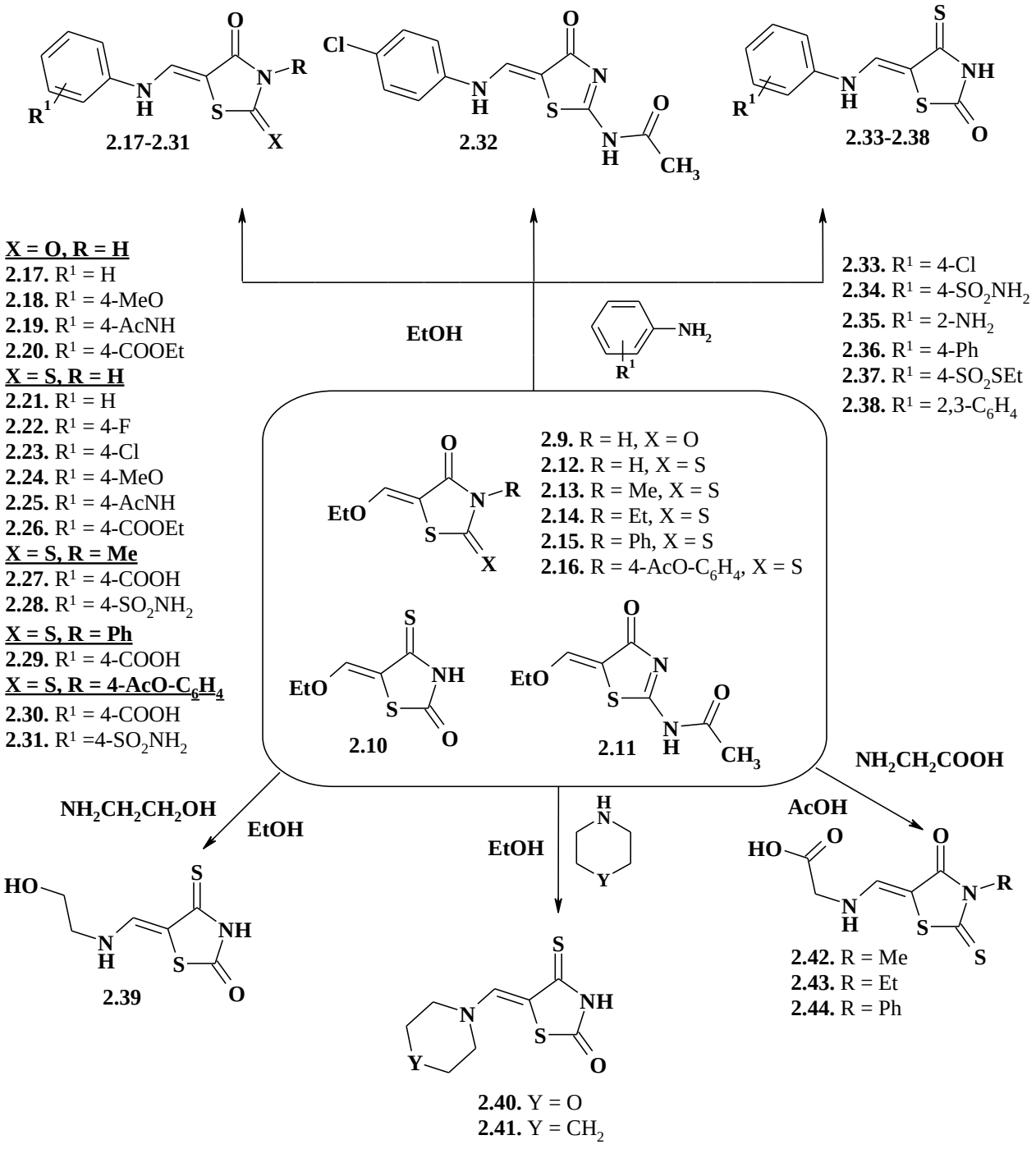
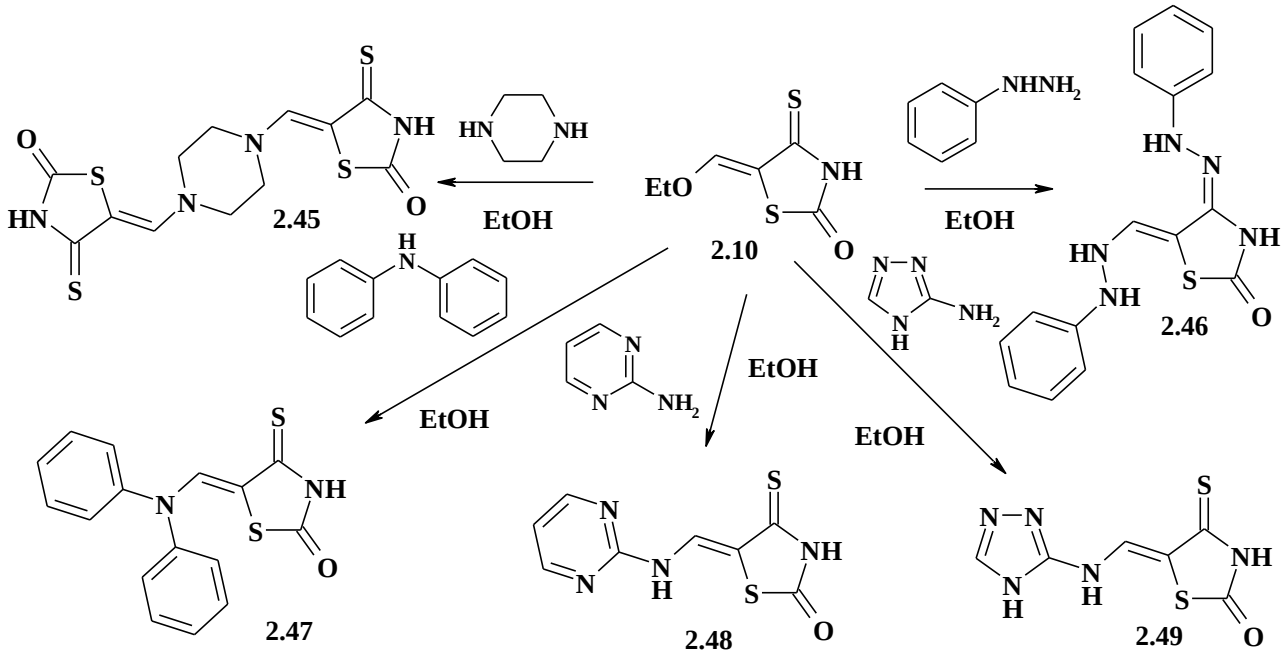


Схема 2.4



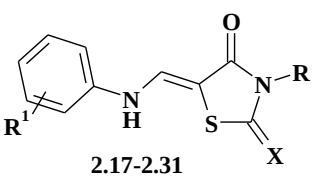
Синтезовані 5-арил(алкіл)аміно-тіазолідинони **2.17**-**2.49** – жовті чи оранжеві кристалічні порошки, розчинні при нагріванні у ДМФА, нерозчинні або малорозчинні в оцтовій кислоті, спиртах, воді та ефірі. Очистку одержаних похідних тіазолідинону проводили шляхом перекристалізації з суміші ДМФА – етанол (1:2). Фізико-хімічні характеристики синтезованих 5-арил(алкіл)аміно-тіазолідинонів **2.17**-**2.49** наведені в таблиці 2.2.

У загальному вибір наведених вище нуклеофільних скаффолдів забезпечує отримання різноманітності структур з задовільними молекулярними характеристиками (“правила Ліпінського”) для первинного скринінгу сполук-хітів з біологічними властивостями [203].

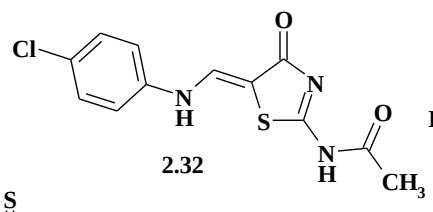
При вивченні реакції амінолізу 5-етоксиметилентіазолідинонів нами показано можливість заміни етоксигрупи на аміногрупу шляхом використання в якості «донора» аміаку гідрокарбонату амонію (схема 2.5). Проведення реакції в етанолі забезпечує одержання цільових сполук **2.50**-**2.52** з задовільними виходами та достатньою чистотою цільових продуктів. Синтезовані амінометиленпохідні можна розглядати як потенційні реагенти для дизайну біологічно активних сполук з групи функціонально заміщених тіазолідинонів.

Таблиця 2.2

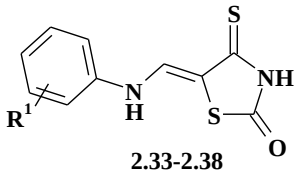
Фізико-хімічні властивості 5-арил(алкіл)амінотіазолідинонів **2.17-2.49**



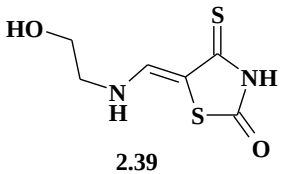
2.17-2.31



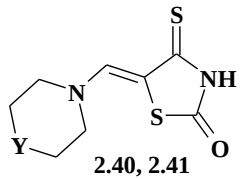
2.32



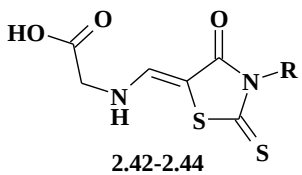
2.33-2.38



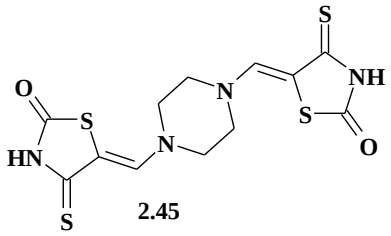
2.39



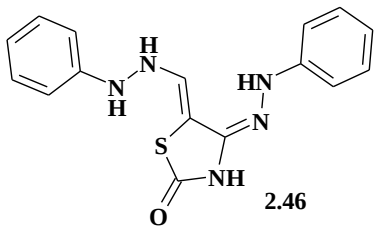
2.40, 2.41



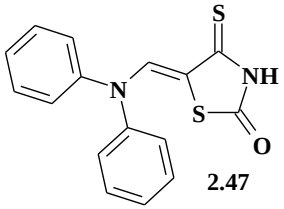
2.42-2.44



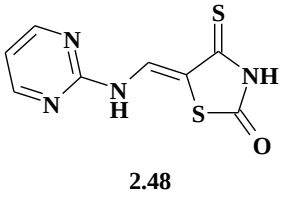
2.45



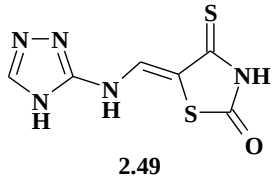
2.46



2.47



2.48



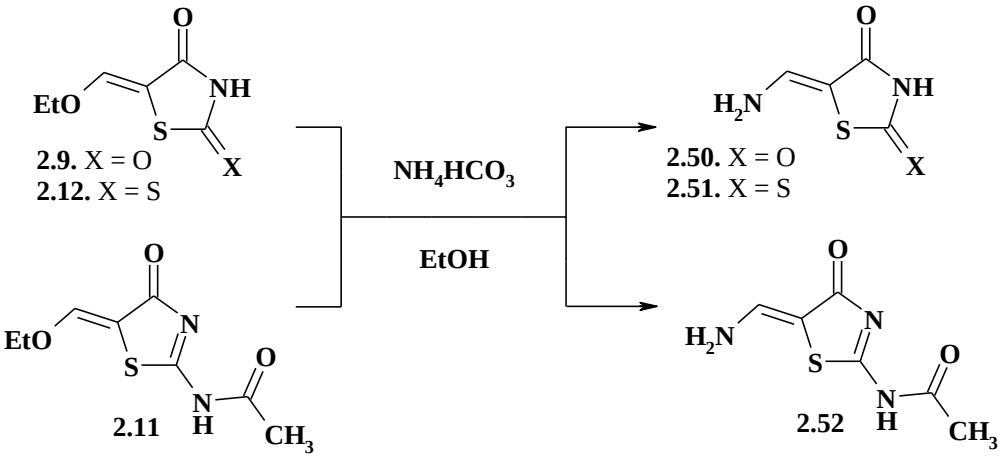
2.49

Спо-лука	X	R	R^1	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
2.17	O	H	H	68	244-247	$C_{10}H_8N_2O_2S$	54.53	3.66	12.70	54.70	3.80	12.90
2.18	O	H	4-OMe	71	258-261	$C_{11}H_{10}N_2O_3S$	52.79	4.03	11.19	52.90	4.30	11.40
2.19	O	H	4-AcNH	82	264-267	$C_{12}H_{11}N_3O_3S$	51.98	4.00	15.15	52.10	4.20	15.30
2.20	O	H	4-COOEt	80	231-233	$C_{13}H_{12}N_2O_4S$	53.42	4.14	9.58	53.60	4.30	9.80
2.21	S	H	H	69	233-235	$C_{10}H_8N_2OS_2$	50.83	3.41	11.85	50.90	3.60	11.90
2.22	S	H	4-F	65	229-231	$C_{10}H_7FN_2OS_2$	47.23	2.77	11.02	47.40	2.90	11.20
2.23	S	H	4-Cl	60	>250	$C_{10}H_7ClN_2OS_2$	44.36	2.61	10.35	44.50	2.80	10.50
2.24	S	H	4-MeO	78	>250	$C_{11}H_{10}N_2O_2S_2$	49.61	3.78	10.52	49.80	3.90	10.70
2.25	S	H	4-AcNH	77	>250	$C_{12}H_{11}N_3O_2S_2$	49.13	3.78	14.32	49.30	3.90	14.50
2.26	S	H	4-COOEt	61	241-244	$C_{13}H_{12}N_2O_3S_2$	50.63	3.92	9.08	50.80	4.00	9.20
2.27	S	Me	4-COOH	70	>240	$C_{12}H_{10}N_2O_3S_2$	48.97	3.42	9.52	49.10	3.60	9.40

Закінчення табл. 2.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2.28	S	Me	4-SO_2NH_2	66	>240	$C_{11}H_{11}N_3O_3S_3$	40.11	3.37	12.76	40.00	3.50	12.60
2.29	S	Ph	4-COOH	79	>240	$C_{17}H_{12}N_2O_3S_2$	57.29	3.39	7.86	57.40	3.20	8.00
2.30	S	4-AcO-C_6H_4	4-COOH	82	>240	$C_{19}H_{14}N_2O_5S_2$	55.06	3.40	6.76	54.90	3.30	6.90
2.31	S	4-AcO-C_6H_4	4-SO_2NH_2	70	>245	$C_{18}H_{15}N_3O_5S_3$	48.09	3.36	9.35	48.00	3.50	9.50
2.32	-	-	-	76	>240	$C_{12}H_{10}ClN_3O_2S$	48.74	3.41	11.99	48.90	3.60	12.10
2.33	-	-	4-Cl	78	239-242	$C_{10}H_7ClN_2OS_2$	44.36	2.61	10.35	44.40	2.80	10.50
2.34	-	-	4-SO_2NH_2	64	271-272	$C_{10}H_9N_3O_3S_3$	38.08	2.88	13.32	38.30	3.00	13.60
2.35	-	-	2-NH_2	78	224-226	$C_{10}H_9N_3OS_2$	47.79	3.61	16.72	47.80	3.80	16.90
2.36	-	-	4-Ph	66	>240	$C_{16}H_{12}N_2OS_2$	61.51	3.87	8.97	61.70	3.60	8.80
2.37	-	-	4-SO_2SEt	75	>250	$C_{12}H_{12}N_2O_3S_4$	39.98	3.36	7.77	39.90	3.50	7.90
2.38	-	-	2,3-C_6H_4	73	268-271	$C_{10}H_9N_3OS_2$	58.72	3.52	9.78	58.80	3.80	9.90
2.39	-	-	-	75	271-273	$C_6H_8N_2O_2S_2$	35.28	3.95	13.71	35.40	4.00	14.00
2.40	Y = O			65	220-222	$C_8H_{10}N_2O_2S_2$	41.72	4.38	12.16	41.90	4.20	12.30
2.41	Y = CH_2			60	216-214	$C_9H_{12}N_2OS_2$	47.34	5.30	12.27	47.50	5.20	12.40
2.42	-	Me	-	65	241-242	$C_7H_8N_2O_3S_2$	36.20	3.47	12.06	36.10	3.60	12.00
2.43	-	Et	-	76	209-211	$C_8H_{10}N_2O_3S_2$	39.01	4.09	11.37	39.20	4.20	11.20
2.44	-	Ph	-	60	230-232	$C_{12}H_{10}N_2O_3S_2$	48.97	3.42	9.52	48.80	3.30	9.70
2.45	-	-	-	76	>250	$C_{12}H_{12}N_4O_2S_4$	38.69	3.25	15.04	38.80	3.10	15.20
2.46	-	-	-	80	214-216	$C_{15}H_{15}N_5OS$	59.06	4.65	9.85	59.20	4.70	9.70
2.47	-	-	-	54	259-261	$C_{16}H_{12}N_2OS_2$	61.51	3.87	8.97	61.80	4.00	9.00
2.48	-	-	-	72	243-245	$C_9H_{12}N_2OS_2$	47.34	5.30	12.27	47.50	5.50	12.40
2.49	-	-	-	61	227-229	$C_6H_5N_5O_2S$	34.12	2.39	33.16	34.20	2.40	33.30

Схема 2.5



5-Амінометилен-4-тіазолідинони **2.50**-**2.52** - жовті чи оранжеві кристалічні порошки, розчинні при нагріванні у ДМФА, нерозчинні або малорозчинні в оцтовій кислоті, спиртах, воді та ефірі. Очистку синтезованих сполук проводили шляхом перекристалізації з суміші ДМФА – етанол (1:2).

Фізико-хімічні характеристики синтезованих 5-амінометилен-4-тіазолідинонів **2.50**-**2.52** наведені в таблиці 2.3

Таблиця 2.3

Фізико-хімічні характеристики 5-амінометилен-4-тіазолідинонів **2.50**-**2.52**.

Спо-лука	Вихід, %	$T_{топл.}$, °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
				C	H	N	C	H	N
2.50	61	162-164	$C_4H_4N_2O_2S$	33.33	2.80	19.43	33.50	2.60	19.20
2.51	67	176-178	$C_4H_4N_2OS_2$	29.99	2.52	17.48	29.99	2.52	17.48
2.52	73	234-236	$C_6H_7N_3O_2S$	38.91	3.81	22.69	38.80	3.80	22.50

2.1.3. Спектральні характеристики 5-арил(алкіл)амінометилен- та 5-амінометилентіазолідинонів. Для синтезованих 5-арил(алкіл)амінометилен-тіазолідинонів **2.17**-**2.49**, а також незаміщених 5-амінометиленпохідних **2.50**-**2.52** вивчено спектри ^{1}H ЯМР (прилад Varian Mercury - 400 MHz) і хромато-мас-спектри (Agilent 1100 Series LCMS), які підтверджують структуру, чистоту та індивідуальність цільових сполук. Спектральні характеристики нових похідних тіазолідинону наведено у таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Спектральні характеристики 5-арил(алкіл)амінометилен- та 5-амінометилен-тіазолідинонів

Спо-лука	Спектр ^{1}H ЯМР, σ (м.ч.), *J* (Гц)	LC-MS, *m/z*
1	2	3
2.17	6.80–7.60 м (5H, C_6H_5), 8.30 д (1H, *J* = 13.4 Гц, CH=), 10.20 д (*J* = 13.4 Гц, 1H, NH), 13.40 шс (1H, NH)	221 $[M+H]^+$, (100%)
2.18	1.75 с (3H, CH_3), 6.99 д (2H, *J* = 8.4 Гц, аром.), 7.39 д (2H, *J* = 8.4 Гц, аром.), 8.10 д (1H, *J* = 13.5 Гц, CH=), 10.00 д (1H, *J* = 13.5 Гц, NH), 12.30 шс (1H, NH)	251 $[M+H]^+$, (100%)
2.19	1.80 с (3H, CH_3), 7.50 д (2H, *J* = 8.1 Гц, аром.), 7.80 д (*J* = 8.1 Гц, аром.), 8.20 д (1H, *J* = 13.6 Гц, CH=), 9.20 с (1H, NH), 10.00 д (1H, *J* = 13.6 Гц, NH), 12.00 шс (1H, NH)	278 $[M+H]^+$, (100%)
2.20	1.30 т (3H, CH_3), 4.30 кв (2H, CH_2), 7.70 д (2H, *J* = 7.9 Гц, аром.), 7.90 д (2H, *J* = 7.9 Гц, аром.), 8.20 д (1H, *J* = 13.7 Гц, CH=), 10.10 д (1H, *J* = 13.7 Гц, NH), 12.20 шс (1H, NH)	293 $[M+H]^+$, (100%)
2.21	6.90–7.50 м (5H, C_6H_5), 8.00 д (1H, -CH=), 10.10 д (1H, NH), 13.40 шс (1H, NH)	237 $[M+H]^+$, (100%)
2.22	7.00–7.50 м (4H, C_6H_4), 8.10 д (1H, *J* = 13.2 Гц, CH=), 10.20 д (1H, *J* = 13.2 Гц, NH), 13.10 шс (1H, NH)	255 $[M+H]^+$, (100%)
2.23	7.20 д, 7.40 д (4H, C_6H_4), 8.00 д (1H, *J* = 13.4 Гц, CH=), 10.10 д (1H, *J* = 13.4 Гц, NH), 13.00 шс (1H, NH)	271/273 $[M+H]^+$, (100%)
2.24	3.86 с (3H, OCH_3), 7.10 д, 7.40 д (4H, *J* = 8.6 Гц, C_6H_4), 7.90 д (1H, *J* = 13.4 Гц, CH=), 10.00 д (1H, *J* = 13.4 Гц, NH), 12.90 шс (1H, NH)	267 $[M+H]^+$, (100%)
2.25	2.30 с (3H, CH_3), 7.20 д, 7.50 д (4H, *J* = 8.8 Гц, C_6H_4), 7.90 д (1H, *J* = 13.6 Гц, CH=), 10.20 д (1H, *J* = 13.6 Гц, NH), 12.60 с (1H, NH), 13.30 шс (1H, NH)	294 $[M+H]^+$, (100%)
2.26	1.10 т (3H, CH_3), 4.10 кв (2H, CH_2), 7.30 д, 7.60 д (4H, *J* = 8.8 Гц, C_6H_4), 8.00 д (1H, *J* = 13.4 Гц, CH=), 10.30 д (1H, *J* = 13.4 Гц, NH), 13.20 шс (1H, NH)	309 $[M+H]^+$, (100%)
2.27	3.30 с (3H, CH_3), 7.32 д, 7.64 д (4H, *J* = 9.0 Гц, C_6H_4), 8.05 д (1H, *J* = 13.5 Гц, CH=), 10.28 д (1H, *J* = 13.5 Гц, NH), 13.50 шс (1H, COOH)	295 $[M+H]^+$, (98.8%)
2.28	3.32 с (3H, CH_3), 7.28 д, 7.56 д (4H, *J* = 8.4 Гц, C_6H_4), 8.00 д (1H, *J* = 13.6 Гц, CH=), 10.32 д (1H, *J* = 13.6 Гц, NH), 10.40 с (2H, NH_2)	330 $[M+H]^+$, (96.5%)

Продовження табл. 2.4

1	2	3
2.29	7.07 т (2H, *J* = 7.4 Гц, C_6H_5), 7.32 д (2H, *J* = 9.0 Гц, C_6H_4), 7.45 т (1H, *J* = 7.4 Гц, C_6H_5), 7.60 д (2H, *J* = 7.4 Гц, C_6H_5), 7.64 д (4H, *J* = 9.0 Гц, C_6H_4), 8.05 д (1H, *J* = 13.5 Гц, CH=), 10.28 д (1H, *J* = 13.5 Гц, NH), 13.50 шс (1H, COOH)	357 $[M+H]^+$, (98.8%)
2.30	3.15 с (3H, CH_3CO), 7.00 д (2H, *J* = 8.8 Гц, C_6H_4), 7.32 д (2H, *J* = 9.0 Гц, C_6H_4), 7.64 д (2H, *J* = 9.0 Гц, C_6H_4), 7.68 д (2H, *J* = 8.8 Гц, C_6H_4), 8.02 д (1H, *J* = 13.5 Гц, CH=), 10.30 д (1H, *J* = 13.5 Гц, NH), 13.20 шс (1H, COOH)	415 $[M+H]^+$, (100.0%)
2.31	3.14 с (3H, CH_3CO), 7.00 д (2H, *J* = 8.8 Гц, C_6H_4), 7.28 д (2H, *J* = 9.0 Гц, C_6H_4), 7.58 д (2H, *J* = 9.0 Гц, C_6H_4), 7.68 д (2H, *J* = 8.8 Гц, C_6H_4), 8.05 д (1H, *J* = 13.4 Гц, CH=), 10.25 д (1H, *J* = 13.4 Гц, NH), 10.40 с (2H, NH_2)	450 $[M+H]^+$, (100.0%)
2.32	2.19 с (3H, CH_3CO), 6.92 д (2H, *J* = 8.8 Гц, C_6H_4), 7.12 д (1H, *J* = 8.8 Гц, C_6H_4), 8.70 д (1H, *J* = 12.9 Гц, =CH), 10.56 д (1H, *J* = 12.9 Гц, =NH), 12.51 с (1H, NH)	296/298 $[M+H]^+$, (100%)
2.33	7.20 д (2H, *J* = 7.9 Гц, аром.), 7.40 д (2H, *J* = 7.9 Гц, аром.), 8.20 д (1H, *J* = 12.9 Гц, CH=), 10.30 д (1H, *J* = 12.9 Гц, NH), 12.80 шс (1H, NH)	271/273 $[M+H]^+$, (100%)
2.34	7.30 д (2H, *J* = 7.6 Гц, аром.), 7.50 д (2H, *J* = 7.6 Гц, аром.), 8.40 д (1H, *J* = 13.1 Гц, CH=), 10.20 д (1H, *J* = 13.1 Гц, NH), 10.40 с (2H, NH_2), 13.00 шс (1H, NH)	316 $[M+H]^+$, (100%)
2.35	4.92 с (2H, NH_2), 6.71 т (1H, *J* = 8.1 Гц, аром.), 6.87 д (1H, *J* = 7.5 Гц, аром.), 6.96 т (1H, *J* = 8.1 Гц, аром.), 7.27 д (1H, *J* = 7.5 Гц, аром.), 8.33 д (1H, *J* = 13.1 Гц, CH=), 9.73 д (1H, *J* = 13.1 Гц, NH), 13.10 шс (1H, NH)	252 $[M+H]^+$, (100%)
2.36	7.10 д (2H, *J* = 8.0 Гц, аром.), 7.20-7.45 м (5H, аром.), 7.52 д (1H, *J* = 8.0 Гц, аром.), 8.33 д (1H, *J* = 13.4 Гц, CH=), 9.73 д (1H, *J* = 13.4 Гц, NH), 13.10 шс (1H, NH)	317 $[M+H]^+$, (99.0%)
2.37	1.45 т (3H, CH_3), 4.55 кв (2H, CH_2), 7.51 д (2H, *J* = 8.2 Гц, аром.), 7.55 д (2H, *J* = 8.2 Гц, аром.) 8.10 д (1H, *J* = 13.4 Гц, CH=), 10.40 д (1H, *J* = 13.4 Гц, NH), 12.20 шс (1H, NH)	361 $[M+H]^+$, (98.0%)
2.38	7.20–7.90 м (7H, $C_{10}H_7$), 8.15 д (1H, *J* = 13.0 Гц, CH=), 10.10 д (1H, *J* = 13.щ Гц, NH), 12.90 шс (1H, NH)	289 $[M+H]^+$, (100%)
2.39	3.56 шс (4H, $(CH_2)_2$), 4.92 т (1H, OH), 8.00 д (1H, *J* = 12.9 Гц, CH=), 9.90 т (1H, NH), 12.90 шс (1H, NH)	205 $[M+H]^+$, (100%)

Закінчення табл. 2.4

1	2	3
2.40	3.18-3.35 м (4H, $(CH_2)_2$), 3.60-3.74 м (4H, $(CH_2)_2$), 8.05 с (1H, CH=), 12.80 шс (1H, NH)	231 $[M+H]^+$, (100%)
2.41	1.40-1.65 м (6H, $(CH_2)_3$), 3.65-3.80 м (4H, $(CH_2)_2$) 8.10 с (1H, CH=), 12.90 шс (1H, NH)	229 $[M+H]^+$, (99.0%)
2.42	3.30 с (3H, CH_3), 4.01-4.06 м (2H, CH_2), 7.43 д (0.29*1H, *J* = 13.3 Гц, =CH), 7.63 д (0.71*1H, *J* = 13.3 Гц, =CH), 8.28-8.31 м (0.71*1H, NH), 8.93-8.97 м (0.29*1H, NH), 13.01 шс (1H, COOH), співвідношення *Z*/*E* ізомерів - 71:29	233 $[M+H]^+$, (99.0%)
2.43	1.30 т (3H, CH_3), 4.20 кв (2H, CH_2), 4.00-4.05 м (2H, CH_2), 7.45 д (0.10*1H, *J* = 13.5 Гц, =CH), 7.60 д (0.65*1H, *J* = 13.5 Гц, =CH), 8.30-8.34 м (0.65*1H, NH), 8.95-9.00 м (0.35*1H, NH), 13.10 шс (1H, COOH), співвідношення *Z*/*E* ізомерів – 65:35	247 $[M+H]^+$, (98.0%)
2.44	4.00-4.05 м (2H, CH_2), 7.20-7.45 м (6H, аром., =CH), 8.30-8.34 м (0.90*1H, NH), 8.95-9.00 м (0.10*1H, NH), 13.10 шс (1H, COOH), співвідношення *Z*/*E* ізомерів – 90:10	295 $[M+H]^+$, (100.0%)
2.45	2.94-3.05 м (4H, $(CH_2)_2$), 3.25-3.35 м (4H, $(CH_2)_2$), 8.10 с (2H, CH=),12.80 шс (2H, NH)	373 $[M+H]^+$, (98.0%)
2.46	6.98-7.42 м (10H, аром.), 8.05 д (1H, *J* = 13.3 Гц, CH=), 12.80 шс (4H, NH)	314 $[M+H]^+$, (100.0%)
2.47	7.10–7.50 м (10H, 2*C_6H_5), 8.55 с (1H, -CH=), 12.66 шс (1H, NH)	313 $[M+H]^+$, (100%)
2.48	1.72 шс, 3.63 шс (10H, піперидин), 8.17 с (1H, -CH=), 12.26 шс (1H, NH)	229 $[M+H]^+$, (100%)
2.49	8.30 д (1H, *J* = 13.3 Гц, CH=), 8.50 с (1H, CH=, тріазол), 10.30 д (1H, *J* = 13.3 Гц, NH), 12.50 шс (1H, NH), 14.20 с (1H, NH, тріазол)	213 $[M+H]^+$, (100%)
2.50	7.50 т (1H, CH=), 7.80 д (2H, NH_2), 12.90 с (1H, NH)	145 $[M+H]^+$, (98.0%)
2.51	7.43 т (1H, CH=), 7.75 д (2H, NH_2), 12.72 с (1H, NH)	161 $[M+H]^+$, (100%)
2.52	2.19 с (3H, CH_3), 7.60 т (1H, CH=), 7.85 д (2H, NH_2), 12.51 с (1H, NH)	186 $[M+H]^+$, (96.8%)

У ^{1}H ЯМР спектрах 5-амінометиленпохідних на основі первинних амінів протони єнамінового фрагменту проявляються у вигляді пари дублетів з константами спін-спінової взаємодії 12.9-13.5 Гц або уширених синглетів при 8.00-8.40 м.ч. (протон –CH=) та 9.73-10.30 м.ч. (протон –NH). Зміщення сигналу іліденового протону в слабке поле, правдоподібно, свідчить про утворення *Z*-ізомерів [25,26]. 5-Незаміщені амінометилентіазолідинони **2.50**-**2.52** характерні триплетом метиліденового протону при 7.43-7.60 м.ч. та дублетом аміногрупи при 7.75-7.85 м.ч.

2.2. Синтез нових 5-піразолілзаміщених тіазолідинонів як потенційних біологічно активних сполук

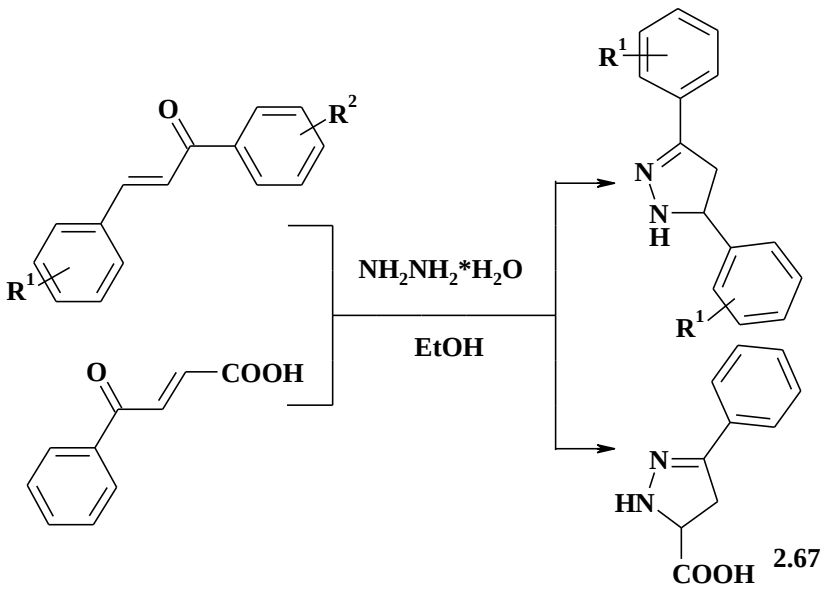
Однією із сучасних концепцій медичної хімії є «гібрид-фармакофорний підхід» для проектування і одержання молекул з високою спорідненістю до біомішеней і ефективністю. Такий підхід передбачає поєднання у одній молекулі фармакофорних гетероциклічних фрагментів (часто так званих «привілейованих» скаффолдів для медичної хімії), що характерні одним типом біологічної активності і різноплановою аффіністю до потенційних біологічних мішеней. Така концепція дизайну «лікоподібних молекул» у багатьох випадках дозволяє досягати потенціювання фармакологічного ефекту за рахунок синергізму фармакофорів, зниження токсичності, а також досягнення селективності дії [204].

У контексті наведенного поєднання фармакологічно привабливих 4-тіазолідинонів та піразолінів у одній молекулі є перспективним напрямком сучасної медичної хімії. Так, недавні поглиблені дослідження піразоліл-тіазолідинонових гібридних структур на предмет протипухлинної, протимікробної, противірусної, протипаразитарної та протизапальної активності дозволили ідентифікувати перспективні лікоподібні сполуки. Так, ряд піразолін-тіазолідинонів відомі як інгібітори некроптозу [205], інгібітори

тирозинфосфатази білка VHR [206], Pin1-модулюючі сполуки [207], модулятори РНК-зв'язуючих білків [208] і активатори проапоптотичних BAX протеїнів [209]. Крім того, для піразоліл-тіазолідинонових гібридних молекул встановлено факт інгібування TNFa-TNFRc1 взаємодії [162], інгібування гістону ацетилтрансфераз [210], ЦОГ [211,212] та ферментів ADAMTS-5 [213]. Широкий спектр біологічних ефектів зазначеного класу сполук став обґрунтуванням синтезу нових 5-піразолілзаміщених 4-тіазолідинонів.

2.2.1. Синтез 5-(піразол-1-іл)метилентіазолідинонів як потенційних «лікоподібних молекул». Для реалізації синтетичних досліджень на першому етапі одержано вихідні діарилпіразоліни **2.53-2.66**. Зазначені сполуки синтезовані за відомим методом взаємодією відповідних діарилпропенонів з гідразин гідратом в середовищі етанолу [214]. Аналогічно одержано 3-карбокси-5-фенілпіразолін **2.67** при використанні бензиліденпіровиноградної кислоти у якості енону (схема 2.6) [215].

Схема 2.6

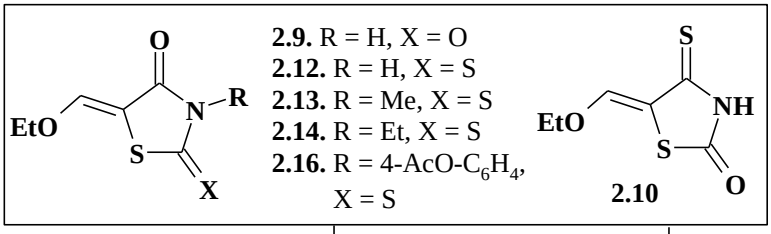


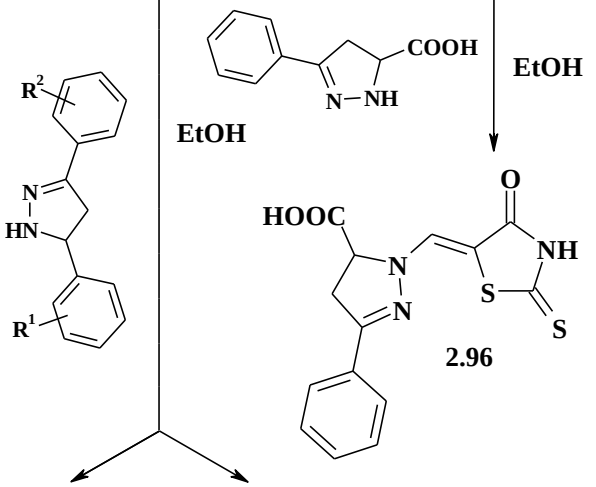
2.53. R^1 = H, R^2 = 4-Cl
2.54. R^1 = 4-Cl, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.55. R^1 = 2-OH, R^2 = H
2.56. R^1 = 4-OMe, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.57. R^1 = 4-NMe_2, R^2 = H
2.58. R^1 = R^2 = 4-Cl
2.59. R^1 = R^2 = 4-F
2.60. R^1 = 4-F, R^2 = 4-Cl
2.61. R^1 = 4-OMe, R^2 = H
2.62. R^1 = 4-F, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.63. R^1 = 4-OMe, R^2 = 4-Cl
2.64. R^1 = 2-OH, R^2 = 4-Cl
2.65. R^1 = 2-OH, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.66. R^1 = 2-OH, R^2 = 4-OMe

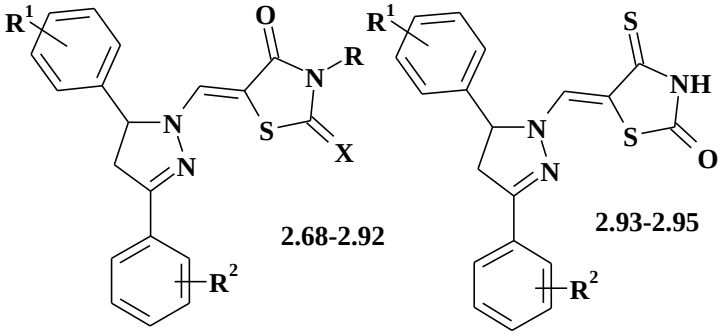
Одержані піразоліни використано для синтезу цільових 5-(піразол-1-іл)метилен-тізолідинонів. Так, нами встановлено, що зазначені реагенти легко взаємодіють з 5-етоксиметиленпохідними 2,4-тіазолідиндіону **2.9**, ізороданіну

2.10 та роданіну **2.12** і його 3-N-заміщених (**2.13**, **2.14**, **2.16**) у етанолі з утворенням піразолін-тіазолідинонів **2.68**-**2.96** (схема 2.7).

Схема 2.7







X = O, R = H
2.68. R^1 = H, R^2 = 4-Cl
2.69. R^1 = 4-Cl, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.70. R^1 = 2-OH, R^2 = H
2.71. R^1 = 4-OMe, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.72. R^1 =4-NMe_2, R^2 = H
2.73. R^1 = R^2 = 4-Cl

X = S, R = H
2.74. R^1 = R^2 = 4-F
2.75. R^1 = 4-F, R^2 = 4-Cl
2.76. R^1 = R^2 = 4-Cl
2.77. R^1 = 4-Cl, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.78. R^1 = 4-OMe, R^2 = H
2.79. R^1 = 4-NMe_2, R^2 = H
2.80. R^1 = 4-F, R^2 = 3,4-C_6H_4

X = S, R = Me
2.81. R^1 = 4-OMe, R^2 = 4-Cl
2.82. R^1 = R_2 = 4-Cl
2.83. R^1 = 2-OH, R^2 = H
2.84. R^1 = 2-OH, R^2 = 4-Cl
2.85. R^1 = 2-OH, R^2 = 3,4-C_6H_4

X = S, R = Et
2.86. R^1 = 4-OMe, R^2 = 4-Cl
2.87. R^1 = 4-OMe, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.88. R^1 = R^2 = 4-Cl
2.89. R^1 = 2-OH, R^2 = 4-Cl
2.90. R^1 = 2-OH, R^2 = 4-OMe
2.91. R^1 = 2-OH, R^2 = H

X = S, R = 4-AcO-C_6H_4
2.92. R^1 = 2-OH, R^2 = 4-Cl

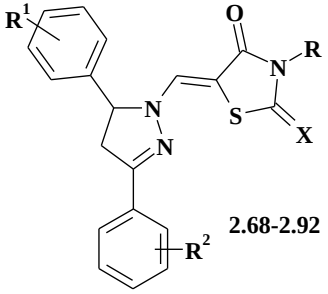
2.93. R^1 = 2-OH, R^2 = H
2.94. R^1 = 4-OMe, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.95. R^1 = 4-Cl, R^2 = 3,4-C_6H_4

Синтезовані 5-(піразол-1-іл)метилентіазолідинони **2.68**-**2.96** – жовті чи оранжеві кристалічні порошки, розчинні при нагріванні у ДМФА, нерозчинні або малорозчинні в оцтовій кислоті, спиртах, воді та ефірі. Очистку сполук проводили перекристалізацією з суміші ДМФА – етанол (1:2).

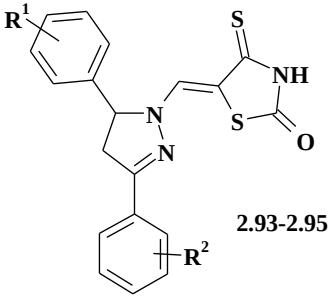
Фізико-хімічні характеристики синтезованих 5-(піразол-1-іл)метилен-тіазолідинонів наведені в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

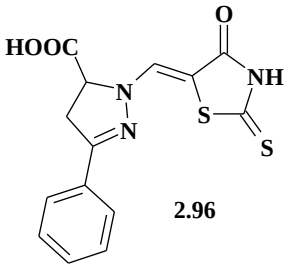
Фізико-хімічні властивості 5-(піразол-1-іл)метилентіазолідинонів **2.68-2.96**



2.68-2.92



2.93-2.95



2.96

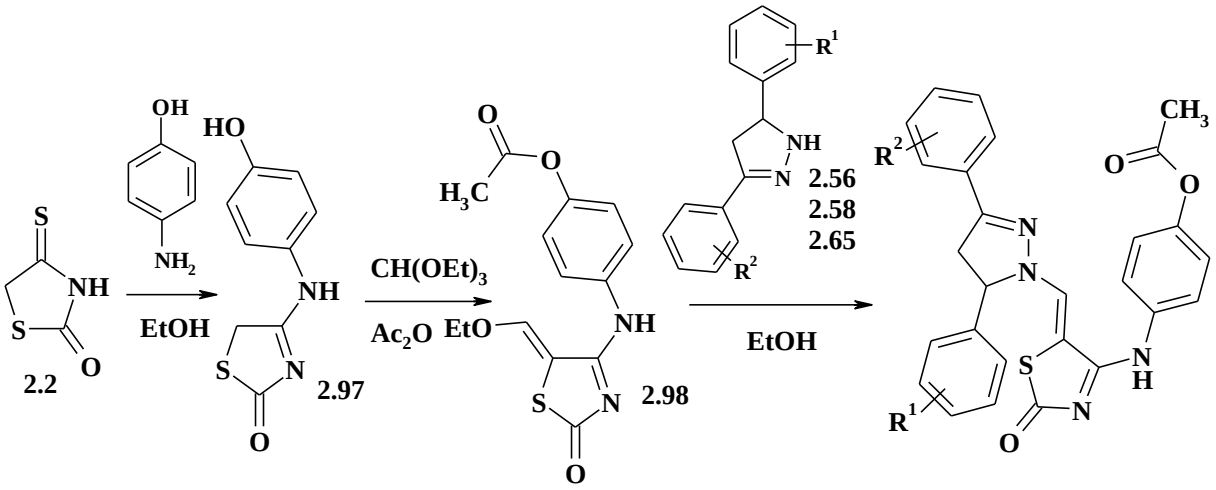
Спо-лука	X	R	R^1	R^2	Вихід, %	$T_{топл}$, °C	Брутто-формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
								C	H	N	C	H	N
1	2	3	4	5	6	7	7	8	9	10	11	12	13
2.68	O	H	H	4-Cl	74	>240	$C_{19}H_{14}ClN_3O_2S$	59.45	3.68	10.95	59.60	3.50	10.80
2.69	O	H	4-Cl	3,4-C_6H_4	79	>240	$C_{23}H_{16}ClN_3O_2S$	63.67	3.72	9.68	63.60	3.85	9.70
2.70	O	H	2-OH	H	70	>240	$C_{19}H_{15}N_3O_3S$	62.45	4.14	11.50	62.30	4.00	11.40
2.71	O	H	4-Ome	3,4-C_6H_4	75	271-273	$C_{24}H_{19}N_3O_3S$	67.12	4.46	9.78	67.40	4.50	10.00
2.72	O	H	4-NMe_2	H	65	>245	$C_{21}H_{20}N_4O_2S$	64.27	5.14	14.27	64.40	5.05	14.15
2.73	O	H	4-Cl	4-Cl	83	274-277	$C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_2S$	54.56	3.13	10.05	54.70	3.40	10.30
2.74	S	H	4-F	4-F	80	>250	$C_{19}H_{13}F_2N_3OS_2$	56.85	3.26	10.47	56.90	3.20	10.30
2.75	S	H	4-F	4-Cl	75	>250	$C_{19}H_{13}FClN_3OS_2$	54.61	3.14	10.05	54.50	3.20	10.20
2.76	S	H	4-Cl	4-Cl	72	289-291	$C_{19}H_{13}Cl_2N_3OS_2$	52.54	3.02	9.67	52.60	3.10	9.80
2.77	S	H	4-Cl	3,4-C_6H_4	88	283-285	$C_{23}H_{16}ClN_3OS_2$	61.39	3.58	9.34	61.50	3.70	9.50
2.78	S	H	4-OMe	H	84	259-266	$C_{20}H_{17}N_3O_2S_2$	60.74	4.33	10.62	60.90	4.50	10.70
2.79	S	H	4-NMe_2	H	77	>250	$C_{21}H_{20}N_4OS_2$	61.74	4.93	13.71	61.90	5.00	13.90
2.80	S	H	4-F	3,4-C_6H_4	80	296-298	$C_{23}H_{16}FN_3OS_2$	63.72	3.72	9.69	63.90	3.90	9.80
2.81	S	Me	4-OMe	4-Cl	85	>250	$C_{21}H_{18}ClN_3O_2S_2$	56.81	4.09	9.46	56.90	4.20	9.60

Закінчення табл. 2.5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2.82	S	Me	4-Cl	4-Cl	80	>240	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3OS_2$	53.57	3.37	9.37	53.70	3.40	9.50
2.83	S	Me	2-OH	H	72	313-315	$C_{20}H_{17}N_3O_2S_2$	60.74	4.33	10.62	60.90	4.50	10.50
2.84	S	Me	2-OH	4-Cl	68	231-233	$C_{20}H_{16}ClN_3O_2S_2$	55.87	3.75	9.77	55.70	3.65	9.60
2.85	S	Me	2-OH	3,4-C_6H_4	75	280-282	$C_{24}H_{19}N_3O_2S_2$	64.70	4.30	9.43	64.90	4.10	9.30
2.86	S	Et	4-OMe	4-Cl	83	>240	$C_{22}H_{20}ClN_3O_2S_2$	57.69	4.40	9.17	57.75	4.50	9.00
2.87	S	Et	4-OMe	3,4-C_6H_4	85	>240	$C_{26}H_{23}N_3O_2S_2$	65.94	4.89	8.87	66.10	4.95	8.70
2.88	S	Et	4-Cl	4-Cl	75	>240	$C_{21}H_{17}Cl_2N_3OS_2$	54.55	3.71	9.09	54.40	3.60	9.00
2.89	S	Et	2-OH	4-Cl	65	>245	$C_{21}H_{18}ClN_3O_2S_2$	56.81	4.09	9.46	56.70	4.20	9.30
2.90	S	Et	2-OH	4-OMe	75	190-192	$C_{22}H_{21}N_3O_3S_2$	60.12	4.82	9.56	60.20	4.70	9.50
2.91	S	Et	2-OH	H	79	>245	$C_{21}H_{19}N_3O_2S_2$	61.59	4.68	10.26	61.40	4.50	10.35
2.92	S	4-AcO-C_6H_4	2-OH	4-Cl	77	>240	$C_{27}H_{20}ClN_3O_4S_2$	58.96	3.66	7.64	58.80	3.60	7.70
2.93	-	-	2-OH	H	91	260-261	$C_{19}H_{15}N_3O_2S_2$	59.82	3.96	11.02	60.07	3.71	10.79
2.94	-	-	4-OMe	3,4-C_6H_4	88	256-258	$C_{24}H_{19}N_3O_2S_2$	64.70	4.30	9.43	64.47	4.58	9.21
2.95	-	-	4-Cl	3,4-C_6H_4	82	293-295	$C_{23}H_{16}ClN_3OS_2$	61.39	3.58	9.34	61.50	3.60	9.10
2.96	-	-	-	-	62	221-223	$C_{14}H_{11}N_3O_3S_2$	50.44	3.33	12.60	50.60	3.50	12.70

2.2.2. Опрацювання методу синтезу 5-(піразол-1-іл)метилен-4-(ариламіно)-5*H*-тіазол-2-онів. Для розширення молекулярної різноманітності 5-амінометилентіазолідинонів нами запропоновано ефективний підхід до одержання 5-(піразол-1-іл)метилен-4-(ариламіно)-5*H*-тіазол-2-онів (схема 2.8). Як вихідну метиленактивну сполуку обрано 4-(4-гідроксифеніламіно)-5*H*-тіазол-2-он **2.97**, який одержано взаємодією ізороданіну **2.2** з *n*-амінофенолом у середовищі етанолу за відомим методом [216]. Важливо відзначити, що при взаємодії з ортоетилформіатом в середовищі ацетангідриду закономірно проходить ацетилювання фенольної групи сполуки з утворенням 5-етоксиметилен-4-(4-ацетоксифеніламіно)-5*H*-тіазол-2-ону **2.98** (ацетилювання екзоциклічної аміногрупи не відзначено). Реакцією сполуки **2.98** з діарилпіразолінами **2.56**, **2.58** та **2.65** в середовищі в середовищі етанолу одержано піразолін-5*H*-тіазольні кон'югати **2.99**-**2.101**.

Схема 2.8



2.99. $R^1 = R^2 = 4\text{-Cl}$
2.100. $R^1 = 4\text{-OMe}$, $R^2 = 3,4\text{-}C_6H_4$
2.101. $R^1 = 2\text{-OH}$, $R^2 = 3,4\text{-}C_6H_4$

Синтезовані 5-етоксиметилен- (**2.97**) та 5-(піразол-1-іл)метилен-4-(ариламіно)-5*H*-тіазол-2-они **2.99**-**2.101** - жовті чи оранжеві кристалічні порошки, розчинні при нагріванні у ДМФА, нерозчинні або малорозчинні в оцтовій кислоті, спиртах, воді та ефірі. Очистку синтезованих сполук проводили шляхом перекристалізації з суміші ДМФА – етанол (1:2).

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук **2.98**-**2.101** наведені в таблиці 2.6

Таблиця 2.6

Фізико-хімічні характеристики 5-етоксиметилен- (**2.98**) та 5-(піразол-1-іл)метилен-4-(4-ацетоксифеніламіно)-5*H*-тіазол-2-онів **2.99**-**2.101**.

Сполука	R^1	R^2	Вихід, %	$T_{топл}$, °C	Брутто-формула	Вирахувано, %	Знайдено, %
2.98	-	-	65	>240	$C_{14}H_{14}N_2O_4S$	C 54.89 H 4.61 N 9.14	C 54.80 H 4.50 N 9.30
2.99	4-Cl	4-Cl	70	>240	$C_{27}H_{20}Cl_2N_4O_3S$	C 58.81 H 3.66 N 10.16	C 58.70 H 3.80 N 10.10
2.100	4-OMe	3,4-C_6H_4	75	>240	$C_{32}H_{26}N_4O_4S$	C 68.31 H 4.66 N 9.96	C 68.20 H 4.80 N 10.10
2.101	2-OH	3,4-C_6H_4	81	>240	$C_{31}H_{24}N_4O_4S$	C 67.87 H 4.41 N 10.21	C 67.70 H 4.60 N 10.10

2.2.3. Спектральні характеристики 5-(піразол-1-іл)метилен-тіазолідинонів. Для ключових 5-(піразол-1-іл)метилентіазолідинонів вивчено спектри ^{1}H та ^{13}C ЯМР (прилад Varian Mercury – 400 100 MHz) і хромато-мас-спектри (Agilent 1100 Series LCMS), які підтверджують структуру, чистоту та індивідуальність цільових сполук (табл. 2.7).

У спектрах ^{1}H ЯМР синтезованих піразолін-тіазолідинонів протони піразолінового фрагменту у положеннях 4 та 5 утворюють характерну AMX систему у вигляді трьох дублетів в ділянках ~3.40 м.ч., ~ 4.10 м.ч. та ~5.70 м.ч. з відповідними константами спін-спінової взаємодії (J_{AX} ~ 18.0 Гц, J_{AM} ~ 11.0 Гц та J_{MX} ~ 4.0 Гц). Сигнал олефінового протону =CH у вигляді синглету суттєво зміщений у ділянку ароматичних протонів (~ 7.20-8.10 м.ч.), що опосередковано свідчить про Z-конфігурацію 5-енового фрагменту. Для 3-незаміщених похідних тіазолідинону група NH утворює широкий синглет при ~12.32-13.00 м.ч.

Таблиця 2.7

Спектральні характеристики 5-(піразол-1-іл)метилентіазолідинонів

Спо-лука	Спектри ^{1}H та ^{13}C ЯМР, σ (м.ч.), *J* (Гц)	LC-MS, *m/z*
1	2	3
2.68	**^{1}H ЯМР:** 3.32 дд (1H, *J* = 17.6, 10.2 Гц, CH_2), 4.00 дд (1H, *J* = 17.6, 10.2 Гц, CH_2), 5.50 дд (1H, *J* = 10.2, 3.9 Гц, CH), 7.56-7.58 м (3H, аром.), 7.65 д (2H, *J* = 8.6 Гц, аром.), 7.83 д (2H, *J* = 8.6 Гц, аром.), 7.86 д (2H, *J* = 7.8 Гц, аром.), 8.16 с (1H, -CH=), 12.30 шс (1H, NH).	384/386 $[M+H]^+$, (100%)
2.69	**^{1}H ЯМР:** 3.30 дд (1H, *J* = 17.8, 10.4 Гц, CH_2), 4.00 дд (1H, *J* = 17.8, 10.4 Гц, CH_2), 5.50 дд (1H, *J* = 10.4, 3.7 Гц, CH), 7.15 – 7.75 м (7H, $C_{10}H_7$), 7.45 д (2H, *J* = 8.4 Гц, аром.), 7.55 д (2H, *J* = 8.4 Гц, аром.), 8.12 с (1H, -CH=), 12.30 шс (1H, NH).	434/436 $[M+H]^+$, (98.8%)
2.70	**^{1}H ЯМР:** 3.35 дд (1H, *J* = 18.0, 11.8 Гц, CH_2), 3.90 дд (1H, *J* = 18.0, 11.8 Гц, CH_2), 5.60 дд (1H, *J* = 11.8, 4.0 Гц, CH), 6.88 т (1H, *J* = 7.5 Гц, аром.), 6.90 д (1H, *J* = 7.7 Гц, аром.), 7.20-7.25 м (2H, аром.), 7.54-7.60 м (3H, аром.), 7.84-7.90 м (2H, аром.), 8.00 с (1H, =CH), 10.02 с (1H, OH), 12.40 шс (1H, NH).	430 $[M+H]^+$, (98.4%)
2.71	**^{1}H ЯМР:** 3.30 дд (1H, *J* = 17.6, 10.2 Гц, CH_2), 3.90 с (3H, OCH_3), 4.00 дд (1H, *J* = 17.6, 10.2 Гц, CH_2), 5.50 дд (1H, *J* = 12.5, 3.9 Гц, CH), 6.90 д (2H, *J* = 7.8 Гц, аром.), 7.10 д (2H, *J* = 7.8 Гц, аром.), 7.15 – 7.75 м (7H, $C_{10}H_7$), 8.10 с (1H, -CH=), 12.40 шс (1H, NH).	430 $[M+H]^+$, (100%)
2.72	**^{1}H ЯМР:** 2.94 с (6H, $N(CH_3)_2$), 3.48 дд (1H, CH_2, *J* = 18.2, 4.4 Гц), 3.93 дд (1H, CH_2, *J* = 18.2, 11.2 Гц), 5.48 дд (1H, CH, *J* = 11.2, 4.4 Гц), 6.75 д (2H, *J* = 8.8 Гц, аром.), 7.21 д (2H, *J* = 8.8 Гц, аром.), 7.56-7.58 м (3H, аром.), 7.84-7.87 м (2H, аром.), 8.00 с (1H, =CH), 12.30 шс (1H, NH)	393 $[M+H]^+$, (100%)
2.73	**^{1}H ЯМР:** 3.40 дд (1H, *J* = 17.8, 10.6 Гц, CH_2), 4.10 дд (1H, *J* = 18.0, 10.7 Гц, CH_2), 5.70 дд (1H, *J* = 12.4, 3.8 Гц, CH), 7.05 д (2H, *J* = 8.0 Гц, аром.), 7.20 д (2H, *J* = 8.0 Гц, аром.), 7.15 д (2H, *J* = 8.3 Гц, аром.), 7.30 д (2H, *J* = 8.3 Гц, аром.), 8.20 с (1H, -CH=), 12.50 шс (1H, NH)	419 $[M+H]^+$, (100%)
2.76	**^{1}H ЯМР:** 3.46 дд (1H, *J* = 18.3, 5.8 Гц, CH_2), 4.00 дд (1H, *J* = 18.2, 11.9 Гц, CH_2), 5.65 дд (1H, *J* = 11.1, 6.2 Гц, CH), 7.32 с (1H, =CH), 7.41 д (2H, *J* = 8.4 Гц, аром.), 7.51 д (2H, *J* = 8.4 Гц, аром.), 7.65 д (2H, *J* = 8.6 Гц, аром.), 7.83 д (2H, *J* = 8.6 Гц, аром.), 12.95 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 41.4 (CH_2), 64.2 (CH), 97.1, 128.8, 128.9, 129.1, 129.2, 132.3, 133.4, 135.6, 138.9, 157.5 (C=N), 168.2 (C=O), 195.9 (C=S)	434/436/ 438 $[M+H]^+$, (100%)

Продовження табл. 2.7

1	2	3
2.77	**^{1}H ЯМР:** 3.59 дд (1H, *J* = 18.1, 6.1 Гц, CH_2), 4.13 дд (1H, *J* = 18.2, 11.4 Гц, CH_2), 5.73 дд (1H, *J* = 11.5, 6.3 Гц, CH), 7.37 с (1H, аром.), 7.44 д (2H, *J* = 8.3 Гц, аром.), 7.52 д (2H, *J* = 8.3 Гц, аром.), 7.59-7.64 м (2H, аром.), 8.00 т (2H, *J* = 8.9 Гц, аром.), 8.06 д (1H, *J* = 8.9 Гц, аром.), 8.09 д (1H, *J* = 8.7 Гц, аром.), 8.26 с (1H, аром.), 12.96 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 41.5 (CH_2), 64.1 (CH), 96.9, 122.9, 127.0, 127.4, 127.8, 128.6, 128.6, 128.9, 129.2, 132.4, 132.5, 133.3, 133.8, 139.1, 158.6 (C=N), 162.2, 168.2 (C=O), 195.8 (C=S)	450/452 $[M+H]^+$, (100%)
2.78	**^{1}H ЯМР:** 3.47 дд (1H, CH_2, *J* = 18.2, 7.0 Гц), 3.77 с (3H, OCH_3), 3.98 дд (1H, CH_2, *J* = 18.2, 11.2 Гц), 5.58 дд (1H, CH, *J* = 11.2, 7.0 Гц), 7.00 д (2H, *J* = 8.5 Гц, аром.), 7.24 с (1H, =CH), 7.33 д (2H, *J* = 8.5 Гц, аром.), 7.56-7.58 м (3H, аром.), 7.84-7.89 м (2H, аром.), 12.92 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 41.4 (CH_2), 55.3 (OCH_3), 64.5 (CH), 96.5 (=CH), 114.7, 127.3, 128.6, 129.2, 130.1, 133.2, 133.8, 144.3, 154.7, 159.7 (C=N), 168.4 (C=O), 198.2 (C=S)	396 $[M+H]^+$, (100%)
2.79	**^{1}H ЯМР:** 2.91 с (6H, 2*CH_3), 3.44 дд (1H, CH_2, *J* = 18.3, 7.4 Гц), 3.93 дд (1H, CH_2, *J* = 18.3, 11.2 Гц), 5.48 дд (1H, CH, *J* = 11.2, 7.4 Гц), 6.75 д (2H, *J* = 8.8 Гц, аром.), 7.19 с (1H, =CH), 7.21 д (2H, J = 8.8 Гц, аром.), 7.56-7.58 м (3H, аром.), 7.84-7.87 м (2H, аром.), 12.90 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 39.3 ($N(CH_3)_2$), 41.2 (CH_2), 64.9 (CH), 96.2 (=CH), 112.7, 126.4, 127.2, 128.3, 129.2, 130.3, 131.2, 132.4, 150.7, 159.1 (C=N), 168.3 (C=O), 195.9 (C=S)	409 $[M+H]^+$, (100%)
2.80	**^{1}H ЯМР:** 3.60 дд (1H, CH_2, *J* = 17.9, 6.5 Гц), 4.13 дд (1H, CH_2, *J* = 17.9, 11.5 Гц), 5.72 дд (1H, CH, *J* = 11.5, 6.5 Гц), 7.29 д (2H, *J* = 7.3 Гц, аром.), 7.32 с (1H, =CH), 7.46-7.51 м (2H, аром.), 7.61-7.63 м (2H, аром.), 7.98-8.09 м (4H, аром.), 8.27 с (1H, аром.), 12.97 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 41.7 (CH_2), 64.3 (CH), 97.0 (=CH), 116.3 (d, J_{CF} = 21.0 Hz, 2C), 123.1, 127.2, 127.6, 128.0, 128.7, 128.8, 129.4, 129.5, 131.9 (d, J_{CF} = 30.0 Hz, 2C), 132.5, 132.8, 134.0, 136.5, 144.3, 158.8 (C=N), 161.3, 165.8 (d, J_{CF} = 200.0 Гц, 1C), 168.5 (C=O), 196.1 (C=S)	434 $[M+H]^+$, (100%)
2.83	**^{1}H ЯМР:** 3.28 с (3H, CH_3), 3.51 дд (1H, *J* = 18.1, 6.5 Гц, CH_2), 3.88 дд (1H, *J* = 18.1, 11.8 Гц, CH_2), 5.73 дд (1H, *J* = 11.6, 6.5 Гц, CH), 6.86 т (1H, *J* = 7.5 Гц, аром.), 6.88 д (1H, *J* = 7.7 Гц, аром.), 7.20-7.25 м (2H, аром.), 7.43 с (1H, =CH), 7.54-7.60 м (3H, аром.), 7.84-7.90 м (2H, аром.), 10.02 с (1H, OH); **^{13}C ЯМР:** 30.6 (CH_3), 40.6 (CH_2), 62.0 (CH), 92.9, 115.9, 119.2, 124.9, 127.0, 129.0, 129.1, 130.0, 130.0, 131.0, 133.0, 155.2, 159.7 (C=N), 165.9 (C=O), 193.2 (C=S)	396 $[M+H]^+$, (100%)

Продовження табл. 2.7

1	2	3
2.85	**^{1}H ЯМР:** 2.45 с (3H, CH_3), 3.64 дд (1H, *J* = 18.2, 6.4 Гц, CH_2), 4.03 дд (1H, *J* = 18.0, 11.0 Гц, CH_2), 5.78 дд (1H, *J* = 11.2, 6.7 Гц, CH), 6.86 т (1H, *J* = 6.4 Hz, аром.), 6.91 д (1H, *J* = 7.6 Гц, аром.), 7.20-7.25 м (2H, аром.), 7.46 с (1H, =CH), 7.56-7.59 м (2H, аром.), 7.93-8.06 м (2H, аром.), 8.09 шс (1H, аром.), 8.21-8.24 м (1H, аром.), 8.28 шс (1H, аром.), 9.95 с (1H, OH); **^{13}C ЯМР:** 15.2, 62.6, 93.7, 116.5, 119.9, 123.5, 124.2, 125.6, 127.0, 127.3, 127.6, 128.0, 128.3, 129.2, 130.6, 133.3, 134.1, 135.8, 155.8, 158.0, 166.6, 193.9	446 $[M+H]^+$, (100%)
2.93	**^{1}H ЯМР:** 3.54 дд (1H, CH_2, *J* = 18.0, 6.1 Гц), 3.90 дд (1H, CH_2, *J* = 18.0, 11.8 Гц), 5.84 дд (1H, CH, *J* = 11.8, 6.1 Гц), 6.88-6.94 м (2H, аром.), 7.24-7.28 м (2H, аром.), 7.48-7.57 м (3H, аром., =CH), 7.88 шс (2H, аром.), 7.98 д (1H, J = 9.8 Гц, аром.), 9.93 с (1H, OH), 12.32 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 41.3 (CH_2), 62.8 (CH), 104.4 (=CH), 116.2, 119.5, 124.7, 127.5, 129.2, 129.4, 130.1, 130.4, 131.5, 137.0, 155.5, 160.8 (C=N), 172.5 (C=O), 186.3(C=S)	382 $[M+H]^+$, (100%)
2.94	**^{1}H ЯМР:** 3.63 дд (1H, CH_2, *J* = 18.1, 6.5 Гц), 3.79 с (3H, OCH_3), 4.12 дд (1H, CH_2, *J* = 18.1, 11.1 Гц), 5.78 дд (1H, CH, *J* = 11.1, 6.5 Гц), 7.04 д (2H, *J* = 8.3 Гц, аром.), 7.41 д (2H, J = 8.3 Гц, аром.), 7.61-7.67 м (2H, аром.), 7.95 с (1H, =CH), 8.00-8.08 м (4H, аром.), 8.34 с (1H, аром.), 12.58 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 41.3 (CH_2), 55.3 (OCH_3), 65.4 (CH), 105.0 (=CH), 114.9, 123.4, 127.2, 127.5, 128.0, 128.1, 128.7, 128.8, 128.9, 129.2, 131.5, 132.7, 134.2, 137.0, 144.3, 159.8 (C=N), 160.4, 172.5 (C=O), 186.9(C=S)	446 $[M+H]^+$, (100%)
2.95	**^{1}H ЯМР:** 3.53 дд (1H, *J* = 18.0, 5.9 Гц, CH_2), 4.12 дд (1H, *J* = 17.9, 11.5 Гц, CH_2), 5.82 дд (1H, *J* = 10.9, 5.9 Гц, CH), 7.40-7.48 м (4H, аром.), 7.52-7.58 м (2H, аром.), 7.91-7.97 м (4H, аром.), 8.05 д (1H, *J* = 8.5 Гц, аром.), 8.18 с (1H, =CH), 12.52 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 41.5, 65.3, 105.7, 123.8, 127.7, 127.8, 128.4, 128.5, 129.2, 129.3, 129.6, 129.7, 129.9, 133.1, 134.1, 134.6, 137.5, 139.4, 160.6, 172.9, 187.7	450/452 $[M+H]^+$, (100%)
2.96	**^{1}H ЯМР:** 3.58 дд, 3.70 дд, 4.96 м (3H, CH-CH_2), 7.50–7.57 м (3H, C_6H_5), 7.75-7.85 м (2H, C_6H_5), 7.95с (1H, -CH=), 13.00 шс (1H, NH)	334 $[M+H]^+$, (100%)
2.99	**^{1}H ЯМР:** 2.20 с (3H, CH_3CO), 3.44 дд (1H, *J* = 17.6, 10.2 Гц, CH_2), 4.15 дд (1H, *J* = 17.6, 3.8 Гц, CH_2), 5.72 дд (1H, *J* = 10.2, 3.8 Гц, CH), 6.96 д (2H, *J* = 8.6 Гц, аром.), 7.05 д (2H, *J* = 8.0 Гц, аром.), 7.20 д (2H, *J* = 8.0 Гц, аром.), 7.15 д (2H, *J* = 8.3 Гц, аром.), 7.26 д ((2H, *J* = 8.6 Гц, аром.), 7.30 д (2H, *J* = 8.3 Гц, аром.), 7.90 с (1H, -CH=), 10.70 с (1H, NH)	551/553 $[M+H]^+$, (100%)

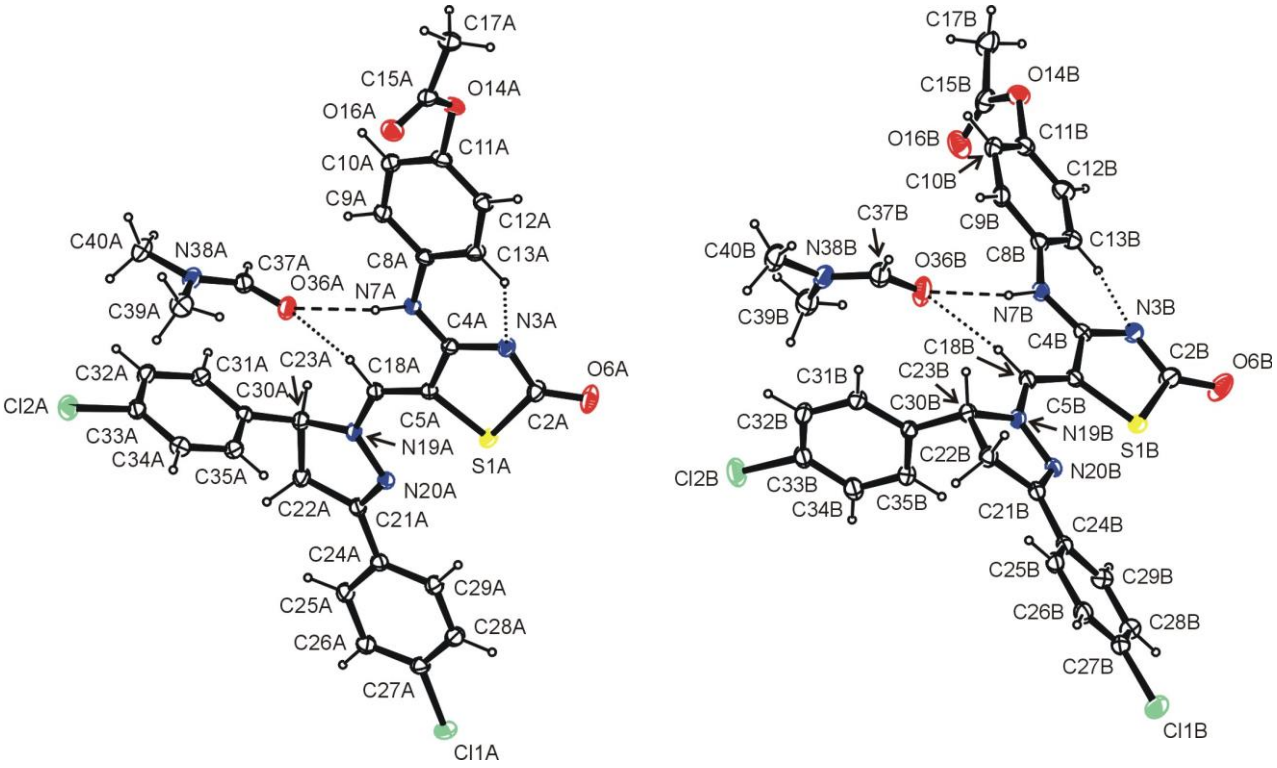
Закінчення табл. 2.7

1	2	3
2.100	**^{1}H ЯМР:** 2.18 с (3H, CH_3CO), 3.42 дд (1H, *J* = 17.2, 10.0 Гц, CH_2), 3.90 с (3H, OCH_3), 4.15 дд (1H, *J* = 17.2, 3.8 Гц, CH_2), 5.74 дд (1H, *J* = 10.0, 3.8 Гц, CH), 6.90 д (2H, *J* = 7.8 Гц, аром.), 6.96 д (2H, *J* = 8.6 Гц, аром.), 7.10 д (2H, *J* = 7.8 Гц, аром.), 7.15 – 7.75 м (7H, $C_{10}H_7$), 7.26 д (2H, *J* = 8.6 Гц, аром.), 7.92 с (1H, -CH=), 10.70 с (1H, NH)	563 $[M+H]^+$, (100%)
2.101	**^{1}H ЯМР:** 2.18 с (3H, CH_3CO), 3.40 дд (1H, *J* = 17.0, 10.4 Гц, CH_2), 4.20 дд (1H, *J* = 17.0, 4.0 Гц, CH_2), 5.78 дд (1H, *J* = 10.4, 4.0 Гц, CH), 6.86 т (1H, *J* = 6.4 Hz, аром.), 6.90 д (2H, *J* = 7.8 Гц, аром.), 6.91 д (1H, *J* = 7.6 Гц, аром.), 7.20-7.25 м (2H, аром.), 7.30 д (2H, *J* = 8.6 Гц, аром.), 7.56-7.59 м (2H, аром.), 7.93-8.06 м (3H, аром., =CH), 8.09 шс (1H, аром.), 8.21-8.24 м (1H, аром.), 8.28 шс (1H, аром.), 9.95 с (1H, OH), 10.80 с (1H, NH)	549 $[M+H]^+$, (98.8%)

2.2.4. Рентгеноструктурний аналіз 5-(піразол-1-іл)метилен-4-(ариламіно)-5*H*-тіазол-2-онів. Особливості одержаних 5-(піразол-1-іл)метилен-4-(ариламіно)-5*H*-тіазол-2-онів достовірно встановлено методом рентгеноструктурного аналізу сполуки **2.99**. Дослідження проведене на автоматичному чотирьохкружному дифрактометрі «Super Nova Dual Atlas». Структура розшифрована прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL [217-219].

Монокристал 4-(4-ацетоксифеніл)аміно-5-(5-(4-хлорофеніл)-3-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідро-1*H*-піразол-1-іл)метиліден-2-тіазолінону **2.99** одержано кристалізацією з суміші ДМФА-бензен шляхом повільного упарювання розчинника при кімнатній температурі. На основі рентгеноструктурного аналізу встановлено, що сполука існує у вигляді диметилформамідного сольвату з молярним співвідношенням компонентнів 1:1 (рис. 2.1). Кристали речовини **2.99** триклинні, їх склад: $C_{30}H_{27}Cl_2N_5O_4S$, Mr = 624.52, просторова група $P\bar{1}$, *a* = 12.6640(3) Å, *b* = 16.1473(4) Å, *c* = 16.8464(4) Å, α = 63.511(2)°, β = 69.944(2)°, γ = 82.725(2)°, *V* =2894.87(13) Å^3, *Z* = 4 (*Z'* = 2), d_x = 1.433 Mgm^{-3}, μ(Cu*K*α) = 3.074 mm^{-1}, *T* = 130.0(1) K, θ = 76.37°, кількість незалежних відображень

12012, кількість відображень з $I > 2\sigma(I)$ 10144, R $[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.050$, $wR(F^2) = 0.146$, $S = 1.059$.



Молекула А Молекула В

Рис. 2.1. РСА сполуки **2.99**. Вигляд двох симетрично-незалежних молекул А і В у кристалі.

Сполука **2.99** кристалізує в триклиній і центросиметричній просторовій групі $P\bar{1}$. У асиметричній частині елементарної комірки знаходяться дві симетрично незалежні молекули (А і В), які є з'єднані псевдоцентром симетрії. Враховуючи наявність хірального центру у положенні С23 (рис. 2.1), молекули утворюють пару енантіомерів. Симетрично незалежна молекула А має абсолютну конфігурацію *S*, молекула В конфігурацію *R*. Порівняння геометрії молекули А з абсолютною *S*-конфігурацією з геометрією молекули В, трансформованої центром симетрії для отримання також конфігурації *S*, показало, що зазначені молекули лише незначно відрізняються конформаційно (рис. 2.2).

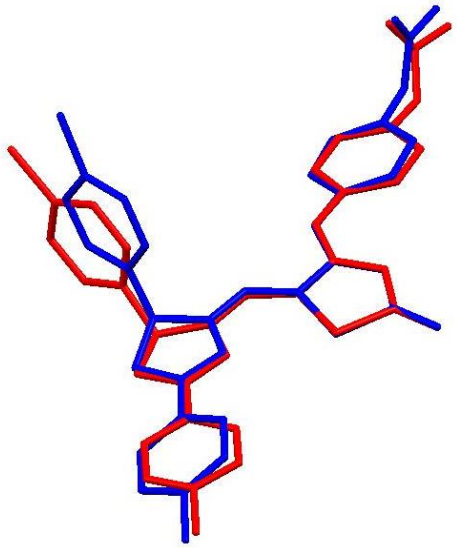


Рис. 2.2. Накладання симетрично незалежних молекул А (червоний колір) і В (синій колір) сполуки **2.99** з повною адаптацією тіазолінових систем.

Середньоквадратичне відхилення (англ.: *weighted r.m.s*) становить 0.452 Å. Просторова орієнтація 4-ацетоксифенільної системи, яка є фрагментом 4-ацетоксіанілінового залишку в молекулах А і В, характеризується двогранними кутами між фенільним замісником (*Ph1*: C8-C13) і 2-тіазоліноновим кільцем (Thi) 18.77(8)° (молекула А) і 25.21(11)° (молекула В).

Взаємне розташування плоскої ацетоксигрупи і фенольної групи визначається торсійними кутами C10-C11-O14-C15 і C11-O14-C15-C17, рівними 82.7(3) і 175.56(19)° для молекули А та 106.8(2) і 176.4(2)° для молекули В, а двогранні кути між цими системами мають значення 77.03(7) (молекула А) і 77.41(7)° (молекула В). Просторове розташування Ph2 (C24-C29) і Ph3 (C30-C35) 4-хлорофенільних груп щодо 4,5-дигідро-*1*H-піразол-1-ілу (Pyr) визначається двогранними кутами *Ph*2/*Pyr* і *Ph*3/*Pyr* 6.74(15) і 80.56(8)° (молекула А) та 13.94(16) і 77.55(7)° (молекула В), а також торсійними кутами N20-C21-C24-C25 [молекула А: -6.0(3)°, молекула В: -11.9(3)°] і C31-C30-C23-N19 [молекула А: 146.86(19)°, молекула В: 144.61(19)°].

Фрагмент 4,5-дигідро-1*H*-піразол-1-ілу є приблизно плоским в незалежній молекулі А (r.m.s. = 0.0256 Å), а в молекулі В - злегка гофрованим (r.m.s. = 0.0706 Å), приймаючи конформацію сплюснутого пів-крісла (параметри Cremer'a і Pople'a [220]: Q = 0.159(2) Å, φ = 311.5(9)°).

Довжини зв'язків N20-C21 незалежних молекул А і В [молекула А: 1.291(3), молекула В: 1.292(3) Å] свідчать про наявність подвійного зв'язку між згаданими атомами. Аналогічні результати встановлено для зв'язків C5-C18 [молекула А: 1.357(3) Å, молекула В: 1.363(3) Å]. Проте, у зазначеному випадку міжатомні довжини зв'язків C-C значно подовжені у порівнянні з літературною довжиною подвійного зв'язку C-C (1.340(1) Å). Причина встановленої деформації подвійних зв'язків C5A-C18A і C5B-C18B пояснюється спряженням зазначених молекулярних фрагментів з амідиновою групою N3=C4–N7(-*H*). На нашу думку, ефект спряження також зумовлює значне спотворення довжини зв'язків N3-C4 і C4-N7 [молекула А: 1.330(3) і 1.347(3) Å, молекула В: 1.330(3) і 1.340(3) Å]. За даними літератури нормальна довжина подвійного і одинарного зв'язків Csp^2–Nsp^2 становить 1.279(1) Å і 1.383(2) Å, відповідно.

Важливо відзначити, що *n*-ацетоксіаніліновий фрагмент у положенні С4 тіазолонового кільця має синперипланарну конформацію, а (5-(4-хлорофеніл)-3-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідро-1*H*-піразол-1-іл)метиліденовий замісник у положенні С5 – *Z* конфігурацію. Торсійний кут N3–C4–N7–C8 і S1–C5–C18–N19 для молекули А становить 3.6(3) і 7.7(3)°, а для молекули В – -0.9(3) і -3.3(3)°. Цікаво відзначити, що просторова орієнтація *n*-ацетоксіанілінового залишку сприяє утворенню внутрішньомолекулярного водневого зв'язку C13–H13···N3 (табл. 2.8, рис. 2.1).

Сполука **2.99** може існувати у вигляді трьох таутомерних форм A-C, як показано на рисунку 2.3.

Рис. 2.3. Можливі таутомерні форми сполуки **2.99**.

На основі рентгеноструктурного аналізу встановлено, що в кристалічному стані сполука **2.99** існує в аміновій таутомерній формі А (рис 2.3), тобто амідиновий атом Гідрогену локалізується на атомі Нітрогену N7. Таутомерну форму сполуки визначали з диференціальної карти Фур'є і уточнювали ізотропно. Підтвердженням присутності атома Гідрогену саме у положенні N7 (аміноформа сполуки **2.99**) є його залучення до водневого зв'язку N7–H7···O36, в якому акцептором протону є атом карбонілу O36 молекули розчинника – ДМФА (табл. 2.8, рис. 2.1).

У молекулах сполуки **2.99** спостерігається короткий зв’язок (*C-18*)H···H(*N7*) довжиною 2.02 Å (молекула А) і 1.91 Å (молекула В), що є наслідком присутності 4-ацетоксіанілінової групи у положенні С4 та (5-(4-хлорфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-піразол-1-іл)метиліденового фрагменту С5 положенні 2-тіазолінонової системи.

У кристалі молекули А і В сполуки **2.99** (господаря) зв’язані з розчинником (гість) трицентровими водневими зв'язками N7A–H7A···O36A···H18A–C18A і N7B–H7B···O36B···H18B–C18B, в яких карбонільний атом Оксигену O36 двічі відіграє функцію акцептора протону (рис 2.1, 2.4a і 2.4b). Більш того, незалежні молекули А і В, пов'язані псевдоцентром симетрії, за допомогою трицентрових водневих зв'язків C12A–H12A···O6B···H17A–C17A і C12B–H12B···O6A···H17B–C17B у димери, які, у свою чергу, за допомогою водневих зв'язків C37A–H37A···O6A^{iii}, C40A–H40A···O16B^{iii}, C35B–H35B···O16a^{ii} та C40B–H40D···O16A^{ii} утворюють колони, які наростають вздовж напрямку [110] (рис. 2.4a, 2.4b, 2.5). Варто

відзначити, що основною ланкою, яка зв’язує димери в колонах, є молекули розчинника (водневі зв'язки C37A–H37A···O6A^{iii}, C40A–H40A···O16B^{iii}, C40B–H40D···O16A^{ii}). Утворені колони зазначних молекул з'єднуються водневими зв'язками C26B–H26B···O36A^{i}, утворюючи верстви, що ростуть паралельно до площини *ab*. Товщина верстви відповідає довжині параметру *c* елементарної комірки. Зрештою, молекулярні верстви об'єднуються у тривимірну мережу на основі водневих зв'язків C40A–H40A···Cl1A^{iv} (табл. 2.8, рис. 2.6).

Таблиця 2.8

Водневі зв'язки у досліджуваному кристалі **2.99***ДМФА

Водневі зв'язки	Донор–H (Å)	H···Акцептор (Å)	Донор···Акцептор (Å)	Донор–H···Акцептор (º)
N7A–H7A···O36A	0.81(3)	2.08(3)	2.875(3)	169(3)
N7B–H7B···O36B	0.81(3)	2.17(3)	2.942(3)	158(3)
C12A–H12A···O6B	0.95	2.59	3.352(3)	137
C12B–H12B···O6A	0.95	2.47	3.288(4)	144
C13A–H13A···N3A	0.95	2.30	2.890(3)	119
C13B–H13B···N3B	0.95	2.42	2.969(3)	117
C17A–H17A···O6B	0.98	2.57	3.236(3)	125
C17B–H17D···O6A	0.98	2.57	3.190(4)	121
C18A–H18A···O36A	0.95	2.31	3.197(3)	154
C18B–H18B···O36B	0.95	2.27	3.199(3)	166
C26B–H26B···O36A^{i}	0.95	2.53	3.438(3)	160
C35B–H35B···O16a^{ii}	0.95	2.48	3.387(3)	160
C37A–H37A···O6A^{iii}	0.95	2.50	3.355(3)	149
C40A–H40A···O16B^{iii}	0.98	2.50	3.435(4)	160
C40B–H40D···O16A^{ii}	0.98	2.59	3.475(4)	150
C40A–H40A···Cl1A^{iv}	0.98	2.77	3.548(3)	137

Коди симетрії: (i) *x*,-1+*y*,*z* ; (ii) 1-*x*,-*y*,1-*z*; (iii) 2-*x*,1-*y*,1-*z*; (iv) *x*,-1+*y*,1+*z*

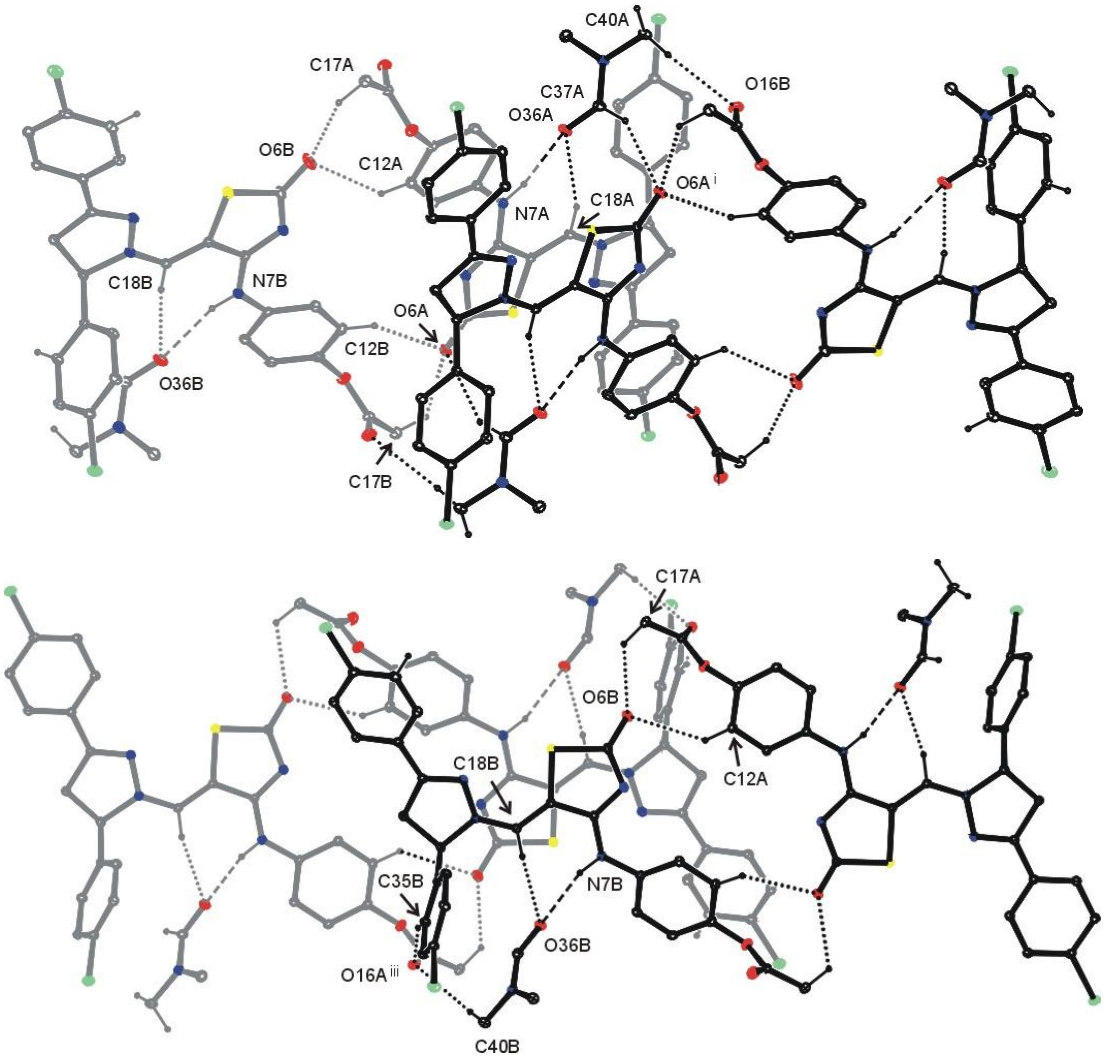


Рис. 2.4. Водневі зв’язки, які зв’язують молекули **2.99** у колони.

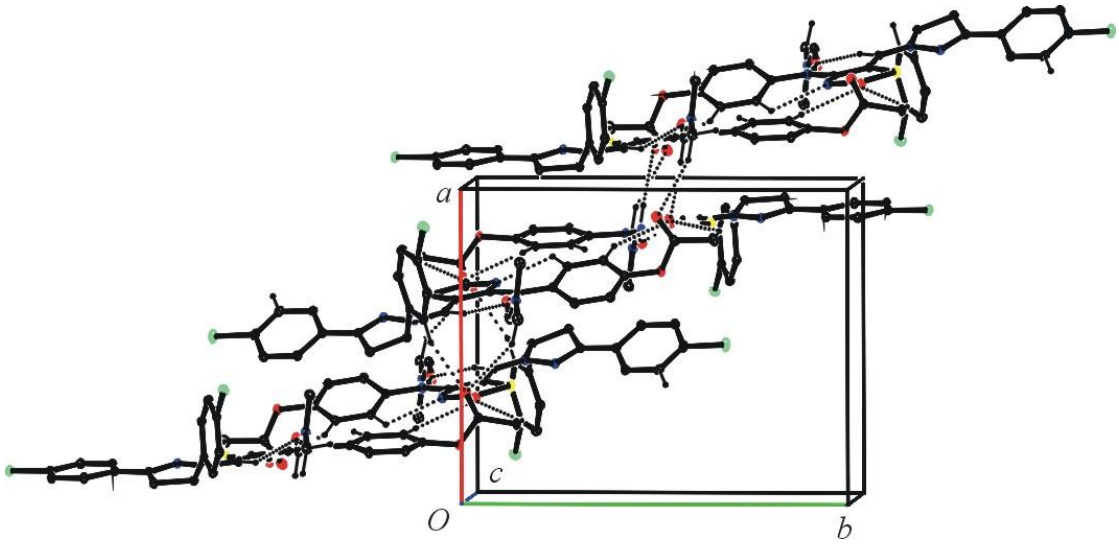


Рис. 2.5. Колона молекул **2.99**, що нарощується в напрямку [101].

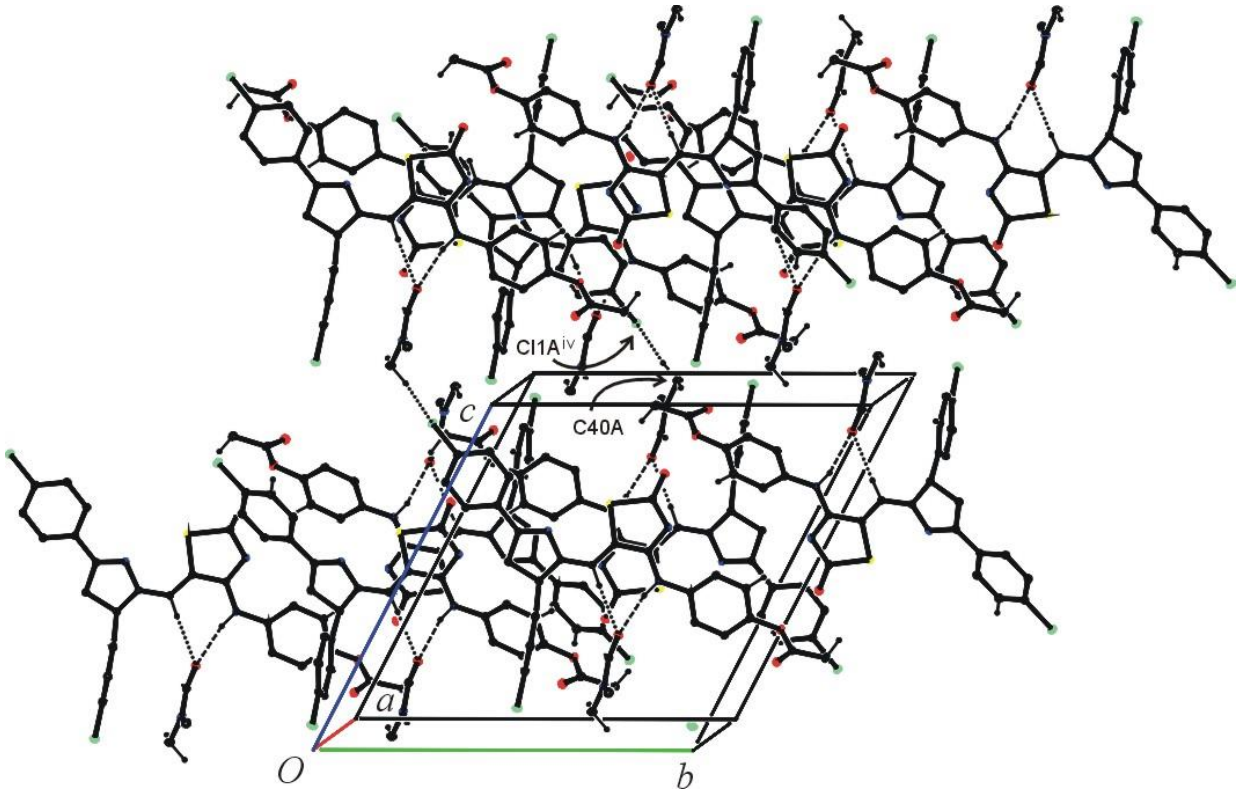
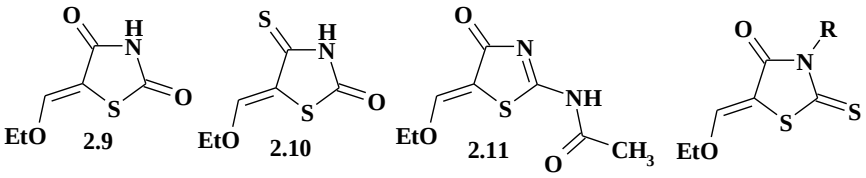


Рис. 2.6. Верства молекул **2.99**, утворена водневими зв'язками C40A–H40A···Cl1A^{iv}.

2.3. Опис експериментів

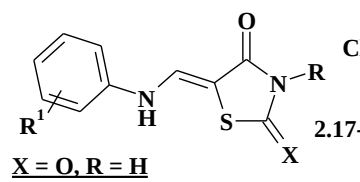
*Загальна методика синтезу 5-етоксиметилен-тіазолідинонів (**2.12** – **2.16**)*



2.12. R = H
2.13. R = Me
2.14. R = Et
2.15. R = Ph
2.16. R = 4-AcO-C_6H_4

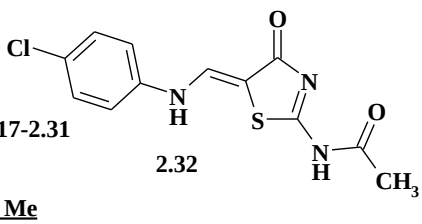
У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 0.1 моль відповідного тіазолідинону, 0.1 моль триетилортоформіату та 25 мл оцтового ангідриду. Реакційну суміш нагрівають протягом 1 години, охолоджують та залишають у холодильнику при t = -4 ^{o}C на 12 год. Утворений осад відфільтрують та перекристалізовують з відповідного розчинника.

*Загальна методика синтезу похідних 5-арил(алкіл)амінометилен-тіазолідинонів (**2.17-2.49**)*



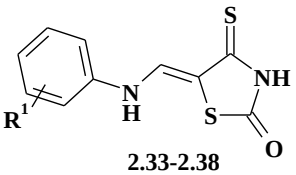
2.17-2.31

X = O, R = H
2.17. R^1 = H
2.18. R^1 = 4-MeO
2.19. R^1 = 4-AcNH
2.20. R^1 = 4-COOEt
X = S, R = H
2.21. R^1 = H
2.22. R^1 = 4-F
2.23. R^1 = 4-Cl
2.24. R^1 = 4-MeO
2.25. R^1 = 4-AcNH
2.26. R^1 = 4-COOEt



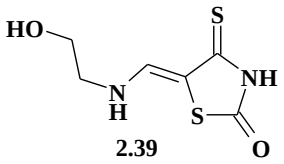
2.32

X = S, R = Me
2.27. R^1 = 4-COOH
2.28. R^1 = 4-SO_2NH_2
X = S, R = Ph
2.29. R^1 = 4-COOH
X = S, R = 4-AcO-C_6H_4
2.30. R^1 = 4-COOH
2.31. R^1 =4-SO_2NH_2

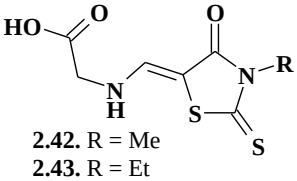


2.33-2.38

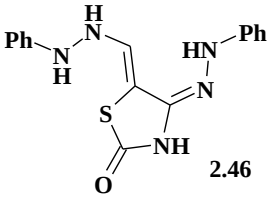
2.33. R^1 = 4-Cl
2.34. R^1 = 4-SO_2NH_2
2.35. R^1 = 2-NH_2
2.36. R^1 = 4-Ph
2.37. R^1 = 4-SO_2SEt
2.38. R^1 = 2,3-C_6H_4



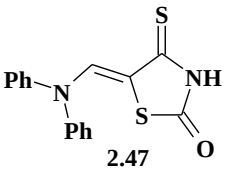
2.39



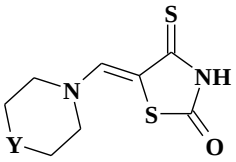
2.42. R = Me
2.43. R = Et
2.44. R = Ph



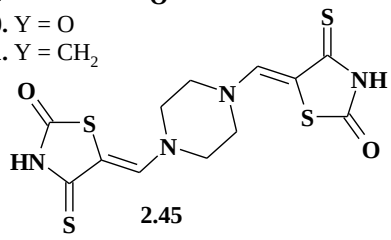
2.46



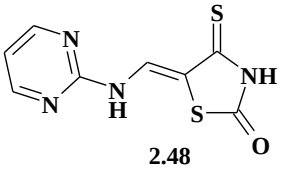
2.47



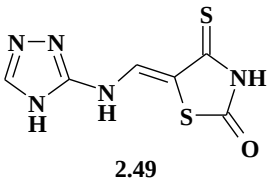
2.40. Y = O
2.41. Y = CH_2



2.45



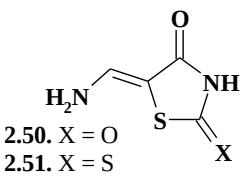
2.48



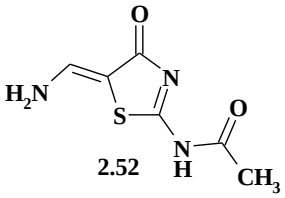
2.49

У круглодонну колбу поміщають по 0,01 моль відповідного 5-етоксиметиленпохідного (**2.12** – **2.16**), 0,01 моль відповідного амінопохідного та 10 мл етилового або ізопропілового спирту. У випадку сполук **2.42-2.44** як розчинник використовують оцтову кислоту. Для синтезу похідних **2.45** та **2.46** співвідношення реагентів становить 2:1 та 1:2, відповідно. Суміш нагрівають зі зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з сумішки ДМФА – етанол або етанолу.

*Загальна методика синтезу похідних 5-амінометилен-4-тіазолідинонів (**2.50-2.52**)*



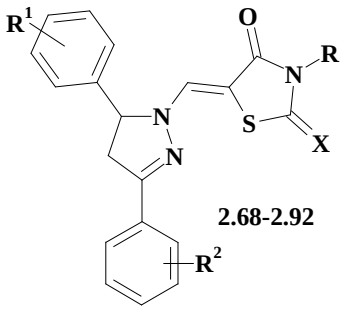
2.50. X = O
2.51. X = S



2.52

У круглодонну колбу поміщають по 0.01 моль відповідного 5-етоксиметилен-4-тіазолідинону (**2.9**-**2.11**) та гідрокарбонату амонію, додають 10 мл етилового чи ізопропілового спирту. Суміш нагрівають із зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з етанолу.

*Загальна методика синтезу похідних 5-(піразол-1-іл)метилен-тіазолідинонів (**2.68**-**2.96**)*



2.68-2.92

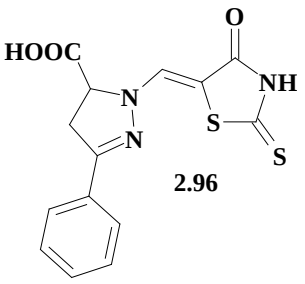
<u>X = O, R = H</u>
2.68. R^1 = H, R^2 = 4-Cl
2.69. R^1 = 4-Cl, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.70. R^1 = 2-OH, R^2 = H
2.71. R^1 = 4-OMe, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.72. R^1 =4-NMe_2, R^2 = H
2.73. R^1 = R^2 = 4-Cl

<u>X = S, R = H</u>
2.74. R^1 = R^2 = 4-F
2.75. R^1 = 4-F, R^2 = 4-Cl
2.76. R^1 = R^2 = 4-Cl
2.77. R^1 = 4-Cl, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.78. R^1 = 4-OMe, R^2 = H
2.79. R^1 = 4-NMe_2, R^2 = H
2.80. R^1 = 4-F, R^2 = 3,4-C_6H_4

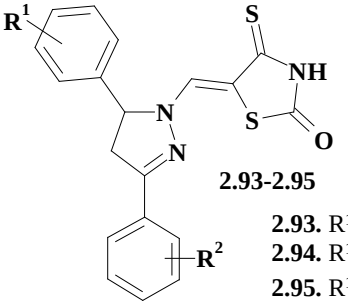
<u>X = S, R = Me</u>
2.81. R^1 = 4-OMe, R^2 = 4-Cl
2.82. R^1 = R_2 = 4-Cl
2.83. R^1 = 2-OH, R^2 = H
2.84. R^1 = 2-OH, R^2 = 4-Cl
2.85. R^1 = 2-OH, R^2 = 3,4-C_6H_4

<u>X = S, R = Et</u>
2.86. R^1 = 4-OMe, R^2 = 4-Cl
2.87. R^1 = 4-OMe, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.88. R^1 = R^2 = 4-Cl
2.89. R^1 = 2-OH, R^2 = 4-Cl
2.90. R^1 = 2-OH, R^2 = 4-OMe
2.91. R^1 = 2-OH, R^2 = H

<u>X = S, R = 4-AcO-C_6H_4</u>
2.92. R^1 = 2-OH, R^2 = 4-Cl



2.96

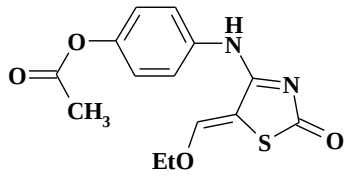


2.93-2.95

2.93. R^1 = 2-OH, R^2 = H
2.94. R^1 = 4-OMe, R^2 = 3,4-C_6H_4
2.95. R^1 = 4-Cl, R^2 = 3,4-C_6H_4

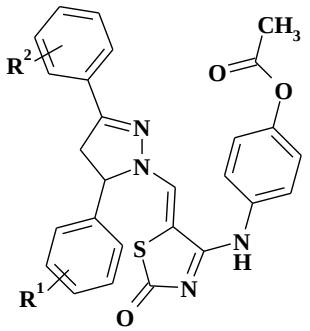
У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають по 0.01 моль 5-етоксиметилен-2-тіоксотіазолідин-4-ону (**2.9**, **2.10**, **2.12-2.14**, **2.16**) та відповідного піразоліну, додають 10 мл етилового чи ізопропілового спирту. Суміш нагрівають із зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з сумішки ДМФА – етанол.

*Методика синтезу 5-етоксиметилен-4-(4-ацетоксифеніламіно)-5Н-тіазол-2-ону (**2.98**)*



У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 0.1 моль 4-(4-ацетоксифеніламіно)-5*Н*-тіазол-2-ону, 0.1 моль триетилортоформіату та 25 мл оцтового ангідриду. Реакційну суміш нагрівають протягом 1 години, охолоджують та залишають у холодильнику при t = -4 °С на 12 год. Утворений осад фільтрують та перекристалізовують з суміші ДМФА – етанол.

*Методика синтезу 5-(піразол-1-іл)метилен -4-(4-ацетоксифеніламіно)-5Н-тіазол-2-ону (**2.99-2.101**)*



2.99. $R^1 = R^2 = 4\text{-Cl}$
2.100. $R^1 = 4\text{-OMe}$, $R^2 = 3,4\text{-}C_6H_4$
2.101. $R^1 = 2\text{-OH}$, $R^2 = 3,4\text{-}C_6H_4$

У круглодонну колбу із зворотним холодильником поміщають по 0.01 моль 5-етоксиметилен-4-(4-ацетоксифеніламіно)-5*Н*-тіазол-2-ону (**2.99**) та відповідного 3,5-діарилпіразоліну, додають 10 мл етилового спирту. Суміш нагрівають із зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з сумішки ДМФА – етанол.

2.4. Висновки

1. Показано, що при взаємодії 2,4-тіазолідиндіону, ізороданіну, псевдотіогідантоїну та похідних роданіну з триетилортоформіатом в середовищі ацетангідриду утворюються відповідні 5-етоксиметиленпохідні, причому у випадку псевдотіогідантоїну, 3-(4-гідроксифеніл)-2-тіоксо-4-тіазолідинону та 4-(4-гідроксифеніламіно)-5*H*-тіазол-2-ону поряд з утворенням відповідного 5-етоксиметиленпохідного закономірно відбувається супутнє ацилювання аміногрупи та фенольного гідроксилу.
2. Встановлено, що 5-етоксиметилентіазолідинони легко взаємодіють з такими нуклеофілами як функціоналізовані первинні і вторинні ароматичні та аліфатичні аміни в середовищі спиртів з утворенням відповідних єнамінів.
3. Показано, що використання як реакційного середовища оцтової кислоти є ефективним підходом до одержання 5-амінометилен-4-тіазолідинонів на основі амінокислот при амінолізі 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів.
4. Встановлено, що при використанні 5-етоксиметиленізороданіну в реакції з піперазином утворюється похідне біс-ізороданінового ряду, а у випадку фенілгідразину, як амінокомпоненти, окрім взаємодії по етоксильній групі спостерігається супутній аміноліз 4-тіоксогрупи з утворенням 5-фенілгідразинометилен-4-фенілгідразоно-2-тіазолідинону.
5. При вивченні реакції амінолізу 5-етоксиметилентіазолідинонів показано можливість заміни етоксигрупи на аміногрупу шляхом використання в якості «донора» аміаку гідрокарбонату амонію.
6. Використання 3,5-диарилпіразолінів в якості амінокомпоненти при взаємодії з 5-етоксиметилентіазолідинонами є ефективним підходом до дизайну піразолін-тіазолідинонових кон’югатів у контексті реалізації

«гібрид-фармакофорного» підходу у створенні нових «лікоподібних молекул».

7. Структура і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами хромато-мас-спектрометрії, ^{1}H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії.
8. Відзначено, що сигнал олефінового протону =CH у вигляді синглету для 5-єнамінотіазолідинонів суттєво зміщений у ділянку ароматичних протонів, що опосередковано свідчить про Z-конфігурацію 5-енового фрагменту.
9. Особливості структури 5-(піразол-1-іл)метилен-4-(ариламіно)-5*H*-тіазол-2-онів вивчено методом ренгеноструктурного аналізу модельної сполуки **2.99**, на основі якого однозначно підтверджено утворення піразолін-тіазолідинонового кон’югату, його Z-конфігурацію та аміноформу тіазолідинового фрагменту, а також показано, що у кристалічній решітці зазначеної сполуки молекули з'єднані водневими зв'язками у димери.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [221-225].

РОЗДІЛ 3

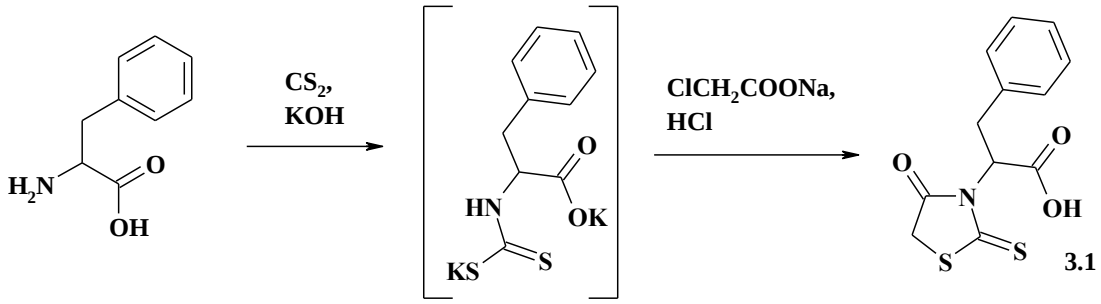
СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-ЄНАМІНО-ПОХІДНИХ 2-(РОДАНІН-3-ІЛ)-3-ФЕНІЛПРОПІОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ТІАЗОЛО[3,2-*b*][1,2,4]ТРІАЗОЛ-6-ОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Системні дослідження 5-ен-4-тіазолідинонів, які було проведено в останні десятиліття, дозволили ідентифікувати афінітет представників зазначеного класу сполук до численних біологічних мішеней, а їх унікальний багатопрофільний фармакологічний ефект, в свою чергу, обумовив достатньо широке використання зазначених гетероциклічних похідних як структурних блоків в дизайні нових молекул. Неодноразово було підтверджено вирішальний вплив природи субстituента в 5 положенні тіазолідинового циклу на реалізацію фармакологічного ефекту. Крім того, 5-ен-4-тіазолідинони широко використовуються в проектуванні складних гетероциклічних систем на основі ключових положень «гібрид-фармакофорного» підходу. Спрямована дія на велику кількість біологічних механізмів, чимале використання в медичній і фармацевтичній хімії, а також велика кількість достовірно встановлених «лікоподібних молекул» справедливо дозволяє віднести 5-ен-4-тіазолідинони до так званих «привілейованих структур». Враховуючи наведене, як продовження системних досліджень 5-амінометилентіазолідинонів (5-єнамінотіазолідинонів) ми опрацювали методи синтезу нових похідних на основі 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти (2-(роданін-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти) та тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону, що обґрунтовано потенційними фармакофорними властивостями зазначених гетероциклічних структур.

3.1. Синтез етилових естерів 5-амінометилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти як потенційних біологічно активних сполук

3.1.1. Одержання етилового естеру 5-етоксиметилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти як вихідної сполуки для синтетичних досліджень. Відомо, що 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонова кислота та її 5-іліденпохідні досить часто з успіхом використовуються для дизайну потенційних біологічних агентів різноманітного фармакологічного профілю [193,226,227]. З огляду на це значний інтерес представляє синтез та вивчення 5-амінометиліденпохідних названої кислоти у фармакологічному плані. 2-(4-Оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонову кислоту **3.1**, як вихідну сполуку для молекулярного дизайну цільових похідних роданіну одержавно за класичним дитіокарбамінатним методом [226] на основі α-аміно-β-фенілпропіонової кислоти (*DL*-фенілаланіну) (схема 3.1).

Схема 3.1

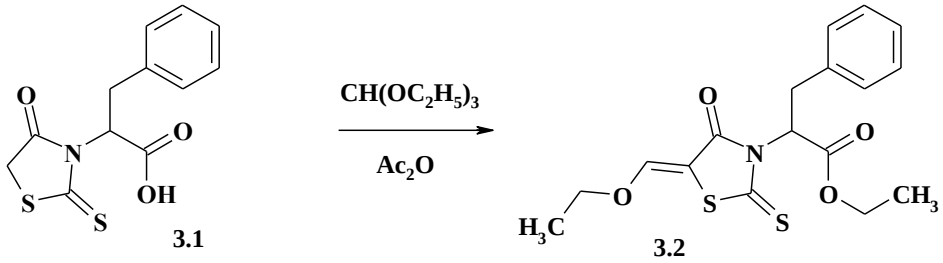


Фізико-хімічні характеристики одержаного похідного роданіну відповідають літературним даним [226].

При дослідженні взаємодії синтезованої 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.1** з триетилортоформіатом в середовищі ацетангідриду встановлено, що паралельно з утворенням 5-етоксиметиліденпохідного відбувається естерифікація карбоксильної групи частиною молекули триетилортоформіату з утворення відповідного етилового

естеру 2-(5-етоксиметиліден-(роданін-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти (сполука **3.2**, схема 3.2):

Схема 3.2



Синтезована сполука **3.2**. є рожево-червоним порошком з $T_{топл.}$ 109-111 ^{o}C, розчинним в ДМФА, оцтовій кислоті, спиртах, діоксані, діетиловому етері. Перекристалізацію продукту проводили з етилового спирту. Вихід продукту становить 72%.

Склад, структуру та чистоту етилового естеру 5-етоксиметилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.2** підтверджено елементним аналізом (Perkin–Elmer 2400 CHN analyzer, $C_{17}H_{19}NO_4S_2$; вирахувано (%): C 55.87, H 5.24, N, 3.83; знайдено (%): C 56.00, H 5.40, N, 3.70), спектрами ^{1}H ЯМР (Varian Gemini, 400 MHz, DMSO-d_6: 1.10 т (3H, CH_3), 1.30 т (3H, CH_3), 3.50 д (2H, CH_2), 4.10 кв (2H, CH_2), 4.30 кв (2H, CH_2), 5.70 т (1H, CH), 7.00-7.25 м (5H, C_6H_5), 7.90 с (1H, CH)) та хромато-мас спектрами (Agilent 1100, LCMS (ESI+) m/z 366 $(M+H)^+$).

Крім того, особливості етилового естеру 5-етоксиметилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.2** достовірно встановлено методом рентгеноструктурного аналізу (рис. 3.1). Дослідження проведене на автоматичному чотирьохкружному дифрактометрі «Super Nova Dual Atlas». Структура розшифрована прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL [217-219].

Монокристал етилового естеру 5-етоксиметилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.2** одержано кристалізацією з етанолу. Кристали речовини **3.2** моноклинні, їх склад: $C_{17}H_{19}NO_4S_2$, Mr = 365.45, просторова група *C*2/*c*, *a* = 17.9894(4), *b* = 8.4463(2), *c* = 24.2633(8) Å, β

= 98.403(3)°, V = 3647.08(17) Å^3, Z = 8, D_{calc} = 1.331 g/cm^3, μ = 2.823 mm^{-1}, T = 130.0(1) K.

Кристал розміром 0,35 х 0,13 х 0,04 мм був використаний для запису 19212 (Cu *Ka*-radiation, θ_{max} = 76.38°) інтенсивностей на дифрактометрі Rigaku SuperNova Dual Atlas [228] з використанням дзеркального монохроматизованого Cu $K\alpha$ випромінювання з мікрофокусного джерела (λ = 1.54178 Å). Точні параметри елементарної комірки визначалися методами найменших квадратів з θ значень 7168 відображень, θ діапазон 3.64–76.16°. Дані корегували для поляризації Лоренца та ефектів поглинання [228]. Для визначення структури було використано 3809 унікальних відображень (R_{int} = 0.0345).

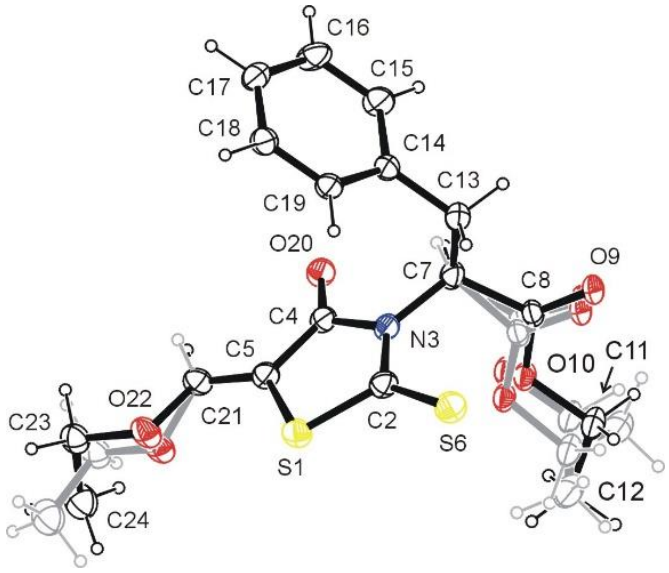


Рис. 3.1. РСА сполуки **3.2**.

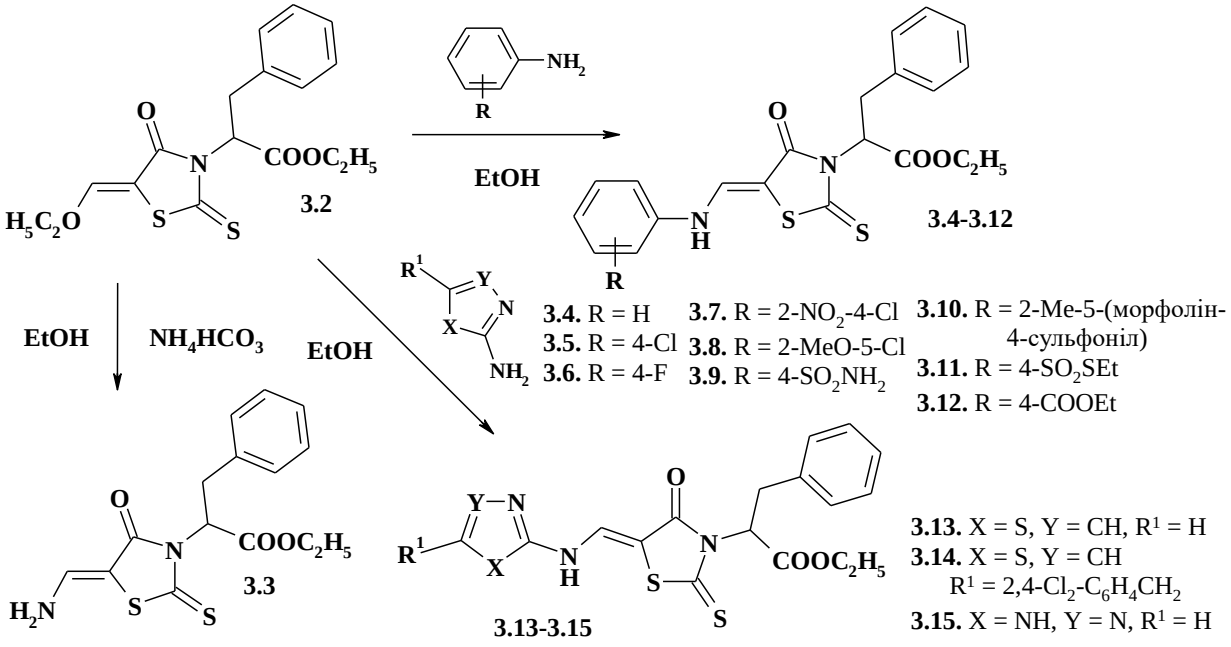
Згідно з даними дослідження, етоксиметилен- і етоксикарбонільні групи є невпорядкованими у кристалі. Етоксиметиленова група може бути просторово орієнтована двома способами (орієнтація А та В). Встановлені торсійні кути C5–C21–O22–C23 {з атомами O22A, C23A: -176,6 (2) °; з атомами O22B, C23B: -167.8 (11) °} і C21–O22–C23–C24 {з атомами O22A, C23A, C24A: 94.4 (3) °; з атомами O22B, C23B, C24B: -161.8 (17)°} показують, що зв'язки C5–C21 і O22A(B)–C23A(B) приймають антиперипланарну конформацію, тоді як зв'язки C21–O22A(B) і C23A(B)–C24A(B) - проміжну конформацію між синклінальною

та антиклінальною і антиперипланарну конформацію, відповідно. Атоми O22, C23 і C24 в орієнтації A отримали коефіцієнт заповнення ділянки 0,8495, тоді як в орієнтації B - 0,1505. Етоксикарбонільна група має три різних просторових розташування в кристалі. Вони визначаються в торсійних кутах C7–C8–O10–C11 і C8–O10–C11–C12. У атомах C8, O10, C11, C12 орієнтації A кути - 178,6 (3) і 176,8 (5)°, відповідно. Це означає, що зв'язки C7–C8A і O10A–C11A, а також C8A–O10A і C11A–C12A мають антиперипланарну конформацію.

У випадку тих же атомів в орієнтації B і C, торсійні кути становлять відповідно -175,7 (7) і 98,2 (11)° і -176,3 (9) і -83,6 (13)°. Це означає, що зв'язки в парах C7–C8 / O10–C11 і C8–O10 / C11–12 етоксикарбонільної групи в орієнтаціях B і C мають антиперипланарну конформацію і проміжну конформацію між синклінальною і антиклінальною (+sc/+ac; –sc/–ac). Різні знаки +/– означають, що атом C12 відхиляється в протилежних напрямках від плоскої системи інших атомів у групі. Коефіцієнт заповнення ділянки для групи атомів C8, O10, C11, C12 в орієнтації A становить 0,5357, в орієнтації B 0,2348, а в орієнтації C 0,2303. Фенільна група, яка є частиною 1-етокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-ільного залишку, утворює двогранний кут 50,91 (6)° з тіазолідиновим циклом. Просторова орієнтація фенільної групи в молекулі визначається торсійними кутами C2–N3–C7–C13 і N3–C7–C13–C14 -72.5 (2) та -58.4 (2)°, відповідно.

3.1.2. Синтез похідних етилових естерів 2-(5-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти як потенційних біологічно активних сполук. На основі етилового естеру 2-(5-етоксиметиліден-(роданін-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.2** в реакціях гідрокарбонатом амонію та рядом первинних ароматичних і гетероциклічних (2-амінотіазол, 5-(2,4-дихлоробензил)-2-амінотіазол, 3-аміно-4*H*-[1,2,4]тріазол) амінів синтезовано серію 5-єнамінів **3.3-3.15** (схема 3.3). Реакції проводили в середовищі етанолу при еквімолекулярному співвідношенні реагентів.

Схема 3.3



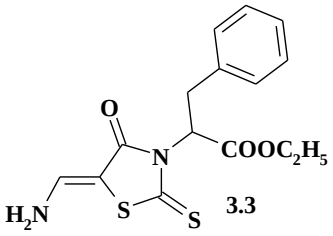
Синтезовані сполуки **3.3-3.15** є жовто-червоними порошками, розчинними в ДМФА, нерозчинними в оцтовій кислоті, спиртах, діоксані, діетиловому етері.

Фізико-хімічні характеристики синтезованих етилових естерів 2-(5-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти наведені в таблиці 3.1

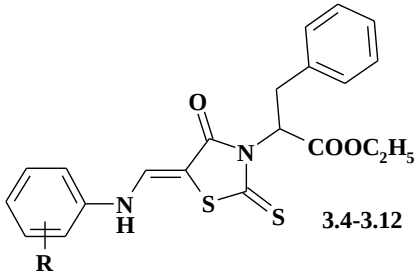
3.1.3. Спектральні характеристики етилових естерів 2-(5-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти. Структура та чистота синтезованих сполук були підтверджені методами хромато-мас-спектрометрії (Agilent 1100) та ^{1}H і ^{13}C ЯМР-спектроскопії (Varian Gemini, ^{1}H при 400 та ^{13}C при 100 МГц). Відомо, що первинні і вторинні єнаміни характеризуються єнаміно-імінною таутомерією [229]. Тому для спектрів ^{1}H і ^{13}C ЯМР сполук **3.4-3.15** спостерігається характерне дублювання сигналів або утворення мультиплетів за рахунок перекриття сигналів. Можливо, це факт пов'язаний з співіснуванням двох різних таутомерних форм.

Таблиця 3.1

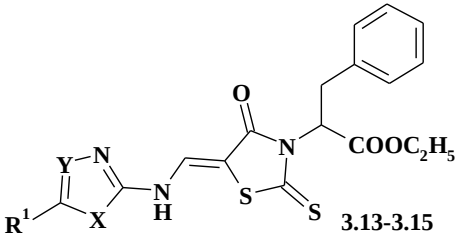
Фізико-хімічні властивості етилових естерів 2-(5-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.3-3.15**



3.3



3.4-3.12



3.13-3.15

Спо-лука	R			Вихід, %	$T_{топл}$, °C	Брутто-Формула	Вирахувано, %			Знайдено, %		
							C	H	N	C	H	N
3.3	-			54	102-104	$C_{15}H_{16}N_2O_3S_2$	53.55	4.79	8.33	53.70	4.70	8.40
3.4	H			56	182-184	$C_{21}H_{20}N_2O_3S_2$	61.14	4.89	6.79	61.30	4.80	6.70
3.5	4-Cl			68	202-204	$C_{21}H_{19}ClN_2O_3S_2$	56.43	4.28	6.27	56.40	4.30	6.30
3.6	4-F			61	189-191	$C_{21}H_{19}FN_2O_3S_2$	58.59	4.45	6.51	58.70	4.50	6.60
3.7	2-NO_2-4-Cl			62	240-242	$C_{21}H_{18}ClN_3O_5S_2$	51.27	3.69	8.54	51.20	3.60	8.60
3.8	2-MeO-5-Cl			60	210-213	$C_{22}H_{21}ClN_2O_4S_2$	55.40	4.44	5.87	55.50	4.30	5.90
3.9	4-SO_2NH_2			53	231-234	$C_{21}H_{21}N_3O_5S_3$	51.31	4.31	8.55	51.40	4.40	6.60
3.10	2-Me-5-(морфолін-4-сульфоніл)			64	208-210	$C_{26}H_{29}N_3O_6S_3$	54.24	5.08	7.30	54.30	5.00	7.40
3.11	4-SO_2Set			60	236-238	$C_{23}H_{24}N_2O_5S_4$	51.47	4.51	5.22	51.40	4.60	5.30
3.12	4-COOEt			71	196-198	$C_{24}H_{24}N_2O_5S_2$	59.49	4.99	5.78	59.40	4.80	5.80
	R^1	Y	X									
3.13	H	CH	S	64	218-220	$C_{18}H_{17}N_3O_3S_3$	51.53	4.08	10.02	51.60	4.00	10.10
3.14	2,4-Cl_2-Bz	CH	S	63	226-228	$C_{25}H_{21}Cl_2N_3O_3S_3$	51.90	3.66	7.26	51.80	3.70	7.15
3.15	H	N	NH	54	198-200	$C_{17}H_{17}N_5O_3S_2$	50.61	4.25	17.36	50.60	4.30	17.40

На основі спектрів ^{1}H ЯМР та LCMS співвідношення таутомерів варіюється від 1 : 1 для похідних з *орто*-метил- і метоксифеніламіногрупами (**3.8**, **3.10**) до 9 : 1 для інших сполук. У спектрах ^{1}H ЯМР амінометиленова група (-NH=CH-) характерна двома дублетами (J ~ 12.0 Гц) або широкими синглетами при δ ~ 7.91-8.65 і δ ~ 10.20-12.20 м.ч. Для незаміщеного 5-амінометиленпохідного **3.3** протон іліденового фрагменту (=CH) реалізується у вигляді чіткого симетричного триплету при 7.60 м.ч., а протони NH_2-групи утворюють уширений несиметричний синглет при 8.0 м.ч. Аліфатичні протони фенілаланінового залишку утворюють двопротонний дублет при 3.50 м.ч та однопротонний триплет при 5.75 м.ч. Ароматичні протони проявляються у вигляді мультиплету при 7.00-7.25 м.ч. Етильна група естерного фрагменту утворює класичні сигнали у вигляді триплету при ~1.10 м.ч. (CH_3) та квартету при ~4.20 м.ч. (CH_2). Спектральні характеристики синтезованих похідних роданіну наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

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

Спо-лука	Спектри ^{1}H та ^{13}C ЯМР, σ (м.ч.), J (Гц)	LC-MS, *m/z*
1	2	3
3.3	**^{1}H ЯМР:** 1.10 т (3H, J = 6.4 Гц, CH_3), 3.40 д (2H, CH_2), 4.20 кв (2H, J = 6.4 Гц, CH_2), 5.70 т (1H, CH), 7.00–7.25 м (5H, аром.), 7.60 т (1H, -CH=), 8.00 шс (2H, NH_2); **^{13}C ЯМР:** 14.5 (CH_3), 33.6 (CH_2), 57.7 (CH), 61.6 (OCH_2), 124.6 (5-C_{thiaz}), 127.0, 128.6, 129.6, 137.2 (CH=), 144.4, 166.5 (C=O), 168.5 (COO), 171.7 (C=S)	337 $[M+H]^+$, (100%)
3.4	**^{1}H ЯМР:** 1.17 т (3H, J = 6.4 Гц, CH_3), 3.48 м (2H, CH_2), 4.15 кв (2H, J = 6.4 Гц, CH_2), 5.84 шс (1H, CH), 7.12-7.21 м (6H, аром.), 7.30-7.36 м (4H, аром.), 8.04 д (1H, J = 12.0 Гц, =CH), 10.35 д (1H, J = 12.0 Hz, =NH); **^{13}C ЯМР:** 33.6 (CH_2), 58.0 (CH), 61.8 (OCH_2), 117.3, 124.6 (5-C_{thiaz}), 124.7, 127.1, 128.6, 129.6, 130.1, 136.5, 137.0 (CH=), 140.3, 166.8 (C=O), 168.3 (COO), 191.4 (C=S)	413 $[M+H]^+$, (100%)

Продовження табл. 3.2

1	2	3
3.5	**^{1}H ЯМР:** 1.10 т (3H, *J* = 6.4 Гц, CH_3), 3.50 д (2H, CH_2), 4.10 кв (2H, *J* = 6.4 Гц, CH_2), 5.80 т (1H, CH), 7.00–7.20 (м, 5H, аром.), 7.30–7.50 м (4H, аром.), 8.00 д (1H, *J* = 12.0 Гц, =CH), 10.40 д (1H, *J* = 12.0 Гц, =NH); **^{13}C ЯМР:** 14.5 (CH_3), 33.4 (CH_2), 58.0 (CH), 61.8 (OCH_2), 119.0, 127.1 (5-C_{thiaz}), 128.3, 128.6, 129.6, 129.9, 136.2, 137.0 (CH=), 139.4, 166.7, 168.2 (C=O), 187.5 (COO), 191.4 (C=S)	447/449 $[M+H]^+$, (99.6%)
3.6	**^{1}H ЯМР:** 1.15 т (3H, *J* = 6.8 Гц, CH_3), 3.47 м (2H, CH_2), 4.14 кв (2H, *J* = 6.8 Гц, CH_2), 5.80 шс (1H, CH), 7.16-7.20 м (5H, аром.), 7.20-7.40 м (4H, аром.), 8.02 д (1H, *J* = 12.1 Гц, CH), 10.36 д (1H, *J* =12.1 Гц, =NH); **^{13}C ЯМР:** 14.5 (CH_3), 33.6 (CH_2), 58.0 (CH), 61.8 (OCH_2), 116.6, 116.8, 127.1 (5-C_{thiaz}), 128.6, 129.6, 137.0 (CH=), 159.3 (d, *J* = 240.0 Гц), 166.7, 168.3 (C=O); 180.6, 187.6 (COO); 191.3, 194.0 (C=S)	431 $[M+H]^+$, (100%)
3.7	**^{1}H ЯМР:** 1.18 т (3H, *J* = 6.8 Гц, CH_3), 3.53 м (2H, CH_2), 4.17 кв (2H, *J* = 6.8 Гц, CH_2), 5.92 м (1H, CH), 7.17-7.19 м (3H, аром.), 7.21 д (2H, *J* = 7.0 Гц, аром.), 7.78 д (1H, *J* = 9.0 Гц, аром.), 7.92 (1H, *J* = 9.0 Гц, аром.), 8.26 с (1H, аром.), 8.51 д (1H, *J* = 12.1 Гц, CH), 12.20 д (1H, *J* = 12.1 Гц, =NH); **^{13}C ЯМР:** 14.5 (CH_3), 33.4 (CH_2), 57.9 (CH), 62.0 (OCH_2), 98.5, 119.3, 126.1, 127.2 (5-C_{thiaz}), 128.7, 129.6, 135.1, 136.4, 136.5, 136.8, 137.4 (CH=), 166.7, 168.0 (C=O), 171.8 (COO), 187.5 (C=S)	492/494 $[M+H]^+$, (98.0%)
3.8	**^{1}H ЯМР:** 1.17 т (3H, *J* = 6.0 Гц, CH_3); 3.47-3.51 м (2H, CH_2); 3.85с , 3.92 с (3H, CH_3); 4.15 м (2H, CH_2); 5.82 шс, 5.89 шс (1H, CH); 7.10-7.21 м (7H, аром.); 7.40 с, 7.52 с (1H, аром.); 7.91 шс, 8.43 д (1H, *J* = 12.6 Гц, CH=), 9.99 шс, 10.53 д (1H, *J* = 12.6 Hz, =NH); **^{13}C ЯМР:** 14.5 (CH_3), 33.7 (CH_2), 56.7 (OCH_3), 57.1, 57.9 (CH), 61.8, 61.9 (OCH_2),113.7, 114.1, 114.3, 124.3, 125.2, 125.7, 127.1, 127.2 (5-C_{thiaz}), 128.6, 128.7, 129.6, 136.9, 137.0 (CH=), 139.0, 146.8, 166.9, 167.0, 168.1 (C=O), 168.3 (COO), 191.9 (C=S)	477/479 $[M+H]^+$, (100%)
3.9	**^{1}H ЯМР:** 1.16 т (3H, *J* = 6.4 Гц, CH_3), 3.48 шс (2H, CH_2), 4.15 кв (2H, *J* = 6.4 Гц, CH_2), 5.85 шс (1H, CH), 7.16-7.19 м (3H, аром.), 7.21 д (2H, *J* = 7.0 Гц, аром.), 7.29 шс (2H, NH_2), 7.47 д (2H, *J* = 7.5 Гц, аром.), 7.77 д (2H, *J* = 7.5 Гц, аром.), 8.11 шс (1H, =CH), 10.53 шс (1H, =NH); **^{13}C ЯМР:** 14.5 (CH_3), 33.6 (CH_2), 58.1 (CH), 61.8 (OCH_2), 117.0, 127.1 (5-C_{thiaz}), 127.7, 127.9, 128.7, 129.6, 135.6, 136.9 (CH=), 139.3, 143.1, 166.8 (C=O), 168.2 (COO), 191.6 (C=S)	492 $[M+H]^+$, (98.6%)

Закінчення табл. 3.2

1	2	3
3.10	**^{1}H ЯМР:** 1.17 шс (3H, CH_3); 2.36 с, 2.40 с (3H, CH_3); 3.40-3.65 м (10H, CH_2, морфолін); 4.15 шс (2H, CH_2); 5.83 м (1H, CH); 7.19-7.90 м (8H, аром.); 8.56 шс (1H, =CH); 9.97 шс, 10.20 шс (1H, =NH)	576 $[M+H]^+$, (100%)
3.11	**^{1}H ЯМР:** 1.12-1.21 м (6H, $2CH_3$), 3.00 кв (2H, *J* = 6.8 Гц, CH_2), 3.42 м (2H, CH_2), 4.13 кв (2H, *J* = 7.0 Гц, CH_2), 5.82 м (1H, CH), 7.05–7.20 м (5H, аром.), 7.51 д (2H, *J* = 8.2 Гц, аром.), 7.55 д (2H, *J* = 8.2 Гц, аром.), 8.20 м (1H, =CH), 10.40 шс (1H, =NH); **^{13}C ЯМР:** 14.5 (CH_3), 14.8 ($\underline{CH_3}CH_2S$), 30.8 (CH_2S), 33.6 (CH_2), 58.1 (CH), 61.9 (OCH_2), 117.3, 127.2 (5-C_{thiaz}), 128.7, 129.2, 129.6, 134.9, 136.9 (CH=), 138.6, 138.8, 145.2, 166.9 (C=O), 168.1 (COO), 191.6 (C=S)	537 $[M+H]^+$, (100%)
3.12	**^{1}H ЯМР:** 1.17 шс (3H, CH_3), 1.31 шс (3H, CH_3), 3.48 шс (2H, CH_2), 4.15 шс (2H, CH_2), 4.28 шс (2H, CH_2), 5.85 шс (1H, CH), 7.16-7.21 м (5H, аром.), 7.43 д (2H, *J* = 7.7 Гц, аром.), 7.92 д (2H, *J* = 7.7 Гц, аром.), 8.11 шс (1H, =CH), 10.54 шс (1H, =NH); **^{13}C ЯМР:** 14.5 (CH_3), 14.7 (CH_3), 33.6 (CH_2), 58.1 (CH), 61.0 (OCH_2), 61.8 (OCH_2), 95.8, 116.7, 125.1, 127.1 (5-C_{thiaz}), 128.7, 129.6, 131.4, 135.3, 136.9 (CH=), 144.4, 165.6, 166.8 (C=O), 168.2 (COO), 191.6 (C=S).	485 $[M+H]^+$, (97.0%)
3.13	**^{1}H ЯМР:** 1.10 т (3H, CH_3), 3.60 д (2H, CH_2), 4.10 кв (2H, CH_2), 5.90 т (1H, CH), 7.10-7.50 м (5H, аром.), 7.60 д (1H, тіазол), 7.90 д (1H, тіазол), 8.00 с (1H, CH), 10.00 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 14.5 (CH_3), 33.5 (CH_2), 58.1 (CH), 61.9 (OCH_2), 107.0 (5-$C_{thiazole}$), 127.2 (5-C_{thiaz}), 128.7, 129.6, 134.8 (4-$C_{thiazole}$), 136.8, 146.2 (CH=), 148.3, 157.9 (C=O), 167.1 (2-$C_{thiazole}$), 168.1 (COO), 192.0 (C=S)	420 $[M+H]^+$, (100%)
3.14	**^{1}H ЯМР:** 1.10 (3H, CH_3), 3.60 д (2H, CH_2), 4.00-4.10 м (4H, 2*CH_2), 5.90 т (1H, CH), 7.00-7.40 м (9H, аром., тіазол), 7.90 д (1H, =CH), 11.30с (1H, =NH)	578/580 $[M+H]^+$, (98.0%)
3.15	**^{1}H ЯМР:** 1.10 т (3H, CH_3), 3.40 д (2H, CH_2), 4.10 кв (2H, CH_2), 5.80 т (1H, CH), 7.10-7.30 м (5H, аром.), 8.10 д (1H, =CH), 8.50 с (1H, CH, тріазол), 11.30 д (1H, =NH), 13.90 с (1H, NH, тріазол); **^{13}C ЯМР:** 14.5 (CH_3), 33.4 (CH_2), 58.1 (CH), 61.8 (OCH_2), 121.0, 127.1 (5-C_{thiaz}), 128.6, 129.6, 140.7 (5-$C_{triazole}$), 143.9 (CH=), 145.0, 151.1, 167.3 (C=O), 168.2 (3-$C_{triazole}$), 178.9 (COO), 195.5 (C=S)	404 $[M+H]^+$, (100%)

3.1.4. Рентгеноструктурний аналіз етилових естерів 2-(5-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти 3.3 та 3.12. Враховуючи суттєвий фармакологічний потенціал етилових естерів 2-(5-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти для проведення наступних етапів дизайну «лікоподібних молекул» доцільним є достовірне встановлення особливостей 3D-структури зазначених похідних. З цією метою проведено рентгеноструктурний аналіз сполук **3.3** (рис. 3.2) та **3.12** (рис. 3.3). Дослідження проведене на автоматичному чотирьохкружному дифрактометрі «Super Nova Dual Atlas». Структура розшифрована прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL [217-219].

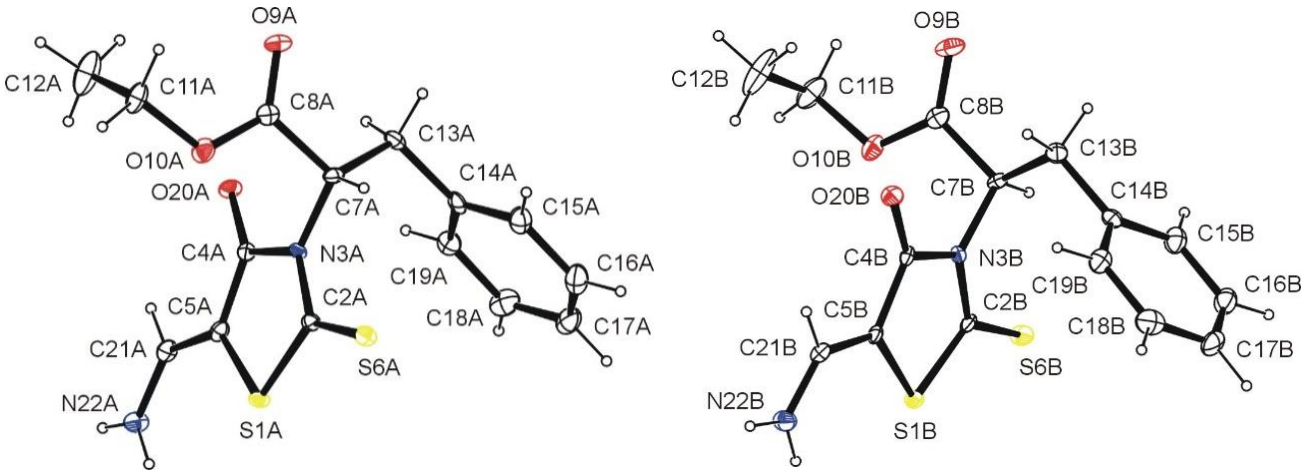
Монокристал етилового естеру 5-амінометилен-2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.3** одержано кристалізацією з метанолу. Кристали речовини **3.3** моноклинні, їх склад: $C_{15}H_{16}N_2O_3S_2$, Mr = 336.42, просторова група $P2_1/c$, a = 12.8232(2), b = 9.1569(2), c = 29.0742(7) Å, β = 94.824(2)°, V = 3401.82(12) Å^3, Z = 8, D_{calc} = 1.314 g/cm^3, μ = 2.953 mm^{-1}, T = 130.0(1) K.

Кристал розміром 0.23 x 0.14 x 0.04 мм був використаний для запису 26789 (Cu $K\alpha$-radiation, θ_{max} = 76.81°) інтенсивностей на дифрактометрі Rigaku SuperNova Dual Atlas [228] з використанням дзеркального монохроматизованого Cu $K\alpha$ випромінювання з мікрофокусного джерела (λ = 1.54178 Å). Точні параметри елементарної комірки визначалися методами найменших квадратів з θ значень 14584 відображень, θ діапазон 3.00–76.19°. Дані корегували для поляризації Лоренца та ефектів поглинання [230]. Для визначення структури було використано 9581 унікальних відображень (R_{int} = 0.0345).

На основі рентгеноструктурного дослідження встановлено, що сполука **3.3** кристалізувалася в центросиметричній просторовій групі $P2_1/c$ з двома незалежними молекулами A і B в асиметричній комірці, що представляє собою пару *R*- і *S*-енантіомерів (рис. 3.2). Хіральний центр в молекули знаходиться в

положенні C7, а молекули A і B є дзеркальними відображеннями одна одної. У молекулі B абсолютна конфігурація *R* просторової орієнтації етоксикарбонільної групи, яка є частиною 1-етокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-ільного залишку, визначається торсійними кутами C2B–N3B–C7B–C8B [118.0(3)°], N3B–C7B–C8B–O9B [152.1(3)°] and C8B–O10B–C11B–C12B [-83.2(5)°]. Згідно з наведеними значеннями торсійних кутів, міжатомні зв'язки C2B–N3B і C7B–C8B приймають антиклінальну конформацію, зв'язки N3B–C7B і C8B–O9B – проміжну конформацію між антиклінальною та антиперипланарною, а C8B–O10B і C11B–C12B – проміжну конформацію між синклінальною та антиклінальною. Просторова орієнтація фенільної групи у фрагменті зазначеної молекули визначається торсійними кутами C2B–N3B–C7B–C13B [-115.3(3)°] і N3B–C7B–C13B–C14B [50.1(3)°] і двогранним кутом між 2-тіоксо-4-тіазолідиноном і фенільним залишком. Відповідно до значень торсійних кутів міжатомні зв'язки C2B–N3B і C7B–C13B приймають антиклінальну конформацію один відносно одного, тоді як зв'язки N3B–C7B і C13B–C14B є синклінальними. Двогранний кут між плоскими циклічними системами становить 52.43(8)°.

При порівнянні геометрії молекул сполук **3.3** (молекули A) і **3.2** (підрозділ 3.1.1), які мають абсолютну конфігурацію *S*, відзначено, що в цих молекулах етоксикарбонільна і бензильна групи змінюють свої місця в результаті обертання 1-етокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-ільного залишку навколо зв'язку N3–C7 приблизно на 180°. Це підтверджують торсійні кути C2–N3–C7–H7(A/B/C) (сполука **3.2**: -169/-178/-170°, сполука **3.3**, молекула A: -2°). Три різних значення зазначеного торсійного кута для молекули **3.2** пов'язані з порушенням розташування етоксикарбонільної групи в кристалі. Встановлені міжатомні відстані C5–C21 у молекулах A і B {1.363(4) і 1.361(4) Å, відповідно} підтверджують наявність подвійного зв'язку між цими атомами.



Молекула А Молекула В

Рис. 3.2. РСА сполуки **3.3**. Вигляд двох симетрично-незалежних молекул А і В у кристалі.

Монокристал етилового естеру 4-{[3-(1-етоксикарбоніл-2-фенілетил)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліденметил]-аміно}-бензойної кислоти **3.12** одержано кристалізацією з ДМФА. Кристали речовини **3.12** моноклинні, їх склад: $C_{24}H_{24}N_2O_5S_2$, Mr = 484.57, просторова група $P2_1/c$, a = 18.8461(4), b = 8.2841(2), c = 15.0392(3) Å, β = 99.644(2)°, V = 2314.78(9) Å^3, Z = 8, D_{calc} = 1.390 g/cm^3, μ = 2.416 mm^{-1}, T = 130.0(1) K.

Кристал розміром 0.23 x 0.14 x 0.04 мм був використаний для запису 24544 (Cu *Ka*-radiation, θ_{max} = 76.33°) інтенсивностей на дифрактометрі Rigaku SuperNova Dual Atlas [230] з використанням дзеркального монохроматизованого Cu $K\alpha$ випромінювання з мікрофокусного джерела (λ = 1.54178 Å). Точні параметри елементарної комірки визначалися методами найменших квадратів з θ значень 9195 відображень, θ діапазон 3.43–75.76°. Дані корегували для поляризації Лоренца та ефектів поглинання [230]. Для визначення структури було використано 4833 унікальних відображень.

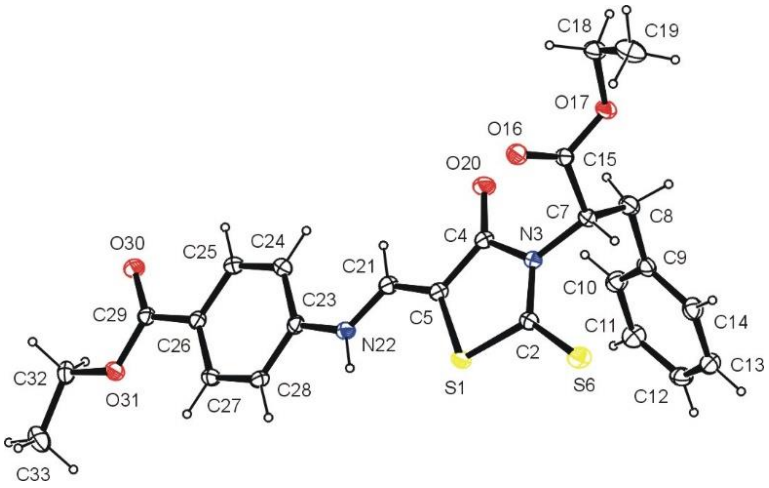


Рис. 3.3. РСА сполуки **3.12**.

За результатами рентгеноструктурного аналізу сполука **3.12** є *Z*-стереоізомером (рис. 3.3). Торсійний кут S1–C5–C21–N22 становить -0.5(4)°. У молекулі фенільна група (C9–C14), яка є частиною 1-етокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-ільного фрагменту, утворює з 2-тіоксо-4-тіазолідиноновим залишком двогранний кут 54.80(8)°. Просторова орієнтація фенільного кільця молекули визначається також торсійними кутами C2–N3–C7–C8 та N3–C7–C8–C9 зі значенннями 110.8(2) та -48.7(3)°, відповідно. Геометрія етоксикарбонільної групи (C15, O16, O17, C18, C19) 1-етокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-ільного фрагменту визначається торсійними кутами C2–N3–C7–C15, N3–C7–C15–C17 та C15–O17–C18–C19 зі значеннями -120.3(2), -155.8(2) та 92.0(3)°, відповідно. Значення останнього торсійного кута передбачає значне відхилення атома C19 від плоскої системи (r.m.s. = 0.0119 Å), яка складається з інших атомів цієї групи. Виявлено, що цей атом відхиляється на 1.404(5) Å. Важливо відзначити, що просторова конфігурація 1-етокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-ільного залишку в молекулі **3.12** з абсолютною конфігурацією *S* подібна до просторової орієнтації тієї ж групи в молекулі **3.3** з конфігурацією *S*. Торсійний кут C2–N3–C7–H7 становить приблизно -5°.

Фрагмент молекули, що включає 5-{[(4-етоксикарбонілфеніл)-аміно] метилен}-2-тіоксо-4-тіазолідинон, є приблизно плоским. Це означає, що

етоксикарбонільна група (C29, O30, O31, C32, C33), яка є частиною цього фрагменту, є також приблизно плоскою (r.m.s. = 0.0141 Å) на відміну від етоксикарбонільної групи 1-етокси-1-оксо-3-фенілпропан-2-ільного залишку.

Згідно з даними рентгеноструктурного дослідження, атом Нітрогену N22, присутній у молекулі, має амінний характер. Розташування атома Гідрогену визначали на основі карти Фур'є. Підтвердженням його присутності в положенні N22 є: водневі зв'язки N22–H22···O30^{i} {N22–H22 0.85(3) Å, H22···O30 2.00(3) Å, N22···O30 2.840(3) Å, N22–H22···O30^{i}: 166 (3) °; (i) *x*,0.5–*y*,0.5+*z*}, аміногрупа (N22–H22) як донор та карбонільний атом Оксигену (O30) як акцептор протону (рис. 3.4).

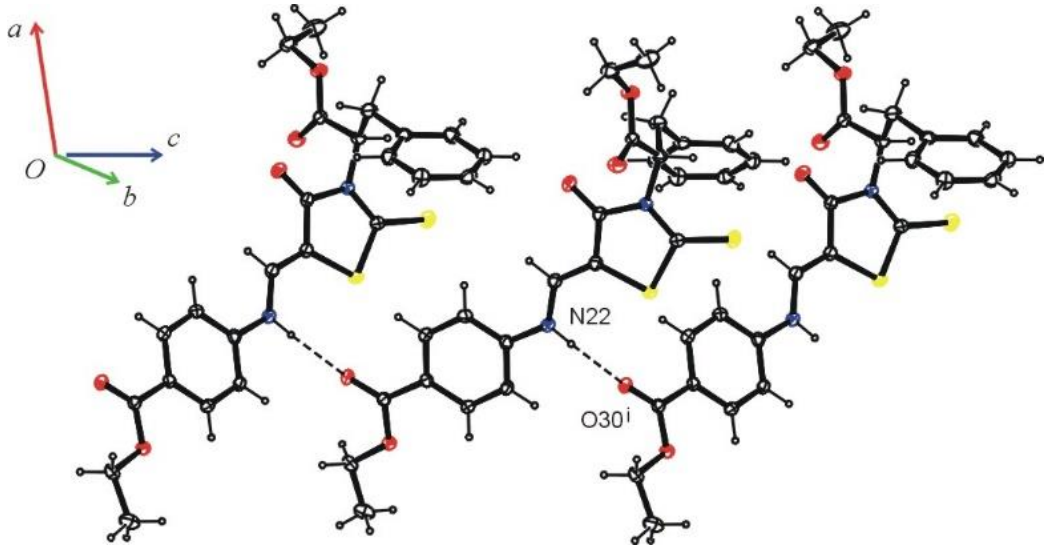


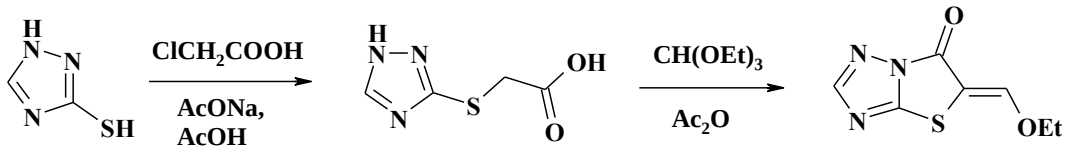
Рис. 3.4. Фрагмент кристалічної структури **3.12**, що показує формування ланцюга водневого зв’язку вздовж осі c.

3.2. Синтез амінометилензаміщених тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону як потенційних біологічно активних сполук

3.2.1. Одержання 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону як вихідної сполуки для синтетичних досліджень. Синтез вихідного 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону **3.18** здійснено на основі 1*H*-[1,2,4]тріазол-3-тіолу **3.16** (схема 3.4). Зокрема, на першому етапі ми одержали

(2*H*-[1,2,4]-тріазол-3-ілсульфаніл)-оцтову кислоту **3.17** в умовах реакції Вільямсона, що полягала в алкілуванні сполуки **3.16** монохлороцтовою кислотою. Одержане таким чином похідне **3.17** використовували без очищення в реакції з триетилортоформіатом в ацетангідриді, що дозволило одержати цільове похідне **3.18**. У зазначеній реакції ацетангідрид відіграє подвійну роль: як циклізуючий агент для утворення тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-онової системи і як каталізатор конденсації триетилортоформіату за метиленовою групою.

Схема 3.4



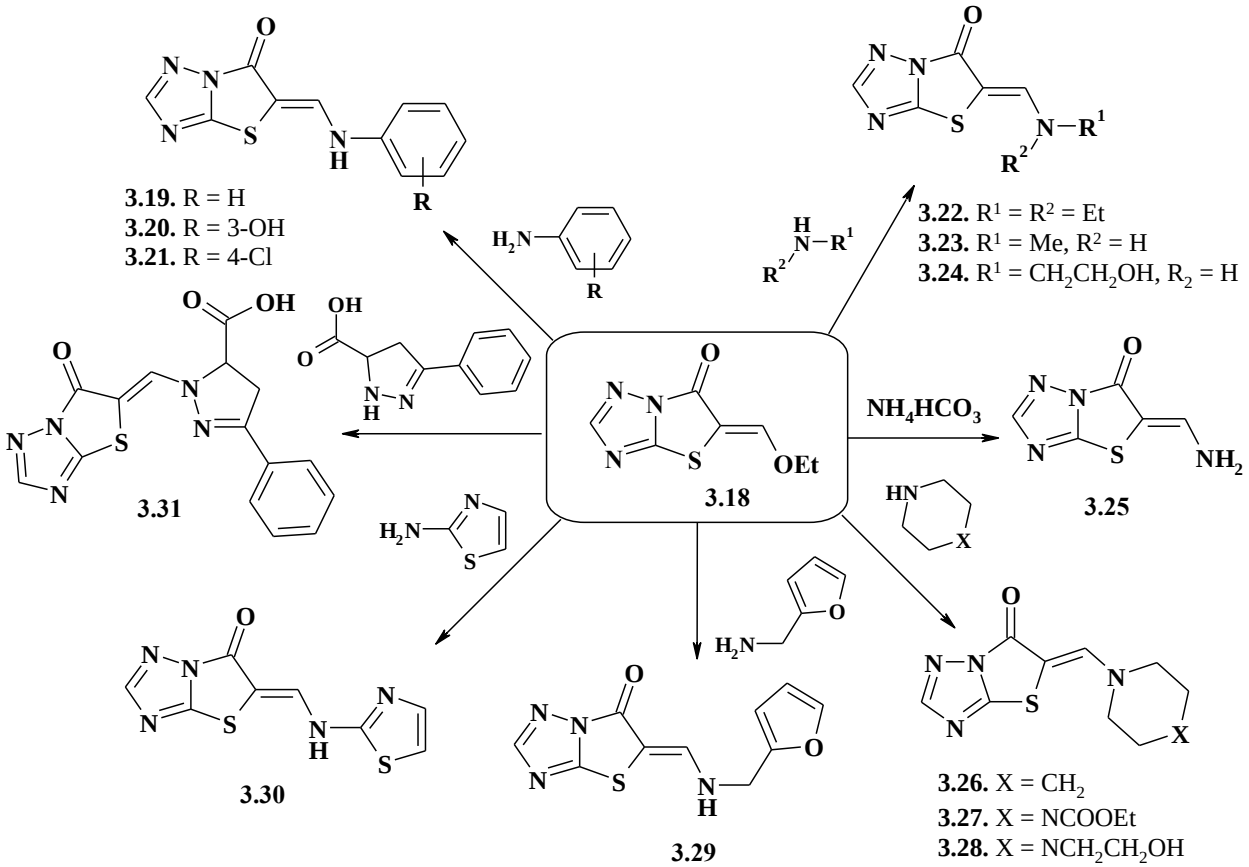
3.16 **3.17** **3.18**

Синтезована сполука **3.18**. є світло-коричневим порошком з $T_{топл.}$ 169-173 °С, розчинним в ДМФА, оцтовій кислоті, спиртах, діоксані, діетиловому етері, нерозчинним у воді та петролейному етері. Очистку одержаного 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону **3.18** для наступних синтетичних перетворень проводили перекристалізацію з етанолу. Вихід цільового продукту становить 78%.

Склад, структуру та чистоту синтезованого 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону **3.18** підтверджено елементним аналізом (прилад Perkin–Elmer 2400 CHN analyzer, $C_7H_7N_3O_2S$; вирахувано (%): C 42.63, H 3.58, N 21.31; знайдено (%): C 42.40, H 3.50, N 21.50), спектрами ^{1}H ЯМР (прилад Varian Gemini, 400 MHz, DMSO-d_6: 1.32 т (3H, *J* = 6.9 Гц, CH_3), 4.47 кв (2H, *J* = 6.9 Гц, OCH_2), 8.41 с (1H, =CH), 8.50 с (1H, CH, тріазол)), а також спектрами ^{13}C ЯМР (прилад Varian Gemini, 100 MHz, DMSO-d_6: 15.7, 73.7, 104.0, 156.8, 158.7, 159.5, 162.4) та хромато-мас спектрами (прилад Agilent 1100, LCMS (ESI+) m/z 198 $(M+H)^+$, 100%).

3.2.2. Синтез 5-амінометилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-онів як потенційних біологічно активних сполук. Одержаний 5-етокси-метилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-он **3.18** використано для синтезу цільових 5-амінометиленпохідних як потенційних біологічно активних сполук. Встановлено, що вихідний реагент **3.18** активно реагує в середовищі етанолу з первинними ароматичними, первинними і вторинними аліфатичними та гетероциклічними амінами з утворенням відповідних єнамінів **3.19-3.24** та **3.26-3.31** (схема 3.5). За аналогією до сполук **2.50-2.52** (розділ 2) та **3.3** синтезовано 5-амінометиленпохідне **3.25** шляхом використання як «донора» аміаку гідрокарбонату амонію.

Схема 3.5



Синтезовані 5-амінометилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-они **3.19-3.31** – жовті чи оранжеві кристалічні порошки, розчинні при нагріванні у ДМФА, нерозчинні або малорозчинні в оцтовій кислоті, спиртах, воді та ефірі. Очистку одержаних конденсованих похідних тіазолідинону проводили шляхом

перекристалізації з оцтової кислоти або з суміші ДМФА – етанол (1:2). Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Фізико-хімічні характеристики синтезованих 5-амінометилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-онів **3.19**-**3.31**

Сполука	R / R^1 /R^2 / X	Вихід, %	$T_{топл}$, °C	Брутто-формула	Вирахувано, %	Знайдено, %
1	2	3	4	5	6	7
3.19	R = H	78	>240	$C_{10}H_8N_2O_2S$	C 54.09 H 3.30 N 22.94	C 54.20 H 3.50 N 22.80
3.20	R = 3-OH	74	>240	$C_{11}H_8N_4O_2S$	C 50.76 H 3.10 N 21.53	C 50.70 H 3.30 N 21.40
3.21	R = 4-Cl	76	>250	$C_{11}H_7ClN_4OS$	C 47.40 H 2.53 N 20.10	C 47.20 H 2.70 N 20.30
3.22	$R^1 = R^2 = Et$	65	>240	$C_9H_{12}N_4OS$	C 48.20 H 5.93 N 24.98	C 48.40 H 5.70 N 24.80
3.23	R^1 = Me, R^2 = H	70	233-235	$C_6H_6N_4OS$	C 39.55 H 3.32 N 30.75	C 39.70 H 3.50 N 30.90
3.24	$R^1 = CH_2CH_2OH$, R^2 = H	72	182-184	$C_7H_8N_4O_2S$	C 39.62 H 3.80 N 36.40	C 39.80 H 4.00 N 36.20
3.25	-	60	237-239	$C_5H_4N_4OS$	C 35.71 H 2.40 N 33.31	C 35.50 H 2.50 N 33.25
3.26	X = CH_2	68	189-191	$C_{10}H_{12}N_4OS$	C 50.83 H 5.12 N 23.71	C 50.70 H 5.20 N 23.90
3.27	X = NCOOEt	75	200-202	$C_{12}H_{15}N_5O_3S$	C 46.59 H 4.89 N 22.64	C 46.70 H 4.80 N 22.80
3.28	X = NCH_2CH_2OH	78	179-181	$C_{11}H_{15}N_5O_2S$	C 46.96 H 5.37 N 22.89	C 46.80 H 5.20 N 22.70
3.29	-	80	149-151	$C_{10}H_8N_4O_2S$	C 48.38 H 3.25 N 22.57	C 48.25 H 3.30 N 22.70

Закінчення табл. 3.3

1	2	3	4	5	6	7
3.30	-	67	216-218	$C_8H_5N_5OS_2$	C 38.24 H 2.01 N 27.87	C 38.40 H 2.10 N 27.70
3.31	-	78	240-242	$C_{15}H_{11}N_5O_3S$	C 52.78 H 3.25 N 20.52	C 52.60 H 3.10 N 20.30

3.2.3. Спектральні характеристики 5-амінометилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-онів. Структура та чистота синтезованих 5-амінометилен-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-онів **3.19-3.31** були підтверджені методами хромато-мас-спектрометрії (Agilent 1100) та ^{1}H і ^{13}C ЯМР-спектроскопії (Varian Gemini, ^{1}H при 400 та ^{13}C при 100 МГц). Характеристичним для зазначених похідних є сигнал протону тріазольного фрагменту, який проявляється у вигляді синглету, в ділянці 8.35-8.40 м.ч. Окрім того, аналітичне значення має картина субспектра амінометиленового залишку для похідних на основі первинних амінів (**3.19-3.21**) у вигляді двох синглетів (часто уширених) при ~8.20-8.50 (для =CH) та 8.80-10.80 (для NH). Для похідних на основі вторинних амінів (**3.22**, **3.26-3.28**, **3.31**) закономірно спостерігається лише сигнал метиліденового протону. Спектральні характеристики синтезованих гетероциклічних похідних наведені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Спектральні характеристики 5-амінометилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-онів

Спо-лука	Спектри ^{1}H та ^{13}C ЯМР, σ (м.ч.), *J* (Гц)	LC-MS, *m/z*
1	2	3
3.19	**^{1}H ЯМР:** 7.04 – 7.24 м (1H, аром.), 7.40 м (4H, аром.), 8.39 с (1H, тріаз.), 8.53 с (1H, =CH), 10.77 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 80.5, 158.4, 117.0, 117.6, 124.5, 129.7, 141.7, 156.6, 157.0	245 $[M+H]^+$, (100%)
3.20	**^{1}H ЯМР:** 6.56 д (1H, *J* = 7.9 Гц, аром.), 6.75 с (1H, аром.), 6.82 д (1H, *J* = 7.9 Гц, аром.), 7.18 т (1H, *J* = 8.1 Гц, аром.), 8.39 (1H, тріаз.), 8.41 с (1H, =CH), 9.70 с (1H, OH), 10.69 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 94.4, 97.5, 106.5, 109.9, 111.9, 130.5, 141.4, 156.8, 157.0, 158.3, 158.5	261 $[M+H]^+$, (100%)

Закінчення табл. 3.4

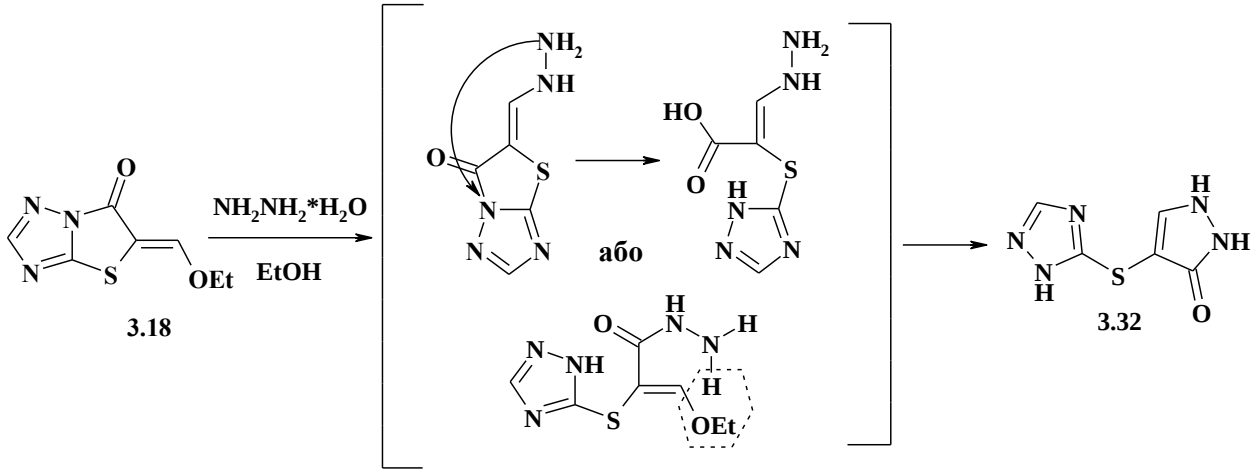
1	2	3
3.21	**^{1}H ЯМР:** 7.44 с (4H, аром.), 8.40 с (1H, тріаз.), 8.52 с (1H, =CH), 10.77 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 95.5, 110.5, 118.9, 128.2, 129.5, 141.4, 156.7, 157.0, 158.4	279/281 $[M+H]^+$, (100%)
3.22	**^{1}H ЯМР:** 1.12 т (6H, 2*CH_3), 3.12 кв (4H, 2*CH_2), 8.20 с (1H, =CH), 8.35 с (1H, тріаз.), 8.82 с (1H, NH)	225 $[M+H]^+$, (98.0%)
3.23	**^{1}H ЯМР:** 3.10 с (3H, CH_3), 8.18 с (1H, =CH), 8.31 с (1H, тріаз.), 8.79 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 35.5, 81.3, 151.6, 153.2, 156.1, 157.8	183 $[M+H]^+$, (100%)
3.24	**^{1}H ЯМР:** 3.54-3.64 м (4H, CH_2CH_2), 5.10 м (1H, OH), 8.22 с (1H, =CH), 8.35 с (1H, тріаз.), 8.79 с (1H, NH)	213 $[M+H]^+$, (98.6%)
3.25	**^{1}H ЯМР:** 8.00 шс (2H, NH_2), 8.15 шс (1H, =CH), 8.40 с (1H, тріаз.), 8.90 с (1H, NH)	169 $[M+H]^+$, (99.0%)
3.26	**^{1}H ЯМР:** 1.43-1.60 м (6H, $CH_2CH_2CH_2$), 3.50-3.65 м (6H, CH_2NCH_2), 8.22 с (1H, =CH), 8.30 с (1H, тріаз.)	237 $[M+H]^+$, (98.0%)
3.27	**^{1}H ЯМР:** 1.18 т (3H, CH_3), 3.00 м (4H, CH_2NCH_2), 3.54 м (4H, CH_2NCH_2), 4.23 кв (2H, CH_2), 8.18 с (1H, =CH), 8.33 с (1H, тріаз.)	310 $[M+H]^+$, (100%)
3.28	**^{1}H ЯМР:** 2.45 т (2H, *J* = 5.9 Гц, CH_2), 2.58 м (4H, CH_2NCH_2), 3.52 т (2H, *J* = 5.9 Гц, CH_2), 3.66 м (4H, CH_2NCH_2), 4.45 шс (1H, OH), 8.13 с (1H, =CH), 8.35 с (1H, тріаз.)	282 $[M+H]^+$, (100%)
3.29	**^{1}H ЯМР:** 4.63 с (2H, CH_2), 6.44-6.46 м (2H, фуран), 7.68 с (1H, фуран), 8.27 с (1H, =CH), 8.31 с (1H, тріаз.), 9.30 с (1H, NH); **^{13}C ЯМР:** 44.6, 89.7, 108.6, 110.6, 143.3, 150.1, 150.6, 156.4, 157.9, 160.6	249 $[M+H]^+$, (100%)
3.30	**^{1}H ЯМР:** 7.65 д (1H, *J* = 4.8 Гц, тіазол.), 8.08 д (1H, *J* = 4.8 Гц, тіазол.), 8.35 шс (1H, тріаз.), 8.49 шс (1H, =CH), 14.05 шс (1H, NH)	252 $[M+H]^+$, (97.0%)
3.31	**^{1}H ЯМР:** 3.60 дд, 3.74 дд, 5.10 м (3H, CH-CH_2), 7.52–7.58 м (3H, C_6H_5), 7.75-7.88 м (2H, C_6H_5), 8.19 с (1H, =CH), 8.30 с (1H, тріаз.), 13.00 шс (1H, COOH)	342 $[M+H]^+$, (98.0%)

3.2.4. Вивчення особливостей рециклізації 5-етоксиметиліден-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону при взаємодії з гідразин гідратом. Реакції рециклізації є важливими та корисними інструментами в сучасній органічній та

медичній хімії для синтезу важкодоступних гетероциклів. Відомо, що сполуки з “єноновим” фрагментом у структурі, такі як 3-алкіламінопропен-1-они, поєднують амбідентну нуклеофільність єнамінів з амбідентною елітрофільністю енонів. Завдяки зазначеним властивостям “єнони” досить часто використовуються в якості С3 «будівельних блоків» для реакцій рециклізації для одержання конденсованих і неконденсованих гетероциклічних похідних [231-233]. У той же час, хімічні трансформації 3-алкіламінопропілен-1-онів можуть супроводжуватися рядом небажаних паралельних процесів, серед яких реакції метилювання, утворення різноманітних побічних продуктів, а також певні складності у виділенні цільових сполук. У той же час, у доступній літературі не описано модифікацію 3-алкоксипропен-1-ону як еквіваленту 3-алкілпропілен-1-ону для побудови гетероциклів у реакціях рециклізації. Враховуючи наведене вище, утилізація різноманітних єнамінонів як структурних аналогів 3-алкоксипропен-1-онів може бути перспективною альтернативою препаративної органічної хімії “єнонів” в синтезі гетероциклічних сполук.

Для розширення ефективних методів одержання біологічно активних молекул на основі функціоналізованих похідних 4-тіазолідинонів і тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-онів [25,234-236], ми опрацювали синтез важкодоступного 4-(2*H*-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону **3.32** на основі 5-етоксиметилідентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону **3.18**, сполуки яку можна розглядати як похідне з 3-алкоксипропен-1-оновим фрагментом у молекулі. Так, нами встановлено, що при кип'ятінні похідного **3.18** з гідразин гідратом реакція протягом 15 хв у етанолі правдоподібно проходить рециклізація проміжного єнаміну з утворенням похідного тріазолу **3.32**. Окрім того, цілком можливим шлях формування тріазольного циклу через гідразиноліз 5-етоксиметилідентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону з утворенням проміжного гідразиду, який циклізує взаємодією з етоксиметильною групою інтермедіату (схема 3.6).

Схема 3.6

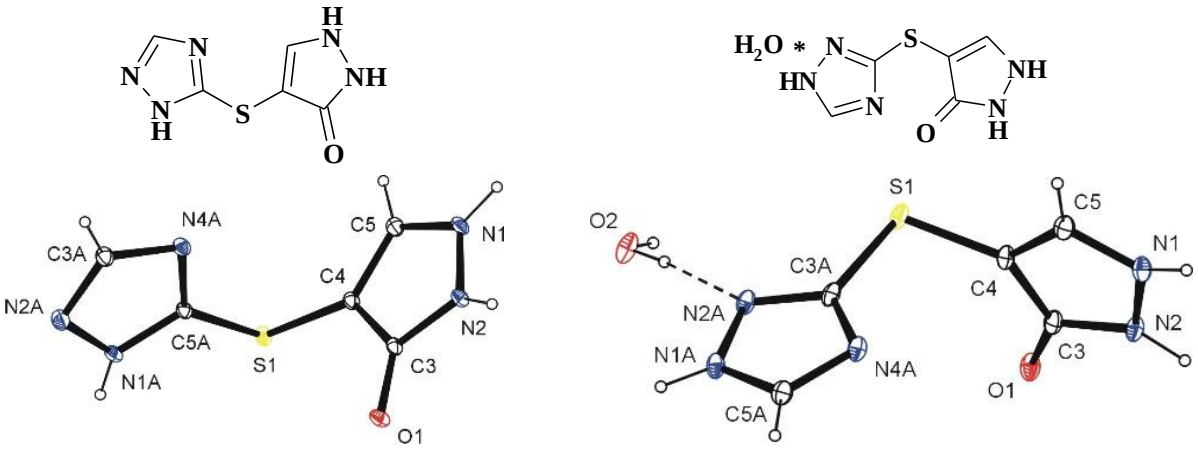


Синтезована сполука **3.32**. є білим порошком з $T_{топл.}$ 223-235 ºС, розчинним в ДМФА, малорозчинним в оцтовій кислоті, спиртах, діоксані, нерозчинним діетиловому етері. Перекристалізацію сполуки проводили з суміші ДМФА – етанол 1:1. Вихід цільового продукту становить 55%.

Склад, структуру та чистоту 4-(2*H*-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону **3.32** підтверджено елементним аналізом (Perkin–Elmer 2400 CHN analyzer, $C_5H_5N_5OS$; вирахувано (%): C 32.78, H 2.75, N 38.23; знайдено (%): C 32.90, H 2.90, N 38.40), спектрами ^{1}H ЯМР (Varian Gemini, 400 MHz, DMSO-d_6: 7.71 с (1H, CH, піразол), 8.26 шс (1H, CH, тріазол)), спектрами ^{13}C ЯМР (Varian Gemini, 100 MHz, DMSO-d_6: 101.6, 136.1, 157.8, 161.8, 167.4) та хромато-мас спектрами (Agilent 1100, LCMS (ESI+) m/z 184 $(M+H)^+$, 100%).

3.2.5. Рентгеноструктурний аналіз 4-(2*H*-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону. Для остаточного підтвердження структури 4-(2*H*-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону **3.32** проведено рентгеноструктурний аналіз сполуки (рис. 3.5). Виконані дослідження показали, що 1,2,4-тріазольна система в молекулі **3.32** зазнає таутомерних перетворень в розчині. До такого висновку приводять кристали **3.32** (**A**) (пластинчатої форми) та **3.32** (**B**) (призматичної форми), отримані одночасно з однієї і тієї ж суміші розчинників CH_3OH-H_2O (1:1). Кристали форми **A**

сформовані таутомерною формою з атомами Гідрогену у положенні N2, а форму **B** утворюють молекули з Гідрогеном у положенні N1 (рис. 3.5).



3.32 (A) **3.32 (B)**

Рис 3.5. Молекулярна структура **3.32** у кристалічних формах **A** та **B**.

Таким чином, на основі ренгеноструктурного аналізу похідного **3.32** встановлено прототропну таутомерію в системі 1,2,4-тріазолу (рис. 3.6).

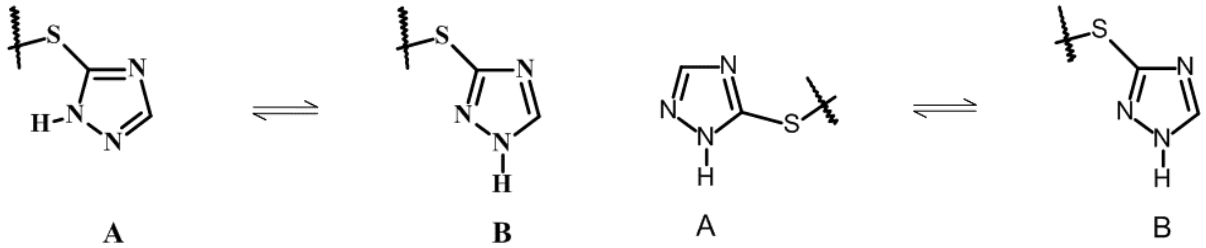


Рис. 3.6. Можливі таутомерні форми 1,2,4-тріазольного фрагменту сполуки **3.32**.

Положення протонів, з'єднаних з атомами Нітрогену 1,2-дигідро-3*H*-піразол-3-ону і 1,2,4-тріазолу в кристалічних формах **A** та **B**, були отримані з різниці карти Фур'є і уточнені вільно. Наявність атома Гідрогену в фрагменті 1,2,4-тріазолу при N1A (молекули в кристалі **A**) і при N1A (молекули в кристалі **B**) підтримується міжмолекулярними водневими зв'язками N1A–H1A···O1ii (табл. 3.5, рис. 3.7) і N1A–H1A···O1ii (табл. 3.5, рис. 3.8). У згаданих водневих

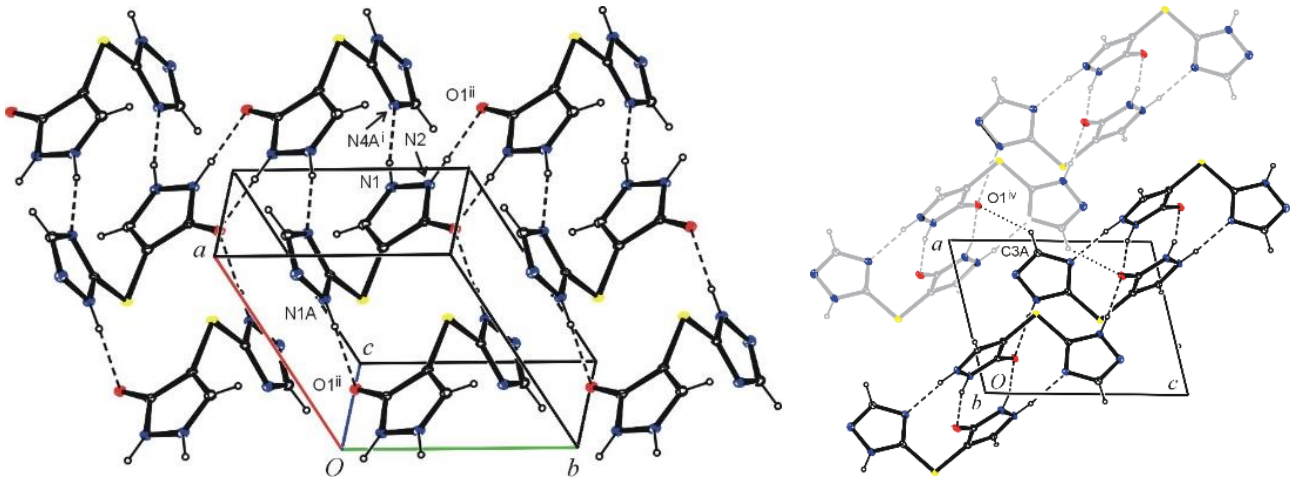
зв'язках атом Оксигену карбонільної групи (O1) проявляє властивості акцептора протонів.

Таблиця 3.5

Геометрія водневого зв’язку (Å, °) для кристалічних форма A і B сполуки **3.32**.

Кристаліч-на форма	D–H···A	D–H	H···A	D···A	D–H···A
A[1]	N1–H1···N4A^{i}	0.88(3)	1.91(2)	2.7746(19)	168(3)
	N1A–H1A···O1^{ii}	0.89(3)	1.86(3)	2.7309(19)	166(2)
	N2–H2···O1^{iii}	0.83(3)	1.87(3)	2.7034(19)	176(2)
	C3A–H3A···O1^{iv}	0.95(3)	2.44(3)	3.177(2)	134.4(19)
B[2]	N1–H1···N4A^{i}	0.85(3)	1.91(3)	2.753(2)	169(3)
	N1A–H1A···O1^{ii}	0.88(3)	1.83(3)	2.7087(19)	178(4)
	N2–H2···O2^{iii}	0.93(3)	1.81(3)	2.736(2)	177(3)
	O2–H21···N2A	0.83(3)	2.09(3)	2.9145(19)	173(3)
	O2–H22···O1^{iv}	0.81(3)	2.04(3)	2.8546(19)	178(4)

Коди симетрії: [1] (i) 2–*x*,1–*y*,2–*z*; (ii) 1–*x*,1–*y*,1–*z*; (iii) 2–*x*,2–*y*,2–*z*; (iv) 2–*x*,1–*y*,1–*z*.
[2] (i) 1–*x*,1–*y*,1–*z*; (ii) 1–*x*,1–*y*,2–*z*; (iii) –1+*x*,*y*,–1+*z*; (iv) 1–*x*,2–*y*,2–*z*



(a) **(b)**

Рис. 3.7. Частина молекулярної упаковки сполуки **3.32** в кристалічній формі **A**, що показує (a) молекули, зв'язані водневими зв'язками N–H···N, N–H···O і (b) водневим зв'язком (C–H···O) пластів, паралельних площині (10-1). Атоми H, не залучені до водневих зв'язків, були упущені для кращого розуміння.

Молекули сполуки **3.32** в кристалічних формах **A** і **B** мають подібну конформацію. Двогранний кут між гетероциклічними кільцями в кристалах **A** і **B** становить 89.51(6)° та 89.02(7)°, відповідно. Більше того, торсійні кути C4–S1–C5A–N1A (**A**) і C4–S1–C3A–N2A (**B**) приймають значення -152.08(13)° і -159.47(14)°, відповідно.

Дослідження показало, що довжини зв'язків C3=O1 у кристалічних формах **A** і **B** становлять відповідно 1.2763(19) та 1.273(2)°, що вказує на значне подовження довжини зв'язку $(C^*)_2$-C=O у порівнянні з літературними даними (1.210(1) Å) [237]. З іншого боку, встановленні значення є типовими при порівнянні з C=O зв'язками 1,2-дигідро-3*H*-піразол-3-онів, які депоновано у Cambridge Structural Database, Version 5.39 (refcodes: CASJIQ, CIHNAI, HIFXOJ, HMBINZ, HUFWUB, IKABAY, IKALIQ, MPYAZO10, MPYAZO11, PIDSEB, QAKJUJ, TUPHAO, VEYVEA, VUZQEN) [238].

У кристалі форми **A** молекули з'єднані між собою водневими зв'язками N1–H1···N4A^{i} та N2–H2···O1^{iii} в колони, що простягаються вздовж напрямку (101). Колони далі з'єднані водневими зв'язками N1A–H1A···O1^{ii} в шари паралельно площині (101). Шари, пов'язані з водневими зв'язками C3A–H3A···O1^{iv}, утворюють тривимірну мережу (табл. 3.5, рис. 3.7).

Молекули кристалічної форми **B** є у вигляді гідрату. Асиметрична одиниця містить одну молекулу розчиненої речовини (господаря) і одну молекулу води (гість). У кристалі **B** молекули сполучені водневими зв’язкам N1–H1···N4A^{i} і N1A–H1A···O1^{ii} у колони як у кристалі **A**, але в цьому випадку вони проходять по осі *c*. Молекули води також беруть участь у формуванні водневих зв'язків. Вони двічі діють як донори протонів і один раз як акцептори. Беручи участь у водневих зв'язках N2–H2···O2^{iii}, O2–H21···N2A, O2–H22···O1^{iv}, молекули води з'єднуть згадані вище колони в тривимірну мережу (табл. 3.5, рис. 3.8).

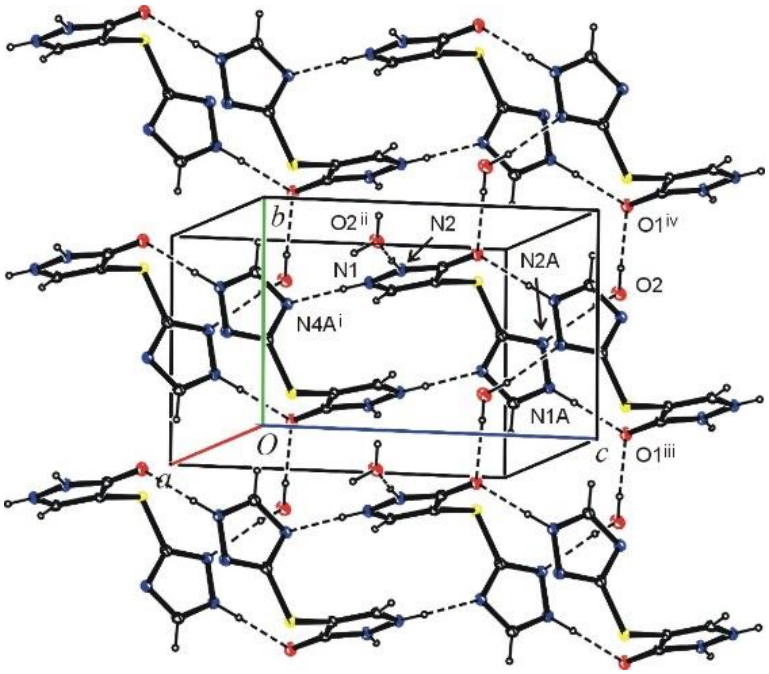
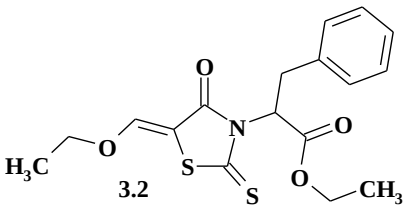


Рис. 3.8. Водневі зв'язки сполуки **3.32** в кристалічній формі B. Атоми H, не залучені до водневих зв'язків, були упущені для кращого розуміння.

3.3. Опис експериментів

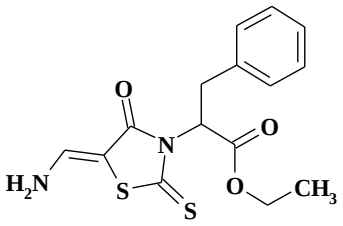
*Синтез етилового естеру 5-етоксиметилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти (**3.2**)*



3.2

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 2.81 г (0.01 моль) 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти (**3.1**), 1.70 мл (0.01 моль) триетилортоформіату та 10 мл оцтового ангідриду. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 години. Утворений розчин виливають на воду, екстрагують етилацетатом, після чого органічну верству відганяють у вакуумі. Одержаний порошок перекристалізовують з етанолу.

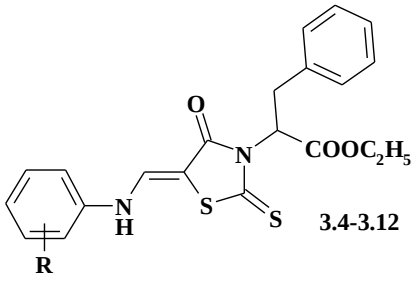
*Синтез етилового естеру 2-(5-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти (**3.3**)*



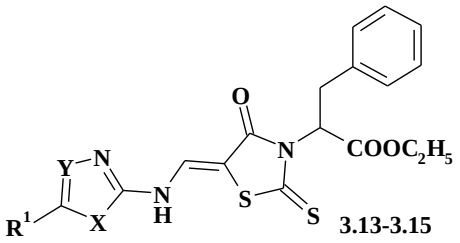
3.3

У круглодонну колбу поміщають 3.65 г (0.01 моль) етилового естеру 5-етоксиметилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти (**3.2**) та 0.79 г (0.01 моль) гідрокарбонату амонію, додають 10 мл етанолу. Суміш нагрівають із зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з суміші етанол – вода (1:1).

*Загальна методика синтезу етилових естерів 2-(5-R-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти (**3.4-3.15**)*



3.4-3.12

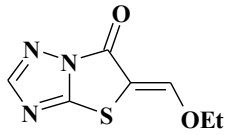


3.13-3.15

3.4. R = H
3.5. R = 4-Cl
3.6. R = 4-F
3.7. R = 2-NO_2-4-Cl
3.8. R = 2-MeO-5-Cl
3.9. R = 4-SO_2NH_2
3.10. R = 2-Me-5-(морфолін-4-сульфоніл)
3.11. R = 4-SO_2SEt
3.12. R = 4-COOEt
3.13. X = S, Y = CH, R^1 = H
3.14. X = S, Y = CH R^1 = 2,4-Cl_2-$C_6H_4CH_2$
3.15. X = NH, Y = N, R^1 = H

У круглодонну колбу поміщають по 0.01 моль етилового естеру 5-етоксиметилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти (**3.2**), 0.01 моль відповідного аміну та 10 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівають із зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з суміші етанол – вода (1:1) або етанолу.

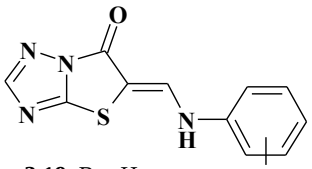
Синтез 5-етоксиметилентіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6-ону ***(3.18)***



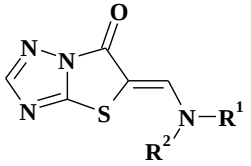
3.18

У круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщають 1.59 г (0.01 моль) (2*H*-[1,2,4]-тріазол-3-ілсульфаніл)-оцтової кислоти (**3.17**), 2.13 мл (0.0125 моль) триетилортоформіату та 10 мл оцтового ангідриду. Реакційну суміш нагрівають протягом 2 години. Реакційну суміш охолоджують докімнатної температури. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають невеликою кількістю холодної води і перекристалізовують з етанолу.

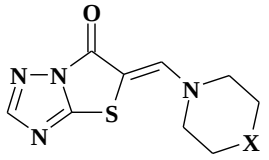
Загальна методика синтезу 5-амінометилентіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6-онів ***(3.19-3.24, 3.26-3.31)***



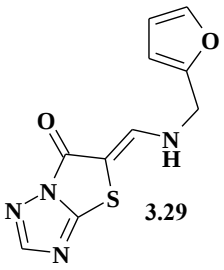
3.19. R = H
3.20. R = 3-OH
3.21. R = 4-Cl



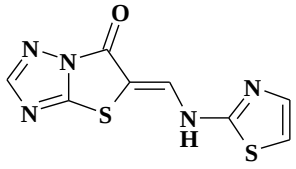
3.22. $R^1 = R^2 = Et$
3.23. $R^1 = Me$, $R^2 = H$
3.24. $R^1 = CH_2CH_2OH$, $R_2 = H$



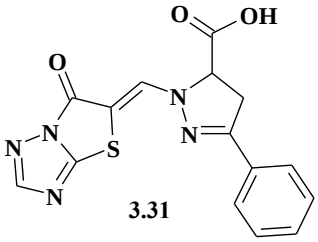
3.26. X = CH_2
3.27. X = NCOOEt
3.28. X = NCH_2CH_2OH



3.29



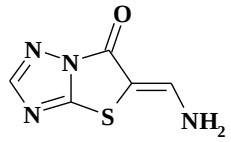
3.30



3.31

У круглодонну колбу поміщають по 0.01 моль 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону (**3.18**), 0.01 моль відповідного аміну та 10 мл етанолу. Реакційну суміш нагрівають із зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з суміші ДМФА – етанол (1:2) або оцтової кислоти.

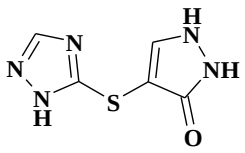
*Синтез 5-амінометилентіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6-ону (**3.25**)*



3.25

У круглодонну колбу поміщають 1.98 г (0.01 моль) 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону (**3.18**) та 0.79 г (0.01 моль) гідрокарбонату амонію, додають 10 мл етанолу. Суміш нагрівають із зворотнім холодильником протягом 2 год. Після охолодження реакційної суміші утворений осад відфільтровують та перекристалізовують з суміші ДМФА – етанол (1:2).

*Синтез 4-(2H-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону (**3.32**)*



3.32

У круглодонну колбу поміщають 1.98 г (0.01 моль) 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону (**3.18**) та 0.32 г (0.01 моль) гідразин гідрату, додають 10 мл етанолу. Суміш нагрівають із зворотнім холодильником протягом 15 хв. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури осад, що утворився, відфільтровують та перекристалізовують з суміші ДМФА – етанол (1:1).

3.4. Висновки

1. Показано, що при взаємодії 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти з триетилортоформіатом в середовищі ацетангідриду паралельно з утворенням 5-етоксиметиліденпохідного відбувається естерифікація карбоксильної групи частиною молекули триетилортоформіату з утворення відповідного етилового естеру.
2. Виявлено, що взаємодія (2*H*-[1,2,4]-тріазол-3-ілсульфаніл)-оцтової кислоти з триетилортоформіатом в ацетангідриді є двохстадійним процесом, що включає реакції гетероциклізації та конденсації за метиленактивною групою з утворенням 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону як ефективного реагенту для наступних синтетичних перетворень.
3. Показано, що одержані етиловий естер 5-етоксиметилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти та 5-етоксиметилен-тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-он легко взаємодіють з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними амінами, а також гідрокарбонатом амонію в середовищі спиртів з утворенням відповідних єнамінів.
4. Вперше встановлено, що при кип'ятінні 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону з гідразин гідратом в етанолі проходить рециклізація проміжного єнаміну з утворенням важкодоступного 4-(2*H*-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону.
5. Структура і склад синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами хромато-мас-спектрометрії, ^{1}H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії.
6. Показано, що для етилових естерів 2-(5-R-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти характерна єнаміно-імінна таутомерія, що є причиною характерного дублювання сигналів

або утворення мультиплетів за рахунок перекриття сигналів у спектрах ^{1}H і ^{13}C ЯМР.

7. Особливості структури етилових естерів 2-(5-R-амінометилен-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти вивчено методом ренгеноструктурного аналізу модельної сполуки **3.12**, на основі якого однозначно підтверджено *Z*-конфігурацію 5-єнамінового фрагменту.
8. На основі рентгеноструктурного аналізу 4-(2H-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону підтверджено прототропну таутомерію тріазольного фрагменту, яку обґрунтовано існуванням двох типів кристалів, що сформовані таутомерними формами з атомами Гідрогену у положеннях N2 та N1, відповідно.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [224,239-242].

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ «МАЛИХ МОЛЕКУЛ» З ГРУПИ 5-АМІНОМЕТИЛЕНТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Похідні 4-тіазолідинону є предметом системних досліджень у медичній хімії протягом останніх десятиріч [18,243,244] як сполуки для яких характерний широкий діапазон біологічної активності. Найбільш вивченими є протираковий, протизапальний, протитуберкульозний та антимікробний ефекти для даного класу «лікоподібних молекул» [16,221,225,226]. Нещодавно 4-тіазолідинони та та структурно подібні тіазоли були досліджені як потужні трипаноцидні сполуки [245-247], не в останню чергу через їхній очевидний протипухлинний потенціал при використанні так званої «стратегія повторного застосування» (“repurposing strategy”) [248-251].

Важливо відзначити, що значна частина наукових праць присвячена вивченню методів синтезу та фармакологічним властивостям різноманітних 5-іліденпохідних 4-тіазолідинонів (5-ариліден(гетериліден)-4-тіазолідинонів) [225]. Тоді як 5-амінометилен-4-тіазолідинони залишаються маловивченими об’єктами. З позицій молекулярного дизайну трансформація 5-арил/гетериліденових фрагментів до 5-амінометиленового володіє рядом переваг. Зокрема, не порушується кон’югація 4-тіазолідонового циклу, що дуже часто є визначальним для реалізації біологічного ефекту. Окрім того, інтродукція NH-груп в потенційні біофорні угрупування забезпечує можливість формування додаткових міжмолекулярних зв’язків з рецепторами та зберігає структурну гнучкість замісника в аміновому фрагменті. Поряд з тим створюються умови для отримання водорозчинних неорганічних/органічних солей як варіанту оптимізації структури хітів та значно розширюються можливості для синтетичної варіабельності. Таким чином, вивчення похідних

5-амінометилен-4-тіазолідинонів є актуальним питанням сучасної органічної та медичної хімії.

У той же час, кон'югація 5-енового фрагменту з карбонільною групою С4 забезпечує електрофільність сполук та їх здатність в реакції приєднання Міхаеля нуклеофільних залишків білків до екзоциклічного подвійного зв'язку. Це властивість характеризує 5-ен-4-тіазолідинони (в т.ч. їх 5-амінометилен-похідні) як «frequent hitters» чи «pan assay interference compounds», які розглядаються як небажані сполуки в процесі пошуку лікарських засобів, із-за можливої недостатньої селективності. Ця точка зору спростовується в багатьох дослідженнях, а велика кількість сполук-лідерів відноситься саме до 5-ен-4-тіазолідинонів. З іншого боку, такі акцептори Міхаеля є одними з найефективніших активаторів Nrf2 через модифікацію Keap1, що відкриває нові перспективи в лікуванні запалення і раку. Аргументи на користь перспективності зазначених 4-тіазолідинонів також пов'язані з так званим полі-фармакологічним підходом, де спорідненість до різних біомішеней розглядається як перевага. Крім того, 5-ен-4-тіазолідинони та їх функціональні похідні є прикладами привілейованих структур, які розглядаються як молекулярний базис, що забезпечує спорідненість до цілої родини певного білка. Кращі результати у створенні лікарських засобів можна очікувати за умови впливу сполуки на різні біомішені та залучення більш ніж одного механізму чи реакції відповіді біосистеми в межах концепції так званих multi-target drugs. Використання різноманітності 5-енового фрагмента дозволяє досягти зазначених бажаних комбінацій, наприклад, в рамках гібридного фармакофорного підходу [101]. З огляду на зазначене вище, спрямований пошук нових хіміотерапевтичних засобів з групи 4-тіазолідинонів та споріднених гегетроциклічних сполук є виправданим і перспективним напрямком медичної хімії та фармакології [226].

Враховуючи наведене, у своїх дослідженнях ми вирішили зупинитися на протимікробній, протитрипаносомній, протипухлинній та протизапальній

активностях. Аргументом на користь вибору зазначених напрямків біологічних досліджень не в останню чергу стала можливість використання “repurposing strategy” для спрямованого дизайну високоактивних «лікоподібних структур».

Вивчення протимікробної активності синтезованих сполук проведено методом дифузії в агар та мікрометодом серійних розведень в агарі з використанням тест-мікроорганізмів (у співпраці з проф. Р.В. Куциком, кафедра мікробіології, вірусології та імунології ІФНМУ). Протипухлинна активність синтезованих сполук *in vitro* вивчались методом високоефективного біологічного скринінгу згідно міжнародних наукових програм Національного інституту здоров’я США – *DTP (Developmental Therapeutic Program)* Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [252-264]. Вивчення антипротозойної активності сполук *in vitro* проводилося в Національному музеї природничої історії (Франція) під керівництвом професора Філіпа Грельє *(Philippe Grellier)*. Антиексудативна активність синтезованих сполук вивчалась *in vivo* на основі карагенінової та формалінової моделі запального набряку лапи білих щурів (наук. співр. І.О. Нєктєгаєв, кафедра фармакології ЛНМУ імені Данила Галицького).

У загальному було вивчено біологічну активність 100 нових похідних 5-амінометилентіазолідинонів. Статистичні результати реалізації біологічної частини дисертаційної роботи наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Загальні результати фармакологічного скринінгу

Вид активності	Сполуки-кандидати	Сполуки-хіти
Протимікробна та протигрибкова активності	60	17
Протитрипаносомна	23	5
Протипухлинна	12	1
Протизапальна	5	1

4.1. Вивчення протимікробної активності 5-арил(алкіл)амінометилен-тіазолідинонів як елемент дизайну потенційних «лікоподібних» молекул

Скринінг протимікробної активності синтезованих сполук полягав у вивченні прямої протимікробної дії, визначенні мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та оцінці синергізму взаємодії деяких потенційних протимікробних агентів з оксациліном та амоксиклавом.

Антимікробну активність синтезованих сполук вивчали за допомогою методу дифузії в агар. В якості живильного середовища використовували поживний агар (0.5% пептон, 0.3% екстракт яловичини, 1.5% агар, 0.5% хлорид натрію, дистильована вода, pH ~ 6,8). Суспензії тест-культур (в концентрації 1×10^7 КУО/мл), які були стандартизовані раніше за оптичним стандартом каламутності, рівномірно висівали в чашки Петрі з поживним агаром. Аліквоти (20 мкл) 0.1% досліджуваних сполук (в концентрації 1000 мкг/мл) в EtOH/ДМСО/ вода (2:1:1) поміщали в лунки (діаметр 4,0±0,1 мм) в агарі в чашках Петрі з тест-мікробами. Антимікробну активність оцінювали шляхом вимірювання діаметра зони інгібування мікробного росту. Планшети інкубували протягом 24 год при 37 ° С. Зона інгібування з'являлася через 24 год і була виміряна в міліметрах навколо лунки в кожній пластині. Цифрові зображення росту культури на посуді, отримані і оброблені за допомогою комп'ютерної програми UTHSCSA ImageTool 2.0 (Університет Техаського наукового центру здоров'я в Сан-Антоніо, © 1995-1996) для розрахунку діаметрів зони інгібування росту. Експерименти проводили у трьох повторення і розраховували стандартне відхилення. Досліди проводилися на штамах мікроорганізмів, які були виділені в бактеріологічній лабораторії кафедри мікробіології, вірусології та імунології Івано-Франківського національного медичного університету від амбулаторних пацієнтів. Були використані наступні ізольовані клінічні штами умовно-патогенних бактеріальних штамів: чутливий до метициліну *Staphylococcus aureus* (MSSA); резистентний до метициліну

Staphylococcus aureus (MRSA); метицилін-резистентний *Staphylococcus haemolyticus* (MRSH); грамнегативні бактерії *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; дріжджі *Candida albicans*; *Candida tropicalis*. Культури грибів були ідентифіковані на підставі 40 біохімічних тестів з використанням системи VITEK 2 з ідентифікаційною карткою VITEK 2 YST (bioMerieux, Франція). Чутливість тестованих штамів мікроорганізмів до відомих протимікробних та протигрибкових препаратів наведені в таблиці 4.2. Чутливість штамів до антибіотиків та МІК сполук визначали методом диско-дифузії та серійних розведень в агарі [265]. Суспензії мікроорганізмів інокулювали у відповідні лунки. Пластини інкубували при 36 °С протягом 18 год для бактерій і грибів, відповідно. Наявність росту мікроорганізму в бульйоні (бульйонна каламутність) дозволяла припустити, що концентрація сполуки була недостатньою для пригнічення життєдіяльності мікроорганізму. Першою найнижчою концентрацією досліджуваних сполук (з серії серійних розведень), де бактеріальний ріст не був візуально визначений, вважали МІК. Оцінку взаємодії з амоксициліном та амоксиклавом (амоксицилін/клавуланова кислота) для синтезованих сполук проводили на середовищі вирощування з суббактеріостатичною концентрацією оксациліну (1/4-1/16 МІК) щодо резистентних штамів [266]. Були використані наступні ізольовані клінічні збудники умовно-патогенних бактеріальних штамів з резистентністю до β-лактамних антибіотиків: ESβL (β-лактамаза розширеного спектру дії), що продукує *Klebsiella pneumonie*; резистентний до метициліну гемолітичний стафілокок (MRSH) з атиповою активністю пеніцилін-зв'язуючого білка PBP2* і β-лактамазою. Продукцію атипового пеніцилін-зв'язуючого білка PBP2* визначали в реакції латексної аглютинації (Slidex® MRSA Detection, bioMerieux, Франція). Результати були оброблені методами варіаційної статистики.

Таблиця 4.2

Характеристики штамів мікроорганізмів, які використовували в дослідженні

Штам мікроорганізму	Похо-дження	Антибіотикочутливість, дисковий метод, зони пригнічення росту (в мм) після 24 год інкубування						
Staphylococci		Oxacillin, 10,0 мг	Cefazolin, 30,0 мг	Ofloxacin, 5,0 мг	Erythromycin, 15,0 мг	Gentamycin, 10,0 мг	Vancomycin, 30,0 мг	Linezolid, 30,0 мг
S. aureus MSSA	Рана	23 S	28 S	25 S	15	15 S	18 S	36 S
S. aureus MRSA	Рана	– R	10 R	10 R	– R	– R	17 S	34 S
S. haemolyticus MRSH	Рана	– R	– R	9 R	– R	– R	15 S	30 S
Грам-негативні бактерії		Cefoperazone, 75,0 мг	Cefoperazone / Sulbactam, 75,0/30,0 мг	Ceftazidime, 30,0 мг	Imipenem, 10,0 мг	Ofloxacin, 5,0 мг	Gentamycin, 10,0 мг	Colistin, 10,0 мг
E. coli	Сеча	14 R	21 S	12 R	23 S	– R	18 S	11 S
K. pneumoniae	Мокро-тиння	17 R	21 S	16 R	21 S	18 R	16 S	12 S
P. aeruginosa	Рана	– R	14 R	– R	13 R	– R	– R	12 S
Гриби		Amphotericin B, 20,0 мг	Nystatin, 100U	Fluconazole, 10,0 мг	Ketoconazole, 10,0 мг	Itraconazole, 10,0 мг	Clotrimazole, 10,0 мг	Terbinafine, 30,0 мг
C. albicans	Слизова порожнини рота	9 R	14 R	30 S	25 S	15 R	23 S	– R
C. tropicalis	Мокро-тиння	– R	14 R	24 S	20 S	11 R	15 R	10 R

“ - ” – не спостерігалось пригнічення росту; S – чутливий і R – стійкий відповідно EUCAST 2017 критеріїв.

4.1.1. Дослідження протимікробних властивостей 5-*R,R'*-амінометиленпохідних 2-тіоксо-4-тіазолідинону, 2,4-тіазолідиндіону та 4-тіоксо-2-тіазолідинону. З метою пошуку потенційних «сполук-хітів» як об'єктів для наступною структурної модифікації проведено скринінг протимікробної активності 5-*R,R'*-амінометилентіазолідинонів простої структури. За результатами вивчення прямої протимікробної дії встановлено, що тестовані сполуки володіють помірною різнорівневою протимікробною активністю, а 5-*R,R'*-амінометиленовий фрагмент є перспективним "каркасом" для спрямованого синтезу потенційних протимікробних агентів серед похідних 4-тіазолідинону (табл. 4.3, 4.4).

У загальному важливо відзначити, що серед тестованих тіазолідинонів найбільш активними виявилися похідні 4-тіоксо-2-тіазолідинону (ізороданіну). Переміщення тіоксогрупи з положення 4 у положення 2 (похідні роданіну) чи заміна на оксогрупу (похідні тіазолідиндіону) приводить до певної втрати ефекту. Серед субституентнів в 5-амінометиленовому фрагменті найбільш перспективними виявились *n*-хлорофенільний (**2.33**), *n*-етилсульфаніл-сульфонілфенільний (**2.37**), дифенільний (**2.47**), піримідиновий (**2.48**) та тріазольний (**2.49**). Деякі особливості кореляції «структура – протимікробна дія» навдені на рис 4.1.

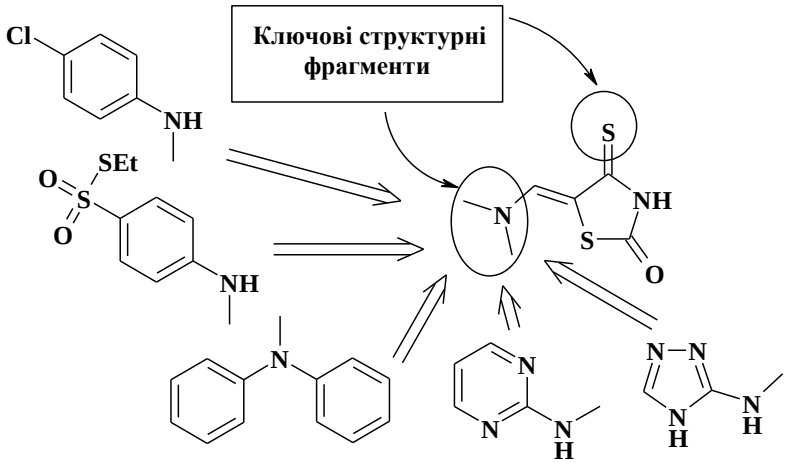


Рис. 4.1. Особливості кореляції «структура-промікробна дія» в ряду 5-*R,R'*-амінометилентіазолідинонів.

Цікаво відзначити, що при дослідженні прямої протимікробної дії ідентифіковано похідне піразолін-4-тіазолідинону **2.96**, для якого характерна цікава картина приблизно однакового рівня протимікробного ефекту щодо тестовано мікроорганізмів. Так, активність зазначеної сполуки майже вдвічі перевищує значення контролю по відношенню до *C. tropicalis* та метіцилінрезистентного штаму *S. aureus* (рис. 4.2). Крім сполука **2.96** демонструє помірний рівень активності по відношенню до *S. haemolyticus*, *E. coli* та метицилінчутливого штаму *S. aureus*. Таким чином, за рівнем активності та наявністю в молекулі карбоксильної групи, що дозволяє синтезувати водорозчинні солі, сполука **2.96** представляє значний інтерес як потенційний протимікробний агент для структурної оптимізації та поглиблених досліджень.

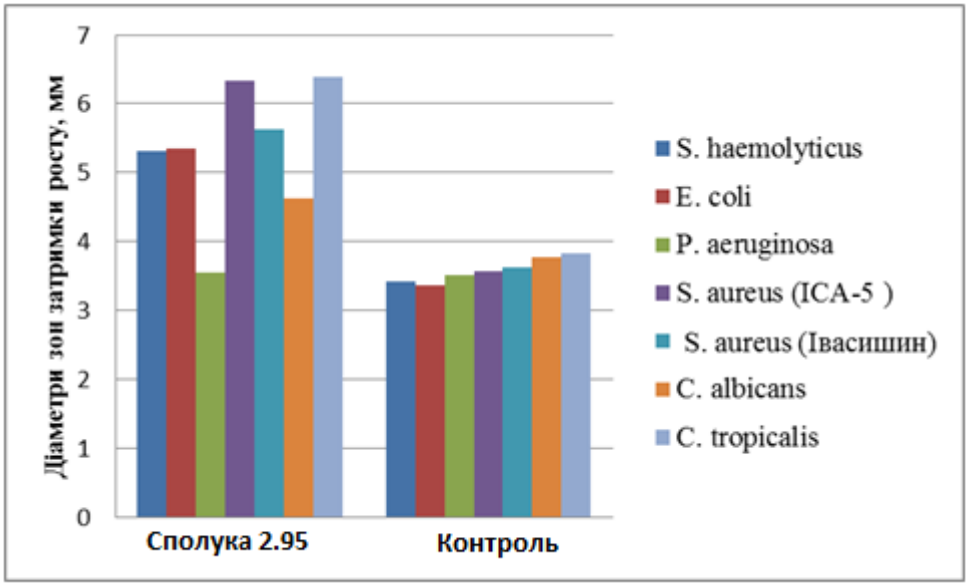
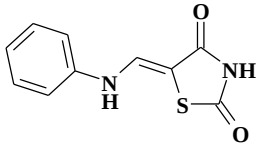
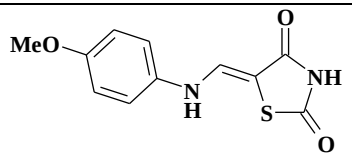
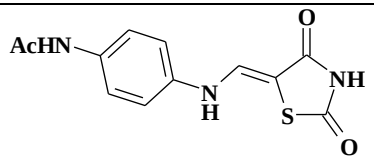
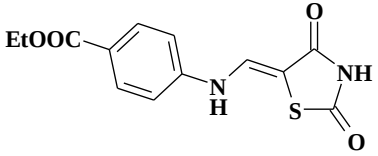
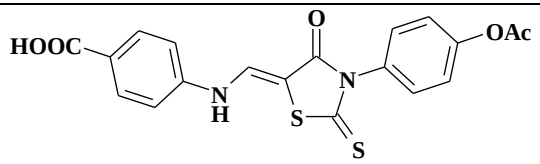
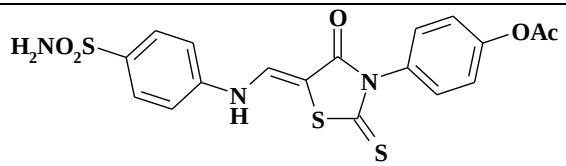


Рис. 4.2. Пряма протимікробна дія сполуки **2.96**.

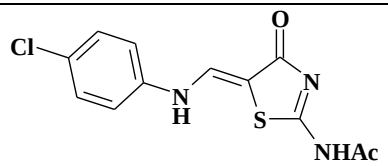
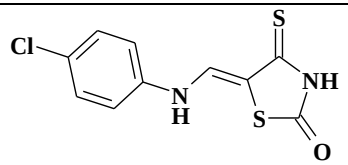
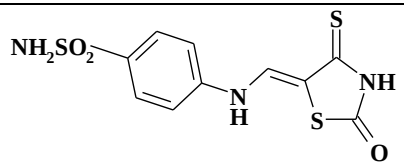
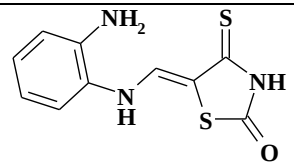
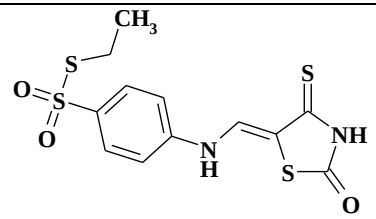
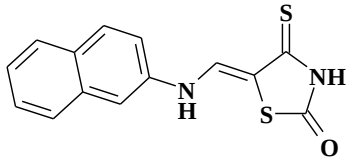
У результаті досліджень прямої протимікробної дії та синергізму взаємодії з оксациліном ідентифіковано сполуки **2.34**, **2.39** та **2.48**, які проявляють здатність підвищувати чутливість клінічних штамів *S. aureus* і *S. haemolyticus* до оксациліну. Зазначені похідні можуть бути використані для оптимізації структури для створення нових комбінованих протимікробних хіміотерапевтичних засобів (таблиця 4.4).

Таблиця 4.3

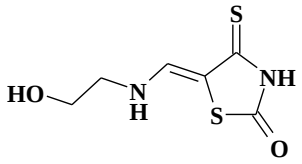
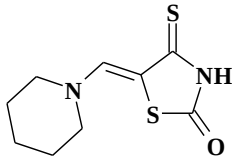
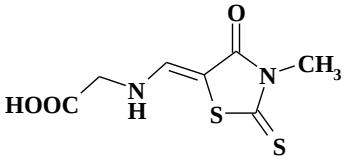
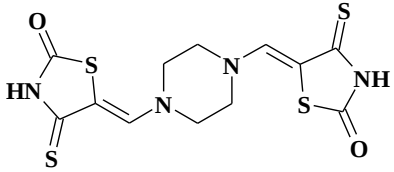
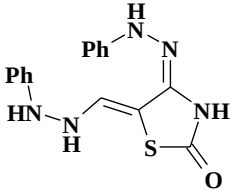
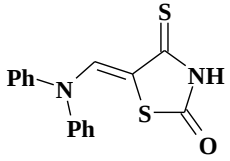
Пряма протимікробна дія сполук (діаметри зон пригнічення росту, мм)

Спо-лука	Структурна формула	*S. aureus* (MSSA)	*S. aureus* (MRSA)	*S. haemolyticus* (MRSH)	*S. haemolyticus* BSSH (β-Lac$^+$)	*E. coli*	*Ps. Aeruginosa*
1	2	3	4	5	6	7	8
2.17		3.90 ± 0.26	3.79 ± 0.35	3.58 ± 0.19	н/т	3.73 ± 0.34	3.82 ± 0.19
2.18		4.62 ± 0.28	3.66 ± 0.26	3.57 ± 0.17	н/т	3.84 ± 0.16	3.73 ± 0.28
2.19		4.04 ± 0.35	4.04 ± 0.46	5.38 ± 0.43	н/т	3.50 ± 0.13	3.67 ± 0.15
2.20		4.00 ± 0.20	3.77 ± 0.32	3.56 ± 0.27	н/т	3.59 ± 0.09	3.67 ± 0.14
2.30		0	0	5.62±0.40	0	н/т	н/т
2.31		9.54±0.21	0	5.63±0.12	0	н/т	н/т

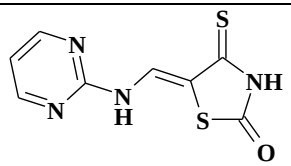
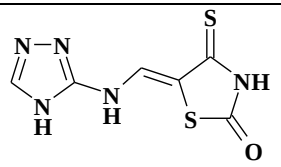
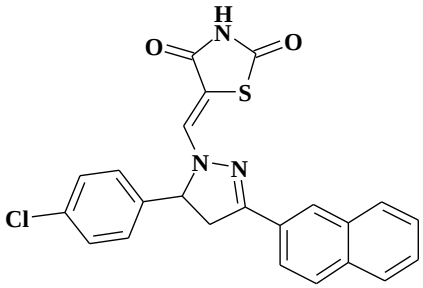
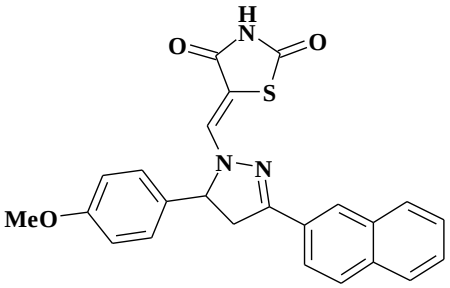
Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
2.32		4.07 ± 0.28	3.90 ± 0.30	н/т	н/т	4.98 ± 0.23	3.67 ± 0.26
2.33		21.91 ± 0.60	0	4.94 ± 0.32	0	н/т	н/т
2.34		0	0	0	0	н/т	н/т
2.35		0	0	5.35 ± 0.25	0	н/т	н/т
2.37		14.31±0.45	16.11±0.86	н/т	н/т	4.88±0.31	н/т
2.38		0	0	5.87 ± 0.49	0	н/т	н/т

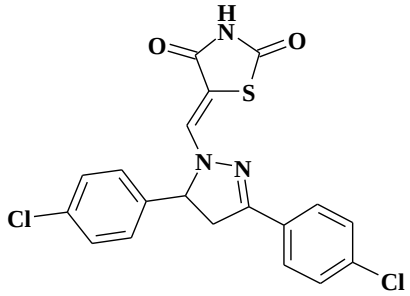
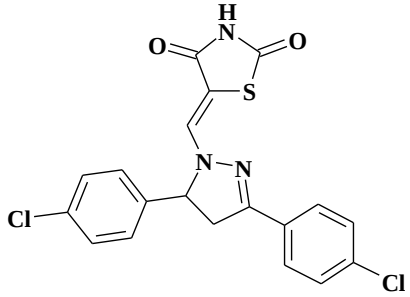
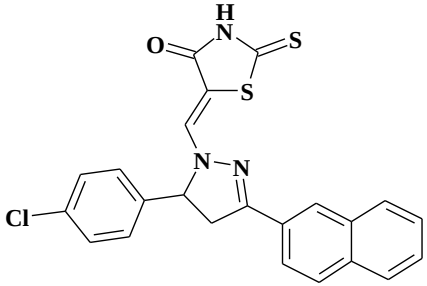
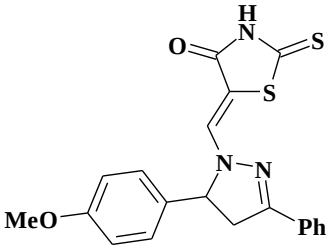
Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
2.39		0	[20.73 ± 1.11]	5.00 ± 0.17	0	н/т	н/т
2.41		0	0	0	0	н/т	н/т
2.43		0	0	5.18±0.36	0	н/т	н/т
2.45		0	0	5.56±0.39	0	н/т	н/т
2.46		0	24.30±1.49	0	0	н/т	н/т
2.47		26.00 ± 0.59	6.05 ± 0.25	5.31 ± 0,39	[11.67 ± 0.16]	н/т	н/т

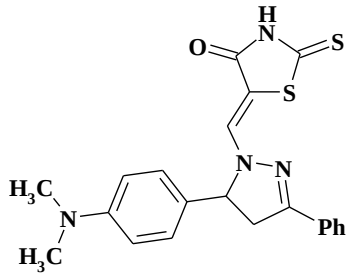
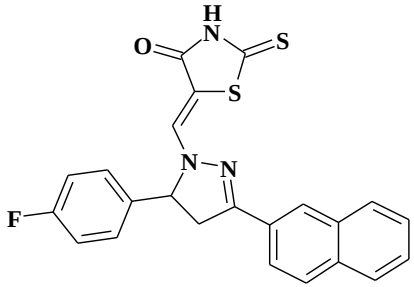
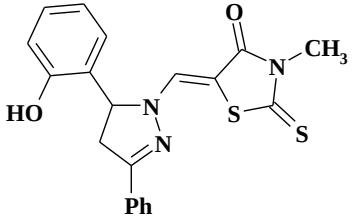
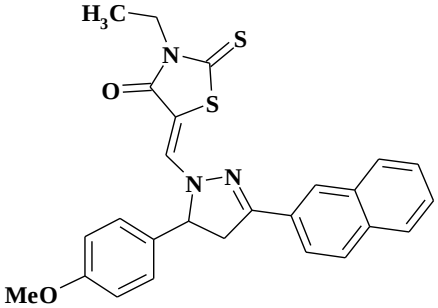
Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
2.48		8.90 ± 0.26	11.85 ± 0.43	6.06 ± 0.50	7.53 ± 0.14	н/т	н/т
2.49		5.10 ± 0,46	5.17 ± 0.26	3.60 ± 0.27	н/т	4.00 ± 0.34	4.22 ± 0.25
2.69		0	0	5.50 ± 0.42	0	н/т	н/т
2.71		0	0	0	0	н/т	н/т

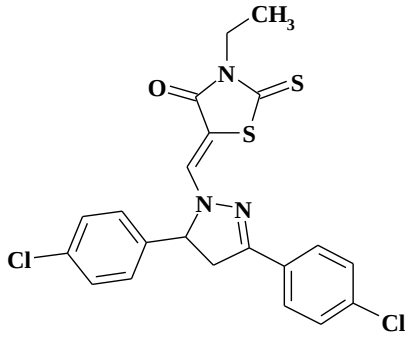
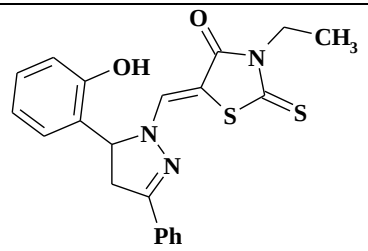
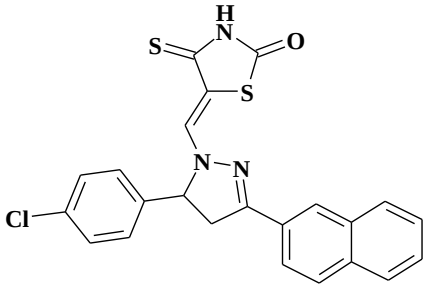
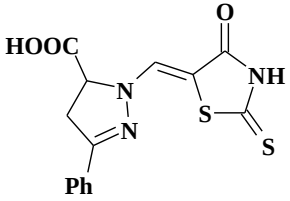
Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
2.73		0	0	5.50 ± 0.42	0	н/т	н/т
2.76		0	0	5.28 ± 0.15	0	н/т	н/т
2.77		0	0	5.28 ± 0.15	0	н/т	н/т
2.78		0	0	0	0	н/т	н/т

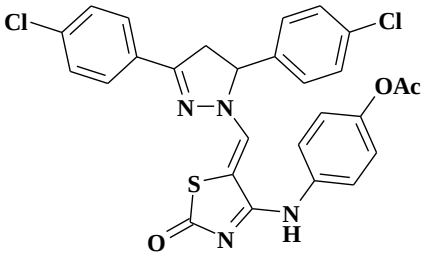
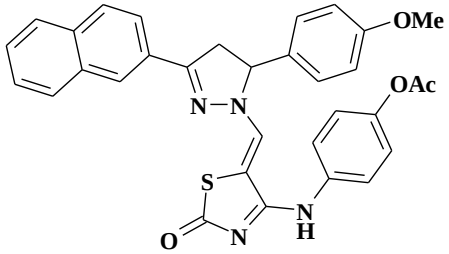
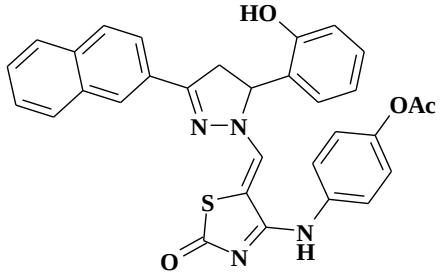
Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
2.79		0	0	0	0	н/т	н/т
2.80		0	0	0	0	н/т	н/т
2.83		0	0	0	0	н/т	н/т
2.87		0	0	0	0	н/т	н/т

Продовження табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
2.88		0	0	0	0	н/т	н/т
2.91		0	0	0	0	н/т	н/т
2.95		0	0	0	0	н/т	н/т
2.96		5.62 ± 0.69	6.33 ± 0.34	5.32 ± 0.65	н/т	5.35 ± 0.46	3.55 ± 0.17

Закінчення табл. 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
2.99		0	0	0	0	н/т	н/т
2.100		0	0	5.12 ± 0.20	0	н/т	н/т
2.101		0	0	0	0	н/т	н/т
Конт-роль		3.63 ± 0.23	3.57 ± 0.34	3.42 ± 0.29	3.62 ± 0.21	3.36 ± 0.40	3.51 ± 0.30

Примітка: У квадратних дужках наведено діаметри зон часткового пригнічення росту культур (бактеріостатична дія).

н/т – сполука в даному досліді не тестувалась

Таблиця 4.4

Синергізм протимікробної дії сполук з оксациліном відносно MRSH, BSSH (β-Lac$^+$) та MRSA

(діаметри зон пригнічення росту, мм)

Спо-лука	MRSH «Бугрин»	+ Оксацилін 500 мкг/мл	+ Оксацилін 250 мкг/мл	+ Оксацилін 125 мкг/мл	BSSH (β-Lac$^+$) «Белей»	+ Оксацилін 125 мкг/мл	+ Оксацилін 62,5 мкг/мл	MRSA «ICA-5»	+ Оксацилін 125 мкг/мл	+ Оксацилін 62,5 мкг/мл	+ Оксацилін 31,25 мкг/мл
2.30	5,62±0,40	5,26±0,27	5,21±0,27	5,62±0,32	0	5,34±0,12	6,04±0,19	0	0	10,72±0,87	0
2.31	5,63±0,12	4,81±0,31	6,26±0,31	5,67±0,32	0	7,07±0,29	5,34±0,33	0	5,39±0,06	6,66±1,06	0
2.33	4.94±0.32	5,90±0.15	5.35±0.42	6.76±0.61	0	5.36±0.32	6.15±0.20	0	0	0	0
2.34	0	5.65±0.29	8.14±0.41	[6.83±0.29]	0	12.61±0.63	12.11±0.26	0	0	7.06±0.47	9.51±1.31
2.35	5.35±0.25	4.89±0.14	[6.41±0.12]	[6.67±0.68]	0	[5.42±0.27]	0	0	0	[5.70±0.81]	0
2.38	5.87±0.49	5.28±0.31	[6.22±0.47]	[7.05±0.32]	0	0	0	0	0	0	0
2.39	5.00±0.17	5.36±0.37	[7.98±0.31]	[8.45±0.28]	0	11.84±0.88	[4.68±0.31]	20.73±1.11	0	0	0
2.41	0	4.92±0.29	5.17±0.19	[6.28±0.34]	0	0	0	0	0	0	0
2.43	5,18±0,36	0	5,64±0,20	0	0	0	0	0	0	0	0
2.47	5.31±0.39	5.13±0.12	5.19±0.31	[7.27±0.35]	[11.67±0.16]	[6.42±0.33]	[5.86±0.44]	6.05±0.25	0	0	0
2.48	6.06±0.50	6.21±0.20	6.27±0.19	7.84±0.60	7.53±0.14	7.61±0.61	0	11.85±0.43	5.29±0.66	5.24±.0,29	9.75±0.56
2.69	5.50±0.42	4.96±0.14	0	[4.91±0.21]	0	0	0	0	6.39±0.19	0	0
2.71	0	0	4.97±0.26	0	0	0	0	0	0	0	0
2.73	5.50±0.42	4.96±0,14	0	4.91±0.21	0	0	0	0	6.39±0/19	0	0
2.77	5.28±0.15	0	0	4.57±0/34	0	0	0	0	0	0	0
конт-роль	5.24±0.54	4.87±0.28	0	[4.84±0.13]	0	4.92±0.44	5.02±0.48	0	0	7.11±0.79	0

Примітка: У квадратних дужках наведено діаметри зон часткового пригнічення росту культури.

4.1.2. Поглиблене вивчення протистафілоковокої і антикандидозної активності (5*Z*)-5-[(4-етилсульфанілсульфоніланіліно)метилен]-4-тіоксо-2-тіазолідинону. За результатми скринінгу протимікробної дії 5-амінометилен-4-тіазолідинонів однією з перспективних сполук виявився (5*Z*)-5-[(4-етил-сульфанілсульфоніланіліно)метилен]-4-тіоксо-2-тіазолідинон (**2.37**), суттєва антистафілококова активність якого стала підставою для більш детального вивчення, в тому числі щодо синергізму з амоксициліному та амоксиклавом, а також протигрибкової дії.

Антифунгальні властивості сполуки оцінювали методом серійних розведень в бульйоні. В лунки 96-лункових плоскодонних полістиролових планшет вносили по 190 мкл поживного бульйону, попередньо засіяного тест-культурами (рівень кінцевого мікробного навантаження 105 КУО/мл). Попередньо виконували двократні серійні розведення сполуки в розчині спирт/DMSO 1:1 починаючи з концентрації 1000 мкг/мл. По 10 мкл кожного розведення вносили в лунки планшета з 190 мкл поживного бульйону негайно після інокуляції культур. В контрольні лунки вносили аналогічний об'єм розчину спирт/DMSO 1:1. Ріст культур реєстрували за наростанням оптичної щільності середовища спектрофотометром АКИ-01-Ц при 495 нм безпосередньо після внесення культур в лунки та через 2 і 3 доби інкубації у термостаті при 37°С в герметичній камері з достатнім рівнем вологості. Визначали значення приросту оптичної щільності середовища при кожному варіанті проведення досліду.

Для оцінки синергізму протимікробної дії сполуки з антибіотиками в поживний агар додавали амоксицилін або амоксиклав у кінцевих концентраціях 1/4 – 1/64 МПК. Після 24 годин інкубації порівнювали діаметри зон затримки росту тест-штаму під впливом сполуки на цих середовищах і середовищі без антибіотика.

Тестований (5*Z*)-5-[(4-етилсульфанілсульфоніланіліно)метилен]-4-тіоксо-2-тіазолідинон (**2.37**) виявив значний рівень фунгістатичної (Фс) і фунгіцидної

(Фц) активності відносно різних видів кандид (табл. 4.5), про що свідчать встановлені антифунгальні концентрації похідного в порівнянні з еталонними препаратами клотримазолом та флуконазолом (табл. 4.6).

Таблиця 4.5

Протигрибкова активність **2.37** (діаметри зон пригнічення росту, мм)

Культури	спирт + DMSO (контроль розчинника)		Сполука **2.37**	
	Фс	Фц	Фс	Фц
Candida albicans	5.78 ± 0.19	4.63 ± 0.60	17.28 ± 0.39*	7.59 ± 0.56*
Candida tropicalis	3.46 ± 0.14	0	8.07 ± 0.88*	6.70 ± 0.66*
Candida kefyr	5.13 ± 0.13	4.20 ± 0.50	28.13 ± 1.16*	13.21 ± 0.64*
Candida lipolytica	5.04 ± 0.34	3.84 ± 0.26	18.52 ± 2.17*	14.88 ± 1.15*
Candida lusitaniae	4.05 ± 0.50	3.43 ± 0.37	28.17 ± 1.43*	13.75 ± 0.50*
Cryptococcus laurentii	0	0	11.77 ± 0.94*	11.77 ± 0.94*
Aspergillus niger	0	0	0	0

Примітка: * – $p<0,05$ порівняно з контролем.

Таблиця 4.6

Антифунгальні концентрації сполуки **2.37** (мкг/мл)

Культури	Клотрімазол		Флюконазол		Сполука **2.37**	
	Фс	Фц	Фс	Фц	Фс	Фц
Candida albicans	4	16	16	32	1,56	1,56
Candida tropicalis	4	8	2	32	1,56	3,13
Candida kefyr	1	2	4	32	<0,2	0,4
Candida lipolytica	<0,5	<0,5	64	250	<0,2	<0,2
Candida lusitaniae	2	8	16	250	<0,2	3,13
Cryptococcus laurentii	8	16	1	8	0,4	0,8
Aspergillus niger	<0,5	4	250	>1000	>50	>50

З метою поглибоеного вивчення протимікробного потенціалу (5*Z*)-5-[(4-етилсульфанілсульфоніланіліно)метилен]-4-тіоксо-2-тіазолідинону досліджено синергізм ефекту з амоксициліном і амоксиклавом щодо *Klebsiella pneumonie* «Давиденко» (ізолят з глотки), який є продуцентом β-лактамази розширеного спектру дії ESβL (МПК амоксициліну 250 мкг/мл, МПК амоксиклаву 8/1.6 мкг/мл). Експериментальні результати наведено у таблицях 4.7 та 4.8.

Таблиця 4.7

Синергізм протимікробної дії сполуки **2.37** з амоксициліном відносно ESβL$^+$ *Klebsiella pneumonie* «Давиденко», МПК амоксициліну 250 мкг/мл (діаметри зон пригнічення росту, мм)

Сполука	Контроль	Середовище з амоксициліном			
		1/8 МПК (32 мкг/мл)	1/16 МПК (16 мкг/мл)	1/32 МПК (8мкг/мл)	1/64 МПК (4 мкг/мл)
2.37	0	5.21±0.52*	4.25±0,72*	5.39±0.56*	4.64±0.35*
спирт+DMSO	2.86±0.21	2.75±0.52	2.63±0.21	3.38±0.71	3.06±0.33

Примітка: * – p<0,05 порівняно з контролем.

Таблиця 4.8

Синергізм протимікробної дії сполуки **2.37** з амоксиклавом відносно ESβL$^+$ *Klebsiella pneumonie* «Давиденко», МПК амоксиклаву 8/1,6 мкг/мл (діаметри зон пригнічення росту, мм)

Сполука	Контроль (середовище без антибіотика)	Середовище з амоксиклавом		
		1/4 МПК (2/0.4 мкг/мл)	1/8 МПК (1/0.2 мкг/мл)	1/16 МПК (0.5/0.1 мкг/мл)
2.37	[10.34±1.34]	[10.20±0.86]	[12.27±2.45]	[10.45±0.97]
спирт+DMSO	2.80±0.47	4.28±0.56	4.39±0.78	5.27±1.13

Примітка: У квадратних дужках наведено діаметри зон часткового пригнічення росту (бактеріостатична дія).

Таким чином, (5*Z*)-5-[(4-етилсульфанілсульфоніланіліно)метилен]-4-тіоксо-2-тіазолідинон характеризуються значною протистафілококовою активністю, проявляє властивості інгібітора бактеріальної β-лактамази розширеного спектру і відрізняється високою антикандидозною активністю, за рівнем якої значно переважає застосовувані в клінічній практиці антимікотики.

4.1.3. Особливості антимікробної активності 5-амінометиленпохідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти та тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону. За результатами скринінгу протимікробної активності 5-амінометиленпохідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.3-3.15**

встановлено, що майже всі тестовані сполуки виявляють помірний антибактеріальний ефект як у відношенні до грампозитивних, так і грамнегативних штамів (табл. 4.9, 4.10).

При вивченні прямої протимікробної та протигрибкової синтезованих похідних 5-амінометилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-онів встановлено, що зазначені похідні проявляють помірний протимікробний ефект щодо *Staphylococcus aureus MSSA* і *MRSA*, а також *Pseudomonas aeruginosa активності* (табл. 4.9). Причому тестовані похідні проявили ефект приблизно однакового рівня незалежно від характеру субституента у єнаміновому фрагменті у положенні 5 базового гетероциклу. У той же час, на основі результатів скринінгу можна трактувати певну селективність ефекту щодо *Candida albicans*. Найвищу активність відзначено для 5-(3-гідроксифеніламіно)метилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону **3.20** та піразолін-заміщеного похідного **3.31**, причому антикандидозний ефект сполуки (зона затримки росту 8.46 ± 0.22 мм та 7.44 ± 0.43 мм, відповідно) суттєво перевищував дію еталонного лікарського засобу амфотерицину Б (6.79 ± 0.65 мм). Окрім того, похідні з феніламіновим (**3.19**), метиламіновим (**3.23**), піперидиновим (**3.26**), піперазиновим (**3.28**) та фуриламіновим (**3.29**) структурними фрагментами у положенні 5 тіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону проявили активність еквівалентну до дії амфотерицину Б, що свідчить про перспективність подальших досліджень у зазначеній групі гетероциклічних похідних.

Найкращі показники рівнів інгібування зони росту та значеннь МІК тестовані сполуки демонстрували по відношенню до штаму *MRSA* (табл. 4.10). Найбільш активними відносно *MRSA* були похідні **3.9** і **3.13** з МІК 3.12 мкг/мл і 12.5 мкг/мл відповідно. Сполуки **3.4**, **3.6**, **3.11**, **3.14** характеризувалися дещо меншою інгібуючою активністю, і їх МІК по відношенню до досліджуваного штаму *MRSA* становила 25 мкг/мл. Аналогічна картина активності спостерігалася проти *Ps. aeruginosa*. Сполуки **3.5** і **3.10** демонстрували хороший

рівень активності з значеннями МІК 6.5 мкг/мл і 12.5 мкг/мл відповідно. Сполуки **3.3**, **3.12**, **3.14, 3.15** виявляли дещо нижчу інгібуючу активність з МІК щодо *Ps. aeruginosa* 25 мкг/мл. Активність досліджуваних сполук проти *E. coli* була дещо нижчою порівняно з активністю по відношенню до *MRSA* і *Ps. aeruginosa*. Найкращий рівень активності продемонстрували похідні **3.13** і **3.6** з МІК 3.12 мкг/мл і 12.5 мкг/мл відповідно. Сполуки **3.4, 3.5, 3.7, 3.8, 3.10, 3.11, 3.12**, **3.14** проявляли активність щодо *E. coli* з показниками МІК 25-50 мкг/мл. Цікаво, що переважна більшість тестованих сполук практично не виявляли активності до штаму *MSSA*. Тільки похідні **3.6** і **3.11** були активні з МІК 6.25 мкг/мл і 25 мкг/мл відповідно. Не було виявлено жодної значимої дії у досліджуваних сполук щодо штаму *MRSH*.

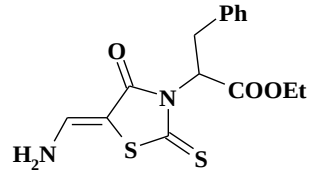
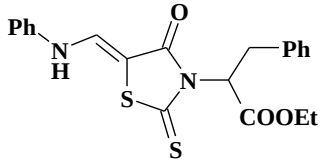
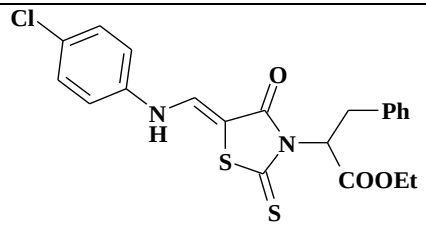
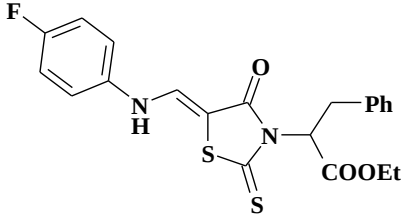
Результати скринінгу протигрибкової активності синтезованих похідних роданіну **3.3-3.15** показали, що досліджувані сполуки проявляють високий рівень активності проти *C. albicans* (табл. 4.9, 4.10). Сполука **3.13** була найбільш активною з МІК 12.5 мкг/мл. Похідні **3.4-3.11**, **3.14**, **3.15** проявляли інгібуючу активність проти *C. albicans* з показниками МІК 25-50 мкг/мл. Протигрибкова активність сполук тестованого класу відносно *C. tropicalis* була дещо нижчою, а найбільш активними були похідні **3.4**, **3.5**, **3.6**, **3.8**, **3.10**, **3.11**, **3.13**, **3.15** з показниками МІК 25-50 мкг/мл.

Для сполук **3.6, 3.11, 3.13, 3.15** визначали оцінку синергічної взаємодії з амоксициліном та ко-амоксиклавом (амоксицилін/клавуланова кислота) проти клінічних ізолятів *ESβL + K. pneumonie* та *MRSH* (табл. 4.11, 4.12). За результатами скринінгу встановлено, відповідно до попередньої оцінки взаємодії, сполука **3.15** проявляє перспективну синергічну активність з амоксициліном проти штаму *ESβL + K. pneumonie*. Аналогічні результати були отримані для похідних **3.6, 3.11** з амоксициліном щодо *MRSH*. Проте, слід зазначити, що значимих зміни в сторону позитивної активності в комбінаціях досліджуваних сполук з ко-амоксиклавом не спостерігалися як відносно *ESβL + K. pneumonie*, так і щодо *MRSH*.

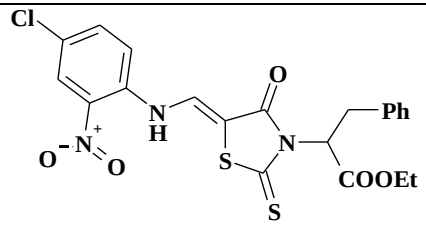
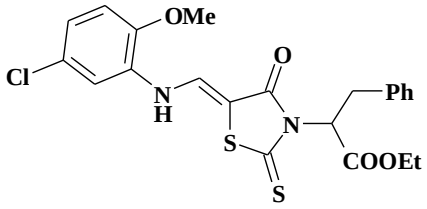
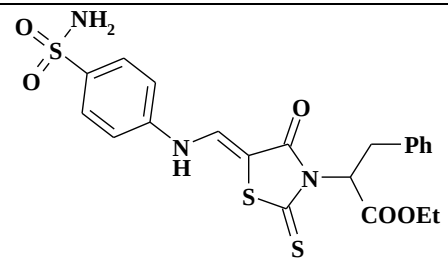
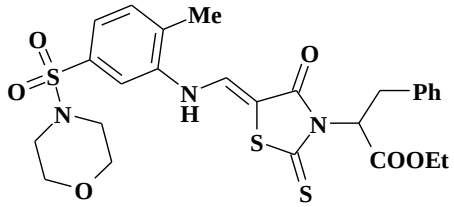
Аналіз кореляцій “хімічна структура – протимікробна активність” (SAR) для 5-амінометиленпохідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти показав, що антибактеріальний ефект сполук **3.3-3.15** залежить від особливостей структури єнамінового фрагмента у положенні 5 4-тіазолідинонового кільця. Так, сполука **3.3** з незаміщеною NH_2-групою виявляє еквівалентний рівень активності до сполуки **3.4**, яка вміщує фенільну групу. Проте рівень ефекту цих сполук не був задовільним. Введення атомів галогену (F, Cl) в положення 4 бензольного кільця підвищує активність (**3.5**, **3.6**), але додаткові NO_2- або MeO-групи і зміна положення атому галогену (**3.7**, **3.8**) провокують зниження ефекту. У той же час, похідне **3.11** з 4-етилсульфанілтіосульфонілфенільним замісником у положенні 5 2-тіоксо-4-тіазолідинонового (роданінового) циклу виявилось найбільш активним і продемонструвало хороший ефект відносно всіх досліджених мікроорганізмів з МІК 25 мкг/мл. Зміна 4-EtS-групи в сполуці **3.11** на 4-NH_2-групу (сполука **3.9**) забезпечує підвищення селективності дії проти *MRSA* (МІК 3.12 мкг/мл), але в цілому приводить до зниження активності. Аналогічна картина зниження дії спостерігалася для модифікації сульфонільної групи в положення 2 бензольного кільця і додаткового введення CH_3-групи і морфолінового циклу (**3.10**). Крім того, сполука **3.12** з ізостереченою COOEt-групою показало більш низьку активність, ніж **3.11**. Похідне з незаміщеним тіазольним ядром (**3.13**) продемонструвало задовільний рівень активності проти *E. coli* (МІК 3,12 мкг/мл) і *MRSA* (МІК 25 мкг/мл), проте введення 2,4-дихлоробензильного фрагменту в тіазольне кільце (**3.14**) спричиняє зниження активності. Наявність 4*H*-[1,2,4]-тріазол-3-іламінового замісника в єнаміновому фрагменті (**3.15**) є позитивним фактором для прояву протигрибкової активності. Слід зауважити, з точки зору SAR не було встановлено чіткої залежності від впливу електронно-донорних або електронно-акцепторних груп на реалізацію протимікробного ефекту 5-амінометиленпохідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти.

Таблиця 4.9

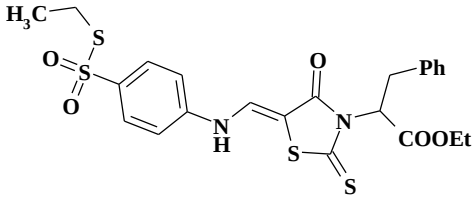
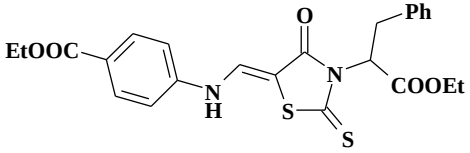
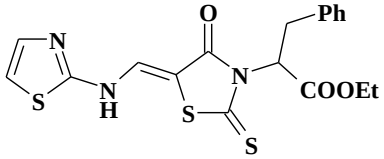
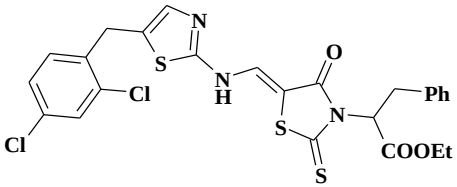
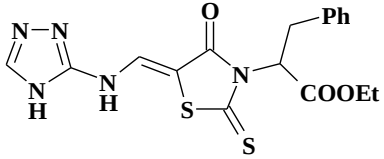
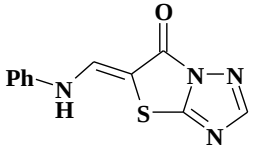
In vitro протимікробна активність сполук **3.3-3.15** зони пригнічення росту (в мм), M±S(σ)

Сполуки		Зони пригнічення росту (в мм) в концентрації 200 мг/мл після 24 год інкубації						
		Бактерії					*Гриби*	
		S. aureus MSSA	*S. aureus* MRSA	*E. coli*	*S. haemo-lyticus* MRSH	*P. aerugi-nosa*	*C. albicans*	*C. tropicalis*
1		2	3	4	5	6	7	8
3.3		6.03±0.77	4.85±0.33	4.50±0.10	–	–	4.96±0.24	4.33±0,57
3.4		–	–	–	–	4.26±0.12	4.00±0.24	–
3.5		–	4.57±0.31	5.22±0,44	–	–	–	4.36±0.36
3.6		5.20±0.38	5.71±0.23	–	–	–	5.37±0.39[a] 4.94±0.54[b]	–

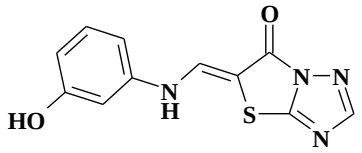
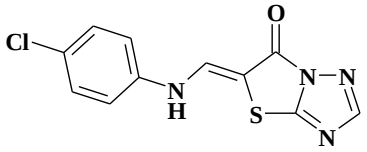
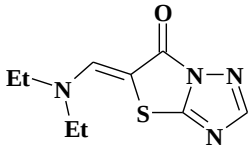
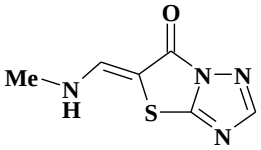
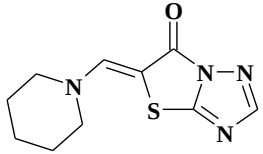
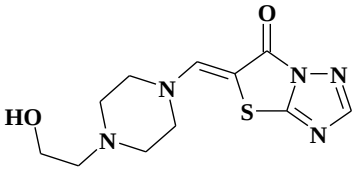
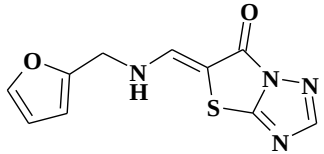
Продовження табл. 4.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.7		–	–	–	–	–	–	–
3.8		–	–	–	–	–	4.24±0,26	–
3.9		7.88±0.79	6.61±0.89	–	–	–	–	–
3.10		4.47±0.18	–	5.65±0.22	–	–	4.38±0.32	–

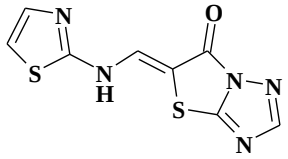
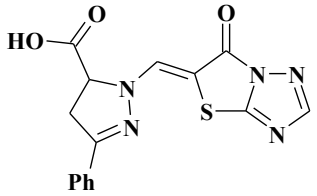
Продовження табл. 4.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.11		7.79±0.56	10.15±0.80	–	–	–	8.20±0.38[a] 5.56±0.19[b]	–
3.12		–	–	–	–	–	–	4.95±0.36
3.13		5.04±0.35	–	4.35±0.26	–	–	5.91±0.77[a] 5.04±0.44[b]	–
3.14		6,63±0,46	6,10±0,76	–	–	–	–	–
3.15		5.30±0.31	5.97±0.60	4.48±0.32	–	-	6.00±0.38[a] 5.00±0.19[b]	–
3.19		3.86 ± 0.13	3.81 ± 0.41	3.63 ± 0.33	н/т	3.72 ± 032	6.90 ± 0.65	н/т

Продовження табл. 4.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.20		3.88 ± 0.05	3.62 ± 0.25	3.44 ± 0.13	н/т	3.61 ± 0.22	8.46 ± 0.22	н/т
3.21		5.31 ± 0.24	4.67 ± 0.28	6.78 ± 0.35	н/т	3.66 ± 0.42	5.13 ± 033	н/т
3.22		5.75 ± 0.39	4.11 ± 0.35	5.64 ± 0.52	н/т	3.52 ± 0.31	4.90 ± 0.23	н/т
3.23		3.71 ± 0.26	3.68 ± 0.33	3.43 ± 0.13	н/т	3.60 ± 0.34	6.07 ± 0.49	н/т
3.26		4.25 ± 0.40	3.68 ± 0.18	4.12 ± 0.18	н/т	5.47 ± 0.63	6.49 ± 0.78	н/т
3.28		5.12 ± 0.74	4.35 ± 0.23	4.69 ± 0.33	н/т	4.06 ± 0.30	5.97 ± 0.60	н/т
3.29		3.92 ± 0.38	5.00 ± 0.08	3.63 ± 0.19	н/т	4.08 ± 0.14	6.33 ± 0.33	н/т

Закінчення табл. 4.9

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3.30		4.63 ± 0.51	4.92 ± 0.20	4.08 ± 0.32	н/т	4.48 ± 0.22	4.09 ± 0.61	н/т
3.31		4.91 ± 0.69	4.62 ± 0.39	3.52 ± 0.13	н/т	3.66 ± 0.28	7.44 ± 0.43	н/т
Streptomycin, 10,0 мг/мл		7,59±0,49	6,92±0,53	8,45±0,74	6,42±0,35	6,60±0,42	–	–
Amphotericin-B, 10,0 мг/мл		–	–	–	–	–	6,79±0,65[a] 4,11±0,37[b]	6,13±0,65

“ **-** ” – не спостерігалось пригнічення росту; [a] – фунгістатична дія; [b] – фунгіцидна дія.

Таблиця 4.10

Мінімальна інгібуюча концентрація сполук **3.3-3.15**

Сполуки	МІК (MBC/MFC), мг/мл					
	S. aureus MSSA	*S. aureus* MRSA	*E. coli*	*Ps. aeruginosa*	*C. albicans*	*C. tropicalis*
3.3	>100 (>100)	50 (>100)	100 (>100)	25 (50)	50 (100)	100 (>100)
3.4	50 (50)	25 (>100)	50 (>100)	50 (100)	50 (>100)	25 (50)
3.5	>100 (>100)	>100 (>100)	25 (>100)	6,25 (50)	50 (100)	50 (100)
3.6	6,25 (50)	25 (>100)	12,5 (100)	50 (100)	50 (100)	25 (100)
3.7	100 (>100)	50 (100)	50 (100)	50 (>100)	25 (100)	100 (>100)
3.8	>100 (>100)	100 (100)	50 (100)	50 (50)	50 (100)	50 (50)
3.9	>100 (>100)	3,12 (6,25)	100 (100)	50 (100)	25 (100)	100 (100)
3.10	>100 (>100)	>100 (>100)	50 (>100)	12,5 (50)	25 (25)	50 (50)
3.11	25 (25)	25 (25)	25 (50)	50 (>100)	25 (25)	25 (50)
3.12	>100 (>100)	50 (>100)	50 (50)	25 (50)	>100 (>100)	100 (100)
3.13	>100 (>100)	12,5 (>100)	3,12 (100)	25 (50)	12,5 (100)	25 (100)
3.14	>100 (>100)	25 (50)	50 (50)	50 (100)	25 (100)	100 (100)
3.15	>100 (>100)	>100 (>100)	>100 (>100)	25 (50)	25 (25)	25 (100)

Таблиця 4.11

Вивчення синергізму взаємодії сполук **3.6, 3.11, 3.13, 3.15** з амоксициліном проти ESβL$^+$ *Klebsiella pneumonie* і *MRSH* (зони пригнічення росту (в мм), M±S(σ))

Середовище з амоксициліном	EtOH+DMSO	Сполуки			
		3.6	**3.11**	**3.13**	**3.15**
ESβL$^+$ *Klebsiella pneumonie* (МІК amoxicillin 250 мг/мл)					
Контроль (середовище без амоксициліну)	–	–	4,88±0,52	–	–
1/8 МІК (32 мг/мл)	–	4,26±0,04	–	–	–
1/16 МІК (16 мг/мл)	–	–	–	–	4,58±0,50
1/32 МІК (8 мг/мл)	–	–	–	–	5,09±0,46
1/64 МІК (4 мг/мл)	–	–	–	–	4,07±0,87
MRSH *Staphylococcus haemolyticus* (МІК amoxicillin 4000 мг/мл)					
Контроль (середовище без амоксициліну)	–	4,24±0,87	10,05±0,20	–	4,01±0,22
1/8 МІК (500 мг/мл)	–	–	6,83±0,22	–	4,17±0,58
1/250 МІК (16 мг/мл)	4,22±0,07	6,19±0,16	5,42±0,15	–	4,23±0,18
1/500 МІК (8 мг/мл)	4,99±0,44	5,76±0,82	–	–	–
1/1000 МІК (4 мг/мл)	–	–	–	4,15±0,50	5,27±0,34

“ - ” – не спостерігалось пригнічення росту.

Таблиця 4.12

Вивчення синергізму взаємодії сполук **3.6, 3.11, 3.13, 3.15** з ко-амоксиклавом (амоксицилін/клавуланова кислота) проти ESβL$^+$ *Klebsiella pneumonie* і *MRSH* (зони пригнічення росту (в мм), M±S(σ))

Середовище з амоксиціліном ко-амоксиклавом	EtOH+DMSO	Сполуки			
		3.6	**3.11**	**3.13**	**3.15**
ESβL$^+$ *Klebsiella pneumonie* (МІК co-amoxiclav 8/1,6 мг/мл)					
Контроль (середовище без ко-амоксиклаву)	–	–	[8,32±0,90]	–	5,00±0,94
1/4 МІК (2/0,4 мг/мл)	4,28±0,56	[8,38±1,50]	[12,38±1,18]	12,41±0,27	–
1/8 МІК (1/0,2 мг/мл)	4,39±0,78	–	[8,00±0,84]	–	–
1/16 МІК (0,5/0,1 мг/мл)	5,27±1,13	–	[10,27±2,09]	[6,62±0,64]	[5,55±1,55]
MRSH *Staphylococcus haemolyticus* (МІК co-amoxiclav 64/12,5 мг/мл**)**					
Контроль (середовище без ко-амоксиклаву)	–	–	–	4,17±0,52	5,02±0,38
1/8 МІК (8/1,6 мг/мл)	–	4,44±0,46	4,45±0,48	14,66±2,31	–
1/16 МІК (4/0,8 мг/мл)	–	2,82±0,40	–	–	–

“ - ” – не спостерігалось пригнічення росту.

#в дужках – зони часткового пригнічення росту (бактеріостатичний ефект)

Таким чином, встановлено, що 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти мають потенційну антимікробну активність відносно штаму *S. aureus*, стійкого до метициліну (*MRSA*), *Ps. aeruginosa*, *C. albicans* і є фармакологічно привабливими матрицями для дизайну нових синтетичних антибактеріальних/ протигрибкових засобів. Деякі похідні показали перспективність синергічної активності з амоксициліном проти мультирезистентного штаму клінічних ізолятів *ESβL + K. pneumonie* і *MRSH* і можуть бути використані для розробки нових комбінованих антимікробних хіміотерапевтичних засобів. Похідні 5-амінометилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону є перспективними «структурними блоками» для дизайну «лікоподібних модекул» з антикандидозною активністю.

При узагальнені результатів скринінгу протимікробної дії та кореляцій SAR слід зазначити, що тестовані 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.3-3.15** володіють більш високим рівнем антимікробної активності, ніж незаміщені в положенні N3 тіазолідин-2,4-діонові та 2-тіоксо-4-тіазолідинонові аналоги. Це вказує на позитивний вплив введення амінокислотних фрагментів у 4-тіазолідиновий каркас для конструювання антимікробних агентів.

4.2. Вивчення антитрипаносомної активності синтезованих сполук.

Вивчення протипаразитарної дії синтезованих 5-амінометиліденпохідних тіазолідинонів проведено на штамах *Trypanosoma brucei brucei* та *Trypanosoma brucei gambiense* в лабораторії UMR7245 CNRS «Molecules de Communication et Adaptation des Microorganismes» Національного музею історії природи (Париж, Франція) [267,268]. Вихідні розчини досліджуваних сполук у ДМСО (2 мг/мл) серійно розводили у середовищі HMI9. Гемолімфатичну форму *Trypanosoma brucei brucei (TBB)* (105 клітин/мл) та *Trypanosoma brucei gambiense (TBG)*

культивували в 96-лункових планшетах при додаванні розчинів досліджуваних речовин у різних концентраціях або за їх відсутності (кінцевий об'єм – 200 мкл). Планшети інкубували при температурі 37° С в середовищі з підвищеним рівнем вологості та 5% вмістом CO_2. Через 72 год інкубації в кожну лунку додавали розчин резазурину (AlamarBlue®, кінцева концентрація – 45 мкМ) та продовжували інкубацію протягом наступних 4 год. Після інкубації вимірювали флюоресценцію при довжині хвилі λ=530 нм (довжина хвилі збудження – 590 нм, прилад Microplate fluorescence reader FL600). Відсоток інгібування росту паразитів розраховували у порівнянні зі значенням флуоресценції лунок, в яких культивували паразити без додавання досліджуваних сполук. Як препарати порівняння використано пентамідин та ніфуртімокс. Відсотки росту паразитів визначалися за рівнем флуоресценції Alamar Blue, а IC_{50} – за дозозалежною кривою (відсотковий ріст паразитів) = f (концентрація досліджуваних сполук).

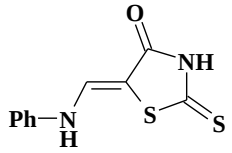
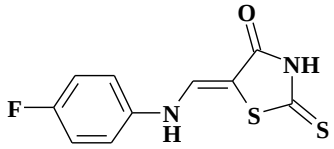
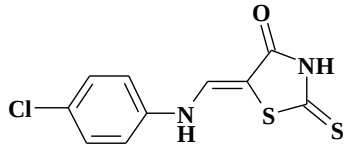
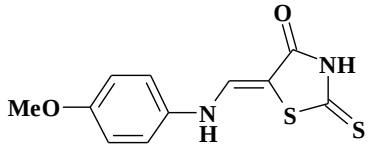
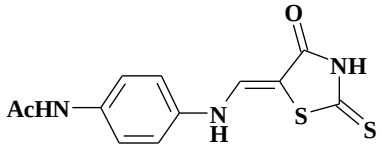
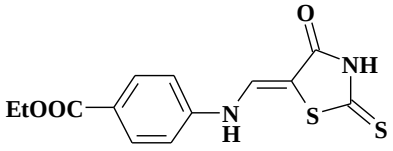
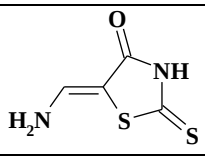
4.2.1. Дослідження антитрипаносомної активності 3-незаміщених 5-амінометилен-4-тіазолідинонів. За результатами вивчення проти-трипаносомного ефекту 3-незаміщені 5-амінометилен-4-тіазолідинони характеризуються помірним ефектом, який, в той же час, свідчить про перспективу подальших досліджень у зазначеному напрямку. Зокрема серед 10 спорадично вибраних похідних виявлено 5 «сполук-хітів» (**2.21**, **2.22**, **2.23**, **2.76**, **2.77**), які є перспективними для наступної структурної модифікації. Результатами попереднього скринінгу наведено у таблиці 4.13.

У контексті попередніх висновків кореляції «структура - дія» для тестованих сполук спостерігається чітка залежність ефекту від природи субституентів в енаміновому фрагменті. Найактивнішими виявились похідні з ді(арил)піразоліновими замісниками **2.76, 2.77**, проте заміна одного з арильних радикалів на карбоксильну групу (**2.96**) призводить до повної втрати протитрипаносомної активності. Найпростіший представник досліджуваної

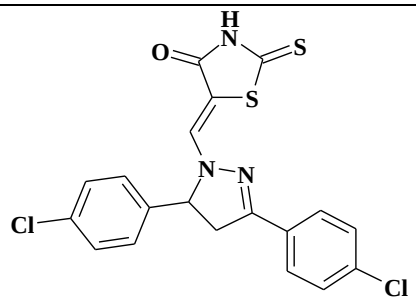
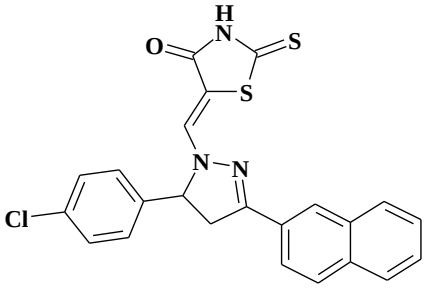
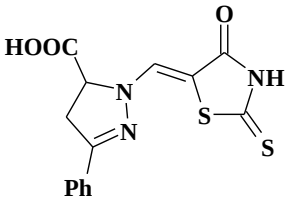
групи 5-амінометиленроданін **2.51** не проявляє трипаноцидного ефекту. Проте введення ароматичного фрагменту (фенольного чи *п*-галогенофенільного, **2.21-2.23**) у єнаміновий фрагмент приводить до появи помірного ефекту. У той же час *п*-метокси- (**2.24**), *п*-ацетиламіно- (**2.25**) та *п*-карбетоксифеніл-амінопохідні (**2.26**) виявились не активними у тесті щодо *Trypanosoma brucei brucei*.

Таблиця 4.13

Антитрипаносомна активність 3-незаміщених 5-амінометилен-4-тіазолідинонів щодо *Trypanosoma brucei brucei*

Сполука	Структурна формула	IC_{50}, мкг/мл	IC_{50}, μM
1	2	3	4
2.21		18.900 ± 1.70	80.08 ± 7.20
2.22		13.40 ± 1.60	52.76 ± 6.30
2.23		9.30 ± 0.40	34.44 ± 1.48
2.24		>50	-
2.25		>50	-
2.26		>50	-
2.51		>50	-

Продовження табл. 4.13

1	2	3	4
2.76		5.05 ± 0.28	11.64 ± 0.65
2.77		1.43 ± 0.43	3.18 ± 0.96
2.96		>50	-
Пентамідин, nM			1.364 ± 0.464
Ніфуртімокс			2.389 ± 0.608

4.2.2. Дослідження антитрипаносомної активності 5-аміно-метиленпохідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти. Антитрипаносомну активність 5-аміно-метиленпохідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.3-3.15** вивчали *in vitro* щодо *Trypanosoma brucei brucei (Tbb)* та *Trypanosoma brucei gambiense (Tbg)*. Значення IC_{50} розраховували на основі щонайменше трьох незалежних експериментів.

Для оцінки широти терапевтичного потенціалу нових молекул проводили обчислення показників селективності дії (SI) на основі визначення цитотоксичності щодо псевдонормальної клітинної лінії міобластів щурів (L-6). Дослідження проводили на 96-лункових планшетах у середовищі RPMI, що містить 25 мМ HEPES, pH 7.3, 10% сироватки теляти плода в атмосфері 5% CO_2 при 37 ^oC. Після обробки трипсином клітини L-6 висівали по 5000 клітин на

лунку по 100 мкл. Через 24 год інкубації клітини промивали і додавали дворазове розведення тестованої сполуки (200 мкл на лунку). Розчини сполук готували в чистому ДМСО. Кінцева концентрація ДМСО в культурах залишалася нижче 1%. Контрольні культури складалися з культур, оброблених чистим DMSO. Аналіз цитотоксичності ґрунтувався на перетворенні окислювально-відновного барвника (резазурину) у флуоресцентний продукт життєздатними клітинами [269]. Після 5 днів інкубації розчин резазурину додавали у кожну лунку при кінцевій концентрації 45 мкМ. Флуоресценцію вимірювали при 530 нм та довжині хвилі випромінювання 590 нм після подальшої 4-годинної інкубації. Відсоток інгібування росту клітин розраховували, порівнюючи флуоресценцію клітин, що підтримувались у присутності досліджуваної сполуки та контрольної проби. CC_{50} визначали за кривими дози та інгібування при концентрацією сполук від 10 мкг/мл до 10 нг/мл. SI розраховувади як відношення цитотоксичних значень CC_{50} до IC_{50} протитрипаносомного ефекту.

Загалом, 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти пригнічували ріст паразитів у мікро- і субмікромолярних концентраціях (табл. 4.14) і є перпективними молекулами для дизайну потенційних трипаноцидів. У контексті кореляції «структура – протитрипаносомна активність» встановлено суттєву роль природи єнамінового фрагменту на прояв ефекту. Так, введення тіазольного та тріазольного кільця (сполуки **3.13**, **3.14**, **3.15**) не сприяє істотному підвищенню дії, зате підвищує рівень цитотоксичності на міобласти L-6. З іншого боку, наявність фенільних фрагментів (**3.4-3.10**, **3.12**) сприяє прояву активності (IC_{50} 0.091-3.916 μM для *Tbb* і 0.027-1.936 μM для *Tbg*), причому її рівень був помітно вищим у порівнянні з 5-незаміщеним аналогом **3.3** (IC_{50} 37,551 μM для *Tbb* і 11.592 μM для *Tbg*). На підставі встановленої трипаноцидної активності до *Tbg* і цитотоксичності щодо фібробластів найбільш активними сполуками

Таблиця 4.14

Антитрипаносомна активність та цитотоксичність 5-амінометиленпохідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти щодо *Trypanosoma brucei brucei* та *Trypanosoma brucei gambiense*

Сполука	*Tbb* IC_{50}, μM	*Tbg* IC_{50}, μM	Цитотоксичність щодо міобластів (L-6) CC_{50}, μM	SI / Tbb	SI / Tbg
3.3	37.551±15.874	11.592±2.102	175.666±2.102	4.7	15.2
3.4	2.693±1.687	0.816±0.046	19.938±5.589	7.4	24.4
3.5	0.513±0.095	0.268±0.082	10.963±0.652	21.4	40.8
3.6	1.038±0.088	0.447±0.088	11.103±1.757	10.7	24.9
3.7	0.970±0.187	0.417±0.075	13.456±3.513	13.9	32.3
3.8	1.931±0.067	1.325±0.217	>209	**>108**	**>158**
3.9	3.916±0.803	1.936±0.036	28.803±4.062	7.4	14.9
3.10	0.679±0.288	0.200±0.010	>173	**>255**	**>870**
3.11	10.62±1.46	12.63±0.95	15.43±1.27	1.5	1.2
3.12	0.091±0.039	0.027±0.006	37.454±20.212	**409.4**	**1396.2**
3.13	9.653±0.741	13.395±4.178	62.877±16.057	6.5	4.7
3.14	2.362±0.499	1.851±0.222	8.538±0.398	3.6	4.6
3.15	23.710±2.356	17.101±4.378	93.622±8.034	3.9	5.5
Пернтамідин, nM	1.364±0.464	1.464±0.645	7900,00±282.843	5793,9	5396,9
Ніфуртімокс	2.389±0.608	4.641±0.725	65.089±2.953	27.2	14.0

були **3.8, 3.10** і **3.12** з SI в межах 158-1396.2. Для порівняння, показники селективності для еталонних препаратів пентамідину і ніфуртімоксу – 5396.9 і 14.0 відповідно. Таку ж тенденцію спостерігали для активних сполук у тестах відносно *Tbb*: SI = 108-409.4 у порівнянні з індексами селективності 27.2 для Nifurtimox і 5793.9 для пентамідину. Серед тестованих сполук, 5-(4-етоксикарбонілфеніл)амінометиленове похідне **3.12** показало найвищу трипаноцидну активність з значеннями IC_{50} 0.091 μM (*Tbb*) і 0.027 μM (*Tbg*). Крім того, зазначена сполука характерна індексами селективності ефекту, що 15 (*Tbb*) та 100 разів (*Tbg*) перевищують аналогічні показники ніфуртимоксу.

На основі SAR-аналізу показано, що комбінація тіазолідинового кільця, ариламінометиленового фрагменту в положенні C5 і естера фенілпропіонової кислоти в положенні N3 істотно сприяє прояву антитрипаносомної дії. Крім того, природа замісника в ариламіно-метиленовому фрагменті значно впливає на трипаноцидну активність, яка зростає в ряду наступних субституентів: 4-SO_2SEt < 4-SO_2NH_2 < H < 2-MeO-5-Cl < 4-F < 2-NO_2-4-Cl < 4-Cl або 2-Me-5-(морфолін-4-сульфоніл) < 4-COOEt.

4.3. Протипухлинна активність синтезованих сполук

Протипухлинна активність синтезованих 5-єнамінотіазолідинонів вивчалась у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP NCI (*Developmental Therapeutic Program*) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США) [252-264]. Згідно вимог *DTP NCI* дослідження проводять у 2 етапи. Перший етап (прескринінг) полягає 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). Сполуки вивчались в концентрації 10^{-5} М. Культури інкубували 48 год, а індикатором був барвник сульфородамін В (SRB), який зв'язує протеїни (SRB protein assay). Кількісним критерієм активності є відсоток росту клітин (GP, %) у порівнянні з контролем.

Другий етап біологічних досліджень полягає у *in vitro* тестуванні активних сполук, відібраних на основі прескринінгу, у градієнті мінімум п’яти концентрацій при 10-кратному розведенні (від 10^{-4} до 10^{-8} М) на 60 лініях наведених вище людських ракових клітин. Використовуючи вимірювання абсорбції [час нуль (Tz), контроль зростання у відсутності препарату (C), і тест зростання в присутності препарату (Ti)], відсотковий ріст розраховували для кожної концентрації препарату. Відсоток інгібування росту розраховували як:

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

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

За результатами експериментальних досліджень одержано 3 дозозалежні параметри: 1) GI_{50} - концентрація сполуки, яка викликає пригнічення росту 50% клітин лінії; 2) TGI - концентрація, що створює повне пригнічення росту клітин; 3) LC_{50} - концентрація, яка викликає загибель 50% пухлинних клітин. Причому GI_{50} інтерпретують як ефективний рівень інгібування, TGI - як цитостатичний ефект, а LC_{50} є характеристикою цитотоксичної дії [254-257].

4.3.1. Протипухлинний прескринінг 5-єнамінотіазолідинонів у концентрації 10^{-5}М відносно панелі 60 ліній ракових клітин. На першому етапі проведено прескринінг для 12 нових 5-єнамінотіазолідинонів (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Сумарні результати прескринінгу протипухлинної активності 5-єнамінотіазолідинонів на 60 лініях клітин (концентрація 10^{-5}М)

Сполука	Середня мітотична активність, %	Діапазон мітотичної активності, %	Найчутливіші лінії ракових клітин / % росту*
2.23	96.90	73.40÷112.73	HCT-116, рак товстої кишки / 73.40
2.25	101.01	88.39÷113.25	HS 578T, рак молочної залози / 88.39
2.26	98.11	67.96÷119.65	SR, лейкемія / 67.96
2.52	102.53	80.01÷119.00	NCI-H522, недрібноклітинний рак легень / 80.01
3.3	88.62	48.01÷115.75	T-47D, рак молочної залози / 48.01
3.4	87.71	58.28÷107.96	NCI-H522, недрібноклітинний рак легень / 58.28 T-47D, рак молочної залози / 63.05
3.6	82.64	61.45÷107.11	UACC-62, меланома / 61.45 UO-31, рак нирок / 62.71
3.8	90.74	56.77÷108.81	NCI-H522 недрібноклітинний рак легень / 56.77 T-47D, рак молочної залози / 58.14
3.11	100.19	77.21÷120.59	MOLT-4, лейкемія / 77.21
3.12	88.01	-36.11÷112.02	M14, меланома / -36.11) SR, лейкемія / 23.67
3.14	3.78	-86.96 ÷ 38.93	COLO-205, рак товстої кишки / -86.96 HL-60 (TB), лейкемія / -35.22) NCI-H522, недрібноклітинний рак легень / -23.22 A498, рак нирок / -27.32
3.15	92.43	64.20 ÷ 114.25	NCI-H522, недрібноклітинний рак легень / 64.20 T-47D, рак молочної залози / 65.62

* Для окремих ліній наведені дані з GP% ≤ 40%.

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

На фоні тестованих сполук середнє значення показника росту пухлинних клітин усіх ліній, за винятком сполуки-хіта **3.14**, знаходиться у межах 48-100%, що свідчить про відсутність неспецифічної протимітотичної дії досліджуваних сполук. Натомість сполуки проявляють специфічний ефект на окремі лінії ракових клітин, практично не впливаючи на інші. Це, на нашу думку, пов’язано з впливом на деякі метаболічні шляхи пухлинного росту чи

біомішені характерні для певної лінії ракових клітин. Однією з найчутливіших є лінія раку NCI-H522 недрібноклітинного раку легень, дещо в меншій мірі - лінії раку молочної залози та лейкемії.

У той же час, за результатами прескринінгу протипухлинної активності синтезованих сполук *in vitro*, іденфіковано сполуку-хіт **3.14** з групи 5-амінометиленпохідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти. Сполука **3.14** характеризуються високим рівнем активності по відношенню до ліній раку кішківника, лейкемії, недрібноклітинного раку легень, раку нирок та представляє інтерес для поглиблених досліджень. Протипухлинні властивості сполуки-хіта можуть бути пов'язані з наявністю 5-(2,4-дихлоробензил)тіазол-2-амінового фрагмента у положенні 5 4-тіазолідинонового кільця. Тим більше, що незаміщена аміногрупа (**3.3**), анілінові фрагменти (**3.4**, **3.6**, **3.8**, **3.11**) та тріазольний залишок (**3.15**) не сприяли антипроліферативній активності.

4.3.2. Грунтовне *in vitro* дослідження етилового естеру 2-(5-{[5-(2,4-дихлоробензил)-тіазол-2-іламіно]-метилен}-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти як потенційного протиракового агенту згідно процедури *DTP NCI*. На основі результатів прескринінгу сполуку-хіт **3.14** було відібрано для поглибленого вивчення в градієнті концентрацій згідно стандартної процедури *DTP NCI*. Результати дослідження наведені в таблиці 4.16.

Таблиця 4.16

Особливості протипухлинної активності сполуки **3.14** щодо окремих клітинних ліній згідно процедури *DTP NCI*

Захворювання	Клітинна лінія	GI_{50}, μM	SI (GI_{50})	TGI, μM	SI (TGI)	LC_{50}, μM	SI (LC_{50})
1	2	3	4	5	6	7	8
Лейкемія	CCRF-CEM	1.87	1.37	>100.0	-	>100.0	-
	HL-60(TB)	2.29	1.12	7.06	6.70	>100.0	-
	K-562	2.03	1.27	>100.0	-	>100.0	-
	MOLT-4	3.29	0.78	>100.0	-	>100.0	-
	RPMI-8226	2.12	1.21	>100.0	-	>100.0	-
	SR	3.98	0.78	>100.0	-	>100.0	-
	MG_MID	**2.60**	**0.99**	**84.51**	**0.56**	**>100**	**-**

Продовження табл. 4.16

1	2	3	4	5	6	7	8
Недрібнокліт-инний рак легень	A549/ATCC	3.86	0.67	>100.0	-	>100.0	-
	EKVX	2.07	1.24	>100.0	-	>100.0	-
	HOP-62	2.96	0.87	8.12	5.82	>100.0	-
	HOP-92	1.65	1.56	6.22	7.60	>100.0	-
	NCI-H266	3.29	0.78	>100.0	-	>100.0	-
	NCI-H23	1.90	1.35	12.4	3.81	>100.0	-
	NCI-H322M	3.38	0.76	37.2	1.27	>100.0	-
	NCI-H460	2.09	1.23	12.4	3.81	>100.0	-
	NCI-H522	1.31	1.96	5.70	8.29	>100.0	-
	MG_MID	**2.50**	**1.03**	**42.45**	**1.11**	**>100**	**-**
Рак товстої кишки	COLO 205	1.66	1.55	3.34	14.15	6.72	14.09
	HCC-2998	2.54	1.01	42.3	1.12	>100.0	-
	HCT-116	2.03	1.27	11.5	4.11	>100.0	-
	HCT-15	0.548	4.69	>100.0	-	>100.0	-
	HT29	2.24	1.15	7.70	6.14	>100.0	-
	KM12	1.84	1.40	11.6	4.08	>100.0	-
	SW-620	3.45	0.74	>100.0	-	>100.0	-
	MG_MID	**2.04**	**1.26**	**39.49**	**1.20**	**86.87**	**1.09**
Рак ЦНС	SF-268	2.42	1.06	64.8	0.73	>100.0	-
	SF-295	2.31	1.11	6.84	6.91	>100.0	-
	SF-539	2.58	1.00	6.95	6.90	44.3	2.14
	SNB-19	5.05	0.51	>100.0	-	>100.0	-
	SNB-75	2.81	0.91	21.4	2.21	>100.0	-
	U251	2.51	1.02	15.0	3.15	>100.0	-
	MG_MID	**2.95**	**0.87**	**35.83**	**1.32**	**90.55**	**1.05**
Меланома	LOX IMVI	3.44	0.74	16.5	2.86	>100.0	-
	MALME-3M	2.77	0.93	9.25	5.11	>100.0	-
	M14	3.02	0.85	16.7	2.83	>100.0	-
	MDA-MB-435	3.38	0.76	>100.0	-	>100.0	-
	SK-MEL-2	1.31	1.96	5.68	8.32	>100.0	-
	SK-MEL-28	2.61	0.98	26.4	1.79	>100.0	-
	SK-MEL-5	1.52	1.69	4.13	10.99	17.0	5.57
	UACC-257	2.72	0.94	8.57	5.52	>100.0	-
	UACC-62	1.63	1.58	6.36	7.50	>100.0	-
	MG_MID	**2.49**	**1.03**	**21.51**	**2.20**	**90.78**	**1.04**
Рак яєчників	IGROV1	3.73	0.69	71.5	0.66	>100.0	-
	OVCAR-3	2.84	0.90	9.96	4.75	>100.0	-
	OVCAR-4	3.22	0.80	>100.0	-	>100.0	-
	OVCAR-5	4.20	0.61	>100.0	-	>100.0	-
	OVCAR-8	2.07	1.24	>100.0	-	>100.0	-
	NCI/ADR-RES	2.56	1.00	15.1	3.13	>100.0	-
	SK-OV-3	2.38	1.08	11.8	4.01	>100.0	-
	MG_MID	**3.00**	**0.86**	**55.34**	**0.85**	**>100**	**-**
Рак нирок	786-0	3.15	0.82	>100.0	-	>100.0	-
	A498	1.58	1.63	7.64	6.19	>100.0	-
	ACHN	2.92	0.88	>100.0	-	>100.0	-
	CAKI-1	1.71	1.50	>100.0	-	>100.0	-
	RXF 393	2.56	1.00	6.70	7.06	>100.0	-
	SN12C	1.59	1.62	>100.0	-	>100.0	-
	UO-31	1.97	1.30	5.31	8.90	20.6	4.60
	MG_MID	**2.21**	**1.16**	**59.95**	**0.79**	**88.66**	**1.07**
Рак простати	PC-3	2.08	1.24	>100.0	-	>100.0	-
	DU-145	3.90	0.66	>100.0	-	>100.0	-
	MG_MID	**2.99**	**0.86**	**>100**	**-**	**>100**	**-**

Закінчення табл. 4.16

1	2	3	4	5	6	7	8
Breast cancer	MCF7	2.36	1.09	>100.0	-	>100.0	-
	MDA-MB-231/ATCC	3.88	0.66	21.4	2.21	>100.0	-
	HS 578T	3.62	0.71	41.1	1.15	>100.0	-
	BT-549	2.37	1.08	8.23	5.74	>100.0	-
	T-47D	2.16	1.19	8.73	5.41	>100.0	-
	MDA-MB-468	2.48	1.03	7.35	6.43	>100.0	-
	MG_MID	**2.81**	**0.91**	**31.14**	**1.52**	**>100**	**-**
MG_MID		**2.57**		**47.27**		**94.71**	

Важливо відзначити, що сполука **3.14** виявилася активною щодо всіх протестованих 59 ракових клітинних ліній (GI_{50} < 10 μM), причому середні значення параметрів активності становили GI_{50} / TGI / LC_{50} – 2.57 / 57.27 / 94.71 μM, що свідчить про суттєву перспективу похідного для подальших досліджень. Рівень протиракового ефекту сполуки **3.14** є співмірним (рис. 4.3) з дією тамоксифену, фторурацилу та піразофурину [270].

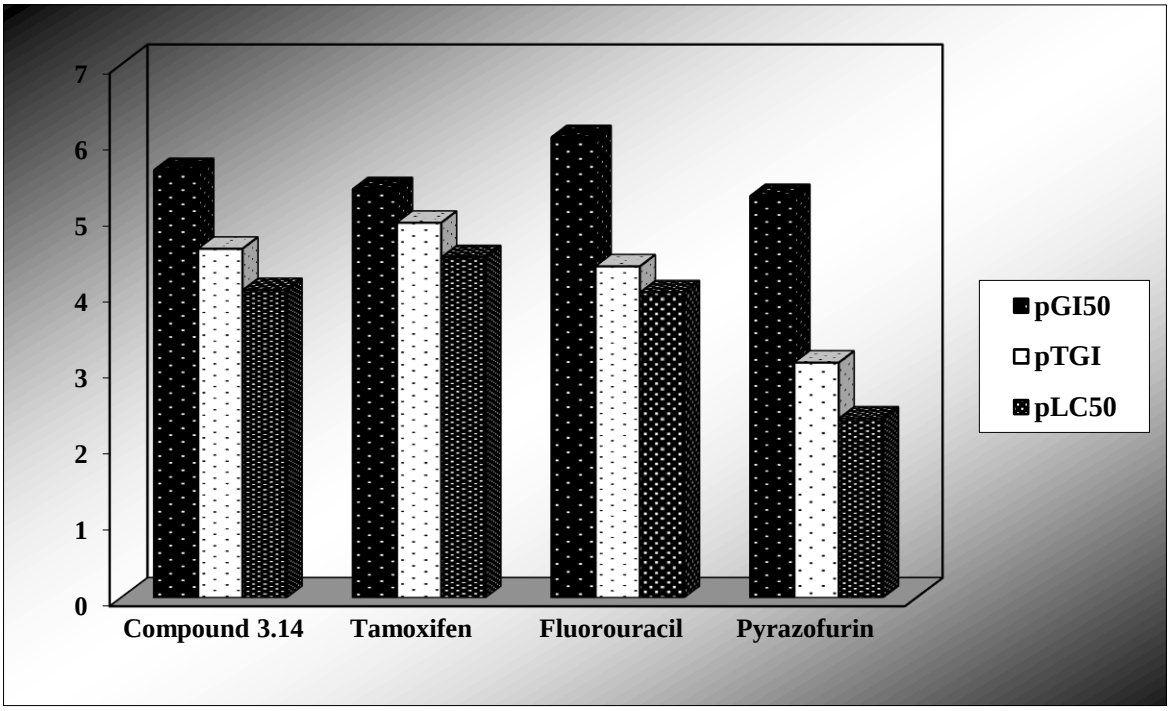


Рис. 4.3. Протипухлинна активність сполуки **3.14** у порівнянні з стандартними засобами.

З метою оцінки специфічної активності сполуки **3.14** розраховано індекс селективності (SI). Зазначений параметр є часткою середнього рівня ефекту на 60 лініях клітин (MG-MID, μM) до такого ж параметру підпанелі

окремого онкологічного захворювання (табл. 4.16). Загальноприйнято, що показники між 3 та 6 означають помірну селективність, а значення SI більше 6 вказує на високу селективність до відповідної лінії клітин чи захворювання. Сполуки, що не відповідають жодному з цих критеріїв, оцінюються як неселективні [271]. У цьому контексті сполука **3.14** є неселективною як на рівнях GI_{50}, так і на TGI (показники селективності 0.86-1.26 та 0.56-2.20, відповідно) (табл. 4.16). Однак згадане похідне продемонструвало певний профіль селективності щодо деяких окремих клітинних ліній на рівні TGI. Так, показники селективності SI склали 6.14-14.15 для HL(60)-TB (лейкемія), HOP-92 та NCI-H522 (недрібноклітинний рак легень), COLO 205 та HT29 (рак товстої кишки), SF-295 та SF-539 (рак ЦНС), SK-MEL-2 та SK-MEL-5 (меланома), A498, RXF 393 та UO-31 (рак нирок), а також MDA-MB-468 (рак молочної залози). У той же час, на рівні GI_{50} спостерігалася лише помірна селективність для клітинної лінії раку товстої кишки HCT-15 (SI = 4.69).

З метою окреслення можливого механізму протипухлинної цитотоксичності високоактивного етилового естеру 2-(5-{[5-(2,4-дихлоробензил)-тіазол-2-іламіно]-метилен}-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти **3.14** проведено *COMPARE* аналіз результатів його протиракової дії до аналогічного ефекту відомих протипухлинних агентів [261-263]. Алгоритм *COMPARE* аналізу дозволяє прогнозувати біохімічні механізми дії нових сполук на основі їх профілів активності *in vitro* порівняно зі стандартними протипухлинними агентами та активними синтетичними і природними сполуками загальнодоступної бази *NCI*. Зазначене *in silico* дослідження проведене на web-ресурсі Національного Інституту Раку США. Якщо діаграма експериментальних даних добре корелює з даними сполук, що належать до стандартної бази даних агентів (коефіцієнт кореляції Пірсона (PCC) > 0.6), то зазначена молекула може мати той самий механізм дії, що і відомий препарат. З іншого боку, якщо картина активності не корелює з будь-яким стандартним агентом, можливо, що похідне має новий механізм дії.

COMPARE аналіз сполуки **3.14** до валідованих протиракових агентів проведено на рівні TGI (табл. 4.17). Отримані коефіцієнти кореляції Пірсона (PCC) не дозволили окреслити можливий механізм цитотоксичності з високою ймовірністю. Похідне **3.14** виявило найвищу кореляцію (PCC ≥ 0,50) з інгібітором транскрипції Актиноміцином D, антиметаболітом Морфоліно-АДР, інгібітором полімеризації тубуліну Ризоксином, інгібітором біосинтезу РНК Мітраміцином, інгібітором біосинтезу піримідину Дихлороалліл-лавсоном та інгібітором р-глікопротеїну Талікарпіном.

Таблиця 4.17

Результати *COMPARE* аналізу сполуки **3.14** на рівні TGI

Рейтинг	PCC*	Біомішень	Вектор NSC	Механізм дії**
1	0.592	actinomycin D	S3053	інгібітор транскрипції
2	0.545	morpholino-ADR	S354646	Антиметаболіт
3	0.539	rhizoxin	S332598	інгібітор полімеризації тубуліну
4	0.512	mitramycin	S24559	інгібітор біосинтезу РНК
5	0.512	dichloroallyl lawsone	S126771	інгібітор біосинтезу піримідину
6	0.503	thalicarpine	S68075	інгібітор р-глікопротеїну

*Враховано лише кореляції PCC ≥ 0.50.
**Механізм дії запропоновано на основі літературних джерел

4.4. 5-Амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти як сполуки з поліфармакологічними властивостями

Підсумовуючи результати вивчення антимікробної, протигрибкової, протитрипаносомної та протипухлинної активностей 5-єнамінотіазолідинонів заслуговує уваги встановлений факт поліфармакологічних властивостей 5-амінометиленпохідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти. Зазначений клас сполук характерний поєднанням наведених вище біологічних ефектів, причому спостерігається чітка

кореляція між природою єнамінового фрагменту та видом активності. Так, наявність 5-(2,4-дихлоробензил)тіазол-2-іламінового фрагменту зумовлює протипухлинну активність, 4-етоксикарбонілфеніламінового – протитрипаносомну, 4-сульфамоїлфеніламінового – антистафілококову, а тіазол-2-іламінового – антикандидозну. Деякі особливості кореляції «структура - дія» наведено на рисунку 4.4.

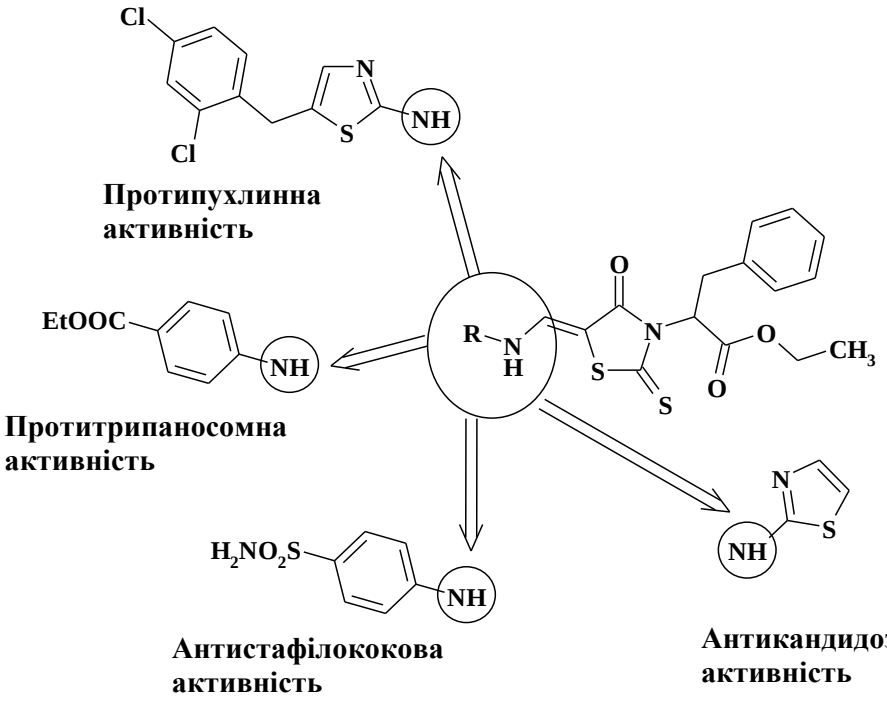


Рис. 4.4. Особливості кореляції «структура-дія» в ряду 5-амінометиленпохідних етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти.

Таким чином, 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти є перспективним класом біологічно активних сполук для спрямованого пошуку нових «лікоподібних молекул», а 5-єнаміновий субституент у їх структурі може бути ключовим молекулярним фрагментом для селективної оптимізації протипухлинної, протитрипаносомної, протимікробної чи протигрибкової дії в залежності від поставленого завдання.

4.5. Протизапальна активність синтезованих сполук

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одними з найчастіше призначуваних препаратів у сучасній медицині і представляють різні класи хімічних сполук [272]. Зазвичай НПЗЗ приймаються систематично, тривалий час і у великих дозах, тому основними вимогами до цих препаратів повинні бути мінімізація побічних ефектів і низька токсичність. На жаль, всі відомі традиційні та сучасні НПЗЗ характеризуються різними типами небажаних ефектів, такі як шлунково-кишкові та серцево-судинні зміни, гепато- та нефротоксичність, негативний вплив на центральну нервову систему та систему крові тощо [273,274]. Отже, пошук нових НПЗЗ є потрібною і актуальною проблемою в області медичної та органічної хімії. Конструктивно різноманітні 4-тіазолідинони та піразоліни, а також гібридні молекули на їх основі, є перспективними каркасами для створення нових протизапальних засобів [101].

4.5.1. Вивчення протизапальної активності сполук на карагеніновій моделі запального набряку. Для вивчення антиексудативної активності піразолінзаміщених 4-тіазолідинонів **2.69**, **2.76**, **2.77**, **2.78** та **2.91** на карагеніновій моделі запального набряку [275] використали щурів-самців альбіносів масою 180-220 г. Відібрані тварини були випадковим чином розділені на групи по шість у кожній. Набряк задньої лапи, індукований карагеніном, був отриманий шляхом введення розчину карагеніну (1.0% у стерильному 0.9% NaCl) підшкірно в субплантарну область задньої лапи (0.1 мл для кожної лапи) білих щурів через 1 год після введення досліджуваної сполуки. Синтезовані сполуки вводили внутрішньочеревно в дозі 50 мг/кг (у фізіологічному розчині з однією краплею Tween-80 ™). Як еталонні препарати використовували відомі нестероїдні протизапальні лікарські засоби у середньотерапевтичних дозах: диклофенак натрію (8 мг/кг), аспірин (100 мг/кг), ібупрофен (50 мг/кг) та кетанов (10 мг/кг). Контрольні щурі

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 у вигляді показника пригнічення запальної реакції, який розраховували за формулою:

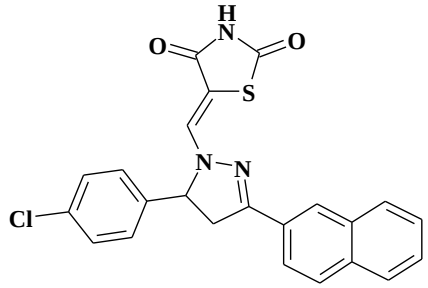
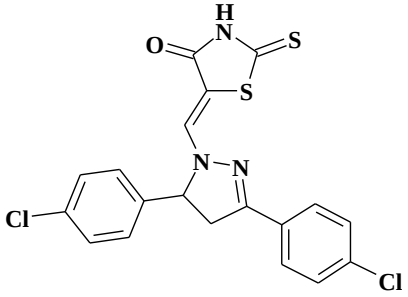
$$\text{Показник пригнічення запальної реакції, \%} = \frac{\Delta V\text{гк} - \Delta V\text{дг}}{\Delta V\text{гк}} * 100\ \%$$

де, ΔVгк та ΔVдг – середні значення різниці об’ємів набряклої і здорової кінцівок в групі контролю та дослідній групі відповідно.

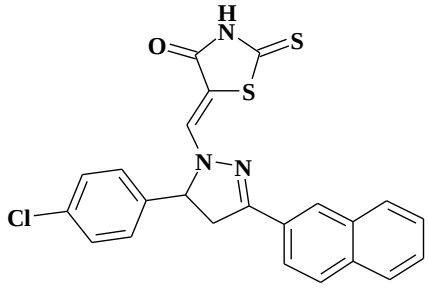
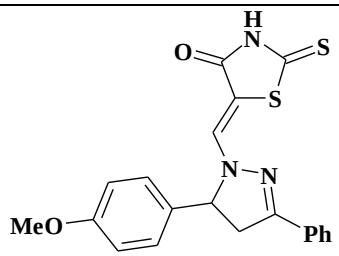
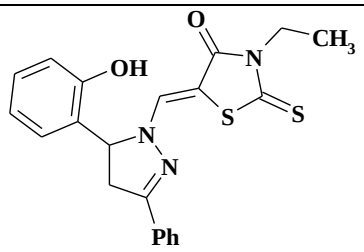
Тварин виводили з експерименту через 14 діб шляхом декапітації під загальним інгаляційним наркозом (ефір). Результати вивчення антиексудативної активності похідних піразолін-4-тіазолідинонів наведені в таблиці 4.18.

Таблиця 4.18

Протизапальна активність деяких піразолін-4-тіазолідинонів *in vivo* на карагенін-індукованому набряку лапи у щурів

Групи / Показники		Дози	Приріст об’єму задньої кінцівки щура (4 год.), %	Показник пригнічення запальної реакції, %
Сполука	Структура			
1	2	3	4	5
2.69		50.0 мг/кг	97.61 ± 5,45	25.6
2.76		50.0 мг/кг	78.40 ± 3,87	40.2

Закінчення табл. 4.18

1	2	3	4	5
2.77		50.0 мг/кг	91.80 ± 5,76	30.0
2.78		50.0 мг/кг	87.90 ± 4,11	33.3
2.91		50.0 мг/кг	103.91 ± 5,40	20.8
Карагенін (Модельна патологія)		-	131.2 ± 5.11	-
Диклофенак натрію		8.0 мг/кг	70.1 ± 3,24	46.5
Аспірин		100 мг/кг	80.4 ± 3.56	38.4
Ібупрофен		10.0 мг/кг	78.5 ± 4,41	40.1
Кетанов		10.0 мг/кг	79.2 ±4. 29	39.6

Серед п’яти тестованих сполук найвищу активність виявив 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинон **2.75**, дія якого була співрозмірна з ефектами еталонних лікарських засобів. Зазначена сполука була відібрана для подальшого вивчення як потенційний нестероїдний протизапальний засіб.

4.5.2. Вивчення протизапальної активності 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинону на формаліновій моделі запального набряку (хронічний запальний процес). Для оцінки впливу сполуки-хіта **2.76** на хронічний запальний процес використано формалінову модель запального набряку лапи білого щура. Набряк лапи у щурів викликали шляхом ін'єкції 0.1 мл 2% розчину

формальдегіду субплантарно (під апоневроз лівої задньої кінцівки) через годину після введення препарату [276]. Об'єм лапи вимірювали через 4 год, 24 год, 72 год і 120 год після ін'єкції формальдегіду по аналогії з описаною вище методикою карагенінової моделі запального набряку. В якості еталонного препарату використовували диклофенак натрію (8 мг/кг). Вплив досліджуваної сполуки у дозі 50 мг/кг на зниження набряку лапи порівнювали з ефектом інтактного контролю. Експеримент проводили на білих щурах-самцях масою 180-220 г. Всі тварини, що використовувалися для цього дослідження, утримувалися в стандартних клітках, контрольованих лабораторних умовах температури (22 ± 3 °C), вологості і 12-годинної денної - 12-годинної ночі, мали вільний доступ до їжі (стандартна гранульована дієта) і води *ad libitum*. Тварини обробляли гуманно протягом усього періоду дослідження, дотримуючись рекомендацій щодо використання та догляду за тваринами згідно Гельсінської декларації (National Research Council, 2011). Результати вивчення антиексудативної активності наведені в таблиці 4.19.

Таблиця 4.19

Протизапальна активність **2.76** *in vivo* (формалінова модель)

Сполуки, дози / Часові точки	Приріст набряку (%) по відношенню до інтактних тварин			
	4 години	24 години	72 години	120 години
Формалін 2%, 0.1 мл	121.6 ± 8,04	110.35 ± 7.12	91.16 ± 6.28	73.15 ± 6.33
Сполука **2.76**, 50 мг/кг	85.0 ± 7.15	74.6 ± 6.43	54.3 ± 4.86	40 18 ± 3.24
	Гальмування набряку (%) по відношенню до модельної патології			
	30.1	32.4	40.4	45.1
Диклофенак, 8 мг/кг	68.7 ± 5.31	63.75 ± 5.43	45.42 ± 2.58	35.85 ± 2.95
	Гальмування набряку (%) по відношенню до модельної патології			
	43.5	42.2	50.1	38.3

5-[3,5-Біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинон **2.76** у дозі 50 мг/кг продемонстрував достатній рівень анти-ексудативної активності, яка зростає в динаміці протягом усіх 5 днів експерименту (табл. 4.19). Слід зазначити, що найвища протизапальна

активність (45.1%) спостерігалася за 120 год (5 день) порівняно з диклофенаком натрію в однакових умовах. У період від 4 год до 72 год антиексудативна активність **2.76** була дещо нижчою, ніж у диклофенаку натрію.

Таким чином, 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинон **2.76** проявляє багатообіцяючу протизапальну (антиексудативну) активність як у гострому (карагенінова модель), так і в моделях хронічного запального процесу (формалінова модель), що стало підставою для більш поглибленого вивчення зазначеної сполуки як потенційного нестероїдного протизапального лікарського засобу.

4.5.3. Поглиблене вивчення особливостей 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинону як «кандидата у лікарський засіб». Враховуючи перспективну специфічну протизапальну активність сполуки **2.76** проведено оцінку гематологічного профілю та вплив на систему крові для обох моделей запалення в аналізі крові щурів (табл. 4.20-4.22). Відбір крові проводили у вакуумні пробірки з розчином Na_2EDTA з бічної хвостової вени щурів [277]. Рівень гемоглобіну та клітин крові (еритроцити, тромбоцити, лейкоцити) підраховували за допомогою автоматичного лічильника клітин ABS-Micros 60-OT (Horiba Medical, Монпельє, Франція) у сертифікованій клінічній лабораторії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Вивчення морфології лейкоцитів було проведено після препаратів крові фарбуванням за Романовським-Гімзою. Важливо відзначити, що в експерименті, як у випадку гострого, так і хронічного запалення, не спостерігалось жодного впливу сполуки на картину крові.

Таблиця 4.20

Гематологічний профіль щурів із карагенін-індукованим набряком лапи на фоні сполуки **2.76** та диклофенаку

Групи / Показники крові	Інтакт	Карагенін, 0.1 мл, 1.0 %	**2.76**, 50 мг/кг	Диклофенак натрію, 8 мг/кг
ШОЕ, мм/год	0.9±0.2	2.1±0.3$^{\#}$	1.5±0.1*	1.6±0.2*
Гемоглобін, г/л	148±14	146±23	148±19	148±21
Еритроцити,10^{12}/л	7.9±0.6	8.1±0.8	8.2±0.7	8.0±0.9
Тромбоцити,10^{9}/л	705±51	823±71	773±64	761±58
Лейкоцити,10^{9}/л	8.2±1.2	9.5±1.1	9.0±1.2	9.1±1.5
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2.1±0.3	3.2±0.3*	2.4±0.3	2.7±0.3
Сегментоядерні нейтрофіли, %	22.5±2.4	33.9±3.9*	28.5±2.5	30.1±2.3*
Лімфоцити, %	71,4±2,4	56,8±2,3*	63,7±2,4*	61,8±2,0*
Еозинофіли, %	1.2±0.3	1.7±0.3	1.5±0.3	1.6±0.3
Базофіли, %	0.8±0.2	0.9±0.3	0.9±0.3	0.9±0.3
Моноцити, %	2.0±0.4	3.5±0.4*	3.0±0.4	2.9±0.4

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, *p<0,05; $^{\#}$p<0,001 порівняно з інтактною контрольною групою

Таблиця 4.21

Гематологічний профіль щурів з набряком лапи, викликаним формальдегідом, на фоні сполуки **2.76** та диклофенаку натрію

Параметри / час	ШОЕ, мм/год	Гемоглобін, г/л	Еритроцити,10^{12}/л	Тромбоцити,10^{9}/л
Інтакт				
-	0.8±0.1	156±12	8.4±0,7	635±54
Формальдегід, 2%, 0.1 мл				
24 год	2,7±0,3$^{\#}$	152±14	7.9±0.6	709±63
72 год	1,9±0,3*	156±20	8.2±0.7	756±55
120 год	1,5±0,1	153±18	8.8±0.7	732±59
Сполука **2.76**, 50 мг/кг				
24 год	1.9±0.3*	149±15	8.4±0.8	733±47
72 год	1.5±0.2*	153±17	8.6±0.6	698±62
120 год	1.3±0.3	155±18	7.9±0.7	701±68
Диклофенак натрію, 8 мг/кг				
24 год	1.7±0.3*	150±19	8.0±0.5	707±59
72 год	1.4±0.2*	152±20	8.3±0.7	686±70
120 год	1.2±0.2	154±14	8.1±0.7	735±81

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, *p<0,05; $^{\#}$p<0,001 порівняно з інтактною контрольною групою

Таблиця 4.22

Гематологічний профіль щурів з набряком лапи,

викликаним формальдегідом, на фоні сполуки **2.76** та диклофенаку натрію

Параметри / час	Лейкоцити, 10^9/л	Нейтрофіли		Лімфоцити, %	Еозинофіли, %	Базофіли, %	Моноцити, %
		Паличкоядерні, %	Сегментоядерні, %				
Інтакт							
-	7.3±1.3	1.4±0.3	26.2±1.8	68.5±1.9	1.2±0.3	0.9±0.2	1.8±0.4
Формальдегід, 2%, 0.1 мл							
24 год	9.6±1.2*	2.3±0.4*	34.8±3.3*	56.9±2.0	1.7±0.3	0.8±0.2	3.5±0.4
72 год	9.0±2.4	2.2±0.3	35.4±2.9*	56.6±1.7	16±0.3	0.9±0.3	3.3±0.4
120 год	8.5±2.0	2.0±0.3	30.3±2.2	62.7±2.2	1.4±0.3	0.9±0.3	2.7±0.4
Сполука **2.76**, 50 мг/кг							
24 год	8.7±2.1	2.2±0.4	31.3±2.7	61.6±1.8	1.7±0.4	0.8±0.2	2.9±0.3
72 год	8.3±2.3	1.7±0.2	28.7±2.1	64.9±2.0	1.4±0.3	0.8±0.2	2.5±0.3
120 год	8.0±1.6	1.6±0.3	27.2±2.3	66.5±2.1	1.3±0.2	0.9±0.3	2.5±0.3
Диклофенак натрію, 8 мг/кг							
24 год	8.9±1.8	2.1±0.3	32.8±3.0	59.5±2.1	1.6±0.3	0.9±0.2	3.1±0.4
72 год	8.2±1.9	1.8±0.2	27.5±2.5	65.8±2.4	1.4±0.2	0.8±0.2	2.7±0.3
120 год	8.1±1.9	1.5±0.4	26.1±2.4	67.3±2.2	1.5±0.2	0.9±0.3	2.7±0.3

*$p<0,05$; $^{\#}p<0,001$ порівняно з інтактною контрольною групою

Через 4 години після введення флогогенних агентів у щурів контрольної групи (формаліну та карагеніну) спостерігалось незначне підвищення рівня тромбоцитів, помірне зростання швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та сильна нейтрофілія і лімфоцитопенія у порівнянні з інтактною групою тварин. У той же час, встановлено, що застосування сполуки **2.76** та диклофенаку натрію позитивно впливало на нормалізацію показників крові. Значення параметрів крові у групах тварин, які отримували сполуку **2.76** та диклофенак натрію, на 5-й день експерименту досягли рівня інтактних тварин на моделі набряку лапи, викликаної формальдегідом. У той же час, у групі «модель патології» (контрольна група порівняння) відповідні показники за 5 днів досягали лише 4-годинного рівня групи тварин, яким водили **2.76** та диклофенак натрію.

Для визначення функціонального стану печінки на фоні застосування сполуки **2.76** та диклофенаку натрію у формаліновій моделі запального набряку проведено оцінку біохімічних показників сироватки, зібраної у щурів-альбіносів. Рівень загальної лужної фосфатази (ALP), гамма-глутамілтрансферази (γ-GGT), аланін-амінотрансферази (ALT) та аспартат амінотрансферази (AST) оцінювали фотометрично відповідно за відомими методиками з використанням автоматичного аналізатора CORMAY ACCENT-200 (PZ Cormay, Польща).

Важливо відзначити, що для нелікованих тварин контрольної групи введення формаліну приводило до значного підвищення рівня печінкових ферментів (табл. 4.23). Так, у сироватці крові досліджуваних щурів в умовах хронічного фармакологічного експерименту рівень ALT збільшився в 1.8 разів, AST - в 1.9 разів, ALP - у 1.7 разів та γ-GGT більш ніж 1.5 разів у порівнянні з інтактною контрольною групою. У той же час, введення сполуки **2.76** та еталонного препарату не привело до негативного впливу і повернуло біохімічні показники до нормального рівня.

Таблиця 4.23

Активність печінкових ферментів у щурів з індукованим формальдегідом набряком лапи на фоні сполуки **2.76** та диклофенаку натрію

Параметри / час	ALT, Од/л	AST, Од/л	ALP, Од/л	γ-GGT, МО/л
Інтакт				
-	63.2±7.1	179.1±21.8	257.5±15.9	3.4±0.9
Формальдегід, 2%, 0.1 мл				
24 год	119.3±9.4$^{\#}$	357.0±16.5$^{\#}$	453.8±39.2$^{\#}$	5.2±0.8*
72 год	95.0±8.2*	275.5±19.8$^{\#}$	378.2±24.7*	5.3±1.0*
120 год	79.6±6.3	223.7±18.2	305.2±29.4	4.4±0.6
Сполука **2.76** , 50 мг/кг				
24 год	92.5±8.5	223.2±21.0	312.2±31.6	5.0±0.7
72 год	88.2±7.7	209.8±18.9	296.9±28.7	5.4±1.0*
120 год	77.6±6.8	197.6±19.0	279.7±24.5	5.0±1.1
Диклофенак натрію, 8 мг/кг				
24 год	95.9±6.2*	236.4±29.4*	293.8±28.4	5.1±0.6
72 год	81.2±7.0	193.2±20.3	274.1±22.8	5.2±0.9*
120 год	69.7±5.3	180.2±16.8	263.7±21.4	4.9±0.8

*$p<0,05$; $^{\#}p<0,001$ порівняно з інтактною контрольною групою

Оцінку виразкової активності сполуки **2.76** проводили відповідно до методичних рекомендацій [276]. Всі тварини були декапітовані під глибокою анестезією через 6 годин після використання сполуки **2.76** та диклофенаку натрію, потім їхні шлунки були видалені, відкриті вздовж великої кривизни та промиті 0.9% розчином натрію хлориду. Слизову оболонку шлунка досліджували за допомогою лупи (2Х) для оцінки почервоніння та виразки. Пошкодження слизової оболонки оцінювали за наступною шкалою: 0 - відсутні видимі пошкодження; 1 - наявність набряків або крововиливів, 1-3 наявність невеликих виразок; 2 - кілька (більше 3) невеликих виразок або 1 виразка значних розмірів; 3 - виразка значних розмірів (діаметр до 4 мм); 4 - кілька великих виразок; 5 - проривна виразка. Оцінка виразки слизової шлунка розраховувалася за різницею між середнім балом кожної групи тварин та середнім балом контрольної групи.

Сполуку **2.76** оцінювали на виразкову активність після повторної аплікації у дозі 50 мг/кг у щурів при формаліновій моделі запального набряку. Результати порівнювали з інтактною контрольною групою та з групою тварин, що отримала диклофенаку натрію (табл. 4.24). У результаті проведеного дослідження диклофенак натрію виявив значний ульцерогенний ризик з високим показником виразки. Досліджувана сполука **2.76** не проявила ульцерогенної активності.

Таблиця 4.24

Ульцерогенна картина слизової оболонки щурів з індукованим формальдегідом набряком лапи на фоні сполуки **2.76** та диклофенаку натрію

Параметри / групи	Тварини з виразками, шт.	Рівень виразки шлунка, бали
Інтактна група, 120 год	0	0±0.00
Формальдегід, 2%, 0.1 мл, 120 год	0	0±0.00
Сполука **2.75**, 50 мг/кг, 120 год	0	0±0.00
Диклофенак натрію, 8 мг/кг, 120 год	6	1.6±0.2

Таким чином, аналіз експериментальних результатів дозволяє стверджувати, що 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинон **2.76** є хорошою молекулярною платформою для розробки нових потенційних протизапальних засобів з низькою токсичністю. Відсутність ульцерогенної дії та відсутність впливу на загальні показники крові дозволяють припустити, що в протизапальному ефекті досліджуваної сполуки ключову роль відіграють переважно пригнічення COX-2 або 5-LOX, ніж гальмування COX-1. Ймовірно, присутність у структурі **2.76** піразолінового кільця може мати важливий вплив на окислювально-відновлювальні властивості сполуки, тому наведена молекула може зменшити “шляхи окислювального голодування”, що мають місце в умовах запального процесу, і реагують як на реалізацію протизапального ефекту, так і на виразкову дію.

4.5.4. Молекулярний докінг 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинону до можливих біологічних мішеней. Для встановлення механізму протизапальної активності досліджуваної сполуки **2.76** були проведені докінгові дослідження з використанням програмного пакету *AutoDock Vina*®. Структури ферментів для *in silico* розрахунків були отримані з Protein Data Bank (PDB), а саме протеїну COX-1 (код 5WBE), COX-2 (код 3LN1) та 5-LOX (код 3V99). Попередня оптимізація просторової структури молекул здійснювалась з використанням програми *HyperChem 7.5* методом молекулярної механіки ММ+ до досягнення RMS градієнта менше 0,1 ккал/(моль·Å). Остаточна мінімізація енергій досліджуваних структур здійснювалась напівемпіричним квантово-хімічним методом РМ3 до досягнення RMS градієнта менше 0.01 ккал/(моль·Å).

За результатами докінгових досліджень сполука **2.76** продемонструвала незначну аффінність до COX-1 з енергією -6,7 ккал/моль без утворення водневим зв'язків з цільовим ферментом. Однак при вивченні можливої взаємодії з COX-2 та 5-LOX (рис. 4.5 та 4.6) встановлено ряд можливих розташувань з високою енергією зв'язування (-9,0 ккал/моль та -8,1 ккал/моль) всередині алостеричного центру та утворенням водневого зв'язку атомом Оксигену 4-тіазолідинонового ядра з Ser516 довжиною 2.09 Å та енергією -0,41 ккал/моль.

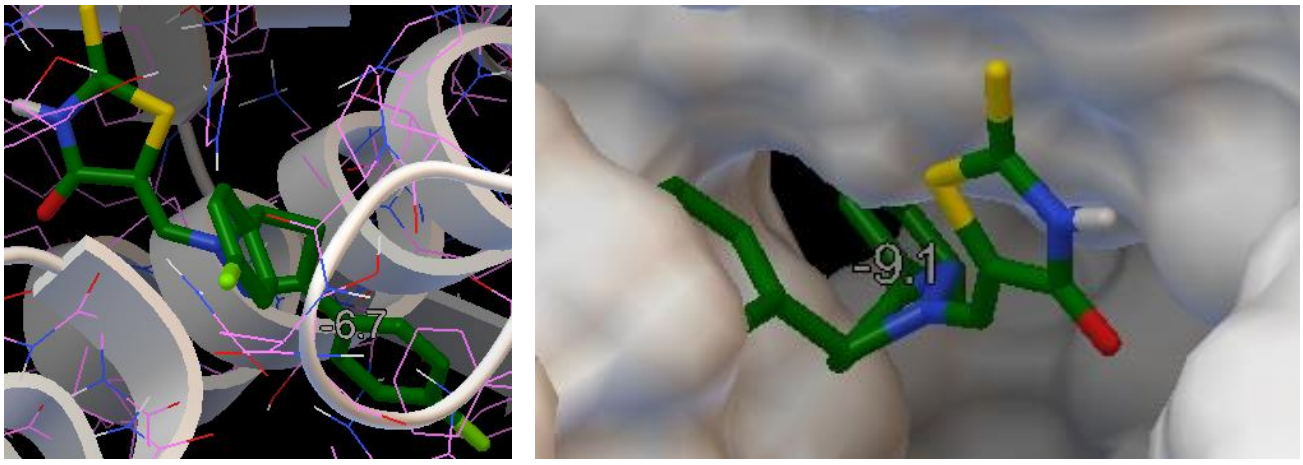


Рис. 4.5. Розміщення та енергія зв'язування сполуки **2.76** з COX-1 та 5-LOX.

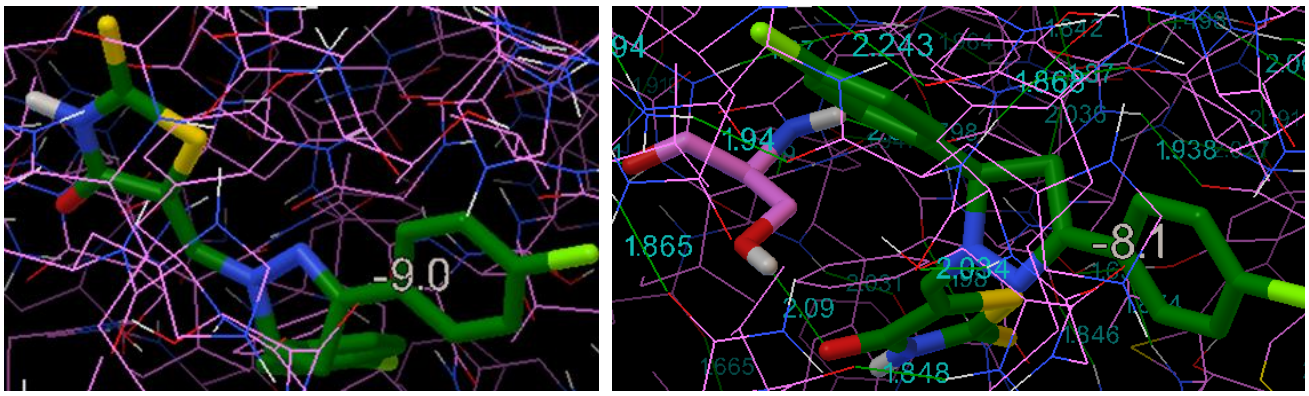


Рис. 4.7. Розміщення сполуки **2.76** і COX-2 та утворення водневого зв'язку з Ser516 в алостеричному центрі

Результати молекулярного докінгу опосередковано корелюють за даними експериментальних досліджень і свідчать про можливу наявність афінітету сполуки **2.76** до COX-2 та 5-LOX, що є значним бенефітом для терапевтичного профілю молекули, оскільки теоретично вона може чинити менший ульцерогенний вплив на організм людини. Крім того, згідно з останніми результатами досліджень, «дуальні» протизапальні агенти такого типу володіють значною перспективою в лікуванні низки алергічних та запальних станів [278].

4.6. Гостра токсичність синтезованих сполук

Дослідження гострої токсичності проводили в підкласах синтезованих сполук для базових представників, а також для високоактивних похідних для оцінки перспективи застосування в якості біологічно активних речовин. Значення LD_{50} визначали за методом Літчфілда та Вілкоксона [279]. Для експерименту використовували білих мишей обох статей масою 20-27 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 наведені в табл. 4.25.

Таблиця 4.25

Сполука	LD_{50}	Сполука	LD_{50}	Сполука	LD_{50}
2.17	1021±86	**2.46**	877±50	**3.4**	518±34
2.23	738±82	**2.47**	350±40	**3.10**	378±25
2.28	674±79	**2.48**	289±41	**3.12**	524±20
2.33	462±51	**2.76**	510±25	**3.14**	800±45
2.37	642±42	**2.96**	481±52	**3.15**	952±65

Таким чином, діапазон значення LD_{50} знаходиться в межах 289-1021 мг/кг, що свідчить про відносну безпечність тестованих сполук та дозволяє віднести їх до IV класу токсичності за класифікацією Сидорова [280].

4.7. Висновки

1. Проведене фармакологічне вивчення синтезованих 5-єнаміно-4-тіазолідинонів дозволило ідентифікувати ряд перспективних агентів з протимікробною, протигрибковою, протипухлинною, протизапальною та протитрипаносомною діями та низькими токсикометричними параметрами *in vitro* та *in vivo*, а також встановити нові закономірності кореляції «хімічна структура – фармакологічна активність».
2. Встановлено суттєву антистафілококову активність 5-амінометилен-4-тіоксо-2-тіазолідинонів, причому переміщення тіоксогрупи з положення 4 у положення 2 (похідні роданіну) чи заміна на оксогрупу (похідні тіазолідиндіону) приводить до певної втрати ефекту, а серед субстituентнів в 5-амінометиленовому фрагменті найбільш перспективними виявились *n*-хлорофенільний, *n*-етилсульфаніл-сульфонілфенільний, дифенільний, піримідиновий та тріазольний.

3. За результатами скринінгу ідентифіковано (5*Z*)-5-[(4-етилсульфаніл-сульфоніланіліно)метилен]-4-тіоксо-2-тіазолідинон, що характеризуються значною протистафілококовою активністю, проявляє властивості інгібітора бактеріальної β-лактамази розширеного спектру і відрізняється високою антикандидозною активністю, за рівнем якої значно переважає клотримазол та флуконазол.
4. Показано, що 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти володіють більш високим рівнем антимікробної активності, ніж незаміщені в положенні N3 тіазолідин-2,4-діонові та 2-тіоксо-4-тіазолідинонові аналоги, що свідчить про позитивний вплив введення амінокислотних фрагментів у 4-тіазолідиновий каркас для конструювання антимікробних агентів.
5. Вперше встановлено, що 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти пригнічують ріст паразитів роду *Trypanosoma* у мікро- і субмікромолярних концентраціях, що є підставою для поглибленого вивчення зазначеного класу сполук як потенційних лікарських засобів у фармакокорекції сонної хвороби
6. Ідентифіковано високоактивний та низькотоксичний етиловий естер 5-(4-етоксикарбонілфеніл)амінометилен-2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти, що суттєво перевищує ефект ніфуртимоксу відносно *Trypanosoma brucei brucei* та *Trypanosoma brucei gambiense* при виших індексах селективності ефекту у 15 та 100 разів, відповідно.
7. За результатами вивчення протипухлинної активності ідентифіковано етиловий естер 2-(5-{[5-(2,4-дихлоробензил)-тіазол-2-іламіно]-метилен}-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти з високими показниками пригнічення росту ракових клітин основних

онкозахворювань. Зазначену сполуку можна розглядати як базову для спрямованого дизайну потенційних протиракових агентів.

8. Вперше встановлено, що 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти є перспективним класом біологічно активних сполук для спрямованого пошуку різнопланових «лікоподібних молекул», а 5-єнаміновий субституент у їх структурі може бути ключовим молекулярним фрагментом для селективної оптимізації протипухлинної, протитрипаносомної, протимікробної чи протигрибкової дії в залежності від поставленого завдання.
9. Ідентифіковано 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинон як новий потенційний нестероїдний протизапальний лікарський засіб з невисокою токсичністю, відсутністю ульцерогенної дії та впливу на загальні показники крові. Показано, що в протизапальному ефекті досліджуваної сполуки ключову роль можуть відігравати вплив на COX-2 та 5-LOX.
10. Високоактивні сполуки-хіти з протимікробною, протигрибковою протипухлинною, протитрипаносомною та протизапальною активностями характерні порівняно невисокою токсичністю та відносяться до малотоксичних субстанцій (LD_{50} = 289-1021 мг/кг), що відповідає вимогам до потенційних «лікоподібних молекул» як прототипів інноваційних лікарських засобів.

За матеріалами розділу опубліковано роботи [221,223,224,239,241,281,282].

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Розроблено ефективні методи синтезу і одержано 133 нових похідних 5-амінометилентіазолідинонів, встановлена їх будова, вивчені фізико-хімічні параметри та біологічна активність. На основі комплексу досліджень, який включав синтез, фармакологічний скринінг, молекулярний докінг, SAR- і *COMPARE* аналіз, ідентифіковано високоактивні похідні з протимікробною та протигрибковою (17 сполук), з протипухлинною (1), антитрипаносомною (5), протизапальною (1) дією і задовільними токсикометричними параметрами. Пріоритет дослідження підтверджено патентом України на винахід.
2. Показано, що при взаємодії тіазолідинонів та (2*H*-[1,2,4]-тріазол-3-ілсульфаніл)-оцтової кислоти з триетилортоформіатом в середовищі ацетангідриду утворюються відповідні 5-етоксиметиленпохідні, причому у випадку 2-амінотіазол-4(5*H*)-ону, 3-(4-гідроксифеніл)-2-тіоксо-4-тіазолідинону та 4-(4-гідроксифеніламіно)-5*H*-тіазол-2-ону поряд з утворенням відповідного 5-етоксиметиленпохідного закономірно відбувається супутнє ацилювання аміногрупи та фенольного гідроксилу, для 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти відзначено паралельне утворення етилового естеру, а взаємодія (2*H*-[1,2,4]-тріазол-3-ілсульфаніл)-оцтової кислоти є двохстадійним процесом, що включає реакції гетероциклізації та конденсації за метиленактивною групою з утворенням 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону. Одержані вихідні сполуки є ефективними реагентами для досягнення хімічного розмаїття в ряду похідних тіазолідинонів.
3. Встановлено, що 5-етоксиметилентіазолідинони легко взаємодіють з такими нуклеофілами як функціоналізовані первинні і вторинні ароматичні та аліфатичні аміни, а також гідрокарбонат амонію як «донором» аміаку в середовищі спиртів з утворенням відповідних єнамінів, що значно розширює

асортимент методів одержання 5-ен-тіазолідинонів як біологічно активних сполук, причому використання 3,5-діарилпіразолінів в якості амінокомпоненти є ефективним підходом до дизайну піразолін-тіазолідинонових кон'югатів у контексті реалізації «гібрид-фармакофорного» підходу у створенні нових «лікоподібних молекул».

4. Вперше встановлено, що при кип'ятінні 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону з гідразин гідратом в етанолі проходить рециклізація проміжного єнаміну з утворенням важкодоступного 4-(2*H*-[1,2,4]тріазол-5-ілсульфаніл)-1,2-дигідропіразол-3-ону.
5. Встановлено суттєву антистафілококову активність 5-амінометилен-4-тіоксо-2-тіазолідинонів, причому переміщення тіоксогрупи з положення 4 у положення 2 (похідні роданіну) чи заміна на оксогрупу (похідні тіазолідиндіону) приводить до певної втрати ефекту, а серед субституентнів в 5-амінометиленовому фрагменті найбільш перспективними виявились *n*-хлорофенільний, *n*-етилсульфанілсульфонілфенільний, дифенільний, піримідиновий та тріазольний.
6. Ідентифіковано (5*Z*)-5-[(4-етилсульфанілсульфоніланіліно)метилен]-4-тіоксо-2-тіазолідинон, що характеризуються значною протистафілококовою активністю, проявляє властивості інгібітора бактеріальної β-лактамази розширеного спектру і відрізняється високою антикандидозною активністю, за рівнем якої значно переважає клотримазол та флуконазол.
7. Виявлено, що 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти є перспективним класом біологічно активних сполук для спрямованого пошуку різнопланових «лікоподібних молекул», а 5-єнаміновий субституент у їх структурі може бути ключовим молекулярним фрагментом для селективної оптимізації протипухлинної, протитрипаносомної, протимікробної чи протигрибкової дії.

8. Вперше встановлено, що 5-амінометиленпохідні етилового естеру 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти пригнічують ріст паразитів роду *Trypanosoma* у мікро- і субмікромолярних концентраціях. Зокрема високоактивне та низькотоксичне похідне на основі етил 4-амінобензоату, що суттєво перевищує ефект ніфуртимоксу відносно *Trypanosoma brucei brucei* та *Trypanosoma brucei gambiense* при вищих індексах селективності ефекту у 15 та 100 разів, що є підставою для поглибленого вивчення зазначеного класу сполук як потенційних лікарських засобів у фармакокорекції сонної хвороби.
9. Вперше ідентифіковано етиловий естер 2-(5-{[5-(2,4-дихлоробензил)-тіазол-2-іламіно]-метилен}-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-3-фенілпропіонової кислоти з високими показниками пригнічення росту ракових клітин основних онкозахворювань людини. Зазначену сполуку можна розглядати як базову для спрямованого дизайну потенційних протиракових агентів.
10. Ідентифіковано 5-[3,5-біс-(4-хлорофеніл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметилен]-2-тіоксо-4-тіазолідинон як потенційний нестероїдний протизапальний лікарський засіб з невисокою токсичністю, відсутністю ульцерогенної дії та впливу на загальні показники крові. Показано, що в протизапальному ефекті досліджуваної сполуки ключову роль може відігравати подвійне інгібування біосистеми COX-2/5-LOX, що відкриває нові можливості пощуку оригінальних «лікоподібних молекул» з групи 5-ен-4-тіазолідинонів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баранов С.Н. Исследование реакционной способности водородных атомов метиленовой группы некоторых азолидинов / С.Н. Баранов // ЖОХ. – 1961. – № 2. – С. 512-515.
2. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, № 11. – P. 5012-5021.
3. Synthesis and Anticancer Activity of Indolin-2-one Derivatives Bearing the 4-Thiazolidinone Moiety / S. Wang, Y. Zhao, W. Zhu [et al.] // Archiv der Pharmazie. – 2012. – Vol. 345, № 1. – P. 73-80.
4. 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.
5. Synthesis and antiproliferative effect of novel 4-thiazolidinone-, pyridine- and piperazine-based conjugates on human leukemic cells / K.S.S. Kumar, A. Hanumappa, M. Hegde [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 81. – P. 341-349.
6. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: design and synthesis of novel anti-inflammatory agents / R. Ottana, R. Maccari, M.L. Barreca [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2005. – Vol. 13, № 13. – P. 4243-4252.
7. New thiazolidones-4 with pyrazolone-5 substituent as the potential NSAIDs / R. Lesyk, O. Vladzimirska [et al.] // Bolletino Chimico Pharmaceutico. – 1998. – Vol. 137, № 6. – P. 210-217.
8. Molecular modeling, synthesis and screening of some new 4-thiazolidinone derivatives with promising selective COX-2 inhibitory activity / O. Unsal-Tan,

K. Ozadali, K. Piskin [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 57. – P. 59-64.

9. Synthesis and antiinflammatory activity of novel 3-(2,3-dimethyl-1-phenyl-4-pyrazon-5-yl)-4-thiazolidones / R. Lesyk, O. Vladzimirska, B. Zimenkovsky [et al.] // Bolletino Chimico Pharmaceutico. – 2002. – Vol. 141, № 3. – P. 197-201.
10. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs / K. Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 18, № 1. – P. 426-432.
11. 4-Thiazolidinones: novel inhibitors of the bacterial enzyme MurB / C.J. Andres, J.J. Bronson, S.V. D'Andrea [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2000. – Vol. 10, № 8. – P. 715-717.
12. Novel 4-Thiazolidinone Derivatives as Anti-Infective Agents: Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Evaluation / A. Gupta, R. Singh, P.K. Sonar [et al.] // Biochemistry research international. – 2016. – ID 8086762. http://dx.doi.org/10.1155/2016/8086762.
13. Discovery of the first antibacterial small molecule inhibitors of MurB / J.J. Bronson, K.L. DenBleyker, P.J. Falk [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2003. – Vol. 13, № 5. – P. 873-875.
14. 4-Thiazolidinones: a novel class of hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitors / N. Kaushik-Basu, A. Bopda-Waffo, T.T. Talele [et al.] // Frontiers in bioscience: A journal and virtual library. – 2007. – Vol. 13. – P. 3857-3868.
15. Novel 4-Thiazolidinones as Non-Nucleoside Inhibitors of Hepatitis C Virus NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase / G. Çakir, İ. Küçükgüzel, R. Guhamazumder [et al.] // Archiv der Pharmazie. – 2015. – Vol. 34, № 1. – P. 10-22.
16. 4-Thiazolidinones: the advances continue…. / A.C. Tripathi, S.J. Gupta, G.N. Fatima [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 72. – P. 52-77.

17. Progress in the chemistry of 4-thiazolidinones / W.S. Hamama, M.A. Ismail, S. Shaaban [et al.] / Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2008. – Vol. 45, № 4. – P. 939-956.
18. Lesyk R.B. 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky // Current Organic Chemistry. – 2004. – Vol. 8, № 16. – P. 1547-1577.
19. Baell J.B. Observations on screening-based research and some concerning trends in the literature / J.B. Baell // Future Med. Chem. – 2010. – Vol. 2. – P. 1529-1546.
20. Baell J.B. New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays / J.B. Baell, G.A. Holloway // J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 53. – P. 2719-2740.
21. Baell J.B. Chemical con artists foil drug discovery / J.B. Baell, M.A. Walters // Nature. – 2014. – Vol. 513. – P. 481-483.
22. Mendgen T. Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry / T. Mendgen, C. Steuer, C.D. Klein // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55. – P. 743-753.
23. Welsch M.E. Privileged scaffolds for library design and drug discovery / M.E. Welsch, S.A. Snyder, B.R. Stockwell // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2010. – Vol. 14. – P. 1-15.
24. Natural product-derived pharmacological modulators of Nrf2/ARE pathway for chronic diseases / H. Kumar, I.S. Kim, S.V. More [et al.] // Natural product reports. – 2014. – Vol. 31, № 1. – P. 109-139.
25. Kaminskyy D. 5-Ene-4-thiazolidinones - An efficient tool in medicinal chemistry / D. Kaminskyy, A. Kryshchyshyn, R. Lesyk // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – 140. – P. 542-594.

26. Kaminskyy D. Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery / D. Kaminskyy, A. Kryshchyshyn, R. Lesyk // Expert Opinion on Drug Discovery. – 2017. – Vol. 12, № 12. – P. 1233-1252.
27. Zipser A. Uber Kondensation der Rhodaninsaure und Verwandter Korper mit Aldehyden / A. Zipser // Chem. Zentr. – 1903. – Bd. I. – Z. 283-284.
28. Musial L. Synteza nowych zwiazkow o dzialaniu przeciwgrzybiczym z grupy pochodnych tiazolidyno-2,4-dionu i rodaniny podstawionych w polozheniu 5. I. / L. Musial, J. Staniec // Roczn. Chem. – 1964. – Vol. 38. – S.1105-1110.
29. Graenacher C. Zur Kenntnis des Rhodanins / C. Graenacher // Helv. Chim. Acta. – 1920. – Vol. 3, № 2. – P. 152-163.
30. Libermann D. Thiazolidinedione comme matier primair dans la synthese des acides thiopiruvique et thiglioxalique substitues / D. Libermann, J. Himbert, L. Hengl // Bull. Soc. Chim. France – 1948. – Vol. 6. – P. 1120-1126.
31. Mildew-proventing activity of rhodanine derivatives / F.C. Brown, Ch.K. Bradsher, S.M. Bond, R.J. Grandtham // Ind. Eng. Chem. – 1954. – Vol. 46, № 7. – P. 1508-1512.
32. Баранов С.Н. Исследование реакционной способности водородных атомов метиленовой группы некоторых азолидонов. II. Исследование спектров поглощения и подвижности водородных атомов в метиленовой группе азолидонов / С.Н. Баранов // ЖОХ. – 1962. – Т. 32. – С. 1230-1235.
33. О конденсации аценафтехинона и его галогенпроизводных с 2-тиогидантоином и тиазолидиндионом-2,4 / А.Н. Каришин, А.И. Тимченко, Г.Ф. Джурка [и др.] // ХГС. – 1965. – № 5. – С. 704-712.
34. Bhargava P.N. Studies on 3-o-tolyl-2-o-tolylimino-4-thiazolidone / P.N. Bhargava, C.L. Kaul // J. Indian Chem. Soc. – 1955. – Vol. 32, № 1. – P. 49-51.
35. Tananesku I. Thiazolochinoline. I. Im thiazolkern substituierte thiazolo[4,5-d]chinoline / I. Tananesku, I. Denes // Chem. Ber. – 1957. – Bd. 90, № 3. – P. 495-499.

36. Musial L. Synteza nowych zwiazkow o dzialaniu przeciwgrzybiczym z grupy pochodnych tiazolidyno-2,4-dionu i rodaniny podstawionych w polozheniu 5. II. / L. Musial, J. Staniec // Ročzn. Chem. – 1964. – Vol. 39. – S. 839-846.
37. Synthesis, activity and molecular modeling of new 2,4-dioxo-(5-naphthylmethylene)-3-thiazolidineacetic acids and 2-thioxo analogues as potent aldose reductase inhibitors / P. Fresneau, M. Cussac, J.-M. Morand [et al.] // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. – P. 4706-4715.
38. 3-Ethyl-5-(5,6,7,8,tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthylmethylene) thiazolidine-2,4-dione / B. Bozdag-Dundar, B. Dundar, E. Buyukbingol, M.R. Caira // Acta Cryst. – 1999. – C 55. – P. 1027-1029.
39. Synthesis and hypoglycemic activity of some substituted flavonyl thiazolidinedione derivatives – fifth communication: flavonyl benzyl substituted 2,4-thiazolidinediones / M.Tuncbinek, O. Bozdag-Dundar, G. Ayhan-Kilcigil [et al.] // Il Farmaco. – 2003. – Vol. 58. – P. 79-83.
40. Substituted dihydrobenzopyran and dihydrobenzofuran thiazolidine-2,4-diones as hypoglycemic agents / D.A. Clark, S.W. Goldstein, R.A. Volkmann [et al.] // J. Med. Chem. – 1991. – Vol. 34. – P. 319-325.
41. Brown F.C. Synthesis and antimicrobial activity of some 5-(1-methyl-alkylidene)-2,4-thiazolidinediones / F.C. Brown, C.K. Bradsher, S.V. Chilton // J. Org. Chem. – 1956. – Vol. 21, № 9. – P. 1269-1273.
42. Препаративный способ получения 5-арилиденселена и тизолидиндионов-2,4 / Н.Б. Левшин, Н.Б. Цуркан, К.А. Вьюнов, А.И. Гинак // Журнал прикладной химии. – 1983. – № 7. – С. 1453-1455.
43. Попов-Пергал К. Конденсация 2,4-тетрагидро-1,3-тиазола с ароматическими альдегідами / К. Попов-Пергал, Ж. Чекович, М. Пергал // ЖОХ. – 1994. – Т. 61, № 9. – С. 2112-2116.
44. Van Allan J.A. 2-Carboxymethylmercaptobenzimidazole and Related Compounds / J.A. Van Allan // J. Org. Chem. – 1956. – Vol. 21. – P. 24-27.

45. Взаимодействие ангидридов дикарбоновых кислот шестичленных азотистых гетероциклов с СН-кислотными соединениями / А.А. Артамонов, Л.И. Тимошенко, Г.М. Мусиенко, Л.Н. Климок // ХГС. – 1981. – № 8. – С. 1127-1131.
46. Studies of antidiabetic agents. X. Synthesis and biological activities of pioglitazone and related compounds / Yu Momose, Kanji Meguro, Hitoshi Ikeda [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1991. – Vol. 39, № 6. – P. 1440-1445.
47. [[ω-(Heterocyclylamino)alkoxy]benzyl]-2,4-thiazolidinediones as Potent Antihyperglicemic Agents / B.C.C. Cantello, M.A. Gavthorue, G.P. Cottam [et al.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37. – P. 3977-3985.
48. Novel antidiabetic and hypolipidemic agents. 3. Benzofuran-containing thiazolidinediones / K. Anji Reddy, B.B. Lohray, V. Bhushan [et al.] // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42. – P. 1927-1940.
49. Novel euglycemic and hypolipidemic agents. 4. Pyridyl and quinolil-containing thiazoidinediones / B.B. Lohray, V. Bhushan, A.S. Reddy [et al.] // J. Med. Chem. –1999. – Vol. 42. – P. 2569-2581.
50. Novel euglycemic and hypolipidemic agents / B.B. Lohray, V. Bhushan, B.P. Rao [et al.] // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. – P. 1619-1630.
51. Novel antidiabetic and hypolipidemic agents. 5. Hydroxyl versus benzyloxy containing chroman derivatives / K.A. Reddy, B.B. Lohray, V. Bhushan [et al.] // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42. – P. 3265-3278.
52. Synthesis and structure-activity relationship studies of cinnamic acid-based novel thiazolidinedione antihyperglycemic agents / P. Neogi, F.J. Lakner, S. Medicherla [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2003. – Vol. 11. – P. 4059-4067.
53. New benzylidenethiazolidinediones as antibacterial agents / D.A. Heerding, L.T. Christmann, T.J. Clark [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2003. – Vol. 13. – P. 3771-3773.

54. Polyenylidene thiazolidine derivatives with retinoidal activities / T. Tashima, H. Kagechika, M. Tsuji [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1997. – Vol. 45, № 11. – P. 1805-1813.
55. Патент 60-136577 Япония. Способ получения производных роданина / Оиси Йоситака, Ядзима Мотоюки [и др.] – Опубл. – 20.07.85 // Цит. по РЖХим. – 1986. – 13О80П.
56. Preparation of 5-alkyl-3-methylrhodanines and their reductase inhibitory activity / Ohishi Yoshitaka, Mukai Teruo, Nagahara Mishiko [et al.] // Chem. and Pharm. Bull. – 1992. – Vol. 40. – P. 907-911.
57. Patent 489706 USA, МКИ^4 C07 D277/34, K01/425. Rhodanine derivatives and pharmaceutical compositions / Inone Hitoshi, Kogama Hirogas, Kubota Keiko, Komatsu Hirohiko. – Заявл. 09.11.88. – Опубл. 30.01.90 // Цит. по РЖХим. – 1991. – 10070П.
58. Hanefeld W. Synthesis of 3-aminorhodanine derivatives as aldose reductase inhibitors / W. Hanefeld, M. Schlietzer // J. Heterocyclic Chem. – 1995. – Vol. 32. – P. 1019-1025.
59. Патент 275290 ЧСФР, МКИ5 C07 D277/34, 277/36. Способ получения 3-карбоксиметил-5-(2-метилциннамилиден)-роданина / Y. Sluka, S. Kadl, M. Sova. – Заявл. 15.02.89. – Опубл. 25.10.91 // Цит. по РЖХим. – 1994. – 2072П.
60. Synthese und biologische wirsamkeit neuer N,N-disubstituier 5-alkyliden-bzw 5-aralkyliden-3-aminorhodanine / W. Hanefeld, V. Helfrich, M. Jalili, M. Schlitzer // Arch. Pharm. – 1993. – Bd. 326, № 6. – Z. 359-363.
61. I. Синтез, бактериостатическая активность 3,3’-(1,4-фенилен)бисроданина и его симметричных 5,5’-диилиденпроизводных / Б.С. Зименковский, И.Д. Комарица, Труонг Пхуонг, Е.И. Эмес-Мисенко // Деп. В НИИТЭХИМ г. Черкассы 14.12.92. – № 340. – хп 92. // Цит. по РЖХим. – 1993. – 9Ж296Деп.

62. Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of novel thiopyrano[2,3-d]thiazoles based on aroylacrylic acids / A. Lozynskyi, V. Zasidko, D. Atamanyuk [et al.] // Molecular Diversity. – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 427-436.
63. Tandem hetero-Diels–Alder-hemiacetal reaction in the synthesis of new chromeno[4′,3′:4,5]thiopyrano[2,3-d]thiazoles / A. Lozynskyi, V. Matiychuk, O. Karpenko [et al.] // Heterocyclic Communications. – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 1-5.
64. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction / V.S. Matiychuk, R.B. Lesyk, M.D. Obushak [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2008. – Vol. 49. – P. 4648-4651.
65. Villemin D. Potassium fluoride on alumina: Condensation of 3-methyl-2-thiono-4-thiazolidone with aldehydes. Synthesis of α-thioacrylic acids and phosphonothionothiazolidones / D. Villemin, A. Ben Alloum // Phoshp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem. – 1993. – Vol. 79, № 1-4. – P. 33-41.
66. Brown F.C. The aldol condensation with 2,3-diphenyl-4-thiazolidinone / F.C. Brown, R.S. Jones, M. Kent // Can. J. Chem. – 1963. – Vol. 41. – P. 817-820.
67. An efficient method for the transformation of 5-ylidenerhodanines into 2,3,5-trisubstituted-4-thiazolidinones / D. Kaminskyy, D. Khyluk, O. Vasylenko, R. Lesyk // Tetrahedron Lett. – 2012. – Vol. 53. – P. 557-559.
68. Riyaz S. L-Proline-catalyzed synthesis of novel 5-(1H-indol-3-yl-methylene)-thiazolidine-2,4-dione derivatives as potential antihyperglycemic agents / S. Riyaz, A. Naidu, K. Dubey // Synth. Commun. – 2011. – Vol. 41. – P. 2756-2762.
69. An efficient method for Knoevenagel condensation: a facile synthesis of 5-arylidenyl-2,4-thiazolidinedione / S.R. Mahalle, D. Netankar, S. Bondge, R.A. Mane // Green Chem. Lett. Rev. – 2008. – Vol. 1. – P. 103-106.

70. Synthesis and antifungal activity of Z-5-arylidenerhodanines / M. Sortino, P. Delgado, S. Juárez [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15. – P. 484-494.
71. New 5-ylidene rhodanine derivatives based on the dispacamide A model / S. Guiheneuf, L. Paquin, F. Carreaux [et al.] // Mol. Divers. – 2014. – Vol. 18. – P. 375-388.
72. Lee C.L. Solid-phase combinatorial synthesis of 5-arylalkylidene rhodanine / C.L. Lee, M.M. Sim // Tetrahedron Letters. – 2000. – Vol. 41. – P. 5729-5732.
73. Synthesis and biological activity of novel thiazolidinediones / C. Prabhakar, G. Madhusudhan, K. Sahadev [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 1998. – Vol. 8. – P. 2725-2730.
74. Preparation of 5-alkylmethylidene-3-carboxymethyrhodanine derivaties and their aldose reductase inhibitory activity / O. Yoshitaka, M. Teruo, N. Mishiko [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1990. – Vol. 38, № 7. – P. 1911-1919.
75. Гориздра Т.Е. Взаимодействие диэтилоксалата с некоторыми азолидонами / Т.Е. Гориздра, С.Н. Баранов // ХГС. – 1968. – № 1. – С. 67-72.
76. Иваненко А.Г. Новые спиросистемы на основе псевдотиогидантоинов и 2,4-тиазолидиндионов / А.Г. Иваненко, С.М. Рамш, Б.Д. Лазарев // Материалы I Международной конференции «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». – Москва, 2001. – Т. 2. – С. 190.
77. Hens M.-A. Cycloadditionen von zwei mabig electronenarmen α-heteroatom substituierten Propensaurederivaten / M.-A. Hens // Dr. rer. nat. Genehmigte Dissertation. – Frankfurt am Main, 2001. – 95 p.
78. Matiychuk V.S. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction / V.S. Matiychuk, R.B. Lesyk, M.D. Obushak [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2008. – Vol. 49. – P. 4648-4651.

79. Bryhas A.O. A new three-step domino Knoevenagel-hetero-Diels–Alder oxidation reaction / A.O. Bryhas, Y.I. Horak, Y.V. Ostapiuk [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2011. – Vol. 52. – P. 2324-2326.
80. Majumdar K.C. Synthesis of heterocycles by domino-Knoevenagel–hetero-Diels-Alder reactions / K.C. Majumdar, A. Taher, R.K. Nandi // Tetrahedron. – 2012. – Vol. 68. – P. 5693-5718.
81. A practical access to novel 2-amino-5-arylidene-1,3-thiazol-4(5H)-ones via sulfur/nitrogen displacement under solvent-free microwave irradiation / K. Bourahla, A. Derdour, M.F. Rahmouni [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2007. – Vol. 48. – P. 5785–5789.
82. 2-Amino-5-alkylidenethiazol-4-ones as promising lipid peroxidation inhibitors / J. Zvezdanovic, L. Daskalova, D. Yancheva [et al.] // Monatsh. Chem. – 2014. – Vol. 145. – P. 945-952.
83. Baharfar R. An efficient one-pot synthesis of novel isatin-based 2-amino-thiazol-4-one conjugates using MgO nanoparticles in aqueous media / R. Baharfar, N. Shariati // Comptes Rendus Chim. – 2014. – Vol. 17. – P. 413-419.
84. Practical one-pot two-step protocol for the microwave-assisted synthesis of highly functionalized rhodanine derivatives / M. Radi, L. Botta, G. Casaluce [et al.] // J. Comb. Chem. – 2009. – Vol. 12. – P. 200-205.
85. Thiazolidinediones with thyroid hormone receptor agonistic activity / M. Ebisawa, N. Inoue, H. Fukasawa [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1999. – Vol. 47, № 9. – P. 1348-1350.
86. Molecular design, synthesis and hypoglycemic activity of a series of thiazolidine-2,4-diones / M. Ohuchi, K. Wada, H. Honnue [et al.] // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43. – P. 3052-3066.
87. Novel benzoxazole 2,4-thiazolidinediones as potent hypoglycemic agents. Synthesis and structure activity relationships / K. Arakawa, M. Inamasu, M.

Matsumoto [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1997. – Vol. 45, № 12. – P. 1984-1993.

88. Kazuo O. Patent 4714765 USA. Rhodanine derivatives and process for preparing the same / O. Kazuo, H. Takagi. – Опубл. 22.12.87 // Цит. по РЖХим. – 1988. – 20О65П.
89. Kazuo O. Patent 4777259 USA. Rhodanine derivatives and process for preparing the same / O. Kazuo, H. Takagiю – Опубл. 11.10.88 // Цит. по РЖХим. – 1989. – 13О55П.
90. Hantzsch dihydropyridine: an effective and convenient regioselective reducing agent for 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione derivatives / H.W. Lee, B.Y. Kim, J.B. Ahn [et al.] // Heterocycles. – 2002. – Vol. 57, № 11. – P. 2163-2173.
91. On the Reactivity of the Exocyclic Double Bond in 5-Arylidene-3-aryl-2,4-thiazolidinediones; Their Reaction with Diazoalkanes, p-Thiocresol and Piperidine / A. Mustafa, W. Askek, A.F.A. Shalaby, M.E.E. Sobhy // J. Amer. Chem. Soc. – 1960. – Vol. 82. – P. 2597-2601.
92. Action of Grignard Reagents. XII. Action of Organomagnesium Compounds on 5-Aralkylidene Derivatives of Rhodanine and 3-Phenyl-2,4-thiazolidine / A. Mustafa, W. Asker, A.F.A.-M. Shalaby, M.E.El-Din Sobhy // J. Org. Chem. – 1958. – Vol. 23. – P. 1992.
93. Action on Grignard Reagents. XVII. Action on Organomagnesium Compounds on 5-Arylidene Derivatives of 3-Arylrhodanines, of 3-p-Tolyl-2,4-thiazolidinedione and on 2-Arylidene-3-(2H)-4,5-benzthianaphthenone-1,1-dioxides / A. Mustafa, W. Asker, S. Khattab et al. // J. Amer. Chem. Soc. – 1960. – Vol. 82. – P. 2029-2031.
94. Hiroshi N. Studies on fungicides. XXIII. Addition of dithiocarbamates and thiocarbamates to 2-thioxo-, 2-oxo- and 2-imino-5-methoxy-carbonylmethylidene-4-thiazolidones / N. Hiroshi // Chem. Pharm. Bull. – 1972. – Vol. 21, № 5. – P. 1132-1135.

95. Hiroshi N. Studies on fungicides. XXIV. Reaction 5-methoxy-carbonylmethylidene-2-thioxo (or oxo)-4-thiazolidones with o-amino-benzenethiol and other thiols / N. Hiroshi // Chem. Pharm. Bull. – 1974. – Vol. 22, № 1. – P. 42-49.
96. Ортоэфиры в органическом синтезе / В.В. Межерицкий, Е.П. Олехнович, С.М. Лукьянов, Г.Н. Дорофеенко // Ростов; – Изд. Ростовского университета, 1976. – 176 с.
97. Lo C.-P. 5-Alkoxymethylenerhodanines and their reactions with rhodanines // C.-P. Lo, W.J. Croxall // J. Amer. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76. – P. 4166-4169.
98. Войтира М.Н. Синтез та біологічна активність похідних тіазолідину 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.
99. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones and 4,4′-bis(2-thioxo-4-thiazolidinone-3-yl)diphenylsulfones / M.S.A.El-Gaby, G.A M. El-Hag Ali, A.A. El-Maghraby [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 44, № 10. – P. 4148-4152.
100. Patent 4606860 USA. Rhodanines useful as a therapeutic agent, for diabetic complications / N. Mishiko, O. Yoshitaka, Y. Motoyuki [et al.] – Опубл. 18.08.86 // Цит. по РЖХим. – 1987. – 12О109П.
101. Havrylyuk D. Synthetic approaches, structure activity relationship and biological applications for pharmacologically attractive pyrazole/pyrazoline–thiazolidine–based hybrids // D. Havrylyuk, O. Roman, R. Lesyk // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 113. – P. 145-166.
102. 5-Ene-4-thiazolidinones induce apoptosis in mammalian leukemia cells / J. Senkiv, N. Finiuk, D. Kaminskyy [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 117. – P. 33-46.

103. 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.
104. Синтез и свойства енаминов ряла бензимидазо[2,1-b]тиазолидона-3 / А.Н. Красовский, Н.А. Клюев, А.Б. Роман [и др.] // Украинский химический журнал. – 1979. – Т. 45, № 11. – С. 1096-1100.
105. Metwally N.H. Facile Synthesis of Some New Pyrazole-Based 2-Thioxo-4-thiazolidinone / N.H. Metwally, I.A. El-Doseky // Synthetic Communications. – 2015. – Vol. 45, № 23. – P. 2683-2690.
106. An assembly of structurally diverse small and simple 5-aminomethylene derivatives of 2,4-thiazolidinedione and studies of their biological activity / S. Mohanty, S.G. Reddy, B. RamaDevi, A.C. Karmakar // Medicinal Chemistry Research. – 2015. – Vol. 24, № 12. – P. 4037-4049.
107. Dains F.B. On the reactions of the formamidines. VI. Some thiazole derivatives // F.B. Dains, A.E. Stephenson / J. Amer. Chem. Soc. – 1916. – Vol. 38, № 9. – P. 1841-1844.
108. Dains F.B. The reactions of the formamidines. VIII. Some thiazolidone derivatives / F.B. Dains, R. Irvin, C.G. Harrel // J. Amer. Chem. Soc. – 1921. – Vol. 43, № 3. – P. 613-618.
109. Mastalerz H. A 2-methylthio-3,5-diaryl-1,3,4-thiadiazolium cation; its reactions, and further exploration of the chemistry of 2-alkyl-3,5-diaryl-1,3,4-thiadiazolium cations / H. Mastalerz, T. Mohammad, M.S. Gibson // Canadian Journal of Chemistry. – 1987. – Vol. 65, № 12. – P. 2713-2716.
110. Al-Zaydi K.M. Studies with heteroaromatic amines. A new route to 2-azolylamino-2-thiazolin-4-ones / K.M. Al-Zaydi, A. Al-Shamary, M.H. Elnagdi // Journal of Chemical Research. – 2006. – № 6. – P. 408-411.
111. Richard M. Heterocyclic compounds as pharmaceutical agents / M. Richard, B.T. Flatt, J.D. Kahl // U.S. Patent №7,902,237. – 8 Mar. 2011.

112. Rhodacyanine Dyes as antimalarials. 1. Preliminary evaluation of their activity and toxicity / K. Takasu, H. Inoue, H.-S. Kim [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 45, № 5. – P. 995-998.
113. Lepikhova S. V. Research on synthetic dyes / S.V. Lepikhova, G.T. Pilyugin // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1965. – Vol. 1, № 2. – P. 180-183.
114. Structure − Activity of Novel Rhodacyanine Dyes as Antitumor Agents / M. Kawakami, K Koya, T. Ukai [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 1998. – Vol. 41, № 1. – P. 130-142.
115. Katritzky A.R., Pozharskii A.F. Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2nd edition. – Pergamon. – 2000. – 392 p.
116. Баранов С.Н. Синтез и превращения 5-бром-3-фенилтиазолидиндиона-2,4 / С.Н. Баранов, Р.О. Кочканян // ХФЖ. – 1970. – № 3. – С. 25-28.
117. Бондаренко А.В. 5-Бромтиазолидиноны-4 / А.В. Бондаренко // Тез. докл. 1 Всеросс. конфер. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста. – Суздаль, 2000. – С. 102.
118. Knott E.B. Compounds containing sulphur chromophores. Part II. attemps to prepare sulphide analogues of merocyanines / E.B. Knott, R.A. Jeffreys // J. Am. Chem. Soc. – 1955. – Vol. 77. – P. 927-933.
119. Синтез і властивості біциклічних неконденсованих похідних роданіну на основі амінокислот / В.Я. Горішній, О.В. Владзімірська, П.М. Стеблюк та ін. // Фармацевтичний журнал. – 1995. – № 2. – С. 66-70.
120. Синтез 2,2-бис(арилсульфонил)виниламинов с помощью бис(триметил-силил)-формамида // А.А. Лазукина, И.Л. Мушкало, В.М. Неплюев, В.Д. Кухарь // ЖОргХ. – 1983. – № 11. – С. 2417-2420.
121. Bhargava P.N. 3-Naphthyl-2,4-thiazolidinedione and its derivatives / P.N. Bhargava, M. Nagabhusaman // J. Ind. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 34, № 5. – P. 776-779.

122. Takuldar P.B. Reparation and properties of 3-aryl-5-arylazothiazolidine-2,4-diones / P.B. Takuldar, S.K. Sungupta, A.K. Datta // J. Ind. Chem. Soc. – 1971. – Vol. 48, № 8. – P. 719-724.
123. Грищук А.П. Синтез и превращения некоторых производных тиазолидина. 2. Получение азороданинов / А.П. Грищук, С.Н. Баранов // ЖОХ. – 1959. – Т. 29, № 5. – С. 1665-1667.
124. Hanefeld W. Synthese und reactionen von 3-aminorhodanine / W. Hanefeld, M. Jalili // Arch. Pharm. – 1987. – Vol. 320, № 4. – Z. 329-337.
125. Музиченко В.П. Синтез, перетворення та біологічна активність 5-ізонітрозопохідних тіазолідиндіону-2,4 / В.П. Музиченко // Фармацевтичний журнал. – 1986. – № 2. – С. 45-48.
126. Музиченко В.П. Синтез 5-амінороданіну методом електрохімічного відновлення / В.П. Музиченко, Б.С. Зіменковський // Фармацевтичний журнал. – 1985. – № 4. – С. 37-40.
127. Музыченко В.А. Синтез, превращения и биологическая активность 5-N-производных тиазолидона-4: Автореф. дисс. …. д-ра фарм. наук / В.А. Музыченко. – Харьков, 1991. – 46 с.
128. Husain M.I. Synthesis and biological activity of 4-(3-aryl-4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-ylimino)-3-methyl-1-(N,N-disubstituted aminomethyl)-pyrazolin-5-ones / M.I. Husain, S. Shukla // Indian Journal of Chemistry. – 1986. – Vol. 25B. – P. 983-985.
129. Brown C.F. 4-Thiazolidones / C.F. Brown // Chem. Rev. – 1961. – Vol. 61. – P. 463-521.
130. Chemistry and biological activity of thiazolidinones / S.P. Singh, S.S. Parmar, K. Raman, V.I. Steinberg // Chem. Rev. – 1981. – Vol. 81. – P. 175-203.
131. Haley T.J. New aspects of the development of radioprotecting drugs / T.J. Haley // Giornale Italiano di Chemioterapia. – 1962. – Vol. 69, № 3. – P. 213-216.

132. Вивчення закономірностей взаємозв'язку структура – біологічна активність серед похідних тіазолідину / Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., Лук'янчук В.Д. [та ін.] // Фізіологічно активні речовини. – 2002. – Т. 34, № 2. – С.58-64.
133. Kurogi H. Three-dimentional quantitative structure-activity relationships (3D-QSAR) of antidiabetic thiazolidinediones / H. Kurogi // Drug. Des. Discov. – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 109-118.
134. Zhang B.B. New approaches in the treatment of type 2 diabetes / B.B. Zhang, D.E. Muller // Current Opinion in Chemical Biology. – 2000. – № 4. – P. 461-467.
135. Авандія. Інформаційний звіт компанії Glaxo Smith Kline Beecham. – 2002. – 80 с.
136. Тіазолідиндіони – новий клас протидіабетичних лікарських засобів / Лесик Р.Б., Владзімірська О.В., Пачовський В.Ю., Грем О.Ю. // Клінічна фармація. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 8-12.
137. Липсон В.В. Современные средства для лечения сахарного диабета II типа: достижения и перспективы поиска (обзор) / В.В. Липсон, В.В. Полторак, Н.И. Горбенко // ХФЖ. – 1997. – № 11. – С. 5-9.
138. Липсон В.В. Фармакологические средства воздействия на инсулинорезистентность (обзор) / В.В. Липсон // ХФЖ. – 1999. – № 7. – С. 13-18.
139. Bailey C.J. Potential new treatments for type 2 diabetes / Bailey C.J. // Trends in Pharmacological Sciences. – 2000. – Vol. 21. – P. 259-264.
140. Камінський Д.В. Рецептори активації проліферації пероксидом як перспективні біомішені для раціонального дизайну інноваційних лікарських засобів / Д.В. Камінський, А.П. Крищишин, Р.Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – т.11, вип. 1 (41). – 2013. – С. 26-36.

141. Reginato M.J. Mechanisms by which thiazolidinediones enhance insulin action / M.J. Reginato, M.A. Lazar // Trends Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 10. – P. 9-13.
142. Moore J.T. The nuclear receptor superfamily and drug discovery / J.T. Moore, J.L. Collins, K.H. Pearce // Chem. Med. Chem. – 2006. – Vol. 1. – P. 504-523.
143. Desvergne B. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism / B. Desvergne, W. Wahli // Endocr. Rev. – 1999. – Vol. 20. – P. 649-688.
144. Inhibition of long chain fatty acid oxydation is not involved in thiazolidinedione induced cardiac hyperthrophy / S.W. Sage, J.M. Bue-Valleskey, D. Burkhart, T.W. Stephens // Diabetes. – 1994. – 43 (Suppl.). – 221A.
145. Thiazolidinediones induced cardiac biochemical changes and increased ICF-1 action on cardiomyocytes / T.W. Stephens, J.A. Bergman, J.M. Bue-Valleskey, R.D. DiMarchi // Diabetologia. – 1995. – 38 (Suppl.1). – A200.
146. Thaggikuppe Krishnamurthy P. Newer approaches to the discovery of glitazones / P. Thaggikuppe Krishnamurthy, M. Joghee Nanjan Chandrasekar, M. Joghee Nanjana // Mini-Rev. Org. Chem. – 2013. – Vol. 10. – P. 66-72.
147. Synthesis and antihyperglycemic activity profiles of novel thiazolidinedione derivatives / B.A. Bhat, S. Ponnala, D.P. Sahu [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – P. 5857-5864.
148. Gupta D. Synthesis and pharmacological evaluation of substituted 5-(4-(2-(6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-4-quinoxalinyl)ethoxy)phenyl)methylene] thiazolidine-2,4-dione derivatives as potent euglycemic and hypolipidemic agents / D. Gupta, N.N. Ghosh, R. Chandra // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. – P. 1019-1022.
149. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of arylidene-thiazolidinediones with potential hypoglycemic and hypolipidemic activities /

L.F.C. da Costa Leite, R.H.V. Mourao, M.C.A. de Lima [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42. – P. 1263-1271.

150. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of some new 5-benzylidene-1,3-thiazolidine-2,4-dione analogs as new class of α-glucosidase inhibitors / D.L.S. Nori, K.V.V.V. Satyanarayan, V.R. Avupati [et al.] // Eur. J. Chem. – 2014. – Vol. 5. – P. 144-149.
151. Novel rhodanine derivatives induce growth inhibition followed by apoptosis / B.T. Moorthy, S. Ravi, M. Srivastava [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20. – P. 6297-6301.
152. Synthesis and glycogen phosphorylase inhibitor activity of 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin derivatives / L. Juhász, T. Docsa, A. Brunyászki [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15. – P. 4048-4056.
153. Treadway J.L. Glycogen phosphorylase inhibitors for treatment of type 2 Diabetes Mellitus / J.L. Treadway, P. Mendys, D.J. Hoover // Expert Opin. Investig. Drugs. – 2001. – Vol. 10. – P. 439-454.
154. Synthesis and antihyperglycemic activity of novel 5-(naphthalenylsulfonyl)-2,4-thiazolidinediones / A. Zask, I. Jirkovsky, J.W. Nowicki, M.L. McCaleb // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 33. – P. 1418-1423.
155. Novel 5-(3-aryl-2-propynyl)-5-(arylsulfonyl)thiazolidine-2,4-diones as antihyperglycemic agents / J. Wrobel, Z. Li, A. Duetrich [et al.] // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. – P. 1084-1091.
156. Catalytic mechanism of aldose reductase studied by the combined potentials of quantum mechanics and molecular mechanics / Y.S. Lee, M. Hodoscek, B.R. Brooks, P.F. Kador // Biophysical Chemistry. – 1998. – Vol. 70. – P. 203-216.
157. Lee Y.S. Molecular modeling studies of the binding bodes of aldose reductase inhibitors at the active site of human aldose reductase / Y.S. Lee, C. Zhou, P.F. Kador // Bioorganic and Medical Chemistry. – 1998. – Vol. 6. – P. 1811-1819.

158. Kador P.F. Aldose reductase inhibitors: a potential new class for the pharmacological control of certain diabetic complications / P.F. Kador, J.H. Kinoshita, N.E. Sharpless // J. Med. Chem. – 1985. – Vol. 28, № 7. – P.841-849.
159. The Merck Index. 13th Edition Merck&CO., Inc. Whitehouse Station, J. – 2001. – 1818 p.
160. A new antioxydative vitamin B_6 analogue modulates pathophysiological cell proliferation and damage / A.J. Kesel, I. Sonnenbichler, K. Polborn [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 1999. – Vol. 7. – P. 359-367.
161. Identification of small-molecule inhibitors of interaction between the BH3 domain and Bcl-xl / A. Degterev, A. Lugovskoy, M. Cardone [et al.] // Nature Cell Biol. – 2001. – Vol. 3, № 2. – P. 173-182.
162. Photochemically enhanced binding of small molecules to the tumor necrosis factor receptor-1 inhibits the binding of TNF-α / P.H. Carter, P.A. Scherle, J.A. Muckelbauer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2001. – Vol. 98 , № 21. – P. 11879-11884.
163. Structure – activity relationship study of a novel necroptosis inhibitor, necrostatin-7 / W. Zheng, A. Degterev, E. Hsu [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18. – P. 4932-4935.
164. Discovery of small molecule integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonists as novel anticancer agents / R. Dayam, F. Aiello, J. Deng [et al.] // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49. – P. 4526-4534.
165. Cutshall N.S. Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP-1 / N.S. Cutshall, C. O'Day, M. Prezhdo // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. – P. 3374-3379.
166. Synthesis and evaluation of novel inhibitors of Pim-1 and Pim-2 protein kinases / Z. Xia, C. Knaak, J. Ma [et al.] // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52. – P. 74-86.

167. Murphy G.J. PPAR-γ agonists: therapeutic role in diabetes, inflammation and cancer / G.J. Murphy, J.C. Holder // Trends in Pharmacological Sciences. – 2000. – Vol. 21. – P. 469-474.
168. Pyrrolidine inhibitors of human cytosolic phospholipase A2 / K. Seno, T. Okuno, K. Nishi et al. // J. Med. Chem. – 2000. – Vol. 43, № 6. – P. 1040-1044.
169. Charlier C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflamatory drugs / C. Charlier, C. Mishaux // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2003. – Vol. 38. – P. 645-659.
170. Patent 5143929 USA. 2-Substituted thiazolidine, oxazolidine and imidazolidinone derivatives of fenamates as antiinflammatory agents / T. Bellioti, D. Boschelli, D. Connor, C. Kostlan. – Заявл. 09.05.91. – Опубл. 01.09.92 // Цит. по РЖХим. – 1993. – 2070П.
171. Синтез та протизапальна активність 3-арил-5-ариліден-2-тіоксотіазолідин-4-онів / О.М. Роман, І.О. Нєктєгаєв, В.Я. Горішній, Р.Б. Лесик // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 3. – С. 56-59.
172. Роман О.М. Синтез, перетворення та властивості 3,5-дизаміщених 4-тіазолідонів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / О.М. Роман. – Львів, 2003. – 20 с.
173. http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/default.htm
174. Chen L.F. Pathogens Resistant to Antibacterial Agents / L.F. Chen, T. Chopra, K.S. Kaye // Med. Clin. N. Am. – 2011. – Vol. 95. – P. 647-676.
175. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery / D.J. Payne, M.N. Gwynn, D.J. Holmes, D.L. Pompliano // Nature Reviews. Drug Discovery. – 2007. – Vol. 6, № 1. – P. 29-40.

176. Синтез и антимикробная активность соединений, содержащих в молекуле два тиазолидиновых цикла / Н.М. Туркевич, П.Н. Стеблюк, Е.В. Владзимирская, В.А. Здоренко // ХФЖ. – 1978. – № 11. – С. 60-64.
177. Здоренко В.А., Владзімірська О.В., Стеблюк П.М. Синтез антимікробних засобів – похідних α,γ-біс-(тіазолідиндіон-2,4-іл-3)-ацетону // Фармацевтичний журнал. – 1978. – №3. – С. 58-60.
178. Здоренко В.А., Владзімірська О.В. Ариліден- і гетериліденпохідні β,β'-біс-(тіазолідиндіон-2,4-іл-3)-диетилового ефіру // Фармацевтичний журнал. – 1977. – № 6. – С. 28-30.
179. Владзімірська О.В. Несиметричні похідні ізопропанолу, що містять в молекулах два тіазолідинові цикли / О.В. Владзімірська, В.І. Гнідець // Фармацевтичний журнал. – 1978. – № 2. – С. 87-88.
180. Владзімірська О.В. Синтез та властивості 2-окси-1,3-ди-(тіазолідиндіон-2',4'-іл-3')-пропану та його похідних / О.В. Владзімірська, В.І. Гнідець // Фармацевтичний журнал. – 1976. – № 5. – С. 33-36.
181. Benzylidene rhodanines as novel inhibitors of UDP-N-acetylmuramate/l-alanine ligase / Mui Mui Sim, Siew Bee Ng, A.D. Buss [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2002. – Vol. 12. – P. 697-699.
182. Синтез та вивчення антимікробної активності похідних азолідину з 2-(2-хлорбензилокси)-5-нітрофенільним фрагментом в молекулах / Р.Б. Лесик, Б.С. Зіменковський, Р.В. Куцик [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2003. – № 2. – С. 52-56.
183. Synthesis of new chalcone derivatives containing a rhodanine-3-acetic acid moiety with potential anti-bacterial activity / Z.H. Chen, C.J. Zheng, L. Sun, H.R. Piao / European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45. – P. 5739-5743.
184. Synthesis and antimicrobial evaluation of L-phenylalanine-derived C5-substituted rhodanine and chalcone derivatives containing thiobarbituric acid or

2-thioxo-4-thiazolidinone / X. Jin, C.J. Zheng, M.X. Song [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 56. – P. 203-209.

185. Synthesis and evaluation of the antimicrobial activities of 3-((5-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2-thioxothiazolidin-4-one derivatives / J.C. Liu, C.J. Zheng, M.X. Wang [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 74. – P. 405-410.
186. Synthesis of new chalcone derivatives bearing 2,4-thiazolidinedione and benzoic acid moieties as potential anti-bacterial agents / X.F. Liu, C.J. Zheng, L. Sun [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 46. – P. 3469-3473.
187. Synthesis of novel 1, 3-diaryl pyrazole derivatives bearing rhodanine-3-fatty acid moieties as potential antibacterial agents / L.L. Xu, C.J. Zheng, L. Sun [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 48. – P. 174-178.
188. Ge X. Chemical proteomics-based drug design: target and antitarget fishing with a catechol − rhodanine privileged scaffold for NAD(P)(H) binding proteins / X. Ge, B. Wakim, D.S. Sem // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51. – P. 4571-4580.
189. 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.
190. Efficient synthetic inhibitors of anthrax lethal factor / M. Forino, S. Johnson, T.Y. Wong [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102. – P. 9499-9504.
191. Novel small-molecule inhibitors of anthrax lethal factor identified by high-throughput screening / I.A. Schepetkin, A.I. Khlebnikov, L.N. Kirpotina, M.T. Quinn // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49. – P. 5232-5244.
192. Synthesis and in vitro evaluation of novel small molecule inhibitors of bacterial arylamine N-acetyltransferases (NATs) / E.W. Brooke, S.G. Davies, A.W.

Mulvaney [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13. – P. 2527-2530.

193. 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.
194. Soltero–Higgin M. Identification of inhibitors for UDP-galactopyranose mutase / M. Soltero–Higgin, E.E. Carlson, J.H. Phillips // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – Vol. 34. – P. 10532-10533.
195. First small molecular inhibitors of T. brucei dolicholphosphate mannose synthase (DPMS), a validated drug target in African sleeping sickness / T.K. Smith, B.L. Young, H. Denton [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 1749-1752.
196. Shukla I.S. Synthesis of 4-(5-substituted-arylidene-4-thiazolidinone-2-thione)-6,8-disubstituted-quinazolines as potential anti-helmintic agents / I.S. Shukla, R. Shukla // Indian Chem. Soc. – 1989. – Vol. 66, № 3. – P. 209-210.
197. Thiazolidinone CFTR inhibitor identified by high-throughput screening blocks cholera toxin-induced intestinal fluid secretion / T. Ma, J.R. Thiagarajah, H. Yang [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 110, № 11. – P. 1651-1658.
198. Зіменковський Б.С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Монографія / Б.С. Зіменковський, Р.Б. Лесик. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 106 с.
199. Fortin S. Advances in the development of hybrid anticancer drugs / S. Fortin, G. Berube // Expert Opin. Drug Discov. – 2013. – Vol. 8. – P. 1547-1577.
200. Gediya L.K. Promise and challenges in drug discovery and development of hybrid anticancer drugs / L.K. Gediya, V.C. Njar // Expert Opin. Drug Discov. – 2009. – Vol. 4. – P. 1099-1111.
201. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids / K. Nepali, S. Sharma, M. Sharma [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 77. – P. 422-487.

202. Лесик Р.Б. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідинонів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фарм. наук: 15.00.02 «Фармацевтична хімія та фармакогнозія» / Р.Б. Лесик. – Львів, 2005. – 39 с.
203. Chopra I. Approaches to antibacterial drug discovery / I. Chopra // Expert Opin. Investig. Drugs. – 1997. – Vol. 6. – P. 1019-1024.
204. Solomon V.R. Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach / V.R. Solomon, C. Hua, H. Lee // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18. – P. 1563-1572.
205. Yuan J. Unsaturated heterocyclic inhibitors of necroptosis / J. Yuan, C. Yuan, A. Degterev // PCT Int. Appl. – 2010. – WO 2010075290.
206. Mustelin T. VHR protein tyrosine phosphatase inhibitors, compositions and methods of use / T. Mustelin, L. Tautz // U.S. Pat. Appl. Publ. – 2009. – US20090105254.
207. Bao L. Pin1-modulating compounds and methods of use for the treatment of Pin1-associated diseases, including cancer / L. Bao, A, Kimzey // PCT Int. Appl. – 2004. – WO2004093803.
208. Ryder S. Compounds for modulating RNA-binding proteins and uses therefor / S. Ryder // PCT Int. Appl. – 2010. – WO2010151799.
209. Walensky L.D. Preparation of pyrazol-3-ones as activators of pro-apoptotic BAX / L.D. Walensky // PCT Int. Appl. – 2013. – WO2013055949.
210. Rhodanine carboxylic acids as novel inhibitors of histoneacetyltransferases / S.D. Furdas, S. Shekfeh, S. Kannan [et al.] // Med. Chem. Commun. – 2012. – Vol. 3. – P. 305-311.
211. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of dihydro-pyrazolyl-thiazolinone derivatives as potential COX-2 inhibitors / K.-M. Qiu, R. Yan, M. Xing [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2012. – Vol. 20. – P. 6648-6654.

212. Synthesis and biological evaluation of some thiazolylpyrazole derivatives as dual anti-inflammatory antimicrobial agents / A.A. Bekhit, H.T.Y. Fahmy, S.A.F. Rostom [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45. – P. 6027-6038.
213. 5-((1H-Pyrazol-4-yl)methylene)-2-thioxothiazolidin-4-one inhibitors of ADAMTS-5 / A.M. Gilbert, M.G. Bursavich, S. Lombardi [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17. – P. 1189-1192.
214. 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.
215. Rovnyak G.C. Mercaptoacyldehydropyrazole carboxylic acid derivatives / G.C. Rovnyak, N.J. Hopewell // U.S. Pat. Appl. Publ. – 1980. – US4211786.
216. Synthesis and evaluation of anticancer activity of 5-ylidene-4-aminothiazol-2(5H)-one derivatives / D. Kaminskyy, I. Subtel'na, B. Zimenkovsky [et al.] // Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 517-530.
217. Sheldrick G. A short history of SHELX / G. Sheldrick // Acta Cryst. Sect. A. – 2008. – Vol. 64. – P. 112-122.
218. Allen F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising / F.H. Allen // Acta Cryst. Sect. B. – 2002. – Vol. 58. – P. 380-388.
219. Typical interatomic distances: organic compounds / F.H. Allen, D.G. Watson, L. Brammer [et al.] // International Tables for Crystalography. – 2006. – Vol. C, Chapter 9.5. – P. 790-811.
220. Cremer D. A General Definition of Ring Puckering Coordinates / D. Cremer, J.A. Pople // J. Am. Chem. Soc. – 1975. – Vol. 97. – P. 1354-1358.
221. 5 - Ethoxymethylidene moiety as a useful tool for desing biologically active molecules among 4-thiazolidinone derivatives / S. Golota, Ya. Trufin, Ya. Shylych, G. Derkach [et al.] // Modern directions in chemistry, biology,

pharmacy and biotechnology. – Lviv: Lviv Polytechnic Publishing House, 2015. – P. 71-75.

222. Synthesis and study of antimicrobial properties of 5-R,R' aminometylene derivatives of thiazolidine-2,4-dione and 4-thioxothiazolidine-2-one / G.O. Derkach, S.M. Golota, V.V. Zasidko [et al.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2016. – Т. 14., № 3 (55). – С. 32-37.
223. Синтез та біологічна активність нових похідних 5-амінометилен-2-тіоксотіазолідин-4-онів / Г. Деркач, С. Голота, Я. Труфін [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2017. – № 2. – С. 5-11.
224. Синтез нових 5-метилідентіазолідинонів з піразоліновим фрагментом у молекулах / Г.О. Деркач, М.І. Лелюх, Д.Я. Гаврилюк [та ін.] // Збірник наукових праць XV наукової конференції «Львівські хімічні читання – 2015», 24-27 травня 2015 р.: матер. конф. – Львів: Львівський національний університет ім. Івана Франка, 2015. – С. 138.
225. Дослідження взаємодії 2-іміно-тіазолідин-4-ону з диметил-ацеталем N,N-диметилформаміду та тріетилортоформіатом / Г.О. Деркач, С.М. Голота, Я.О. Труфін [та ін.] // Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича, 12-13 квітня 2018р.: матер. конф. – Харків: НФаУ, 2018. – С. 43.
226. Xing Ch. Development of selective inhibitors for anti-apoptotic Bcl-2 proteins from BHI-1 / Ch. Xing, L. Wang, X.-H. Tang, Y.Y. Sham // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15, № 5. – P. 2167-2176.
227. Synthesis and bioactivity evaluation of rhodanine derivatives as potential anti-bacterial agents / M.-X, Song, C.-J. Zheng, X.-Q. Deng [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 54. – P. 403-412.
228. CrysAlis PRO, version 1.171.39.46; Rigaku Oxford Diffraction: Yarnton, U.K., 2018.

229. Chebanov V.A. Azaheterocycles Based on α,β-Unsaturated Carbonyls / V.A. Chebanov, S.M. Desenko, T.W. Gurley // Springer, 2008. – 212 p.
230. CrysAlis PRO, version 1.171.37.35; Rigaku Oxford Diffraction: Yarnton, U.K., 2014.
231. Stanovnik B. Synthesis of Heterocycles from Alkyl 3-(Dimethylamino)propenoates and Related Enaminones / B. Stanovnik, J. Svete // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104. – P. 2433-2480.
232. Svete J. Utilisation of chiral enaminones and azomethine imines in the synthesis of functionalized pyrazoles / J. Svete // ARKIVOC. – 2006. – (vii). – P. 35-56.
233. Negri G. Recent Development in Preparation Reactivity and Biological Activity of Enaminoketones and Enaminothiones and Their Utilization to Prepare Heterocyclic Compounds / G. Negri, C. Kascheres, A.J. Kascheres // J. Heterocyclic Chem. – 2004. – Vol. 41. – P. 461-491.
234. Isothiocoumarin-3-carboxylic acid derivatives: Synthesis, anticancer and antitrypanosomal activity evaluation / D. Kaminskyy, A. Kryshchyshyn, I. Nektegayev [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 75. – P. 57-66.
235. New 5-substituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ones: synthesis and anticancer evaluation / R. Lesyk, O. Vladzimirska, S. Holota [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2007. – Vol. 42. – P. 641-648.
236. Facile one-pot synthesis of 5-aryl/heterylidene-2-(2-hydroxyethyl- and 3-hydroxypropylamino)-thiazol-4-ones via catalytic aminolysis / S. Golota, I. Sydorenko, R. Surma [et al.] // Synth. Comm. – 2017. – Vol. 47. – P. 1071-1076.
237. Tables of Bond Lengths determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds / F.H. Allen, O. Kennard, D.G. Watson [et al.] // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1987. – Vol. 2. – S.1-19.
238. The Cambridge Structural Database / C.R. Groom, I.J. Bruno, M.P. Lightfoot [et al.] // Acta Cryst. – 2016. – B72. – P. 171-179.

239. 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.
240. Synthesis of 4-(2H-[1,2,4]-Triazol-5-ylsulfanyl)-1,2-dihydropyrazol-3-one via Ring-Switching Hydrazinolysis of 5-Ethoxymethylidenethiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-one / S. Holota, Ya. Shylych, H. Derkach [et al.] // Molbank. – 2018. – Vol. 4. – M1022.
241. Search for antibacterial and antifungal agents among 4-thiazolidinones and related heterocycles. Screening results and perspectives / S. Golota, Ya. Trufin, Ya. Shylych, G. Derkach [et al.] // 11th Annual Scientific Conference «Bridges in Life Sciences», 7-10 April, 2016: Program and Abstract. – Prague, Czech Republic, 2016. – P. 22.
242. Synthesis of new heterocycles based on the 1H-[1,2,4]triazole-3-thiol / S. Holota, H. Derkach, G. Semenciv [et al.] // 8th International Conference «Chemistry of nitrogen containing heterocycles» in memoriam of Prof. Valeriy Orlov, 12-16 November, 2018: Abstract book. – Kharkiv, 2018. – P. 90.
243. Design, Synthesis and Biological Evaluation of 3-Aryl-rhodanine Benzoic Acids as Anti-apoptotic Protein Bcl-2 Inhibitors / H. Fu, X. Hou, L. Wang [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2015. – Vol. 25. – P. 5265-5269.
244. Novel 2-Thioxothiazolidin-4-one Inhibitors of Bacterial MurD Ligase Targeting D-Glu- and Diphosphate-binding Sites / T. Tomašić, A. Kovač, M. Simčič [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 46. – P. 3964-3975.
245. Studies toward the structural optimization of novel thiazolylhydrazone-based potent antitrypanosomal agents / M.Z. Hernandes, M.M. Rabello, A.C.L. Leite [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18, № 22. – P. 7826-7835.
246. Desing and synthesis of potent anti-Trypanosoma cruzi agents new thiazoles derivatives which induce apoptotic parasite death / E.B. da Silva, D.A.O. E Silva, A.R. Oliveira [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 130. – P. 39-50.

247. Structural Design, Synthesis and Structure–Activity Relationships of Thiazolidinones with Enhanced Anti-Trypanosoma cruzi Activity / D.R.M. Moreira, A.C. Lima Leite, M.V.O. Cardoso [et al.] // ChemMedChem. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 177-188.
248. Steverding D. Trypanocidal activity of the proteasome inhibitor and anti-cancer drug bortezomib / D. Steverding, X. Wang / Parasit. Vectors – 2009. – Vol. 2, № 1. – P. 29.
249. Anti-trypanosomal activities of DNA topoisomerase inhibitors / A. Deterding, F. Dungey, K. Thompson, D. Steverding // Acta Tropica. – 2005. – Vol. 93, № 3. – P. 311-316.
250. Suramin: an anticancer drug with a unique mechanism of action / C.A. Stein, R.V. LaRocca, R. Thomas [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1989. – Vol. 7, № 4. – P. 499-508.
251. Meyskens F.L. Development of difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent / F.L. Meyskens, E.W. Gerner // Clin. Cancer Res. – 1999. – Vol. 5, № 5. – P. 945-951.
252. 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.
253. 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.
254. Grever M.R. The National Cancer Institute: Cancer drug discovery and development program / M.R. Grever, S.A. Schepartz, B.A. Chabner // Seminars in Oncology. – 1992. – Vol. 19, № 6. – P. 622-638.

255. Boyd M.R. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute in vitro anticancer drug discovery screen / M.R. Boyd, K.D. Paull // Drug Development Research. – 1995. – Vol. 34, № 2. – P. 91-109.
256. 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.
257. 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.
258. 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.
259. 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.
260. 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.
261. Display and analysis of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines: development of mean graph and COMPARE algorithm / K.D. Paull, R.H. Shoemaker, L. Hodes [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 1989. – Vol. 81, № 14. – P. 1088-1092.
262. Identification of novel antimitotic agents acting at the tubulin level by computer-assisted evaluation of differential cytotoxicity data / K.D. Paull, C.M. Lin, L. Malspeis [et al.] // Cancer Research. – 1992. – Vol. 52, № 14. – P. 3892-3900.

263. COMPARE: a web accessible tool for investigating mechanisms of cell growth inhibition / D.W. Zaharevitz, S.L. Holbeck, C. Bowerman [et al.] // Journal of Molecular Graphics and Modelling. – 2002. – Vol. 20, № 4. – P. 297-303.
264. http://dtp.nci.nih.gov/docs/compare/compare.html
265. Thornsberry C. Successful use of broth microdilution in susceptibility tests for methicillin-resistant (heteroresistant) staphylococci / C. Thornsberry, L.K. McDougal // J. Clin. Microbiol. – 1983. – Vol. 18, № 5. – P. 1084-1091.
266. Balouiri M. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review / M. Balouiri, M. Sadik, S.K. Ibnsouda // J. Pharm. Analysis. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 71-79.
267. The Alamar Blue asssay to determine drug sensitivity of African trypanosomes (*T.b. rhodesiense, T.b. gambiense*) in vitro / B. Raz, M. Iten, Y. Grether-Buhler [et al.] // Acta Tropica. – 1997. – Vol. 68. – P. 139-147.
268. Quantitative assessment of antimalarial activity in vitro by a semiautomated microdilution technique / R.E. Desjardins, C.J. Canfield, J.D.Haynes [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1979. – Vol. 16, № 6. – P. 710-718.
269. The use of AlamarBlue assay for quantitative analysis of viability, migration and invasion of choriocarcinoma cells / S. Al-Nasiry, N. Geusens, M. Hassens [et al.] // Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 22, № 5. – P. 1304-1309.
270. DTP Databases and Search Tools. https://dtp.cancer.gov/databases_tools/ data_search.htm, 2019 (accessed 1 November 2019).
271. Rostom S.A.F. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea(-thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems / S.A.F. Rostom // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – P. 6475-6485.
272. Conaghan P.G. A turbulent decade for NSAIDs: update on current concepts of classification, epidemiology, comparative efficacy and toxicity / P.G. Conaghan // Rheumatol Int. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 1491-1502.

273. Meek I.L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview of cardiovascular risks / I.L. Meek, M.A. Van de Laar, E.H. Vonkeman // Pharmaceuticals. – 2010. – Vol. 3, № 7. – P. 2146-2162.
274. Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from chestnut honey in rats / C. Nasuti, R. Gabbianelli, G. Falcioni, F. Cantalamessa // Nut. Res. – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 130-137.
275. Winter C.A. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiiflammatory drugs / C.A. Winter, E.A. Risley, G.W. Nuss // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1962. – Vol. 111. – P. 544-547.
276. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / О.В. Стефанов. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
277. Lee G. Sampling blood from the lateral tail vein of the rat / G. Lee, K.A. Goosens // J. Vis. Exp. – 2015. – Vol. 18, № 99. – e52766.
278. Bertolini A. Selective COX-2 inhibitors and dual acting anti-inflammatory drugs: critical remarks / A. Bertolini, A. Ottani, M. Sandrini // Curr. Med. Chem. – 2002. – Vol. 9, № 10. – P. 1033-1043.
279. 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.
280. Сидоров К.К. О класификации токсичности ядов при парэнтеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – 1973. – № 13. – С. 47-51.
281. Features of antimicrobial activity of some 5-aminomethylene-2-thioxo-4-thiazolidinones / S.M. Holota, G.O. Derkach, V.V. Zasidko [et al.] // Biopolymers and Cell. – 2019. – Vol. 35, № 5. – P. 371-380.

282. 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, I.L. Demchuk [et al.] // Biopolymers and Cell. – 2019. – Vol. 35, № 6. – P. 437-447.

Додаток А

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного університету
д. фарм. наук, професор
_____ А.Л. Загайко
"____" _____ 2018 року

Акт впровадження

1. **Назва пропозиції для впровадження:** "Спрямований пошуку сполук з протиракковою та протитрипаносомною активністю серед похідних 5-ен-2-тіоксо-4-тіазолідинону
2. **Установа, її адреса, виконавець:**

   1) Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька,2, 76000, Івано-Франківськ, Україна
   2) Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010 Львів-10, вул. Пекарська 69

   Г.О. Деркач, Р.Б. Лесик

3. **Джерела інформації**:

   Serhii Holota, Anna Kryshchyshyn, Halyna Derkach, Yaroslava Trufina, Inna Demchuk, Andrzej Gzella, Philippe Grellier, Roman Lesyk. Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity // Bioorganic Chemistry. –2019. –Vol. 86. –P. 126-136.

4. **Впроваджено:** кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, наукова робота, лекційний матеріал.
5. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2018 року
6. **Ефективність впровадження:** Оптимізація пошуку потенційних протиракових та протитрипаносомних засобів на основі опрацювання нових синтетичних підходів та даних високоефективного фармакологічного скринінгу, що дозволяє суттєво зменшити об'єми синтетичних робіт.
7. **Зауваження**: Немає.

"26" вересня 2018 року (протокол № 2)

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

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

Акт впровадження

1. **Назва пропозиції для впровадження:** "Спрямований пошук сполук з протимікробною та протигрибковою активністю серед похідних 5-ен-2-тіоксо-4-тіазолідинону"
2. **Установа, її адреса, виконавець:**

   1) Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька,2, 76000, Івано-Франківськ, Україна
   2) Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, 79010 Львів-10, вул. Пекарська 69

   Г.О. Деркач, Р.Б. Лесик

3. **Джерела інформації**:
   1. Деркач Г.О., Куцик Р.В., Лесик Р.Б., Голота С.М., Засідко В.В. (5Z)-5-[(4-Етилсульфанілсульфоніланіліно)метилен]-4-тіоксотіазолідин-2-он з високим рівнем протистафілококової і антикандидозної активності та спосіб його одержання // Патент №1118268. Заявл. 25.04.2016. Опубл.26.12.2018. Бюл. №24/2018.
   2. S. Golota, Ya. Trufin, Ya. Shylych, G. Derkach, R. Kutsyk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk. 5-Ethoxymenylidene moiety as a useful tool for design of biologically active molecules among 4-thiazolidinone derivatives // in "Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology" ed. Volodymyr Novikov, Lviv.: Lviv Polytechnic Publishing House, 2015, p. 71-75.
4. **Впроваджено:** кафедра органічної і біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, наукова робота, лекційний матеріал.
5. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2018 року
6. **Ефективність впровадження:** Оптимізація пошуку потенційних лікарських засобів на основі опрацювання нових синтетичних підходів та даних високоефективного фармакологічного скринінгу.
7. **Зауваження**: Немає.

"18" жовтня 2018 року

Відповідальний за впровадження:
Зав. кафедри органчної і біоорганічної хімії,
д. фарм. н., професор С. І. Коваленко